

TERAPÉUTICA DERMATOLÓGICA

Tratamiento sistémico del acné

María Victoria de Gálvez-Aranda^a
y Enrique Herrera-Ceballos^b

^aDepartamento de Dermatología.
Hospital Clínico Virgen de la Victoria. Málaga. España.
^bCátedra de Dermatología. Facultad de Medicina.
Universidad de Málaga. Málaga. España.

El acné es la enfermedad cutánea más frecuente. Se caracteriza por inflamación del folículo pilosebáceo y afecta preferentemente a cara, cuello, región anterior de tórax y espalda.

Lo presenta hasta el 80-90% de los adolescentes, suele regresar tras la pubertad, y persiste en los adultos en un 10% de casos¹.

Un 15-30% de pacientes con acné precisan de terapia sistémica, ya sea por enfermedad inflamatoria importante o porque el tratamiento tópico no ha sido eficaz. Esto supone un coste muy elevado para la industria farmacéutica. Así, las estadísticas muestran que entre 1995 y 1998 en Estados Unidos se realizaron más de 6,5 millones de nuevas prescripciones por año de antibióticos orales o isotretinoína en el tratamiento del acné, y el coste total excedió el billón de dólares americanos².

Numerosos estudios acerca del acné han permitido conocer los factores que intervienen en su etiopatogenia, los cuales se han convertido en el objetivo principal de la terapia antiacné (tabla I). Estos factores son:

– Alteración en la queratinización folicular. Es la primera manifestación patológica. Se produce una queratina más densa y se obstruye el folículo pilosebáceo, que posteriormente se dilata, y da lugar a la formación de un comedón. Los retinoides sistémicos y el ácido azelaico tópico inducen directamente la queratólisis.

– Hipersecreción sebácea. Existe hiperactividad sebácea dependiente de andrógenos y las glándulas sebáceas

TABLA I. Factores etiopatogénicos del acné

Alteración en la queratinización folicular Hipersecreción sebácea Proliferación bacteriana Inflamación

Correspondencia: Dra. M.V. de Gálvez-Aranda.
Boulevard Luis Pasteur, 32. 29071 Málaga. España.
Correo electrónico: mga@uma.es

adquieren mayor tamaño. El tratamiento hormonal con antiandrógenos y la isotretinoína pueden actuar disminuyendo la producción de sebo y/o el tamaño de la glándula sebácea.

– Proliferación bacteriana. Cuando comienzan a aparecer los comedones, el folículo pilosebáceo proporciona un ambiente anaerobio con gran componente lipídico que favorece la proliferación de la bacteria anaerobia *Propionibacterium acnes*. Ésta produce lipasas que pueden irritar las células foliculares, y se liberan factores quimiotácticos de neutrófilos y otros mediadores que inician la inflamación. Los antibióticos tópicos y sistémicos son de gran utilidad, ya que disminuyen la proliferación de *P. acnes*.

– Inflamación. Se considera secundaria a la colonización bacteriana, y lo más aceptado es que tras la liberación de sustancias quimiotácticas por *P. acnes* los neutrófilos se acumulan dentro y alrededor de los folículos, y a su vez liberan enzimas hidrolíticas y especies reactivas de oxígeno, y así se inicia la cascada inflamatoria³. Como antiinflamatorios se utilizan la isotretinoína y algunos antibióticos capaces de inhibir la actividad o la generación de factores quimiotácticos o la liberación de ROS⁴.

