

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ACTUALIZACIÓN DE LOS AVANCES TERAPÉUTICOS DEL ACNÉ VULGAR EN LA ADOLESCENCIA

MONOGRAFÍA

Presentada a la honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Guatemala

Andrea Lucía Marroquín Herrera

Abby Abraham de León Martínez

Médico y Cirujano

Guatemala, octubre de 2021



**COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
COTRAG 2021**



El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG–, de la **Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, hacen constar que los estudiantes:

1. ANDREA LUCÍA MARROQUÍN HERRERA 201210407 2252802640101
2. ABBY ABRAHAM DE LEÓN MARTÍNEZ 201400100 2835718960101

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulado:

**ACTUALIZACIÓN DE LOS AVANCES TERAPÉUTICOS
DEL ACNÉ VULGAR EN LA ADOLESCENCIA**

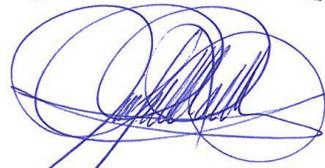
Trabajo asesorado por la Dra. Miriam Azucena Hernández Rousselin y revisado por el Dr. Paul Antulio Chinchilla Santos, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el diecinueve de octubre de dos mil veintiuno


Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora




Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva PhD
Decano





COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
COTRAG 2021



La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que los estudiantes:

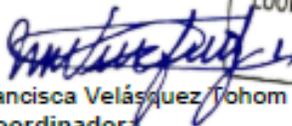
1. ANDREA LUCÍA MARROQUÍN HERRERA 201210407 2252802640101
2. ABBY ABRAHAM DE LEÓN MARTÍNEZ 201400100 2835718960101

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulado:

**ACTUALIZACIÓN DE LOS AVANCES TERAPÉUTICOS
DEL ACNÉ VULGAR EN LA ADOLESCENCIA**

El cual ha sido revisado y aprobado por la Dra. Mónica Ninet Rodas González, profesora de esta Coordinación, al establecer que cumplen con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el diecinueve de octubre del año dos mil veintiuno.

“ID Y ENSEÑAD A TODOS”


Dra. Magda Francisca Velásquez Johom
Coordinadora





COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN
COTRAG 2021



Guatemala, 19 de octubre del 2021

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Dra. Velásquez:

Le informamos que nosotros:

1. ANDREA LUCÍA MARROQUÍN HERRERA
2. ABBY ABRAHAM DE LEÓN MARTÍNEZ

Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulada:

**ACTUALIZACIÓN DE LOS AVANCES TERAPÉUTICOS
DEL ACNÉ VULGAR EN LA ADOLESCENCIA**

Del cual la asesora y revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesora: Dra. Miriam Azucena Hernández Rousselin

Revisor: Dr. Paul Antulio Chinchilla Santos

Reg. de personal 20100161

Dra. Azucena Hernández R.
OBSTETRILOGA
COL. 11,451

Paul Antulio Chinchilla Santos
MÉDICO Y CIRUJANO
Colegiado 3154

Dedicatoria

A DIOS

Por ser la fuente de nuestra sabiduría y la luz que guió nuestro camino durante la carrera. Por levantarnos y siempre restaurar nuestras fuerzas infinitamente.

A NUESTROS PADRES

Carolina Maribel Martínez López, Rodolfo de León Alvarado, Por su apoyo incondicional y sus sabios consejos y dirección a lo largo de esta travesía. A Lilian Noemí Herrera Cardona y Oscar Augusto Marroquín Monzón, por hacer de mis sueños, sus sueños; y por ser mi guía y fuente de inspiración para culminar esta meta. Por siempre creer en mí, y brindarme infinitamente su apoyo, consejos y amor incondicional.

A NUESTROS HERMANOS

Pablo Isaac de León Martínez, por llevar mi DPI cuando lo necesité. Oscar Augusto Marroquín Herrera, por ser un ejemplo y guía para mi vida, y siempre brindarme ayuda y amor incondicional. Tus palabras de aliento y consejos me motivan a soñar en grande.

A NUESTROS FAMILIARES

Por ser el complemento ideal de apoyo cuando lo necesitamos.

A NUESTROS AMIGOS

Ana Keren, Sindy Poot, Nardys Rivera, Hazol Nájera, Cindy Méndez, Krista Reyes, Luisa Martínez, Linda Ortiz, Samantha Ortiz, Francisco Hernández, Melissa Rodríguez, Elsy Alvarado, Edwin Sánchez, Rebeca Corzantes, y Laura Silva. Por el apoyo constante brindado durante toda la carrera.

A MI ESPOSA

Mónica Alejandra Corado Ortega, por ser mi ayuda idónea en los momentos difíciles y en los felices.

ABBY ARBAHAM DE LEÓN MARTÍNEZ

ANDREA LUCÍA MARROQUÍN HERRERA

Agradecimientos

Agradecemos primeramente **a Dios** por darnos la fuerza y capacidad para culminar esta etapa importante en nuestras vidas. **A nuestros padres**, por enseñarnos a luchar y preservar para alcanzar nuestros anhelos. **A nuestros familiares y amigos** por mostrar su apoyo y estar presentes en cada momento de nuestra formación profesional. **A nuestros docentes universitarios** por su apoyo y disposición en nuestra educación como médicos y cirujanos. **A la Dra. Miriam Azucena Hernández Rousselin, a la Dra. Mónica Ninet Rodas González, y al Dr. Paúl Antulio Chinchilla**, por sus sabios consejos y supervisión durante la elaboración de este trabajo de graduación.

ABBY ARBAHAM DE LEÓN MARTÍNEZ

ANDREA LUCÍA MARROQUÍN HERRERA

Abreviaturas

A	Adapaleno
AAD	American Academy of Dermatology
ACC	Acetil coenzima A carboxilasa
ALA	Ácido aminolevulínico
AOC	Anticonceptivos orales combinados
AR	Ácido retinoico
ASC-J9	Dimethylcurcumin
C. acnes	Cutibacterium acnes
cAMP	Monofosfato de adenosina cíclico
CAMP	Péptidos Antimicrobianos de Catelicidinas
Col.	Colaboradores
CLDM	Clindamicina
CROSS	Chemical reconstruction of skin scars
CT	Clindamicina-tretinoína
DHEA	Dehidroepiandrosterona libre
DHT	Dihidrotestosterona
EE	Etinilestradiol
EGCG	Epigallocatequina-3-galato
EGI	Evaluación Global del Investigador
ESGI	Evaluación estática global del investigador
FDA	Food and Drug Administration
GA	Ácido glicólico
GILEA	Grupo Ibero latino-americano de Estudio del Acné
GLEA	Grupo Latinoamericano de Estudio del Acné
IGF-1	Factor de Crecimiento I Semejante a la Insulina

JS	Solución de Jessner
LA	Ácido láctico
LIP	Luz intensa pulsada
LTB4	Leucotrieno B4
MA	Ácido mandélico
MAL	Ácido metil-aminolevulínico
PA	Ácido pirúvico
PB	Peróxido de Benzoilo
PP-2	Prepolímero poliol-2
PPAR-α	Receptor activado por proliferadores de peroxisomas alfa
RA/β-CD	Tretinoína asociada al complejo ciclodextrina beta
RAR	Receptor nuclear de ácido retinoico
RARE	Retinoic Acid Response Element
RARs	Receptores nucleares de ácido retinoico
RF	Radiofrecuencia
RXR	Receptores X de retinoide
SA	Ácido salicílico
SHBG	Globulina Fijadora de Hormonas Sexuales
SOP	Síndrome de Ovario Poliquístico
TCA	Ácido tricloroacético
TFD	Terapia fotodinámica
TMP/SMX	Trimetoprim Sulfametoxazol
TZ	Tazaroteno
VGI	Valoración Global del Investigador

Índice

Prólogo	i
Introducción	ii
Objetivos.....	iv
Objetivo general	iv
Objetivos específicos	iv
Métodos y técnicas.....	v
Capítulo 1. Generalidades	1
Capítulo 2. Clínica.....	7
Capítulo 3. Terapéutica	12
Capítulo 4. Nuevos horizontes	49
Capítulo 5. Análisis.....	54
Conclusiones	59
Recomendaciones.....	61
Referencias bibliográficas	62
Anexos	77



FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

Prólogo

El acné vulgar es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica, con una prevalencia que actualmente se estima afecta al 80% de adolescentes alrededor del mundo. Este padecimiento se caracteriza por tener una patogenia multifactorial. Aunque al presente, se dispone de una variedad de tratamientos para el acné, las limitaciones de las terapias actuales incluyen aspectos de relevancia para desarrollar nuevas opciones terapéuticas.

Los autores de la presente monografía, realizaron una exhaustiva revisión documental del tema, haciendo énfasis en la exposición de los avances terapéuticos del acné vulgar en la adolescencia. Se exponen los aspectos clínicos de esta enfermedad, al unísono de nuevas formulaciones de medicamentos ya conocidos, moléculas novedosas, y procedimientos físico-químicos que se suman en la actualidad, al arsenal en contra de este padecimiento.

Además, a lo largo de la exposición, se hacen evidentes las limitaciones y problemáticas relacionadas con los esquemas de tratamiento actuales, así como las respuestas emergentes propuestas por nuevas investigaciones al respecto. Finalmente, se enfatizan las debilidades encontradas durante la investigación con respecto a las guías prácticas actualmente en vigencia, dejando entrever sus fortalezas y puntos débiles.

En suma, se ofrece una perspectiva global del tratamiento del acné vulgar en nuestros días, recordando una vez más, la importancia capital que se esconde detrás de la terapéutica de un enemigo silente, que azota a más de la mitad de la población adolescente alrededor del mundo.

No me queda más, que felicitar a los autores por tan meritorio estudio, deseándoles éxitos profesionales.

Paúl Antulio Chinchilla Santos

Introducción

El acné vulgar es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel que afecta a la unidad pilosebácea. Con una patogénesis multifactorial, tiene un inicio típico en la fase puberal y prevalencia masculina. En adolescentes, la incidencia de esta condición puede llegar al 87%, aunque también se encuentra en la edad adulta, con mayor prevalencia femenina. A nivel mundial, el acné ocupa el octavo lugar en la prevalencia general de enfermedades, con las tasas más altas reportadas en Europa Occidental, América del Norte y el Sur de América Latina. Su patogénesis multifactorial implica queratinización desordenada, andrógenos que provocan una sobreproducción de sebo, colonización microbiana de *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) e inflamación.^{1,2}

Nuevas investigaciones al respecto han demostrado que más allá de los mecanismos descritos, otros factores importantes influyen en la patogénesis de esta enfermedad. Tal es el caso de la acción de los andrógenos, los lípidos proinflamatorios, el receptor tipo Toll-2, que actúa sobre los queratinocitos, el reconocimiento de patrones moleculares asociados a patógenos, citosinas, quimiocinas, inflamasomas, mecanismos reguladores neuroendocrinos, dieta y otras dianas proinflamatorias implicadas en la activación de la detección y respuesta inmunes. Esta multitud de factores patógenos ha dado lugar a un nuevo arsenal de fármacos para el tratamiento del acné en la actualidad: antiandrógenos tópicos, inhibidores del factor de crecimiento similar a la insulina-1, moduladores de receptores activados por proliferadores de peroxisomas, inhibidores de acetilcolina, agentes bloqueadores del metabolismo del ácido retinoico tópico, análogos de vitamina D, péptidos antimicrobianos, bloqueadores de interleucinas, e inmunoterapia, son algunas de las nuevas opciones terapéuticas.^{3,4}

Actualmente, si bien se encuentran disponibles varios tratamientos para el acné en diversas guías al respecto, se están realizando esfuerzos para reducir sus efectos secundarios, entre los cuales destacan la irritación de la piel, sequedad y fotosensibilidad. Lo anterior con el fin de mejorar la eficacia mediante formulaciones mejoradas y fármacos con nuevos mecanismos de acción. Los tratamientos emergentes, se dirigen a varios puntos basados en el nuevo entendimiento de la patogénesis multifactorial del acné desde sus bases moleculares.⁵ El objetivo principal de esta revisión es proporcionar una descripción general de las moléculas novedosas disponibles actualmente para el tratamiento del acné en la adolescencia, con un breve enfoque en las vías patogénicas relevantes en relación con los mecanismos de acción de estas terapias novedosas.

El siguiente trabajo de investigación es una monografía compilatoria descriptiva que se realizó recopilando información por medio de la revisión de literatura científica actualizada de los últimos 5 años, utilizando motores de búsqueda como PubMed, Google Académico e Hinari. Se buscaron los términos acné vulgar, adolescencia, tratamientos farmacológicos, patogenia y clínica en los idiomas español e inglés, incluyendo artículos con información sobre estos temas en pacientes adolescentes, hombres y mujeres. Se realizó un esquema de los capítulos a tratar y se utilizó el gestor de referencias bibliográficas de *Mendeley*, en donde se reunió toda la información tomando los datos más importantes para la posterior elaboración de citas bibliográficas en el estilo Vancouver.

El trabajo expuesto a continuación consta de cinco capítulos en donde se presenta un panorama general del acné vulgar en su trayectoria histórica hasta nuestros días. Se describe su clasificación y diagnósticos diferenciales, los avances farmacológicos disponibles en la actualidad, y las nuevas tendencias de tratamiento del acné vulgar en la adolescencia.

Objetivos

Objetivo general

Describir los avances terapéuticos del acné vulgar en la adolescencia en los últimos cinco años.

Objetivos específicos

1. Determinar los aspectos clínicos en adolescentes con acné vulgar.
2. Identificar las medidas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas de vanguardia en los distintos estadios de la enfermedad del acné vulgar.
3. Definir los tratamientos farmacológicos que se encuentran en estudio para el manejo de los pacientes adolescentes con enfermedad del acné vulgar.

Métodos y técnicas

Se realizó un estudio de investigación documental en modalidad de monografía compilatoria con diseño descriptivo, por medio de la revisión de literatura científica que respondiese al objetivo principal: describir los avances terapéuticos del acné vulgar en la adolescencia en los últimos 5 años.

La selección de artículos se ajustó a los siguientes criterios de inclusión: publicaciones de acceso libre en idioma español e inglés, incluyendo ensayos clínicos, guías de práctica terapéutica, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos, ensayos clínicos controlados, meta-análisis, y publicaciones de revistas indexadas sobre actualizaciones de aspectos clínicos y terapéuticos del acné en adolescentes, publicadas entre los años comprendidos del 2016 al 2021. Los criterios de exclusión fueron estudios clínicos en fases 1 y 2 de desarrollo y publicaciones relacionadas con tratamientos dirigidos a pacientes fuera de la edad adolescente.

La búsqueda de información se llevó a cabo en las bases de datos de PubMed e Hinari utilizando los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), y Encabezados de Materias Médicas (MeSH por sus siglas en inglés), descritos en el anexo 1. Para la búsqueda realizada en la base de datos PubMed, fueron utilizados los términos MeSH descritos en el anexo 2. La búsqueda arrojó un total de 390 artículos de publicaciones científicas, los cuales fueron clasificados según el tipo de estudio. Del total de esta búsqueda se escogieron 31 publicaciones basados en los criterios de inclusión y exclusión.

En el motor de búsqueda Hinari se utilizaron los términos “(*Acne vulgaris*) AND (*Therapy*) AND (*Adolescent*)”, obteniendo un total de 843 resultados, de los cuales 333 fueron publicaciones de revistas indexadas. Estas fueron a su vez clasificadas según el tipo de estudio y tipo de fuente (ver anexo 2). Del total de esta búsqueda, se seleccionaron 72 publicaciones basadas en los criterios de inclusión y exclusión. Por último, se utilizaron 3 documentos de literatura gris descritos en el anexo 3.

Posterior a recolectar la información correspondiente, se verificó que las fuentes bibliográficas cumplieran con los criterios establecidos y dieran respuesta a las preguntas de investigación planteadas. Finalmente, se procedió a leer y analizar la información recabada en cada uno de los artículos, para luego consignar la información más relevante en el cuerpo de la monografía.

Capítulo 1. Generalidades

SUMARIO

- Definición
- Historia
- Epidemiología
- Fisiopatología y Patogenia
- Rol de la resistencia bacteriana

Para la adecuada comprensión del desarrollo de la patología del acné vulgar en la adolescencia, es necesario conocer su epidemiología, origen multifactorial y las principales estructuras implicadas, así como conocer sobre los principales microorganismos bacterianos desencadenantes de esta patología. El abordaje antibacteriano ha causado aumento de la resistencia bacteriana, representado una amenaza cada vez mayor para la salud pública. Es por esto que es necesario contextualizar la manera en la que se ha enfrentado esta enfermedad y sus repercusiones en los adolescentes.

1.1 Definición

La entidad clínica conocida bajo el nombre de acné, hace referencia a una patología de origen multifactorial que involucra un panorama desequilibrado en la unidad pilosebácea, conformada por: el músculo erector del pelo, las glándulas sebáceas y el folículo piloso.⁶⁻⁸ Dicho desequilibrio es principalmente ocasionado por una estimulación androgénica desregulada en áreas de la piel especialmente sensibles, cuyos efectos sobre la unidad pilosebácea se manifiestan como incremento en la producción de sebo, hiper-queratinización de la dermis, reacción inflamatoria y la colonización de la luz folicular por la microflora.¹

Las presentaciones en piel de esta patología, varían desde formas leves no inflamatorias, hasta versiones como el acné fulminans, que compromete el estado general del paciente.⁷ A pesar de ser una afección que globalmente no pone en peligro la vida, el acné se ha conocido por estar asociado con un mayor impacto psicológico en forma de estrés, personalidad tipo D, trastorno de fobia social, miedo, ansiedad, depresión e intentos / pensamientos suicidas, disfunción sexual, reducción de las oportunidades de empleo y estigmatización social.⁹ Con el paso de los años, nuevas investigaciones en el campo han permitido una mejor perspectiva y comprensión de su fisiopatología, ello ha permitido desarrollar novedosas líneas terapéuticas útiles en el tratamiento de este padecimiento.

1.2 Historia

El acné no se trata de un problema de salud nuevo en la humanidad. Registros encontrados en papiros provenientes del valle del Nilo en Egipto que datan alrededor del 1500 a.C., describen la patología como tal por primera vez, y además recogen una serie de instrucciones para tratarlo con los recursos de la época.¹⁰ Una evidencia más de su antigüedad fue hallada en el estudio realizado a la famosa momia del rey Tutankamón (1355-1337 a.C.), en la cual se evidenciaron cicatrices inconfundibles de acné y, además, en su tumba se halló una variedad de medicamentos de su época destinados a tratar este padecimiento.¹¹

Como es evidente, la entidad clínica ha sido conocida desde la antigüedad. Sin embargo, la etimología bajo la cual se ha denominado esta enfermedad, ha variado en demasía a lo largo del tiempo. La controversia original se remonta precisamente a la época del Egipto antiguo, en donde se designa en el papiro de Ebers como *akut*, a las lesiones *acneicas* de la época.^{10,12} Este término hace referencia a furúnculos, llagas, pústulas o cualquier hinchazón inflamada en el rostro. Más tarde, los griegos transformarían este término en su equivalente lingüístico *akun*, para designar estas lesiones conservando su significado. A través de los siguientes siglos esta mutación etimológica sucedería en todo el mundo antiguo, hasta que finalmente en la época del emperador Justiniano (siglo VI d.C), un médico reconocido del momento llamado Aetius Amidenus, bautiza esta enfermedad bajo el nombre de *acné*, tal y como se le sigue conociendo hoy en día.¹⁰

Durante muchos años el término acné que introdujo Aetius Amidenus, fue sin embargo confundido con la rosácea, *hoy* en día reconocida como una enfermedad completamente diferente.¹² La confusión tuvo cabida en tanto el desarrollo de la rosácea (dermatitis inflamatoria crónica que asienta en el área centrofacial de pacientes de mediana edad), podía en su curso desencadenar acné secundario y de allí, el haberlos concebido como enfermedades iguales.¹²

La confusión sería esclarecida definitivamente hasta que William Erasmus Wilson (1809-1889), un prominente cirujano y dermatólogo inglés, describió por vez primera al acné propiamente como una inflamación crónica tanto de las glándulas sebáceas, así como de los folículos pilosos. Dando una descripción precisa de este padecimiento en su libro titulado *A Practical Treatise on Diseases Affecting the Skin*, publicado en 1850 en donde además incluye la clasificación de acné simplex, el cual actualmente se define como acné vulgar, y acné rosácea, logrando con ello un hito que cambiaría la concepción y tratamiento de esta enfermedad para siempre.^{7,12}

Finalmente, con intenciones de abolir cualquier resabio de confusión o nexo entre la rosácea y el acné, una comisión de dermatólogos del siglo XIX encabezados por el Alemán Paul Gerson Unna (1850-1929), determinaron abolir el uso del término **acné rosácea** instaurado por Erasmos Wilson. Lo anterior fue considerado al momento de emprender nuevas investigaciones, ya que ahora las diferencias eran claras entre acné y rosácea, y la terminología por ende, obsoleta.¹²

1.3 Epidemiología

Se estima que la enfermedad del acné afecta a un 9% de la población a nivel global, y ocupa el puesto número ocho como enfermedad prevalente a nivel mundial, afectando al 80% de los adolescentes. Se evidencia que es poco usual en edades menores a los 10 años, y su pico es a los 15 años, incrementándose rápidamente a los 19 años; lo cual sugiere un incremento en la incidencia en la adolescencia tardía. Durante la pubertad, la incidencia en niñas es mayor que en niños, independientemente del nivel económico o del país de origen. A partir de los 20 años el acné es más prevalente en hombres, y a partir de los 30 años es más prevalente en mujeres. Arriba de los 50 años, raras veces se presentan casos.¹³

1.4 Fisiopatología y patogenia

Entre las causas que producen acné se encuentran: uso de medicamentos como litio, esteroides, anticonvulsivos, vitamina B12, exposición excesiva a la luz solar, vestimenta que produce oclusión y diademas, síndrome metabólico, alteraciones endocrinológicas como Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), hiperandrogenismo, y cambios hormonales en el embarazo, factores genéticos que afectan los ácidos grasos en el sebo, antecedente familiar de acné en el 70% de los pacientes, cosméticos de alto contenido graso y limpiadores agresivos que causan oclusión.¹⁴⁻¹⁶

La enfermedad del acné vulgar es principalmente inflamatoria, sin embargo, su patogénesis es multifactorial. Se involucran 4 causas cuyos mecanismos se interrelacionan entre sí, siendo estas: incremento de la producción del sebo, hiper-proliferación epidérmica folicular, lesiones cutáneas que producen inflamación, y aumento de la actividad bacteriana.¹

Es un trastorno cutáneo que puede presentarse con lesiones principalmente en la cara, en la parte superior de los brazos, el tronco y la espalda. Durante la pubertad y la adolescencia, su patogenia es desencadenada principalmente bajo la influencia de los andrógenos de origen suprarrenal y gonadal, especialmente la dehidroepiandrosterona libre (DHEA) y la dihidrotestosterona (DHT). A medida que la 5-alfa reductasa reduce la testosterona en DHT, se

une a receptores específicos en las glándulas sebáceas, incrementando así la producción de sebo. Entre otros receptores que se unen a la glándula sebácea se encuentran los receptores de neuropéptidos, el factor de crecimiento I semejante a la insulina, (IGF-1) y proliferador de peroxisoma. Durante los últimos años, ha habido un mayor interés en estudios sobre la interacción del IGF-1 en la patogénesis del acné, proponiendo así que el acné es una enfermedad mediada por IGF-1.^{14,16,17}

Ya que dichos receptores incrementan la producción de sebo, esto conduce a un aumento de la hiperproliferación epidérmica folicular. Consecuentemente, los folículos dilatados se rompen y liberan citoquinas pro inflamatorias en la dermis, estimulando la inflamación e hipercornificación del complejo pilosebáceo. Esta alteración del complejo pilosebáceo causa que los queratinocitos se agrupen en monofilamentos densos y gotas lipídicas, formando así el micro-comedón, siendo este la lesión primaria del acné.¹⁸

También se produce cambios en los microorganismos de microbiota cutánea que colonizan y proliferan en el conducto folicular., actuando como patógenos oportunistas. Las especies de *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Malassezia* y *Cutibacterium acnes* son las más prevalentes y abundantes de la microbiota cutánea humana.¹⁹

El microorganismo que predomina en las glándulas sebáceas es el *C. acnes*.² Se cree que esta bacteria está ligada al origen del acné vulgar, ya que, al haber proliferación y aumento en la producción del sebo, sumado al crecimiento alterado del folículo piloso, puede causar obstrucción de la unidad pilosebácea, causando así comedones que favorecen un ambiente anaerobio y rico en ácidos grasos, siendo este ambiente ideal para el crecimiento de ciertos filotipos de *C. acnes*. Como consecuencia de la proliferación bacteriana, se activa el sistema inmunitario, desencadenando así, una respuesta inflamatoria.^{18,20}

Cutibacterium acnes, previamente llamada *Propionibacterium acnes*, es una bacteria anaerobia, grampositiva, perteneciente a la familia *Actinobacteria*. Se encuentra en ambientes ricos en ácidos grasos, dentro del complejo pilosebáceo, y en menor cantidad sobre la epidermis. Contribuye a la protección cutánea contra patógenos exógenos, y forma parte de la microbiota natural cutánea junto con otros microorganismos; entre ellos: *Staphylococcus epidermidis* el cual tiene la capacidad de inhibir la proliferación de *C. acnes*, contribuyendo a la simbiosis de los microorganismos de la microbiota cutánea.²⁰

Debido a la existencia de *Propionibacterium acnes* en la piel y su variedad de otras especies de *Propionibacteria*, se propuso un renombramiento de la bacteria a *Cutibacterium acnes*. Dicho término se utiliza para denominar a la especie que habita en la piel del humano.

