

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Grado en Farmacia



**EL ACNÉ: TRATAMIENTO
FARMACOLÓGICO Y NUEVAS LÍNEAS
TERAPEÚTICAS**

Autor: Elena Castro Morón

Villaviciosa de Odón,
14/06/2022

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS	2
ÍNDICE DE FIGURAS.....	2
1. RESUMEN	3
<i>ABSTRACT</i>	3
2. INTRODUCCIÓN	3
3. OBJETIVOS.....	7
a. OBJETIVO PRINCIPAL	7
b. OBJETIVO SECUNDARIO	7
4. METODOLOGÍA DEL TRABAJO	7
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	8
a. TRATAMIENTO HABITUAL	8
<i>TERAPIA ANTIMICROBIANA</i>	8
<i>ISOTRETINOINA</i>	10
<i>RETINOIDES TÓPICOS</i>	13
<i>TRATAMIENTO HORMONAL</i>	14
<i>NICOTINAMIDA</i>	16
<i>ÁCIDO AZELAICO</i>	17
<i>ÁCIDOS ALFA Y BETA HIDROXIÁCIDOS</i>	18
b. NUEVAS LÍNEAS DE TRATAMIENTO	19
<i>MICROBIOMA Y PROBIÓTICOS</i>	19
<i>TRIFAROTENO</i>	21
6. CONCLUSIONES	24
7. BIBLIOGRAFÍA	25

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 . Tipos de lesiones elementales en el acné (Calzada, n.d.).....	4
Tabla 2. Criterios modificados de Dreno et al. para la clasificación del acné en función de la gravedad (Dréno et al., 2011)	5

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	6
Figura 2	12
Figura 3	24

1. RESUMEN

El *acne vulgaris* es una enfermedad inflamatoria crónica cuyo carácter multifactorial hace que el manejo del paciente sea complejo, amplio y a menudo desafiante. Los nuevos enfoques farmacológicos y la gran cantidad de estudios y guías disponibles basadas en la evidencia han permitido dirigir la terapia en función del mecanismo subyacente que la precede. Los principios activos que se mencionarán a continuación forman parte del arsenal terapéutico disponible en la actualidad resaltando su mecanismo de acción, efectos adversos, ventajas e inconvenientes y haciendo hincapié en la necesidad y valor de la terapia combinada. De igual importancia y también expuestas, son las nuevas líneas de tratamiento y la aplicabilidad clínica de probióticos y trifaroteno entendidos como el futuro en terapia contra el acné.

ABSTRACT

Acne vulgaris is a chronic inflammatory disease which multifactorial character makes patient management complex, broad and often challenging. New pharmacological approaches and the large number of evidence-based studies and guidelines available at the moment have made possible to target therapy based on the mechanism of action that precedes it. The active ingredients mentioned later on, are part of the therapeutic arsenal currently available. The mechanism of action, adverse effects, advantages and disadvantages are highlighted, emphasizing in the need and value of combination therapy. Of equal importance and also exposed, are the new lines of treatment and the clinical applicability of probiotics and tripharotene understood as the future in acne therapy.

2. INTRODUCCIÓN

El acné o (*acne vulgaris*) es una enfermedad multifactorial crónica de carácter inflamatorio que afecta a la unidad pilosebácea. Su inicio se relaciona de forma general con la pubertad, con una prevalencia del 80% entre adolescentes de 13 a 18 años (Puerto Caballero & Tejero García, 2013). Su momento de finalización es variable, pudiendo persistir en la edad adulta con una prevalencia del 50,9% en mujeres de 20 a 29 años frente al 26,3% en mujeres de 40 a 49 años (A. U. Tan et al., 2018). Debido a que los folículos sebáceos predominan en la cara, cuello, pecho y parte superior de la espalda, el acné aparece con mayor frecuencia en dichas zonas (Kurokawa & Nakase, 2020). Son 4 los factores señalados como los principales desencadenantes del desarrollo del acné:

1. **Aumento de la producción de sebo** como consecuencia de una estimulación excesiva de las hormonas androgénicas.
2. **Hiperqueratinización folicular** que conduce a comedones. Los queratinocitos que deberían expulsarse a la luz de forma individual, no se desprenden como deberían produciéndose una acumulación de corneocitos descamados anormales en el folículo sebáceo conduciendo a un fenómeno llamado comedogénesis.
3. **Colonización** folicular por *Cutibacterium acnes* (anteriormente *Propionibacterium acnes*). *C. acnes* es una bacteria anaerobia grampositiva que forma parte de la microbiota normal de la piel y reside de forma predominante en las unidades pilosebáceas. Revisiones recientes dudan de la evidencia de que la colonización de *C. acnes* sea un factor desencadenante del acné y plantean que la disbiosis de la microbiota de la piel y genes virulentos alterados dentro de estos subtipos bacterianos sean realmente el factor desencadenante de la enfermedad (Dr, 2017; Dréno, Pécastaings, et al., 2018).
4. **Respuesta inflamatoria anormal** que involucra respuestas inmunes innatas y adaptativas. Las familias de genes involucrados tanto en la presencia del acné como en su gravedad incluyen el factor proinflamatorio de necrosis tumoral (TNF), la familia de genes interleucina al igual que sus antagonistas y receptores asociados (IL), así como los genes CYP del citocromo P450 (Heng et al., 2021).

El microcomedón se considera la lesión inicial, resultado de la obstrucción de los folículos sebáceos debido al exceso de grasa y descamación anormal de corneocitos. De esta forma, se producen lesiones no inflamatorias y una vez la inflamación ha comenzado, aparecen los mediadores de la inflamación provocando lesiones inflamatorias (Calzada, n.d.). En la Tabla 1 se describen las diferentes lesiones provocadas por la enfermedad acneiforme.

Tabla 1

Tipos de lesiones elementales en el acné modificado (Calzada, n.d.)

LESIONES NO INFLAMATORIAS

1. Comedones o espinillas

Abiertos o puntos negros // Cerrados o puntos blancos

LESIONES INFLAMATORIAS

1. Superficiales

Pápulas eritematosas // Pústulas

2. Profundas

Nódulos // Quistes // Abscesos

Simultáneamente, cabe destacar que estos cuatro factores mencionados, no son los únicos responsables de la enfermedad. El exposoma del acné se define como la suma de todos los factores ambientales que influyen en la aparición, duración y gravedad del acné (Dréno et al., 2018). Dichos factores son responsables de la respuesta que cada paciente presenta a los tratamientos al interactuar con la barrera cutánea, la glándula sebácea, la inmunidad innata y la microbiota cutánea.

Por un lado, ciertos alimentos son considerados un factor contribuyente al desarrollo de la enfermedad, resaltando los productos lácteos y alimentos con un índice glucémico elevado ya que estimulan la producción de insulina y del factor de crecimiento similar a insulina (IGF-1) interactuando con la glándula sebácea y aumentando su tamaño (di Landro et al., 2012; George et al., 2008). Por otro lado, ciertos medicamentos como corticosteroides, halógenos, isoniazida, litio, vitamina B12, inmunosupresores y ciertos agentes anticancerígenos y radioterapia tienen entre sus efectos o reacciones adversas la aparición de erupciones acneiformes (Dréno, Bettoli, et al., 2018).

