



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

11212



CIUDAD DE MEXICO

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL  
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION  
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA  
UNIDAD DEPARTAMENTAL DE ENSEÑANZA DE POSGRADO  
CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN  
DERMATOLOGIA

DEMODEX EN PACIENTES CON ACNÉ JUVENIL  
INFLAMATORIO Y NO INFLAMATORIO

TRABAJO DE INVESTIGACION  
CLINICO DESCRIPTIVO

PRESENTADO POR: DRA. CATIA RICHAUD MANIFACIO  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA



DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRÍGUEZ R.

DIRECTORES DE TESIS: DR. VIRGILIO SANTAMARÍA GONZÁLEZ  
DRA. MYRNA DEL C. RODRÍGUEZ ÁCAR

MEXICO

2004



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

**Demodex folliculorum en pacientes con acné juvenil  
inflamatorio y no inflamatorio**

**Dra. Catia Richaud Manifacio**



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

Vo. Bo.

**Dra. Obdulia Rodríguez R.**  
**Profesora Titular del Curso de Especialización  
en Dermatología**



Vo. Bo.

**Dr. Roberto Sánchez Ramírez**  
**Director de Enseñanza e Investigación**

DIRECCION DE EDUCACION  
E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE  
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL

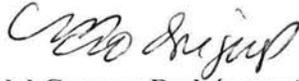
Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la  
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el  
contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Catia Richaud Manifacio

FECHA: 6 Mayo 2004

FIRMA:

Vo. Bo.



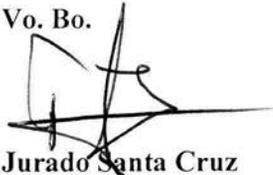
**Dra. Myrna del Carmen Rodríguez Acar**  
**Médico adscrito al CDP**

Vo. Bo.



**Dr. Virgilio Santamaría González**  
**Jefe de Investigación**

Vo. Bo.



**Dr. Fermín Jurado Santa Cruz**  
**Jefe de Enseñanza y Profesor Adjunto**

## DEDICATORIAS

### **A DIOS**

Por guiar mi camino con su luz siempre de la mano, y enseñarme que la verdad absoluta es el amor.

### **A MI MAMÁ**

Por darme la vida y enseñarme a caminar, y por ser el mejor ejemplo que me motiva para seguir adelante, siempre con la razón en la mente y el corazón en la mano.

### **A MI ESPOSO**

Por ser para mí lo mejor de cada día, la emoción de verte y escucharte; no sólo por el calor y la confianza que me das, sino por ser el hombre que admiro. Gracias por tu apoyo en cada paso de mi vida.

### **A MI HERMANA ÑUSTA**

Gracias Florecita porque no olvido que cuando lo necesité tu estuviste ahí para ayudarme, tu me impulsaste y me diste armas para pelear. siempre estaré agradecida.

### **A MIS AMIGAS**

Verónica Aguilera, Ivonne Figueroa, Alejandra Cervantes, Mónica Vences y Sandra Gutiérrez Z. Por compartir lo bueno y lo malo, lo fácil y lo difícil en estos años. Gracias también por su paciencia y por ignorar los malos ratos, haciendo aún mejor los buenos.

## **A G R A D E C I M I E N T O S**

### **A LA DRA. OBDULIA RODRÍGUEZ**

Porque siempre nos ha hecho sentir su cariño y apoyo para nosotros los residentes.  
Muchas gracias por sus enseñanzas.

### **AL DR. FERMÍN JURADO**

Por darme la oportunidad de realizar mi sueño de ser parte del Centro Dermatológico Pascua. Gracias por su colaboración para realizar este trabajo.

### **A LA DRA MYRNA RODRÍGUEZ**

Porque nunca hubo como respuesta un no; las múltiples ocasiones que me acerqué para resolver una duda o un problema, sabía que cuento con usted. Gracias por su paciencia y preocupación para realizar esta tesis.

**AL DR VIRGILIO SANTAMARÍA**

Por ser una persona accesible, sin complicaciones, amable y atento. Gracias por ayudarme en la realización de este trabajo.

**A LA DRA VIRGINIA MARTINEZ**

Por formar parte de mi formación, y por sentirla siempre cerca, dispuesta a ayudar con un gesto amable, por mi parte siento que cuento con usted. Muchas gracias.

**AL BIÓLOGO SAMUEL REYNOSO**

Aunque ya no está en este Centro Dermatológico, le agradezco su paciencia y ayuda para aclarar mis dudas en el "mundo de los Demodex".

**A GEOVANI RODRÍGUEZ Y ARLEN BRAVO**

Por estar siempre dispuestos a dar primer o un gesto amable y después su ayuda para aclarar mis dudas.

**AL ING. JOSÉ LUIS ANGELES**

Porque siempre ha tenido buena disposición de ayudar, aunque no siempre mucho tiempo, pues es muy aclamado por el personal. Sin su ayuda este trabajo no sería el mismo, muchas gracias.

**AL PERSONAL DEL CENTRO PASCUA**

Por ayudarme a captar pacientes para mi protocolo, sin su ayuda sería para mí más difícil este trabajo. Gracias Dra. Jiménez por su interés y atención para enviarme pacientes; también gracias a mis compañeros residentes, ustedes también son parte de este esfuerzo.

## INDICE

### Introducción :

Demodex folliculorum	
Antecedentes históricos . . . . .	5
Hábitat . . . . .	7
Prevalencia . . . . .	7
Características microbiológicas . . . . .	8
Morfología . . . . .	8
Identificación del Demodex. . . . .	9
Histología . . . . .	11
Asociaciones. . . . .	11
Tratamiento . . . . .	12
Acné juvenil . . . . .	13
Antecedentes históricos . . . . .	13
Clasificación . . . . .	14
Epidemiología . . . . .	17
Etiopatogenia . . . . .	18
Hipercornificación ductal . . . . .	19
Aumento en la producción del sebo . . . . .	21
Propionibacterium acnes e inflamación . . . . .	22
Factores que influyen en la patogenia . . . . .	24
Manifestaciones clínicas . . . . .	27
Histología del acné . . . . .	31
Diagnóstico diferencial . . . . .	33
Formas especiales . . . . .	35
Acné fulminans . . . . .	35
-Incidencia . . . . .	35
-Manifestaciones clínicas . . . . .	36
-Datos de laboratorio . . . . .	36
-Acné fulminans e isotretinoína . . . . .	37
-Asociaciones . . . . .	37

Acné conglobata . . . . .	38
Tratamiento . . . . .	40
Síndrome PAPA . . . . .	41
Síndrome SAHA . . . . .	41
Pruebas hormonales . . . . .	43
Tratamiento . . . . .	45
Síndrome SAPHO . . . . .	46
Síndrome X . . . . .	46
Pronóstico . . . . .	47
Tratamiento de acné . . . . .	47
Tratamiento tópico . . . . .	47
Tratamiento sistémico . . . . .	50
Otros tratamientos . . . . .	55
Composición lipídica de la piel	
Glándulas sebáceas . . . . .	57
Factores estimulantes de las glándulas . . . . .	59
Película lipídica . . . . .	62
Composición del sebo . . . . .	62
Secreción glandular de sebo . . . . .	63
<b>Protocolo de tesis</b>	
Justificación . . . . .	67
Planteamiento del problema . . . . .	67
Hipótesis . . . . .	67
Objetivos . . . . .	68
Material y métodos . . . . .	68
Diseño . . . . .	68
Población . . . . .	69
Tamaño de la muestra . . . . .	69
Criterios de inclusión . . . . .	69

Criterios de exclusión . . . . .	69
Descripción de la investigación . . . . .	70
Variables . . . . .	70
Criterios operativos . . . . .	71
Toma de la muestra . . . . .	72
Análisis estadístico . . . . .	74
Aspectos éticos . . . . .	76
Recursos . . . . .	76
Financiamiento . . . . .	77
Resultados . . . . .	78
Conclusiones . . . . .	94
Comentarios . . . . .	96
Fotografías . . . . .	99
Anexos . . . . .	102
<b>Bibliografía . . . . .</b>	<b>107</b>

# **MARCO TEÓRICO**

## INTRODUCCIÓN

### DEMODEX FOLLICULORUM

#### Antecedentes históricos<sup>1</sup>

El *Demodex folliculorum* fue descrito desde hace más de 100 años.

Henle /Berger	1841	Encuentran una población de ácaros en el contenido de cerumen.
Simon	1842	Publica ilustraciones describiendo las características morfológicas llamándolo "ácaro folicular".
Owen	1843	Le da el nombre de <i>Demodex</i> .
Raehlmann	1899	Asocia al <i>Demodex</i> con casos de blefaritis, describiendo las características clínicas.
Borrel	1908	Sugiere que son agentes transmisores de enfermedad.
Gmeiner	1908	Realiza una revisión de la incidencia y tratamiento del <i>Demodex</i> ; y un año después lo asocia con infecciones bacterianas.
Lawrence	1916	Asocia al <i>D. folliculorum</i> con erupciones cutáneas.
Hirts	1919	Realiza un estudio de todas las fases del ciclo biológico.
Chambers y Somerset	1925	Asocian la infestación de <i>Demodex</i> con lesiones cancerosas en la cara anterior del tórax.
Fuss	1933	Habla de una incidencia del 100% en la población y de la condición superficial del ácaro en la piel.
Beerman y Stokes	1934	Realizan una revisión completa del tema

		de los estudios originales y su asociación con rosácea.
Spickett	1961	Describe el ciclo vital del D folliculorum
Akbulatova	1966	Habla de condiciones estacionales que incrementan la población del ácaro.
Nutting	1965	Realiza reporte de casos del padecimiento por D. folliculorum.
Desch y Nutting	1972	Describen las diferencias morfológicas que presentan las especies de Demodex.
Grosshans y Green	1974	Realizan una revisión actualizada de las especies del ácaro.
Nutting y Green	1974	Hablan de la incidencia de las especies de Demodex en aborígenes australianos.
Desch y Nutting	1976	Revelan los sistemas anatómicos de los ácaros.

El *Demodex folliculorum* es un ectoparásito habitante de la unidad pilosebácea; su participación como causante de patología ha sido ampliamente discutida. Los desórdenes cutáneos relacionados con la infestación de *Demodex* incluyen: erupciones pápulo-pustulosas en piel cabelluda, rosácea, blefaritis, dermatitis perioral, foliculitis pustulosa y acné<sup>1,2</sup>.

Afecta, además del humano, a animales entre los que se incluyen: el perro (*Demodex canis*), gato (*D. cati*), caballo (*D. equi*), vaca (*D. bovis*), cerdo (*D. phylloides*), y oveja (*D. ovis*); esto significa que existe una predisposición genética con alteraciones de la inmunidad celular asociado con anomalías en la respuesta de células T.<sup>2</sup>

En humanos se han identificado dos especies: *Demodex folliculorum* y *Demodex brevis*, con una prevalencia aproximada al 100% en personas adultas, con una baja densidad, sin potencial patógeno.<sup>2</sup>

## Hábitat

Se localiza en el folículo piloso y en glándulas sebáceas de la piel de las alas de la nariz, labios, mentón y frente, entre el material del sebo contenido en el canal glandular en forma de comedón; se le considera uno de los parásitos más abundantes de la piel humana en las personas con piel seborreica. Generalmente parasita la piel normal de forma asintomática con una densidad menor o igual a 5 ácaros por centímetro cuadrado.<sup>3</sup> Se alimenta de células foliculares del estrato córneo de la piel. Su ciclo de vida es de 14.5 días. El *Demodex brevis* se puede encontrar en las glándulas sebáceas y en glándulas de Meibomio, es más frecuente en la nariz, conducto auditivo externo y en párpados, siendo más abundante en el inferior.<sup>4,5</sup>

## Prevalencia

No se ha estandarizado la densidad folicular normal del parásito; diversos autores dan a conocer resultados variables. Sengbush y colaboradores en 1986 encontraron al *Demodex folliculorum* en 54.9% de 370 individuos sanos<sup>3</sup>. Dominey<sup>1</sup> en 1989 y Sibenge<sup>6</sup> en 1992 encontraron colonización por *Demodex* en el 10% de las biopsias de superficie en población joven asintomática, como un hallazgo incidental. Gutiérrez<sup>3</sup> encontró al *Demodex folliculorum* en el 44% de 152 personas con piel sana, con número promedio de 6 ácaros por cm<sup>2</sup>. La densidad del ácaro es mayor en los pacientes con rosácea, Forton y colaboradores. encontraron una densidad promedio de 0.7 en pacientes sanos y 98% en pacientes con rosácea.<sup>5</sup>

En 1992 Zhao en un estudio multicéntrico donde participaron 150 clínicas de China, publica que el 90% de los pacientes con acné juvenil tienen colonización por *Demodex* y que el tratamiento de erradicación del ácaro ayuda a disminuir las lesiones inflamatorias y cicatrices residuales<sup>7</sup>.

En niños es poco probable encontrar Demodex debido a la baja producción de sebo en comparación con personas adultas. Kligman y Plewig<sup>61</sup> no observaron colonización de Demodex en pacientes con acné a pesar de tener estos una producción aumentada de sebo, representando una interrogante en estos casos. Existe aumento de la densidad de Demodex con la edad, lo cual se correlaciona con la cantidad de sebo en la piel, ya que es un ácaro lipofílico; predomina entre la cuarta y séptima décadas de la vida<sup>62</sup>. No se le encuentra en neonatos y no existe diferencias con respecto al sexo. Se ha observado que en primavera y verano existe incremento en la población del ácaro.<sup>2</sup>

#### Características microbiológicas

Es un metazoario relativamente grande perteneciente al phylum artropoda, clase Arácnida, orden acarino, superfamilia Demodicoidae. Es un artrópodo lipofílico<sup>5</sup>. Los ácaros de esta familia variedad hominis, son muy pequeños, microscópicos, miden entre 170 a 400 micras; su grosor es superior a las 50 micras. Las hembras son más grandes que los machos; el Demodex adulto puede recorrer de 7 a 8 mm en 30 minutos<sup>5</sup>

Cuando hay 6 o más ácaros por centímetro cuadrado puede desarrollarse metaplasia epitelial y distensión folicular. La obstrucción del folículo piloso por el Demodex favorece que se agreguen microorganismos que pueden causar una hipersensibilidad inmediata, producción de anticuerpos circulantes y una reacción inmune mediada por células.

#### Morfología

Ácaro largo, vermiforme, con forma de cilindro-cónico, mide poco más 350 Mm, el rostro es terminal con quelíceros cortos adaptados para perforar, con mayor amplitud en el área correspondiente a la porción del abdomen, que es largo y

estriado transversalmente, el adulto cuenta con cuatro pares de patas, formadas por tres segmentos cada una.<sup>5-10</sup>

Se localiza con la cabeza dirigida hacia adentro de la piel en el canal glandular. La copulación ocurre en la apertura folicular, las hembras depositan los huevecillos en forma de huso dentro de la glándula sebácea, tres días después forman larvas exápodos que se localizan en el conducto pilosebáceo, dando origen a la protoninfa que posteriormente se transforman en ninfas octópodos, y después en deutoninfa mudando de piel, avanza hacia la superficie cutánea; y finalmente se transforma en adulto con una nueva muda de piel. La hembra adulta después de la ovoposición se dirige a la desembocadura del conducto folicular donde 120 horas después muere bloqueando la apertura folicular.<sup>5</sup>

Suele encontrarse en piel de la frente, nariz, área periorbitaria, mejillas y cara anterior del tórax.<sup>1</sup>

#### Identificación de Demodex

La biopsia de superficie es un método no invasivo, por medio del cual es posible obtener una muestra de los componentes superficiales de la piel incluyendo el contenido del folículo piloso.<sup>5</sup> El material necesario incluye: microscopio con objetivo de aumento de 10x y 40x, cianoacrilato, acetona, laminillas portaobjetos, cubreobjetos, aceite de inmersión, algodón, y plumón indeleble. El procedimiento es el siguiente:<sup>5,9</sup>

Se limpia la superficie cutánea a estudiar con acetona con el fin de eliminar el manto lipídico, se trazan con un plumón permanente dos recuadros de 1cm<sup>2</sup> cada uno en una laminilla portaobjetos numerando cada recuadro (1 y 2), se coloca una gota de cianoacrilato en el primer recuadro y se presiona la laminilla fuertemente sobre la piel seleccionada durante 30 segundos, se despega la laminilla mediante tracción paralela a la superficie cutánea con la capa más superficial del estrato córneo adherida a ella. Se repite el procedimiento ahora en el recuadro No. 2. Se

busca la presencia de Demodex de la muestra obtenida en el segundo recuadro, colocando aceite de inmersión y cubreobjetos para su observación en microscopio de luz magnificando la muestra con lentes de 10 a 40x (fig. 1 y 2) contando el número de ácaros dentro del recuadro marcado y por último se hacen las anotaciones correspondientes registrando los datos del paciente estudiado.<sup>5</sup>



Figura 1.- Grupo de Demodex observados con lente de aumento 10x

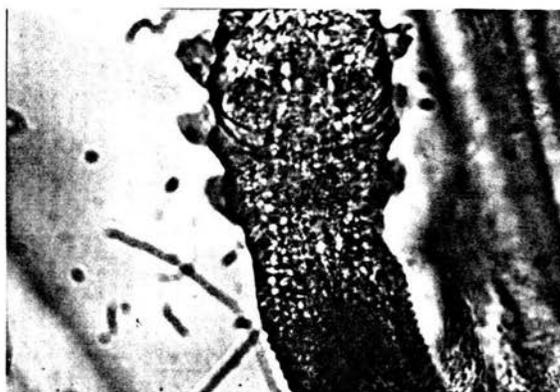


Figura 2.- Demodex folliculorum observado con lente de aumento 40x.

## Histología

En la biopsia de piel se observa el ácaro dentro de la unidad pilosebácea, además de dilatación del infundíbulo folicular, y un infiltrado linfocitario perifolicular y depósito de material eosinófilo alrededor del parásito; cuando los ácaros se encuentran en la dermis se observa una reacción granulomatosa tipo cuerpo extraño, puede haber necrosis alrededor del parásito. cuando los parásitos se encuentran obstruyendo los folículos se manifiesta como inflamación crónica.<sup>1,3</sup>

## Asociaciones

Se le ha asociado con padecimientos que cursan con alteraciones inmunológicas, como en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida en la cual se presenta como una variedad pápulo-nudular pruriginosa; y en otras condiciones como en niños con leucemia en tratamiento con quimioterapia. Existen factores que favorecen el aumento en el número de Demodex en la piel, los más frecuentes son el uso de cosméticos, cremas lubricantes, y esteroides tópicos y sistémicos.<sup>1,5,11,12</sup>

Se le ha relacionado también en la patogenia para la formación de pápulas o comedones del acné debido a la seborrea que presentan estos pacientes<sup>60</sup>, al ser el Demodex folliculorum un ácaro lipofílico; es importante corroborar esta asociación que podría contribuir en la formación de comedones e inflamación al encontrarse con una cantidad por arriba de lo normal, y por su localización en el folículo pilo-sebáceo, obstruyendo la salida del sebo, desencadenando una respuesta inflamatoria

En 1932 Ayers y Anderson demostraron mayor número de Demodex en pápulas, y pústulas en pacientes con rosácea. Se manifiesta con lesiones foliculares eritematosas en la cara con sensación de quemadura o prurito. Generalmente se

presenta en mujeres que utilizan cosméticos incluyendo cremas limpiadoras, pero que no acostumbran el lavado frecuente de la cara con agua y jabón<sup>11,12</sup>

La demodocidosis como causante de blefaritis fue descrita en 1930 como una entidad patológica con el nombre de pitiriasis folliculorum. Se sugiere que en los casos de sensación de irritación en párpados, se debe considerar la presencia de Demodex en estos pacientes.<sup>6</sup>

### Tratamiento

Se han utilizado numerosas sustancias para la erradicación del Demodex existen que, entre las que figuran el ácido salicílico, disulfuro de selenio, metronidazol, crotamitón, lindano, azufre, benzoato de bencilo, ungüento polisulfurado, ivermectina oral, permetrina tópica y retinoides orales y tópicos, con resultados variables.<sup>2</sup> La eritromicina no elimina al Demodex, aunque disminuye su densidad, probablemente por causar cambios en la composición del sebo al modificar la flora bacteriana.<sup>3</sup>

El metronidazol, más que un acaricida funciona como antiinflamatorio mediante mecanismos del metabolismo anaeróbico causa reducción química intracelular, inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos lo que ocasiona cambios en el microambiente del complejo pilosebáceo.<sup>5</sup>

## ACNE JUVENIL

Es una dermatosis multifactorial, caracterizada clínicamente por brotes de lesiones foliculares con formación de comedones, pápulas, pústulas y/o nódulos y quistes en áreas seboreicas de la piel; autolimitada.<sup>13</sup>

La enfermedad es capaz de producir lesiones inflamatorias en la unidad pilosebácea lo que produce alteraciones en el aspecto exterior del paciente, que pueden llegar a causar trastornos psíquicos, con problemas de interrelación personal con su medio ambiente.<sup>14,15</sup>

## ANTECEDENTES HISTORICOS

En sus inicios el acné fue conocido por Hipócrates como "lonthoi" que significa "crecimiento de la barba" relacionándolo con la etapa de la pubertad<sup>16</sup>

Los Romanos utilizan el término "varus", sin embargo se ha especulado que la palabra acné deriva del griego "akun", y del latín "akmee" que significa "pico de la vida"<sup>14</sup> ; posteriormente la pronunciación fue cambiando hasta llegar a formar la palabra acné. Cerca de Rodas, en Grecia se usó la palabra acné como nombre de mujer.<sup>17</sup>

En 1638 Riojano J. asocia al acné con los trastornos menstruales; Valsalva en 1707 lo incluye ya como una afección en la unidad pilosebácea. A inicios del siglo IX Thomas Bateman utiliza el término de acné y lo separa de la rosácea, recomienda el tratamiento con soluciones alcohólicas, azufre, mercurio e hidróxido de potasio, y reconoce el "punto negro" como lesión elemental del acné. En 1824 Samuel Plumbe reconoce al comedón como lesión primaria del acné, además señala ya una predisposición hereditaria.<sup>13,17,18</sup>

## CLASIFICACIÓN

Existen numerosas clasificaciones de acné, lo que hace difícil para los dermatólogos unificar criterios en los diferentes estudios realizados sobre el tema.