En esta especie propiamente cutánea, se han encontrado genes propios de lipasas que codifican enzimas, como la triacilglicerol lipasa y lisofosfolipasa, las cuales degradan lípidos que se encuentran en el sebo. Es por esto que, para la reclasificación de esta especie, se han realizado investigaciones basadas en evidencia genómica. Se han comparado secuencias de genes como *thy* o *recA*, así como procesos de secuenciación genética del gen 16S rRNA, permitiendo así la asignación de nuevas especies.²⁰

En cuanto a su taxonomía, *C. acnes* se clasifica en 3 filotipos principales: I, II y III. Estos filotipos están basados en secuencias genéticas y características biológicas, por lo que también el filotipo I se divide en subespecies IA, IB, IC denominados *C. acnes* subespecie *acnes*, que se relacionan principalmente con acné vulgar. El filotipo II denominado *C. acnes* subespecie *defendens*, el cual muy rara vez se ha relacionado con acné vulgar, y mayormente implicado en infecciones oportunistas y casos de hipo-melanosis macular. Finalmente, el filotipo III denominado *C. acnes* subespecie *elongatum*, implicado en infecciones oportunistas.²¹

Al reclasificar esta especie, se abren puertas a investigaciones más focalizadas para comprender los cambios adaptativos de esta bacteria. Así mismo, se espera que al realizar un enfoque individualizado hacia *C. acnes*, se logren realizar mayor cantidad de protocolos de investigación con la finalidad de mejorar el entendimiento de la fisiopatología del acné, así como también el desarrollo de medidas terapéuticas más eficaces que tengan como enfoque únicamente las cepas patógenas que contribuyen a desencadenar dicha patología.²⁰

1.5 Rol de la resistencia bacteriana

Durante el período comprendido entre los años 1950 y 1970, los antibióticos fueron una adición revolucionaria para pacientes que presentaban acné severo, en comparación con otras terapias del tiempo. Cuando se introdujeron por primera vez en el ámbito dermatológico, *C. acnes* fue muy sensible a una variedad de agentes antibióticos, como tetraciclinas, cefalosporinas, macrólidos y aminoglicósidos. Se evidenció que el uso principalmente de eritromicina y tetraciclinas a largo plazo presentaban una mejoría significativa a la enfermedad del acné. Sin embargo, ya se contaba con evidencia que el uso de antibióticos a largo plazo precipitaría el desarrollo de resistencia. Desde la década de 1970, se han introducido pocas clases nuevas de antibióticos, limitando el tratamiento antibiótico a las mismas opciones, causando así el incremento de la resistencia bacteriana. A pesar de esto, médicos tratantes continuaron prescribiendo antibióticos como tratamiento.²²

En 1979, estudios realizados en Estados Unidos y Reino Unido evidenciaron que algunos pacientes presentaban una baja sensibilidad a la eritromicina y otros casos,

presentaron resistencia, lo cual sugería el surgimiento de cepas resistentes de *C. acnes*. Como componente de la microbiota cutánea, es difícil erradicar por completo a *C. acnes* incluso después de la administración de antibióticos a largo plazo. En 1990, la mayoría de pacientes presentaba una sensibilidad baja a eritromicina, y para el año 2000, las tetraciclinas desarrollaron una disminución de la sensibilidad. Actualmente, la eritromicina y las tetraciclinas de primera generación son inadecuadas para la mayoría de los casos de acné debido a la alta prevalencia de cepas resistentes.^{22,23}

Weiner y colaboradores, demostraron en 2021 que además de *C. acnes*, se ha reportado el incremento de resistencia en otras cepas bacterianas. Se han identificado especies resistentes de *Staphylococcus* en la piel de pacientes con acné, así mismo se ha descubierto que los pacientes bajo tratamiento antibiótico tienen una probabilidad hasta tres veces mayor de colonización de *Streptococcus pyogenes* y un riesgo doble de desarrollar faringitis por cualquier causa.^{22,23}

En la actualidad se han desarrollado crecientes preocupaciones de salud pública en torno al uso extensivo de antibióticos para el acné y la creciente prevalencia de la resistencia a los antibióticos. Debido a esto, la OMS ha identificado la resistencia a antibióticos como una emergencia de salud pública. A nivel mundial se ha incrementado el uso de terapia antibiótica en un 65% desde el año 2000 al 2015. Esto ha llamado la atención sobre los patrones de prescripción realizados por los dermatólogos, ya que actualmente su tasa de prescripción de antibióticos es mayor a cualquier otra especialidad.^{22,24}

Desde el 2009, la *American Academy of Dermatology* (AAD) junto con la *Center for Disease Control and Prevention*, recomendaron limitar la duración del uso de tratamiento antibiótico no mayor a 3 meses para la enfermedad del acné. Logrando así, desde 2011 a 2018, que el número de antibióticos prescritos por dermatólogos disminuyera de 8.5 a 5.9 millones. Con este acontecimiento, se logra disminuir los casos resistentes a terapias antibióticas, y se logra brindar un tratamiento con mayor perfil de seguridad para los adolescentes.^{22,24}

La enfermedad del acné vulgar se ha caracterizado por afectar a más del 80% de la población adolescente, por lo que es necesario identificar las manifestaciones clínicas que orientan al adecuado diagnóstico, y así clasificar correctamente la enfermedad para su correcto manejo terapéutico. Se han establecido diferentes guías para clasificar la enfermedad según lesiones y severidad. Por lo que se procede a describir y clasificar las lesiones dermatológicas y sus variantes en pacientes adolescentes, así como los diferentes diagnósticos diferenciales de esta enfermedad.

Capítulo 2. Clínica

SUMARIO

- Clasificación, formas clínicas y variantes
- Diagnósticos diferenciales

El comedón es la lesión principal del acné vulgar que se evidencia en los adolescentes, el cual puede evolucionar a lesiones inflamatorias leves, moderadas y severas. Es de suma importancia describir dichas lesiones y sus complicaciones asociadas, así como los diagnósticos diferenciales y las edades en las que se manifiestan, para un abordaje óptimo de la enfermedad.

2.1 Clasificación, formas clínicas y variantes

La clasificación de esta entidad clínica ha pasado por múltiples transformaciones y conflictos a lo largo de su historia. Inicialmente los médicos encargados de tratar esta patología discrepaban con respecto a la gradación de la enfermedad, de tal suerte que no existía un criterio común al respecto. Fue con el paso del tiempo que, ante la creciente necesidad de estipular un tratamiento adecuado a cada paciente según la severidad de cada caso particular, en 1931 en Suiza el Dr. Bruno Bloch, propone clasificar la enfermedad por primera vez sobre la base del conteo de comedones, pápulas y pústulas en la cara, cuello, pecho y la espalda.^{7,11} Con el paso de los años, se continuaron los esfuerzos ideados por el Dr. Bloch. Teniendo en cuenta el conteo de lesiones inicialmente instaurado, Kligman y Plewig en 1976, propusieron distinguir entre tres subtipos primarios de acné basados en las características clínicas, estos fueron: comedónico, pápulo-pustuloso y conglobata.⁷

Al finalizar esa misma década, inspirados por la creciente afición del uso de imágenes diagnóstico en el campo médico, Cook y sus allegados en 1979 propusieron un novedoso sistema de ilustración fotográfica, en el cual se permitía evaluar la severidad del acné y dar un seguimiento adecuado a estos pacientes, clasificándolos en una escala de 0, 2, 4, 6 y 8.5 puntos respectivamente.²⁵ No obstante, el uso de imágenes traía consigo dos grandes problemas: el primero, no todos los expertos podían tener acceso a esas imágenes. El segundo, las imágenes carecen de descripciones palpatorias. En respuesta a estas limitaciones, en décadas posteriores se fueron agregando técnicas palpatorias para designar las diversas gradaciones.

Sería hasta 1990 que una entidad internacional reguladora: *la American Academy of Dermatology (AAD)*, se pronunciara para publicar una propuesta de clasificación, la cual indica

que se deben considerar dos formas clínicas iniciales: no inflamatoria e inflamatoria. Además, dentro de esta última, es preciso subclasificar según el grado de afectación o severidad, esto es: leve, moderado o severo.²⁶ Hay que recalcar que en esta clasificación no se utilizaron imágenes como apoyo diagnóstico y, que, además, se considera por primera vez la evaluación del impacto psicosocial y laboral.

Si bien el reto de la clasificación morfológica de las lesiones acnéicas fue superado con relativa sencillez, al momento de gradar la severidad de estas lesiones fue en donde se encontraron los mayores obstáculos. Teniendo en cuenta lo anterior, se formó el Grupo Latinoamericano de Estudio del Acné (GLEA),⁷ con el objetivo de unificar opiniones de expertos en el tema y así, servir de guía para todos los clínicos del mundo. De suerte que en el 2007 luego de un consenso anual con clínicos de múltiples nacionalidades y varias tomas de contacto, se publicaron sus primeras aportaciones al respecto. Se acordó entonces una clasificación en relación con las características morfológicas, conviniendo en incluir las siguientes categorías: acné comedónico; acné pápulo-pustuloso (leve/moderado/severo); acné noduloquístico (moderado/severo); formas especiales y variantes.⁷

Finalmente, en el 2014 el mismo grupo ahora conocido como GILEA (Grupo Ibero latinoamericano de Estudio del Acné),²⁵ asume una vez más la tarea de clarificar los cabos sueltos que surgieron en su publicación anterior. En esta ocasión perseguían establecer un mayor grado de precisión a través de basar los criterios diagnósticos en tres pilares: franjas etarias, tipo de lesión predominante y severidad del cuadro, determinada a su vez por la cantidad de lesiones en una hemicara. Dicho conteo recuerda la propuesta inicial de 1931 por el entonces pionero de la clasificación el Dr. Bloch.¹¹

Dentro de las fundamentales diferencias de esta revisión actualizada en 2014 realza el reconocimiento de una categoría de “leve” para el acné nódulo quístico, el cual es ya por definición una forma severa del acné. Dicha categoría no obstante fue indispensable para homologar todas las variables del acné en “leve, moderado y severo”. Permitiendo con lo anterior mayor facilidad al momento de establecer la clasificación de la enfermedad.²⁶

Asimismo, se llegó al consenso de abandonar la categoría de “variantes”, pues ésta dejó de tener sentido desde luego que su definición encerraba formas clínicas que con la nueva propuesta podían encontrarse según los grupos etarios descritos, como es el caso de acné neonatal, del lactante, infantil, prepuberal y del adulto.

Finalmente se estableció la nueva categoría de “erupciones acneiformes” la cual engloba cuadros de etiopatogenias diferentes tales como, reacciones acneiformes, acné

cosmético, acné estival y acné excoriado.²⁵ Por último, las categorías de acné más severas, conocidas desde la antigüedad como acné fulminans y acné conglobata, fueron terminantemente diferenciadas del acné per se. Desde luego que, aunque conserven características clínicas parecidas, sus diferencias resultan mayores y evidentes pues en éstos existe la posibilidad de compromiso sistémico, y además, pertenecen en la mayoría de los casos a síndromes complejos o trastornos genéticos. Razón por la cual fueron considerados como formas especiales. Esta clasificación fue validada en 2018 y es la vigente actualmente avalada por esta organización.²⁶

Resulta de vital importancia hacer hincapié en que, al día de hoy pese a su gran relevancia para facilitar su posterior manejo y seguimiento, no existe un consenso universal al respecto de un sistema de gradación del acné. Asociaciones como la *American Academy of Dermatology*, la *Global Alliance*, el GILEA, la *Academia española de Dermatología y Venerología*, son autoridades mundiales que luchan incesablemente por alcanzar la homogenización sobre esta temática hasta ahora imposible, alcanzando cuanto menos, franjas territoriales cada vez mayores bajo las mismas convenciones.²⁶

Lo anterior repercute negativamente en la posterior producción de estudios y ensayos clínicos, pues al no existir una opinión homogénea al respecto, las discrepancias en los sistemas de clasificación utilizados pueden ser dramáticamente diferentes, dando conclusiones que simplemente no pueden ser utilizadas para todas las poblaciones en el mundo. No obstante, al respecto de esta situación, se han propuesto guías como las expuestas de GILEA, en tanto asociaciones como la *American Academy of Dermatology*, se limitan a la recomendación de grado IIB a todo sistema de clasificación que al presente exista.²⁴

En el futuro se espera que, con el desarrollo de la tecnología se logren incorporar técnicas como la fluorescencia roja inducida, los niveles de sebo, imágenes de capacitancia de la piel, niveles de PH y pérdida de agua transepidermal, para clasificar de la manera más objetiva posible a esta enfermedad. Además, con los avances en el campo fotográfico y del internet, se espera lograr una estratificación global que rompa de una vez por todas las barreras de reproducibilidad y accesibilidad, enemigas acérrimas de un consenso universal al respecto.²⁴

2.2 Diagnósticos diferenciales

Dermatitis acneiforme: Puede aparecer a cualquier edad. Se manifiesta como una erupción de lesiones papulares, ó pápulo-pustulares más frecuentes en tronco. No se presentan comedones.¹⁵

Rosácea: se presenta con manifestaciones clínicas como eritema, telangiectasias, pápulas o pústulas en la región central de la cara. No se presentan comedones.¹⁵

Dermatitis perioral: Puede aparecer a cualquier edad. Se manifiesta por lesiones de pápulas pequeñas, eritematosas, aisladas o agrupadas. No se presentan comedones.¹⁵

Foliculitis por gram negativos: Se presenta con manifestaciones clínicas de micropústulas perifoliculares y furúnculos en cualquier sitio. No se presentan comedones ni pápulas.^{15,27}

Queratosis pilaris: En niños, es frecuente en cara, brazos y muslos, y su pico se manifiesta en la adolescencia. Sus manifestaciones clínicas son pápulas milimétricas blanquecinas foliculares, que pueden presentar eritema. Al tacto, su superficie es áspera. No se presentan comedones.¹⁵

Acné premenstrual: Se refiere a la forma comedogénica de acné vulgar que se evidencia clínicamente antes del inicio del período menstrual en adolescentes y mujeres adultas. Se observan lesiones comedogénicas e inflamatorias. Puede presentarse junto con otras manifestaciones clínicas como eczema, dermatitis atópica, y psoriasis. Puede presentarse en niñas premenárquicas, evidenciando una pubertad precoz.²⁷

Acné conglobata: Puede aparecer a cualquier edad, sin embargo, es más frecuente en adultos. Se caracteriza por 3 lesiones: quistes, nódulos y abscesos. Las lesiones se pueden distribuir en cara, cuero cabelludo, tronco, axilas, y glúteos.²⁷

Acné fulminans: Tiende a ser más común en adolescentes masculinos. Se caracteriza por lesiones ulceradas y hemorrágicas, así como pústulas y nódulos necrozados. Las lesiones se pueden distribuir en cara, tronco, miembros superiores e inferiores, y espalda.²⁷

Lesiones acneiformes inducidas por fármacos: causada por medicamentos como esteroides, anticonvulsivos, antidepresivos, corticoesteroides y antituberculosos. Se manifiesta como un patrón folicular inflamatorio con pápulas y pústulas. No se presentan lesiones comedogénicas.²⁷

Molusco contagioso: Se presenta con lesiones papulares de 2 a 8 mm de diámetro, de color rosado o color carne, con un color perlado en el centro. Las lesiones se pueden distribuir en cara, manos, troncos y genitales. Puede presentarse a cualquier edad.²⁷

Es importante conocer las lesiones características del acné vulgar, ya que la correcta identificación orientará a un diagnóstico temprano y certero, así mismo, el clínico podrá brindar

el adecuado abordaje terapéutico y así evitar las complicaciones que conducen a una enfermedad de mayor severidad.

Habiendo establecido las características epidemiológicas, factores de riesgo y las manifestaciones clínicas, así como la clasificación de lesiones acnéicas y su severidad, se comprende la importancia de establecer un tratamiento adecuado e individualizado para cada paciente adolescente. Por lo que se procede a describir la terapéutica farmacológica y no farmacológica actualmente utilizada para el acné vulgar.

Capítulo 3. Terapéutica

SUMARIO

- Tratamiento tópico
- Combinaciones y asociaciones
- Tratamiento sistémico
- Rol de la dieta en la terapéutica contra el acné
- Procedimientos complementarios

En el acné vulgar en la adolescencia, es posible emplear diversos fármacos novedosos, tanto en presentaciones tópicas, sistémicas, o una combinación de ambas, destinados a las diversas dianas terapéuticas de esta enfermedad. Para una mejor comprensión de los mismos, es importante describir sus mecanismos de acción y vía de administración, así también, todos aquellos procedimientos complementarios, químicos o físicos disponibles en la actualidad. La dieta ha sido un factor importante a considerar en la mejoría del tratamiento, así como es importante identificar sus efectos influyentes en esta enfermedad.

3.1 Tratamiento tópico

El tratamiento del acné vulgar ha sido desde sus inicios predominantemente tópico, para luego, con el desarrollo de nuevas tecnologías en el campo de la farmacéutica, se fuesen incluyendo tratamientos sistémicos.²⁸ Existen diversas moléculas dentro de esta vía de administración, las cuales, se pueden reducir a tres grandes grupos: retinoides, antimicrobianos (*Peróxido de Benzoílo/ Dapsona*) y antibióticos. Las asociaciones entre los elementos listados es común y en la mayoría de los casos beneficiosa tanto para el tratamiento inicial, así como para su mantenimiento.^{7,28}

La AAD da un grado de recomendación IA para el uso de peróxido de benzoílo, antibióticos tópicos y su combinación; así como para el uso de retinoides combinados con este compuesto. El grado de recomendación es el mismo para el caso del ácido azelaico y la dapsona (antimicrobiano de sulfona), otras moléculas avaladas en presentación tópica para tratar el acné. No obstante, reserva un grado de recomendación IIB para el caso del ácido salicílico.²⁴

Las combinaciones y/o asociaciones entre estos fármacos han demostrado en cuantiosos estudios una eficacia superior a su empleo como agentes individuales, y aun cuando no, se ha observado una disminución en sus efectos secundarios indeseados.²⁴ Pese a ello, al no existir un consenso internacional unificado que regule la implementación de estas terapias,

el uso y las combinaciones de los mismos se ve limitado a guías terapéuticas regionales y, experiencias personales de cada clínico especialista. Lo anterior conlleva a una gran diversidad de esquemas de tratamiento en donde si bien se presentan patrones generales, también existen diferencias radicales. Se describen a continuación cada uno de los grupos utilizados en la actualidad y aprobados por la FDA como tratamiento de primera línea y de mantenimiento.

3.1.1 Peróxido de Benzoílo (PB)

Se trata de una molécula antigua en la historia de la medicina, sintetizada por primera vez a inicios del siglo XX por el químico Loevenhard, como opción terapéutica a diversas patologías de la piel.¹¹ No obstante, en sus inicios fue ampliamente utilizada en procesos industriales como blanqueador. Existen registros de su comercialización con fines terapéuticos en forma de ungüento combinado con chlorhydroxyquinolonas en 1930.²⁹ Conforme fue utilizándose cada vez más su inestabilidad en preparaciones fue evidente, razón por la cual empezó a distribuirse en un empaque separado para ser mezclado con el vehículo inmediatamente antes de su empleo. Sería hasta 1953 cuando William Peace de Ontario Canadá, inició con estudios específicos para dirigir este químico al tratamiento tópico del acné.^{11,25}

Esta molécula se forma en el laboratorio a partir de la reacción en agua del peróxido de sodio, con cloruro de benzoílo. Al contacto con la piel logra una penetración profunda hasta el estrato córneo gracias a sus características altamente lipofílicas, y es aquí, donde su metabolismo produce la ruptura del peróxido de benzoílo, liberando ácido benzoico y radicales libres. El ácido benzoico se absorbe en forma sistémica como benzoato y se excreta en la orina con rapidez sin cambio alguno.^{24,25,29}

El mecanismo de acción de este compuesto es bastante amplio y bien diferenciado. Se le reconoce principalmente una acción bactericida, a través de la generación de radicales libres que se interponen en la cadena respiratoria de *Cutibacterium acnes* (reconocido como el principal microorganismo en la patogénesis de esta enfermedad). Sin embargo, aparte de esta acción también posee un efecto antiinflamatorio, debido a su citotoxicidad directa sobre los neutrófilos, inhibiendo así, la migración de factores quimiotácticos de los polimorfo nucleares.²⁹ Finalmente, el PB posee actividad comedolítica leve, pues al causar una irritación y descamación de la piel (inicialmente descrita como un efecto secundario indeseado), permite que se expulsen los microquistes sebáceos y los comedones.³⁰ En resumen, el PB posee una triple acción: bactericida, antiinflamatoria y comedolítica.

Más allá de los efectos descritos, quizá sea su éxito como sinergista de los antibióticos tópicos su mayor atractivo. La *American Academy of Dermatology* brinda en la actualidad un nivel de evidencia IA, al uso de antibióticos tópicos combinados asociados con PB.²⁴ En 2017, Osman y colaboradores analizaron el uso en conjunto del PB con otras moléculas tópicas para tratar el acné, evidenciando que la acción conjunta de esta molécula con antibióticos resulta en una disminución drástica de la resistencia bacteriana inducida por la monoterapia antibiótica, así como también, aumenta la absorción percutánea de los antibióticos tópicos.³¹

En un ensayo abierto de tres semanas llevado a cabo en 30 sujetos libres de acné con una población facial de *Cutibacterium acnes* resistentes a eritromicina y tetraciclinas, se examinó el uso de lavados con lociones de PB al 6% una vez al día. El lavado con esta sustancia resultó en un descenso de dos grados la resistencia bacteriana, así como volvió sensible nuevamente al *Cutibacterium acnes* después de tres semanas de tratamiento. Hasta la fecha no se ha desarrollado resistencia bacteriana alguna al PB.³⁰

El grado de penetración PB al estrato córneo, tiene una relación directamente proporcional con su concentración. Nacht y colaboradores, realizaron un estudio in vitro con escisión de piel humana, y encontraron que solo aproximadamente el 4.5% de una dosis tópica de PB al 10%, penetró hasta el estrato córneo luego de 8 horas, y el resto del 95.5%, permaneció en la superficie de la piel sin cambio alguno.³⁰ No obstante, se ha demostrado que el uso en altas concentraciones del producto ocasiona consecuencias negativas.

En un estudio aleatorizado doble ciego 153 pacientes con acné facial leve a moderado fueron tratados con gel al 2.5, 5 o 10% de una formulación con PB. La concentración al 2.5% fue significativamente mejor tolerada que la preparación al 10%, en cuyo caso, los pacientes reportaron una mayor incidencia y severidad de quemaduras, eritema y descamación. Por su parte no hubo una diferencia estadística significativa en la tolerancia comparada entre preparaciones al 2.5%, y al 5%.³⁰ Lo anterior sirve como evidencia para decantarse en utilizar bajas concentraciones de PB en el tratamiento del acné, logrando con ello minimizar efectos secundarios nocivos sin arriesgar la eficacia terapéutica.³⁰

Un efecto extra atribuido a esta molécula consiste en reducir los niveles de lípidos en la superficie cutánea. El PB al 5%, ha demostrado un incremento en la tasa de excreción cerca del 22.5% en las zonas aplicadas, reduciendo así, el grado de las lesiones acnéicas. El mecanismo a través del cual se logran estos resultados parece estar relacionado con la reducción de la obstrucción de los complejos pilosebáceos no inflamados.³² Así, como efecto secundario, un flujo más eficiente de sebo en el complejo pilosebáceo significa una menor posibilidad de

infección por *Cutibacterium acnes*, prerequisite fundamental, para la reducción de lesiones acnéicas.⁷

En conclusión, el peróxido de benzoílo es actualmente un aliado fundamental para el tratamiento del acné vulgar en todas sus variantes. Al tratarse de un agente sinergista de los antibióticos al reducir drásticamente la resistencia en el *Cutibacterium acnes*, se convierte en una piedra angular del tratamiento. Y aunque su uso se remonta a más de 4 décadas atrás, se considera por mucho un medicamento vigente en la actualidad para el tratamiento del acné. La presentación a bajas concentraciones (no mayores al 5%), así como un vehículo acuoso, han demostrado disminuir notablemente sus efectos irritativos, razón por la cual, es indicado no solo como terapia inicial, sino de mantenimiento, especialmente en pacientes con acné inflamatorio.³³

El peróxido de benzoílo continúa siendo un efectivo, costo/beneficioso y bioseguro tratamiento para el acné vulgar. Las actuales investigaciones están dirigidas a encontrar nuevos agentes para su uso combinado, como antibióticos, retinoides y alaminas, los cuales pueden proveer nuevos métodos que incrementen aún más, el efecto bactericida del producto. PB es y continuará siendo por mucho tiempo más una pieza angular en el manejo del acné vulgar.^{30,33}

3.1.2 Retinoides

El término retinoides hace referencia a compuestos químicos derivados de la vitamina A, del todo- trans retinol o bien, compuestos sintéticos que comparten una estructura o funcionalidad similar a la vitamina en cuestión.³⁴ El uso de la vitamina A en medicina, se remonta al antiguo Egipto, de forma intuitiva fue utilizada para tratar la nictalopía (ceguera nocturna). Se describe en el papiro de Ebers (1520 a.C), en su sección 351, donde reza: otra receta para la “ceguera nocturna” es cocer el hígado de res y luego exprimir su jugo directamente sobre los ojos los afectados, trae consigo resultados excelentes”. Hay que recordar que estos textos fueron transliteraciones de prácticas médicas de la época, medicina tradicional antigua que puede datar de hasta el 2500 a.C.¹¹

Hoy sabemos que el hígado animal es una gran fuente de vitamina A, y pese a ello, para que esta sea efectiva debe ingresar por vía parenteral o enteral al organismo y así, dirigirse vía el torrente sanguíneo hasta la córnea. Se especula no obstante, que con la práctica antigua descrita, parte del jugo rociado directamente sobre los ojos del paciente, pudiese atravesar el conducto lagrimal hacia el conducto nasofaríngeo y así, entrar al tubo digestivo.¹¹

No obstante, en la historia contemporánea sería hasta el siglo XX cuando *McCollum* y *Davis*, identificaran la vitamina A, un nutriente en la yema del huevo y la mantequilla necesarios para el crecimiento de las ratas en el laboratorio. En 1925 Wolbach y colegas encontraron que la privación de vitamina A en ratones conducía a metaplasia escamosa en diversos epitelios del cuerpo, atrofia de glándulas y fallo en el almacenamiento de grasas.³⁴

Finalmente, los efectos de la tretinoína tópica (todo-trans ácido retinoico), fueron descritos por los investigadores alemanes *Stuttgen* and *Beer* en 1962. Estudiaron el papel de esta molécula en la diferenciación y queratinización de la epidermis, enfocados en la aplicación de este componente para el tratamiento de la ictiosis. A finales de 1960 sin embargo, sería en definitiva *Kligman* y colaboradores, quienes identificaran el potencial terapéutico de la tretinoína en el acné. Como resultado de esta investigación el primer retinoide comercializado con este fin llegaría finalmente en 1972.³⁴

3.1.2.1 Mecanismo de acción

El efecto de los retinoides en el tratamiento del acné se evidencia principalmente en la eliminación de los comedones maduros abiertos y cerrados.⁷ Para ello los retinoides tópicos están mediados y regulados por dos clases de receptores: los nucleares hormonales y las enzimas de unión citosólica. En el caso de los receptores nucleares hormonales (que se ha demostrado son los más importantes), los retinoides ejercen sus efectos en la expresión de los genes al activar los receptores de ácido retinoico (RAR) y receptores X de retinoide (RXR), que son miembros de la súper familia de receptores nucleares de esteroides.³⁵