Así mismo, cosméticos agresivos con un pH elevado que modifiquen la barrera cutánea, productos comedogénicos como aceites o bases grasas contribuyen al desarrollo del acné. De igual forma, la acción mecánica que se realiza al frotar o usar dispositivos electrónicos en nuestra piel puede desencadenar un brote de acné ya que se forma una película lipídica diferente con una modificación de la microbiota asociada (Dreno et al., 2015). Por último, mencionamos las radiaciones ultravioleta y los contaminantes externos como posibles contribuyentes al desarrollo de la enfermedad.

Sobre las bases de las ideas expuestas, resulta fundamental hacer una clasificación de la enfermedad inflamatoria que se viene describiendo con anterioridad. *The global Alliance scale*, la *European guideline* y la Escala de Leeds son sistemas destacados de clasificación del acné (O'Brien et al., 2009). Debido a la gran variedad de escalas de clasificación surge la necesidad de contar con un sistema común, estandarizado y reproducible. El sistema de clasificación mostrado en la Tabla 2 desarrollado por Dréno et al. (2011), además de ser el más utilizado, cuenta con fotografías asociadas que refuerzan la clasificación.

Tabla 2

Criterios modificados de Dreno et al. para la clasificación del acné en función de la gravedad (Dréno et al., 2011)

CATEGORIA	GRAVEDAD	TIPO DE LESIONES
0	Episódica ocasional	Pigmentación residual y eritema.
1	Episódica frecuente	Algunos comedones abiertos y/o cerrados y algunas pápulas.
2	Leve	Menos de la mitad de la cara está involucrada. Algunos pocos comedones abiertos o cerrados, pápulas y pústulas.
3	Moderado	Más de la mitad de la cara está involucrada: gran cantidad de pápulas, pústulas y comedones abiertos y/o cerrados. Podemos observar un único nódulo.
4	Severo	Toda la cara se ve involucrada, cubierta de muchas pápulas, pústulas, comedones abiertos y cerrados. Nódulos aislados.
5	Muy severo	Acné inflamatorio muy grave que cubre toda la cara con la presencia de nódulos.

El tratamiento del acné puede resultar exitoso al utilizar un enfoque múltiple cuando se apunta a los mecanismos subyacentes. De esta forma y atendiendo a las diferentes casuísticas del acné, resulta fundamental emplear diferentes fármacos de manera complementaria en el tratamiento del acné ya que la patología que venimos describiendo se origina como consecuencia de un cómputo de factores. A continuación, se describen los principales tratamientos disponibles en el mercado y futuras líneas de tratamiento:

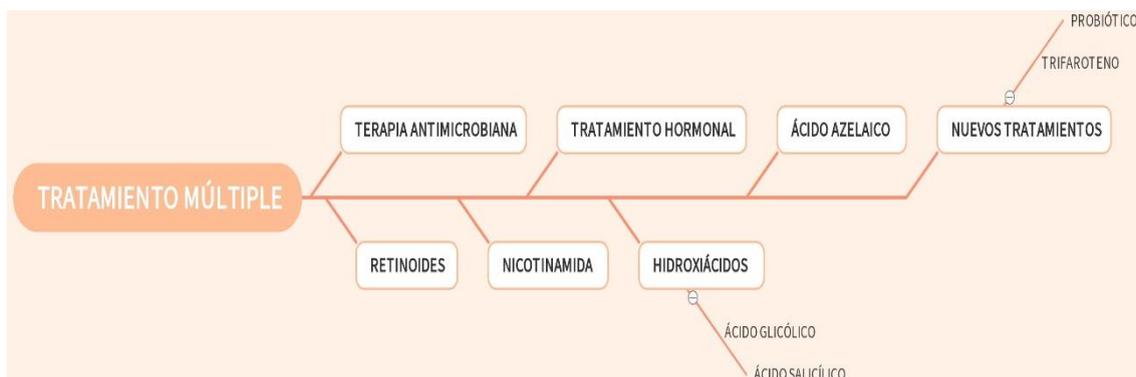


Figura 1

Esquema de tratamiento múltiple contra el acné (Elaboración propia)

3. OBJETIVOS

a. OBJETIVO PRINCIPAL

Describir el tratamiento farmacológico contra el acné y analizar los diferentes principios activos que existen en el mercado.

b. OBJETIVO SECUNDARIO

Mencionar y detallar la línea de nuevos tratamientos aprobados o en investigación contra el acné vulgar.

4. METODOLOGÍA DEL TRABAJO

La información necesaria para la elaboración de esta revisión bibliográfica a fin de conseguir desarrollar los objetivos marcados ha sido obtenida de bases de datos científicas haciendo una búsqueda exhaustiva de artículos, guías, revisiones e informes. La obtención de información se realizó a través de 3 bases de datos científicas: PUBMED, NLM (*National Library of Medicine* de Estados Unidos) y MEDLINE. En primer lugar, se identificaron los términos de búsqueda que más se ajustaban al tema en cuestión, minimizando el tiempo de búsqueda y dando lugar a búsquedas recientes y de calidad. Para ello, el algoritmo de búsqueda se basó en la utilización del operador booleano AND. Además, se seleccionó la opción que permite retornar únicamente artículos en los que se tiene acceso al texto completo. A la vez, el idioma seleccionado fue español e inglés de forma indistinta. Por último, para que las búsquedas fueran lo más actualizadas posibles, se restringieron a los últimos 10 años.

Palabras clave: acne, fisiopathology, isotretinoin, microbiome, retinoids, depression, antibiotics, adverse effects, classification, hormone, nicotinamide, CYP, treatment, benzoyl peroxide, salicylic acid, trifarotene, probiotics.

De igual importancia, para la comprensión del tema en cuestión mediante la introducción del término “ACNÉ”, se realizó una búsqueda de podcasts en la aplicación SPOTIFY donde profesionales sanitarios y dermatólogos de forma abierta y divulgativa analizaban y abordaban la patología dando un conocimiento general acerca de la misma.

Tras eliminar los resultados duplicados y desechando retribuciones que no fueron de interés para este trabajo, se seleccionaron 55 artículos diferentes. Finalmente, la búsqueda terminó el 08 de junio de 2022.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

a. TRATAMIENTO HABITUAL

TERAPIA ANTIMICROBIANA

El tratamiento del acné al ser un proceso inflamatorio y dependiente en parte de la colonización bacteriana es tratado de forma eficaz con una gran variedad de antibióticos tanto tópicos como sistémicos. Aunque la sobreabundancia de *C. acnes* no es el motivo último de la patología, los antibióticos han sido durante mucho tiempo, un punto clave, usándose incluso en monoterapia. Cabe mencionar que el tratamiento se encuentra condicionado por la resistencia a antibióticos que ha resultado ser una amenaza a nivel mundial. La escasez de nuevos agentes antimicrobianos contribuye, además, a la gravedad de la situación actual (Canavan et al., 2016). La búsqueda de alternativas sostenibles al uso de antibióticos es por lo tanto, un objetivo prioritario.