En el tratamiento del acné es necesario considerar también otros factores que, si bien no influyen en la patogénesis, sí pueden modificar el curso de la enfermedad. Éstos son:

PUNTOS CLAVE

- El acné es la enfermedad cutánea más frecuente y afecta hasta al 80-90% de los adolescentes.
- Se produce por inflamación del folículo pilosebáceo y se caracteriza por el polimorfismo lesional, preferentemente afecta a cara, cuello, región anterior del tórax y espalda.
- Un 15-30% de pacientes con acné precisa terapia sistémica, bien por enfermedad inflamatoria importante o porque el tratamiento tópico haya sido ineficaz.
- El objetivo principal de la terapia sistémica en el acné consiste en actuar sobre los factores etiopatogénicos implicados, que son: a) alteración en la queratinización folicular; b) hipersecreción sebácea; c) proliferación bacteriana, y d) inflamación.
- Los fármacos utilizados en el tratamiento sistémico del acné se pueden clasificar en 3 grupos principales: a) antibióticos; b) terapia hormonal, y c) isotretinoína.
- En los últimos años se ha desarrollado nuevos antibióticos macrólidos con eficacia similar a las tetraciclina.
- En la actualidad, los anticonceptivos orales presentan menor cantidad de estrógenos y se cuenta con nuevos progestágenos.
- La isotretinoína continúa siendo el fármaco más eficaz en la terapia del acné, ya que se consigue remisión de la enfermedad en el 99% de los pacientes tras 6 meses de tratamiento.
- En la actualidad se están desarrollando nuevos fármacos de uso sistémico para el tratamiento del acné, como el zileuton, fármacos sensibilizantes a la insulina y oligonucleótidos capaces de bloquear receptores de andrógenos de las glándulas sebáceas.

TABLA II. Clasificación del acné según la lesión clínica predominante

Acné fisiológico (preacné)	Hipersecreción sebácea, hiperqueratosis folicular
Acné comedogénico	Comedones, ausencia de lesiones inflamatorias
Acné papulopustuloso	Pápulas y pústulas superficiales
Acné pustulonodular	Pústulas profundas y nódulos
Acné noduloquístico	Quistes, nódulos y cicatrices

- Cambios hormonales (alteraciones en el ciclo menstrual, embarazo).
- Iatrogenia.
- Factores ambientales (radiaciones ultravioletas).
- Factores genéticos (en estudio).
- Estrés.

Antes de elegir el tratamiento, es necesario conocer el tipo de acné y el grado de colaboración del paciente como parámetro adicional (tabla II). Dicha elección puede variar además según el tipo de piel. Así, en pieles más oscuras que tienen mayor tendencia a hiperpigmentarse, o en las más susceptibles de hacer cicatrices, pueden utilizarse medidas antiinflamatorias más tempranas.

TRATAMIENTO

Antibióticos orales

El uso de los antibióticos orales en el acné está muy extendido, principalmente por sus efectos inhibidores sobre la proliferación bacteriana y, en segundo lugar, por sus propiedades antiinflamatorias, por mecanismos como la inhibición de quimiotaxis de neutrófilos⁵.

Se utilizan en pacientes con acné moderado y grave en los que el tratamiento tópico ha fallado o no está indicado. También se puede prescribir desde el inicio en pacientes con acné moderado que tienen tendencia a causar cicatrices, en pieles oscuras que tienen mayor susceptibilidad a hiperpigmentación residual, y cuando el acné rebasa el área facial y se localiza en hombros, espalda o región anterior de tórax.

La antibioterapia sistémica debe utilizarse entre 2 y 6 meses. Si no existiera mejoría clínica evidente en los primeros 3-4 meses habría que replantearse la posibilidad de resistencia bacteriana.

En la actualidad, se considera que una de las principales medidas para reducir al máximo los efectos inflamatorios del acné moderado es combinar los antibióticos orales con tratamientos tópicos, especialmente adapaleno, tretinoína, ácido azelaico o peróxido de benzoilo⁶⁻⁹. De esta manera se puede bajar la dosis oral de forma más rápida manteniendo el efecto antiinflamatorio y se evitan posibles resistencias bacterianas a los antibióticos.