En 1931 Bloch R.<sup>19</sup> realiza una clasificación basada en técnicas de medición en grados, cuantificando el número de lesiones elementales del acné. Pillsbury y Colaboradores intentan sistematizar la clasificación en base a grados de severidad con escalas del I al IV de forma cualitativa, dependiendo del tipo de lesiones encontradas.<sup>17</sup> (tabla 1)

GRADO	LESIONES ELEMENTALES
I	Comedones y pápulas (acné comedónico)
II	Pápulas y pústulas superficiales
III	Pústulas profundas y nódulos
IV	Nódulos y quistes (acné nódulo-quístico)

Tabla 1. Clasificación de Pillsbury y Colaboradores

Kligman y Plewig realizan una clasificación etiológica del acné en 1976 en la que se incluye grupos: a) acné verdadero y b) dermatitis acneiforme.

En el acné verdadero hay afección de los folículos sebáceos, con formación de comedones que al romperse originan una gran variedad de lesiones inflamatorias (pápulas, pústulas, quistes); la dermatitis acneiforme incluye dos grupos: acné por contactantes externos y el acné por agentes físicos. Entre las dermatitis acneiforme está el grupo de erupciones secundario a drogas.<sup>17</sup> (Tabla 2)

Tipo de acné	Variedades
I.-Acnés verdaderos	a) acné vulgar: Comedónico, pápulo-pustular b) acné conglobata c) acné tropicalis d) acné fulminans e) acné explosivo de la postadolescencia f) acné mecánico g) acné de la espalda del hombre adulto h) acné por exceso de andrógenos i) foliculitis por Gram negativos j) acné premenstrual
II.-Dermatitis acneiforme	1.- Acné por contactantes externos a) acné cosmético b) acné pomada c) cloracné d) acné ocupacional por alquitranes y aceites e) acné detergicans (exceso de lavado) f) dermatosis acneiformes secundaria a fármacos: (yoduros, bromuros, isoniacida, esteroides tópicos y sistémicos)
	2.- Acné por agentes físicos a) enfermedad de Favre Racouchot b) radiaciones ionizantes (cobalto, rayos x) c) acné aestivalis o de Mallorca (por radiación UVA)

Tabla 2. Clasificación Etiológica de Kligman y Plewig:

En 1993 Kligman y Plewig establecen la clasificación cuantitativa para el acné vulgar, con la finalidad de obtener parámetros más objetivos cuando existe más de un observador para unificar criterios que faciliten el diagnóstico <sup>17</sup> (Tabla 3)

Grado	Lesiones no inflamatorias	Lesiones inflamatorias
	Comedones abiertos y cerrados	Pápulas, pústulas y quistes
I	<10	<10
II	10 a 25	10 a 20
III	26 a 50	21 a 30
IV	+ 50	+ 30

Tabla 3. Clasificación cuantitativa de Kligman y Plewig (1993)

El acné comedónico puede tener también diferentes grados de severidad ( no sólo el acné infamatorio), dependiendo del número como se observa en el cuadro anterior. Cuando se encuentran lesiones inflamatorias se habla de acné inflamatorio en ese momento, así se trate de solo una lesión inflamatoria.

En 1988 Piquero da a conocer una propuesta de clasificación similar a la de Kligman-Plewig donde sólo se cuantifican la lesiones activas. Se utilizan elementos más descriptivos y etiológicos de las lesiones, por ejemplo: acné comedónico grado II (cosmético) o acné pápulo-pustular grado III (androgénico)

En 1990 la Academia Americana de Dermatología convocó a un consenso reuniendo a expertos en el tema concluyendo que el acné de debe dividir en formas inflamatorias y no inflamatorias, siendo la no inflamatoria aquella en la que el paciente presenta solamente comedones abiertos o cerrados. En esta reunión se sugiere clasificar al acné en grados que van de leve moderado y severo. <sup>17</sup> (Tabla 4)

<b>Grado de severidad</b>	<b>Pápulas / pústulas</b>	<b>Quistes</b>
Leve	Pocas a varias	Ninguno
Moderado	Varias a muchas	Pocos a varios
Severo	Numerosas y/o extensas	Muchos

Tabla 4. Clasificación de la Academia Americana de Dermatología (1991)

Esta clasificación es cualitativa recomendada además por el Consenso Mexicano de Dermatología para el manejo del acné en la práctica clínica. De acuerdo al criterio del observador se determina el grado de severidad tomando en cuenta también la afección psicológica y social en cada paciente. Sin embargo para fines de investigación no es útil, ya que si participa más de un observador la determinación de la severidad varía y de esta forma no permite realizar comparaciones con otros estudios. Se recomienda en estos casos utilizar la clasificación cuantitativa de Kligman y Plewig.<sup>17-19</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

El acné vulgar o juvenil es la dermatosis más frecuente en la consulta dermatológica a nivel mundial, tanto en la institución pública como privada<sup>20</sup>. Se presenta en todo el mundo, aproximadamente el 85% de la población humana la padece en algún momento de su vida. No respeta raza, sexo o nivel socioeconómico. Afecta principalmente a las personas de raza blanca y su frecuencia es mas baja en japoneses<sup>15</sup>, predomina en adolescentes y adultos jóvenes<sup>13,14,21</sup>.

Codain y colaboradores encontraron una mayor incidencia de acné en la población de medios industrializados, sin embargo lo asocian únicamente a factores genéticos, además proponen que hay factores ambientales que influyen en su

presentación y la identificación de estos factores es útil para el manejo del acné en poblaciones occidentales.<sup>22</sup>

La incidencia del acné juvenil en la población mundial varía según la raza. En el Primer Consenso Mexicano de Dermatología para el acné realizado en 1991 en Cuernavaca, Morelos donde se encuestaron a 316 expertos se concluyó que el acné es la dermatosis más frecuente en la consulta privada ocupando el 59.24% de la consulta general y un 22.5% a nivel institucional.<sup>5</sup> En Estados Unidos la incidencia es mayor. Es ligeramente más frecuente en el varón en quien inicia alrededor de los 12 años de edad (en la mujer aparece en promedio a los 10 años). Las fases clínicas son variables, encontrándose con mayor actividad en la segunda década de la vida y disminuyendo en la tercera. No hay una edad establecida para el final de la presentación clínica del acné, sin embargo es poco frecuente observarlo después de los 25 años de edad, en general suele detenerse a los 22 años. El grado de severidad es variable y esto puede motivar más a los pacientes con acné inflamatorio para buscar atención dermatológica.<sup>13,14,17</sup>

El tipo de acné que se atiende con mayor frecuencia es el inflamatorio moderado, seguido por el acné inflamatorio leve según la clasificación de la Academia Americana de Dermatología, lo que corresponde con el grado I y II de acné inflamatorio de la clasificación de Kligman y Plewig<sup>17</sup>

## ETIOPATOGENIA

La etiología no está aún completamente establecida; lo que sí se ha corroborado es que participan un conjunto de factores entre sí para formar diferentes lesiones del acné, en donde diversos factores inciden sobre una estructura diana: el folículo pilosebáceo.

Existen cuatro eventos principales en el desarrollo del acné.<sup>13,22,23</sup>

- a) alteraciones de la queratinización folicular ( hiperqueratinización ductal)
- b) aumento en la producción del sebo

- c) proliferación de *Propionibacterium acnes*
- d) inflamación.<sup>15,18</sup>

Todas estas alteraciones son reguladas directa o indirectamente por los niveles de andrógenos producidos a nivel gonadal, adrenal y en los tejidos periféricos. Los cuatro factores actúan al mismo tiempo, dando como resultado las complicaciones inflamatorias del acné. Sin embargo, aún no se conoce cuál es el primer paso del proceso, ni porqué hay diferencias entre un paciente y otro. Probablemente el cambio primario es la alteración del patrón normal de queratinización del folículo, (hiperqueratosis); en consecuencia se obstruye la unidad pilosebácea con la subsecuente formación de la lesión básica del acné: el comedón.<sup>14,24</sup>

Como variante de este concepto etiopatogénico tradicional surge la teoría de la "Deficiencia primaria del ácido pantoténico". Es bien reconocido el papel crucial de esta vitamina en las diferentes vías metabólicas ya que interviene en la formación de la coenzima A y de la proteína transportadora de ácidos. El déficit del ácido pantoténico ocasiona trastornos en la biosíntesis y oxidación de ciertos ácidos grasos, lo que condiciona alteraciones en la piel como consecuencia de esta avitaminosis: hiperqueratosis, dermatitis, alopecia y encanecimiento prematuro. Debemos señalar que el ácido pantoténico se distribuye ampliamente en tejidos animales y vegetales(de ahí la denominación que se le ha dado, ya que en griego "pantos" significa "en todas partes"). Su carencia se considera una rareza debido a la abundancia de esta vitamina en los alimentos. Se sugiere que probablemente algunos pacientes con acné sufren de alteraciones en la absorción o en el metabolismo de esta sustancia<sup>24</sup>

### **Hipercornificación ductal**

Los pacientes con acné desarrollan una hiperqueratinización que se manifiesta clínicamente por comedones abiertos y cerrados. El origen de esto no es claro, aunque la hipótesis clásica se refiere al efecto androgénico que promueve la acción irritativa de los lípidos del sebo sobre el conducto folicular. Los cambios iniciales se observan en la zona infrainfundibular con un incremento en la

proliferación epitelial en donde las células de la capa córnea quedan adheridas entre sí sin poder desprenderse; la queratina se hace cada vez más densa y desorganizada y se incrementan los gránulos de queratohialina. Se produce así una hiperqueratosis de "retención" formándose un verdadero tapón córneo. Las paredes del infundíbulo terminan dilatándose y se constituye de esta forma la primera lesión del acné: el comedón cerrado o punto blanco. La hiperqueratosis también se aprecia a nivel de la desembocadura de la glándula sebácea. Esto trae como consecuencia la retención del sebo que progresivamente distiende el canal y la glándula. Si el canal termina cerrándose, la lesión se evidencia también como un comedón cerrado. La hipercornificación es favorecida por la persistencia de desmosomas o cuerpos desmosomales, aunque no está claro si los cambios son primarios o secundarios a este proceso.<sup>13, 25</sup>

El ácido linoleico es un ácido graso esencial, se obtiene de frutos secos (almendra, nuez, cacahuete), soya, aguacate y aceite de oliva; es un elemento estructural de las membranas celulares de la piel, ayuda a mantener íntegra la función de barrera epidérmica contra agua, tiene efecto antiinflamatorio y disminuye la fagocitosis, además mantiene en equilibrio la descamación. En animales de experimentación la disminución en la producción de ácido linoleico produce hipercornificación y disminución de la función de barrera epidérmica. En pacientes con acné se encuentra por debajo del 1% en la piel lo que hace al comedón más permeable a sustancias inflamatorias.<sup>17,26</sup>

El microcomedón precede a todas las lesiones del acné. Se le llama microcomedón al folículo obstruido que puede no verse distendido al momento de ser estudiado.<sup>13</sup>

### **Aumento en la producción del sebo**

En el acné juvenil está aumentada la producción de sebo a nivel glandular. En este incremento participan factores de tipo hormonal, bacteriano o "metabólico" <sup>12</sup> que estimulan a la glándula sebácea. El acné comienza en la pubertad como consecuencia de la estimulación androgénica. El aumento en la producción del sebo en el acné indica que cumple un papel importante en esta patología. Se ha comprobado que los ácidos grasos saturados tienen capacidad comedogénica. <sup>27</sup>

El sebo de pacientes con acné presenta niveles disminuídos de ácido linoleico. Esto favorece la hiperqueratosis folicular. También se presenta un aumento en la cantidad de escualeno y ésteres de cera, una disminución en algunos ácidos grasos libres y aumento de los triglicéridos en los lípidos de la superficie cutánea. <sup>15</sup>

Existen numerosos factores que confirman que el sebo desempeña un papel importante en la patogénesis del acné, entre ellos tenemos los siguientes: se puede producir acné en el período neonatal; que es cuando las glándulas sebáceas están bien desarrolladas; además el acné aparece en la pubertad que corresponde al momento de mayor estimulación sebácea, y puede ser controlado con estrógenos que son inhibidores de la glándula sebácea. <sup>26</sup>

Los ácidos grasos libres son la fracción del sebo más importante para la producción de la inflamación, sobre todo los de las cadenas C8-C14. Por las razones previamente citadas, se deduce que en períodos de producción excesiva de seborrea se exacerba el acné, aunque debemos recordar que existen pacientes con seborrea que no tienen acné. La presencia en grandes cantidades de ácidos grasos libres en la superficie cutánea se debe a la hidrólisis bacteriana de los triglicéridos. <sup>13</sup>

Durante la pubertad, y en respuesta a los andrógenos producidos en mayores cantidades en esta etapa, las glándulas sebáceas que estaban relativamente inactivas aumentan de tamaño y se vuelven más lobuladas, lo que trae consigo un

aumento en la producción de sebo, éste se vierte al exterior y explica el primer signo del acné: la seborrea. El sebo recién sintetizado contiene triglicéridos, escualeno y ésteres de cera. Se sabe que el *Propionibacterium acnes* y el *Staphylococcus epidermidis* a través de una lipasa hidrolizan los triglicéridos de este material sebáceo, convirtiéndolos en ácidos grasos libres<sup>2</sup>, los que junto con otras sustancias irritantes como el escualeno y el ácido oleico, favorecen la inflamación del canal folicular, por lo que éste responde a la inflamación produciendo hiperqueratosis. Los fagocitos al intentar limpiar la zona y los fibroblastos al repararla producen cicatrices.

### **Propionibacterium acnes e inflamación**

Desde el punto de vista del paciente las lesiones inflamadas son muy importantes. Es probable que sean consecuencia de mediadores biológicamente activos que se producen en el folículo piloso por el *P. acnes*.<sup>15</sup>

A medida que progresa la hiperqueratinización, aumenta la colonización ductal por *P. acnes* y *S. epidermidis*, ambos con actividad lipogénica. Los triglicéridos del sebo se hidrolizan a ácidos grasos libres, lo que contribuye a la hiperqueratosis, determinando un círculo vicioso en la formación de comedones.<sup>14</sup>

Diversos materiales exógenos son comedogénicos. Los más importantes son los ácidos grasos libres producidos por el *Propionibacterium acnes*, a pesar de esto el acné no se considera una enfermedad infecciosa.<sup>13,15</sup>

La incubación *in vitro* de glándulas sebáceas con *P. acnes* y *P. granulosum* ha demostrado que estos organismos tienen más actividad lipolítica que otras bacterias cutáneas y, además que el *P. granulosum* tiene más actividad que el *P. acnes*; pero al estar en mayor cantidad éste último es más importante para la producción de la lipólisis. Al ser capaz de producir enzimas como proteasas, hialuronidasas, lipasas, fosfatasa y una serie de factores quimiotácticos por activación de la cascada del complemento, contribuyen de manera importante a la formación del proceso inflamatorio<sup>14</sup>. Así, las diferentes enzimas pueden disolver

la pared del conducto; produciendo ciertos factores quimiotácticos (moléculas de bajo peso molecular que no requieren la activación) que escapan del folículo y atraen a los polimorfonucleares.

La inmunidad del huésped es un factor relevante para modular las alteraciones inflamatorias provocadas por microorganismos. Se han encontrado en pacientes con acné anticuerpos circulantes contra el *P. acnes* y depósito de C3 en la membrana basal de muchas unidades afectadas así como en los vasos sanguíneos de la dermis de pacientes con acné. Los estudios con inmunofluorescencia han demostrado que en las lesiones inflamatorias se produce inicialmente una activación de las vías clásica y alterna del complemento, causando reacciones inmunológicas tipo III y IV.<sup>28</sup>

Karvonen en 1995<sup>29</sup> reveló que los linfocitos implicados en la inmunidad celular ( T-helper y T-supresores ) no presentan alteraciones en número ni a nivel de los receptores en el acné. Los pacientes que presentan severas lesiones nodulares son portadores del HLA Cw6, revelando la importancia de los factores genéticos en las manifestaciones clínicas del acné<sup>29</sup>.

El *P. acnes* ejerce un importante efecto sobre la quimiotaxis de polimorfonucleares y mononucleares y es capaz de sintetizar sustancias "prostaglandina-like". Esto podría explicar la utilidad de algunos antiinflamatorios no esteroideos en el acné. La adolescencia y la aparición consecuente de la seborrea se asocian con un aumento significativo en la población de *P. acnes*, aunque esta enfermedad como señalamos anteriormente no se considera un problema infeccioso y no hay relación entre el número de bacterias contenidas en la piel y la severidad del acné. Probablemente es más importante el ambiente en el que se mueven las bacterias ( pH y tensión de oxígeno), que su número total para el desarrollo de las lesiones.

Cuando el material inflamatorio no se vierte al exterior ni es fagocitado, permanece enquistado en la dermis (lo que puede durar hasta años) formando los llamados quistes. También es importante señalar que en el comedón cerrado se crea un ambiente anaerobio dentro del folículo, favorecedor de una mayor proliferación del *Propionibacterium acnes*, que estimula la acción del complemento por la vía alterna, con producción de C3b el que a través de su actividad quimiotáctica sobre los polimorfonucleares atrae estas células al sitio de batalla, con la consecutiva liberación de enzimas lisosómicas, responsables en gran parte de las lesiones inflamatorias.

## FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PATOGENIA DEL ACNÉ

### **Factor hormonal**

Los andrógenos de origen gonadal o suprarrenal ejercen influencia sobre la secreción sebácea, controlando el tamaño de la glándula y la producción del sebo. Las personas carentes de andrógenos (prepúberes y eunucos) no padecen acné, esto es un dato que nos señala la importancia del papel de los andrógenos en la fisiopatogenia del acné <sup>14</sup>.

Los mecanismos por los cuales los andrógenos contribuyen a la génesis del acné son dos:

1.- Aumento en la actividad del eje hipotálamo-hipofisario, estimulando una mayor producción de andrógenos y por ende su llegada a la glándula sebácea lo que a su vez precipita una hiperplasia glandular.

2.- Incremento de la captación tisular androgénica debido a la mayor disponibilidad de la enzima 5-alfa-reductasa y otras isoenzimas, las cuales transforman la testosterona en un metabolito más potente: la dehidrotestosterona. <sup>30</sup>

Las glándulas sebáceas de las zonas acnéicas muestran *in vitro* una elevada actividad de la 5-alfa-reductasa. La estimulación glandular del sebo se debe a un aumento en la producción global de andrógenos, o a un incremento de andrógenos libres disponibles por la disminución de la globulina fijadora de hormonas sexuales; o bien por una excesiva respuesta local con una capacidad aumentada de los receptores intracelulares, citosólicos o nucleares.<sup>14</sup>

Los andrógenos se convierten en testosterona libre la cual penetra a las células glandulares sebáceas a través de la enzima 5-alfa-reductasa formando el metabolito activo dehidrotestosterona con acción sobre el ADN y ARN celular, formando el sebo el cual es liberado al exterior de las células glandulares (fig.3)  
26,31.

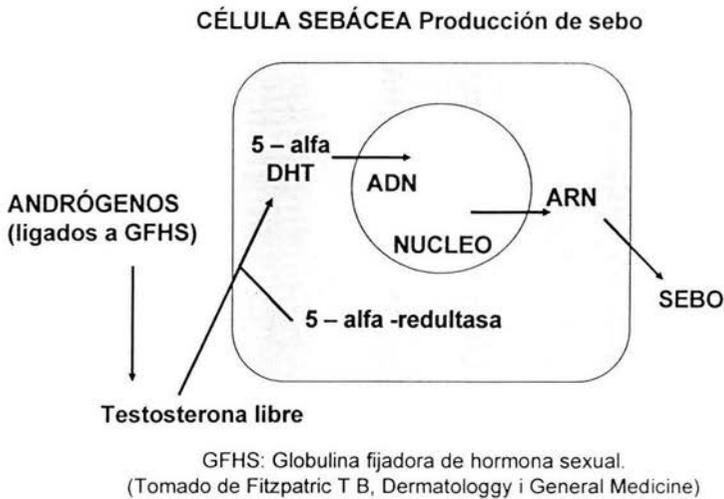


Figura 3.- Esquema que muestra la forma en que se produce el sebo dentro de la glándula sebácea.

La 3-alfa glucorónido de androstenodiol sérico, es precursora de andrógenos se convierte a nivel tisular en dihidrotestosterona, la cual es posteriormente metabolizada a 3-alfa glucorónido. La dihidrotestosterona es metabolizada en tejidos periféricos formando 3-alfa-glucorónido de androstenodiol (3-alfa-Adiol-G) el cual es secretado por las células. Se ha encontrado aumento de la 3-alfa-Adiol-G

en mujeres con estados hiperandrogénicos. En 1988 Lookingbiil realizó un estudio para determinar la relación de esta hormona con el acné y la densidad del pelo en piel cabelluda. Los resultados mostraron que la acción de los andrógenos se refleja en el aumento de la 3-alfa-Adiol-G formada en tejidos periféricos, este aumento tiene relación con la presencia de acné y la disminución en la densidad de cabello, sin tener correlación con el grado de severidad del acné en los pacientes estudiados.<sup>32</sup>

La deficiencia de zinc a nivel sistémico favorece la formación de seborrea, acné y alopecia. Con esta deficiencia de zinc se promueve la conversión de testosterona a dihidrotestosterona y se favorece la producción de sebo y ácidos grasos libres por la glándula sebácea<sup>33</sup>

### **Factor genético**

Los estudios raciales resaltan la importancia de los factores genéticos para determinar la susceptibilidad a desarrollar acné, lo cual se confirma con el alto grado de concordancia entre gemelos idénticos. El 45% de los pacientes con acné son hijos de personas que padecieron también dicha enfermedad.<sup>14</sup> El tipo de herencia se desconoce, pero se cree que es multifactorial. Numerosos estudios raciales y genéticos sugieren que existen factores hereditarios que juegan un importante papel aumentando la susceptibilidad para padecer acné, determinando así la severidad del mismo dentro de la misma familia.<sup>34</sup>

### **Factor dietético**

Se han implicado factores dietéticos (en forma tradicional) en la producción de acné<sup>35</sup>. En 1961 Andrews refiere que los pacientes con acné refieren una mayor ingesta de carbohidratos y lácteos que la población normal<sup>35</sup>; sin embargo no existe evidencia real de la participación de la dieta en el curso del acné en general.