Son varios los postulados que Gollnick et al. (2003) recogen en “La alianza global para mejorar los resultados del acné” que citamos a continuación:

- Los antibióticos tópicos y orales no deben utilizarse en monoterapia. Su elección se realizará en función de la severidad, presencia o ausencia de lesiones inflamatorias. El tratamiento conjunto con peróxido de benzoilo mejora las lesiones inflamatorias, reduce la aparición de resistencia bacteriana a *C.acnes* y la aparición de efectos adversos.
- Los retinoides tópicos deberían combinarse con tratamiento antibiótico ya que se traduce en un aumento de la eficacia, reducción del tiempo de tratamiento y reducción de la resistencia a antibióticos.
- El tratamiento antibiótico es bien tolerado salvo en raras ocasiones como en el caso de la minociclina.
- La duración mínima del tratamiento antimicrobiano es de 6 a 8 semanas. Si existe una recaída y el paciente debe de volver a tratarse, usar el mismo antibiótico.

En primer lugar, la eritromicina y las tetraciclinas administradas de forma sistémica están indicadas para el tratamiento del acné inflamatorio moderado-severo como arsenal terapéutico de primera línea. Por otro lado, la combinación sulfametoxazol/trimetoprim se considera terapia de segunda línea indicada únicamente en casos de resistencia a los dos primeros agentes mencionados con anterioridad.

Las tetraciclinas de segunda generación, como la minociclina o la doxiciclina, producen una reducción de las lesiones de forma más rápida que las tetraciclinas de primera generación, pero con un mayor porcentaje de reacciones adversas. Una vez que dichas lesiones desaparecen o son menores, se debe introducir un antibiótico tópico para evitar la remisión. De forma general, las reacciones adversas no son frecuentes aunque destacamos síntomas gastrointestinales en el tratamiento con eritromicina (prevalencia del 30%, dependiente de dosis). Las tetraciclinas por su parte tienen la capacidad de atravesar la placenta, acumulándose en el tejido óseo y dental del feto, luego no deben administrarse a mujeres embarazadas.

En segundo lugar, los antibióticos tópicos aunque actúan de forma más lenta son una terapia muy importante en el tratamiento del acné destacando la eritromicina y clindamicina (concentraciones oscilan entre 1% y 4% con o sin la adición de zinc) y descartando el uso de tetraciclinas. No deben usarse en monoterapia debido a la elevada probabilidad de desarrollar resistencia microbiana. Si después de 6 a 8 semanas no ha habido una clara mejoría, se debe de suspender el tratamiento. Los efectos adversos son generalmente menores destacando eritema, picor y piel seca o deshidratada.

De la misma manera, el tratamiento con peróxido de benzoilo ya sea en solitario o en combinación, se considera el tratamiento tópico estándar para pacientes con acné pápulo pustular de leve a moderado durante periodos de 5 a 7 semanas. El efecto antimicrobiano asociado es atribuido a su poder antioxidante sobre la bacteria anaerobia *C.acnes*. Decker et al. (1989) afirman que tanto el carácter lipofílico del peróxido de benzoilo, capaz de concentrarse en las glándulas sebáceas, como su capacidad para solubilizarse en mezclas lipófilas, hacen de este producto un potente agente bactericida, comedolítico y antiinflamatorio. Las concentraciones suelen oscilar entre un 2% - 5% pudiendo llegar a concentraciones del 10%. Estas últimas, además de no mostrar resultados clínicamente significativos de mejora en comparación con concentraciones menores, están ligadas a un mayor número de efectos adversos. El peróxido de benzoilo se encuentra disponible en una gran variedad de formas farmacéuticas sin mostrar superioridad en la eficacia del tratamiento ninguna de las opciones disponibles (Gamble et al., 2012).

Un ensayo clínico abierto, aleatorizado, multicéntrico, de fase III afirma que los efectos adversos más comunes asociados a la toma de peróxido de benzoilo son la fotosensibilidad, sequedad de la piel, inflamación y eritema del párpado, urticaria e

irritación en el sitio de aplicación. Estos efectos adversos se resolvieron de forma espontánea o tras la aplicación de cremas hidratantes, bálsamos reparadores o esteroides tópicos (Kawashima et al., 2017).

ISOTRETINOINA

La isotretinoína es un retinoide oral derivado de la vitamina A, utilizado en el tratamiento del acné nodular y del acné moderado o severo que no responde a tratamientos tópicos o de primera línea. Es comúnmente utilizado por dermatólogos en pacientes mayores de 12 años por su elevada eficacia y efectividad (Layton, 2009).

El mecanismo de acción del medicamento resulta en una reducción del tamaño glandular y de la secreción sebácea, inhibe el crecimiento de *C. acnes*, la formación de comedones nuevos y normaliza la queratinización folicular alterada. La isotretinoína actúa como un profármaco, dando lugar a ácido trans-retinoico (ATRA) en el citoplasma de las células para luego ser transportado al núcleo. Una vez en el núcleo se une a los receptores retinoicos nucleares (RAR y RXR) con isoformas alfa, beta y gamma (Balak, 2018).

Según afirma Leyden et al. (1986) existe una reducción de sebo del 84,6% después de un tratamiento de 5 meses con isotretinoína que tiende a aumentar de nuevo sobre la semana 8 postratamiento (Strauss & Stranieri, 1982). El porcentaje de remisión depende de forma directamente proporcional con la dosis administrada siendo el sexo, edad, y severidad de la enfermedad otros factores a tener en cuenta. De hecho, jóvenes de sexo masculino con acné en el tronco, espalda, nuca y muslos son más propensos a retratamiento con isotretinoína. Por otro lado, en mujeres que no responden a tratamiento debe ser descartada la presencia del síndrome de ovario poliquístico (SOP).

La isotretinoína se administra de forma oral, con resultados clínicamente visibles de 1 a 2 meses después del comienzo de la terapia. En general, dosis inferiores a 1 mg/kg/día son las más habituales aunque estos valores pueden oscilar entre 0,5 y 2 mg/kg/día, ajustándose de acuerdo con la respuesta clínica, la presencia o ausencia de efectos secundarios y la necesidad de retratamiento en pacientes con dosis más bajas (el 42% de los pacientes sufren recaídas con dosis de 0,1 mg/kg/día en comparación con dosis más elevadas (DiGiovanna, 2001)). La isotretinoína presenta una vida media de 22 horas y su biodisponibilidad es del 25%. Estudios farmacocinéticos afirman que la absorción del

fármaco aumenta hasta el doble cuando se toma junto con, o después de una comida en comparación con el ayuno (COLBURN et al., 1983).

