



ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLOGÍA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



FORO DE RESIDENTES

FR - Nuevos fármacos para el manejo del acné

RF - New Drugs for Managing Acne

F. Alamon-Reig, M.C. Bois y D. Morgado-Carrasco*



Servicio de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

PALABRAS CLAVE

Acné;
Tratamiento;
Sareciclina;
Clascoterona;
Minociclina;
Cannabidiol

KEYWORDS

Acne;
Treatment;
Sarecycline;
Clascoterone;
Minocycline;
Cannabidiol

El acné vulgar es una afección cutánea muy prevalente que puede impactar considerablemente sobre la calidad de vida. Los retinoides tópicos, el peróxido de benzoilo, diversos antibióticos y la isotretinoína son los pilares terapéuticos desde hace décadas. La aprobación reciente de un nuevo antibiótico por la U. S. Food and Drug Administration para las formas moderadas-severas del acné, junto con otros nue-

vos fármacos en desarrollo, podrían incrementar el arsenal terapéutico.

La sareciclina es un derivado de las tetraciclinas con un espectro antibiótico reducido (tabla 1) y una probabilidad menor de generar una resistencia antibiótica. Los ensayos clínicos SC1401 (n = 968) y SC1402 (n = 1.034) incluyeron pacientes con un acné moderado-severo, aleatorizándolos a recibir sareciclina o placebo. El principal parámetro evaluado fue el *Investigator's Global Assessment* (IGA) success, equivalente a la reducción de ≥ 2 puntos en el IGA y alcanzar una puntuación de 0 (sin lesiones) o 1 (con apenas lesiones) a las 12 semanas. Dicho criterio fue alcanzado por un 21,9 y un 22,6%, respectivamente, en el grupo tratado con sareciclina, frente a un 10,5 y un 15,3% en el grupo placebo ($p < 0,0001$ y $p = 0,0038$). Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas, nasofaringitis y cefalea¹. El ensayo clínico PR-10411 (n = 285) comparó la efectividad de 3 dosis diferentes de sareciclina (0,75, 1,5 y 3 mg/kg) frente a placebo, evaluando la reducción de las lesiones en la semana 12. Se alcanzaron unos resultados significativos en los grupos de 1,5 y 3 mg/kg, con una reducción de las lesiones $> 50\%$, sin observar una diferencia entre los 2 grupos de mayor dosificación². Estos estudios motivaron la aprobación de sareciclina, el primer fármaco sistémico aprobado para el acné por la U. S. Food and Drug Administration en más de 40 años. Otra alternativa antibiótica novedosa es la minociclina 4% tópica, tetraciclina con una actividad bactericida contra el *Cutibacterium acnes* y una absorción sistémica prácticamente nula. El ensayo aleatorizado FX2017-22 (n = 1.488) la comparó frente a placebo, con una reducción significativa de

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: morgadodaniel@gmail.com
(D. Morgado-Carrasco).

Tabla 1 Características de los nuevos fármacos aprobados o en desarrollo para el tratamiento del acné

Fármaco	Diana terapéutica	Mecanismo de acción	Vía de administración	Efectos adversos frecuentes	Aprobación por la FDA	Aprobación por la EMA
Sareciclina Antibiótico derivado de las tetraciclinas	<i>C. acnes</i> (anaerobio grampositivo)	Inhíbe la síntesis proteica bacteriana uniéndose a la subunidad 30S ribosomal. También presenta un efecto antiinflamatorio	1,5 mg/kg una vez al día por vía oral	Náuseas, nasofaringitis y cefalea	Sí, en octubre de 2018	No
Clascoterona Antiandrógeno	Receptor de andrógenos cutáneo	Bloquea la acción androgénica, al competir con la dihidrotestosterona por su unión al receptor, y de esa forma inhibir la transcripción de genes sensibles a andrógenos	Crema al 1% vía tópica Dos veces al día	Eritema y prurito en sitio de aplicación	No	No
Tazaroteno Retinoide tópico de tercera generación	Receptor de retinoides cutáneo (RAR)	Regula la expresión génica, modulando la proliferación, hiperplasia y diferenciación celular, evitando así la formación del tapón hiperqueratósico en el folículo pilosebáceo	Espuma al 0,1% vía tópica una vez al día	Irritación y sequedad cutánea en el sitio de aplicación	Sí, en 2012 Relanzado al mercado recientemente	No
Minociclina tópica Antibiótico (FMX101 4%)	<i>C. acnes</i>	<i>Antibiótico de amplio espectro, bactericida, inhibe la síntesis proteica del C. acnes</i>	Espuma al 4%, vía tópica Una vez al día	Irritación en sitio de aplicación	No	No
Cannabidiol Cannabinoide no psicotrópico (BTX 1503)	Sistema endocannabinoide cutáneo (receptores CB1/CB2)	Activa los receptores CB1 y CB2 epidérmicos, pudiendo aumentar la metilación del ADN de los queratinocitos, vía MAP cinasa p38, e inhibir su proliferación. También regula la producción de sebo mediante la vía TRPV4 en la glándula sebácea	Formulación líquida, vía tópica Una a 2 veces al día	Eritema local	No	No
Olumacostat glasaretil Antiandrógeno (DRM01)	Antiandrógeno	Evita la síntesis de ácidos grasos saturados, inhibiendo a la acetil coenzima A carboxilasa; e indirectamente, previene el crecimiento del <i>C. acnes</i>	Gel al 7,5%, vía tópica Dos veces al día	Irritación y sequedad cutánea en el sitio de aplicación	No	No
Epigallocatechin-3-gallate Catequina	Seborregulador y antiinflamatorio	Inhíbe la proliferación de sebocitos y la síntesis de lípidos vía IGF-1, disminuye la inflamación al inhibir al NF-κB y al activador de la proteína 1	Solución al 1%, vía tópica Dos veces al día	Eritema local	No	No