## **Factor psicógeno**

En las pruebas de aplicación de neurotransmisores en la unidad pilosebácea como la adrenalina y la acetilcolina, no se modifica la producción del sebo, sin embargo los pacientes con acné refieren que en los períodos de estrés emocional existe un aumento en la producción de sebo, incrementando el número e intensidad de la lesiones en el acné, causando de forma secundaria mayor estrés emocional.<sup>35</sup>

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

El acné aparece más tempranamente en las mujeres que en los varones, esto se debe al inicio más precoz de la pubertad en el sexo femenino. Sin embargo en algunos casos desde los 8 o 9 años ya se pueden presentar algunos brotes; la edad de mayor incidencia y gravedad se presenta entre los 16 y 18 años en las mujeres y a los 18 o 19 años en los hombres.<sup>15</sup>

## **Topografía**

Las manifestaciones del acné vulgar predominan en áreas con mayor número de glándulas sebáceas, excepto en piel cabelluda. Afectan principalmente la cara, y cara anterior y posterior del tórax, en casos severos puede afectar el cuello, región lumbar y nalgas.<sup>14,21</sup>

El acné comedónico se inicia a nivel facial, siendo la frente y las mejillas las zonas más afectadas. Las lesiones a nivel nasogeniano son menos frecuentes.

## **Morfología**

El acné es una dermatosis de aspecto monomorfo polilesional, constituida por comedones abiertos y cerrados, pápulas, pústulas, quistes; cicatrices pigmentadas, atróficas, hipertróficas, e incluso cicatrices queloides.<sup>13,14,21</sup>

El comedón es la lesión esencial y típica del acné, sin su presencia no puede aceptarse este diagnóstico. Es una estructura formada por sebo producido por la glándula sebácea mezclado con queratina procedente de la zona superficial del folículo, melanina, estructuras bacterianas y en ocasiones rudimentos de pelo.<sup>14,25</sup>

Los comedones no son exclusivos de esta enfermedad ya que pueden observarse en otras afecciones como elaiocniosis, elastoidosis a quistes y comedones de Favre Racouchot y en nevus comedónicos.<sup>13,25</sup>

Esta lesión, que adopta una consistencia semidura, queda incrustada a la zona del canal excretor sebáceo, obstruyéndolo. Extraído por presión, muestra una morfología en "coma", con una zona más periférica o "cabeza" de coloración negruzca y una "cola" de color amarillento. Hasta hace algún tiempo la coloración negruzca de la cabeza del comedón se pensaba se debía a la oxidación de la queratina, aunque se ha comprobado que se debe a una auténtica pigmentación melánica.<sup>25</sup>

Los casos de "comedón cerrado", denominados por la escuela francesa "microquistes", (quizá sería más adecuado denominar "miniquistes"), son estructuras similares a los abiertos, con la diferencia de que el conducto excretor glandular queda cubierto por epitelio, es decir, no llega a "abrirse" al exterior. Por este motivo se visualizan como pápulas puntiformes de menos de 1 mm de diámetro cubiertas por una epidermis normal, sin ninguna reacción inflamatoria. Se pueden observar en cualquier zona facial, aunque son especialmente frecuentes en la zona peribucal.<sup>25</sup>

El número de comedones es muy variable, y para algunos autores<sup>14</sup> no guarda relación con la intensidad del proceso acnéico, en cambio para Kligman y Plewig<sup>17</sup> el número de comedones sí modifica el grado de intensidad, ya que puede causar importantes trastornos estéticos, y por lo tanto psíquicos en los pacientes.

Las lesiones inflamatorias varían desde pequeñas pápulas con un área periférica inflamatoria, hasta pústulas y grandes quistes fluctuantes. A nivel

histológico estas lesiones presentan un infiltrado inflamatorio en la dermis y dependiendo de la localización del infiltrado será el aspecto clínico resultante.<sup>13</sup>

Las pápulas son lesiones cuyo origen suele ser en un comedón cerrado previo y pueden adoptar una morfología inflamatoria rodeada de un halo eritematoso reaccional. Su tamaño varía entre 1 y 4 mm de diámetro, aún cuando el halo inflamatorio puede llegar hasta los 10 mm. La duración de estas formas inflamatorias es de una a tres semanas y pueden desaparecer o evolucionar hacia una pústula o un quiste. Estas lesiones se aprecian como elevaciones rojizas de aspecto cónico siendo ligeramente dolorosas a la palpación y tienen la característica de aparecer por brotes. Es frecuente que la pápula después de un cierto tiempo dé lugar a la aparición en su cúspide de un punto purulento, es decir, de lo que se ha denominado "pústula folicular superficial". Esta pústula es de corta duración (no más de tres días), después de los cuales se rompe y se deseca, desapareciendo también la pápula. Por otro lado, el contenido rico en ácidos grasos se vierte a la dermis y epidermis originando una intensa reacción inflamatoria que da lugar la formación de una nueva pústula.<sup>13</sup>

Otro hecho interesante es que si el paciente se traumatiza o "pellizca" las lesiones se favorece la presentación de los fenómenos que hemos mencionado previamente, sobre todo la inflamación de las mismas.

Utilizar el término quiste quizás no es adecuado, sin embargo se le ha dado este nombre por su semejanza con los verdaderos quistes epidérmicos inflamados, afortunadamente poco frecuentes. Pueden llegar a alcanzar varios centímetros de diámetro, con elevación sobre la superficie de la piel, y cuando son aspirados o abiertos quirúrgicamente dan salida a un contenido viscoso de olor muy característico, de color blanco amarillento, espeso, habitualmente estéril en contraposición a ciertas opiniones que sostienen una colonización por *Estafilococo dorado*.<sup>14</sup> (Fig. 4)



**Figura 4.- Paciente con acné inflamatorio, con lesiones quísticas de acné.**

A nivel histológico observamos que no son verdaderos quistes, sino tan sólo resultado de un foco inflamatorio perifolicular encapsulado y no una retención o inclusión epidérmica. Es excepcional que verdaderos quistes epidérmicos sean consecuencia de lesiones de acné.<sup>27</sup>

Todas las lesiones inflamatorias profundas (pústulas profundas, y quistes) al involucionar pueden dejar cicatrices .

Las cicatrices pueden ser profundas o superficiales; atróficas, hipertróficas o queloides; hipopigmentadas o hiperpigmentadas. Habitualmente se trata de cicatrices atróficas varioliformes, de 1 mm de diámetro o más y de carácter permanente. La atrofia de piel se manifiesta visualmente como una depresión en forma de "escalón".

Las cicatrices son lesiones residuales consecuencia de la destrucción y reparación de los tejidos. Más problemáticas por su carácter antiestético

permanente y por la dificultad terapéutica, son las cicatrices de tipo queloide (el nombre significa :“parecido a un cangrejo”), o hipertróficas, que pueden alcanzar varios centímetros de diámetro y medir más de 1 cm sobre la superficie cutánea. El color varía del rosado al rojo oscuro con hiperpigmentación. Son más frecuentes en zonas pre-torácicas y en la espalda a nivel de los hombros, aunque se observan también en la cara, especialmente a nivel del ángulo del maxilar inferior, y en el cuello.<sup>14</sup>

Los senos epiteliales son reconocidos como “túneles” o puentes dentro de la piel. Son lesiones crónicas no resolutivas, que implican un importante problema estético en estos pacientes; la corrección es básicamente quirúrgica.<sup>13</sup>

Con la acción de los tratamientos los pacientes van recuperando su autoestima, es importante aclarar las dudas de los pacientes referente a falsedades populares en el desarrollo del acné como son las relacionadas con la dieta, actividad sexual y procesos infecciosos.<sup>21</sup>

La seborrea es un exceso de secreción sebácea localizada principalmente en la zona centrofacial y mediotorácica. La piel se aprecia brillante, untuosa, con dilatación de los orificios de salida del folículo pilosebáceo. Aunque la piel de los pacientes con acné producen mayor cantidad de sebo que las personas con piel normal, la intensidad de la seborrea no siempre está en relación con la severidad del acné.<sup>14</sup>

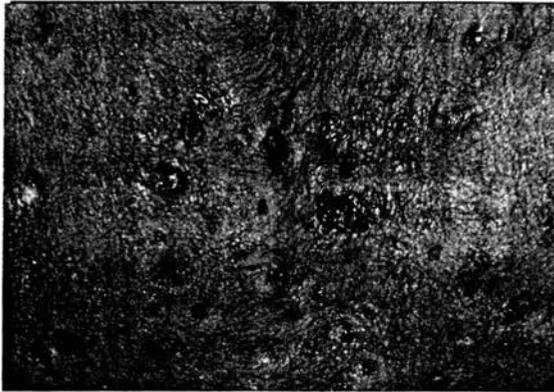
### **Histología del acné**

Las manifestaciones histológicas siempre corresponden con lo observado clínicamente; de este modo la seborrea se manifiesta por hipertrofia de las glándulas sebáceas. En la seborrea intensa, el aumento del tamaño de las glándulas sebáceas distorsiona la estructura normal del folículo. La obstrucción del folículo pilosebáceo por el aumento de queratina acumulada en forma concéntrica

lamina corresponde al comedón. Las glándulas sebáceas se atrofian y son reemplazadas por células epiteliales indiferenciadas. El comedón cerrado se diferencia del abierto en que el orificio folicular es estrecho y no está distendido.<sup>14</sup>

La ruptura de la pared del comedón corresponde a la formación de la pápula, con un infiltrado inflamatorio de neutrófilos en la dermis subyacente, con la subsecuente necrosis del epitelio. Pueden persistir restos de la pared del comedón. La pústula es un absceso perifolicular, con infiltrado linfohistiocitario con células gigantes de tipo cuerpo extraño.<sup>14</sup>

En la cicatriz reciente existe proliferación de fibroblastos, misma que va disminuyendo con el paso del tiempo. En las cicatrices hipertróficas y queloides se encuentran bandas gruesas de tejido colágeno hialinizado. (Fig. 5)



**Figura 5.- Cicatrices varioliformes en cara anterior de tórax en un paciente con acné.**

El diagnóstico es clínico tomando en cuenta la edad de inicio y la presencia de comedones abiertos y cerrados, pápulas, pústulas y quistes, así como su estado hormonal y factores externos como el uso de cremas lubricantes, esteroides sistémicos o tópicos y aplicación de productos cosméticos. No es necesario el estudio histopatológico para el diagnóstico del acné, éste sólo se realiza con fines de investigación.

### **Diagnóstico diferencial**

**Rosácea:** Es el diagnóstico diferencial más común, aparece en pacientes de mayor edad, no se observan comedones, ni origina cicatrices. Pueden observarse manifestaciones tanto de acné como de rosácea en un mismo paciente, aunque esto es raro. En la rosácea existe afectación ocular. Respeta el tronco.

**Quistes de millium:** Pueden confundirse con comedones cerrados, predominan en la zona infraorbitaria, son más blancos y pueden presentarse en pacientes con acné en forma independiente. (Fig. 6)



**Figura 6.- Paciente joven con rosácea.**

**Verrugas planas:** Pueden ser una causa de confusión cuando se presentan en la cara. Sin embargo la morfología característica de las mismas, y el no observar comedones orienta hacia el diagnóstico.

**Deficiencia de zinc:** Puede originar una erupción pápulo-pustulosa intensa; se ha descrito en algunos casos de alimentación parenteral prolongada.<sup>15</sup>

Dermatitis perioral: Es más frecuente en mujeres y por el uso de esteroides tópicos. No existen comedones; aparecen pápulas eritematosas en la región perioral. (Fig. 7)



**Figura 7.- Paciente del sexo femenino con dermatitis perioral.**

Mientras que se ha dedicado considerable atención a la evolución del acné, no existen estudios que expliquen con exactitud cómo se resuelve. Esto no tiene relación con la producción de sebo, y no se ha publicado ningún trabajo sobre la resolución de la hiperqueratosis ductal.<sup>15</sup>

## **FORMAS ESPECIALES DE ACNÉ**

### **ACNÉ FULMINANS**

El acné fulminans es una presentación grave, poco frecuente de acné que predomina en varones jóvenes, caracterizada por la aparición repentina de lesiones ulcerativas, costrosas y dolorosas, con gran componente inflamatorio, que se presenta en la cara, pecho y espalda, acompañada de fiebre y mal estado general; en la mitad de los casos cursa con artralgias y a nivel sanguíneo se reporta una elevada leucocitosis. Responde bien a tratamiento esteroideo y a dosis bajas con isotretinoína.<sup>36</sup>

La etiología se desconoce, se le ha relacionado con factores hormonales, genéticos, infecciosos e inmunológicos por su posible presentación junto con otros trastornos.

En 1971 Kelly y Burns<sup>37</sup> establecieron cinco criterios para su diagnóstico:

- a) Inicio brusco
- b) Ulceración intensa sin formación de quistes
- c) Estado clínico "tóxico", con fiebre y poliartralgias
- d) Fallo en la respuesta terapéutica al tratamiento antimicrobiano convencional
- e) Respuesta favorable a la terapia esteroidea<sup>37</sup>

### **Incidencia**

Esta variante es poco frecuente, sólo se ha comunicado en personas de raza blanca; es un proceso casi exclusivo de varones entre los 13 y 16 años de edad. Existen casos desencadenados por el uso de isotretinoína oral a dosis elevadas, siendo esto más frecuente en mujeres entre los 20 y 30 años de edad.

### **Manifestaciones clínicas**

Afecta a varones con manifestaciones de acné leve a moderado, de aproximadamente un año de evolución. Los pacientes de manera brusca sufren empeoramiento del acné en un lapso de dos a seis semanas, apareciendo lesiones pustulosas sobre una base eritematosa, formando abscesos con supuración y formación de costras hemorrágicas.<sup>37</sup>

En los casos desencadenados por isotretinoína raramente aparecen lesiones quísticas y ulceraciones. Predomina en hombros, pecho y espalda, y con menor frecuencia afecta la cara. Existen algunos casos con pústulas asépticas en palmas y piel cabelluda. Respeta región lateral de tronco y axilas. El paciente adopta una postura antiálgica con la espalda y hombros encorvados. Las manifestaciones clínicas se acompañan de afección sistémica, con fiebre elevada, pérdida de peso, astenia, anorexia y poliartalgias asimétricas de grandes articulaciones. Puede haber adenopatía.

### **Datos de laboratorio**

Se reporta leucocitosis marcada, que incluso se ha descrito como una reacción leucemoide. Se elevan la velocidad de sedimentación globular, la proteína C reactiva, fibrinógeno y la alfa-2 globulina. Puede haber anemia normo o hipocrómica y hematuria microscópica. En cultivos de las lesiones se han encontrado *P. acnes*, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *Proteus*, etc, sin embargo no se les ha relacionado como factores etiológicos y se piensa que su presencia es solo un hallazgo secundario.

Los estudios inmunológicos suelen resultar normales o en algunos casos estar ligeramente alterados (quimiotaxis, fagocitosis y movilidad de neutrófilos); algunos pacientes presentan anergia a varios antígenos bacterianos, sin embargo no es la

regla en todos. Posiblemente participa la inmunidad mediada por células de manera conjunta con otros factores no bien definidos actualmente.

Se ha postulado que la testosterona puede causar aumento tanto en la producción del sebo como en la población de *P. Acnes*, favoreciendo una reacción inmunitaria. Además, es importante recordar que predomina en varones.

### **Acné fulminans e isotretinoína**

Una complicación esperada en el tratamiento del acné es el empeoramiento del cuadro en las primeras semanas, con alteraciones inflamatorias importantes que pueden prevenirse con el uso de antiinflamatorios; estos casos graves pueden plantear un diagnóstico diferencial con el acné fulminans, donde se activan respuestas inmunológicas incapaces de fagocitar de manera adecuada al *P. acnes* al estar expuesto en la dermis, originando una respuesta de tipo III, en la que el antígeno es *Propionibacterium acnes*, con formación de inmunocomplejos, responsables de la sintomatología general, con la posterior ruptura del folículo por acción de la isotretinoína.<sup>37</sup>

#### Asociaciones del acné fulminans

- a) Reacciones leucemoides con médula ósea hipereactiva
- b) Hematuria microscópica como signo de nefropatía
- c) Eritema nudoso
- d) Esplenomegalia dolorosa o hepatoesplenomegalia
- e) Mialgias
- f) Artralgias, artritis
- g) Lesiones osteolíticas
- h) Enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal
- i) Dermatitis atópica
- j) Artritis reumatoide juvenil

- k) Síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis, osteítis)
- l) Hiperplasia adrenal congénita
- m) Pioderma gangrenoso
- n) Epiescleritis
- o) Síndrome mielodisplásico

La inmunidad específica contra *Propionibacterium acnes* está aumentada, con un mayor estímulo para el desarrollo del acné. Existe una buena correlación entre la intensidad del acné inflamatorio y el valor de anticuerpos circulantes contra *P. acnes*, probablemente como respuesta a una reacción de superantígeno.

### **ACNÉ CONGLOBATA**

El acné conglobata<sup>38</sup> (AC) afecta principalmente cara, pecho, hombros, espalda, región glútea, y raíces de las extremidades; es una forma rara y severa de acné; se caracteriza por la presencia de lesiones inflamatorias, abscesos interconectados y cicatrices irregulares (atróficas, queloides), produciendo grandes trastornos en la apariencia del paciente, con marcada desfiguración. Los comedones pueden ser escasos, y los quistes pueden llegar a tener un gran tamaño y persistir por tiempo variable hasta la cuarta década de la vida; llegan a drenar material de mal olor. Suele empezar en la pubertad, aumentando de severidad gradualmente. Se pueden formar úlceras que van creciendo radialmente con curación central, dejando una cicatrización característica.<sup>39</sup> Un rasgo característico de la enfermedad es la presentación de comedones en pares o en grupos, especialmente en la región superior de brazos y nalgas.

Las causas primarias de acné conglobata se desconocen. El cariotipo XXY puede ser el responsable de las formas severas de acné conglobata.

La asociación de esta enfermedad con antígeno del leucocito humano específico (HLA) y el fenotipo aún no ha sido probada. En la literatura sólo se cuenta con escasos reportes.<sup>40</sup>

En la etiología de esta variante de acné participan la reactividad a la presencia de P. acnes, exposición a hidrocarburos aromáticos o ingestión de alógenos (medicación tiroidea, agentes hipnóticos) lo cual puede activar el cuadro de acné conglobata en un individuo genéticamente predispuesto. Otros factores que pueden inducir el cuadro, incluyen aumento de hormonas andrógenas (tumores productores de andrógenos) e ingesta de esteroides.<sup>41,42</sup>

Epidemiología: El acné conglobata es una enfermedad de presentación rara en el mundo. Afecta más frecuentemente a varones; inicia entre los 18 y 30 años de edad, aunque en niños también se puede presentar. (fig. 8)



**Figura 8.- Fotografía de paciente con acné conglobata.**

(Cortesía del Dr. Virgilio Santamaría)

Morbilidad: Puede producir marcada desfiguración, con presencia de cicatrices severas con deterioro psicológico y problemas de relación interpersonal,

excluyéndose gradualmente el paciente de la vida social; además se acompaña de ansiedad y depresión.<sup>41</sup>

Asociaciones: Hidradenitis supurativa, pioderma gangrenoso, glomerulonefritis, artritis seronegativa, alteraciones músculo-esqueléticas (mialgias, artralgias, artritis, hiperostosis), amiloidosis renal, uveítis anterior.<sup>43-46</sup>

Es común aislar de las lesiones supurativas al Estafilococo coagulasa positivo además del Propionibacterium acnes.<sup>25</sup>

### **Tratamiento del acné conglobata**

La terapia de elección para el AC es la isotretinoína a dosis de 0.5 – 1 mg/kg/día durante 4 a 6 meses completando la dosis acumulativa de 120 a 150mg/kg. Cuando existen síntomas sistémicos evidentes puede ser benéfico el uso simultáneo de esteroides sistémicos como prednisona 1 mg /kg/día durante 2 a 4 semanas. Otra alternativa es incluir tetraciclina oral 2 gr/día, o eritromicina 2 gr/día. En los casos resistentes a tratamiento se puede ofrecer dapsona 50-150mg/día. La roxitromicina inhibe el crecimiento bacteriano bloqueando la disociación del ARN de transferencia, la dosis en el adulto es de 150-300 mg vía oral por 4 a 6 semanas; la claritromicina también puede utilizarse a dosis de 250 a 500 mg vía oral por el mismo tiempo. Se puede realizar drenaje quirúrgico de los abscesos y quistes. No debemos olvidar que como parte del tratamiento se debe incluir apoyo psicológico.<sup>47-49</sup>

El fracaso para reconocer y tratar el AC favorece la gradual y considerable desfiguración del paciente. Se deben anticipar trastornos suicidas, y dar un adecuado manejo al medio psicosocial que rodea al enfermo.