Puede existir un periodo ventana de 1 a 3 meses hasta que exista un beneficio clínico visible (DiGiovanna, 2001). La presencia de macrocomedones en un 70% de los casos es la razón de una respuesta lenta a la isotretinoína luego la identificación y posterior tratamiento de ellos es imprescindible antes del inicio de la terapia (Layton, 2009). El 30% restante, se puede atribuir a una mala absorción, diferente sensibilidad al receptor, colonización por *S. aureus*, pacientes con acné muy severo, brotes tempranos y/o a la presencia de hiperandrogenismo.

Si los macrocomedones no son la causa de una respuesta lenta y deficiente, se debe inspeccionar la dosis. Si además, después del comienzo con isotretinoína el paciente experimenta un brote bien documentado, se recomienda la combinación con eritromicina o trimetoprim excluyendo a las tetraciclinas debido a un aumento del riesgo de hipertensión intracraneal. Por otro lado, si el paciente presenta un acné de tipo inflamatorio, la adición de esteroides orales con una reducción de la dosis de isotretinoína puede ser beneficiosa (de 0.5 a 1.0 mg /kg/día durante 2-3 semanas) (Layton, 2009).

La apariencia física de los pacientes que toman isotretinoína suele estar distorsionada a pesar de la elevada efectividad del tratamiento. Ciertos estudios concluyen que la toma del retinoide viene acompañada de la aparición de cuadros depresivos, contradiciendo a otros, que afirman que la mejoría del aspecto físico hace que los cuadros depresivos desaparezcan (Hetzen et al., 1983; Kaymak et al., 2006). Por último, los efectos adversos más destacados de la isotretinoína (teratogenicidad, efectos secundarios cutáneos y anomalías de laboratorio) hacen que la adherencia al tratamiento se vea afectada:

Teratogenicidad

La teratogenicidad es el efecto secundario, no dependiente de dosis, más importante en mujeres en edad fértil, produciendo malformaciones importantes en el feto (defectos craneofaciales, cardíacos, tímicos y del sistema nervioso central (Lammer et al., 1985)), además de parto prematuro o aborto espontáneo.

El uso de anticonceptivos debe comenzar un mes antes del inicio de la toma del retinoide, prevaleciendo durante todo el tratamiento hasta un mes después de suspenderse (Bettoli et al., 2019). En consecuencia, se han implementado programas de prevención del

embarazo que han sido exitosos aunque no de forma integral ya que los embarazos no planificados durante el tratamiento siguen ocurriendo. De hecho, un estudio poblacional de cohortes realizado en los Países Bajos en más de 200.000 embarazadas, afirma que un 60% de las mujeres expuestas a isotretinoína estaban embarazadas en el momento de la prescripción no siendo por lo tanto, un criterio excluyente (Zomerdijs et al., 2014).

La Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2003, implementó un programa de prevención de embarazo, de carácter obligatorio, para todo producto que contuviese isotretinoína. Dicho programa afirma que una forma de anticoncepción es obligatoria y dos son recomendables, incluido un método barrera durante la toma del retinoide. Además, recomienda la realización de pruebas de embarazo antes de la prescripción, durante y 5 semanas después de la interrupción del tratamiento.

Efectos secundarios cutáneos

La sequedad y descamación de la piel, ojos y mucosas y la epistaxis o sangrado nasal son efectos adversos frecuentes en pacientes con tratamiento retinoico debido al efecto supresor de la producción de sebo, ocurriendo en dos tercios de los pacientes sometidos a tratamiento con isotretinoína. Tanto es así, que la ausencia de los mismos puede indicar una dosis inadecuada e incluso inferior a la recomendada. Según afirma Brelsford & Beute (2008) una división de la dosis en dos tomas puede reducir los efectos adversos asociados. Como observamos en la Figura 2, la queilitis o sequedad de los labios, puede variar desde xerosis simple hasta fisuras dolorosas. Esta piel seca y descamativa es mayoritaria donde las glándulas sebáceas son más abundantes en número, siendo la cara, el pecho y la espalda los lugares más comunes (Brelsford & Beute, 2008).



Figura 2

Efectos secundarios cutáneos asociados al uso de isotretinoína (Bettoli et al., 2019).

Un estudio experimental, controlado doble ciego, revela que el uso concomitante de vitamina E tiene un efecto protector, mejorando los efectos secundarios, cuando se administra junto con dosis elevadas de isotretinoína (3mg/kg/día). Sin embargo, este efecto protector no se observa cuando es administrado con dosis bajas (1 mg/kg/día) de isotretinoína (Strauss et al., 2000).

Anomalías de laboratorio

Los niveles de colesterol LDL, triglicéridos (TG), creatinina fosfoquinasa (CPK) y transaminasas pueden aumentar durante el tratamiento con isotretinoína. Sin embargo, tal y como se concluye en un metaanálisis realizado por S. Y. Lee et al. (2016) el cambio que se produce en estos valores no es un criterio excluyente que obligue a suspender la terapia ya que es transitorio, reversible y por lo general, dependiente de la dosis. De hecho, en un análisis poblacional recogido por Bauer et al. (2016) en el que participaron 13.772 pacientes, el 44% experimentó cambios en sus niveles de triglicéridos y el 31% cambios en los niveles de colesterol. Sin embargo, solo el 1,5% de los 1292 pacientes estudiados experimentaron cambios que suponían una elevación de TG superior a los 400mg requiriendo ninguno una interrupción del tratamiento (Alcalay et al., 2001). De esta forma, como el porcentaje de pacientes con estas anomalías no era elevado, se concluye que el control no debería ser tan exhaustivo, contradiciendo las recomendaciones de la UE que afirman que se deben comprobar los valores hepáticos antes del tratamiento, 1 mes después del inicio del mismo y, posteriormente, en intervalos de 3 meses.

RETINOIDES TÓPICOS

El beneficio de la terapia con retinoides en el tratamiento del acné es bien conocido siendo los retinoides tópicos más estudiados la tretinoína y el adapaleno. El efecto biológico de su eficacia radica en los receptores RAR y RXR pertenecientes a la superfamilia de receptores nucleares hormonales, proteínas compuestas por varios dominios de los que diferenciamos, un dominio de unión al ADN, y por otro lado, un dominio de unión al ligando C-terminal, que actúan como factores de transcripción dependientes de ligando. Una vez que el ligando/retinoide se une, se forma un heterodímero con el receptor retinoide RXR responsable de regular la expresión génica (le Maire et al., 2019). El mecanismo de acción de los retinoides afecta a la proliferación y diferenciación celular revirtiendo la descamación anormal que se produce durante el recambio epitelial. Además, se crea un microclima aeróbico que favorece la penetración de otros tratamientos tópicos cuando se administra de forma concomitante. La actividad antiinflamatoria también es notable en este grupo de medicamentos (Thielitz et al., 2006).