Las tetraciclinas, cuando se requiere tratamiento sistémico, se consideran como primera línea en el tratamiento del acné. Son de utilidad tanto las de primera generación (tetraciclina, oxitetraciclina y tetraciclina cloride) como las de segunda generación (doxiciclina, minociclina). Las que más se prescriben son las de pri-

mera generación, por su eficacia y bajo coste, aunque generan altos índices de resistencias. Tras 6 semanas de tratamiento, el número de lesiones inflamatorias disminuye en un 50%. Se administran a dosis de 250-500 mg/12 h, y uno de sus principales inconvenientes es que su absorción se reduce por las comidas. Por otra parte, las tetraciclinas de segunda generación son más caras aunque presentan mayor solubilidad lipídica y mejor absorción gastrointestinal. Se utilizan a dosis de entre 50 y 200 mg/día. La más eficaz es la minociclina, por ser la más lipofílica y mantener una gran concentración en la unidad pilosebácea tras su administración oral. Es la que induce mejoría clínica de forma más rápida y reduce las lesiones inflamatorias de *P. acnes* de manera más persistente¹⁰. Su mayor limitación son los posibles efectos secundarios, como dolor de cabeza, cambios pigmentarios o hepatitis autoinmunitaria^{11,12}.

La eritromicina se utiliza a dosis de 1 g/día. La eficacia es similar a las tetraciclinas, aunque induce elevados índices de resistencia a *P. acnes* por lo que suele reservarse para el embarazo o la lactancia.

La clindamicina también es muy efectiva como fármaco antiacné, pero el gran inconveniente es que la administración oral, a largo plazo, puede inducir colitis pseudomembranosa por colonización intestinal de *Clostridium difficile*.

El trimetoprim-sulfametoxazol puede ser eficaz como terapia antiacné si se utiliza a dosis de entre 160 y 800 mg/12 h. Es el fármaco de elección en pacientes con foliculitis por Gram.

En los últimos años se han desarrollado nuevos antibióticos que también son de eficacia en el tratamiento del acné. Entre ellos destacan:

- Limeciclina. Es una nueva tetraciclina de segunda generación. Se puede utilizar con una dosis de inicio de 300 mg/día durante 2 semanas, y después reducir a 150 mg/día. La eficacia es similar al resto de las tetraciclinas, y puede administrarse con las comidas.

- Roxitromicina. Es un macrólido con actividad bacteriostática y antiinflamatoria. Se utiliza a dosis de 300 mg/24 h y actúa inhibiendo la producción de lipasa y el factor quimiotáctico de neutrófilos por *P. acnes*^{4,13}.

- Azitromicina. Antibiótico macrólido que puede utilizarse en el tratamiento del acné inflamatorio. Utilizado en terapia pulsátil con dosis diarias de 500 mg, 3-4 días seguidos 1 vez al mes, durante 3 meses; presenta una eficacia similar a la doxiciclina⁸.

Tratamiento hormonal

Este tratamiento se reserva para mujeres en las que ha fallado la antibioterapia, cuando existen alteraciones en el ciclo menstrual, en casos en que sea necesario mantener la anticoncepción además del tratamiento para el acné o cuando la isotretinoína no se pueda utilizar.

Con los tratamientos hormonales se produce un efecto antiandrogénico que reduce la secreción de sebo en un 12-65%^{14,15}, y que puede ser muy eficaz tanto cuando

las concentraciones séricas de andrógenos están elevados como cuando son normales. En los varones no deben utilizarse por sus efectos secundarios, como disminución de la libido, ginecomastia o azoospermia. El tratamiento debe durar al menos 12 semanas, aunque generalmente es necesario mantenerlo más tiempo para conseguir una eficacia óptima.

Se dispone de un gran arsenal de fármacos con efecto antiandrógeno. Se pueden clasificar en anticonceptivos orales, antiandrógenos por bloqueo directo de los receptores androgénicos y fármacos que, además de su indicación principal, también poseen efectos antiandrogénicos por mecanismos diferentes, como por ejemplo la flutamida o el ketoconazol (tabla III).