## **SÍNDROME PAPA**

A la coexistencia de acné con pioderma gangrenoso y artritis piógena se le denomina síndrome PAPA <sup>17</sup>. Esta tríada de manifestaciones inflamatorias se ha reportado en pacientes con antecedentes familiares hasta de una tercera generación, con transmisión autosómica dominante <sup>39,50</sup>

En el síndrome PAPA existe alteración en el brazo largo del cromosoma 15, con una herencia de penetrancia completa. El análisis de los eventos de recombinación del haplotipo sugieren que los tres desórdenes encontrados en este síndrome pueden compartir una etiología genética. <sup>50,42</sup>

## **SÍNDROME SAHA**

El síndrome SAHA fue descrito en 1982 por primera vez por Orfanos <sup>30</sup> como "hiperandrogenismo de tipo constitucional". Se refiere a la presencia de: seborrea, acné, hirsutismo y alopecia difusa. Las mujeres con síndrome de SAHA pueden presentar el cuadro clínico como manifestación secundaria al aumento de los niveles séricos de andrógenos, en estas pacientes se encuentran niveles elevados de dihidrotestosterona en el tejido cutáneo y en el folículo piloso; o bien puede ser secundario a una hiperreacción en los receptores de andrógenos en la unidad pilosebácea. El hiperandrogenismo es el resultado de alteraciones hipofisarias que estimulan a distancia a la unidad folículo-sebácea, o por alteraciones ováricas como quistes o tumores secretores de andrógenos. <sup>21,51</sup>

Se presenta en mujeres mayores de 20 años de edad, con acné pustuloso y quístico, acompañado de trastornos menstruales leves. Se ha establecido un SAHA ovárico caracterizado por acné inflamatorio severo, ciclos menstruales cortos, hirsutismo, seborrea, alopecia; elevación de andrógenos periféricos a

expensas de un aumento de la actividad de la 5-alfa-reductasa. También puede ser causado por un hiperandrogenismo central a expensas del ovario; está regido por el eje hipotálamo-hipofisario-ovario; o a nivel suprarrenal y se caracteriza por elevación de hidroepiandrosterona, sin aumento periférico cuantificable de andrógenos en sangre.<sup>30</sup>

La hipertricosis no debe ser confundida con el hirsutismo, a este último se le define como la presencia excesiva de pelo terminal en sitios andrógeno-sensibles con patrón androide; la hipertricosis se localiza en sitios no andrógeno-dependientes. Ésta puede coexistir con anorexia nerviosa, hipotiroidismo, dermatomiositis, y se puede presentar en personas en tratamiento con minoxidil y ciclosporina.<sup>21</sup>

El hiperandrogenismo ovárico funcional o síndrome de ovarios poliquísticos, resulta ser uno de los síndromes más frecuentes en las mujeres en edad fértil. Se refiere a una entidad con anomalías endocrino-metabólicas, cuya característica principal es la presencia de hiperandrogenismo asociado a oligoanovulación crónica y, a diferencia con el síndrome de SAHA, sin causa suprarrenal o hipofisaria (Tabla 5).<sup>33</sup>

Origen	Elevación de:
Ovarios	Androstenodiona Testosterona
Suprarrenales	DEA-sulfato 17-OH-progesterona
Hipófisis	Prolactina
5-alfa-reductasa	Andioles

Tabla 5.- Parámetros bioquímicos para el diagnóstico de androgenización:<sup>33</sup>

## **Pruebas hormonales**

Todas las determinaciones hormonales, salvo las de prolactina y hormonas tiroideas, deben realizarse en fase folicular precoz para que los resultados sean más fidedignos. Si los datos clínicos sugieren la presencia de un síndrome de Cushing, se determinarán también el cortisol en orina de 24 horas y el cortisol sérico tras supresión con dexametasona.

**Testosterona total y libre.** En la mujer normal, la testosterona circulante procede del ovario y de la conversión periférica de andrógenos ováricos y suprarrenales (androstenediona); una muy escasa cantidad de testosterona procede directamente de la glándula suprarrenal. Por lo tanto, está aumentada en la mayor parte de los casos de hirsutismo, independientemente de su etiología, pero cuando ésta es ovárica, predomina la elevación de testosterona sobre los andrógenos de origen suprarrenal, como el sulfato de deshidroepiandrosterona. Valores superiores a 3 ng/dl (T total) o 200 ng/dl (T libre) son indicativos de neoplasia. La superioridad de la determinación de testosterona libre radica en que la total depende de los niveles de proteína transportadora.

**Delta – 4 – androstenediona.** Procede del ovario y la glándula suprarrenal. Es la principal hormona precursora de la testosterona.

**Gonadotrofinas (FSH y LH).** En el síndrome de ovarios poliquísticos, el cociente LH/FSH es generalmente mayor de 2.5 (normalmente debe ser menor).

**17-hidroxi-progesterona.** Elevada en los casos de déficit de 21-hidroxilasa. En las deficiencias parciales, la 17-OH-progesterona se encuentra en un nivel basal normal o en el límite alto de la normalidad, puede ser necesaria una prueba de estimulación con la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) para evidenciar el patrón hormonal característico.<sup>15</sup>

**Estradiol y destrona.** El estradiol es secretado fundamentalmente en el ovario. La estrona se produce sobre todo a partir de la androstenodiona en el tejido adiposo. Los estrógenos aumentan como resultado del exceso de andrógenos o de su conversión a estrógenos y también como consecuencia de la acción de algunos tumores ováricos.<sup>26</sup>

**Sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEA-S).** Esta determinación ha desplazado a la medida de 17-cetosteroides en orina, mucho más laboriosa. Su elevación es frecuente en las mujeres con hirsutismo, pero si sus valores son superiores a 400 ug/dl ello indica secreción androgénica por las adrenales, como en la hiperplasia suprarrenal congénita, y más de 800 ug/dl es propio de tumores suprarrenales.<sup>26</sup>

**Prolactina y hormonas tiroideas (TSH y T4 libre).** Permiten descartar a la hiperprolactinemia y disfunción tiroidea, respectivamente.<sup>15</sup>

**Testosterona y DHEA-S tras supresión con dexametasona.** Puede ser útil en el diagnóstico diferencial entre el hiperandrogenismo de origen ovárico y el suprarrenal.

**Ecografía ovárica.** Clásicamente, el síndrome de ovarios poliquísticos se caracterizaba por la presencia de ovarios grandes, con múltiples quistes en su superficie, estroma abundante, degeneración de la granulosa y cápsula gruesa, sin embargo, se ha demostrado que esta misma morfología puede encontrarse en mujeres normales y que, por otra parte, los ovarios poliquísticos pueden ser ecográficamente normales. La ecografía permite también descubrir otros tumores ováricos.<sup>15</sup>

## **Tratamiento del síndrome SAHA**

El tratamiento en el síndrome de SAHA incluye: progestágenos orales, retinoides y/o antibióticos sistémicos o tópicos. Para tratar el hirsutismo se pueden aplicar terapias físicas como:

-Decoloración: Se intenta suprimir parcial o totalmente el pigmento del pelo, cosméticamente aceptable en mujeres de piel clara. El ingrediente activo es el peróxido de hidrógeno al 6%.

-Rasurado : Medio no aceptado por la mayoría, por su efecto irritativo secundario.

-Electrolisis: Con esta modalidad el 50% del cabello vuelve a crecer. El sistema coagula el área del bulbo piloso. Se inserta una aguja que sigue el recorrido del folículo, y se aplica estímulo con débil voltaje.

-Depilación con Pinza: Método doloroso y apto sólo para zonas con escaso pelo.

-Depilación con cera: Procedimiento eficaz para el labio superior, requiere que el pelo tenga una longitud mínima de 1 mm.

-Depilación con sustancias químicas: Sustancias que reducen los puentes de disulfuro de la corteza del tallo piloso (tioglicolato de calcio). Se deja actuar entre 5 – 15 min.

-Depilación con láser: El láser y los sistemas de luz intensa pulsada representan avances significativos en cuanto a depilación. La melanina actúa como el cromóforo diana donde incide la luz, causando destrucción del pelo y atrofia gradual del folículo piloso.

## **SÍNDROME SAPHO**

En 1987 se aceptó el acrónimo SAPHO. La asociación de cinco procesos le dan el nombre: sinovitis, acné grave, pustulosis palmoplantar, hiperostosis y artropatía seronegativa. Existen algunos casos sin manifestaciones cutáneas donde lo que predomina es el edema doloroso de las articulaciones esterno-costoclaviculares, sacroileitis, espondilitis o afectación de otras áreas articulares, aunque la afección preferencial es la pared torácica anterior; generalmente bilateral con tendencia a la simetría.<sup>23</sup>

## **SÍNDROME X**

Es un padecimiento propio de mujeres adultas con acné androgénico, con o sin claros signos de hiperandrogenismo. Puede ser producido por disminución de los niveles de la proteína transportadora de andrógenos, lo que en proporción directa aumenta el nivel de andrógenos libres. También se observa aumento en el factor del crecimiento que cursa con hiperinsulinemia, contribuyendo esto al aumento de resistencia a la insulina. Tiene posibles asociaciones con diabetes mellitus e hiperinsulinemia leve o severa. El patrón general encontrado es: mujer obesa, con acné, mayor de 20 años de edad, con perfil hormonal sin alteraciones detectables; por lo que se hace el diagnóstico de aumento de la sensibilidad periférica a los andrógenos. Requiere manejo multidisciplinario para su estudio y tratamiento adecuados. En caso de "aumento idiopático de la respuesta a los andrógenos", la terapia puede orientarse hacia el bloqueo de receptores androgénicos, como el acetato de ciproterona, o hacia la inhibición de andrógenos suprarrenales con muy bajas dosis de esteroides sistémicos (5 mg de prednisona).<sup>30</sup>

## **PRONÓSTICO DEL ACNÉ**

Antes de los 20 años de edad, el acné es sólo controlable. Produce trastornos emocionales y psicológicos al afectar la imagen corporal y las interrelaciones personales que son muy importantes en la etapa de desarrollo psicológico de los púberes y adolescentes. Se basa en el tipo de acné en cada paciente, y si ha recibido o no un tratamiento adecuado.<sup>21</sup>

## **TRATAMIENTO DEL ACNÉ**

Se debe realizar con la condición de tener un diagnóstico correcto; tiene como finalidad corregir los factores etiológicos que favorecen su aparición como son; regular la secreción sebácea, evitar la obstrucción del folículo piloso y la formación del comedón, y disminuir la población bacteriana.<sup>52</sup>

Si es leve, sólo requiere tratamiento tópico, y si la severidad es mayor pueden requerir tratamiento tópico y por vía oral.<sup>15</sup>

Actualmente se dispone de una extensa gama de modalidades terapéuticas con distintos mecanismos de acción; como regla general se debe seleccionar el tratamiento más adecuado individualizando a cada paciente<sup>52</sup>. La cantidad e intensidad de medidas terapéuticas estará en relación con la gravedad del acné y la forma clínica. Debe recordarse que la eficacia de un tratamiento no debe juzgarse antes de 3 meses de haberse iniciado.

### **Tratamiento tópico**

Desde la antigüedad se han utilizado una larga lista de productos considerados astringentes y queratolíticos para disminuir el grosor de la capa córnea, limitando la adhesividad celular de la epidermis. Entre estos productos tenemos al azufre, la

resorcina y al ácido salicílico. Actualmente continúan siendo de utilidad en las formulaciones magistrales, permitiendo individualizar las concentraciones requeridas para cada paciente de acuerdo al estado clínico en el momento de la consulta.<sup>14</sup>

Peróxido de benzoilo: Es un potente agente oxidante obtenido a partir del ácido benzoico. Es primariamente un antimicrobiano, también reduce el número de lesiones no inflamadas (comedones). Tiene acción queratolítica por rotura de los enlaces disulfuro de la queratina; y antibiótica al reducir el número de bacterias; anticomedónica, disminuyendo los ácidos grasos libres en la piel. El uso de este fármaco puede producir irritación y descamación, dependiendo de la concentración utilizada. Entre un 1% y 2% de los pacientes desarrollan dermatitis por contacto alérgica.<sup>14</sup>

Los retinoides tópicos han demostrado ser de gran utilidad. La tretinoína o ácido trans-retinoico se utiliza desde hace más de 20 años. Es un derivado sintético de la vitamina A. Normaliza la descamación del epitelio folicular, favorece el drenaje de los comedones preexistentes, modificando la proliferación de la pared del conducto pilosebáceo y previene la formación de nuevos comedones. Se comporta como un queratolítico útil a concentraciones de 0.025%, 0.05% y 0.1%. Por otro lado, reduce el crecimiento del P acnes y la respuesta inflamatoria.<sup>14,52</sup>

La isotretinoína por vía tópica tiene acción comedolítica y antiinflamatoria, con menos efectos irritantes que el ácido retinoico.<sup>52</sup>

El adapaleno o CD271 es un derivado de ácido naftoico, estable químicamente; inhibe la hiperplasia folicular epidérmica, y posee efecto antiinflamatorio inhibiendo la migración de leucocitos polimorfonucleares.<sup>40</sup>, los estudios recientes indican que es mejor tolerado que otros retinoides.

Acido azelaico: (ácido 1-7 heptanodicarboxílico). Con acción antimicrobiana, disminuye la queratinización folicular. Se utiliza a concentraciones del 20%. Puede producir irritación y sensibilización a la luz ultravioleta.

### **Antibióticos tópicos**

Para el tratamiento del acné desde hace 40 años se empezaron a utilizar los antibióticos tópicos, especialmente la tetraciclina, eritromicina y clindamicina a concentraciones del 1 al 4%; demostrando ser efectivos y seguros. Desde 1968 Krause <sup>38</sup> demostró la reducción de niveles de ácidos grasos libres en la superficie cutánea con la aplicación tópica de la tetraciclina.

Los antibióticos tópicos están indicados en pacientes con acné leve a moderado. Se recomienda la aplicación en el sitio de lesión dos veces al día. Los antibióticos actualmente disponibles <sup>37</sup> son: eritromicina y clindamicina. Los que en cambio no se utilizan por no ser eficaces en el tratamiento del acné son: cloramfenicol, kanamicina, neomicina, tobramicina, penicilina y lincomicina tópicos. <sup>52</sup>

La clindamicina produce una reducción más rápida de lesiones inflamatorias <sup>27</sup>, la eritromicina disminuye más rápido en número de comedones cerrados y el clorhidrato de tetraciclina es menos efectivo que la clindamicina <sup>52</sup>. La primera es más eficaz, le sigue la eritromicina y por último la tetraciclina tópica aún no comercializada en México. <sup>15</sup> El mecanismo de acción de los antibióticos tópicos no es muy claro, sin embargo se ha observado un efecto antiinflamatorio, además de favorecer la reducción en la población del P. acnes; con la consiguiente disminución de la formación de ácidos grasos libres en la superficie cutánea.

La asociación de antibiótico tópico con peróxido de benzoilo o tretinoína dan mejor resultado terapéutico que si se aplicaran en forma individual. Y por último para prevenir la aparición de resistencias del P. acnes ante el uso de antibióticos, se recomienda combinar su uso con peróxido de benzoilo. <sup>52</sup>

### **Tratamiento sistémico**

Los antibióticos sistémicos tienen acción bacteriostática, disminuyendo la cantidad de ácidos grasos libres y la formación de comedones; inhiben la quimiotaxis de los neutrófilos produciendo un efecto antiinflamatorio<sup>14</sup>. El principal tratamiento oral para el acné es el uso de los antibióticos. Las tetraciclinas continúan siendo los antibióticos de elección, la eritromicina puede ser útil; el trimetoprim es tan eficaz como la tetraciclina. La clindamicina es útil a causa de su liposolubilidad, aunque no debe utilizarse en forma rutinaria por el riesgo de producir colitis pseudomembranosa. No todos los pacientes responden de igual manera, aquellos con intensa seborrea y acné en el tronco resultan más difíciles de tratar.<sup>15</sup>

Harrison<sup>35</sup> en 1980 realizó un estudio comparando la eficacia de la doxiciclina y la minociclina para el tratamiento del acné vulgar durante 12 semanas. Encontró una efectividad igual con ambos medicamentos, aunque la doxiciclina tiene la ventaja de ser administrada en un régimen de 50mg una vez al día. La dosis de minociclina de 100mg al día. Una dosis de 200mg de minociclina parece ser más eficaz que la de 1 gr. de tetraciclina. Desde esta fecha se le considera un medicamento de segunda elección para el tratamiento de acné. Si el acné es recurrente, pueden prescribirse ciclos repetidos de antibioticoterapia, puesto que la resistencia del *P. acnes* es rara.<sup>27</sup>

La administración oral de la tetraciclina puede causar alteraciones en el desarrollo y pigmentación parda de los dientes, e inhibir el crecimiento esquelético fetal cuando se utiliza durante el embarazo. Una complicación posible tras el tratamiento prolongado con antibióticos es el desarrollo de la foliculitis por Gram negativos.<sup>14</sup>

### *Isotretinoína*

La isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico) es una forma de ácido retinoico endógeno producido posterior al consumo de la vitamina A, encontrándose en la sangre y tejidos de los mamíferos superiores. Tiene efectos sobre la diferenciación, y crecimiento celular, suprime la secreción de sebo siendo de utilidad para el tratamiento de diversas entidades dermatológicas.<sup>54-57</sup>

Los retinoides se pueden clasificar de acuerdo a su generación en tres grupos:<sup>58</sup> (tabla 6)

<b>Generación</b>	<b>Retinoide</b>
Primera	Retinol (vitamina A) Retinaldehído Ácido todo-trans-retinoico (tretinoína) Ácido 13-cis-retinoico (isotretinoína)
Segunda	Etretinato Acitretina
Tercera	Arotinoide Tazaroteno Adapaleno

Tabla 6.- Clasificación de los retinoides.<sup>58</sup>

### Indicaciones de la isotretinoína en el acné

Las características del acné deben ser las siguientes:

Acné nódulo-quístico persistente o recurrente, acné inflamatorio pápulo-pustuloso extenso, o inflamatorio no grave, acné resistente a tratamiento con antibiótico sistémico, acné con tendencia a dejar cicatrices o manchas residuales, paciente con acné con repercusión psíquico-social o laboral<sup>55,59</sup> El acné fulminans será tratado con isotretinoína sólo si se combina con prednisona.<sup>58,60</sup>

El efecto fundamental es la reducción de la secreción sebácea que se relaciona con la atrofia de la glándula sebácea, disminuye la cohesión de los queratinocitos del infundíbulo folicular, y la cantidad de P acnes, inhibe la liberación de enzimas lisosomales mediadoras de la inflamación, reduce la quimiotaxis de neutrófilos y estimula la inmunidad celular y humoral. 14

### **Consideraciones generales para el uso de isotretinoína**

- a) Seleccionar cuidadosamente al paciente a quien se le ofrece una terapia con isotretinoína oral, explicando bien los cuidados y riesgos.
- b) Realizar una historia clínica completa.
- c) Si el paciente estuvo en tratamiento con tetraciclina, suspender ésta y dejar pasar mínimo un mes para iniciar el tratamiento con isotretinoína con el fin de evitar el riesgo de desarrollar un cuadro de pseudotumor cerebral.
- d) Si aparecen lesiones infectadas en forma secundaria se aconseja realizar un cultivo para confirma la presencia de Estafilococo dorado y tratar con mupirocina o ácido fusídico por 10 a 15 días.
- e) Los pacientes con seborrea marcada corren mayor riesgo de recidivas
- f) Las recidivas pueden ser tratadas con isotretinoína hasta por tres ciclos más.
- g) Siempre corroborar el uso de anticonceptivos en las mujeres durante el tratamiento debido al efecto teratógeno de la isotretinoína; es preferible utilizar 2 métodos a la vez.
- h) Esperar mínimo 6 meses de terminado el ciclo de isotretinoína para realizar peelings profundos, dermoabrasión, aplicación de láser o cualquier procedimiento quirúrgico debido a que la piel se vuelve mas frágil y se altera la cicatrización normal de los tejidos. <sup>58,61</sup>
- i) Recordar el posible empeoramiento del acné dentro de los primeros dos meses de tratamiento, especialmente en el acné pápulo-quistico <sup>58</sup>
- j) La isotretinoína debe tomarse al final de los alimentos <sup>61</sup>

- k) El 40% de los pacientes permanecen sin lesiones hasta después de un año de terminar el tratamiento <sup>62</sup>
- l) Las recidivas pueden presentarse dentro de los primeros 3 años postratamiento. No alcanzan jamás la gravedad del estado clínico anterior al primer tratamiento <sup>62,63</sup>.
- m) El índice de recidivas depende principalmente de la dosis total administrada (por debajo de la concentración mínima recomendada).<sup>63</sup>
- n) Factores predictivos de gran exacerbación de las lesiones son: paciente varón menor de 16 años de edad con acné inflamatorio con dosis diaria de 1 mg/kg/día. En caso de respuesta agresiva, considerar el uso de corticoides orales. <sup>58</sup>

## Hormonas

### Antiandrógenos:

En este grupo tenemos a la espirolactona, acetato de clormandinona, flutamida, finasterida y el más importante que es el acetato de ciproterona.

El acetato de ciproterona es un derivado de la hidroxiprogesterona, cuyo uso es exclusivo para la mujer. Actúa por inhibición competitiva de los receptores androgénicos en la glándula sebácea, impidiendo el paso de progesterona a 5-alfa-hidrotrestosterona, disminuyendo la producción de sebo; aumenta los niveles séricos de globulina fijadora de hormonas sexuales (GFHS) disminuyendo el nivel de andrógenos libres. Se debe administrar a dosis de 50 a 100mg/día en los primeros diez días del ciclo menstrual. Posee efectos anti-androgénicos y feminizantes, como además tiene efectos teratógenos debe administrarse con el estrógeno etinilestradiol a dosis de 0.03 mg y 0.05 mg/día como anticonceptivo. El uso concomitante de tetraciclina oral disminuye la actividad del anticonceptivo, esto es un dato que no debemos olvidar durante el manejo de la terapia oral para el acné. <sup>14</sup>

## Estrógenos

Favorecen la reducción en la formación del sebo, pero para obtener este efecto se necesitan dosis mayores, con la consecuente presentación de efectos secundarios como: feminización en el varón, trombosis, flebitis, y enfermedad hepática. Por esta razón no se recomiendan como monoterapia.<sup>15</sup>

## Corticoides

El uso de corticoides a dosis bajas es útil sólo en las formas severas de acné por su efecto antiinflamatorio. Su uso a dosis altas está contraindicado, ya que incrementa el número de lesiones comedogénicas. En algunas mujeres con hiperandrogenismo suprarrenal puede ser útil a dosis de 2.5-5mg de prednisona o 6mg/día de deflazacort.