C. acnes: *Cutinebacterium acnes*; EMA: European Medicines Agency; FDA: U. S. Food and Drug Administration; IGF-1: factores de crecimiento similares a la insulina tipo 1; NF-κB: factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas; RAR: Receptor del ácido retinoico.

las lesiones inflamatorias en la semana 12 ($p < 0,0001$) y una mejoría del IGA ($p < 0,0001$) en el grupo intervención³.

Recientemente, se ha alcanzado una mayor comprensión de la sebogénesis, la cual sería modulada por andrógenos, el sistema endocannabinoide y múltiples mediadores proinflamatorios como la histamina y los leucotrienos, lo que ha abierto nuevas líneas de investigación terapéutica. Entre los tratamientos tópicos, la clascoterona, antagonista competitivo del receptor de andrógenos, demostró una superioridad frente al placebo en 2 ensayos fase 3, evaluados mediante IGA⁴. La clascoterona sería el primer antiandrógeno sin una repercusión hormonal sistémica y podría ser utilizado en los hombres. El cannabidiol es un cannabinoide no psicotrópico con unas propiedades antiinflamatorias, sebostáticas y antimicrobianas que ha demostrado una tolerancia buena en estudios fase 1b. Actualmente, se está finalizando un ensayo fase 2 (fármaco BTX1503), que evalúa la efectividad del cannabidiol tópico en el acné. Entre los tratamientos sistémicos, un ensayo clínico aleatorizado ($n = 100$) mostró que la combinación de levocetirizina (antihistamínico no sedante) e isotretinoína era superior y presentaba menos efectos adversos que el tratamiento exclusivo con isotretinoína⁵. Se han obtenido unos resultados similares utilizando desloratadina⁶. Los antihistamínicos modularían la sebogénesis y disminuirían los efectos adversos de los retinoides.

El desarrollo de estos nuevos fármacos podría modificar el tratamiento del acné. Es fundamental conocerlos y conseguir una mayor eficacia y seguridad en el tratamiento de esta afección.

Bibliografía

1. Moore A, Green LJ, Bruce S, Sadick N, Tschien E, Werschler P, et al. Once-daily oral sarecycline 1.5 mg/kg/day is effective for moderate to severe acne vulgaris: Results from two identically designed, phase 3, randomized double-blind clinical trials. *J Drugs Dermatol.* 2018;17:987–96.
2. Leyden JJ, Sniukiene V, Berk DR, Kaoukhov A. Efficacy and safety of sarecycline, a novel, once-daily narrow spectrum antibiotic for the treatment of moderate to severe facial acne vulgaris: Results of a phase 2, dose-ranging study. *J Drugs Dermatol.* 2018;17:333–8.
3. Raoof TJ, Hooper D, Moore A, Zaiac M, Sullivan T, Kircik L, et al. Efficacy and safety of a novel topical minocycline foam for the treatment of moderate to severe acne vulgaris: A phase 3 study. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:832–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2019.05.078>.
4. Mazzetti A, Moro L, Gerloni M, Cartwright M. Pharmacokinetic profile, safety, and tolerability of clascoterone (cortexolone 17-alpha propionate, CB-03-01) topical cream, 1% in subjects with acne vulgaris: An open-label phase 2a study. *J Drugs Dermatol.* 2019;18:563.
5. Pandey D, Agrawal S. Efficacy of isotretinoin and antihistamine versus isotretinoin alone in the treatment of moderate to severe acne: A randomised control trial. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2019;17:14–9.
6. Van TN, Thi LD, Trong HN, Van TC, Minh TT, Minh PPT, et al. Efficacy of oral isotretinoin in combination with desloratadine in the treatment of common vulgaris acne in Vietnamese patients. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7:217–20.