Estas dos familias a su vez poseen tres isoformas (α , β y γ), dando como resultado, 6 tipos distintos de receptores, los cuales se distribuyen de manera distinta en los diversos tejidos. Así, por ejemplo, en la epidermis de los humanos se encuentran cuatro de estos seis receptores: RAR- α , RAR- β , RXR- α y RXR- β . Los cuales, al momento de su unión con algún retinoide, forman heterodímeros (RAR-RXR) que luego se unen a secuencias específicas de ADN llamados elementos reactivos al ácido retinoico (RARE por sus siglas en inglés), que activan finalmente la transcripción de genes cuyos productos generan los efectos farmacológicos deseables y también sus efectos secundarios.³⁵

De esta forma es como los retinoides logran influir en la proliferación y diferenciación de los queratinocitos en la piel, logrando con ello revertir la descamación anormal al aumentar el recambio epitelial folicular y acelerando el desprendimiento de estas células, lo que conduce a la expulsión de comedones maduros y la supresión de la formación de micro comedones. Además, este cambio en el entorno folicular, permite que la glándula sebácea logre restaurarse

promoviendo un ambiente “aerobio”, muy perjudicial para el *Cutibacterium acnes*, además de permitir la penetración de otros agentes tópicos utilizados en la terapéutica de esta enfermedad. Finalmente, desde 1999 Pechére demostró en numerosos estudios in vivo e in vitro, la acción antibacteriana directa en contra de *C. acnes* por parte de estas moléculas.³⁶

3.1.2.2 Clasificación

En la actualidad la familia de los retinoides se divide en 4 generaciones. La primera de ellas la constituye el retinol (vitamina A) y sus derivados retinaldehído, ácido todo trans-retinoico (tretinoína) y su isómero cis, la isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico).⁷ La segunda generación se caracteriza por ser monoaromática con modificaciones en el anillo. En consecuencia, es más lipófila y con mayor biodisponibilidad que la anterior, e incluye el etretinato y la acitretina. Los retinoides de tercera generación fueron elaborados después de descubrir receptores de retinoides específicos y poseen estructuras diversas orientadas a optimizar la unión selectiva con el receptor diana. Entre los miembros de esta generación se encuentran el tazaroteno, el adapaleno y el bexaroteno.³⁵ Finalmente, luego de casi veinte años desde la última aprobación de un nuevo principio activo contra el acné, debuta en escena el *trifaroteno*, inaugurando oficialmente en octubre de 2019 la cuarta generación de estas moléculas.³⁷

3.1.2.3 Ácido retinoico

Habiendo demostrado su eficacia en la terapia contra el acné en 1969 Kligman y colaboradores, prepararon el camino para el debut de la tretinoína (ácido retinoico), como definitiva primer terapia de retinoides tópicos aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA).³⁴ Marcando un precedente histórico, esta molécula se alzó como una maravillosa alternativa terapéutica en el manejo y tratamiento del acné, evidenciando un alto poder en la regulación de la hiper-queratinización. Además, sus efectos se extendían más allá promoviendo la comedolisis, modulando la proliferación y diferenciación de células epidérmicas, estimulando la formación de nuevo colágeno, reduciendo la inflamación e inhibiendo la inducción de metaloproteinasas.³⁸

La tretinoína tópica es un medicamento extremadamente seguro. Los efectos secundarios sistémicos son prácticamente inexistentes, pues la molécula es aplicada directamente en el rostro y absorbida a nivel sanguíneo en menos de 1% del total de su aplicación. Sin embargo, es clasificada en categoría C durante el embarazo por la FDA. Al respecto, un estudio realizado en un grupo de mujeres prescritas con tretinoína durante el primer trimestre del embarazo, arrojó que las anomalías congénitas ocurrían en un 1.9% de los pacientes bajo tratamiento versus un 2.6% de las mujeres que no fueron expuestas a la

tretinoína. No obstante, los médicos siguen siendo cautelosos al momento de prescribir esta sustancia en este grupo de paciente.³⁹

Los efectos adversos de esta molécula están limitados a la piel. Algunos pacientes experimentan un repunte en las lesiones pustulosas después de 1 a 2 semanas del inicio del tratamiento. Esta exacerbación suele ser moderada. Sin duda alguna el efecto secundario más notorio e indeseado de la tretinoína (y de los retinoides en general), lo representa la irritación de la piel, descrita después de la segunda semana bajo tratamiento, siendo las pieles con tonalidades más claras y aquellos pacientes atópicos los más afectados. La barbilla y las comisuras labiales son las regiones típicamente afectadas en estos pacientes.³⁹ Las principales presentaciones disponibles en el mercado, se encuentran en forma de crema (0,025%, 0,05% y 0,1%), gel (0,025%, 0,05%) y solución (0,05% y 0,1%).⁷

Desde la década de los 90's se evidenció la inestabilidad de esta molécula en su uso concomitante con el PB, evidenciando una degradación del 50% de su estructura en apenas 2 horas, y del 95% después de 24 horas. Razón por la cual, debe evitarse a toda costa el uso combinado de estos fármacos, no así su asociación en esquemas terapéuticos distanciando horarios.³⁴

Debido a sus efectos secundarios indeseables, desde hace décadas se han dirigido múltiples esfuerzos dirigidos a formular presentaciones nuevas que disminuyan o anulen los mismos. La primera fue en forma de microesferas al 0,1%, cuyo mecanismo de acción se destaca por contener moléculas de 10 a 25 micrones de diámetro, que hacen que la tretinoína se libere con lentitud.⁷ La segunda formulación se caracterizó por la presencia de prepolímero poli-2 (PP-2) en el vehículo, que reduciría su penetración. Por fin, en 2004 Anadolu publicó un artículo en el que informó que la asociación de la tretinoína con el complejo ciclodextrina beta (RA/ β -CD) permitió reducir la irritación hasta en un 86% y fue más eficaz que el doble de la dosis del ácido retinoico encontrado en el mercado.⁷

Sin embargo, no sería hasta finales de 2018 que la FDA aprobará la primera fórmula tipo **loción** de tretinoína al 0.05%. Esta innovadora presentación será la respuesta de múltiples décadas de avance al respecto de reducir la resequedad, descamación y sensibilidad comúnmente asociados al uso de este retinoide tópico.⁴⁰ Se trata de una formulación desarrollada usando tecnología de emulsión polimérica que promueve una distribución uniforme de su compuesto activo (tretinoína), asociado a excipientes altamente hidratantes como lo son la glicerina, el hialuronato de sodio y colágeno marino soluble. Además, la loción per se crea

una barrera altamente efectiva que reduce la pérdida de agua transepidérmica, ayudando aún más a la hidratación, elemento clave para establecer una piel saludable.⁴⁰

En un trial realizado en pacientes que utilizaron esta presentación de tretinoína, refirieron una alta tasa de satisfacción e hicieron hincapié en sus propiedades favorables: absorción rápida, sensación ligera a la aplicación, además de ser compatible con el uso de maquillaje. Actualmente esta molécula se comercializa solamente en Estados Unidos de América bajo el nombre de Altreno®.⁴⁰

3.1.2.4 Tazaroteno (TZ)

Reconocido como el primer retinoide tópico de acción receptor específico, fue aprobado por la FDA en 1997 para el tratamiento de la psoriasis y el acné vulgar.⁷ En la actualidad, sin embargo, esta molécula es igualmente utilizada para tratar el foto-envejecimiento en pieles lastimadas por el sol. El ácido tazaroténico (su forma activa), ejerce su acción al unirse a los tres tipos de receptores nucleares de ácido retinoico, esto es, RAR- α , RAR β , y RAR- γ . No obstante, el compuesto presenta una mayor afinidad y selectividad por los receptores RAR β , y RAR- γ .⁴¹

Aunque el mecanismo de acción no es del todo claro, se especula que es bajo estos efectos que el tazaroteno alcanza una modificación en la expresión genética que se traduce en promover la diferenciación de los queratinocitos, así como en su potencial antiinflamatorio al inhibir la cascada de inflamación regulando a la baja las concentraciones del factor de necrosis tumoral gamma.⁴¹

La presentación convencional de este retinoide tópico incluye crema, gel y espumas en concentraciones que van desde 0.05% al 1%. No obstante, aunque algunas de estas presentaciones han demostrado un alto perfil de tolerabilidad, los efectos secundarios inherentes a los retinoides como la descamación y la irritación local, siguen estando presentes en el tazaroteno. Por lo anterior, los esfuerzos en la actualidad han estado destinados a encontrar la fórmula ideal que minimice esta problemática.⁴¹ Como respuesta a esta situación, a partir de 2010 se iniciaron preparaciones con sistemas de esparcimiento para el tazaroteno que incluyen ungüentos lipofílicos, bases de gel micro emulsionadas, sistemas de dispensación liposómica y microencapsulación.³⁸

Bajo el creciente interés de la comunidad científica por alcanzar la presentación ideal de este compuesto, es a finales de 2019 cuando la FDA aprueba por primera vez al Arazlo®, una

presentación de tazaroteno en su versión loción al 0.045%, indicado para el tratamiento tópico del acné vulgar en pacientes mayores de nueve años.

Arazlo® se trata de una nueva presentación desarrollada utilizando una nueva tecnología: emulsión polimérica, la cual promueve una distribución más uniforme en piel asociada a excipientes altamente hidratantes para la superficie de la misma, prometiendo así, conservar y mejorar la eficacia del compuesto activo, además de reducir significativamente sus efectos secundarios.⁴¹

En un estudio comparativo de fase 2, Arazlo® y Tazorac® (tazaroteno) Crema 0.1% mostraron tasas de éxito del tratamiento similares y reducciones similares en lesiones inflamatorias y no inflamatorias durante 12 semanas. Si bien no hubo diferencias significativas en la satisfacción del paciente o la calidad de vida y ambos fueron bien tolerados, Tazorac® se asoció con casi el doble de la cantidad de eventos adversos relacionados con el tratamiento (5.6 por ciento con Tazorac® versus 2.9 por ciento con Arazlo®), informó el estudio.⁴² Finalmente este mismo estudio concluye que el tazaroteno loción al 0.045% en pacientes con acné inflamatorio moderado a severo, fue tan efectivo como la crema al 0.1% (presentación con máxima concentración disponible en el mercado), además de presentar la menor cantidad de efectos secundarios reportada para ninguna otra presentación de este medicamento.⁴²

En conclusión, el tazaroteno sigue siendo un pilar inamovible para el tratamiento del acné inflamatorio en primera línea. Su uso está indicado por los distintos comités internacionales dedicados al tratamiento de esta enfermedad por lo cual debe estar siempre presente al momento de iniciar con la terapéutica temprana. Además, teniendo en cuenta las novedosas presentaciones que reducen al mínimo sus reacciones adversas, esta molécula se alza una vez más, dos décadas después de su inicial lanzamiento, como una alternativa eficaz y altamente segura para los pacientes que padecen acné vulgar.⁴³

3.1.2.5 Adapaleno

Aprobado por la FDA en 1996 para el tratamiento del acné vulgar, el adapaleno es un retinoide tópico de tercera generación con características fisicoquímicas distintivas dentro de su familia farmacológica.⁴⁴ Derivado sintético del ácido naftóico, cuenta con una estructura más rígida que sus predecesores retinoicos de tercera generación, lo cual limita su capacidad de unión a múltiples receptores retinoicos inespecíficos, demostrando con ello, un descenso marcado de efectos secundarios durante su uso. Además, esta molécula presenta fotoestabilidad como otro de sus más llamativos atributos frente a otras moléculas retinoicas, permitiendo con ello, su uso durante el día.⁴⁴

El Adapaleno es per se un metabolito activo, por lo cual, no requiere una conversión metabólica. En su mecanismo de acción al contrario de la tretinoína, que se liga a todos los subtipos de receptores de ácido retinoico, a los RXR y al CRABP, pero de forma selectiva sobre RAR- β y RAR- γ . Como resultado, el adapaleno disminuye la formación de microcomedones, exfolia los comedones maduros y (muy importante), posee una propiedad antiinflamatoria que los demás retinoides tópicos no poseen. Esta propiedad antiinflamatoria está regulada gracias a la presencia de su núcleo de adamantano, el cual, se encuentra en múltiples drogas como antivirales y anti-hipoglicémicos. Por lo anterior, teniendo en cuenta su potencial terapéutico, en la actualidad se estudia el uso de esta droga, así como la de sus análogos como agentes antibacteriales, antiproliferativos y neuroprotectores atribuidos al adamantano.⁴⁴

En cuanto a la seguridad en su uso, un ensayo controlado y aleatorizado de tolerabilidad, seguridad y eficacia del gel de adapaleno al 0,1% y el gel de microesferas de tretinoína al 0,1% reveló que la eficacia era comparable en términos de lesiones totales, no inflamatorias e inflamatorias. Sin embargo, el grupo de pacientes con adapaleno exhibió una tolerabilidad cutánea significativamente mejorada.⁴⁵

En un estudio de 12 semanas, aleatorizado y cegado por el evaluador, que comparó el gel de adapaleno al 0,3% y el gel de tazaroteno al 0,1%, cada grupo tuvo una reducción clínicamente significativa en el recuento total de lesiones. Se produjo una reducción del 61% en las lesiones de acné con el uso de adapaleno, con una reducción del 57% en el grupo de tazaroteno. Se encontró que el adapaleno, gel al 0,3%, tenía una eficacia equivalente a la del gel de tazaroteno al 0,1%. Sin embargo, los pacientes que usaron adapaleno experimentaron menos irritación que los pacientes del grupo tratado con tazaroteno.⁴⁵

El adapaleno se aplica una vez al día, ya sea por la mañana o antes de acostarse, sobre el rostro limpio. El paciente debe lavarse la cara con un limpiador suave y dejar que la cara se seque completamente. Luego, se debe aplicar una cantidad de adapaleno del tamaño de un guisante como una capa delgada en todo el rostro. Es necesario tener cuidado para evitar la aplicación en párpados, labios y membranas mucosas. Se puede aplicar un humectante sin aceite sobre adapaleno para ayudar a disminuir el riesgo de irritación.⁴⁴ Como existe el riesgo de fotosensibilidad con los retinoides tópicos, el médico también debe recomendar un protector solar sin aceite y advertir al paciente contra la exposición excesiva al sol.

En suma, esta molécula se trata de una opción altamente segura para los pacientes con tipos de piel sensibles a los derivados tópicos del ácido retinoico. Aunque las convenciones arcaicas señalan al adapaleno como el menos efectivo, pero mejor tolerado de los retinoides,

en la actualidad múltiples estudios han demostrado que la efectividad de este compuesto es comparable con moléculas como el tazaroteno, considerado como el retinoide más eficaz de todos.

Como añadido, por sus diferencias estructurales que le brindan una mayor estabilidad permite a esta droga ser utilizada en conjunto con el Peróxido de Benzilo, promoviendo así un sinergismo altamente efectivo para el tratamiento del acné, además de ser estable durante las horas de sol.⁴⁴ Por último, la tasa de deserción del tratamiento por efectos indeseados es la menor en este medicamento. Con lo anterior queda patente la relevancia de esta molécula en el tratamiento inicial y/o mantenimiento de esta patología en la actualidad.

3.1.2.6 Trifaroteno

Llegado el 2019 luego de más de dos décadas de estudio, finalmente el trifaroteno recibe su primera aprobación por la FDA para el tratamiento de acné vulgar en pacientes de 9 o más años de edad.³⁷ Esta molécula es el resultado de un arduo esfuerzo para lograr trazar en el tratamiento del acné objetivos específicos al servirse de los retinoides tópicos, pues es bien sabido que estas moléculas, en la actualidad piedras angulares en el tratamiento del acné, comenzaron siendo en sus primeras generaciones agonistas inespecíficos de receptores nucleares (RARs).⁴⁶

No obstante, con el paso de los años las investigaciones posteriores evidenciaron que aquellos retinoides tópicos agonistas selectivos de los receptores RAR α y RAR γ (como el tazaroteno y el adapaleno), presentaban una eficacia mucho mayor comparados con sus similares de primera generación como la tretinoína, además de ofrecer perfiles de tolerabilidad mayores. Así, buscando aumentar los niveles de eficacia y disminuir lo máximo posible los efectos indeseados de estas moléculas, nace el trifaroteno como el primer retinoide tópico de cuarta generación, agonista selectivo de los receptores RAR γ .⁴⁶

Su modo de empleo según lo recomiendan sus desarrolladores consiste en aplicar una fina capa de crema al 0,005% (50 μ g / g) en las zonas afectadas una vez por la noche, sobre la piel limpia y seca. Una activación de su dispensador debería ser suficiente para cubrir la cara, y dos activaciones del mismo, deberían ser suficientes para cubrir la parte superior del torso. Se puede usar una pulsación adicional para la espalda media y baja si hay acné presente.⁴⁶

El mecanismo de acción exacto de esta molécula (como pasa con el resto de retinoides tópicos), es desconocido. Sin embargo, es a través de la estimulación selectiva de los receptores RAR γ , que logra resultados en la modulación de los genes diana asociados a varios

procesos patogénicos del acné; incluidos la diferenciación y proliferación epidérmica, así como efectos sobre mediadores de la inflamación. Además, el trifaroteno estimula nuevas vías sin precedentes en las generaciones anteriores de retinoides tópicos, como lo son, proteólisis, adherencia celular y transporte de agua a través de la piel. La expresión de estos genes modulados por RARs, fue elevada en la piel humana tan solo después de 4 semanas del uso de trifaroteno en crema al 0.005%.

Finalmente, Scott LJ, demostró *in vitro* durante 2018, que el trifaroteno es rápidamente metabolizado por los microsomas en el hígado humano, pero esta molécula permanece estable dentro de los queratinocitos, mostrando actividad anti-comedogénica, anti-pigmentaria y antiinflamatoria.⁴⁶

En 2019 Tanghetti y colaboradores evaluaron la eficacia y seguridad del trifaroteno al 0.005% tópico se ha evaluado en 2 ensayos clínicos pivotaes, de fase III aleatorizados, doble ciego y controlados con vehículo. Los pacientes mayores de 9 años recibieron durante 12 semanas el retinoide tópico en la cara y el tronco. Los objetivos primarios en ambos ensayos fueron: la eficacia en la cara, medida mediante la escala de *Valoración Global del Investigador (VGI)*, como un grado de mejora de 2 o más puntos, y el cambio desde el momento basal a la semana 12 respecto al recuento de lesiones inflamatorias y no inflamatorias.⁴⁷

En ambos estudios se alcanzaron los objetivos primarios y secundarios con una significación estadística ($p < 0,001$) a favor del trifaroteno. El inicio del efecto del trifaroteno fue rápido, produciéndose una reducción de las lesiones acnéicas desde la primera semana de uso en el caso facial, y la segunda semana para el tratamiento troncal. Respecto al perfil de seguridad, los efectos adversos relacionados con el fármaco fueron en su mayoría cutáneos y se produjeron en el lugar de aplicación.⁴⁷

El trifaroteno representa la primera novedad terapéutica para el acné vulgar en el mercado por más de 20 años. Basándose en la evidencia científica disponible y en la experiencia clínica, el trifaroteno resulta una opción eficaz y segura para el tratamiento del acné facial y troncal. Este fármaco ofrece un valor añadido en varios aspectos: desde facilidad de aplicación, pasando por la rapidez de acción, (apreciada en demasía por este grupo de pacientes con alta tasa de desapego terapéutico), así como su facilidad de uso en zonas extensas.³⁷ Con lo anterior el trifaroteno ofrece a los usuarios una consecuente mejoría en la calidad de vida, adherencia y satisfacción con el tratamiento, añadiéndose al arsenal de tratamientos tópicos actualmente disponibles.

En conclusión, los retinoides tópicos son recomendados actualmente, y seguirán utilizándose ampliamente en los pacientes con acné en la actualidad y en un futuro próximo, debido a que no solo tratan las lesiones activas, sino que también actúan para prevenir las recurrencias y adicionalmente ayudan con las cicatrices. Los nuevos agonistas tópicos de RAR- α y más selectivos, por ejemplo, el trifaroteno, podrían limitar los efectos secundarios relacionados con el agonismo de RAR- β , como eritema, sequedad y descamación con el objetivo de optimizar la tolerancia en los pacientes, aumentando el cumplimiento del tratamiento.

3.1.3 Antibióticos tópicos

Históricamente, los antibióticos tópicos se han utilizado en gran medida por sus propiedades antimicrobianas. El uso de antibióticos dirigidos contra *C. acnes* ha sido un pilar del tratamiento del acné durante más de 50 años. *Cutibacterium acnes* parece desempeñar un papel integral en el desarrollo de las lesiones del acné tanto temprano como tardío en el proceso fisiopatológico. Contribuye al desarrollo de lesiones retentivas al incrementar la proliferación de queratinocitos y la expresión de proteínas implicadas en la diferenciación de queratinocitos.⁴⁸

Además, *C. acnes* activa fuertemente la inmunidad innata a través del receptor tipo toll 2 y los receptores activados por proteasa, expresados por los queratinocitos, que inducen la producción de citosinas proinflamatorias y metaloproteinasas de matriz. Aunque el acné no es una infección per se, el uso de antibióticos reduce el número de *C. acnes* presente en la piel y en los folículos pilosebáceos, y da como resultado beneficios clínicos.⁴⁹

Se ha postulado que actúan a través de mecanismos antiinflamatorios y bacteriostáticos. Estos agentes se utilizan mejor en combinación con BP, que aumenta eficacia y disminuye el desarrollo de cepas bacterianas resistentes. La solución de clindamicina al 1% o gel es actualmente el antibiótico tópico preferido para la terapia del acné. La eritromicina tópica en concentración al 2% está disponible en forma de crema, gel, loción, pero tiene una eficacia reducida en comparación con clindamicina debido a la resistencia de la piel y cada vez es menos usada por los especialistas.^{24,50}

Los antibióticos tópicos no deben usarse como monoterapia. Su uso en el tratamiento del acné leve a moderado debe ser combinado con un retinoide tópico o con PB para proporcionar aclaramiento sinérgico, efectividad más alta y duración limitada. Para reducir la resistencia a los antibióticos, se recomienda que siempre se debe agregar PB o un retinoide tópico cuando es necesario el uso de antibióticos tópicos a largo plazo.^{28,49}

Los antibióticos tópicos y orales nunca deben administrarse al mismo tiempo. Idealmente, PB debe usarse en combinación con un retinoide tópico en lugar de un antibiótico tópico para detener su uso en el acné y minimizar el efecto de la resistencia.⁴⁹ La eficacia de los antibióticos tópicos sigue siendo un tema muy debatido. Por ejemplo, la monoterapia con clindamicina, incluso sin tener en cuenta la resistencia, se encuentra en el extremo inferior del espectro de eficacia en contra del acné, con evidencia que muestra un efecto similar al de un vehículo.⁴⁹

A pesar de esta evidencia, el uso de clindamicina continúa sin cesar. Sin embargo, el uso de eritromicina, el antibiótico tópico asociado con el nivel más alto de resistencia a *C. acnes*, está ahora disminuyendo.⁵⁰ A continuación, se describen los antibióticos que en la actualidad siguen siendo recomendados en las diversas guías de tratamiento.

3.1.3.1 Minociclina

Aprobadas por primera vez para su uso sistémico en acné a finales del 2002 por la FDA, las tetraciclinas son compuestos bacteriostáticos que inhiben la síntesis de proteínas bacterianas al unirse a la subunidad bacteriana 30S.⁵¹ Su efecto terapéutico en el acné también es el resultado de sus propiedades anti inflamatorias, que incluyen la inhibición de la quimiotaxis de neutrófilos y la actividad metaloproteinasas.

Las 2 tetraciclinas antiacné más comunes son los agentes de segunda generación doxiciclina y minociclina. La minociclina es la tetraciclina más lipofílica y tiene una vida media larga de 12 a 18 horas. Su principal vía de eliminación es hepatobiliar, con hasta 6 metabolitos de actividad farmacológica desconocida. Los efectos adversos más comunes de la minociclina oral son anorexia, náuseas y vómitos. Entre los otros efectos adversos potenciales se encuentran vértigo, mareos, hiper-pigmentación tisular, hepatotoxicidad y reacciones similares al lupus.⁵²

Teniendo en cuenta los efectos adversos concomitantes del uso sistémico de esta molécula, se han dirigido múltiples esfuerzos a desarrollar una formulación tópica. Sin embargo, su alta inestabilidad, particularmente en presencia de luz y humedad, han sido un gran obstáculo a través de las décadas para llevar a cabo su desarrollo. Por ende, para cumplir con el objetivo de estabilizar esta molécula VYNE Therapeutics Inc (el primer laboratorio en conseguir este hito histórico), formuló una presentación en espuma al 5% con cristales de hidrocloreuro de minociclina micronizados, suspendidos en una base de espuma oleaginosa.⁵²

El objetivo de esta formulación de espuma, es la entrega de niveles altos de minociclina a la unidad pilosebácea, partiendo del razonamiento que los niveles altos suprimen la aparición de resistencia en *C. acnes*. Esta noción fue apoyada por hallazgos realizados en el 2020 por Kircik y colaboradores en un estudio sobre la susceptibilidad de *C. acnes* a minociclina espuma al 4%, que demostró in vitro supresión de la resistencia a *C. acnes*.⁵²

De esta forma en octubre de 2019, Amzeeq® (espuma tópica de minociclina al 4%), fue aprobado por la FDA con una indicación para el tratamiento tópico de lesiones inflamatorias de acné vulgar no nodular moderado a severo en adultos, y pacientes pediátricos de 9 años o más.⁵³

A diferencia de los agentes tópicos a base de agua, el alto contenido de lípidos de la espuma tópica de minociclina 4%, permite que el fármaco se administre de forma eficiente a través de las unidades pilosebáceas afectadas, sin penetrar marcadamente en la dermis. Esta presentación demostró una potente actividad antibacteriana in vitro contra *C. acnes*, y bajas tasas de resistencia bacteriana. Por lo anterior debido a que hay una mínima absorción sistémica y acumulación de minociclina con la espuma tópica al 4%, el riesgo de toxicidad sistémica relacionada con este antibacteriano se reduce sustancialmente.⁵⁴

La administración y dosificación recomendadas sobre este fármaco, dictan que el mismo debe ser usado una vez al día a la misma hora cada día, al menos una hora antes de acostarse. El producto debe agitarse bien, y una pequeña cantidad de producto debe exprimirse sobre las yemas de los dedos del paciente. Después de aplicar, el paciente debe evitar mojar el área durante al menos una hora.⁵³

En conclusión, la espuma de minociclina al 4% (Amzeeq®), es un nuevo antibiótico tópico añadido recientemente al arsenal de productos disponibles para el tratamiento del acné vulgar. Debido a su reciente introducción al mercado, no se menciona específicamente en las pautas internacionales y aún no está disponible en todos los países; sin embargo, se espera que la espuma de minociclina tópica sea agregada a la lista cada vez más reducida de antibióticos tópicos disponibles para su uso en acné en la actualidad.