## Antiinflamatorios no esteroideos

El ibuprofeno ha demostrado ser útil para la reducción de lesiones inflamadas, con acción dosis-dependiente, pero no es superior al uso del peróxido de benzoilo. La clofazimina (200mg c/8hrs) causa mejoría en el acné fulminante, pero no es un medicamento de primera elección para esta dermatosis.<sup>15</sup>

Dapsona: Su uso en pacientes con acné a dosis de 100 a 300mg/día por 6 meses produce resultados variables. Aguirre y Luna<sup>64</sup> estudiaron 120 pacientes con acné inflamatorio que fueron tratados con 100 mg de diaminodifenilsulfona encontrando mejoría en el 100% de los casos de acné papuloso, y del 20% en los casos de acné pápulo-quistico a los seis meses de tratamiento.

Otros tratamientos:

**Infiltración con corticoides:** Se utiliza para el manejo de lesiones de lenta resolución como los quistes, se aplica 0.025 ml a 0.1ml de acetónico de triamcinilona en el centro de la lesión. Se debe tener cuidado de no producir atrofia cutánea. No es tratamiento de primera elección en estos casos.

**Crioterapia:** Para algunos autores es considerado de utilidad para acelerar la resolución de lesiones estacionarias, sin embargo puede favorecer la formación de cicatrices y manchas hipocrómicas.

**Dermoabrasión:** Es útil para el tratamiento de las cicatrices superficiales y profundas, sin embargo no para las cicatrices hipertróficas y queloides. El procedimiento implica el uso de cepillos de alambre o fresas de diamante aplicados a alta velocidad, produciendo abrasión de la piel a distintos niveles. Es mejor realizar el procedimiento cuando el acné está bien controlado. Es preferible evitarla en verano o utilizar filtros solares por el riesgo de hiperpigmentación residual. También puede representar un problema la hipopigmentación secundaria. La mejoría oscila entre el 30 y 75%, mejorando a su vez la autoestima del paciente; sin embargo es frecuente que la estimación de mejoría del paciente supere a la del cirujano.<sup>15</sup>

**Ácido glicólico:** es un alfa-hidroxiácido, obtenido de la caña de azúcar, actúa como exfoliante suave disminuyendo la cohesión epidérmica favoreciendo el recambio celular, remueve el tapón comedónico ayudando a eliminar células queratinizadas y a mejorar las pequeñas cicatrices cutáneas.

**Injertos flotados:** Se realiza en pacientes con acné cicatrizal donde se efectúa un corte en la periferia de la cicatriz con la finalidad de elevar el nivel de profundidad de la misma. Los resultados son variables dependiendo de la destreza del cirujano y de la cicatrización del paciente.

Subincisiones: Es un procedimiento quirúrgico recomendado en pequeñas cicatrices deprimidas, realizado con una aguja cortante que penetra por debajo de la cicatriz, cortando la dermis subcicatrizal, produciendo a su vez desprendimiento del tejido un hematoma que permiten elevar el nivel de la cicatriz con la formación de tejido de reparación en el área tratada.

#### Uso de agentes tópicos y orales en el embarazo y acné

La literatura habla de diversos efectos adversos de medicamentos utilizados para el acné durante el embarazo: tetraciclina oral asociada con toxicidad hepática materna y pigmentación dental en el infante. La ingesta materna de isotretinoína oral se asocia principalmente con deformidades cardíacas y craneofaciales, por lo cual está proscrito en estas circunstancias. El uso de eritromicina parece ser seguro en esta etapa, y los agentes tópicos para el tratamiento del acné nunca se han implicado como teratogénicos. Es creciente la preocupación por conocer la seguridad del uso de medicamentos durante el embarazo, sin embargo son pocos los estudios que respaldan la seguridad de los fármacos administrados por vía oral.<sup>65</sup>

## COMPOSICIÓN LIPÍDICA DE LA PIEL:

### Glándulas sebáceas

Las glándulas sebáceas se distribuyen en toda la superficie corporal a excepción de palmas y plantas. Son escasas en dorso de manos y de pies. En ciertas regiones como cara, piel cabelluda, región alta de tórax y escroto las glándulas sebáceas son más grandes, suelen encontrarse en promedio unos 700/cm<sup>2</sup>.<sup>14,58</sup> Constituyen un anexo del pelo; tienen origen epidérmico a partir del germen epitelial primario (un brote del primordio de la vaina radicular externa del pelo); en el momento del nacimiento ya se encuentran desarrolladas y en el neonato son grandes probablemente como resultado de la estimulación androgénica “*in útero*”, posteriormente permanecen pequeñas hasta el inicio de la pubertad cuando se incrementa la producción de sebo.<sup>14</sup>

Su estructura es acinosa, formada por múltiples lobulaciones piriformes que desembocan en un conducto excretor común, que a su vez vierte su contenido en el infundíbulo piloso (fig. 9). Como respuesta a su origen epidérmico, contienen una hilera de células basales o germinativas, cuyas mitosis dan origen a las restantes células de la glándula; a medida que se desplazan en dirección centripeta, éstas se van cargando de gotas lipídicas (lipogénesis) y aumentan de tamaño de 50 a 100 veces su volumen original. Posteriormente la célula se desintegra y se transforma en material sebáceo para ser expulsado a la superficie (secreción holócrina). El tiempo de tránsito de células basales hasta la formación de sebo es de 14 a 25 días<sup>14,58</sup>

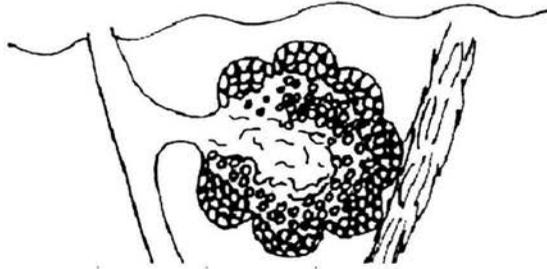


Figura 9 Glándula sebácea. Las células periféricas basales son las germinativas; a medida que se desplazan al centro se cargan de lípidos

El tamaño de la glándula sebácea es inversamente proporcional al tamaño del folículo piloso asociado (fig. 10). El sebo aparece desde las 13 a 15 semanas de gestación. Es el primer producto glandular demostrable.<sup>14,58</sup>

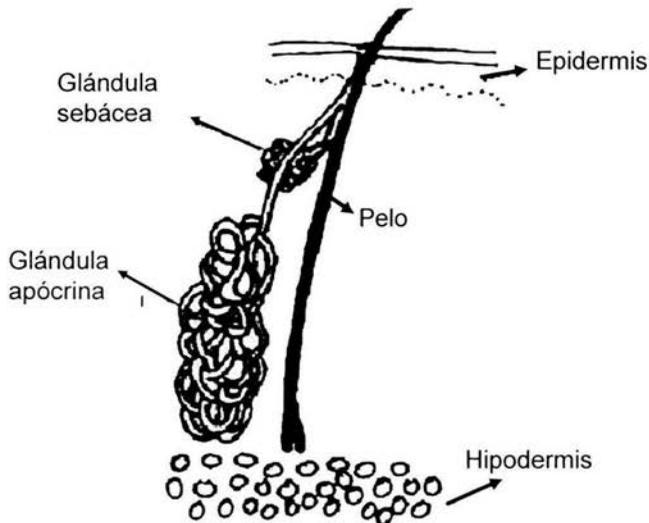


Figura 10 Corte esquemático de la piel: Las glándulas sebáceas y sudorípara apócrina desembocan en el folículo piloso

### **Factores estimulantes de la secreción de glándulas sebáceas**

No se ha identificado una inervación motora específica ni respuesta a mediadores neurohumorales. En cambio, la estimulación está a cargo de los andrógenos. Las células glandulares contienen las enzimas 5 alfa-reductasa, 3 beta y 17 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD) que convierten los andrógenos en el metabolito activo: dihidrotestosterona. (Tablas 7 y 8) <sup>58</sup>

<b>Andrógenos</b>
testosterona
androstenediona
sulfato de dehidroepiandrosterona.

Tabla 7 .-Andrógenos estimulantes de la glándula sebácea

<b>5 alfa-reductasa</b>	<b>Sitio de acción</b>
Tipo 1	predomina en glándula sebácea de piel cabelluda
Tipo 2	actúa en territorios sexuales

Tabla 8 .- Tipos de enzima 5 alfa-reductasa

La unidad pilosebácea está bajo el influjo hormonal de los andrógenos, testosterona y en especial de su metabolito reducido, la dehidrotestosterona (DHT).

Estas hormonas circulantes estimulan la producción de sebocitos en el folículo pilosebáceo y queratinocitos en el canal folicular de la glándula sebácea, mediado a través de la unión a receptores androgénicos. Recientes estudios confirman que estos receptores están codificados en el cromosoma X y que sus efectos están regulados genéticamente. <sup>11</sup>

La glándula sebácea es muy sensible a las pequeñas variaciones hormonales, y éstas dependen de la androgénesis. Los andrógenos se producen en el estroma de los ovarios, testículos y en las glándulas suprarrenales, especialmente en la zona reticular a través del metabolismo del colesterol. Esta producción intraglandular se rige por el eje hipotálamo-hipofisiario (50% de la producción de andrógenos ).

Existe también una producción extraglandular a nivel periférico que contribuye al otro 50%. Se lleva a cabo gracias al metabolismo de las células blanco-hormonal, distribuidas en la piel, grasa y músculos (fig. 11).<sup>11</sup>

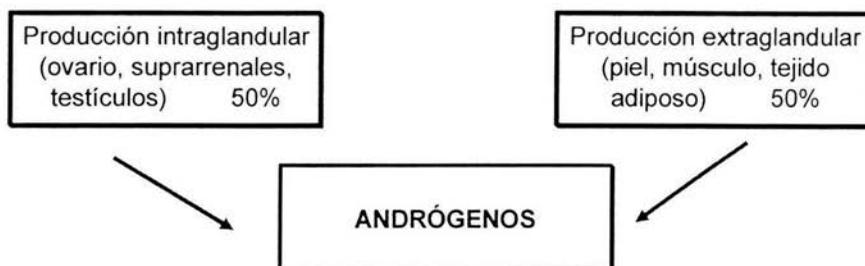


Figura 11.- Producción de andrógenos. La producción intraglandular está a cargo de los ovarios y glándulas suprarrenales, y la producción extraglandular a cargo de piel, músculo y tejido adiposo. (Rev MEDUNAM 2002; 5(14):100-108.)

El colesterol es transformado en pregnenolona y ésta a su vez en dehidroepiandrosterona para formar finalmente testosterona (fig.12).<sup>11</sup>

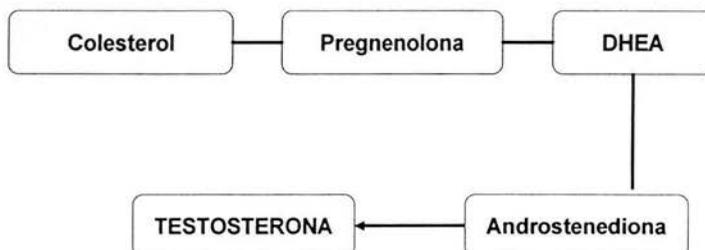


Figura 12 Metabolismo del colesterol para formar testosterona (Rev Med UNAM 2002; 5:102)

Los estrógenos tienen una acción inhibitoria central leve hacia los andrógenos. En ambos sexos la administración de estrógenos disminuye el tamaño glandular y la producción del sebo; el efecto está relacionado con la dosis, aunque existen variaciones de un sujeto a otro; Debemos señalar que los andrógenos y estrógenos no comparten mutuamente su acción periférica sobre las glándulas sebáceas.

El sudor y la eliminación del sebo de la superficie de la piel por el lavado no modifican de manera importante la actividad glandular sebácea. El aumento de la temperatura ambiental puede incrementar el flujo del sebo preformado hacia la superficie cutánea, aunque no se aumenta en realidad la producción del sebo.<sup>14</sup>

Existe un factor "sebotrópico" hipofisiario inhibido por el hipotálamo. En casos de enfermedad de Parkinson donde hay alteración hipotalámica existe una intensa producción de sebo.<sup>14,19</sup>

La seborrea es un signo exclusivo del ser humano, significa diferencia de especie. El control hormonal de la regulación, proliferación y secreción de sebo se traduce por variaciones cuantitativas de excreción sebácea de acuerdo a la edad, sexo, embarazo y patología endocrina. La glándula sebácea se comporta como tejido sexual secundario; en la mujer el estímulo principal es la delta-4-androstenodiona de origen ovárico y la dehidroepiandrosterona (DHEA). Debido a la acción de andrógenos la producción de sebo se incrementa extraordinariamente, lo que explica el aspecto seborreico de la cara y piel cabelluda.<sup>66</sup>

## **Película lipídica**

Está constituida en su mayor parte por el sebo (lípidos sebáceos), el resto por subproductos de la queratinización de la epidermis (lípidos epidérmicos); sólo el escualeno y los ésteres de la cera derivan exclusivamente de las glándulas sebáceas.<sup>14,19</sup>

### Composición del sebo

Los ácidos grasos libres en el manto lipídico de la piel derivan de los triglicéridos; los diglicéridos y monoglicéridos son compuestos intermedios. (Tabla 9 )

<b>Lípidos</b>	<b>Sebáceos %</b>	<b>Epidérmicos %</b>
Glicéridos y ácidos grasos libres	57.5	65
Ésteres céreos	26	-
Escualeno	12	-
Ésteres de colesterol	3	15
colesterol	1.5	20

Tabla 9 .-Composición del sebo glandular y epidérmico.

La magnitud de la hidrólisis bacteriana produce variaciones la cantidad de ácidos grasos y triglicéridos. El análisis de glándulas sebáceas humanas aisladas por cromatografía de capa fina demostró que existen triglicéridos y ésteres de la cera, pero no se identificaron ácidos grasos libres, monoglicéridos o diglicéridos dentro de las glándulas. Se ha identificado lipasas en el canal folicular. El P. acnes tiene la capacidad de hidrolizar los triglicéridos y formar ácido grasos en la superficie cutánea favoreciendo la inflamación cutánea.<sup>14</sup>

Existen diferencias en la composición de la capa lipídica en relación con la edad de las personas. (Tabla 10 )

Composición	Etapa		
	Prepuberal	Puberal	Vejez
Escualeno de Origen sebáceo	Poco	Mucho	Poco
Colesterol de Origen sebáceo	Mucho	Poco	Mucho

Tabla 10 .- Composición del sebo según la edad

#### Secreción glandular de sebo

Con la edad aparentemente no se modifican el tamaño y el número de las glándulas sebáceas, la reducción cercana al 60% de la producción del sebo que acompaña a la edad avanzada en hombres y mujeres se atribuye a la disminución concomitante de andrógenos gonadales o adrenales a los cuales las glándulas sebáceas son sensibles. Los efectos clínicos de la disminución de la producción del sebo, si existen, son desconocidos. <sup>14</sup>

La secreción sebácea se produce entre 0.5 a 2.5 mcg/cm<sup>2</sup>/min. La producción del sebo presenta variaciones en función de la edad. (Tabla 11 )

Etapa	Secreción
Adolescentes	0.38 mg/10 cm <sup>2</sup> /3 horas
Mujeres adultas	1.88 mg/10 cm <sup>2</sup> /3 horas
Hombres adultos	2.45 mg/10 cm <sup>2</sup> /3 hora.

Tabla 11 .- Secreción glandular de sebo por grupo etario.

La mayor diferencia entre las características químicas del sebo del niño y del adulto es que en el niño predomina el colesterol (17% y 3.5% respectivamente).<sup>39</sup>

Durante el día, en el adulto se produce una máxima excreción que se observa a las 10:30 hrs. siendo mínima a las 18:00 horas.<sup>39</sup>

Pye y colaboradores<sup>66</sup> estudiaron la composición del manto lipídico en pacientes con rosácea, encontrando que en estos pacientes no existen cambios significativos en la composición química del sebo, con una ligera disminución en los valores de ésteres en la piel de mujeres, lo cual estadísticamente no es significativo.<sup>67</sup>

Además del sebo se encuentran agentes vivos dentro de la glándula sebácea: bacterias, hongos (*Pityrosporum ovale*) y un artrópodo (*Demodex folliculorum*).<sup>39</sup>

La presencia de microorganismos en la unidad pilosebácea es importante en la patogénesis del acné vulgar. En un estudio realizado mediante biopsias de pápulas tempranas en pacientes con acné se encontró colonización por propionibacterias en 68% en lesiones de un día de duración y 79% en lesiones de tres días de duración; colonización por *Estafilococo* en 19% en un día y 32 % en tres días de duración, y especies de *Pityrosporum* en un 52% en un día y 68% en tres días de duración. La prevalencia fue más alta en lesiones más crónicas, aunque no fue estadísticamente significativa. La proliferación bacteriana es similar en lesiones inflamatorias y no inflamatorias de acné, tanto cuantitativa como cualitativamente; sin embargo es probable que los microorganismos presentes en lesiones en acné, contribuyan de manera importante en la producción de la inflamación. Sólo en 70 a 80% de las lesiones inflamatorias se aislaron microorganismos, 50% en comedones cerrados y sólo se aisló un 15% de los folículos en piel normal.<sup>8</sup>

En el folículo piloso se encuentran como flora residente el *Propionibacterium acnes* (*P. Acnes*) y el *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*).

P. acnes:

El *Propionibacterium acnes*, difterioide anaerobio, Gram. positivo es el organismo predominante en la flora folicular, tiene actividad lipogénica ( las lipasas actúan sobre los triglicéridos produciendo ácidos grasos libres que son muy irritantes y comedogénicos ).

Ocupa todo el folículo piloso, especialmente dentro del filamento sebáceo, incluso en su porciones en contacto directo con el sebo.

S. epidermidis Es difícil encontrarlo como saprofita, se detecta en casos de sobrecrecimiento en presencia de infección.<sup>39</sup>

P. ovale Esta levadura es el hongo folicular por excelencia, siempre esporulada cuando se comporta como comensal. Más queratolítico que lipofílico, vive entre las escamas de queratina de la capa córnea folicular, es decir en los estratos más superficiales del folículo.<sup>39</sup>

También podemos encontrar como flora residente al *P. granulosum* y micrococos coagulasa negativos, sobre todo en las porciones más superficiales del folículo

# PROTOCOLO DE INVESTIGACION

## **JUSTIFICACIÓN**

*El ácaro Demodex folliculorum es un habitante normal de la unidad pilosebácea, sin embargo cuando su población se encuentra en aumento favorece una reacción inflamatoria que podría contribuir al cuadro inflamatorio observado en el acné. No existen estudios previos que determinen si el número de Demodex en pacientes con acné inflamatorio contribuye a este estado.*

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

*¿Existe relación entre la cantidad de Demodex folliculorum y el tipo de acné juvenil?*

## **HIPÓTESIS**

**Ha:**

*El número de ácaros de Demodex folliculorum por centímetro cuadrado en la piel influye en el tipo de lesiones en el acné.*

**Ho:**

*El número de ácaros de Demodex folliculorum en la piel no influye en el tipo de lesiones en el acné.*

## **OBJETIVOS**

### **General**

*Conocer el número promedio de ácaros de Demodex folliculorum en pacientes con diagnóstico de acné juvenil que se presentan en la consulta externa en el Centro Dermatológico Pascua que acudan en el periodo de 1 de junio del 2003 al 31 de enero de 2004.*

### **Específico**

- Conocer las características epidemiológicas de los pacientes con acné juvenil que acuden a consulta de primera vez.
- Determinar la frecuencia de Demodex en la población en estudio.
- Comparar las frecuencias observadas con un estudio previo en pacientes con piel normal.
- Clasificar los casos de manera cuantitativa de acuerdo a lo establecido por Kligman y Plewig en acné inflamatorio y no inflamatorio.
- Determinar la frecuencia de Demodex en los dos tipos de acné y su grado de severidad.
- Identificar los posibles factores modificantes en el número de Demodex.
- Conocer las características clínicas y epidemiológicas de los grupos en estudio.
- Verificar estadísticamente si las diferencias observadas son significativas.

## **MATERIAL Y METODO**

### **DISEÑO**

*Estudio observacional, prospectivo, transversal y abierto.*

## **POBLACION**

Pacientes de ambos sexos, de 14 a 25 años de edad que acudan al Centro Dermatológico Pascua en el periodo comprendido del 1° de junio del 2003 al 31 de enero del 2004, con diagnóstico de acné juvenil.

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

De acuerdo a los registros en el Centro Dermatológico Pascua, la prevalencia en los últimos 5 años de pacientes de primera vez que acuden con el diagnóstico de acné juvenil entre los 14 y 25 años de edad, es de 13/200. Tamaño de la muestra: 335 pacientes.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

1. Pacientes de cualquier sexo, entre los 14 y 25 años de edad, con diagnóstico de acné inflamatorio y no inflamatorio de acuerdo a la clasificación cuantitativa de Kligman y Plewig (1993).
2. Pacientes con disponibilidad de tiempo para participar en este estudio.
3. Sin tratamiento previo específico para *Demodex folliculorum* ni acné en los últimos dos meses.
4. Pacientes que acepten por escrito participar en el estudio.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Otras formas de acné (conglobata, fulminans, SAHA, SAPHO, PAPA).
2. Pacientes sin disponibilidad de tiempo para participar en el estudio.
3. Pacientes que han recibido tratamiento para acné y *Demodex* dentro de los dos meses previos a su estudio.
4. Pacientes que no acepten por escrito participar en el estudio.

## **DESCRIPCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

De la consulta externa se captaron pacientes con diagnóstico clínico de acné juvenil y se les dió una explicación del presente protocolo de tesis, se firmó la carta de aceptación, y se realizó una historia clínica dermatológica completa clasificando a los pacientes según en tipo de acné; se realizó biopsia de superficie. Una vez que se obtiene el resultado, se hacen las anotaciones correspondientes para su análisis. (anexos I y II)

El grupo de estudio estuvo constituido por pacientes clasificados clínicamente como acné no inflamatorio e inflamatorio (grado I, II, III y IV) según la clasificación de cuantitativa de Kligman y Plewig.

## **VARIABLES**

### **Independientes**

Número de Demodex folliculorum por centímetro cuadrado.

### **Dependientes**

Tipo de lesiones de acné.