En Europa, el adapaleno y la tretinoína tópica son los medicamentos prescritos más comunes sin incluir al tazaroteno que ha sido aprobado más tarde por la EMA.

El adapaleno por su parte, mostró una mayor capacidad de inhibir la producción de

lipoxigenasa, leucotrienos y radicales libres de oxígeno comparado con la isotretinoína y la tretinoína. Asimismo, el adaptaleno 0,1% es el retinoide que ha demostrado mejores resultados en ensayos clínicos concluyendo que dicho medicamento resultaría el indicado para el tratamiento de mantenimiento una vez finalizado el tratamiento antibiótico (sistémico/tópico) siendo útil también en el tratamiento de la hiperpigmentación postinflamatoria (HPI) sobre todo en fototipos oscuros de piel (IV y V) que son más propensos a producir melanina en exceso (Thielitz et al., 2006).

Los efectos adversos de los retinoides tópicos son similares a los presentados con la toma de isotretinoína. Por ello, las últimas formulaciones incluyen sistemas que liberan de forma controlada y progresiva el principio activo, mediante la introducción de microesferas poliméricas que atrapan el agente. El adaptaleno, por su lado, aunque produce el mismo tipo de reacciones adversas, lo hace de forma menos severa y frecuente que cuando se compara con la isotretinoína/tretinoína (Thielitz et al., 2006).

TRATAMIENTO HORMONAL

Según Carmina et al., (2022) el aumento en la producción de andrógenos produce alteraciones del sebo participando de forma directa en la patogénesis del acné adulto. La testosterona es el andrógeno circulante más abundante que es convertido a dihidrotestosterona (DHT) mediante la acción de la enzima 5- α reductasa. La enzima 5- α reductasa presenta 3 isoformas siendo la tipo I la que se encuentra presente en sebocitos, queratinocitos y fibroblastos. La unidad pilosebácea cuenta con muchas otras enzimas involucradas en la síntesis y el metabolismo de andrógenos. De hecho, la expresión de receptores de andrógenos, estrógenos (subtipo α mayoritariamente) y progesterona (subtipo β mayoritariamente) ha sido ampliamente demostrada en la glándula sebácea. La distribución de los receptores androgénicos es bien diferenciada, siendo la zona T facial la que mayor número de receptores androgénicos soporta en comparación con la zona U.

El SOP es un ejemplo clásico de desorden endocrino que se asocia de forma estrecha con la presencia de acné severo, acné tardío o persistente en mujeres que no responden a tratamientos convencionales y que además presentan otros signos de hiperandrogenismo como hirsutismo, pérdida de cabello, voz grave, etc. La etiología de este síndrome no es clara aunque según afirma Ju et al., (2017) la exposición temprana a andrógenos y la genética juegan un papel fundamental. En relación con esta última, estudios genómicos revelan la existencia de 16 *loci* involucrados en el desarrollo del SOP.

Del mismo modo, periodos de estrés intenso también pueden favorecer la aparición de brotes de acné observándose mayores concentraciones de glucocorticoides en orina. De hecho, un estudio ha reportado que en un 63% de mujeres en fase premenstrual, existe un incremento del 25% en el número de lesiones inflamatorias (George et al., 2008).

Diferenciamos 3 grupos de fármacos involucrados en la terapia hormonal del acné entre los que destacamos los anticonceptivos orales, los antagonistas de la aldosterona y los bloqueadores enzimáticos:

Anticonceptivos orales

Los anticonceptivos orales combinados están compuestos por un estrógeno y un gestágeno en su mayoría. El etinilestradiol es el estrógeno más utilizado mientras que como gestágeno, diferenciamos la progesterona y la drospiridona. Esta última, con resultados prometedores ya que reduce la retención de líquidos y la ganancia de peso asociada a la toma de anticonceptivos (George et al., 2008). Los estrógenos actúan inhibiendo la producción de andrógenos y suprimiendo la producción de sebo mientras que la progesterona juega un papel complicado debido a su habilidad para interactuar con los receptores androgénicos agravando el acné al igual que los signos y síntomas asociados (George et al., 2008). Brotes de acné premenstruales se han asociado con picos elevados de niveles de progesterona en contraposición con los niveles séricos de estrógenos que han resultado ser bajos (Ju et al., 2017). Tal y como afirma la Dr. Ana Molina en el *podcast* de Cristina Mitre titulado “Acné: como tratarlo de manera eficaz”, no todos los anticonceptivos prescritos son eficaces en el tratamiento de esta enfermedad inflamatoria, sino que su selección debe basarse de forma cuidadosa en la concentración de estrógenos y progesterona. En esta misma línea, un estudio realizado por Arowojolu et al. (2012) en el que participaron 2147 pacientes, afirma que los anticonceptivos orales combinados tendrían un efecto beneficioso para el acné mientras que el dispositivo intrauterino (DIU) de cobre tendría un efecto neutro. Por otro lado, los anticonceptivos orales que únicamente contienen progesterona, el implante de etonogestrel y la inyección de acetato de medroxiprogesterona (DMPA) tendrían un efecto negativo sobre el acné.

Antagonistas de la aldosterona

Aunque son varios los tratamientos utilizados que comparten el mismo mecanismo de acción, la espironolactona es el fármaco más diferenciado y reconocido para el

tratamiento del acné combinado con hirsutismo. La espironolactona inhibe la unión de DHT y testosterona al receptor androgénico disminuyendo la estimulación de sebo y mostrando una reducción clara del acné presentado según un estudio realizado por George et al. (2008). Los mecanismos de acción planteados, aunque aún en estudio, proponen la inhibición de las enzimas 17 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo II y 5 alfa-reductasa (George et al., 2008). Las dosis recomendadas oscilan entre 25 y 200 mg al día, pudiendo dividir la dosis en dos tomas.

Con respecto a los efectos adversos más importantes, diferenciamos la hiperkalemia y la feminización del feto masculino cuando la gestante se expone al tratamiento en periodo prenatal.

Bloqueadores enzimáticos

Se podría pensar que una inhibición de la enzima 5-alfareductasa tipo I reduciría de forma notable la producción de sebo por su capacidad de sintetizar DHT. Sin embargo, la evidencia muestra que dicha reducción aislada no muestra resultados de mejora clínicamente significativos para el acné (Kurokawa et al., 2021). Además, los fármacos inhibidores enzimáticos como la dutasterida son responsables de efectos adversos teratógenos luego no están recomendados en mujeres en edad fértil (George et al., 2008).