3.1.3.2 Clindamicina (CLDM)

Del grupo de los lincosánidos, se emplea en forma de fosfato o clorhidrato al 1% en solución o gel. Elimina *C. acnes*, reduce la cantidad de ácidos grasos libres, e inhibe la quimiotaxis de los leucocitos.⁵⁵

Se cree que los efectos beneficiosos de la clindamicina en el acné, se deben a efectos no antimicrobianos y antimicrobianos. Ejemplos de los primeros incluyen la inhibición de la producción de factor quimiotáctico polimorfonuclear, lipasa y factor quimiotáctico de neutrófilos (biotipos 1, 2, 3, 5 pero no 4), por *C. acnes*. Estos efectos sobre los mediadores inflamatorios son más pronunciados en cepas bacterianas sensibles, en comparación con las resistentes y pueden ocurrir a concentraciones del fármaco subinhibitorias.⁵⁶

No obstante, en los últimos años, se ha informado de niveles crecientes de resistencia de *C. acnes* a clindamicina en varias regiones del mundo.⁴⁹ En algunos países, la resistencia de *C. acnes* a la clindamicina aumentó del 4% en 1999 al 90,4% en 2016. Existe una alta proporción (52%) de pacientes con acné que portaban al menos una cepa de *C. acnes* resistente a la clindamicina.⁴⁹

Cuando se administra clindamicina como monoterapia tópica durante 16 semanas para el tratamiento del acné, la cantidad de *C. acnes* resistente aumenta 16 veces desde el valor inicial. Una vez finalizado el tratamiento con antibióticos, las cepas de *C. acnes* tolerantes pueden permanecer en la piel durante un período de tiempo prolongado y la presencia de cepas de *C. acnes* resistentes se manifiesta como una reaparición del acné. Además, cuando los pacientes son tratados nuevamente con antibióticos, la eficacia de dichos fármacos se reduce o anula. Por lo anterior se recomienda siempre utilizar esta molécula en combinación con PB, lo cual produce una disminución de la resistencia bacteriana y un incremento en su eficacia.⁴⁹

Gans y Kligman, compararon la eficacia del fosfato de clindamicina al 1% y el gel de peróxido de benzoílo al 6%, e informaron que este último fue más eficaz.⁷ En un estudio doble ciego Cunliffe comparó la combinación de fosfato de clindamicina al 1% y gel de peróxido de benzoílo al 5%, con clindamicina BID como monoterapia, y comunicó que la combinación fue más eficaz y generó menor resistencia bacteriana.⁷ Por lo anterior se recomienda el uso de este fármaco siempre en combinación con PB o algún retinoide tópico. En la actualidad está disponible en presentaciones de espuma, gel, solución, loción y almohadilla.

3.1.3.3 Dapsona

Esta molécula pertenece al grupo de las sulfonas sintéticas con propiedades antimicrobianas y antiinflamatorias, ha estado disponible en forma de dosificación oral desde la década de 1950. No obstante, fue mal adoptada para el tratamiento del acné debido al potencial de toxicidad sistémica. En 2008 en respuesta a la problemática anterior, se desarrolla por primera vez dapsona tópica, un gel al 5% para reducir la absorción sistémica y por tanto mejorar la tolerabilidad del fármaco.⁵⁷

Desde su aprobación por la FDA el gel de dapsona tópica al 5% ha sido dirigido para su uso en muchas indicaciones clínicas, incluyendo acné vulgar. La dapsona es muy eficaz en el tratamiento de acné específicamente en mujeres adultas, en comparación con mujeres adolescentes.⁵⁸ Se informó que la dapsona tópica al 5% dos veces al día es eficaz y segura, sin embargo, algunos casos de metahemoglobinemia G6PD fueron encontrados, y la FDA decidió cambiar la etiqueta en julio de 2015 para "**precaución de uso**". En tales casos, los pacientes deben buscar ayuda si las membranas mucosas bucales, los labios o el lecho ungueal se vuelven cianóticos. Además, la aplicación tópica seguida de peróxido de benzoilo podría dar lugar a una decoloración local temporal de color amarillo-naranja de la piel, así como el vello facial que se resolvería en unos días o meses.⁵⁹

Después de varios años de uso tópico de dapsona, varios grupos científicos comenzaron a investigar la aparición de posibles resistencias microbianas y alteraciones del microbioma cutáneo. En 2015 Sardana y colaboradores, descubrieron que la dapsona era un agente ideal para tratar el acné y prevenir la resistencia contra *Cutibacterium acnes*.²¹ Un año después, Zhanel y colaboradores, encontraron que las concentraciones cutáneas locales de dapsona después de la aplicación tópica, están por encima de las concentraciones necesarias para inhibir el crecimiento microbiano de patógenos o potencialmente patógenos organismos. Se encontró que los niveles de dapsona eran lo suficientemente altos como para inhibir cocos grampositivos como *Staphylococcus spp.* y *Streptococcus spp.* que eventualmente, puede resultar en resistencia a la dapsona u otros antimicrobianos.²¹ Sin embargo, se deben realizar más estudios para verificar esta afirmación.

En 2017, la FDA aprobó el uso de dapsona tópica al 7.5%, gel para el acné vulgar bajo el nombre comercial de *Aczone*®. Su principal ventaja es que mejora el apego terapéutico ya que evidenció una alta eficacia con la aplicación una sola vez al día en lugar de dos veces al día como con dapsona al 5% en gel. Además redujo la gravedad del acné y anotaron disminución de recuentos de lesiones inflamatorias y no inflamatorias con uso diario de gel de dapsona al 7.5%, comenzando 2 semanas después del tratamiento y en adelante.⁵⁷

En conclusión, este agente antimicrobiano persiste en la actualidad como una opción altamente eficaz para el tratamiento del acné, especialmente en mujeres adultas, y además, como una alternativa biosegura ante el uso de antibióticos tópicos, desde luego que ha demostrado generar una menor resistencia bacteriana ante *C. acnes*.²¹

3.1.3.4 Eritromicina

Macrólido con acción principal sobre microorganismos grampositivos. Se usa en concentraciones al 2-4%, dos veces al día, puede administrarse en gel y loción, y en combinación con cinc su eficiencia es mayor.⁷

Al comienzo se usaba en etanol y etilenglicol. Inhibe la lipasa, disminuye la concentración de ácidos grasos libres comedogénicos y suprime la quimiotaxis neutrofílica para lograr su antiinflamatorio. Suele emplearse dos veces al día, o a veces una vez al día, y puede combinarse con otros medicamentos.⁷

Las referencias de eritromicina en la literatura para el tratamiento del acné vulgar, se remontan a 1954. Y llama la atención que desde entonces según evidencia recopilada por Karadag y col. en 2021, los informes relacionados con la resistencia bacteriana de *C. acnes* frente a este antibiótico hayan crecido en relación directa conforme su uso se popularizó, al extremo de llegar según se informa en estudios de la época, a tasas de resistencia tan altas como 20% en 1978 y 62% en 1996.⁶⁰ En pacientes que reciben terapia con antibióticos tópicos a largo plazo, estos microorganismos resistentes demostraron una inhibición mínima concentraciones de eritromicina más de 100 veces superiores a las grupos de control.⁶⁰

Austin & Fleischer Jr. señalaron en 2017 en su estudio, que la evidencia global reportada indica que un 50% de cepas de *C. acnes* demuestran resistencia a la eritromicina en varios países, con tasas de hasta el 91% para la combinación de eritromicina y clindamicina en España.⁵⁰ Se han promulgado recomendaciones para el uso responsable de la terapia con antibióticos para el acné, que a menudo implica una terapia combinada dirigida a mecanismos específicos de la enfermedad.⁵⁰

No obstante, la evidencia científica en contra del uso sistematizado de antibióticos tópicos, la AAD en su “Guía de manejo y tratamiento de acné vulgar”, publicada en 2016 (y vigente hasta la fecha), recomienda el uso de eritromicina y clindamicina tópicos con un nivel de evidencia 1A.²⁴ Lo anterior sin embargo contrasta con la realidad, pues Austin & Fleischer Jr. analizaron en 2016 el total de visitas médicas realizadas de 1993 hasta 2012, para todos los casos en los que el acné vulgar fue el diagnóstico principal, y determinaron que solamente a un 7.8% del total de los pacientes les fue prescrita la eritromicina en monoterapia o combinada como tratamiento. Además, en ese mismo estudio el análisis de una regresión bivariante demostró que el uso de la eritromicina como opción terapéutica del acné ha declinado con el tiempo tendiendo a 0 ($p < 0.001$), mientras que el de la clindamicina va en aumento.⁵⁰

En conclusión, la evidencia indica que en la actualidad el uso de eritromicina como agente tópico en el tratamiento del acné es obsoleto, debido principalmente a los altos índices

de resistencia por parte de *C. acnes*. No obstante, la recomendación de la AAD sobre el uso de esta molécula, se espera que en nuevas guías se suprima definitivamente del manejo y tratamiento del acné, al ser sustituido por nuevas moléculas libres de generar resistencia en la microbiota de la piel.

Como se ha expuesto en este apartado, la colonización por *C. acnes* ha sido clásicamente tratada con antibióticos tópicos, sin embargo, debido a la creciente preocupación por la resistencia bacteriana, se prefieren nuevas moléculas no antibióticas. Debido a sus propiedades bactericidas altamente eficientes y la falta de resistencia bacteriana, el PB se recomienda actualmente para el tratamiento del acné en lugar del uso prolongado de antibióticos; sin embargo, la irritación de la piel también es un problema que presentan muchos pacientes bajo los efectos de este producto. Las nuevas terapias bactericidas tópicas, como los agentes liberadores de óxido nítrico,⁶¹ los péptidos catiónicos antibacteriales y los geles de degradación de la matriz de la biopelícula, parecen ofrecer una opción de tratamiento más tolerable para controlar la población de *C. acnes* y la formación del crecimiento de la biopelícula, sin el riesgo de resistencia a los antibióticos y efectos secundarios asociados de la BPO.

3.1.4 Antiandrógenos tópicos

No hay duda de que los andrógenos tienen un impacto directo en la actividad de las glándulas sebáceas y, por lo tanto, pueden afectar el desarrollo del acné. Este hecho está respaldado por Helbert y col. quienes durante el 2020 demostraron en su estudio un aumento de 20 veces más de la dihidrotestosterona (DHT) en la piel con acné, en comparación con la piel normal, con una mayor actividad en el rostro.⁶² En las pacientes con acné, los niveles séricos de andrógenos tisulares diana fueron significativamente más altos ($p < 0,001$) que en las pacientes sin acné.⁶³

Las glándulas sebáceas representan un tejido diana sensible a estos andrógenos, pues contienen receptores en los sebocitos epiteliales. Además, estas glándulas contienen las enzimas necesarias para la conversión de dehidroepiandrosterona (DHEAS) en testosterona, y la conversión de testosterona en DHT (el andrógeno más potente), a través de la 5α -reductasa. Sin embargo, patológicamente, el aumento de la producción de sebo y la alteración de la calidad de los lípidos del sebo, además de la hiper-queratosis folicular, la inflamación y *Cutibacterium acnes*, contribuyen a la patogenia del acné vulgar.^{62,63}

Teniendo en cuenta los mecanismos anteriormente descritos, se han realizado múltiples esfuerzos para dirigir el uso de anti androgénicos tópicos como parte de la terapéutica futura del

acné. A continuación, se describe al único anti androgénico tópico actualmente disponible aprobado por la FDA.

3.1.4.1 Clascoterone

Debutando como primero en su clase, la crema de uso tópico de clascoterona al 1%, es una nueva entidad química recién aprobada por la FDA en agosto del 2020, para el tratamiento de casos moderados a graves de acné en pacientes mayores de 12 años. Los sitios de acción de esta molécula son los receptores de andrógenos en la piel, para bloquear los efectos de andrógenos endógenos circulantes; químicamente, comparte una columna vertebral de 4 anillos idéntica a la dihidrotestosterona y espironolactona. Clascoterone compite con dihidrotestosterona para unirse al receptor de andrógenos y con ello, logra limitar o bloquear la transcripción de genes y modificar la expresión génica específica.⁶³

Se sabe que los andrógenos promueven tanto la producción de sebo como las respuestas inflamatorias dentro del folículo, contribuyendo al ciclo del acné. La terapia con anti andrógenos inhibiría, por lo tanto, el exceso de producción de sebo y reducir directamente la presencia de ciertos inflamatorios mediadores en la piel.⁶³

En suma, esta nueva clase de fármacos recién introducidos para combatir el acné, traza nuevas líneas terapéuticas que pueden ser muy beneficiosas como adyuvantes en esquemas actualmente aprobados. Sin embargo, debido su reciente aparición aún no ha sido incluida en las guías terapéuticas actuales y su uso concomitante con otros medicamentos utilizados para combatir el acné carecen de estudios clínicos. Restará a posteriori evaluar su eficacia conjunta con otros medicamentos para obtener mejores resultados en la batalla contra el acné.

3.2 Combinaciones y asociaciones

El uso concomitante de dos fármacos o más, en la terapéutica contra el acné, ha sido una práctica habitual desde la década de 1980 cuando por vez primera se investigaron diferentes asociaciones y combinaciones con peróxido de benzoílo para incrementar su potencia y reducir los efectos adversos.⁷ Primero se usó en Europa con nitrato de miconazol al 2%. Esta combinación fue más efectiva para disminuir las lesiones inflamatorias que el peróxido de benzoílo solo, pero sus efectos adversos fueron semejantes.³¹ Dando así paso a una larga tradición científica dirigida a encontrar la combinación ideal para el tratamiento del acné, esto es: el más alto perfil de efectividad con el más bajo nivel de reacciones adversas.

Se revisó la bibliografía disponible de estudios recientes ciego o doble ciego, aleatorizados, controlados, con un buen número de pacientes, que se describirán y se

presentarán las conclusiones. Entre las asociaciones y las combinaciones actualmente utilizadas de medicamentos para tratar el acné, están el peróxido de benzoílo, los antibióticos, el ácido retinoico y otros retinoides.

3.2.1 Peróxido de benzoílo y clindamicina

En 2017 Alexis y colaboradores.⁶⁴ realizaron un estudio con un total de 498 pacientes con acné facial de moderado a grave, de 12 años y mayores, fueron aleatorizados (1:1) para recibir fosfato de clindamicina 1,2% / PB 3,75% gel o vehículo en un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado, de 12 semanas. La combinación de fosfato de clindamicina 1,2% / PB 3.75% de gel fue estadísticamente superior al vehículo en términos de reducción de ambas lesiones inflamatorias y no inflamatorias. Hasta la semana 12, el porcentaje medio de cambio de lesiones inflamatorias y no inflamatorias fue 63,6 y 54,3 por ciento en comparación con 43,5 y 38,1 por ciento con vehículo (P = 0,001 y P = 0,008), respectivamente.⁶⁴

En el mismo estudio se evaluó su perfil de seguridad el cual denotó que los efectos secundarios emergentes durante el tratamiento eran poco frecuentes, y no estaban relacionados directamente con el mismo (N = 4, nasofaringitis y dolor de cabeza). No obstante, se reportaron dos efectos secundarios relacionados con el vehículo (dolor facial e hinchazón de la cara). Los problemas de tolerabilidad eran raros con fosfato de clindamicina 1.2% / PB Gel al 3,75%. Cuando ocurrieron, por lo general eran de gravedad leve o moderada.⁶⁴

Como parte de su desarrollo, en la guía práctica japonesa para el tratamiento del acné emitida en 2017,⁶⁵ se brinda un alto nivel de recomendación al uso del combinado de peróxido de benzoílo al 3%/ Clindamicina al 1% para el tratamiento de lesiones inflamatorias de moderadas a severas. En dicha guía se hace referencia a dos grandes estudios donde se evaluó la eficacia clínica de este tratamiento.⁶⁵

Estas investigaciones estudiaron a pacientes con lesiones de acné inflamatorio de moderadas a severas durante un período de tratamiento de 12 semanas y cubrieron 13,153 y 8,004 casos, respectivamente. Ambos ensayos informaron mejoras significativas en grados de gravedad evaluados por los médicos tratantes y reducciones significativas de las lesiones inflamatorias del acné. En el primero, Se demostró que CLDM1% / PB 3% (una vez al día), reducía más el número de lesiones inflamatorias y otras lesiones del acné eficazmente que la monoterapia en gel CLDM al 1% (una vez al día), el gel PB al 3% (una vez al día) y placebo.⁶⁵

En 2016 Jasleen Kaur y colaboradores dividieron aleatoriamente en 3 grupos 100 pacientes entre 15 y 35 años que tenían ≥ 2 y ≤ 30 lesiones inflamatorias y / o no inflamatorias

con una puntuación de 2/3 en la Evaluación Global del Investigador (EGI). Al grupo A se le prescribió gel de peróxido de benzoílo al 2,5% y gel de clindamicina al 1%, al grupo B se le prescribió gel de peróxido de benzoílo al 2,5% y crema de nadifloxacina al 1%, y, al grupo C se le prescribió tretinoína al 0,025% y gel de clindamicina al 1%. El número total de lesiones y efectos adversos durante el tratamiento se evaluó a las 0, 4, 8, 12 semanas con puntuación IGA. El estudio confirmó la eficacia de los tres grupos de tratamiento en el acné vulgar, e informó un aclaramiento total estadísticamente significativo de lesiones no inflamatorias ($P < 0,001$) y lesiones inflamatorias ($P < 0,001$) por el Grupo A, en comparación con el Grupo B y el Grupo C, al final del estudio.⁶⁶

Según la información anterior se evidencia la tendencia actual aún vigente del uso del combinado de peróxido de benzoílo/clindamicina en sus diversas presentaciones como una opción más en el arsenal tópico en contra del acné vulgar, teniendo muy en cuenta que, pese a su eficacia, existe el riesgo de generar resistencia bacteriana debido a la presencia de la molécula de lincosamida en su formulación. Finalmente cabe recalcar que esta combinación fue altamente recomendada para el tratamiento de lesiones inflamatorias tanto por entidades americanas, europeas y asiáticas.^{24,25,65}

3.2.2 Adapaleno (A) / Peróxido de benzoílo (PB)

En 2016 Kim SY y colaboradores realizaron un estudio paralelo doble ciego, que aleatorizó a 1668 sujetos a una combinación de gel A / PB al 0,1% / 2,5%; monoterapia con gel de adapaleno al 0,1%; monoterapia con gel con PB al 2,5% o PB en gel con vehículo aplicado una vez al día durante 12 semanas.⁶⁷

Aproximadamente el 30,1% de los pacientes tratados con A / PB, lograron una tasa de éxito en la evaluación global del investigador (EGI) en comparación con el 19,8% de los pacientes tratados con monoterapia de adapaleno, el 22,2% tratados con monoterapia con PB y el 11,3% con vehículo ($p < 0,05$). El éxito de la EGI se observó ya en la semana 4 para la terapia de combinación A / PB en comparación con la monoterapia y el vehículo con adapaleno al 0,1% ($p = 0,008$ y $p = 0,004$, respectivamente). Los pacientes que recibieron A / PB, tuvieron una reducción media del 61,2% en el recuento de lesiones inflamatorias, en comparación con una reducción del 50% con la monoterapia con adapaleno, el 55,6% con la monoterapia con PB y el 34,3% con el vehículo ($p < 0,05$). Los pacientes que recibieron terapia con A / PB tuvieron una reducción media del 63,8% en el recuento de lesiones no inflamatorias en comparación con el 49,1% con la monoterapia de adapaleno, el 44,1% con la monoterapia con PB y el 29,5% con el vehículo ($p < 0,05$).⁶⁷

Gollnick y col. asignaron al azar 1670 sujetos a A / PB 0.1% / 2.5% gel, adapaleno 0.1% gel, PB 2.5% gel o vehículo diariamente durante 12 semanas. El criterio de valoración principal fue la tasa de éxito de EGI de lesiones claras o casi claras y el porcentaje de cambio en las lesiones de conteo total de lesiones, inflamatorias y no inflamatorias en la semana 12. La terapia A / PB fue superior a la monoterapia con adapaleno, la monoterapia con PB y el vehículo en la tasa de éxito de EGI (75% vs. 62,5% vs 58,8% vs 52,6%; $p < 0,001$). La terapia A / PB fue más eficaz que la monoterapia con adapaleno, la monoterapia con PB y el vehículo para reducir el conteo total de lesiones (65,4% frente a 52,3% frente a 48,2% frente a 37,1%; $p < 0,001$), inflamatorias (70,3% frente a 57,1% frente a 61,9% frente a 45,5% ; $p < 0,001$) y no inflamatorias (62,2% vs 50,4% vs 48,8% vs 36,7%; $p < 0,001$).⁶⁸

Zouboulis y col. Realizaron un estudio ciego de grupos paralelos, que asignó al azar a 382 sujetos a clindamicina / PB 1% / 5% con excipiente hidratante o A / PB 0.1% / 2.5% diariamente durante 12 semanas. El criterio de valoración principal fue el cambio porcentual en el recuento de lesiones inflamatorias desde el inicio hasta la semana 12. No hubo diferencias en la eficacia entre los grupos ($p = 0,076$).⁶⁹

3.2.3 Combinaciones terapéuticas con Tazaroteno (TZ)

En 2021 Dhawan y col. Realizaron un estudio de un solo centro, simple ciego y de grupos paralelos asignó al azar a 40 sujetos a CLNP / PB 1,2% / 5% o CLNP / PB 1,2% / 2,5% con crema de tazaroteno (TZ) 0,1% aplicada diariamente durante 12 semanas. Los criterios de valoración principales fueron los cambios medios en lesiones inflamatorias, no inflamatorias y conteo total de lesiones observados en la semana 12. No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.⁷⁰

Finalmente cabe recalcar que la mayoría de los efectos secundarios, incluidos el eritema y la sequedad, fueron de leves a moderados y se resolvieron sin secuelas. Hubo más eventos adversos asociados con la monoterapia con tazaroteno que con la terapia combinada.

3.2.4 Combinaciones tópicas con tretinoína

En 2019 Latter y col. realizaron un estudio de 12 semanas, multicéntrico, doble ciego, de grupos paralelos aleatorizó a 1656 sujetos a gel de clindamicina-tretinoína (CT) al 1,2% / 0,025%, gel de clindamicina al 1,2%, gel de tretinoína al 0,025% o gel vehículo. Los criterios de valoración principales fueron una mejora de 2 grados o más de EGI, y un cambio absoluto en los recuentos de lesiones desde el inicio hasta la semana 12. El gel de CT fue superior a la clindamicina, tretinoína y el vehículo en la mejora de la evaluación estática global del

investigador (ESGI) (36,3% frente a 26,6% vs 26,1% vs 20,2%; $p < 0,001$). El gel de CT fue superior a la clindamicina, la tretinoína y el vehículo en la reducción del conteo total de lesiones (38,7 frente a 34 frente a 36 frente a 28,1), lesiones inflamatorias (15,5 frente a 14,5 frente a 13,9 frente a 11,1) y lesiones no inflamatorias (23,2 frente a 19,5 frente a 22,1 frente a 17,0; $p < 0,05$).⁴³

Pariser y col. aleatorizaron a 240 sujetos para recibir micro esferas gel de tretinoína 0.04% y PB 5%, ya sea por la mañana (régimen matutino / matutino) o PB por la mañana y tretinoína por la noche (régimen matutino / vespertino) durante 12 semanas. El criterio de valoración principal fue el cambio en el conteo total de lesiones desde el inicio hasta la semana 12. Tanto los regímenes de tratamiento matutino / matutino como matutino / vespertino redujeron el conteo total de lesiones desde el inicio (39 frente a 41,2, $p < 0,001$) pero no hubo diferencias significativas entre los regímenes.⁴³

Jackson y col. asignaron al azar a 54 sujetos a clindamicina / PB 1% / 5% gel o clindamicina/ tretinoína 1,2% / 0,025% gel una vez al día. Los criterios de valoración principales fueron el número de colonias de *Cutibacterium acnes*, el recuento de lesiones, EGI y la gravedad general de la enfermedad. En la semana 16, clindamicina/ PB fue superior a clindamicina/ tretinoína en la reducción de colonias de *C. acnes* (1,84 frente a 0,78, $p = 0,0030$). No hubo diferencias entre los dos grupos en el recuento de lesiones, EGI y la gravedad general de la enfermedad. Sin embargo, clindamicina/ PB tuvo un inicio de acción más rápido en la reducción de IN y TLC en comparación con CLNP / tretinoína a partir de la semana 4.⁴³

La combinación de tretinoína con peróxido de benzoilo resulta siempre ser la más adecuada en regímenes matutinos/vespertinos y, además con el uso generalizado de esta práctica no se fomenta la resistencia bacteriana. Es importante tener en cuenta no utilizar los productos al mismo tiempo pues corren el riesgo de neutralizarse entre sí.³⁴

En conclusión, la terapia combinada de retinoide tópico más PB o antibiótico tópico, se ha convertido en un enfoque de primera línea para tratar el acné, desde luego que los fármacos con diferentes mecanismos de acción suelen dar como resultado una mayor eficacia. Sin embargo, estas terapias combinadas a menudo son engorrosas para los pacientes, lo que conduce a una baja adherencia al régimen de tratamiento recomendado.

La adherencia al tratamiento tiende a mejorar si se simplifica el régimen y si solo se prescribe un tratamiento. Por lo tanto, casi todas las investigaciones recientes sobre el acné se han centrado principalmente en desarrollar productos combinados de dosis fija de medicamentos antiacné conocidos como retinoides y PB, o antibióticos tópicos que no son

significativamente diferentes de las monoterapias disponibles desde décadas atrás. Debido a que la resistencia a los antibióticos se ha convertido en un problema importante, las recomendaciones actuales para tratar el acné se han desplazado para limitar el uso de antibióticos siempre que sea posible.