### **Secundarias**

Edad

Sexo

Fototipo cutáneo

Ocupación

Tiempo de evolución

Topografía

Enfermedades concomitantes

### CRITERIOS OPERATIVOS

El acné juvenil se divide en dos grupos, inflamatorio y no inflamatorio dependiendo del tipo de lesiones elementales presentes en cada paciente en el momento del estudio. (tabla 12)

<b>Tipo de acné</b>	<b>Lesiones elementales</b>
No inflamatorio	Comedones cerrados y abiertos
Inflamatorio	pápulas, pústulas, quistes

Tabla 12.- Grupos de acné juvenil

Por sus características subjetivas preferimos basarnos en la clasificación de Kligman y Plewig para establecer de manera numérica las lesiones elementales encontradas en cada paciente con acné juvenil. (Tabla 13)

<b>Grado de severidad</b>	<b>Lesiones no inflamatorias</b>	<b>Lesiones inflamatorias</b>
	<b>Comedones</b>	<b>Pápulas- pústulas</b>
I	menos de 10	menos de 10
II	10 – 25	10 – 20
III	26 – 50	21 – 30
IV	más de 50	más de 30

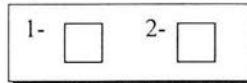
Tabla 13.- Clasificación cuantitativa de Kligman y Plewig (1993)

El número de Demodex encontrados se agrupó en rangos de 5 para obtener datos comparativos, el primer rango de 1 a 5 se considera colonización normal en la piel, de acuerdo con lo publicado a nivel internacional.

## **TOMA DE LA MUESTRA**

La toma de la muestra en la biopsia de superficie se realiza de la siguiente forma:

1. Se limpia la superficie cutánea a estudiar con acetona con el fin de eliminar el manto lipídico.
2. Se traza con un plumón permanente dos recuadros de 1cm<sup>2</sup> cada uno en una laminilla portaobjetos.
3. Se numera cada recuadro (1 y 2)



4. Se coloca una gota de cianoacrilato en el primer recuadro.
5. Se presiona la laminilla fuertemente sobre la piel de la mejilla durante 30 segundos
6. Se despega la laminilla mediante tracción paralela a la superficie cutánea con la capa más superficial del estrato córneo adherida a ella.
7. Se repite el procedimiento ahora en el recuadro No. 2.
8. Se busca la presencia de Demodex folliculorum en la muestra obtenida en el segundo recuadro, colocando aceite de inmersión y un cubreobjetos (Fig 12), para su observación en el microscopio de luz, magnificando la muestra con lentes de 10 a 40x (Fig. 13).
9. Finalmente se cuenta el número de ácaros dentro del recuadro marcado y se hacen las anotaciones correspondientes.

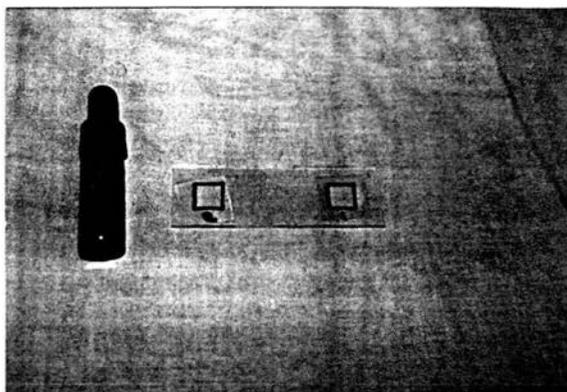


Figura 12.- Muestra lista para la observación en el microscopio de luz.



Figura 13.- Microscopio de luz para la observación de Demodex en la muestra tomada por biopsia de superficie.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

La información se procesó y analizó con el software estadístico SPSS. Con los datos clínicos se calcularon medidas de tendencia central y se realizaron gráficas de barra y pastel para describir mediante las frecuencias observadas las asociaciones entre los pacientes con acné que presentan Demodex y los que no tienen, para determinar la significancia estadística se realizó un estudio de casos y controles, tomando como casos los pacientes con acné y como grupo control los pacientes con piel normal.

### **Prueba estadística**

Como las observaciones del estudio corresponden casos y controles donde la mediciones se realizaron en escala ordinal (valores enteros), la prueba de elección para comprobar las hipótesis establecidas es la  $X^2$  (chi cuadrada), con una probabilidad de error menor a 5%

### **Consideraciones**

- *Los controles se tomaron de un estudio previo de Demodex con 150 pacientes de piel normal*
- *El número de ácaros de Demodex folliculorum / cm<sup>2</sup> en la piel de pacientes con acné es mayor que de los pacientes con piel normal.*
- El número de ácaros entre 1 a 5 se consideran dentro de los parámetros normales.
- El número de ácaros mayor a 5 se considera patológico.
- La comparación se realiza entre el número de pacientes que no presentan Demodex con el grupo que si lo presenta de los casos y controles.
- Los pacientes con Demodex en los casos y controles se clasifican en intervalos de 1 a 5, 6 a 10, etc. Para su análisis.

### Algoritmo

1. Determinar el número de pacientes que presentan Demodex y de los que no lo presentan en los grupos de casos y controles.
2. Arreglar los datos en intervalos de las frecuencias observadas (Fo) de los casos y controles en una tabla de 2x6.

	No presento	1 a 5	6 a 10	11 a 15	16 a 20	>20	Total
Piel normal	a	b	c	d	e	f	Controles
Acné	g	h	i	j	k		Casos
Total							GT

3. Calcular las frecuencias teóricas de cada casilla ( $F_t = (a+g)(\text{controles})/GT$ )
4. Calcular las diferencias entre los valores observados con respecto a los teóricos ( $F_o - F_t$ )
5. Elevar al cuadrado las diferencias y dividir las entre el valor teórico de la casilla correspondiente.
6. Obtener la sumatoria de los valores anteriores, que es el estadístico  $X^2$

$$X^2 = \sum \frac{(F_o - F_t)^2}{F_t}$$

7. Calcular los grados de libertad (renglones-1)(columnas -1)
8. Comparar el valor de  $X^2$  con los valores críticos teóricos de  $X^2$  de acuerdo a los grados de libertad y el nivel de significancia menor a 0.05
9. Se determina si se acepta o rechaza la hipótesis **H<sub>a</sub>**
10. Se interpreta clínicamente los resultados

## **ASPECTOS ETICOS**

La toma de la muestra con para la biopsia de superficie es una prueba que no requiere de gran inversión de tiempo, sin costo para el paciente, sencilla , no deja marcas permanentes (cicatriz o mancha), es un método no invasivo y da resultados casi inmediatos.

1. Se le explicará al paciente que se trata de un estudio con fines de investigación.
2. Se tomarán datos personales (edad, ocupación, lugar de residencia) sólo con fines de la presente investigación, dichos datos serán confidenciales.
3. El paciente es libre de rechazar el procedimiento si así lo desea.

## **RECURSOS**

### **HUMANOS**

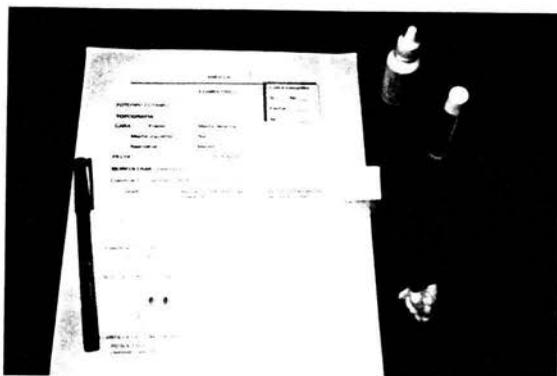
La investigadora Dra Catia Richaud Manifacio R4 de Dermatología con asesoría del Dr Virgilio Santamaría y la Dra Myrna Rodríguez Acar.

Los investigadores independientes del estudio: los médicos residentes y adscritos que colaboren para la captación de los pacientes de la consulta externa.

### **MATERIALES**

1. Hojas de papel Bond para los formatos de registro de los pacientes, consentimiento informado, y hoja de registro de los resultados. (Fig. 14)
2. Rollos fotográficos para diapositivas (los necesarios)
3. Laminillas portaobjetos
4. Sacapuntas
5. Lápices
6. Borrador

7. Regla milimétrica
8. Plumón de punta fina
9. Torundas con acetona
10. Cianoacrilato.
11. Aceite de inmersión
12. Microscopio de luz con lentes de aumento 10x y 40x
13. Cámara fotográfica con lentes de acercamiento
14. Carpeta para almacenamiento de fotografías y formatos



**Figura 14.- Material necesario para la toma de muestra**

## **FÍSICOS**

Instalaciones y laboratorio de micología del Centro Dermatológico Pascua

## **FINANCIAMIENTO**

Los gastos en cuanto a material iconográfico, papelería y de biopsia de superficie estuvieron a cargo de la investigadora Dra. Catia Richaud Manifacio.

**RESULTADOS**

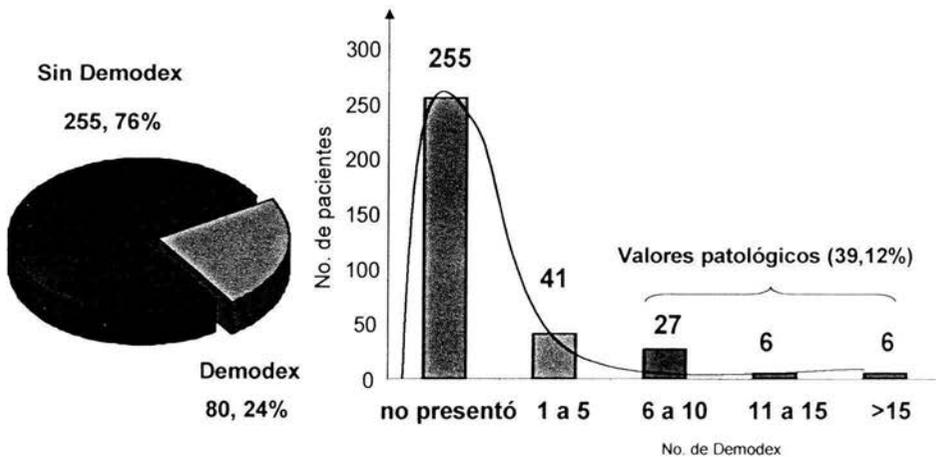
1.- Frecuencia de Demodex por cm<sup>2</sup>

Se estudiaron 335 pacientes de primera vez con diagnóstico de acné juvenil provenientes de la consulta externa que cumplieron con los criterios de inclusión. El 24% (80 pacientes) de la población estudiada presentó colonización por Demodex con un promedio de 6.2 Demodex por paciente, con una proporción de 1:4; y de éstos, sólo la mitad (39) presentan valores considerados patológicos (< 5 por cm<sup>2</sup>), con mayor frecuencia en el rango de 6 a 10 Demodex por cm<sup>2</sup>. (tabla 1, gráfica 1)

	Sin Demodex	Con Demodex n=80				Total
		1 a 5	6 a 10	11 a 15	16 a 20	
Casos	255	41	27	6	6	335
Porcentaje	76,1%	12,2%	8,1%	1,8%	1,8%	100,0%

Tabla No. 1.- Frecuencia de Demodex por cm<sup>2</sup> en pacientes con acné juvenil.

**Pacientes con acné juvenil  
N=335**



Fuente: Consulta de primera vez del CDP

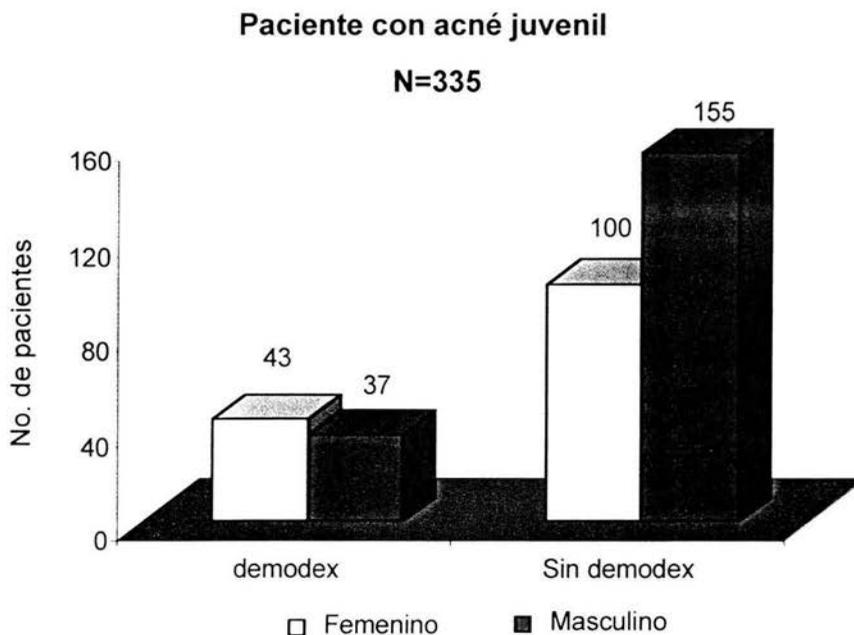
Gráfica No. 1 Muestra el grupo de pacientes con Demodex y sin Demodex, y la frecuencia de Demodex por cm<sup>2</sup> en pacientes con acné juvenil.

2.-Sexo/ Número de Demodex

En la población en estudio se incluyeron 143 mujeres y 192 hombres, el sexo predominante en los pacientes con Demodex es el femenino con una relación mujer-hombre de 1.2:1; y en los pacientes sin Demodex con acné juvenil predomina el género masculino con una relación mujer-hombre de 0.6: 1.(tabla 2, Gráfica 2)

Sexo	Demodex	Sin Demodex	Total	Porcentaje
Femenino	43	100	143	42.7%
Masculino	37	155	192	57.3%
Total	80	255	335	100%
R=F/M	1,2	0,6		

Tabla No. 2. Muestra la cantidad de Demodex en cada sexo, y la comparación entre los grupos.



Fuente: Archivo clínico del CDP

Gráfica No. 2. Número de Demodex por cm<sup>2</sup> en por sexo.

3.- Edad / Número de Demodex

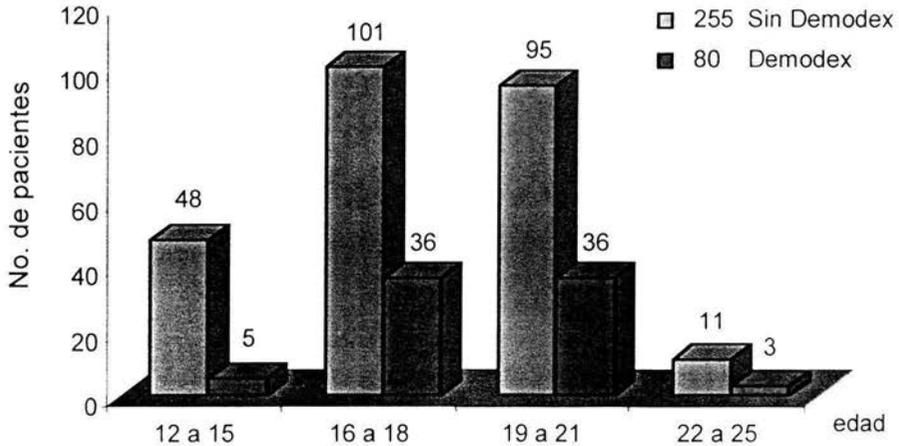
Los 335 pacientes estudiados, tienen un rango de edad entre los 12 y 25 años, con promedio de 18.5 años. No se observó predominio en el número de Demodex en relación a la edad (tabla 3), observando una distribución semejante en ambos grupos.(Gráfica 3)

Edad	Sin Demodex	Con Demodex	Total	Porcentaje
12 a 15	48	5	53	15,8%
16 a 18	101	36	137	40,9%
19 a 21	95	36	131	39,1%
22 a 25	11	3	14	4,2%
Total	255	80	335	100%
Promedio	17,9	18,5		

Tabla No. 3.- Rangos de edad en pacientes con Demodex y sin Demodex.

**Paciente con acné juvenil**

**N=335**



Fuente: Archivo clínico del CDP

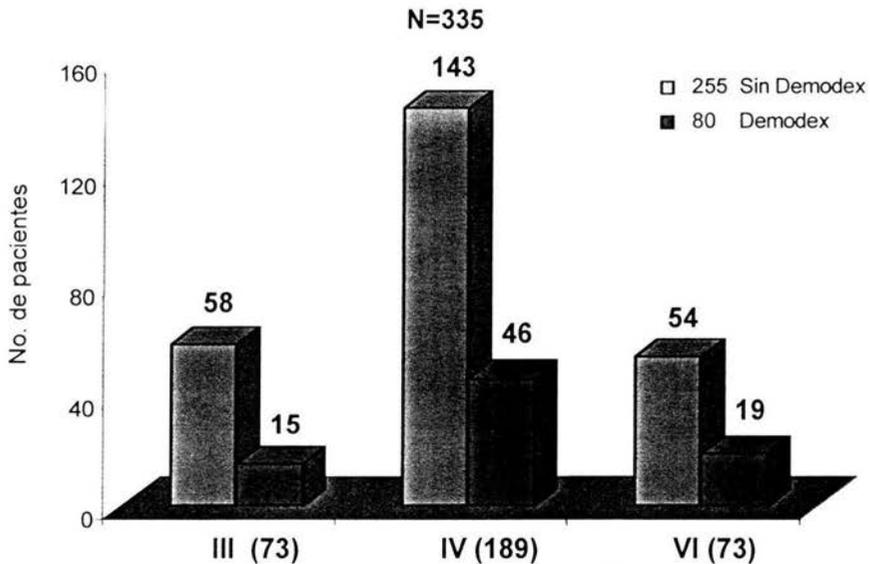
Gráfica No. 3.- Número de Demodex en rangos de edad en pacientes con acné juvenil.

4.- Fototipo / Número de Demodex

El fototipo más frecuentemente observado de acuerdo con la clasificación de Fitzpatrick en los pacientes con acné fue el tipo IV (57.5%); se observa una proporción semejante en pacientes con Demodex y sin Demodex. (tabla 4, Gráfica 4)

Fototipo cutáneo	Sin Demodex	Porcentaje	Con Demodex	Porcentaje
III	58	22.7%	15	18.8%
IV	143	56.1%	46	57.5%
VI	54	21.2%	19	23.8%
Totales	255	100.0%	80	100.0%

Tabla No. 4.- Fototipo cutáneo en pacientes con y sin Demodex.



Fuente: Consulta de primera vez del CDP

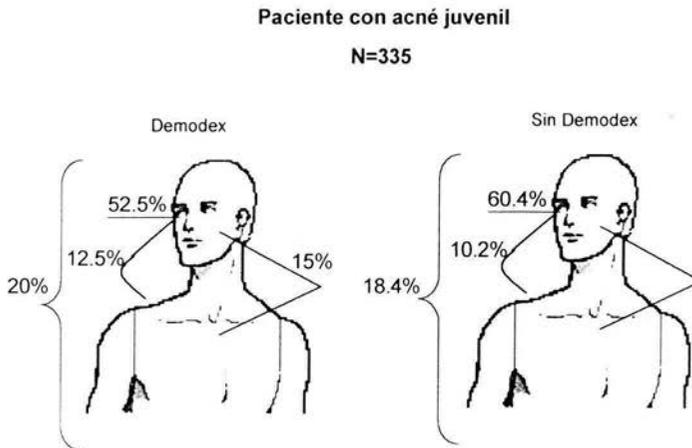
Gráfica No. 4.- Fototipo cutáneo en pacientes con Demodex y sin Demodex.

5.- Topografía / Número de Demodex

En cuanto a la topografía de las lesiones del acné, el 100% de los pacientes estudiados tienen afectada la cara, sin embargo esta topografía se presenta de forma única en el 60.4% (154) de los pacientes sin Demodex y en el 52.5% (42) con Demodex. Las topografías combinadas ocupan entre el 10 al 20% entre ambos grupos. (Tabla 5, Figura 1)

Topografía	Sin Demodex	n=255 Porcentaje	Con Demodex	n=80 Porcentaje	Total
Solo cara	154	60,4%	42	52,5%	196
Cara y espalda	26	10,2%	10	12,5%	36
cara y pecho	28	11,0%	12	15,0%	40
cara pecho y espalda	47	18,4%	16	20,0%	63
Total	255		80		335

Tabla No. 5.- Cuadro comparativo que muestra la topografía en pacientes con y sin Demodex.



Fuente: Archivo clínico del CDP

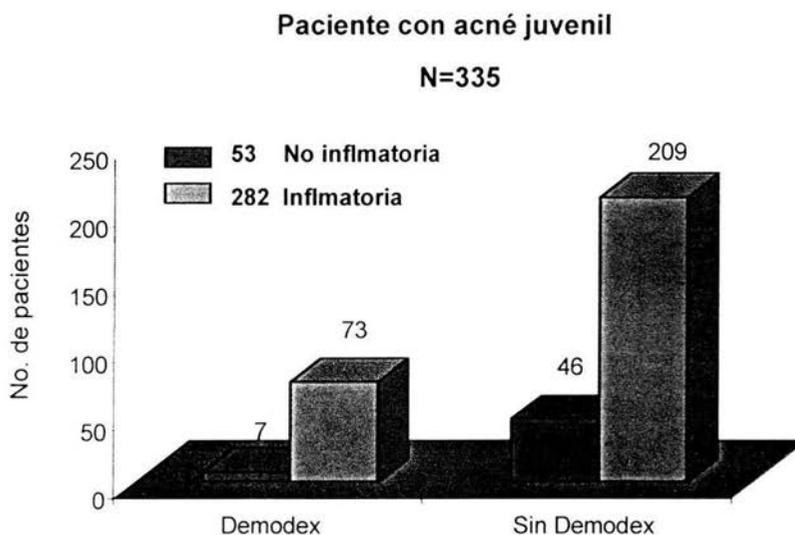
Figura No.1.- Muestra el porcentaje de pacientes en relación con la topografía de las lesiones de acné.