NICOTINAMIDA

La nicotinamida o niacinamida es una amida activa de la vitamina B3 cuya introducción en el mercado del tratamiento del acné se atribuye a los últimos años. Su mecanismo de acción resulta de la inhibición de la polimerasa I, enzima responsable de la reparación del ADN, que cuando se sobre expresa puede causar necrosis y disfunción celular conduciendo a apoptosis celular. La polimerasa I estimula la transcripción del factor nuclear kappa (NF- κ B) que participa en la respuesta inmune e inflamatoria teniendo un rol muy importante en la expresión de citoquinas, mediadores de la inflamación y moléculas de adhesión. De esta forma, la nicotinamida actúa como un potente agente antiinflamatorio inhibiendo la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad II (MHC-II), interleukina-12 (IL-12), interleukina I (IL-I), factor de necrosis tumoral (TNF- α) y molécula de adhesión intracelular (ICAM-1 o CD54). El efecto seboregulador de la niacinamida se debe a que el conducto que conecta la glándula sebácea con el orificio folicular se exfolia con un aumento del reflujo de sebo a la superficie y por consiguiente,

una disminución de la cantidad de sebo en el conducto folicular (Kaewsanit et al., 2021).

Un estudio multicéntrico afirma que preparaciones tópicas de nicotinamida al 4% redujeron el acné de forma global en un 82% comparado con un 68%, en el caso de la administración del gel de clindamicina al 1%. Aunque la diferencia no resulta significativa, revela la efectividad del producto en el tratamiento del acné (Namazi, 2007).

El beneficio de la utilización de la nicotinamida no es exclusivo en el tratamiento del acné sino que según afirma Namazi (2007) el tratamiento tópico puede ser utilizado para tratar otras patologías como la dermatitis atópica, rosácea e hiperpigmentación. Los productos en investigación que incluyen nicotinamida orientan sus hipótesis hacia la capacidad del agente de bloquear la transferencia de melanina del melanocito al queratinocito reduciendo la proliferación de células tras la exposición a rayos UVA y el consiguiente efecto protector en el desarrollo de la carcinogénesis.

ÁCIDO AZELAICO

El ácido azelaico es un ácido dicarboxílico que actúa sobre los principales desencadenantes del acné con propiedades antiinflamatorias, antimicrobianas, queratinolíticas e hipopigmentantes. Es seguro y efectivo en el tratamiento y mantenimiento de la enfermedad, pudiendo ser utilizado durante el embarazo (Sieber & Hegel, 2013). El ácido azelaico (AA) es capaz de inhibir factores proinflamatorios como las interleukinas inducidas por rayos UVB (IL-1 β , IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) eliminando además, especies reactivas de oxígeno como radicales de hidroxilo (OH) y aniones superóxido liberados por neutrófilos.

Concentraciones de AA al 20% en crema resultan efectivas después de 1-2 meses de tratamiento reduciendo el número de bacterias grampositivas y gramnegativas tanto en la superficie de la piel como en el folículo sebáceo. Debido al auge de bacterias resistentes al tratamiento antibiótico en pacientes con acné, el ácido azelaico es una alternativa utilizada tanto de forma concomitante junto con otros principios activos, como secuencial. La actividad antimicrobiana de este agente radica en un cambio intracelular dependiente de pH cuando el AA es transportado al citoplasma bacteriano vía membrana plasmática. Según afirma Sieber & Hegel (2013) una reducción de pH de 6 a 4 produce a su vez, una reducción del metabolismo bacteriano de *C.acnes*.

Asimismo, el AA es un agente queratinolítico que actúa en las fases terminales de la diferenciación de células de la epidermis produciendo una reducción del número y tamaño de la queratohialina, estructura proteica localizada en los gránulos citoplasmáticos de los queratinocitos del estrato granuloso de la epidermis. Un estudio en pacientes con acné leve-moderado muestra una reducción del 87% en el número de comedones después de un tratamiento de 45 días con AA al 20% (Sieber & Hegel, 2013).

Los últimos avances en formulación muestran una mayor efectividad en la presentación del gel al 15% que la crema al 20% debido a una penetración más alta siendo la absorción el elemento limitante. Además, la falta de fotosensibilidad del ácido azelaico otorga una ventaja considerable frente a otros tratamientos tópicos utilizados contra el acné.

ÁCIDOS ALFA Y BETA HIDROXIÁCIDOS

ÁCIDO GLICÓLICO

Los alfa-hidroxiácidos y en especial, el ácido glicólico, son un grupo de ácidos orgánicos utilizados en el tratamiento de diversas afecciones cutáneas. El ácido glicólico, con bajo peso molecular, penetra en la piel con facilidad. Tanto es así que las exfoliaciones con este agente tienen efectos antiinflamatorios, queratolíticos y antioxidantes disminuyendo de forma significativa el número de comedones, pápulas y pústulas. Sin embargo, el acné nódulo-quístico no responde bien a este tipo de terapia. El ácido glicólico se califica como un tratamiento complementario y no de primera línea contra el acné.

El mecanismo de acción resulta de la capacidad del α -hidroxiácido de disminuir la cohesión existente entre los corneocitos, interfiriendo con la formación de enlaces iónicos y causando descamación. La HPI, las cicatrices de acné y el aspecto general de la piel, mejoran tras la aplicación de una loción de ácido glicólico al 20%, 2 veces al día durante 3 meses. De forma paralela, se produce un aumento del porcentaje de ácido hialurónico presente en la dermis y la epidermis al igual que un aumento de la expresión génica de colágeno (Bernstein et al., 2001).

ÁCIDO SALICÍLICO

El ácido salicílico es un beta-hidroxiácido, lipófilo, utilizado en concentraciones que oscilan entre 0,5% y 5% presente en numerosos productos de venta libre (limpiadores, astringentes y lociones). Concentraciones elevadas forman parte de *peelings* químicos

mientras que concentraciones bajas pueden llegar a mostrar efectos terapéuticos poco visibles cuando se trata de pacientes con acné severo (Dréno et al., 2020).

La introducción del ácido salicílico en la terapia contra el acné puede resultar interesante debido a su mecanismo de acción, capaz de promover la descamación individual de los corneocitos, exfoliando la piel y consiguiendo un efecto positivo sobre lesiones inflamatorias y comedones abiertos. Afina la capa córnea y es un renovador de la piel mejorando el aspecto de pieles acneicas con actividad comedolítica moderada.

b. NUEVAS LÍNEAS DE TRATAMIENTO

Por lo que a los probióticos se refiere, el beneficio de su utilización se relaciona con la capacidad de inhibir patógenos produciendo sustancias antimicrobianas. Además, su actuación como inmunomodulador, sitúa a estos productos como dianas de tratamiento contra el acné. El trifaroteno por su lado, ha demostrado resultados prometedores en seguridad, eficacia y tolerabilidad en comparación con los retinoides existentes luego resulta imprescindible mencionar los resultados de los estudios publicados en este trabajo.

MICROBIOMA Y PROBIÓTICOS

Primero, es necesario definir el término microbioma que hace referencia a la totalidad de microorganismos presentes en un lugar determinado, en este caso la piel, órgano más extenso del cuerpo humano y la primera barrera protectora (Y. B. Lee et al., 2019).