3.3 Tratamiento sistémico

3.3.1 Antibióticos

Los antibióticos sistémicos han sido un componente integral del tratamiento del acné por décadas. Desde 1950, se utilizaron antibióticos de diferentes clases para tratar esta enfermedad como tetraciclinas, trimetoprim sulfametoxazol (TMP/SMX), macrólidos, amoxicilina y cefalexina. Sin embargo, su uso prolongado se asoció a un incremento significativo de resistencia bacteriana. Actualmente, se están realizando estudios para mejorar evaluar la relación entre los antibióticos en el tratamiento del acné y resistencia a los antibióticos, con el objetivo de desarrollar una nueva guía para el uso responsable de ellos. Las guías de la *Academia Americana de Dermatología*, y la *Academia Europea de Dermatología* recomiendan:

- El uso mínimo de 6 a 8 semanas
- Limitar su uso a 3 meses
- Descontinuar antibiótico si no se observa mejoría clínica pasadas las 12 semanas de tratamiento.
- Si es necesario repetir el tratamiento, se debe emplear con el antibiótico previamente utilizado que mostró efectividad.
- No se recomienda el uso de monoterapia, se debe utilizar la combinación de antibióticos orales con retinoides tópicos y/o PB tópico.²²⁻²⁴

Algunos antibióticos, como la eritromicina y tetraciclinas de primera generación, ahora se han vuelto obsoletos a raíz de la resistencia frecuente y el fracaso del tratamiento. Los antibióticos sistémicos utilizados en la actualidad para tratar acné moderado a severo son los siguientes:

3.3.1.1 Tetraciclinas

Las tetraciclinas actúan inhibiendo la síntesis de proteínas al unirse a la subunidad 30S del ribosoma bacteriano. Presenta efectos antiinflamatorios gracias a su acción de inhibición de la quimiotaxis y la actividad de la matriz de las metaloproteinasas. Como resultado de sus efectos antiinflamatorios, así como el bajo costo y fácil administración, este medicamento se

recomienda como terapia de primera línea para acné moderado a severo; con la excepción de uso en pacientes menores a 8 años de edad, alergia, o pacientes embarazadas.^{23,24}

La dosis administrada es de 250 mg a 1000 mg por día, y en casos de acné severo inflamatorio se utiliza de 2 g a 3 g por día. El régimen frecuentemente utilizado es de 250 mg 4 veces al día, o 500 mg 2 veces al día, con base a la tolerancia que presente el paciente. Sin embargo, los efectos secundarios pueden manifestarse en dosis diarias a partir de 500 mg o más. Los más frecuentes son esofagitis, fotosensibilidad, y despigmentación dental. Su uso a largo plazo en casos crónicos puede ocasionar complicaciones renales, resistencia bacteriana y foliculitis por gram negativos. Debido a esto, se debe realizar periódicamente laboratorios control de hematología completa, perfil hepático, nitrógeno de urea y creatinina.²⁷

Pese a sus efectos secundarios, la tetraciclina aún es considerada tratamiento de primera línea para el acné vulgar adolescente ya que su bajo costo y fácil administración lo hacen un tratamiento accesible.

3.3.1.2 Doxiciclina

La doxiciclina es la tetraciclina de primera línea cuando se considera iniciar tratamiento con antibiótico sistémico.¹⁸ La dosis utilizada es de 100 mg dos veces por día con una dosis de mantenimiento de 50 mg dos veces por día. Sus efectos adversos son similares a los de las tetraciclinas previamente descritos, aunque presenta menor pigmentación dental. Sus efectos secundarios más comunes incluyen fotosensibilidad, e irritación gastrointestinal.^{21,71}

Actualmente existen preparaciones de dosis sub-antimicrobianas, las cuales son doxiciclina MR y doxiciclina en comprimidos de 20 mg. Su función es regular la función de los péptidos antimicrobianos de catelicidinas (CAMP), lo que ayuda a disminuir la resistencia bacteriana. Las guías americanas y europeas recomiendan el uso de dosis sub-antimicrobianas de doxiciclina tanto para inicio de tratamiento, como terapia de mantenimiento de acné moderado a severo. El uso de dosis sub antimicrobianas de 20 mg dos veces por día, evidencia buena eficacia en pacientes con acné moderado.^{23,24,27}

3.3.1.3 Minociclina

Guías previas establecían que la minociclina era superior a la doxiciclina para reducir *C. acnes*, sin embargo, en la actualidad se ha demostrado que este medicamento pese a ser efectivo, no es superior a otras tetraciclinas para tratar el acné. Este antibiótico se debe considerar de segundo nivel debido a su alto precio, y a los efectos secundarios que produce, como pigmentación de piel y mucosas, síntomas vestibulares como vértigo y mareos,

fotosensibilidad, y desórdenes autoinmunes como lupus y reacciones farmacológicas con eosinofilia.^{24,27}

Actualmente existe una preparación compuesta de clorhidrato de minociclina de liberación prolongada, en presentación de tabletas. Se utiliza a dosis de 1 mg/kg una vez al día, la cual presenta una eficacia similar a dosis más altas de la minociclina tradicional. Al administrar una menor cantidad de dosis, esto favorece a que los pacientes presenten menos efectos secundarios, por lo que lo hace una opción alterna más segura.²³

3.3.1.4 Sareciclina

Es un nuevo antibiótico oral derivado de la tetraciclina de espectro estrecho que actualmente está aprobada por la FDA en EE.UU. Muestra una actividad antibacteriana contra múltiples cepas de *C acnes*, bacterias gram positivas, y una actividad mínima contra bacterias gram negativas enteroaerobias; además de poseer propiedades antiinflamatorias. Por lo que está indicada para el acné vulgar moderado a severo.⁷²

En 2018, Moore y colaboradores, mediante dos ensayos clínicos de fase III, observaron una reducción significativa en el recuento de lesiones inflamatorias. También se evidenció que los efectos secundarios más comunes fueron náusea, vómitos, cefalea y nasofaringitis; y efectos secundarios menos frecuentes como infecciones vulvovaginales y fotosensibilidad. En comparación con otras tetraciclinas, es menos propensa a cruzar la barrera hematoencefálica, por lo que reduce los efectos secundarios de síntomas vestibulares. Similar a las demás tetraciclinas, la sareciclina no se recomienda en pacientes embarazadas ni en período de lactancia. Resultados de ensayos clínicos en fase I, II y III han demostrado que la administración de 1.5 mg/kg/día por un período de 12 semanas, es segura y bien tolerada en pacientes a partir de los 9 años de edad. Además de presentar mejoría clínica a partir de la semana 3.⁷²

Debido a su estrecho espectro en cuanto a actividad bacteriana, podría ser utilizada como una terapia alterna a las demás tetraciclinas, reduciendo el riesgo de resistencia a los antibióticos. Se debe tener en cuenta que el costo de este antibiótico es significativamente mayor a otros de su clase, por lo que debe considerarse su accesibilidad a los pacientes.^{5,72}

Se carece de estudios en los que se compare directamente con otras tetraciclinas, ello limita la capacidad de establecer su eficacia en cuanto al perfil de seguridad y efectos secundarios dentro de la clase de las tetraciclinas.

3.3.1.5 Trimetoprim Sulfametoxazol

El trimetoprim es un análogo del ácido fólico que inhibe la enzima dihidrofolato reductasa. El sulfametoxazol es bacteriostático y actúa bloqueando la síntesis bacteriana de ácido fólico, la cual es necesaria para la división celular. Por lo tanto, estos dos agentes trabajan en conjunto para bloquear la síntesis de nucleótidos y aminoácidos en la bacteria.²⁴

Este es un fármaco de segundo nivel para el tratamiento del acné vulgar moderado a severo, en casos donde el paciente no es candidato para uso de tetraciclinas. La dosis utilizada es de formulaciones de 80/400 mg o 160/800 mg una o dos veces al día. Puede producir efectos adversos como irritación gastrointestinal y fotosensibilidad, y su uso prolongado puede causar resistencia bacteriana. Además, puede presentar otros efectos secundarios de gravedad como síndrome de Stevens-Johnson, toxicidad renal, necrosis epidermal por toxicidad y alteraciones hematológicas como neutropenia, anemia y trombocitopenia.^{23,24,27}

Debido al riesgo de resistencia que puede causar este antibiótico, se ha utilizado preferiblemente como tratamiento de segunda línea, y en aquellos casos donde el tratamiento de primera línea esté contraindicado para los pacientes.

3.3.1.6 Macrólidos

Los macrólidos utilizados para el tratamiento del acné vulgar son eritromicina y azitromicina. Representan una terapia alternativa cuando los pacientes no son candidatos para el uso de tetraciclinas. Su mecanismo de acción es su unión a la subunidad 50S del ribosoma bacteriano, por lo que, debido a sus propiedades bacteriostáticas y antiinflamatorias, se ha utilizado para el tratamiento del acné moderado a severo.²⁴

La azitromicina ha demostrado que es eficaz al ser administrada en dosificación en pulsos desde 3 veces por semana a 4 días por mes, en períodos de 2 a 3 meses. El rango de dosis utilizada de eritromicina es de 500 a 2000 mg al día, también utilizado en un período de 2 a 3 meses. Sin embargo, debido al aumento de la resistencia bacteriana, actualmente la eritromicina se considera inadecuada como tratamiento de primera línea para esta patología.^{23,24,27} Es importante que el personal de salud identifique los factores de riesgo sobre la resistencia bacteriana, para así brindar un tratamiento actualizado y óptimo a los pacientes, especialmente los pertenecientes a la población adolescente.

3.3.1.7 Penicilinas y cefalosporinas

Las penicilinas y cefalosporinas son medicamentos que no están aprobados por la FDA para ser empleados en el tratamiento del acné vulgar. Sin embargo, aunque las investigaciones que respaldan su uso son limitadas, estos antibióticos son utilizados como un tratamiento

alternativo en pacientes embarazadas o que manifiestan reacciones de hiper-sensibilidad a otros antibióticos.^{23,24,27}

En el 2021, Greydanus y colaboradores, mediante un estudio retrospectivo estudiaron el uso de cefalexina a dosis de 250 a 500 mg dos veces por día, en pacientes con acné moderado, donde se evidenció mejoría clínica. Los efectos adversos presentados fueron irritación gastrointestinal, náuseas y mareos. Se sugirió como un tratamiento alterno y de segunda línea.^{24,27}

3.3.2 Isotretinoína

La isotretinoína (ácido 13-cis retinoico) es un derivado de la vitamina A, aprobada por la FDA en 1982. Actualmente es reconocida como el medicamento más efectivo para tratar el acné. Normaliza la hiper-queratinización folicular, reduce la colonización de *C. acnes* y presenta propiedades antiinflamatorias. Clínicamente esto reduce las lesiones acnéicas y formación de cicatrices.⁷¹

Es utilizada en el acné moderado a nodular severo. Se puede recetar en una dosis de 0.5 a 1.0 mg/kg/día hasta 2 mg/kg/día en un régimen de dos veces al día. Luego se toma durante 15 a 24 semanas, hasta completar 9 meses. En 2020, Tolino y colaboradores, mediante una revisión sistemática sugieren que se puede observar la mejoría del acné cuando los pacientes acumulan una dosis de 100 a 150 mg/kg. Varios regímenes de tratamiento ahora sugieren usar la mitad de la dosis regular o utilizar dosis bajas de este medicamento para reducir los efectos secundarios como *xerodermia*, toxicidad hepática, y teratogenicidad. Sin embargo, mantener el tratamiento con una dosis baja de 0.5 mg/kg en el acné severo puede resultar en un aumento de las tasas de recaída. En el acné moderado el uso de dosis de 0.25-0.4 mg/kg/día presenta menos casos de recaídas. Actualmente se considera combinar la isotretinoína con un antihistamínico, ya que esto puede mejorar su eficacia y reducir los efectos adversos.^{27,73}

Entre los efectos adversos más comunes en adolescentes se encuentra la queilitis, xerodermia y prurito, sequedad de mucosas de nariz y boca junto con epistaxis, conjuntivitis, ojo seco, hipertrigliceridemia y un incremento de los niveles de transaminasas hepáticas. Entre los efectos secundarios menos frecuentes se encuentran los dolores musculoesqueléticos, alopecia y adelgazamiento del cabello, cefalea, fatiga, opacidad corneal, artralgia y fotosensibilidad. Antes de iniciar el tratamiento con isotretinoína, se debe realizar una serie de estudios para confirmar que el paciente es candidato a este tratamiento, los cuales incluyen hemograma

completo, química sanguínea con pruebas de función hepática y perfil de lípidos en ayunas. También se realiza un control a las 4 a 6 semanas posterior a haber iniciado tratamiento.²⁷

Ya que es un fármaco teratogénico, la FDA lo clasifica como categoría X de embarazo. Las mujeres que tomarán este medicamento deben tener una prueba de embarazo negativa por lo menos 2 semanas antes de iniciar tratamiento. También deben tomar dos tipos de anticonceptivos al mismo tiempo por lo menos 30 días antes de comenzar con isotretinoína y al menos 30 días después de su utilización.²⁷

La isotretinoína es altamente lipofílica, por lo que se recomienda se administre con una comida rica en grasas/calorías para optimizar su biodisponibilidad y eficacia. El no cumplir estos requerimientos, puede comprometer a largo plazo su eficacia. Actualmente existe una nueva formulación llamada Lidose isotretinoína, distribuida por Absorica®; *Sun Pharmaceutical Industries, Inc., Princeton, NJ, EE. UU.* Es una formulación de isotretinoína que se pre-solubiliza en una matriz lipídica para mejorar la biodisponibilidad mediante una absorción gastrointestinal mejorada. Esta formulación depende menos de la cantidad y tipo de ingesta de alimentos que la isotretinoína tradicional, por lo se puede tomar sin depender de una ingesta de comida.⁷⁴

En septiembre 2020, Zaenglin y colaboradores publicaron estudio de ensayo clínico en fase IV, en pacientes adolescentes y adultos, Evidenciaron que tras la administración dos veces/día de Lidose isotretinoína 40 mg, sin acompañarse de alimentos, durante 20 semanas para lograr una dosis acumulada de 120 a 150 mg/kg, independientemente del sexo, mejora significativamente las lesiones del acné. Estos cambios se hacen evidentes a partir de la semana 4. Dicho resultado propone que es una isotretinoína con un perfil de seguridad mayor a la isotretinoína tradicional, mostrando resultados eficaces con un tiempo de ingesta más corto.^{71,74} Esto resulta beneficioso para los pacientes adolescentes, ya que, al cumplir un tiempo de ingesta menor, el riesgo de efectos secundarios será menor y presentarán mayor apego al tratamiento, Evitando así, complicaciones y lesiones acnéicas más severas.

3.3.3 Terapia hormonal

Entre los factores inflamatorios que producen acné, se encuentra la alteración hormonal. Para las mujeres con acné, la terapia hormonal resulta ser un tratamiento de primera línea excelente. Entre los medicamentos más comunes se encuentran los anticonceptivos orales (AOC) y la espironolactona. Ambos inhiben la unión de testosterona a dihidrotestosterona, así como aumentan el nivel de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), reduciendo la testosterona libre circulante. Se ha demostrado que el uso de espironolactona combinado con

AOC es efectivo en pacientes femeninas con alteraciones hormonales para el tratamiento del acné.^{22,71}

3.3.3.1 Anticonceptivos orales combinados (AOC)

Todos los AOC contienen etinilestradiol (EE) y progestina, combinados en diferentes dosis. Actualmente existen 4 AOC aprobados por la FDA para el tratamiento del acné moderado: EE y norgestimato (para las de 15 años o más); EE, acetato de noretindrona y fumarato ferroso (para las mayores de 15 años); EE y drospirenona (para las mayores de 14 años); y EE, drospirenona y levomefolato (para las mayores de 14 años). Estas combinaciones disminuyen la producción de andrógenos inducida por ovarios, aumentan la producción de (SHGB), y reducen la actividad de la 5-alfa reductasa, bloqueando los receptores de andrógenos.^{24,71}

En 2019, Marson y colaboradores realizan una revisión de ensayos clínicos aleatorizados y controlados, en donde evidenciaron la eficacia de los AOC en el acné. En dichos ensayos se ha observado una reducción de lesiones inflamatorias y no inflamatorias a partir de los 3 meses. Entre los efectos secundarios más comunes se encuentra la ganancia de peso, sensibilidad de pechos, y alteraciones en los cambios de humor. Entre los efectos adversos menos comunes se incluye tromboembolismo, evento cerebrovascular e infarto de miocardio. Está contraindicado en pacientes con hipertensión arterial, y que presenten frecuentemente migrañas con aura.^{27,71}

3.3.3.2 Espironolactona

Durante los últimos años, la espironolactona se ha empleado en el tratamiento del acné vulgar debido a sus efectos antiandrogénicos. Este medicamento actúa bloqueando los receptores androgénicos e inhibe la unión de DHT a receptores nucleares y citosólicos intracelulares en tejidos diana como la piel. Así mismo, aumenta la actividad de la hidroxilasa hepática, disminuyendo la actividad de la 5-alfa reductasa a través de un mayor aclaramiento de testosterona. También aumenta el nivel de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), lo que reduce la testosterona libre circulante.^{71,75}

A finales de 2020, Dhurat y colaboradores publicaron estudio de revisión, evidenciando que la espironolactona disminuye la proliferación de sebocitos estimulada por andrógenos in vitro, e inhibe la actividad sebácea de una manera dosis dependiente. La dosis establecida para el tratamiento de AV es de 25 a 200 mg al día. Actualmente se recomienda en mujeres que presentan los siguientes casos: que utilizan anticonceptivos orales (ACOS), son refractarios al

tratamiento tópico, antibióticos sistémicos o isotretinoína, presentan signos clínicos de hiperandrogenismo, presentan brotes premenstruales, presentan AV de aparición tardía o que es persistente-recurrente después de la adolescencia.^{71,75}

No se prescribe en adolescentes a causa de los posibles efectos secundarios. Sin embargo, en las investigaciones que se ha realizado en adultos han evidenciado que la mayoría de los efectos secundarios son leves, como irregularidad menstrual, efectos diuréticos, sensibilidad en pechos, náusea, mareos y cefalea. La posibilidad de efectos de hiper-kalemia y un mayor riesgo de cáncer no están suficientemente respaldados debido a que sigue habiendo falta de evidencia de alta calidad sobre los beneficios y efectos secundarios.⁷⁵

En 2017 en la *Clínica Mayo*, se realizó un estudio de ensayo clínico a 80 pacientes adolescentes de sexo femenino, comprendiendo las edades entre 14 a 19 años, diagnosticadas con acné grado II a IV, quienes fueron tratadas con espironolactona, utilizando una dosis media de 100 mg/día siendo la dosis establecida de 25-100 mg/día. El estudio demostró que, de 80 pacientes, 64 respondieron de forma positiva al tratamiento tras 7 meses de iniciado. Únicamente 3 pacientes (el 3.8%) presentaron efectos secundarios incluyendo erupción cutánea, sensibilidad en pechos, diarrea y cefalea. En ningún caso se presentó síntomas asociados a hiper-kalemia, por lo tanto, dicho estudio sugiere que la espironolactona puede ser una terapia segura y eficaz para AV en adolescentes, y debería ser considerada como un tratamiento de segunda línea. De esta manera, esto podría ser preferible a la administración de antibióticos orales debido a la resistencia de antimicrobianos.⁷⁶

3.4 Rol de la dieta en la terapéutica contra el acné

El rol de la dieta, y cómo esta influencia sobre la incidencia y severidad del acné, es un tema que no se ha investigado adecuadamente. Estudios epidemiológicos han evidenciado que las personas con una dieta baja en índices glicémicos, lácteos y grasas, tienen una prevalencia muy baja a presentar acné. También existen estudios observacionales que evidencia la incidencia del acné en poblaciones antes y después de adoptar la dieta occidental.^{23,27}

Esto podría estar relacionado con el incremento de IGF-1 que se encuentra en pacientes con dietas altas en lácteos y carbohidratos, y podría ser una manifestación más de la resistencia a la insulina. El rol de la dieta en el acné se entiende mejor al asociar el IGF-1 con la inflamación en el acné. La elevación de IGF-1 promueve la formación de comedones e incremento de la producción de sebo por la estimulación de androgénesis gonadal.^{23,27}

Actualmente se continúa estudiando la influencia de la dieta y el papel de la vitamina A y E como antioxidantes solubles en lípidos. También se han realizado ensayos clínicos del rol de los ácidos grasos omega -3 y omega-6, los cuales han evidenciado mejoría en lesiones inflamatorias y no inflamatorias, tras la administración de suplementación oral por un período de 10 semanas, sugiriendo así, una opción de tratamiento alternativo para el acné leve a moderado.^{23,27}

3.5 Procedimientos complementarios

Esta parte de la terapéutica comprende el uso de productos tópicos y sistémicos, así como la utilización de procedimientos médico-quirúrgicos que van desde la extracción de comedones y los “peelings” químicos (quimio-exfoliación), hasta los métodos más recientes, como la utilización de luz intensa pulsada (LIP), terapia fotodinámica (TFD) y radiofrecuencia (RF). Procedimientos utilizados en la actualidad entre las opciones más eficaces para tratar el acné.⁷⁷

3.5.1 Procedimientos físicos

3.5.1.1 Extracción de comedones

La extracción de comedones es parte del tratamiento complementario del acné y contribuye a mejorar el aspecto general de la piel. Este procedimiento se considera muy importante en el manejo del acné comedoniano, ya que los pacientes ven los resultados inmediatamente y mejoran su autoestima con rapidez. Algunos autores han sugerido que esta técnica se puede utilizar simultáneamente con isotretinoína para tratar macrocomedones (comedones mayores de 1 mm). Si esta técnica se realiza correctamente no debe existir el riesgo de dejar cicatrices.⁷⁷ Este método mecánico de extracción implica lo siguiente: la lesión debe prepararse con alcohol y la epidermis debe perforarse ligeramente con una aguja de gran calibre o un bisturí quirúrgico. A partir de entonces, se utiliza un extractor de comedones para aplicar luz a presión media en la parte superior de la lesión hasta expulsar todo el contenido. Antes de la eliminación manual del comedón, la exfoliación enzimática o mecánica se puede utilizar para disminuir la hiper-queratosis. Después del tratamiento, la piel debe tratarse con un agente antiinflamatorio o antimicrobiano. Este procedimiento debe evitarse en las lesiones inflamatorias (comedones inflamados, pápulas y pústulas) para evitar cicatrices.^{7,77}

3.5.1.2 Tratamiento con lodo de dióxido de carbono

Una mezcla similar a un “lodo” que consta de dióxido de carbono sólido y acetona se puede cepillar ligeramente sobre la piel infectada. Esto producirá descamación y eritema.⁷⁸

3.5.1.3 Crioterapia

La crioterapia implica la destrucción regulada y dirigida del tejido cutáneo enfermo mediante la aplicación una sustancia con una temperatura muy baja. Aunque el nitrógeno líquido es el criógeno más común utilizado, hay varios otros criógenos disponibles, como el dióxido de carbono y el óxido nitroso. Se pueden utilizar diferentes técnicas para aplicar el criógeno, incluida la crio-sonda, el método de tira reactiva o la técnica de congelación puntual (con mínimo daño a los tejidos circundantes). La crioterapia generalmente se realiza sin anestesia local bajo condiciones asépticas. condiciones y si se realiza correctamente debería dar como resultado resultados cosméticos extremadamente buenos.^{77,79}

3.5.1.4 Electrocauterización

La electrocauterización erradica los comedones al generar un daño térmico de muy bajo grado. Sin embargo, se desconoce el mecanismo exacto por el cual ayuda a resolver los comedones. Se cree que la electrocauterización funciona estimulando el mecanismo de defensa (inflamatorio) del cuerpo o podría ser que el cauterio proporcione una ruta para que el contenido del macrocomedón se descargue a la superficie de la piel.^{77,80}

3.5.1.5 Corticosteroides intralesionales

Las inyecciones intralesionales de corticosteroides reducen la formación de cicatrices queloides y previenen la reaparición después de la extirpación quirúrgica. Este procedimiento es especialmente eficaz para el tratamiento de nódulos inflamatorios. Sin embargo, puede ser doloroso y posiblemente causar atrofia cutánea. El corticosteroide más utilizado es el acetónido de triamcinolona.^{77,81}

3.5.1.6 Tratamientos ópticos

Los tratamientos ópticos para el acné incluyen terapia con láser, fuentes de luz y terapia fotodinámica. Los láseres y la terapia basada en luz se utilizan comúnmente para el tratamiento del acné vulgar inflamatorio leve a moderado. Se ha descubierto que este tipo de terapia resuelve el acné más rápidamente, es eficaz y tiene menos efectos secundarios, lo que mejora la satisfacción del paciente. Se encuentran disponibles numerosas fuentes de luz para tratar / mejorar el acné al enfocarse en *C. acnes*, incluidas lámparas fluorescentes, luz de espectro completo, luz verde, luz violeta, lámparas de halogenuros metálicos azules y lámparas de destellos de xenón. Otra fuente de luz son los láseres que pueden apuntar a las glándulas sebáceas (altera térmicamente la estructura de las glándulas) u oxihemoglobina (para mejorar el eritema).^{77,82}

La terapia fotodinámica (TFD) por su parte, funciona de manera similar a la terapia con láser /luz en que la energía de la luz mata a *C. acnes*. Mientras que otros dispositivos necesitan equipos costosos y de alta potencia para producir estas luces, la PDT utiliza una fuente de luz de menor potencia. Sin embargo, la eficacia de las TFD aumenta con el uso de agentes tópicos como el ácido aminolevulínico (ALA), el ácido metil-aminolevulínico (MAL) o agentes fotosensibilizantes alternativos.⁸³

3.5.2 Procedimientos químicos

3.5.2.1 “Peeling” químico: quimio-exfoliación

El peeling químico es un procedimiento ampliamente utilizado en el tratamiento del acné y las cicatrices del mismo. Provoca la destrucción controlada de una parte o de la totalidad de la epidermis, con o sin dermis, lo cual conduce a la exfoliación y eliminación de las lesiones superficiales, seguida de la regeneración de nuevos tejidos epidérmicos y dérmicos. Los agentes exfoliantes más utilizados son el ácido salicílico (SA), el ácido glicólico (GA), el ácido pirúvico (PA), el ácido láctico (LA), el ácido mandélico (MA), la solución de Jessner (JS), el ácido tricloroacético (TCA) y el fenol.^{78,84}

La elección del peeling adecuado se basa en el tipo de piel del paciente, la actividad del acné y el tipo de cicatrices del acné. Las exfoliaciones combinadas minimizan los efectos secundarios. En las cicatrices del acné, las exfoliaciones químicas se pueden combinar con otros procedimientos para lograr mejores resultados clínicos. Una serie de exfoliaciones químicas puede proporcionar una mejora significativa en un corto período de tiempo, lo que lleva a la satisfacción del paciente y al mantenimiento de los resultados clínicos.^{78,84,85}

Cuando se utilizan peelings combinados, se pueden lograr mejores resultados clínicos con un riesgo reducido de complicaciones. En el acné activo, los agentes exfoliantes mencionados anteriormente reducen la producción de sebo, ejercen un efecto comedolítico, provocan queratolisis y poseen propiedades antiinflamatorias y antibacterianas. Además, se pueden realizar de forma complementaria al tratamiento clásico, ya que promueven el efecto de los agentes tópicos o proporcionan una terapia de mantenimiento. Además, en las cicatrices del acné, se pueden utilizar en combinación con otros procedimientos de rejuvenecimiento.^{7,78}