6.- Variedad Clínica de acné

La variedad clínica más frecuentemente observada en la población en estudio es el tipo inflamatorio en 282 (84%) de los pacientes; y el no inflamatorio en 53 (16%) de los casos. Los datos comparativos entre el grupo con Demodex y el grupo sin Demodex nos muestra que en ambos predomina el tipo inflamatorio: 91% en el grupo de pacientes con Demodex y el 82% en pacientes sin Demodex.(Tabla 6, gráfica 5)

Variedad	Con Demodex	n=80 Porcentaje	Sin Demodex	n=255 Porcentaje	Total
No inflamatorio	7	8,8%	46	18,0%	53
Inflamatorio	73	91,3%	209	82,0%	282
Total	80		255		335

Tabla No. 6.- Número de pacientes con y sin Demodex en cada variedad clínica de acné.



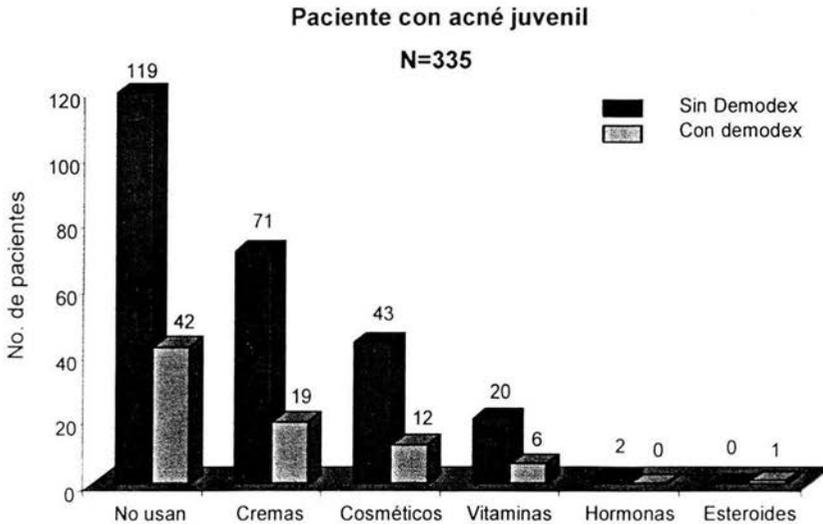
Fuente: Consulta de primera vez del CDP  
Gráfica No. 5.- Número de pacientes en cada variedad clínica de acné comparados con el grupo con y sin Demodex.

7.- Factores predisponentes / Número de Demodex

De los 335 pacientes incluidos en el estudio, en el 52% (174) se encontraron factores predisponentes para el aumento en el número de Demodex, y del estos 78% (136) no presentan Demodex y 22% (38) si lo presentan, lo que indica que en los pacientes estudiados no modifican el número de Demodex. (tabla 7), con un comportamiento similar en ambos grupos (gráfica 6)

Factores predisponentes	Sin Demodex	Con Demodex	Totales	Porcentaje
No utilizan nada	119	42	161	48.1%
Cremas	71	19	90	26.9%
Cosméticos	43	12	55	16.4%
Vitaminas	20	6	26	7.8%
Hormonas	2	0	2	0.6%
Esteroides	0	1	1	0.3%

Tabla No. 7.- Pacientes con y sin factores predisponentes para el aumento del número de Demodex en pacientes con acné juvenil.



Fuente: Consulta de primera vez del CDP

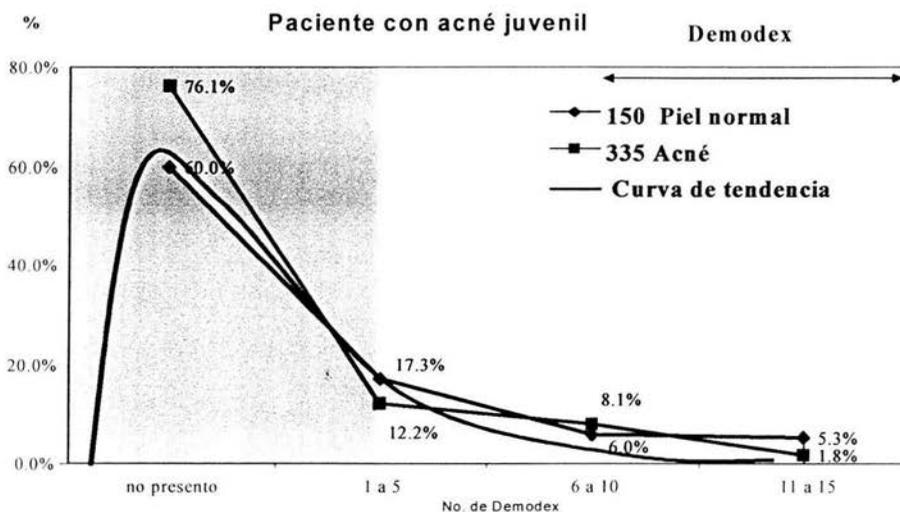
Gráfica No. 6.- Distribución de pacientes con factores predisponentes, predomina el uso de cremas lubricantes.

8.- Acné / Piel normal

Comparando el grupo de pacientes estudiados con acné juvenil y un grupo de pacientes con piel normal obtenidos de un estudio previo (Gutiérrez, CDP, 2003) se observan diferencias porcentuales en el número de Demodex encontrados. Existe colonización por Demodex en el 24% de los pacientes con acné, y en el 40% de las personas con piel normal; se encontró entre estos pacientes un mayor porcentaje (12.2 a 17.3%) en el rango de 1 a 5 Demodex por cm<sup>2</sup>, sin embargo los rangos considerados patológicos (>5), se encontraron sólo en el 8.1% en pacientes con acné y en un 9.3% en personas con piel normal. (Tabla No. 8, Gráfica No. 7)

	no presentaron	1 a 5	6 a 10	11 a 15	16 a 20	>20	Total
Piel normal	90 (60%)	26 (17.3%)	9 (6%)	8 (5.3%)	3 (2%)	14 (9.3%)	150
Acné	255 (76.1%)	41 (12.2%)	27 (8.1%)	6 (1.8%)	6 (1.8%)	0	335

Tabla No. 8.- Número de Demodex en personas con piel normal y pacientes con acné juvenil.



Fuente: Consulta de primera vez del CDP

Gráfica No. 7.- Curva de comportamiento del número de Demodex en personas con piel normal y pacientes con Demodex.

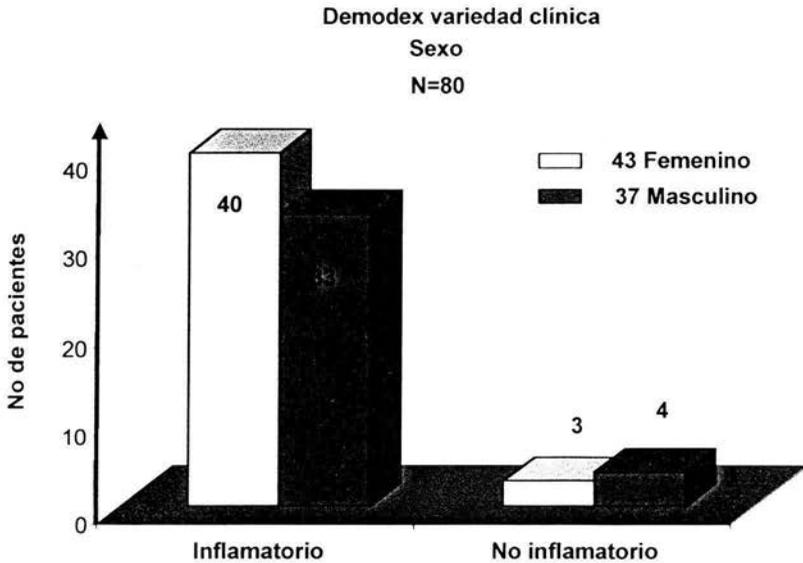
Pacientes con Demodex

9.- Variedad clínica / Sexo

En la variedad inflamatoria predomina el sexo femenino en un 54.8% y en la variedad no inflamatoria predomina el sexo masculino ocupando el 57.2% de los casos, como muestra el cuadro la diferencia de éste último la da un paciente. (tabla No. 9, gráfica No.8)

Sexo	Inflamatorio	n=73 Porcentaje	No inflamatorio	n=7 Porcentaje
Femenino	40	54.8%	3	42.8%
Masculino	33	45.2%	4	57.2%
Total	73	100%	7	100%

Tabla No. 8.- Pacientes con acné inflamatorio y no inflamatorio en relación al sexo.



Fuente: Archivo clínico del CDP

Gráfica No. 7.- Pacientes con acné inflamatorio y no inflamatorio en relación al sexo

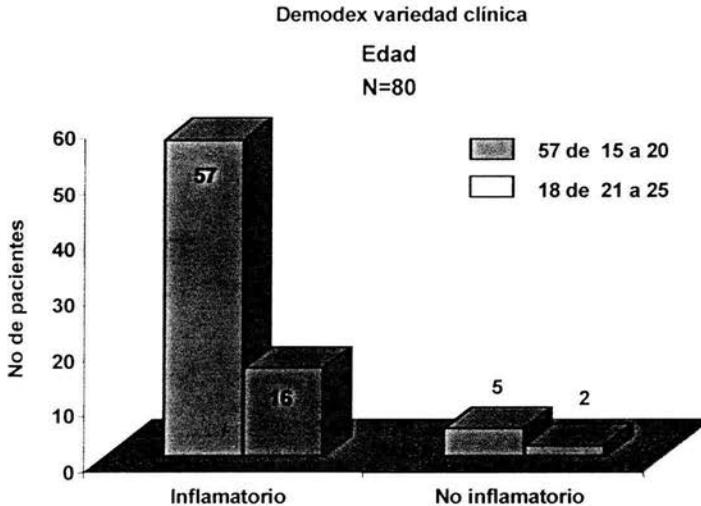
Pacientes con Demodex

10.- Variedad Clínica / Edad

El rango de edad predominante fluctúa entre los 15 a los 20 años de edad, tanto en el grupo con acné inflamatorio(78%) como en el no inflamatorio (71%). (tabla No. 10, gráfica No. 9)

Grupos de edad	Inflamatorio	n=73 Porcentaje	No inflamatorio	n=7 Porcentaje
15 a 20	57	78	5	71.4
25 a 25	16	22	2	28.6
Total	73	100%	7	100%

Tabla No. 10.- Variedad clínica por grupos de edad en los pacientes con Demodex.



Fuente: Archivo clínico del CDP

Gráfica No. 9.- Variedad clínica en grupos de edad en pacientes con Demodex.

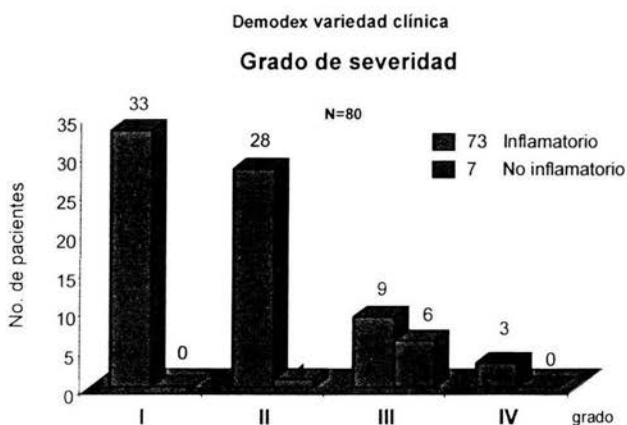
Pacientes con Demodex

11.- Grado de severidad

El grado de severidad que predomina en el grupo de pacientes con acné tipo inflamatorio son el I y II (83.5% entre ambos) y en pacientes con acné no inflamatorio es el grado III (85.7%).(Tabla 11, gráfica 10)

Grado	Inflamatorio	n=73 Porcentaje	No inflamatorio	n=7 Porcentaje
I	33	45.2%	0	0%
II	28	38.3%	1	14.2%
III	9	12.3%	6	85.7%
IV	3	4.2%	0	0%
Total	73	100%	7	100%

Tabla No. 11.- Número de pacientes en cada grado de severidad en acné juvenil inflamatorio y no inflamatorio.



Fuente: Archivo clínico del CDP

Gráfica No. 10.- Número de pacientes por grado de severidad en los dos tipos de acné juvenil.

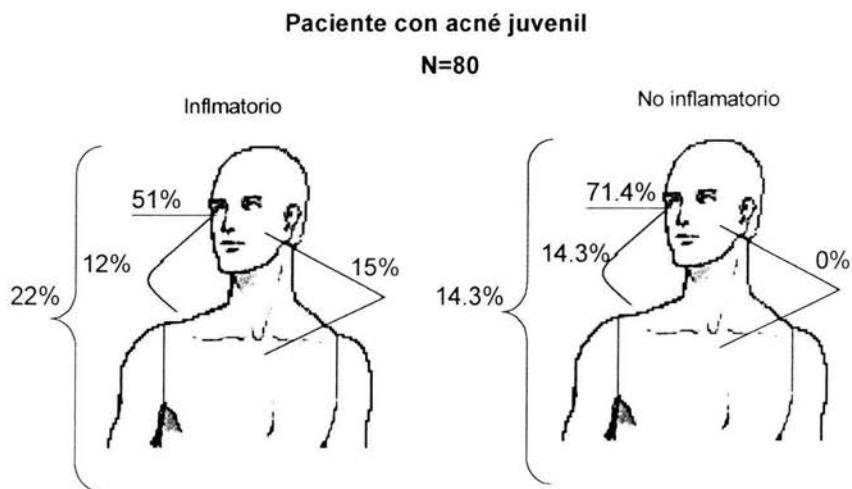
Pacientes con Demodex

12.- Variedad clínica / Topografía

La topografía más importante en frecuencia es la cara como única presentación en las dos variedades clínicas de acné juvenil, seguido de la presentación conjunta en cara, pecho y espalda.(Tabla No. 12, figura No.2)

Topografía	Inflamatorio	Porcentaje	No inflamatorio	Porcentaje
Cara	37	51	5	71.4
cara y pecho	11	15	0	0
cara y espalda	9	12	1	14.3
cara, pecho y espalda	16	22	1	14.3
Total	73	100%	7	100,0%

Tabla No. 12.- Topografía en cada variedad clínica en pacientes con Demodex.



Fuente: Archivo clínico del CDP

Figura No. 2.- Muestra el porcentaje de pacientes en relación con la topografía de las lesiones de acné inflamatorio y no inflamatorio.

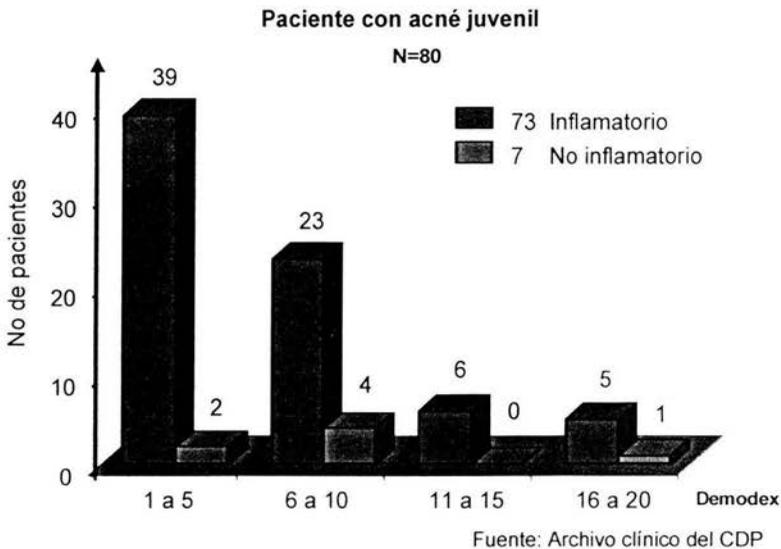
Pacientes con Demodex

13.-Variedad Clínica / Número de Demodex

La frecuencia predominante de Demodex en los pacientes con acné inflamatorio es de 1 a 5 en el 53.4% de los casos y de 6 a 10 (31.5%. En el grupo de pacientes con acné no inflamatorio fluctúa entre 6 y 10 (57.1%).(Tabla No. 13, gráfica No. 11)

Número de Demodex	Inflamatorio	Porcentaje	No inflamatorio	Porcentaje	Total
1 a 5	39	53,4%	2	28,6%	41
6 a 10	23	31,5%	4	57,1%	27
11 a 15	6	8,2%	0	0,0%	6
16 a 20	5	6,8%	1	14,3%	6
Total	73		7		80

Tabla No. 13.- Número de Demodex en cada variedad clínica de acné.



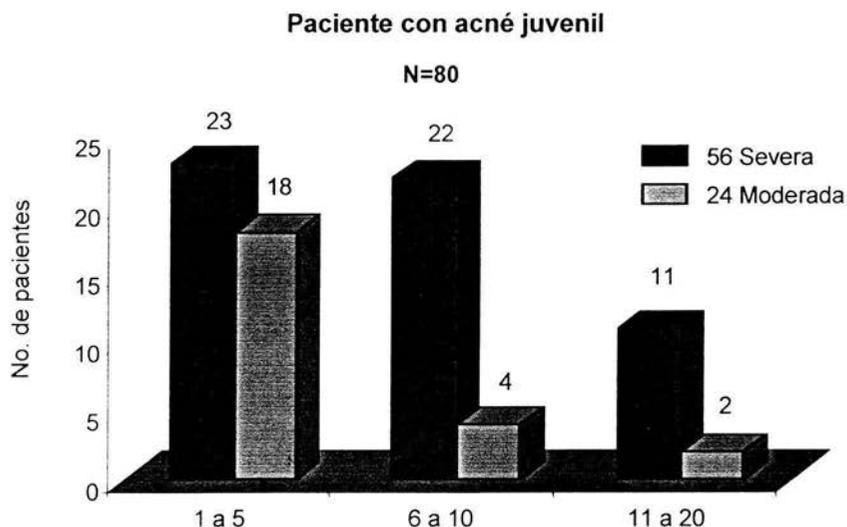
Grafica No. 11.- Número de pacientes por frecuencia de Demodex en cada variedad clínica de acné.

14.-Seborrea

De los 80 pacientes con Demodex, 56 (70%) presentaron seborrea severa, en cambio 24 (30%) presentaron seborrea moderada. El mayor número de Demodex por cm<sup>2</sup> que predominó en el grupo de seborrea severa con 11 pacientes en contraste con 2 del grupo con seborrea moderada. (tabla No. 14, gráfica No. 12)

Seborrea	Número de Demodex			Total	Porcentaje
	1 a 5	6 a 10	11 a 20		
Severa	23	22	11	56	70%
Moderada	18	4	2	24	30%
Total	41	26	13	80	100%

Tabla No. 14.- Pacientes con seborrea severa y moderada en relación con el número de Demodex en pacientes con acné.



Fuente: Archivo clínico del CDP

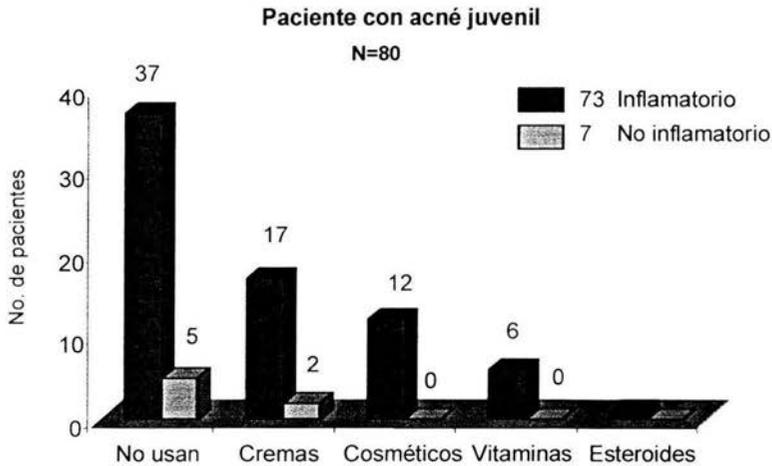
Gráfica No. 12.- Pacientes con seborrea severa y moderada en relación con el número de Demodex en pacientes con acné.

15.-Factores predisponentes

De los 80 pacientes con Demodex, el 47.5% (38) referían factores predisponentes para el aumento en el número de Demodex; y de éstos el 95% (36) de los casos tienen acné inflamatorio, y el 5% (2) acné no inflamatorio; estos datos indican un predominio en la presentación de Demodex en pacientes con acné inflamatorio que presentan algún factor predisponente para el aumento del número de Demodex. (tabla 15, gráfica 13).

Factores predisponentes	Inflamatorio	%	No inflamatorio	%	Total
No usan	37	50.7%	5	71%	42
Cremas	17	23.3%	2	29%	19
Cosméticos	12	16.4%	0	0%	12
Vitaminas	6	8.2%	0	0%	6
Esteroides	1	1.4%	0	0%	1
	73		7		80

Tabla No. 14.- Pacientes con factores predisponentes en relación al tipo de acné juvenil.



Fuente: Archivo clínico del CDP

Gráfica No. 13.- Pacientes que usan factores predisponentes en los dos tipos de acné juvenil.

### Calculo de la significancia estadística

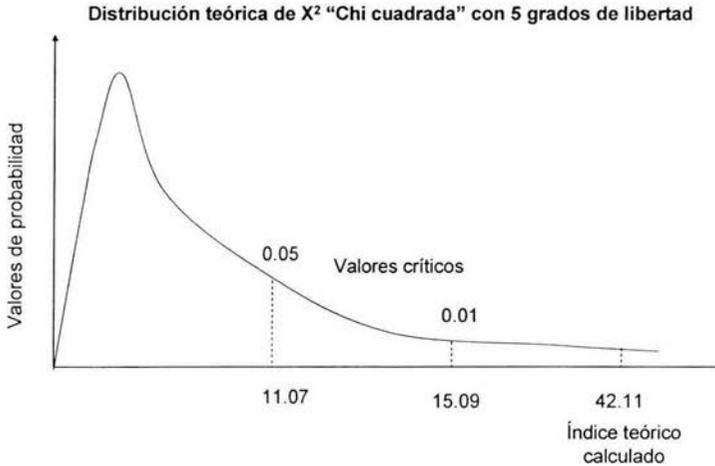
Se agruparon las frecuencias observadas en una tabla de 2x6 para determinar las frecuencias teóricas y calcular el estadístico de prueba  $X^2$  (chi cuadrada).