La mayoría de los anticonceptivos orales contienen estrógenos y progestágenos. El estrógeno suele ser el etinilestradiol que se puede combinar con diferentes progestágenos. Dado el elevado riesgo de desarrollar trombosis venosa profunda asociada al alto contenido de estrógenos, la tendencia actual es a disminuir la concentración de estrógenos en el tratamiento hormonal; así, los anticonceptivos orales han pasado de tener 100 µg de etinilestradiol, en las formulaciones más antiguas, hasta 20-35 µg, las más recientes.

Los progestágenos combinados con los estrógenos hacen que el ciclo menstrual artificial se parezca más al fisiológico. Los receptores para los progestágenos son muy parecidos a los de los andrógenos, por lo que es posible que se produzcan reacciones cruzadas y al administrar un progestágeno se obtenga un efecto androgénico, aunque este hecho se suele compensar por el efecto de los estrógenos. Para evitarlo se han desarrollado progestágenos como desogestrel, drospirenona, gestodene o norgestimate, que son más selectivos para el receptor de progesterona que para el receptor androgénico; así se evitan posibles reacciones cruzadas. Todos están en el mercado en combinación con el etinilestradiol y se utilizan en el acné.

El antiandrógeno más efectivo es el acetato de ciproterona, que pertenece al grupo de la hidroxiprogesterona y bloquea la unión de los andrógenos a sus receptores. Actúa en 2 glándulas: en la adrenal, con la inhibición de la conversión de dehidroandrosterona (DHEA) a androstendiona, y en la sebácea. Otro bloqueador de receptores androgénicos disponible es el clormadinone acetato, que al igual que el acetato de ciproterona puede administrarse solo o en combinación con el etinilestradiol.

Hay otros fármacos que pueden utilizarse en el acné por su efecto antiandrógeno, aunque no sea su indicación principal. En este grupo podemos incluir: *a*) flutamida, que puede utilizarse en el acné inflamatorio a dosis de 250 mg/12 h durante 6 meses y requiere control hepático periódico; *b*) espironolactona, que aunque actúa primariamente como antagonista de la aldosterona también bloquea los receptores de andrógenos con dosis de 50-200 mg/día; *c*) ketoconazol; *d*) cimetidina, y *e*) agonistas liberadores de gonadotropinas. Estos últimos (buserelin, nafarelin, leuprolide) inhiben la producción

TABLA III. Fármacos con efecto antiandrógeno

Estrógenos (etinil-estradiol)
Progestágenos (norgestrel, levonorgestrel)
Antiandrógenos (acetato de ciproterona, clormadinone acetato)
Espironolactona
Flutamida
Ketoconazol
Cimetidina
Liberadores de gonadotropinas

de andrógenos ováricos y adrenales por bloqueo de FSH y liberación de LH, aunque el mayor problema es que además de actuar sobre los andrógenos, también suprimen la acción de los estrógenos, y pueden provocar menopausia y osteoporosis.

Isotretinoína oral

Ha supuesto una revolución en el tratamiento del acné, ya que en el 99% de los pacientes la enfermedad desaparece tras 6 meses de tratamiento.

Es el único fármaco que actúa sobre los 4 factores etiopatogénicos del acné. Es el agente sebosupresor más efectivo, reduce la comedogénesis, minimiza el tamaño de la glándula sebácea en un 90% por disminución en la proliferación de los sebocitos basales y altera el microclima que favorece la proliferación de *P. acnes*.

La dosis recomendada es de 0,5-1 mg/kg/día. El debate actual se centra en cuál es más eficaz, si 0,5 o 1 mg/kg/día. Mientras que un grupo de dermatólogos recomienda 0,5 mg/kg/día desde su inicio, otros prefieren comenzar con 1 mg/kg/día los primeros meses para luego disminuir a dosis más bajas de 0,5 y mantener hasta 9-12 meses. En cualquier caso, las 2 pautas están admitidas siempre que la dosis total acumulada no exceda de 150 mg/kg.