El ácido salicílico (SA) es un beta-hidroxiácido. Es el agente exfoliante de elección para el acné activo debido a su fuerte efecto comedolítico y sebo-estático. SA tiene la capacidad de disolver el cemento intercelular reduciendo así la adhesión de los corneocitos. Utilizado en múltiples sesiones, reduce la cantidad de lesiones de acné inflamatorias y no inflamatorias,

mientras que el eritema, la sequedad y la sensación de ardor han sido los efectos secundarios más comunes. La concentración eficaz para las cicatrices del acné es del 30%, repetida cada 3-4 semanas durante un total de 3-5 sesiones.⁸⁶

El ácido glicólico (GA) es un alfa-hidroxiácido que disminuye la cohesión de los corneocitos y promueve la descamación y la epidermólisis. Debido a sus propiedades exfoliativas, se usa ampliamente como agente exfoliante superficial. Además, en un estudio realizado por Tang y col. en 2018 se demostró que el peeling GA tiene un efecto antiinflamatorio sobre el acné a través de su efecto bactericida sobre *C. acnes*. Finalmente el GA ha evidenciado su eficacia en mejorar el acné nodular leve, moderado y severo.⁸⁷

El ácido láctico (LA) es un α -hidroxiácido débil, que reduce el grosor del estrato córneo al disminuir la cohesión de los corneocitos. Tiene un efecto aclarante e hidratante de la piel. Un estudio piloto realizado en 2019 por Lee y col. utilizó una exfoliación con ácido láctico puro al 92% para mejorar las cicatrices superficiales del acné, evidenciando una mejora definitiva en la textura, pigmentación y apariencia de la piel tratada, con aclaramiento de las cicatrices.^{78,85}

El ácido mandélico (MA) es otro α -hidroxiácido. Como su molécula es grande, la penetración cutánea es lenta y se considera un agente exfoliante superficial seguro. Se ha utilizado en concentraciones del 20 al 50% para el rejuvenecimiento y el aclarado de la piel. Se ha demostrado que una combinación de un 20% de exfoliación con ácido salicílico y un 10% de mandélico (SMP) es eficaz en el acné vulgar y las cicatrices posteriores al acné.^{85,88}

Solución de Jessner (SJ) consta de un 14% de ácido salicílico, un 14% de resorcinol o ácido cítrico y un 14% de ácido láctico en un 95% de etanol y se utiliza como un agente exfoliante superficial. Lee y col. en 2019 evidenciaron una marcada disminución de las cicatrices del acné en pacientes tratados con ácido tricloroacético (TCA) al 20% y solución de Jessner en comparación con TCA al 20% solo. Está contraindicado en la inflamación activa, dermatitis o infección del área a tratar.⁸⁵

El ácido tricloroacético (TCA) es el estándar de oro en las exfoliaciones químicas, que se puede utilizar como exfoliación superficial, media o profunda, según la concentración utilizada. La aplicación provoca la desnaturalización de las proteínas, lo que da como resultado una escarcha blanca fácilmente observable y la destrucción de la epidermis, la dermis papilar y reticular superior. El efecto clínico del TCA en las cicatrices del acné se debe al aumento resultante en el volumen dérmico de colágeno, glicosaminoglicanos y elastina. Cuando se realiza correctamente, la exfoliación con TCA puede ser uno de los procedimientos más satisfactorios en el tratamiento de las cicatrices del acné, pero no está indicado para pieles

oscuras debido al alto riesgo de hiper-pigmentación; sin embargo, un grupo ha demostrado que la exfoliación con TCA de profundidad media es un método seguro y eficaz para tratar las cicatrices del acné incluso en pacientes de tez oscura.^{78,85,87}

Se ha propuesto una nueva técnica, que utiliza la aplicación focal de TCA, denominada método CROSS por sus siglas en inglés (*chemical reconstruction of skin scars*).⁷⁸ La técnica TCA/CROSS consiste en el uso de TCA de altas concentraciones (50-100%) aplicado con aplicadores de madera sobre cicatrices aisladas de acné atrófico. Se aplica durante unos segundos hasta que aparece un glaseado blanco dentro de la cicatriz. Esto ha demostrado una alta eficacia y además reduce el riesgo de hipo-pigmentación al preservar la piel normal adyacente. El procedimiento puede repetirse a intervalos de 4 semanas hasta un total de tres tratamientos. En un estudio piloto del 2019 Wambier y col. evaluaron la seguridad de la técnica TCA CROSS utilizando 100% TCA entre asiáticos con tipos de piel más oscuros, y todos los pacientes obtuvieron resultados de buenos a excelentes, 34 mientras que un estudio más amplio fue realizado utilizando el mismo método con excelentes resultados obtenidos en más del 70% de los pacientes.⁸⁹

Finalmente, el fenol es un agente exfoliante químico profundo, que causa epidermólisis y elastólisis dérmica, lo que resulta en neocolagénesis. Es necesario tener precaución debido a la absorción sistémica que puede causar cardiotoxicidad, nefrotoxicidad y depresión respiratoria. Una exfoliación con fenol es muy eficaz para tratar las cicatrices del acné.^{85,90}

Las exfoliaciones químicas son alternativas muy útiles disponibles en la actualidad para el tratamiento del acné, dirigidas a múltiples factores patógenos de la enfermedad. Las exfoliaciones combinadas minimizan los efectos secundarios. Aunque las exfoliaciones superficiales son útiles en el acné activo, no se consideran un tratamiento eficaz para las cicatrices profundas del acné, donde se prefieren las exfoliaciones de profundidad media y el método TCA/CROSS. Es necesario tomar medidas de precaución al momento de utilizar exfoliaciones medias y profundas en pacientes de piel oscura debido al riesgo de cambios pigmentarios. Un programa de mantenimiento a largo plazo generalmente preservará los resultados clínicos logrados con las exfoliaciones químicas.

Después de conocer el tratamiento farmacológico y no farmacológico utilizado en la actualidad para el acné vulgar, a continuación se procede a identificar las terapias innovadoras que proponen mayor perfil de seguridad y eficacia para el abordaje de esta enfermedad.

Capítulo 4. Nuevos horizontes

SUMARIO

- Perspectivas futuras para el tratamiento del acné

Descifrar las incesantes interrogantes de una patología específica constituye precisamente el futuro desafío que esta presenta. A la luz de los descubrimientos secuenciales, toman forma nuevas hipótesis en el plano terapéutico. El presente capítulo recopila los avances más recientes en el tratamiento del acné y hacia dónde se dirige el futuro de las nuevas estrategias destinadas a combatir esta enfermedad.

4.1 Perspectivas futuras para el tratamiento del acné

Los estudios inmunológicos del acné han generado terapias innovadoras de inducción de la inmunidad, como anticuerpos contra TNF- α y diversas citocinas. La complicación más refractaria del acné es la formación de cicatrices, que implica la producción de citocinas proinflamatorias como IL-1 α , IL-1 β , IL-6, TNF- α y TGF- β 54.⁹¹

De acuerdo pues con la etiopatogenia del acné, los tratamientos potenciales para este padecimiento en el futuro son los antiandrógenos tópicos, antagonistas del receptor de melanocortina, inhibidores de IGF-1, moduladores de PPAR, inhibidores de acetilcolina, agentes retinoicos tópicos y bloqueadores del metabolismo, anticuerpos monoclonales, péptidos antimicrobianos, antioxidantes, inhibidores de la fosfodiesterasa, inhibidores de IL-1 β , análogos de vitamina D, dapsona, antiandrógenos sistémicos e inmunoterapia.⁶¹

Actualmente se están investigando una variedad de medicamentos para el tratamiento del acné entre los que se destacan: medicamentos sensibilizantes a la insulina, inhibidores de la 5-alfa-reductasa tipo I, inhibidores de la lipoxigenasa, probióticos orales, propionato de 17 α -cortexolona (agente de liberación tópico de óxido nítrico para limitar la resistencia a los antibióticos en el tratamiento del acné) y peelings químicos. En suma, el tratamiento futuro para esta patología debe dirigirse a enfoques específicos, basados en los principales factores etiológicos del acné desde sus bases moleculares.²⁷

Las terapias de inducción de inmunidad y curación de heridas se convertirán en estrategias clave para prevenir las cicatrices del acné. Basado en la patogénesis del acné, la regulación de la diferenciación de sebocitos es un procedimiento terapéutico novedoso. A continuación, se describen las terapias más representativas de cada grupo según su objetivo terapéutico en el tratamiento del acné:

4.1.1 Agentes que se dirigen principalmente a la producción de sebo

4.1.1.1 Antiandrógenos tópicos

Debido a su administración oral y los consiguientes efectos secundarios sistémicos, los antiandrógenos solo se recomiendan en el tratamiento del acné de moderado a grave en pacientes femeninas que no han respondido a la terapia convencional. Los antiandrógenos para uso tópico se encuentran actualmente en ensayos clínicos (a excepción de **clascoterone** aceptado por la FDA en 2019, descrito anteriormente) y parecen ofrecer un enfoque seguro para controlar la sebogénesis.⁹²

4.1.1.2 Crema ASC-J9

Dimethylcurcumin (ASC-J9) promueve selectivamente la degradación del receptor de andrógenos y, por lo tanto, ejerce sus efectos antiandrogénicos al inhibir la interacción de los andrógenos circulantes con su receptor. Se ha demostrado que una formulación tópica de ASC-J9, crema ASC-J9, reduce el tamaño de las glándulas sebáceas y disminuye la producción de sebo. No se informaron efectos secundarios sistémicos o locales, por lo que ASC-J9 es un fármaco con un perfil de seguridad adecuado.⁶¹

4.1.1.3 Antagonistas del receptor de melanocortina

JNJ 10229570, un antagonista del receptor de melanocortina 1 y del receptor de melanocortina 5, reduce el tamaño de las glándulas sebáceas, la producción de lípidos sebáceos y la expresión del antígeno de la membrana epitelial del marcador de diferenciación sebácea en sebocitos humanos primarios cultivados.⁹³

4.1.1.4 Inhibidores del factor de crecimiento similar a la insulina 1

La epigallocatequina-3-galato (EGCG), un componente polifenólico principal del té verde, reduce significativamente el tamaño de las glándulas sebáceas, el número medio de sebocitos por glándula y el tamaño de los comedones. Inhibe la proliferación celular y la síntesis de lípidos en los sebocitos in vitro mediante la inhibición IGF-1. EGCG también ha demostrado inhibir la actividad de la 5 α -reductasa-1 y, por lo tanto, limitar la producción de sebo dependiente de dihidrotestosterona. Además, EGCG ejerce actividad antimicrobiana contra *C. acnes* y ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del acné. Pacientes tratados con solución de EGCG mostraron una reducción del 79% al 89% en el recuento de lesiones inflamatorias y no inflamatorias después de 8 semanas de tratamiento. También se ha demostrado que el gluconato de zinc reduce la sobreexpresión de los receptores IGF-1 causada por *C. acnes*.^{94,95}

4.1.1.5 Moduladores de receptores activados por proliferadores de peroxisomas

Se ha demostrado que el Zileutón, un inhibidor de la 5-lipoxigenasa oral, reduce el número de lesiones inflamatorias en el acné moderado al regular a la baja la IL-6 y el leucotrieno B4 (LTB4), un ligando del PPAR- α (*receptor activado por proliferadores de peroxisomas alfa*), y al inhibir temporalmente la síntesis de lípidos sebáceos.³

4.1.1.6 Inhibidores de acetilcolina

Las glándulas sebáceas expresan los receptores de acetilcolina de una manera altamente regulada, lo que sugiere un papel de la acetilcolina en la producción de sebo, probablemente a través de la promoción de la diferenciación de sebocitos. La toxina botulínica inhibe la liberación presináptica de acetilcolina y recientemente se descubrió que disminuye notablemente la producción de sebo, la grasa de la piel y el tamaño de los poros. Los agentes anticolinérgicos tópicos (metilmetosulfato de poldina) también han demostrado reducir la producción de sebo.³

4.1.1.7 Inhibidores de la Acetil coenzima A carboxilasa (ACC)

La acetilcoenzima A carboxilasa cataliza la conversión de acetilcoenzima A en malonilcoenzima A, que a su vez tiene un papel en la determinación de si los ácidos grasos se sintetizan u oxidan. Se ha demostrado que la inhibición de la ACC aumenta significativamente la oxidación de los ácidos grasos y reduce la síntesis de triglicéridos. DRM01B (un inhibidor de la enzima ACC) en gel al 7.5% está bajo prueba para el tratamiento del acné.^{61,96}

4.1.2 Agentes que normalizan principalmente la queratinización anormal dentro de la unidad pilosebácea

4.1.2.1 Talarozol

Es un derivado del azol selectivo que inhibe de forma potente el citocromo CYP26, una isoenzima involucrada en el metabolismo del ácido retinoico (AR). El fundamento es que el Talarozol inhibe el citocromo CYP26 y aumenta el nivel de ácido retinoico, lo que permite la normalización de la descamación del folículo, epitelio y, por lo tanto, reduce la formación de comedones. Una formulación en gel que contiene 0.35 y 0.7% de Talarozol proporciona los efectos de las formulaciones de ácido retinoico con menos irritación.^{3,97}

4.1.2.2 Anticuerpos monoclonales antiinterleucina-1 α

La interleucina-1 α parece desempeñar un papel en la formación del comedón. *C. acnes* activa la liberación de IL-1 α mediante la activación de TLR-2. El ácido retinoico RA-18C3, un anticuerpo monoclonal específico para IL-1 α , se usa para tratar a pacientes con acné de moderado a grave. Las inyecciones subcutáneas de 100 o 200 mg de RA-18C3 se administran los días 0, 21 y 42 para un total de tres inyecciones que muestran una mejora significativa.^{3,61}

4.1.3 Agentes que actúan principalmente modulando *Propionibacterium acnes*

4.1.3.1 Péptidos antimicrobianos

MBI 226, actualmente conocido como *pentahidrocloruro de omiganan*, es un péptido catiónico tópico derivado del péptido antimicrobiano bovino indolicidina que ha demostrado tener una actividad microbicida in vitro rápida (2-6 h) contra una variedad de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas interrumpiendo la síntesis de sus membranas citoplasmáticas y causando despolarización seguida de muerte celular. Las soluciones de MBI 226 al 2.5% y 5.0% cuando se usaron tópicamente en el tratamiento del acné vulgar durante 6 semanas, redujeron el recuento de comedones, pápulas y pústulas en estudios experimentales en seres humanos.^{3,61,98}

4.1.3.2 Antioxidantes

La vitamina C, un potente antioxidante y eliminador de especies reactivas del oxígeno, ha demostrado tener efectos antimicrobianos sobre *C. acnes*, previniendo hasta un 40% de la oxidación del sebo inducida por los rayos ultravioleta A, mejorando así las lesiones del acné en hasta el 76,9% de los pacientes sometidos a esta terapia en estudios experimentales.^{3,99}

4.1.4 Agentes que actúan principalmente modulando la respuesta inflamatoria

4.1.4.1 Inhibidores de la fosfodiesterasa

Dado que la fosfodiesterasa 4 es la principal isoenzima que degrada el cAMP, su inhibición eleva los niveles de monofosfato de adenosina cíclico y, por lo tanto, disminuye la actividad de las citocinas proinflamatorias. Por lo tanto, fármacos como Apremilast, un inhibidor de la fosfodiesterasa 4, podrían potencialmente desempeñar un papel en el tratamiento del acné en el futuro.³

4.1.4.2 Inhibidores de la respuesta inflamatoria mediada por interleucina-1 β

El Gevokizumab, es un anticuerpo de inmunoglobulina G2 monoclonal humanizado que muestra una alta afinidad y especificidad por IL-1 β que desempeña un papel en el acné inflamatorio. Actualmente se está estudiando el uso potencial de Gevokizumab para tratar el acné vulgar de moderado a grave.¹⁰⁰

4.1.5 Inmunoterapia

El papel de *C. acnes* en el acné confiere legitimidad a los posibles beneficios de los enfoques basados en la inmunización, en tanto pueden representar una solución para limitar el desarrollo de *C. acnes* resistente a los antibióticos. En las últimas décadas se han desarrollado varios enfoques basados en la inmunización, incluidas las vacunas derivadas de patógenos muertos, la vacunación contra la sialidasa anclada en la pared celular, los anticuerpos monoclonales contra el factor Christie, Atkins, Munch-Peterson de *C. acnes*, y péptidos antimicrobianos naturales. Sin embargo, ninguna de estas ha sido aceptada en la actualidad para el uso cotidiano en contra del acné vulgar, pero se espera que un futuro cercano forme parte del arsenal destino a la terapéutica de este padecimiento.^{3,91,101}

Existe variedad de citocinas, quimiocinas, receptores tipo toll e inflamomas están involucrados en la patogénesis del acné, que deben considerarse como objetivos terapéuticos de la enfermedad. Los agentes bloqueadores del metabolismo del ácido retinoico tópico, los antiandrógenos tópicos, los análogos de los receptores de la vitamina D, los péptidos antimicrobianos, los bloqueadores de IL-1 β y la inmunoterapia son las modalidades de tratamiento recientes que pronto se incorporarán a las directrices de tratamiento más nuevas para apuntar a los factores más patógenos para abordaje óptimo de la enfermedad.

Se ha evidenciado que el acné vulgar es una enfermedad común en pacientes adolescentes, de etiopatogenia multifactorial, y una amplia variedad de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos. Se reconoce la importancia del abordaje del tratamiento individualizado en cada paciente, por lo que es de suma importancia el análisis de toda la información expuesta anteriormente.

Capítulo 5. Análisis

El acné vulgar es una enfermedad cutánea inflamatoria crónica con una patogenia multifactorial. Los avances recientes han aclarado cada vez más su fisiopatología: ahora está claro que los factores inmunológicos juegan un papel importante. Hasta el momento, la patogenia del acné ha implicado cuatro factores principales: sebogénesis dependiente de andrógenos, hiper-queratinización del folículo piloso, colonización por *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) e inflamación.

La terapia dirigida con éxito para el acné actualmente, incluye retinoides tópicos que regularizan la hiper-queratinización anormal en el infundíbulo, y nuevos retinoides tópicos con propiedades antiinflamatorias. Los antimicrobianos tópicos y orales inhiben la proliferación bacteriana, reduciendo la inflamación relacionada con las citocinas y las enzimas extracelulares. El peróxido de benzoilo tópico (PB), pese a su vejez sigue siendo en la actualidad muy eficaz para reducir las cepas sensibles y resistentes de *C. acnes*, demostrando también, cierto impacto en la hiper-queratinización del folículo piloso. Los antiandrógenos pueden regular el metabolismo de los andrógenos, lo que da como resultado la supresión de la excreción de sebo.⁴

La isotretinoína administrada por vía oral, es actualmente el único agente que puede afectar a los cuatro factores principales implicados en el acné. Sin embargo, aunque se dispone de varios tratamientos en la actualidad, se están realizando esfuerzos para reducir los efectos secundarios de estos, como la irritación de la piel, la sequedad y la fotosensibilidad. Lo anterior con el fin de lograr mejorar la eficacia mediante innovadoras fórmulas y fármacos con nuevos mecanismos de acción.⁴

Los avances recientes han facilitado posibles enfoques novedosos para el tratamiento del acné. Dianas particulares que han demostrado estar estrechamente involucradas en la fisiopatología y la cicatrización de heridas, incluyen a la interleucina (IL) -1b, IL-17, IL-23 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Los anticuerpos biológicos dirigidos a IL-1b, IL-17, IL-23 y TNF α , podrían proporcionar enfoques novedosos para tratar el acné severo y trastornos relacionados. Es así como se espera que en un futuro cercano la terapéutica del acné esté dirigida hacia objetivos fisiopatológicos específicos desde sus bases moleculares.^{4,102}

En cuanto al *Cutibacterium acnes*, Dreno y col. en 2018 señalan en su estudio que, si bien esta bacteria comensal participa en el mantenimiento de una piel sana, también puede actuar como patógeno oportunista en el acné vulgar. Los últimos hallazgos sobre *C. acnes*,

demuestran una relación estrecha de los filotipos como desencadenantes del desarrollo de esta enfermedad. En cambio, la pérdida de la diversidad microbiana de la piel junto con la activación de la inmunidad innata podría conducir a esta condición inflamatoria crónica. Además, ante la creciente preocupación por la resistencia bacteriana, el uso de antibióticos en el tratamiento del acné disminuirá en los próximos años y será sustituido por péptidos antimicrobianos, anticuerpos monoclonales y varios agentes farmacológicos novedosos, incluidas las vacunas contra *C. acnes*.^{4,48}

Clascoterona, sareciclina, trifaroteno y nuevas lociones de tretinoína y tazaroteno se han evaluado en ensayos clínicos y ofrecen nuevas opciones de tratamiento. Los datos emergentes sobre la seguridad y la eficacia de la espironolactona y la isotretinoína desafían las convenciones actuales y sugieren la necesidad de reconsiderar las pautas de control de drogas y los sistemas de prevención de riesgos. Se necesitan datos comparativos adicionales para confirmar la utilidad de estos nuevos tratamientos en la terapéutica actual del acné.⁵

Las terapias sistémicas basadas en hormonas han tenido un auge en la última década ya que ha demostrado su papel intrínseco en la patogénesis del acné, especialmente en mujeres jóvenes. Actualmente existen 4 anticonceptivos orales combinados (AOC) aprobados por la FDA para el tratamiento del acné moderado en niñas posmenarquiales: etinilestradiol y norgestimato (para las de 15 años o más); etinilestradiol, acetato de noretindrona y fumarato ferroso (para las mayores de 15 años); etinilestradiol y drospirenona (para las mayores de 14 años); y etinilestradiol, drospirenona y levomefolato (para las mayores de 14 años). Es probable que el beneficio de tratar el acné con esta terapia se deba al efecto antiandrogénico neto de los AOC, conduciendo a una disminución del tamaño y la función de las glándulas sebáceas, reduciendo así, el recuento de lesiones inflamatorias y comedogénicas.¹⁰³

En general, al discutir las opciones anticonceptivas con las pacientes, es importante considerar los efectos desencadenantes de acné, propios de los anticonceptivos a base de progesterona sin oposición, incluidas las inyecciones de medroxiprogesterona y el implante de etonogestrel. Este cuidado debe ser especialmente considerado en pacientes con antecedentes personales o familiares de acné de moderado a severo. El dispositivo intrauterino de levonorgestrel puede exacerbar el acné inflamatorio, como sugieren los datos de una encuesta de 2018 y un estudio retrospectivo de 2016.¹⁰³

Por su parte, la espironolactona se usa en niñas con acné hormonal de moderado a severo por sus efectos antiandrogénicos, y generalmente se tolera bien en dosis bajas (50 a 200 mg al día). No es un tratamiento actualmente aprobado para el acné por la FDA, aunque

los dermatólogos lo usan comúnmente con diferentes patrones de práctica. En un estudio retrospectivo de 2015 Plovanich y col. evaluaron pacientes sanos con acné de 18 a 45 años de edad, en comparación con controles. No reveló riesgo de hiper-potasemia, lo que sugiere que la detección de no es común en pacientes jóvenes y sanos que no están tomando medicamentos para elevar el potasio.¹⁰⁴ A pesar de las advertencias para evitar su uso por riesgo de oncogenicidad, los grandes estudios de cohortes retrospectivos no han revelado un aumento del riesgo de cánceres de mama o ginecológicos.¹⁰³

En la actualidad existe un escenario en pugna contra la resistencia bacteriana, y, en medio de este, la sareciclina se propone como una alternativa antibiótica novedosa. Derivada de la tetraciclina, se diferencia de esta por presentar un espectro de acción reducido. Aprobada por la FDA en octubre de 2018 para el tratamiento del acné vulgar, de tipo inflamatorio no nodular moderado a severo, este fármaco presenta actividad antibacteriana dirigida contra *Cutibacterium acnes*, y también ejerce efectos antiinflamatorios al igual que otras tetraciclinas. Su espectro antibacteriano más específico evidencia menos posibilidades de efectos adversos, demostrando también eficacia en modelos de infección de tejidos y actividad antiinflamatoria efectiva, lo que respalda su uso como un tratamiento novedoso para el acné.^{5,72}

La isotretinoína actualmente es reconocida como el medicamento más efectivo para tratar el acné moderado a severo, ya que es el único medicamento cuyo mecanismo de acción actúa sobre las cuatro principales causas de esta enfermedad. Dado a sus múltiples efectos secundarios, como xerodermia, toxicidad hepática y teratogenicidad, varios regímenes sugieren reducir su dosis para mejor tolerancia y apego al tratamiento. Actualmente existe una nueva formulación llamada Lidose isotretinoína distribuida por Absorica®, en presentación de 40 mg. En 2019 un estudio liderado por Marson y col. demostró que su administración a partir de la semana 4 de tratamiento muestra mejoría clínica de las lesiones inflamatorias, por lo que provee un perfil de seguridad mayor a la isotretinoína normal. Se necesitan más estudios para poder confirmar su efectividad, y así poder ser una terapia alternativa para que los pacientes tengan mejor apego a tratamiento, y en un período más corto.^{71,74}

En contraste y a pesar de los impactos negativos del acné vulgar en los pacientes, el cumplimiento del tratamiento una vez instaurado, es deficiente debido a numerosos factores. Los adolescentes interrumpen el tratamiento, en parte, debido a una mejoría temprana, la percepción de un empeoramiento del acné, y, los efectos secundarios especialmente con los tratamientos tópicos. Lo anterior sugiere que la orientación anticipada y la mitigación de los efectos secundarios, pueden mejorar el cumplimiento.