Como se menciona con anterioridad, la colonización de la piel por la especie *Cutibacterium acnes* está presente en pacientes con acné. Sin embargo, su papel en el acné no es claro ya que es omnipresente en áreas sebáceas de pacientes sanos. De hecho, es un comensal importante, imprescindible para evitar la colonización de patógenos mediante la hidrólisis de triglicéridos y la liberación de ácidos grasos, que son los responsables del pH ácido presente en las capas más superficiales de la piel (O'Neill & Gallo, 2018). Existen diferentes teorías acerca de su rol en la fisiopatología del acné:

Por un lado, se cree que la disbiosis de microorganismos de la piel es la causante o el agravante del acné. Por otro lado, se plantea la existencia de diferencias genéticas entre cepas de *C.acnes* de individuos sanos y enfermos, estando presente en los últimos genes de virulencia adicionales. Para llegar a esta conclusión, la secuenciación del ARN ribosómico ha resultado fundamental proporcionando a su vez potenciales nuevas dianas

de tratamiento (Chilicka et al., 2022). Igualmente, se afirma que cepas relacionadas con el acné generan más porfirina, responsable de causar inflamación en los queratinocitos (Schaller et al., 2005). Finalmente, la microbiota intestinal se relacionada directamente con la presencia de lesiones de acné habiendo diferencias en su composición entre los individuos afectados y sanos. Además, el estrés influye en la microbiota intestinal, conduciendo a estados de inflamación de la piel que llevan a brotes de acné.

Probióticos tópicos

Los probióticos se definen como "microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio para la salud del huésped" (Chilicka et al., 2022). Aunque existe regulación para los probióticos orales, no existe para aquellas formulaciones que se aplican de forma tópica. De hecho, la FDA (*Food and Drug Administration*) no ha aprobado aún formulaciones de probióticos tópicos, demostrando la necesidad de mejorar la regulación de estos productos (França, 2021).

Las cepas de *Bacillus subtilis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactococcus lactis* y *Lactobacillus plantarum* son las más comunes en preparaciones cosméticas aportando hidratación, eliminación de patógenos desfavorables y metabolitos tóxicos y la restauración de la homeostasia del sistema inmune disminuyendo la liberación de citoquinas.

Estudios controlados han demostrado que cuando *Streptococcus thermophilus* es administrado en crema durante 7 días, los niveles de ceramidas aumentan. Esto resulta beneficioso ya que en pacientes con acné, el nivel de esfingolípidos es bajo. La aplicación de fitoesfingosina al 0,2%, presenta actividad antimicrobiana contra *C. acnes* reduciendo la cantidad de pápulas y pústulas en un 89% (Bowe & Logan, 2011). Por otro lado, Kang et al. (2009) afirmaron que la aplicación de *Enterococcus faecalis* en loción redujo las pápulas/pústulas de pacientes con acné leve-moderado al actuar como una barrera protectora.

Los efectos adversos asociados con la administración externa de probióticos tópicos aún no se han esclarecido y se ha propuesto la aparición de reacciones alérgicas a ingredientes inactivos, bacteriemia y resistencia cruzada como posibles consecuencias a su administración. Además, no se puede afirmar que cada especie bacteriana actúe de la misma forma *in vitro* e *in vivo*. Al no demostrarse con suficiente claridad los beneficios

de su utilización, no se pueden usar de forma segura en el paciente (A. Lee et al., 2019).

Finalmente, aunque los probióticos tópicos son utilizados para mitigar patologías de la piel, se clasifican como productos cosméticos por la FDA los cuales no necesitan autorización previa a su comercialización. Por lo tanto, el uso de forma libre por parte del consumidor es preocupante (A. Lee et al., 2019).

TRIFAROTENO

El trifaroteno, es un retinoide tópico de cuarta generación aprobado por la FDA y la EMA en 2019 y 2020 respectivamente, siendo el único estudiado y recomendado para el acné facial y troncal. La particularidad que presenta este fármaco es su capacidad de unirse de forma selectiva al receptor RAR-gamma que a su vez es el predominante en la epidermis, ejerciendo una actividad muy baja sobre el resto de los receptores (RAR-alfa y RAR-beta), específicamente 65 y 16 veces menos respectivamente. A pesar de los resultados prometedores, el coste un factor limitante pudiendo influir de manera directa en la escasa utilización del mismo en la práctica clínica (Aubert et al., 2018; J. Tan et al., 2019a).

El estudio de las moléculas de ARN o transcriptómica afirma que el trifaroteno, aparte de intervenir en todos los procesos anteriormente atribuidos a los retinoides, también interviene en nuevas vías no asociadas a este tipo de fármacos:

1. Adhesión celular. Debilita a los hemidesmosomas, estructuras de unión celular, responsables de conectar las células epiteliales a la membrana basal permitiendo la migración de queratinocitos y la comedolisis (Brumfiel et al., 2021).
2. Hidratación de la piel. El trifaroteno mejora la hidratación cutánea regulando al alza la producción de la proteína acuaporina-3 (Brumfiel et al., 2021).
3. Proteólisis. El trifaroteno es un producto eficaz contra el envejecimiento ya que evita la degradación de colágeno y la elastina a través de las metaloproteinas (Brumfiel et al., 2021).

Farmacocinética

En un estudio preclínico, el trifaroteno demostró que a pesar de ser metabolizado de forma rápida en los microsomas hepáticos con una vida media inferior a los 5 minutos, permanece estable en los queratinocitos humanos *ex vivo* durante más de 24 horas. Esta característica se traduce en una alta actividad cutánea y una baja concentración sistémica

comparado con otros retinoides tópicos (adaptaleno con vida media > 60 minutos). De esta forma, en el acné troncal, el trifaroteno es el retinoide indicado ya que se aplica en elevadas superficies de piel, minimizando la absorción sistémica (Brumfiel et al., 2021).

Los efectos adversos observados son generalmente cutáneos y se agravan con dosis crecientes. De nuevo, cabe destacar que debido a que los retinoides son teratógenos, es especialmente importante que no muestren interacción con anticonceptivos orales. Tras recibir una combinación de levonogestrel/etinilestradiol (LNG/EE) y trifaroteno 100 µg/g crema, los niveles plasmáticos de LNG/EE no se vieron afectados lo que lleva a sugerir que es un medicamento seguro en mujeres en edad fértil que a su vez estén recibiendo terapia anticonceptiva de manera concomitante.

Estudios pivotaes en fase III

Dos ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo, de 12 semanas denominados PERFECT 1 y PERFECT 2 fueron los primeros en examinar la eficacia y seguridad de la crema de trifaroteno 50 µg/g indicada para el acné vulgar. Entre los criterios de inclusión encontramos a pacientes de edades superiores a 9 años con acné facial y troncal moderado. Para evaluar las lesiones de la cara y el tronco, se estableció una escala de 5 puntos que va desde la puntuación 0 (claro); 1 (casi claro); 2 (moderado); 3 (severo) y 4 (grave) (J. Tan et al., 2019). La eficacia se determinó en función de 2 criterios: por un lado, se estableció una tasa de éxito que consiste en lograr una puntuación facial de 0 o 1. Por otro lado, se estableció como tasa de éxito un cambio de 2 grados desde el comienzo de la terapia, en el recuento de lesiones faciales tanto inflamatorias como no inflamatorias.