Entre los efectos secundarios más frecuentes está la xerosis de piel y mucosas, aunque la principal contraindicación es durante el embarazo, por ser muy teratogénico. Tampoco puede administrarse durante la lactancia o en pacientes con alteración renal o hepática grave. Se han descrito casos de hemeralopia, y en terapias a muy largo plazo (1-2 años) puede producir alteraciones óseas de consideración, como hiperostosis, periostosis, desmineralización, adelgazamiento de huesos y calcificación prematura de epífisis en adolescentes¹⁶.

No es conveniente administrarlo conjuntamente con las tetraciclinas, por aumentar la posibilidad de hipertensión intracraneal. Tampoco debe combinarse con vitamina A, ya que incrementa el riesgo de toxicidad, ni con el ácido acetilsalicílico por el potencial daño en las mucosas.

Cada vez son más los dermatólogos que comienzan a tratar inicialmente con isotretinoína en formas de acné inflamatorios moderados que inicialmente son susceptibles de tratamiento con antibióticos, con el objetivo de mejorar el efecto antiinflamatorio y evitar hiperpigmentaciones o cicatrices postinflamatorias. Se ha demostrado que pequeñas dosis diarias de isotretinoína (0,1-0,3 mg/kg/día o intermitente) pueden mantener control sobre el acné y mejorar la relación coste-eficacia. Sin em-

bargo, la dosis diaria es demasiado baja para que la dosis total acumulada cure definitivamente, y requiere de tratamiento tópico adicional¹⁷⁻¹⁹. Los efectos adversos sobre la piel son prácticamente inexistentes, aunque hay que advertir que el riesgo teratogénico es similar que con las dosis habituales.

Recientemente han surgido nuevas fórmulas de isotretinoína micronizada que comparada con la isotretinoína estándar presenta una eficacia similar con dosis más bajas y menos efectos sobre la piel y las mucosas, así como las concentraciones de lípidos en sangre²⁰.

Corticoides

Los corticoides pueden administrarse en algunos casos concretos de acné grave y *fulminans*, y en pacientes con acné e hiperandrogenismo adrenal con concentraciones elevadas de DHEA en los que las lesiones inflamatorias suelen ser muy numerosas. Los más utilizados son la prednisona, la prednisolona y la dexametasona. Además, se recomienda asociar corticoides al iniciar el tratamiento con isotretinoína en pacientes con acné noduloquístico, ya que se han descrito casos de *flash* grave y reagudización del cuadro al comenzar el tratamiento con este fármaco²¹. El uso de los corticoides previene estos efectos secundarios de la isotretinoína, y algunos autores recomiendan administrarlos incluso 3-4 semanas antes de su toma²².

NOVEDADES TERAPÉUTICAS

Inhibidor de la enzima 5-lipooxigenasa

En la actualidad se acepta que la inflamación que ocurre en el acné vulgar está inducida por una reacción inmunológica que se desencadena a partir de productos liberados por *P. acnes*²³. Se ha sugerido la presencia de citocinas proinflamatorias en comedones y sebocitos humanos, sobre todo la IL-1²⁴, y la IL-8²⁵. Sin embargo, es el leucotrieno B4 (IL-B4), que se sintetiza a partir del ácido araquidónico, el que parece más responsable en la inflamación que ocurre en el acné, ya que induce el reagudamiento y la activación de neutrófilos, monocitos y eosinófilos, y estimula la producción de citocinas y mediadores que mantienen la inflamación tisular²⁶.

Recientemente se ha publicado la efectividad del zileuton, fármaco inhibidor de la enzima 5-lipooxigenasa (cataliza la síntesis de LTB4), que reduce la síntesis de sebo de forma transitoria con una potencia similar a isotretinoína a bajas dosis²⁷. Un estudio previo ya había demostrado que este fármaco reduce el número de lesiones inflamatorias en acné moderado y disminuye de forma importante los lípidos sebáceos, lipoperóxidos y los ácidos grasos libres²⁸.