	No presente	1 a 5	6 a 10	11 a 15	16 a 20	>20	Total
Piel normal	90/106.7	26/20.7	9/11.2	8/4.3	3/2.8	14/4.4	150
Acné	255/238.3	41/46.3	27/24.8	6/9.7	6/6.2	0/9.7	335
Total	345	67	36	14	9	14	485

Valor calculado de  $x^2 = 42.11$

Calculo de los grados de libertad =5

El valor calculado de  $x^2 = 42.11$  se comparo con el teórico con 5 grados de libertad para todo valor de probabilidad menor a 0,05.



**Decisión estadística.** Como el valor calculado de  $X^2$  es mayor que el teórico se rechaza la hipótesis de que el número de ácaros de Demodex folliculorum /  $cm^2$  en la piel de pacientes con acné es mayor que de los pacientes con piel normal y por lo tanto que estos puedan incidir en un incremento en el acné.

## CONCLUSIONES

- 1.-En nuestro estudio el número de Demodex folliculorum no tiene relación con la patogenia del acné juvenil.
- 2.- De cada 4 pacientes con acné juvenil, uno presenta colonización por Demodex con un promedio de 6.2 por cm<sup>2</sup>; y de éstos sólo la mitad presenta número mayor de 5 por cm<sup>2</sup>.
- 3.- EL sexo no es un factor predisponente para el aumento en el número de demodex en pacientes con acné juvenil.
- 4.- La edad con mayor porcentaje de pacientes con acné inflamatorio se encuentra entre los 16 y 21 años. El rango de edad entre los 15 y 25 años no tiene relación con el aumento del número de Demodex.
- 5.- El fototipo cutáneo más frecuente encontrado en los pacientes estudiados es el IV; no se encuentra predominio de Demodex por fototipo cutáneo en el paciente con acné juvenil.
- 6.- La cara es la topografía afectada más frecuentemente en el acné juvenil inflamatorio y no inflamatorio en pacientes con y sin Demodex .
- 7.- La variedad clínica de acné más frecuentemente encontrada en pacientes que acuden al dermatólogo es la inflamatoria. No existe predominio en la colonización por Demodex en el acné inflamatorio y no inflamatorio.
- 8.- La presencia de Demodex folliculorum en pacientes con acné juvenil no es mayor que en personas con piel sana.

9.- El grado de severidad de acné más frecuentemente encontrado es el I y II de acné inflamatorio.

10.- La seborrea severa en pacientes con acné juvenil es un factor predisponente para el aumento en el número de Demodex.

11.-. El uso de cremas lubricantes, anticonceptivos, cosméticos o vitaminas no incrementa el número de Demodex en pacientes con acné; sin embargo favorece la presentación de acné inflamatorio.

## COMENTARIOS

El acné juvenil es la dermatosis más frecuente en la consulta dermatológica, lo que coincide con lo publicado en la literatura internacional, predomina en pacientes del sexo masculino. En nuestro estudio el ligero predominio del sexo femenino no muestra diferencias significativas para señalar que intervenga como factor importante en la colonización por *Demodex*.

La colonización por *Demodex* en los pacientes estudiados con acné juvenil se presenta en el 24%, con promedio de 6.2 ácaros por cm<sup>2</sup> con una relación de 1 persona con *Demodex* por cada paciente con acné; y sólo en el 12% del total se encontró un número de *Demodex* considerado patológico en la piel (>5 por cm<sup>2</sup>), lo cual coincide con la cifras publicadas por otros autores (de 10% a 44%).

El rango de edad predominante encontrado en los pacientes con acné juvenil estudiados en la consulta de primera vez es de 16 a 21 años. No se observa predominio en el número de *Demodex* en ningún grupo de edad, con una distribución semejante entre los que no presentan *Demodex*. En cuanto a la variedad de acné, el *Demodex* predomina en el acné inflamatorio.

En la población mexicana predominan los fototipos cutáneos IV y V según la clasificación de Fitzpatrick; en nuestros pacientes encontramos predominio del fototipo IV, dadas las características raciales de la población mexicana. No se encontró preferencia por algún fototipo en especial para la colonización por *Demodex* en los pacientes estudiados.

La variedad clínica más frecuente en los pacientes que consultan al dermatólogo es el acné tipo inflamatorio. En nuestro estudio el 86.6% de los pacientes cursaron con esta variedad clínica, lo que coincide con lo reportado en la literatura internacional. La colonización por *Demodex* presenta un ligero predominio en

pacientes con acné inflamatorio (91%) en relación con el acné no inflamatorio (82%), sin embargo no son diferencias estadísticamente significativas.

Comparando la población estudiada con acné juvenil con otro estudio previamente realizado en el Centro Dermatológico Pascua por el Dr. Gutiérrez un año previo, encontramos menor número de pacientes colonizados por *Demodex* en acné juvenil (24%) que en los pacientes estudiados con piel normal (40%), sin embargo la curva de distribución es similar en ambos casos.

Debido a que se encontró menor número de *Demodex* en pacientes con acné que en personas con piel normal, podemos pensar que participan factores que favorecen esta diferencia, como son: la deficiencia de ácido pantoténico en el sebo de comedones y la participación del propionibacterium acnes hidrolizando triglicéridos y formando ácidos grasos libres, produciendo proteasas, hialuronidasas, lipasas, y fosfatasas que hacen diferente el microambiente disminuyendo las posibilidades de permitir el desarrollo de *Demodex*. Además la constitución genética del huésped puede influir sobre la relación entre el huésped y parásito, determinando el grado de respuesta inmunológica del huésped ante el parásito.

Para evitar sesgos en este estudio se seleccionaron pacientes sin tratamiento para acné ni *Demodex folliculorum* al menos dos meses previos a la toma de la muestra, sin embargo el 52% de los pacientes utilizan ya sea cremas lubricantes en la cara, multivitamínicos por vía oral o inyectables, cosméticos y tratamientos hormonales, y en algunas ocasiones se observaron combinaciones de éstos. El 95% de los pacientes con factores predisponentes que presentan *Demodex* cursan con acné inflamatorio.

De acuerdo a la clasificación cuantitativa de Kligman y Plewig utilizada en este estudio, el grado de severidad en el acné inflamatorio más frecuentemente observados fueron los grados I y II en el 86% de los pacientes, esto corresponde

al acné inflamatorio leve y moderado de la clasificación de la Academia Americana de Dermatología. Estos datos se correlacionan con lo observado en el primer consenso Mexicano de Dermatología para el acné, realizado en el año 2001.

Los pacientes que presentan colonización por Demodex, tienen predominantemente piel con seborrea severa, dato observado clínicamente por el investigador. Por otro lado, estos pacientes presentan acné inflamatorio, por lo que podemos señalar que la presencia de Demodex favorece el desarrollo de lesiones inflamatorias en el acné

## FOTOGRAFÍAS



Demodex folliculorum observado con lente de aumento 10x



Acné inflamatorio grado I



Acné inflamatorio grado II



**Acné inflamatorio grado III**



**Acné inflamatorio grado IV**



**Acné no inflamatorio grado I**



**Acné no inflamatorio grado II**



**Acné no inflamatorio grado III**



**Acné no inflamatorio grado IV**

ANEXO I

---

HOJA DE AUTORIZACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

México, D.F. a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del 2003.

A QUIEN CORRESPONDA:

Yo \_\_\_\_\_, declaro libre y voluntariamente que acepto participar en el estudio "Búsqueda de *Demodex folliculorum* en pacientes con acné juvenil en el Centro Dermatológico Pascua ". Estoy conciente de que los procedimientos y pruebas para lograr el objetivo consistirá en interrogatorio, registro iconográfico (fotográfico) de mis lesiones y acudir puntualmente a mi cita asignada. Entiendo que del presente estudio de derivarán los siguientes beneficios: ampliar los conocimientos institucionales sobre el evento en estudio.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de la presente investigación en el momento que yo así lo desee. También puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en el estudio. En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta institución no se verá afectada.

\_\_\_\_\_  
Firma del paciente:

\_\_\_\_\_  
Testigo

\_\_\_\_\_  
Testigo

ANEXO II

---

CUADERNO DE TRABAJO

Expediente \_\_\_\_\_

Todo paciente que sea referido y que cumpla con los criterios de inclusión será incluido en este estudio previa autorización escrita del pacientes.

FECHA: \_\_\_\_\_

**NOMBRE:** \_\_\_\_\_

**Edad:** \_\_\_\_\_

**Sexo:**                      femenino                      masculino

**Fecha de nacimiento:**    \_\_\_\_ \_\_\_\_ 19\_\_

**Ocupación:** Estudia                      Especifique \_\_\_\_\_ ,

                         Trabaja                      Especifique \_\_\_\_\_

**Escolaridad:**

- Analfabeta
- Sabe leer
- Primaria
- Secundaria
- Preparatoria o equivalente
- Universidad

Lugar de origen \_\_\_\_\_

Lugar de residencia actual: \_\_\_\_\_

Número telefónico: \_\_\_\_\_

FIRMA: \_\_\_\_\_

ANEXO II

FOTOTIPO CUTÁNEO:

TOPOGRAFÍA: CARA

EXAMEN FÍSICO:

Frente	<input type="checkbox"/>
Mejilla derecha	<input type="checkbox"/>
Mejilla izquierda	<input type="checkbox"/>
Nariz	<input type="checkbox"/>
Nasolabial	<input type="checkbox"/>
Mentón	<input type="checkbox"/>

PECHO

ESPALDA

Control iconográfico

Si \_\_\_ No \_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_

No. \_\_\_\_\_

**MORFOLOGÍA:**

Descripción : \_\_\_\_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_

Clasificación cuantitativa de Kligman, Plewig (1993):

Grado	Lesiones no inflamatorias Comedones		Lesiones inflamatorias Pápulas-pústulas	
	I	menos de 10		menos de
II	10 - 25		10	
III	26 - 50		10 - 20	
IV	más de 50		21 - 30	
			más de 30	

Clasificación clínica: \_\_\_\_\_

ANEXO II

INTERROGATORIO

---

EDAD DE INICIO DE LA DERMATOSIS: \_\_\_\_\_.

Tratamiento previo para acné:      Si                  No  
Especificar tratamiento, fecha y tiempo de aplicación \_\_\_\_\_.

---

¿Actualmente utiliza alguno de los siguientes?:

Cremas en la cara                  Si      No

Vitaminas                                  Si      No

Cosméticos                                Si      No

Anticonceptivos                        Si      No

Anabólicos                                Si      No

Especificar: \_\_\_\_\_.

**ANTECEDENTES:**

HEREDOFAMILIARES:

---

PERSONALES PATOLÓGICOS Y NO PATOLÓGICOS:

---

.

---

.

---

.

---

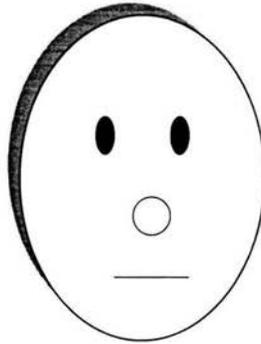
ANEXO II

TOMA DE BIOPSIA DE SUPERFICIE

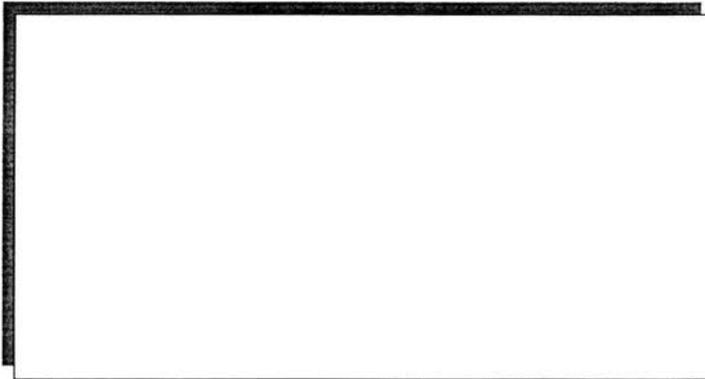
---

FECHA: \_\_\_\_\_

SITIO DE TOMA DE LA MUESTRA:



PLANTILLA DE TOMA DE MUESTRA



RESULTADO  
Demodex folliculorum por cm<sup>2</sup>

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Dominey A, Rosen T, Tschen J. Papulonodular demodicidosis associated with acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Dermatol* 1989;20:197-201.
2. Baima B., Sticherling M. Demodicidosis revisited. *Acta Derm Venereol* 2002;82:3-6
3. Guíérrez R. Demodex en personas con piel sana y rosácea facial. Tesis de Posgrado en dermatología, CDP 2003: 1-76
4. Forton E, Song M. Limitations of standardized skin surface biopsy in measurement of the density of *Demodex folliculorum*. A case report. *British J Dermatol* 1998;139:697-700.
5. Medina E. Estudio doble ciego, comparativo, sobre la eficacia y seguridad del crotamitón versus benzoato de bencilo en el tratamiento de la rosácea con demodecidosis. Tesis de posgrado de Dermatología, CDP 2003.
6. Bibenge S, Gawjrodger D. Rosacea: A study of clinical patterns, blood flow, and the role of *Demodex folliculorum*. *J Am Acad Dermatol* 1992;26:590-3.
7. Zhuo Zhao. Demodicosis. *Acad Cien Repub Kazakhtan*, 1992;4:84-88
8. Martínez B, Manual de Parasitología Médica, Edit La Prensa Médica Mexicana, primera edición, 1953, pp: 304-5
9. Ayres S, Ayres S. Demodectic eruptions (Demodicosis) in the human. *Arch Dermatol* 1961;83: 816-27.
10. Andrews CG, Tratado de Dermatología. 2da ed. Salvat 1075, pags 276-87
11. Castanet J, Monpoux F, Mariani R, Ortonne JP, Lecour J. Demodicidosis in an immunodeficient child. *Pediatric Dermatology*;1997;14 (3): 219-220
12. Robinson TW. *Demodex folliculorum* and rosácea. *Arch Dermat*; 1965;92:542-544.
13. Barona M. Estudio piloto doble ciego comparativo entre isotretinoin gel al 0.05% tópico y tretinoin gel al 0.05% tópico para determinar su

- eficacia en pacientes con acné juvenil. Tesis de postgrado en Dermatología, CDP. 1994, pags 1- 37.
14. Guerra TA, Tratamiento del acné. *Piel* 1995;10:417-425.
  15. Rook A. Tratado de Dermatología. Edit Doyma. 1989:2070-2094.
  16. Grant R N. The history of acne. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1951; 44: 647-652.
  17. Gómez M, Vidaurri LM. Importancia epidemiológica del acné. Resultados preliminares de un estudio epidemiológico de las principales dermatosis. *Dermatol Rev Mex* 2003;47:95-97
  18. Goolamalis SK y Andison AC: The original and use of the word "acne". *British Journal of Dermatology*. 1977, 96:291-294.
  19. Bloch R. Metabolism, endocrine glands and skin diseases with special reference to acne vulgaris and xantoma. *Br J Dermatol* 1931;43:77-87.
  20. Leeming JP, Holland KT, Cunliffe WJ. The Microbial Colonization of Inflamed acne vulgaris lesions. *Br J Dermatol* 1988;118:203-208.
  21. PAC de Dermatología (ACNÉ). Galderma. México. 2000; 37
  22. Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton B, Brand-Miller J. A Acne Vulgaris. *Arch Dermatol* 2002;138:1584-1590.
  23. Montiel LS. La importancia de los andrógenos en el acné. *Rev Med UNAM* 2002; 5:100-108.
  24. Leung LH. Pantothenic acid deficiency as the pathogenesis of acne vulgaris (Hong Kong Central Hospital). *Medical Hypotheses*. 1995, 44(6):490-2.
  25. Bowden PE y Cunliffe WJ : Modification of human prekeratin during epidermal differentiation. *Biochemical Journal* 1988, 71:324-329.
  26. Fitzpatrick T B, *Dermatology in General Medicine*. 5ª Edición, edit. McGraw-Hill, 1999. Vol 1, pg 258, 295-299.
  27. Fulton JE, Plewig G y Kligman AM: Effect of chocolate on acne vulgaris. *Journal of the American Medical Association*. 1969, 210:11-13.

28. Leeming JP, Ingham E y Cunliffe WJ: The microbial content and complement C3 cleaving capacity of comedones in acne vulgaris. *Acta Derm Venereol.* 1988, 68:467-473.
29. Karvonen SL, Rasanen L. Increased chemiluminescence of whole blood and normal T-lymphocyte subsets in severe nodular acne and acne fulminans (University Hospital of Oulu, Finland). *Acta Derm Venereol.* 1995 Jan, 75(1):1-5.
30. Arenas R. Dermatología. Atlas diagnóstico y tratamiento. México McGraw-Hill, 2da edición 2000; 20-22.
31. Cordero A:A:Biología de la Piel, Edit Panamericana, México pags 81- 86
32. Lookingbiil DP, Egan N, Santen RJ, Demers LM. Correlation of serum 3alfa-Androstanediol Glucuronide with acne and chest hair in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:986-991.
33. Llancapi VP. Síndrome de ovario poliquístico. Enfoque dermatológico. *Rev Med Int* 2002; 6 (3): 16-24
34. Walton s, Wyatt EH, Cunliffe WJ. Genetic control of sebum excretion and acne: A twin Study. *Br J Dermatol* 1988;118:393-396.
35. Navarrete MO, Tratamiento de acne con sulfato de zinc oral. Tesis de postgrado en Dermatología, CDP. 1980, pags 18-20
36. GarcíaAlvarez M, Del Pozo J, Almagro M. Acné fulminante. *Piel.* 2000; 45:24-28
37. Kelly P, Burns RE. Acute febril ulcerative conglobate acne whit polyarthralgia. *Arch Dermatol* 1971; 104:182-7
38. Krause SJ. Reduction in skin free fatty acids with topical tetracycline. *J Invest Dermatol* 1968; 431-434.
39. Ehrenfeld M, Samra Y, Kaplinsky N: Acne conglobata and arthritis: report of a case and review of the literature. *Clin Rheumatol* 1986 Sep; 5(3): 407-9.
40. Schackert K, Scholz S, Steinbauer-Rosenthal I, et al: Letter: HL-A antigens in acne conglobata: a negative study. *Arch Dermatol* 1974 Sep; 110(3): 468

41. Patterson WM, Stibich AS, Dobke M, Schwartz RA: Mutilating facial acne conglobata. *Cutis* 2000 Aug; 66(2): 139-40-
42. Yeon HB, Lindor NM, Seidman JG, Seidman CE: Pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum, and acne syndrome maps to chromosome 15q. *Am J Hum Genet* 2000 Apr; 66(4): 1443-8
43. Leybushkis B, Fasseas P, Ryan KF, Roy R: Hidradenitis suppurativa and acne conglobata associated with spondyloarthritis. *Am J Med Sci* 2001 Mar; 321(3): 195-7.
44. Perez-Villa F, Campistol JM, Ferrando J, Botey A: Renal amyloidosis secondary to acne conglobata. *Int J Dermatol* 1989 Mar; 28(2): 132-3
45. Shimomura Y, Nomoto S, Yamada S, et al: Chronic glomerulonephritis remarkably improved after surgery for acne conglobata of the buttocks. *Br J Dermatol* 2001 Aug; 145(2): 363-4
46. Vasey FB, Fenske NA, Clement GB, et al: Immunological studies of the arthritis of acne conglobata and hidradenitis suppurativa. *Clin Exp Rheumatol* 1984 Oct-Dec; 2(4): 309-11
47. Weinrauch L, Peled I, Hacham-Zadeh S, Wexler MR: Surgical treatment of severe acne conglobata. *J Dermatol Surg Oncol* 1981 Jun; 7(6): 492-4
48. Leyden JJ, Mills OH, Kligman AM: Cryoprobe treatment of acne conglobata. *Br J Dermatol* 1974 Mar; 90(3): 335-41
49. Jeong S, Lee CW: Acne conglobata: treatment with isotretinoin, colchicine, and cyclosporin as compared with surgical intervention. *Clin Exp Dermatol* 1996 Nov; 21(6): 462-3.
50. Velez A, Alcalá J, Fernández-Roldán JC: Pyoderma gangrenosum associated with acne conglobata. *Clin Exp Dermatol* 1995 Nov; 20(6): 496-8
51. Piquero J, Acné Conceptos Básicos. México, 1999. Pag 84
52. Torras H. Adapaleno: un nuevo retinoide tópico para el tratamiento del acné. *Piel* 1997;12:447-448.
53. González H, García A. Antibióticos tópicos en el tratamiento del acné. *Piel* 1992;7:325-328

54. -Krach K. Supplement: Isotretinoin – A State of the art conference. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 1-14.
55. Hanson N, Leachman S. Safety issues in isotretinoin therapy. *Sem Cut Med Surg.* 2001; 3: 166-183.
56. Blaner W. Metabolismo celular y acciones de ácido 13-cis-retinoico. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 45: s129- s136.
57. Wiegand U, Chou R. Pharmacokinetics of oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 1998; 39: S8-S12
58. Alomar a, Guerra A, Sánchez J, Calaf J. Guía práctica actualizada del uso de Roaccutan. Permanyer Publications. pp 1-53
59. Thiboutot D. Clínicas Dermatológicas. Tratamientos nuevos e incipientes. Edit Interamericana. México. 2000, pp 63- 68.
60. Cunliffe W. Nuevos Conceptos en el tratamiento del Acné. España. 1994. pp 25,43-45.
61. Harms M. Isotretinoína sistémica. Ediciones Roche, Suiza. 1993.
62. Ziff M, Maliakkal J: Acne conglobata and arthritis. *Ann Intern Med* 1983 Mar; 98(3): 4
63. Nutting W. Hair follicle mites (acarí: Demodicidae) of man. *Int J Dermatol* 1976;15:7997.
64. Aguirre R, Luna H. Acné inflamatorio. *Dermatol Rev Mex* 1999;43:201-7
65. Rothman KF, Pochi PE. Use of Oral and Topical Agents for acne in pregnancy. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:431-442.
66. Leven T. Topical biochemistry, California, USA, 2001. pag 1-3
67. Pye R J, Meyrick G, Burton J L, Skin surface lipid composition in rosacea. *British J Dermatol* 1976; 94: 161-164.