El tratamiento con isotretinoína oral y la satisfacción con este fármaco se han relacionado con una tasa de mayor cumplimiento, lo cual sugiere que la simplificación de la terapéutica (a menudo en monoterapia), puede contribuir a un mayor grado de cumplimiento. Por el contrario, la prescripción de múltiples tratamientos, retinoides tópicos y la asociación de esto con productos de venta libre, se han relacionado con el incumplimiento primario en adolescentes, lo cual representa un desafío dado que las pautas actuales para el acné incluyen recomendaciones con altos niveles de confianza contra la monoterapia con los medicamentos actualmente disponibles.¹⁰³

A lo largo de los años la dieta ha sido relacionada con la presencia del acné en la juventud. En su publicación del 2017 Bhat y col. recogen evidencia que ha demostrado que la alta carga glucémica y el consumo de proteínas lácteas aumentan la señalización de la insulina / factor de crecimiento similar a la insulina - 1 (IGF - 1), la cual se superpone a la señalización elevada de IGF - 1 de la pubertad.³

Lo anterior se ha vinculado con el aumento de la síntesis de proteínas y lípidos, proliferación celular, diferenciación celular, incluida la hiper-proliferación de queratinocitos acroinfundibulares, hiperplasia de las glándulas sebáceas, aumento de la lipogénesis sebácea, resistencia a la insulina y aumento del índice de masa corporal. La aparición de acné como parte de varios síndromes también proporciona evidencia a favor de correlación entre el IGF-1 y el acné. El acné está ausente en poblaciones que consumen dietas paleolíticas con baja carga glucémica y no consumen leche ni productos lácteos.³

Pese a la evidencia científica a favor de una posible vinculación directa del acné y la dieta, en la actualidad no existen recomendaciones dietéticas como parte de un esquema terapéutico en ninguna guía publicada al respecto.

Las secuelas del acné han sido infravaloradas dentro de la terapéutica actual contra esta patología. Las guías internacionales hacen énfasis en recomendaciones para casos en donde la enfermedad está activa, perdiendo de vista la resolución de las cicatrices postinflamatorias. Sin embargo, recientemente, con la aparición de nuevas técnicas y productos cosméticos, esta temática va ganando cada vez más terreno dentro de la atención de clínicos alrededor del mundo.⁷⁸

Las cicatrices leves del acné pueden ocurrir hasta en el 95% de los pacientes y, sin embargo, estas llegan a presentar un grado de severidad solo en el 22% de los afectados. En estos pacientes representan áreas de tejido fibroso que reemplazan la piel normal después de una lesión, y son estos los casos que particularmente ameritan tratamiento. La lesión cutánea

atraviesa 3 etapas en el proceso de resolución de la herida: inflamatoria, proliferativa y remodelación de la matriz. Durante la fase proliferativa se produce principalmente colágeno tipo III, con un porcentaje mucho menor de colágeno tipo I. En las cicatrices maduras, el equilibrio de los tipos de colágeno se desplaza a aproximadamente el 80% del colágeno de tipo I. Luego se producen metaloproteinasas de matriz (MPM) e inhibidores tisulares de metaloproteinasas de matriz (ITMP). La disminución de la proporción de MPM a ITMP da como resultado el desarrollo de cicatrices atróficas. En ocasiones, todos estos tipos de cicatrices se pueden observar en un mismo paciente.⁷⁸

El tratamiento temprano, apropiado y adecuado del acné es importante para minimizar la inflamación y prevenir la formación de cicatrices de acné, lo que hace que el peeling químico sea en la actualidad, un procedimiento ampliamente utilizado en el tratamiento del acné activo y las cicatrices del acné.⁷⁸

En los últimos años, se ha profundizado en la estadificación y la clasificación del acné, con vistas a actualizar su tratamiento. En la actualidad se utilizan distintas clasificaciones y algoritmos de tratamiento alrededor del mundo, sin que ninguno de ellos se aplique de forma global en la práctica habitual. Hasta ahora, existen más de 25 sistemas de clasificación diferentes para la evaluación de la gravedad del acné que se han publicado en la literatura. Lehmann y colaboradores han encontrado al menos 25 escalas para evaluar la gravedad global del acné. En general, un sistema de clasificación tiene como objetivo lograr simplicidad, precisión y una evaluación rápida. Sin embargo, la existencia de tantos sistemas de clasificación indica una falta de consenso sobre este tema y, por lo tanto, ningún sistema de clasificación se considera un estándar mundial.³

Los investigadores han propuesto métodos de imágenes computacionales para ayudar en la clasificación de la gravedad clínica del acné. Phillips y colaboradores fueron los primeros en estudiar la fotografía con luz polarizada para evaluar el recuento de comedones y el recuento de lesiones inflamatorias del acné. Esto mejoró la visualización de las características de la piel, el color y la iluminación y se enmarcaron en fotografías polarizadas perpendiculares. Los avances con respecto a los nuevos métodos de clasificación son prometedores para llegar por fin a la homogeneización de criterios mundiales y, partiendo de allí proponer líneas de intervención basadas en el grado de severidad individual de cada paciente.

Conclusiones

En los últimos 5 años, los avances de las líneas terapéuticas contra el acné vulgar en adolescentes, se han enfocado a tratamientos farmacológicos y no farmacológicos dirigidos a receptores celulares específicos que desencadenan los mecanismos patogénicos del acné vulgar.

Actualmente, el tratamiento farmacológico de vanguardia incluye el clascoterone, trifaroteno, tazaroteno, peróxido de benzoílo y nuevas lociones de tretinoína como agentes tópicos; mientras la isotretinoína, las tetraciclinas a dosis sub antimicrobianas, AOC y la espironolactona, conforman el tratamiento sistémico en vigencia. Como tratamiento no farmacológico, existen procedimientos complementarios como modalidades láser y basadas en luz, uso de crioterapia, extracción de comedones, limpiadores y peelings químicos. Los cuales han demostrado ser eficaces en el tratamiento de las lesiones activas y cicatrices del acné.

Las manifestaciones clínicas del acné en la adolescencia, presentan dos tipos de lesiones: comedones (abiertos o cerrados), y lesiones inflamatorias (pápulas, pústulas y nódulos), distribuyéndose en áreas ricas en glándulas sebáceas como la cara, espalda, el pecho y los hombros. Respecto a su severidad, el acné puede variar ampliamente, desde una enfermedad leve y moderada, hasta una más grave como el acné fulminans, la cual incluye afectación sistémica.

La literatura consultada, evidenció una creciente tendencia actual en la comunidad científica hacia el enfoque molecular del tratamiento del acné vulgar en la adolescencia. Históricamente la terapéutica se ha enmarcado en dirigir agentes en contra de los hasta ahora conocidos 4 pilares del acné (hiper-queratinización, seborrea, inflamación e infección por *C. acnes*), sin embargo, las nuevas evidencias al respecto de bases patogénicas del acné en la adolescencia, empiezan a cuestionar los tratamientos ya establecidos.

Se evidenció una marcada línea excluyente en la disponibilidad de los medicamentos de vanguardia actualmente existentes para tratar esta enfermedad. Estos fármacos no están disponibles actualmente en todos los países afectados, dando como resultado que esos “avances”, sean limitados.

Finalmente, durante el desarrollo de este trabajo de investigación, no se encontraron limitaciones de información, puesto que los artículos consultados fueron de libre acceso y gratuitos en los distintos buscadores. Con este estudio se hace un resumen del tratamiento del acné vulgar utilizado en los pacientes adolescentes en la actualidad, y despierta la curiosidad

de seguir investigando el desarrollo de las futuras propuestas terapéuticas dirigidas a este padecimiento.

Recomendaciones

Es necesario conocer a profundidad el perfil de seguridad y tolerabilidad de los tratamientos actualmente utilizados en adolescentes con acné vulgar, por lo que se sugiere continuar realizando ensayos clínicos en población adolescente, que comparen la eficacia con el perfil de seguridad de los tratamientos.

Durante la revisión de la literatura, se evidenció que en la actualidad los tratamientos utilizados con mayor frecuencia para el acné vulgar en adolescentes, son los tratamientos sistémicos y tópicos orientados a un enfoque molecular, por lo que se sugiere continuar con nuevas investigaciones que amplíen la evidencia científica de dichos tratamientos en la terapéutica del acné.

Referencias bibliográficas

1. Zaenglein AL. Acne vulgaris. *N Engl J Med* [en línea]. 2018 Oct [citado 20 Jun 2021]; 379 (14): 1343-52. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcp1702493>
2. Conforti C, Chello C, Giuffrida R, di Meo N, Zalaudek I, Dianzani C. An overview of treatment options for mild-to-moderate acne based on American Academy of Dermatology, European Academy of Dermatology and Venereology, and Italian Society of Dermatology and Venereology guidelines. *Dermatol Ther* [en línea]. 2020 Ene [citado 20 Jun 2021]; 33 (4): 1–7. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.13548>
3. Bhat YJ, Latief I, Hassan I. Update on etiopathogenesis and treatment of acne. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* [en línea]. 2017 Jun [citado 21 Jul 2021]; 83 (3): 298–306. Disponible en: <https://ijdv.com/view-pdf/?article=4c6998d91f679e0db4e5d86b40a3b9d00rJKMA==>
4. Kurokawa I, Layton AM, Ogawa R. Updated treatment for acne: targeted therapy based on pathogenesis. *Dermatol Ther (Heidelb)* [en línea]. 2021 Jun [citado 3 Jul 2021]; 11 (4): 1129–39. doi: <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00552-6>
5. Han JJ, Faletsky A, Barbieri JS, Mostaghimi A. New acne therapies and updates on use of spironolactone and isotretinoin: a narrative review. *Dermatol Ther (Heidelb)* [en línea]. 2021 Ene [citado 16 Ago 2021]; 11 (1): 79–91. doi: <https://doi.org/10.1007/s13555-020-00481-w>
6. Ogé LK, Broussard A, Marshall MD. Acne vulgaris: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* [en línea]. 2019 Oct [citado 29 Jul 2021]; 100 (8): 475–484. Disponible en: https://login.research4life.org/tacsgr1www_aafp_org/afp/2019/1015/afp20191015p475.pdf
7. Kaminsky A. Acné: un enfoque global [en línea]. Buenos Aires: Colegio Ibero-Latinoamericano de Dermatología; 2007 [citado 6 Jun 2021]. Disponible en: http://www.cilad.org/educacion/Cap_cientificos/GILEA/anteriores/GLEA2007.pdf
8. Restrepo R. Anatomía microscópica del folículo piloso. *Rev Asoc Colomb Dermatol* [en línea]. 2010 Jul [citado 22 Ago 2021]; 18: 123–138. Disponible en: <https://revista.asocolderma.org.co/index.php/asocolderma/article/view/324/301>
9. Stamu-O'Brien C, Jafferany M, Carniciu S, Abdelmaksoud A. Psychodermatology of acne: psychological aspects and effects of acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol* [en línea]. 2020 Sept [citado 27 Ago 2021]; 00: 1–4. doi: <https://doi.org/10.1111/jocd.13765>
10. Mahmood NF, Shipman AR. The age-old problem of acne. *Int J Women's Dermatology* [en línea]. 2017 Jun [citado 26 Ago 2021]; 3 (2): 71–76. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2016.11.002>

11. Tilles G. Acne pathogenesis: history of concepts. *Dermatology* [en línea]. 2014 Sept [citado 27 Jul 2021]; 229 (1): 1–46. doi: <https://doi.org/10.1159/000364860>
12. Picardo M, Eichenfield LF, Tan J. Acne and rosacea. *Dermatol Ther (Heidelb)* [en línea]. 2017 Jan; 7 Suppl 1: S43–52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5289119/>
13. Layton AM, Thiboutot D, Tan J. Reviewing the global burden of acne: how could we improve care to reduce the burden?. [en línea]. 2021 [citado 10 Jul 2021]; 184: 219–25. Disponible en: https://login.research4life.org/tacsgr1onlinelibrary_wiley_com/doi/epdf/10.1111/bjd.19477
14. Sutaria AH, Masood S, Schlessinger J. Acne vulgaris [en línea]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021 Ene [actualizado 9 Ago 2021; citado 16 Ago 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459173/>
15. Maza-Ramos G, Liquidano-Pérez E, Saéz-de-Ocariz M, Orozco-Covarrubias L. Acné juvenil, tratamiento por el pediatra. ¿cuándo enviar al especialista? *Acta Pediatr Mex* [en línea]. 2018 Sept [citado 4 Jul 2021]; 39 (5): 307–13. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2018/apm185f.pdf>
16. Dreno B, Martin R, Moyal D, Henley JB, Khammari A, Seité S. Skin microbiome and acne vulgaris: staphylococcus, a new actor in acne. *Exp Dermatol* [en línea]. 2017 Ene [citado 31 Jul 2021]; 26: 798–803. Disponible en: https://login.research4life.org/tacsgr1onlinelibrary_wiley_com/doi/epdf/10.1111/exd.13296
17. Rodighiero E, Bertolani M, Saleri R, Pedrazzi G, Lotti T, Feliciani C, et al. Do acne treatments affect insulin-like growth factor-1 serum levels? A clinical and laboratory study on patients with acne vulgaris. *Dermatol Ther* [en línea]. 2020 Abr [citado 4 Ago 2021]; 33 (3): 1–5. Disponible en: https://login.research4life.org/tacsgr1onlinelibrary_wiley_com/doi/full/10.1111/dth.13439
18. Azaña Defez JM, Martínez Martínez ML. Acné. *Pediatr Integral* [en línea]. 2021 Jun [citado 2 Ago 2021]; 25 (4): 166–175. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2021-06/acne-2021/>
19. Claesen J, Spagnolo JB, Flores Ramos S, Kurita KL, Byrd AL, Aksenov AA, et al. A cutibacterium acnes antibiotic modulates human skin microbiota composition in hair follicles. *Sci Transl Med* [en línea]. 2020 Nov [citado 28 Jul 2021]; 12 (570): 1–10. Disponible en: https://login.research4life.org/tacsgr1www_science_org/doi/epdf/10.1126/scitranslmed.aay5445
20. Ibarra-Morales D, Escandón-Pérez S, Fierro-Arias L, Bonifaz A. Reclasificación de *Propionibacterium acnes* a *Cutibacterium acnes*: Reclassification of *Propionibacterium acnes* to *Cutibacterium acnes*. *Dermatol Rev Mex* [en línea]. 2019 Jul [citado 12 Ago 2021]; 63

Suppl 1: S98–100. Disponible en:
<https://dermatologiarevistamexicana.org.mx/article/reclasificacion-de-propionibacterium-acnes-a-cutibacterium-acnes/>

21. Platsidaki E, Dessinioti C. Recent advances in understanding *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*) in acne [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000 Faculty Rev* [en línea]. 2018 Dic [citado 3 Ago 2021]; 1953: 1–12. doi: <https://doi.org/10.12688/f1000research.15659.1>
22. Weiner DM, James WD. Acne and antibiotics: a look back. *Int J Dermatol* [en línea]. 2021 Abr [citado 29 Ago 2021]; 60 (8): 1019–27. Disponible en: https://login.research4life.org/tacsgr1onlinelibrary_wiley_com/doi/10.1111/ijd.15550
23. Marson JW, Baldwin HE. An overview of acne therapy, part 1: topical therapy, oral antibiotics, laser and light therapy, and dietary interventions. *Dermatol Clin* [en línea]. 2019 Abr [citado 29 Jul 2021]; 37 (2): 183–93. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.det.2018.12.001>
24. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* [en línea]. Feb 2016 [citado 17 Ago 2021]; 74 (5): 945-973.e33. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.12.037> 945
25. Kaminsky A, Florez-White M, Arias MI, Bagatin E. Clasificación del acné: consenso Ibero-Latinoamericano, 2014. *Med Cutan Ibero Lat Am* [en línea]. 2015 [citado 1 Jul 2021]; 43 (1): 18–23. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cutanea/mc-2015/mc151d.pdf>
26. López-Estebanz JL, Herranz-Pinto P, Dréno B. Consenso español para establecer una clasificación y un algoritmo de tratamiento del acné. *Actas dermo-sifiliogr.* [en línea]. 2016 Nov [citado 17 Jul 2021]; 108 (2): 120–131. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-pdf-S0001731016303313>
27. Greydanus DE, Athens D, Azmeh R, Cabral MD, Dickson CA, Patel DR. Acne in the first three decades of life: an update of a disorder with profound implications for all decades of life. *Dis Mon* [en línea]. 2021 Abr [citado 15 Ago 2021]; 67 (4): 1–68. doi: <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2020.101103>
28. Sevimli Dikicier B. Topical treatment of acne vulgaris: efficiency, side effects, and adherence rate. *J Int Med Res* [en línea]. 2019 Mayo [citado 12 Ago 2021]; 47 (7): 2987–92. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6683887/>
29. Merker PC. Benzoyl peroxide: a history of early research and researchers. *Int J Dermatol* [en línea]. 2002 [citado 13 Jul 2021]; 41 (3): 185–188. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1046/j.1365-4362.2002.01371>.

30. Sagransky M, Yentzer BA, Feldman SR. Benzoyl peroxide: a review of its current use in the treatment of acne vulgaris. *Expert Opin Pharmacother* [en línea]. Sept 2009 [citado 14 Ago 2021]; 10 (15): 2555–2562. Disponible en: https://login.research4life.org/tacsgr1www_tandfonline_com/doi/full/10.1517/14656560903277228
31. Osman-Ponchet H, Sevin K, Gaborit A, Wagner N, Poncet M. Fixed-combination gels of adapalene and benzoyl peroxide provide optimal percutaneous absorption compared to monad formulations of these compounds: results from two in vitro studies. *Dermatol Ther (Heidelb)* [en línea]. 2016 Nov [citado 29 Jul 2021]; 7 (1): 123–31. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13555-016-0159-9>
32. Brammann C, Müller-Goymann CC. An update on formulation strategies of benzoyl peroxide in efficient acne therapy with special focus on minimizing undesired effects. *Int J Pharm* [en línea]. 2020 Mar [citado 7 Ago 2021]; 578: 1–13. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517320300582?via%3Dihub>
33. Brammann C, Müller-Goymann CC. An update on formulation strategies of benzoyl peroxide in efficient acne therapy with special focus on minimizing undesired effects. *Int J Pharm* [en línea]. 2020 Mar [citado 7 Ago 2021]; 578: 1–13. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517320300582?via%3Dihub>
34. Khalil S, Bardawil T, Stephan C, Darwiche N, Abbas O, Kibbi AG, et al. Retinoids: a journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *J Dermatolog Treat* [en línea]. 2017 Abr [citado 17 Jul 2021]; 28 (8): 684–96. doi: <https://doi.org/10.1080/09546634.2017.1309349>
35. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. *Goodman & Gilman: las bases farmacológicas de la terapéutica*. 12 ed. México DF: McGraw-Hill; 2012..
36. Pechère M, Pechère JC, Siegenthaler G, Germanier L, Saurat JH. Antibacterial activity of retinaldehyde against *Propionibacterium acnes*. *Dermatol* [en línea]. 1999 [citado 29 Jul 2021]; 199 Suppl 1: S29–31. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/12826004_Antibacterial_Activity_of_Retinaldehyde_against_Propionibacterium_acnes
37. Guerra-Tapia A, González-Guerra E. Trifaroteno: un nuevo protagonista en el panorama retinoide. *Actas dermo-sifiliogr* [en línea]. 2021 Mayo [citado 11 Ago 2021]; 2657: 1–4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.04.005>
38. Baldwin HE, Nighland M, Kendall C, Mays DA, Grossman R, Newburger J. 40 years of topical tretinoin use in review. *J Drugs Dermatol* [en línea]. 2013 Jun [citdo 17 Ago 2021]; 12 (6): 638–642. Disponible en: <https://jddonline.com/articles/dermatology/S1545961613P0638X>

39. Szymánski Ł, Skopek R, Palusínska M, Schenk T, Stengel S, Lewicki S, et al. Retinoic acid and Its derivatives in skin. *Cells* [en línea]. Dic 2020 [citado 27 Jul 2021]; 9 (12): 1–14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7764495/>
40. Surin-Lord SS, Schlesinger TE, Guenin E. Novel tretinoin 0.05% lotion for the oncedaily treatment of moderate to severe acne vulgaris in a preadolescent and adolescent population. *J Clin Aesthet Dermatol* [en línea]. 2019 Sept [citado 2 Jul 2021]; 12 (9): 57–61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6777705/>
41. Gaikwad J, Sharma S, Hatware K V. Review on characteristics and analytical methods of tazarotene: an update. *Crit Rev Anal Chem* [en línea]. 2020 Abr [citado 25 Jul 2021]; 50 (1): 90–6. doi: <https://doi.org/10.1080/10408347.2019.1586519>
42. Tanghetti EA, Kircik LH, Green LJ, Guenin E, Harris S, Martin G, et al. A phase 2, multicenter, double-blind, randomized, vehicle-controlled clinical study to compare the safety and efficacy of a novel tazarotene 0.045% lotion and tazarotene 0.1% cream in the treatment of moderate-to-severe acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* [en línea]. 2019 Jun [citado 7 Ago 2021]; 18 (6): 542–548. Disponible en: <https://jddonline.com/articles/dermatology/S1545961619P0542X>
43. Latter G, Grice JE, Mohammed Y, Roberts MS, Benson HAE. Targeted topical delivery of retinoids in the management of acne vulgaris: current formulations and novel delivery systems. *Pharmaceutics* [en línea] 2019 Sept [citado 7 Jul 2021]; 11 (10): 1–26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6835300/>
44. Tolaymat L, Dearborn H, Zito PM. Adapalene [en línea]. Treasure Island: StatPearls Publishing; Ene 2021 [actualizado 20 Jul 2021; citado 22 Ago 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482509/?report=reader>
45. Rusu A, Tanase C, Pascu GA, Todoran N. Recent advances regarding the therapeutic potential of adapalene. *Pharmaceutics (Basel)* [en línea]. 2020 Sept [citado 29 Jul 2021]; 13 (9): 1–22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7558148/>
46. Balak DMW. Topical trifarotene: a new retinoid. *Br J Dermatol* [en línea]. 2018 Ago [citado 20 Ago 2021]; 179 (2): 231–232. Disponible en: https://login.research4life.org/tacsgr1onlinelibrary_wiley_com/doi/full/10.1111/bjd.16733
47. Tan J, Thiboutot D, Popp G, Gooderham M, Lynde C, Del Rosso J, et al. Randomized phase 3 evaluation of trifarotene 50 µg/g cream treatment of moderate facial and truncal acne. *J Am Acad Dermatol* [en línea]. Jun 2019 [citado 20 Jul 2021]; 80 (6): 1691–9. Disponible en: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(19\)30335-4/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(19)30335-4/fulltext)
48. Dréno B, Pécastaings S, Corvec S, Veraldi S, Khammari A, Roques C. *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *J Eur Acad*

- Dermatol Venereol [en línea]. 2018 Jun [citado 6 Jul 2021]; 32 Suppl 2: S5–14. Disponible en: https://login.research4life.org/tacsgr1onlinelibrary_wiley_com/doi/full/10.1111/jdv.15043
49. Walsh TR, Efthimiou J, Dréno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. *Lancet Infect Dis* [en línea]. 2016 Feb [citado 3 Ago 2021]; 16 (3) 23–33. Disponible en: https://core.ac.uk/reader/84915500?utm_source=linkout
50. Austin BA, Fleischer AB. The extinction of topical erythromycin therapy for acne vulgaris and concern for the future of topical clindamycin. *J Dermatolog Treat* [en línea]. 2016 Ago [citado 15 Jul 2021]; 28 (2): 145–148. Disponible en: https://login.research4life.org/tacsgr1www_tandfonline_com/doi/pdf/10.1080/09546634.2016.1214234?needAccess=true
51. Martins AM, Marto JM, Johnson JL, Graber EM. A review of systemic minocycline side effects and topical minocycline as a safer alternative for treating acne and rosacea. *Antibiotics (Basel)* [en línea]. 2021 Jun [citado 30 Jul 2021]; 10 (7): 1–23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8300648/>
52. Kircik L, Del Rosso JQ, Weiss JS, Stakias V, London A, Keynan R, et al. Formulation and profile of FMX101 4% minocycline topical foam for the treatment of acne vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol* [en línea]. Abr 2020 [citado 18 Jul 2021]; 13 (4): 14–21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7605387/>
53. Drug information database [en línea]. Dallas: Drugsite Limited; 2019 Oct [actualizado 31 Ago 2021; citado 4 Sept 2021]. FDA approves Amzeeq [aprox. 3 pant.]. Disponible en: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-amzeeq-minocycline-topical-foam-moderate-severe-acne-5082.html>
54. 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. *Am J Clin Dermatol* [en línea]. Jun 2019 [citado 3 Ago 2021]; 82 (4): 832–837. Disponible en: [https://www.jaad.org/article/S0190-9622\(19\)30882-5/fulltext](https://www.jaad.org/article/S0190-9622(19)30882-5/fulltext)
55. Xu H, Li H. Acne, the skin microbiome, and antibiotic treatment. *Am J Clin Dermatol* [en línea]. 2019 Jun [citado 16 Jul 2021]; 20 (3): 335–344. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6534434/>
56. Hayashi N, Kurokawa I, Siakpere O, Endo A, Hatanaka T, Yamada M, et al. Clindamycin phosphate 1.2%/benzoyl peroxide 3% fixed-dose combination gel versus topical combination therapy of adapalene 0.1% gel and clindamycin phosphate 1.2% gel in the treatment of acne vulgaris in japanese patients: a multicenter, randomized, investigator-blind, parallel-group study. *J Dermatol* [en línea]. Jun 2018 [citado 19 Jul 2021]; 45 (8): 951–962. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6099304/pdf/JDE-45-951.pdf>

57. Ghaoui N, Hanna E, Abbas O, Kibbi AG, Kurban M. Update on the use of dapsone in dermatology. *Int J Dermatol* [en línea]. 2020 Ene [citado 11 Ago 2021]; 59 (7): 787–795. Disponible en: https://login.research4life.org/tacsgr1onlinelibrary_wiley_com/doi/epdf/10.1111/ijd.14761
58. Keri J. What's new in acne and rosacea? *Semin Cutan Med Surg* [en línea]. 2016 Jun [citado 30 Jul 2021]; 35:103–106. Disponible en: <https://scmsjournal.com/wp-content/uploads/2016/06/v35i2-Keri.pdf>
59. Del Rosso JQ, Kircik L, Tanghetti E. Management of truncal acne. *J Clin Aesthet Dermatol* [en línea]. 2018 Ago [citado 24 Julio 2021]; 11 (8): 45–50. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6122512/>
60. Karadag AS, Kayiran A, Wu CY, Chen W, Parish LC. Antibiotic resistance in acne: changes, consequences and concerns. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [en línea]. 2021 Ene [citado 19 Jul 2021]; 35 (1): 73–8. Disponible en: https://login.research4life.org/tacsgr1onlinelibrary_wiley_com/doi/full/10.1111/jdv.16686
61. Valente Duarte De Sousa IC. New and emerging drugs for the treatment of acne vulgaris in adolescents. *Expert Opin Pharmacother* [en línea]. 2019 Mar [citado 27 Jul 2021]; 20 (8): 1009–24. Disponible en: https://login.research4life.org/tacsgr1www_tandfonline_com/doi/full/10.1080/14656566.2019.1584182
62. Hebert A, Thiboutot D, Stein Gold L, Cartwright M, Gerloni M, Fragasso E, et al. Efficacy and safety of topical clascoterone cream, 1%, for treatment in patients with facial acne: two phase 3 randomized clinical trials. *JAMA Dermatol* [en línea]. Abr 2020 [citado 29 Jul 2021]; 156 (6): 621–630. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2765025>
63. Kircik LH. Androgens and acne: perspectives on clascoterone, the first topical androgen receptor antagonist. *Expert Opin Pharmacother* [en línea]. 2021 Abr [citado 27 Jul 2021]; 22 (13): 1–6. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14656566.2021.1918100>
64. Alexis AF, Cook-Bolden F, Lin T. Treatment of moderate-to-severe acne vulgaris in a hispanic population: a post-hoc analysis of the efficacy and tolerability of clindamycin 1.2%/benzoyl peroxide 3.75% gel. *J Clin Aesthet Dermatol* [en línea]. 2017 Jun [citado 30 Jul 2021]; 10 (6): 36–43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5605206/?report=reader>
65. Hayashi N, Akamatsu H, Iwatsuki K, Shimada-Omori R, Kaminaka C, Kurokawa I, et al. Japanese Dermatological Association guidelines: guidelines for the treatment of acne vulgaris