Agentes que sensibilizan a la insulina

Otra de las líneas de investigación con mayor futuro en el tratamiento del acné es la posibilidad de utilizar agentes que sensibilizan a la insulina en casos de enfermedades que cursan con resistencia a la insulina e hiperandrogenismo de causa ovárica, ya que la insulina actúa directamente sobre los ovarios con la estimulación

de la producción de andrógenos. Así, en el síndrome de los ovarios poliquísticos, en el que se da resistencia a la insulina, se han obtenido buenos resultados clínicos con la utilización de metformina (500 mg/8 h), que es un agente que sensibiliza a la insulina y reduce la producción ovárica de 17- α -hidroxiprogesterona²⁹.

Inhibidores de la 5 α -reductasa tipo I

En la actualidad existen investigaciones encaminadas a encontrar algún fármaco capaz de inhibir la isoenzima 5 α -reductasa tipo I que se distribuye en las glándulas sebáceas cutáneas, y así bloquear la producción de sebo en el folículo pilosebáceo. Sin embargo, los estudios no son esperanzadores, y recientemente se ha publicado la ineficacia de un inhibidor selectivo de la 5 α -reductasa tipo I en el tratamiento del acné³⁰.

Bloqueo selectivo de receptores androgénicos por oligonucleótidos

Por último, estudios *in vitro* han demostrado que existen oligonucleótidos capaces de bloquear selectivamente los receptores androgénicos de las glándulas sebáceas, y disminuyen las proteínas de expresión de éstos e inducen así una fuerte inhibición androgénica^{31,32}.

BIBLIOGRAFIA

- Dreno B, Poli F. Epidemiology of acne. *Dermatology*. 2003;206:7-10.
- Stern R. Medication and medical service utilization for acne 1995-1998. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:1042-8.
- Holland KT, Aldana O, Bojar RA, Cunliffe WJ, Eady EA, Holland DB, et al. Propionibacterium acnes and acne. *Dermatology*. 1998;196:67-8.
- Akamatsu H, Tomita T, Horio T. Effects of roxithromycin on the production of lipase and neutrophil chemotactic factor by Propionibacterium acnes. *Dermatology*. 2002;204:277-80.
- Golt ZRW, Ujartanssons S. Oral tetracycline treatment on bacterial flora in acne vulgaris. *Arch Dermatol*. 1966;93:92-100.
- Berson DS, Shalita AR. The treatment of acne: the role of combination therapies. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:S31-41.
- Gollnick HP, Graupe K, Zaumseil RP. Comparison of combined azelaic acid cream plus oral minocycline with oral isotretinoin in severe acne. *Eur J Dermatol*. 2001;11:538-44.
- Parsad D, Pandhi R, Nagpal R, Negi KS. Azithromycin monthly pulse vs daily doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatol*. 2001;28:1-4.
- Soto P, Cunliffe W, Meynadier J, Alirezai M, George S, Couttes I, et al. Efficacy and safety of combined treatment of acne vulgaris with adapalene and lymecycline. *Ann Dermatol Venereol*. 2002;129:1S602.
- Chosidow O, Poli F, Naline E, Advenier C, Revuz J. Comedonal difusión of minocycline in acne. *Dermatology*. 1998;196:62.
- Colvin JH, Sheth AP. Minocycline hypersensitivity syndrome with hypotension mimicking septic shock. *Pediatr Dermatol*. 2001;18:295-8.
- Seaman HE, Lawrenson RA, Williams TJ, McRae KD, Farmer RD. The risk of liver damage associated with minocycline. A comparative study. *J Clin Pharmacol*. 2001;41:852-60.
- Chen Q, Koga T, Uchi H, Hara H, Terao H, Moroi Y, et al. Propionibacterium acnes-induced IL-8 production may be mediated by NF-kappaB activation in human monocytes. *J Dermatol Sci*. 2002;29:97-103.
- Thiboutot D, Chen W. Update and future of hormonal therapy in acne. *Dermatology*. 2003;206:230-42.
- Beylot C, Doutre MS, Beylot-Barry M. Oral contraceptives and cyproterone acetate in females acne treatment. *Dermatology*. 1998;196:148-52.
- Margolis DJ, Attie M, Leyden JJ. Effects of isotretinoin on bone mineralization during routine therapy with isotretinoin for acne vulgaris. *Arch Dermatol*. 1996;132:769-74.
- Honeyman J. Isotretinoína oral en dosis bajas en el tratamiento del acné moderado. *Dermatol Argent*. 1998;4:338-44.
- Seukeran DC. Acne vulgaris in the elderly: Br J Dermatol. 1998;139:99-101.
- Piquero-Martin J, Misticone S, Piquero-Casals V. Topic therapy-mini isotretinoin dosis vs topic therapy-systemic antibiotics in the moderate acne patients. *Ann Dermatol Venereol*. 2002;129:S382.

20. Strauss JS, Leyden JJ, Lucky AW, Lookingbill DP, Drake LA, Hanifin JM, et al. Safety of a new noncronized formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne: A randomized trial comparing micronized isotretinoin with standart isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:196-207.
21. Seukeran DC, Cunliffe WJ. The treatment of acne fulminans: A review of 25 cases. *Br J Dermatol.* 1999;141:307-9.
22. Bass D, Zouboulis CC. Behandlung der acne fulminans mit isotretinoin und prednisolon. *Z Hautkr.* 2001;72:473.
23. Burkhart CG, Cantrill J, Butcher CL, Lehmann PF. Propionibacterium acnes: Interaction with complement and development of an enzyme-linked immunoassay for the detection of antibody. *Int J Dermatol.* 1999;38:200-3.
24. Ingham E, Eady EA, Goodwin CE, Cove JH, Cunliffe WJ. Pro-inflammatory levels of interleukin-1 alpha-like bioactivity are present in the majority of open comedones in acne vulgaris. *J Invest Dermatol.* 1992;98:895-901.
25. Seltmann H, Oeff M, Zouboulis CC. CD14 expression in human sebocytes and ILE8 regulation by lipopolysaccharides, phorbol myristate acetate and linoleic acid. *Arch Dermatol Res.* 2002;294:33.
26. Crooks SW, Stockley RA. Leukotriene B4. *Int J Biochem Cell Biol.* 1998;30:173-8.
27. Zouboulis CC, Saborowski A, Boschnakow A. Zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor, directly reduces sebum production. *Dermatology.* 2005;210:36-8.
28. Zouboulis CC. Exploration of retinoid activity and the role of inflammation in acne: Issues affecting future directions for acne therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15 Suppl 3:63-7.
29. Pugeat M, Ducluzeau PH. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome and metformin. *Drugs.* 1999;58 Suppl 1:75-82.
30. Leyden J, Bergfeld W, Drake L, Dunlap F, Goldman MP, Gottlieb AB, et al. A systemic type I 5 alpha-reductase inhibitor is ineffective in the treatment of the acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:443-7.
31. Fimmel S, Saborowski A, Bogdanoff B, Orfanos CE, Zouboulis CC. Inhibition of androgen receptor expresion ando f androgen activity on human sebocytes by antisense oligonucleotides. *Ann Dermatol Venereol.* 2002;129:1S375.
32. Fimmel S, Bonte F, Kurfurst R, Zouboulis CC. Control of androgen receptor expression in human keratinocytes and in a reconstituid human epidermis model with selective antisense oligonucleotides. *Exp Dermatol.* 2005;14:156.

Fe de errores

En el artículo «Apuntes sobre la historia de la neurofibromatosis tipo I (enfermedad de Von Recklinghausen)» (*Piel.* 2006;21:4-8) el nombre correcto del autor es: Julio Pérez Pelegay.