2017. *J Dermatol* [en línea]. 2018 Ago [citado 13 Ago 2021]; 45 (8): 898–935. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1346-8138.14355>
66. Kaur J, Sehgal VK, Gupta AK, Singh SP. A comparative study to evaluate the efficacy and safety of combination topical preparations in acne vulgaris. *Int J Appl Basic Med Res* [en línea]. 2015 Mayo; 5 (2): 106–110. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4456883/>
67. Kim SY, Ochsendorf FR. New developments in acne treatment: role of combination adapalene-benzoylperoxide. *Ther Clin Risk Manag* [en línea]. 2016 Oct [citado 2 Ago 2021]; 12 (1): 1497–1506. doi: <https://doi.org/10.2147/TCRM.S94062>
68. Gollnick HPM, Glenn DMJ, Rosoph LA, Kaszuba A, Cornelison R, Gore B, et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed-dose combination topical gel for the treatment of acne vulgaris: a transatlantic, randomized, double-blind, controlled study in 1670 patients. *Br J Dermatol* [en línea]. Oct 2009 [citado 16 Jul 2021]; 161 (5): 1180–9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2133.2009.09209.x>
69. Zouboulis CC, Fischer TC, Wohlrab J, Barnard J, Alió AB. Study of the efficacy, tolerability, and safety of 2 fixed-dose combination gels in the management of acne vulgaris. *Therapeutic Clin* [en línea]. Oct 2009 [citado 8 Jul 2021]; 84 (4): 223–229. Disponible en: <https://cdn.mdedge.com/files/s3fs-public/Document/September-2017/084040223.pdf>
70. Li L, Zhang XF, Yang GP, Huang J, Yang XY, Ye L, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of tazarotene clindamycin cream: a single-dose, 3-period crossover study. *Clin Pharmacol Drug Dev* [en línea]. 2021 Jun [citado 15 Jul 2021]; 10 (6): 598–606. Disponible en: https://login.research4life.org/tacsgr1accp1_onlinelibrary_wiley_com/doi/full/10.1002/cpdd.890
71. Marson JW, Baldwin HE. An overview of acne therapy, part 2: hormonal therapy and isotretinoin. *Dermatol Clin* [en línea]. 2019 Abr [citado 28 Jul 2021]; 37 (2): 195–203. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0733863518311446?via%3Dihub>
72. Moore AY, Charles JEM, Moore S. Sarecycline: a narrow spectrum tetracycline for the treatment of moderate-to-severe acne vulgaris. *Future Microbiol* [en línea]. 2019 Sept [citado 28 Ago 2021]; 14 (14): 1235–42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6802708/pdf/fmb-14-1235.pdf>
73. Tolino E, Skroza N, Proietti I, Mambrin A, Balduzzi V, Marchesiello A, et al. Efficacy and safety of systemic isotretinoin treatment for moderate to severe acne (insights from the real-

- life clinical setting). *Dermatol Ther* [en línea]. Nov 2020 [citado 3 Ago 2021]; 33 (6): 2–5. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.14392>
74. Zaenglein AL, Segal J, Darby C, Del Rosso JQ. Lidose-isotretinoin administered without food improves quality of life in patients with severe recalcitrant nodular acne: an open-label, single-arm, phase IV study. *J Clin Aesthet Dermatol* [en línea]. 2020 Sept [citado 31 Jul 2021]; 13 (9): 15–20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7577326/>
75. Dhurat R, Shukla D, Lim RK, Wambier CG, Goren A. Spironolactone in adolescent acne vulgaris. *Dermatol Ther* [en línea]. 2021 Ene [citado 20 Jul 2021]; 34 (1): 8–10. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.14680>
76. Roberts EE, Newshean S, Davis DMR, Hand JL, Tollefson MM, Wetter DA. Use of spironolactone to treat acne in adolescent females. *Pediatr Dermatol* [en línea]. Ene 2021 [citado 9 Jul 2021]; 38 (1): 72–76. Disponible en: https://login.research4life.org/tacsgr1onlinelibrary_wiley_com/doi/full/10.1111/pde.14391
77. Fox L, Csongradi C, Aucamp M, Du Plessis J, Gerber M. Treatment modalities for acne. *Molecules* [en línea]. 2016 Ago [citado 15 Jul 2021]; 21 (8): 1–20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6273829/>
78. Kontochristopoulos G, Platsidaki E. Chemical peels in active acne and acne scars. *Clin Dermatol* [en línea]. 2017 Mar [citado 20 Jul 2021]; 35 (2): 179–82. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clindermatol.2016.10.011>
79. Jalian HR, Tam J, Vuong LN, Fisher J, Garibyan L, Mihm MC, et al. Selective cryolysis of sebaceous glands. *J Invest Dermatol* [en línea]. Sept 2015 [citado 4 Jul 2021]; 135 (9): 2173–80. Disponible en: [https://www.jidonline.org/article/S0022-202X\(15\)39000-X/fulltext](https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(15)39000-X/fulltext)
80. Ahn GR, Kim JM, Park SJ, Li K, Kim BJ. Selective sebaceous gland electrothermolysis using a single microneedle radiofrequency device for acne patients: a prospective randomized controlled study. *Lasers Surg Med* [en línea]. Sept 2019 [citado 1 Jul 2021]; 52 (5): 396–401. doi: <https://doi.org/10.1002/lsm.23152>
81. Gallagher T, Taliencio M, Nia JK, Hashim PW, Zeichner J. Dermatologist use of intralesional triamcinolone in the treatment of acne. *J Clin Aesthet Dermatol* [en línea]. 2020 Dic [citado 13 Jul 2021]; 13 (12): 41–43. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7819588/>
82. Sadick NS, Cardona A. Laser treatment for facial acne scars: a review. *J Cosmet Laser Ther* [en línea]. 2018 Nov [citado 30 Jul 2021]; 20 (7–8): 424–435. Disponible en: https://login.research4life.org/tacsgr1www_tandfonline_com/doi/full/10.1080/14764172.2018.1461230

83. Slutsky-Bank E, Artzi O, Sprecher E, Koren A. A split-face clinical trial of conventional red-light photodynamic therapy versus daylight photodynamic therapy for acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol* [en línea]. 2021 Ago [citado 14 Ago 2021]; 00: 1–7. Disponible en: https://login.research4life.org/tacsgr1onlinelibrary_wiley_com/doi/10.1111/jocd.14359
84. Al-Talib H, Al-Khateeb A, Hameed A, Murugaiah C. Efficacy and safety of superficial chemical peeling in treatment of active acne vulgaris. *An Bras Dermatol* [en línea]. 2017 Mar [citado Ago 5 2021]; 92 (2): 212–218. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20175273>
85. Lee KC, Wambier CG, Soon SL, Sterling JB, Landau M, Rullan P, et al. Basic chemical peeling: superficial and medium-depth peels. *J Am Acad Dermatol* [n línea]. Ago 2019 [citado 6 Jul 2021]; 81 (2): 313–24. Disponible en: https://www.evms.edu/media/departments/medical_group/aesthetic_center_new/Basic_chemical_peeling_-_Superficial_and_medium-depth_peels.pdf
86. Lu J, Cong T, Wen X, Li X, Du D, He G, et al. Salicylic acid treats acne vulgaris by suppressing AMPK/SREBP1 pathway in sebocytes. *Exp Dermatol* [en línea]. Abr 2019 [citado 1 Ago 2021]; 28 (7): 786–794. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/exd.13934>
87. Tang SC, Yang JH. Dual effects of alpha-hydroxy acids on the skin. *Molecules* [en línea]. 2018 Abr [citado 28 Jul 2021]; 23 (4): 1–12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6017965/>
88. Garofalo V, Cannizzaro MV, Mazzilli S, Bianchi L, Campione E. Clinical evidence on the efficacy and tolerability of a topical medical device containing benzoylperoxide 4%, retinol 0.5%, mandelic acid 1% and lactobionic acid 1% in the treatment of mild facial acne: an open label pilot study. *Clin Cosmet Investig Dermatol* [en ínea]. 2019 Mayo [citado 1 Jul 2021]; 12 (1): 363–369. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6526677/>
89. Bhardwaj D, Khunger N. An assessment of the efficacy and Safety of CROSS technique with 100% TCA in the management of ice pick acne scars. *J Cutan Aesthet Surg* [en línea]. 2010 Mayo [citado 7 Ago 2021]; 3 (2): 93–6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2956965/>
90. Wambier CG, Lee KC, Soon SL, Sterling JB, Rullan PP, Landau M, et al. Advanced chemical peels: phenol-croton oil peel. *J Am Acad Dermatol* [en línea]. Ago 2019 [citado 22 Jul 2021]; 81 (2): 327–336. Disponible en: https://www.evms.edu/media/departments/medical_group/aesthetic_center_new/Advanced_chemical_peels-_Phenol-croton.pdf

91. Kurokawa I, Nakase K. Recent advances in understanding and managing acne. *F1000 Res* [en línea]. 2020 Jul [citado 18 Jul 2021]; 9: 1–8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7391011/>
92. Santhosh P, George M. Clascoterone: a new topical anti-androgen for acne management. *Int J Dermatol* [en línea]. 2021 Jul [citado 29 Jul 2021]; 60 (1): 1–5. doi: <https://doi.org/10.1111/ijd.15752>
93. Zhang L, Li WH, Anthonavage M, Pappas A, Rossetti D, Cavender D, et al. Melanocortin-5 receptor and sebogenesis. *Eur J Pharmacol* [en línea]. 2011 Jun [citado 2 Jul 2021]; 660 (1): 202–206. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299910012628?via%3Dihub>
94. Assaf HA, Abdel-Maged WM, Elsadek BEM, Hassan MH, Adly MA, Ali SA. Survivin as a novel biomarker in the pathogenesis of acne vulgaris and its correlation to insulin-like growth factor-I. *Dis Markers* [en línea]. 2016 Oct [citado 18 Jul 2021]; 16 (1): 1–8. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/dm/2016/7040312/>
95. Wang C, Hwang YL, Li XM, Kim SJ, Zhu MJ, Lee JH, et al. Inhibition of insulin-like growth factor-1-induced sebum production by bilobetin in cultured human sebocytes. *Ann Dermatol* [en línea]. 2019 Mayo [citado 17 Jul 2021]; 31 (3): 294–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7992725/>
96. Hunt DW, Winters GC, Brownsey RW, Kulpa JE, Gilliland KL, Thiboutot DM, et al. Inhibition of sebum production with the acetyl coenzyme a carboxylase inhibitor olumacostat glasaretil. *J Invest Dermatol* [en línea]. Mar 2017 [citado 4 Jul 2021]; 137 (7): 1415–23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.12.031>
97. Veit JGS, De Glas V, Balau B, Liu H, Boursolond F, Paller AS, et al. Characterization of CYP26B1-selective inhibitor, DX314, as a potential therapeutic for keratinization disorders. *J Invest Dermatol* [en línea]. Jun 2020 [citado 14 Jul 2021]; 141 (1): 72-83. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.05.090>
98. Woodburn KW, Jaynes J, Clemens LE. Designed antimicrobial peptides for topical treatment of antibiotic resistant acne vulgaris. *Antibiotics (Basel)* [en línea]. 2020 Ene [citado 19 Jul 2021]; 9 (1): 1–9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7168327/>
99. Vora J, Srivastava A, Modi H. Antibacterial and antioxidant strategies for acne treatment through plant extracts. *Informatics Med Unlocked* [en línea]. 2018 [citado 22 Jul 2021]; 13: 128–32. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.imu.2017.10.005>
100. Fenini G, Contassot E, French LE. Potential of IL-1, IL-18 and inflammasome inhibition for the treatment of inflammatory skin diseases. *Front Pharmacol* [en línea]. 2017 Mayo [citado 26

- Jul 2021]; 8: 1–20. Disponible en:
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2017.00278/full>
101. Wang Y, Hata TR, Tong YL, Kao MS, Zouboulis CC, Gallo RL, et al. The anti-inflammatory activities of *Propionibacterium acnes* CAMP factor-targeted acne vaccines. *J Invest Dermatol* [en línea]. 2018 Nov [citado 26 Jul 2021]; 138 (11): 2355–64. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.05.032>
102. Hazarika N. Acne vulgaris: new evidence in pathogenesis and future modalities of treatment. *J Dermatolog Treat* [en línea]. 2019 Ago [citado 15 Jul 2021]; 32 (3): 277–285. Disponible en: https://login.research4life.org/tacsgr1www_tandfonline_com/doi/full/10.1080/09546634.2019.1654075?scroll=top&needAccess=true
103. Habeshian KA, Cohen BA. Current issues in the treatment of acne vulgaris. *Pediatrics* [en línea]. 2020 Mayo [citado 6 Sep 2021]; 145 Suppl 2: S225–30. doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-2056L>
104. Plovanich M, Weng QY, Mostaghimi A. Low usefulness of potassium monitoring among healthy young women taking spironolactone for acne. *JAMA Dermatol* [en línea]. 2015 Sept [citado 18 Jul 2021]; 151 (9): 941-944. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamadermatology/fullarticle/2194951>
105. Ríos R. ¿Cómo elaborar una monografía? 2 ed. [en línea]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala; 2021 [citado 18 Ago 2021]. Disponible en: <https://radd6.virtual.usac.edu.gt/cienciasmedicas/mod/folder/view.php?id=27828>
106. BIREME/OPS/OMS. Descriptores en Ciencias de la Salud: DeCS [en línea]. ed. 2017. Sao Paulo: BIREME/OPS/OMS; 2017 [actualizado Mayo 2017; citado 21 Ago 2020]. Disponible en: <https://decs.bvsalud.org/es/>

Anexos

Anexo 1. Matriz de términos de búsqueda para actualización de los avances terapéuticos del acné vulgar en la adolescencia

Descriptor en ciencias de la salud (DeCS)	Medical Subject Headings (MeSH)	Subheading	Ordenadores lógicos
"Acné Vulgar"	"Acne vulgaris",	Epidemiology	"AND"
"Acné Rosácea"	"treatment",	Therapy	"OR"
"Administración del Tratamiento Farmacológico"	"Diagnosis"	Anatomy	"NOT"
"Tratamiento farmacológico"		Histology	
"Terapia farmacológica"		Classification	
"Clasificación"		Diagnosis	
"Farmacorresistencia Bacteriana"		Diet therapy	
		Drug therapy	
		History	
		Etiology	
		Physiopathology	
		Pathology	

Fuente: Construcción propia, modificado de Ríos R y Descriptores en Ciencias de la Salud.^{105,106}

Anexo 2. Matriz del tipo de artículos utilizados según el tipo de estudio

Base de datos	Tipo de estudio	Término utilizado	Número de Artículos	Tipo de fuente
PubMed	Todos los artículos	No filtrado	390	
	Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados	("Acne Vulgaris/anatomy and histology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/classification"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/diagnosis"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/diet therapy"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/drug therapy"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/epidemiology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/etiology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/history"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/pathology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/physiology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/physiopathology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/therapy"[Mesh])	18	SECUNDARIA
	Ensayos Clínicos Controlados	("Acne Vulgaris/anatomy and histology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/classification"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/diagnosis"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/diet therapy"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/drug therapy"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/epidemiology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/etiology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/history"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/pathology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/physiology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/physiopathology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/therapy"[Mesh])	32	PRIMARIA
	Meta-Análisis	("Acne Vulgaris/anatomy and histology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/classification"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/diagnosis"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/diet therapy"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/drug therapy"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/epidemiology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/etiology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/history"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/pathology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/physiology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/physiopathology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/therapy"[Mesh])	13	SECUNDARIA
	Estudios	("Acne Vulgaris/anatomy and histology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/classification"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/diagnosis"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/diet therapy"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/drug therapy"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/epidemiology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/etiology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/history"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/pathology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/physiology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/physiopathology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/therapy"[Mesh])	25	PRIMARIA

	randomizados controlados	histology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/classification"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/diagnosis"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/diet therapy"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/drug therapy"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/epidemiology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/etiology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/history"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/pathology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/physiology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/physiopathology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/therapy"[Mesh])		
	Revisiones	("Acne Vulgaris/anatomy and histology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/classification"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/diagnosis"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/diet therapy"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/drug therapy"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/epidemiology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/etiology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/history"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/pathology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/physiology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/physiopathology"[Mesh] OR "Acne Vulgaris/therapy"[Mesh])	67	TERCIARIA
Hinari	Todos los artículos	No filtrado	843	
	Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados	(Acne vulgaris) AND (Therapy) AND (Adolescent)	38	SECUNDARIA
	Ensayos Clínicos Controlados	(Acne vulgaris) AND (Therapy) AND (Adolescent)	69	PRIMARIA
	Meta-Análisis	(Acne vulgaris) AND (Therapy) AND (Adolescent)	28	SECUNDARIA
	Estudios randomizados controlados	(Acne vulgaris) AND (Therapy) AND (Adolescent)	54	PRIMARIA
	Revisiones	(Acne vulgaris) AND (Therapy) AND (Adolescent)	144	SECUNDARIA

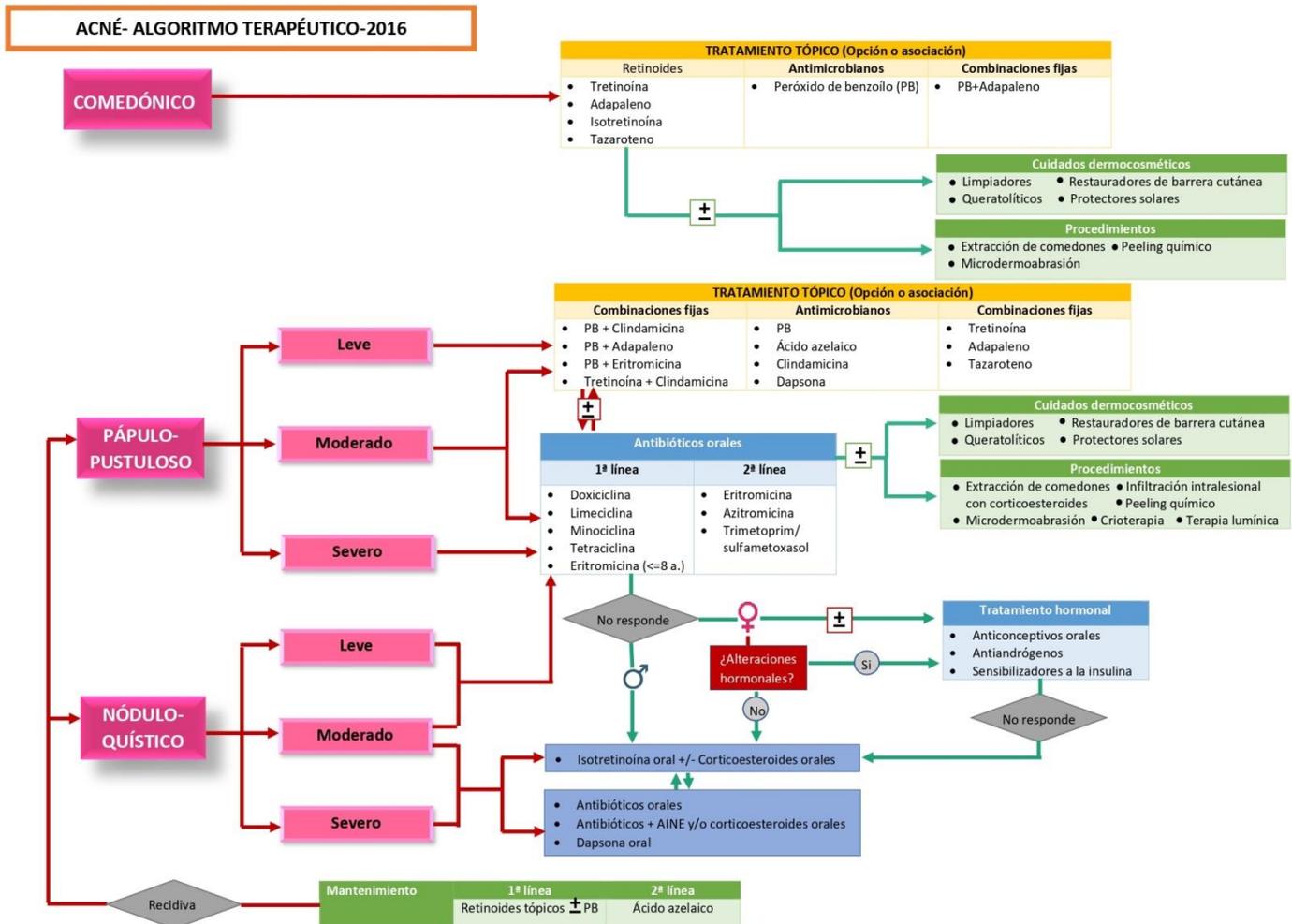
Fuente: Elaboración propia.

Anexo 3. Matriz Consolidada de literatura gris utilizada

Tema del libro/Tesis	Acceso	Localización (en línea)	Total de libros/documentos	Numero de Documentos utilizados
Acné un enfoque global	-	http://www.cilad.org/educacion/Cap_cientificos/GLEA/antiores/GLEA2007.pdf	1	1
Las bases farmacológicas de la terapéutica	-	-	1	1
¿Cómo elaborar una monografía?	Coordinación de Trabajos de Graduación (COTRAG)	https://radd6.virtual.usac.edu.gt/cienciasmedicas/mod/folder/view.php?id=27828	1	1

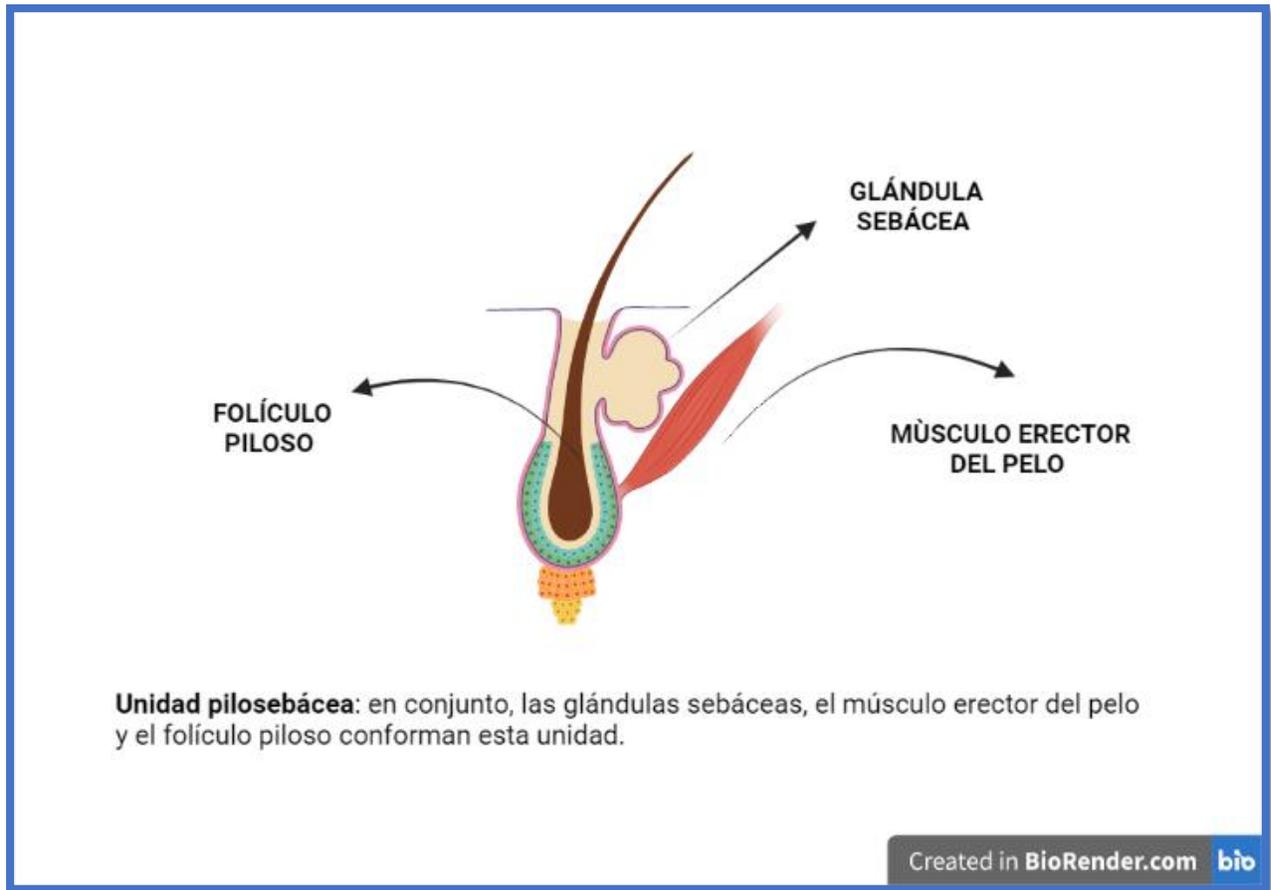
Fuente: Elaboración propia.

Anexo 4. Algoritmo terapéutico del acné



Fuente: Elaboración propia, tomada de López-Estebarez JL, Herranz-Pinto P, Dréno B. Consenso español para establecer una clasificación y un algoritmo de tratamiento del acné. Actas Dermosifiliogr [Internet]. 2017;108(2):120–31. Available from: <https://www.actasdermo.org/es-pdf-S0001731016303313>

Anexo 5. Descripción de la unidad pilosebácea



Fuente: Elaboración propia, tomada de Fox L, Csongradi C, Aucamp M, Du Plessis J, Gerber M. Treatment modalities for acne. *Molecules* [Internet]. 2016;21(8):1–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6273829/>