Un total de 2420 pacientes formaron parte del ensayo (1208 corresponden a PERFECT 1 y 1212 corresponden a PERFECT 2). La demografía y las características de los pacientes y de la enfermedad fueron similares en todos los grupos de tratamiento.

Los resultados muestran que el trifaroteno en el acné facial tuvo una tasa de éxito del 29,4% vs 19,5% (vehículo o placebo) en PERFECT 1 y una tasa de éxito del 42,3% vs 25,7% (vehículo) en PERFECT 2. En el acné troncal, el trifaroteno obtuvo una tasa de éxito del 35,7% vs 25% (vehículo) en PERFECT 1 y una tasa de éxito del 42,6% vs 29,9% (vehículo) en PERFECT 2. De esta forma, en ambos casos se redujo el número lesiones inflamatorias y no inflamatorias de forma significativa.

Con respecto a la tolerabilidad, por lo general, el trifaroteno fue mejor tolerado en el tronco que en la cara siendo los efectos adversos observados más frecuentes la irritación, la sequedad, el eritema y el ardor. Es importante destacar que la irritación obtuvo su punto más álgido en la semana 1 en la cara y en la semana 2-4 en el tronco, disminuyendo después de forma considerable. Anomalías de laboratorio no fueron observadas.

Direcciones futuras

La realización de estudios que comparen de forma directa la eficacia y tolerabilidad del trifaroteno con los retinoides de generaciones anteriores son necesarios para validar la superioridad del trifaroteno, poniendo de manifiesto los efectos comedolíticos y antipigmentantes que ya mostraron en la fase preclínica. A su vez, el estudio concomitante de trifaroteno 50 µg/g y doxiciclina oral que ya se encuentra en fase IV resulta esencial ya que en la práctica clínica, la monoterapia no es usualmente una opción muy recurrida.

Por otro lado, el estudio de dosis diferentes y formulaciones alternativas será importante de cara al futuro en pacientes con acné. Por último, el coste económico del trifaroteno es lo suficientemente elevado como para impedir su uso en una gran cantidad de pacientes. De forma ejemplificativa, 45 gr de crema de trifaroteno al 0,005% rondan los 575\$ comparado con 45 gr de tretinoína al 0,025% cuyo valor es de 56\$. Por ello, directrices futuras deben de poner el punto de mira en maneras sostenibles y comprometidas con el medio ambiente que resulten en costes menores (Brumfiel et al., 2021).

En definitiva, tanto el trifaroteno como la bacterioterapia muestran resultados prometedores señalando el camino hacia nuevas líneas de tratamiento. Por un lado, la selectividad del trifaroteno hace de este agente, un retinoide específico, con baja concentración sistémica y una menor incidencia de efectos adversos, útil en el acné troncal. Por otro lado, la aplicación de probióticos ha demostrado ser beneficiosa estando la microbiota de la piel relacionada de manera muy estrecha con la casuística del acné.

En la Figura 3, para otorgar al lector una visión global de lo descrito en este trabajo, se resumen los puntos clave del tratamiento contra el acné.

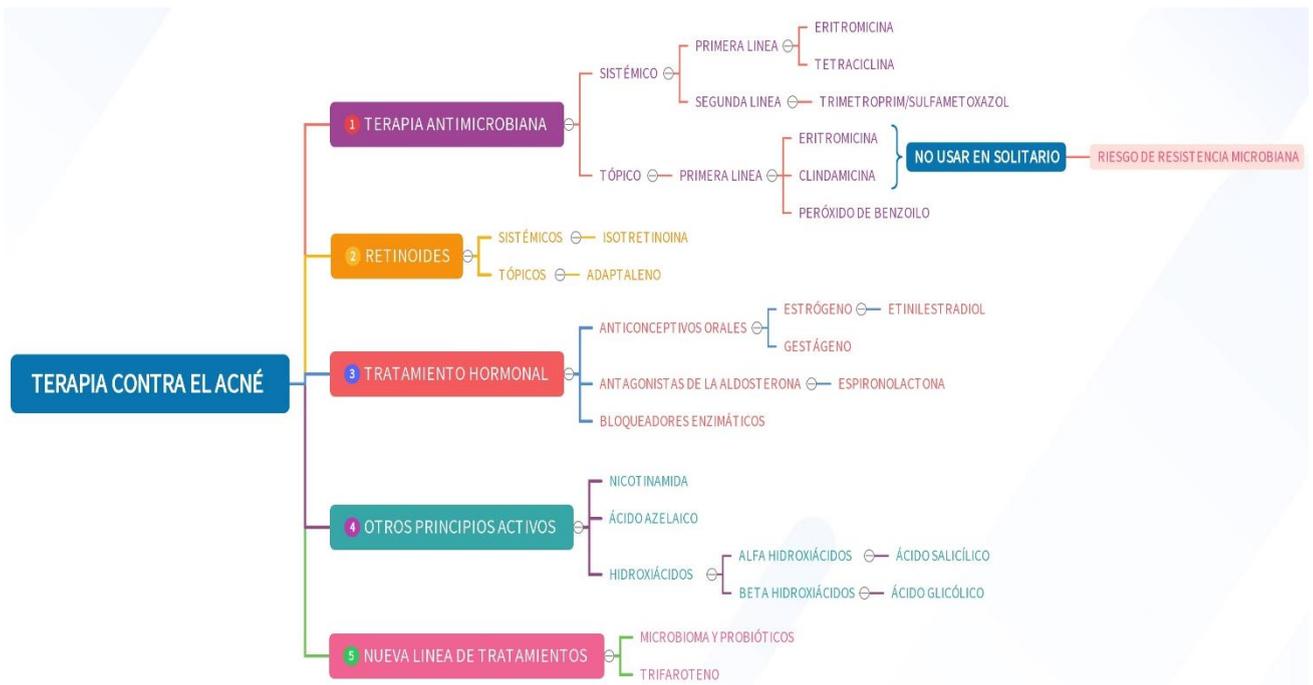


Figura 3.

Esquema de tratamiento farmacológico contra el acné (Elaboración propia)

6. CONCLUSIONES

1. El tratamiento farmacológico contra el acné se basa en una serie de principios activos utilizados de manera concomitante.
2. En el acné leve, destacamos el uso de peróxido de benzoilo o retinoides tópicos (antibiótico tópico si lesiones inflamatorias). En el acné moderado, consideramos la combinación de los PA anteriormente citados añadiendo el ácido azelaico y el tratamiento hormonal (si se considera oportuno). Por último, la isotretinoina y los antibióticos orales quedan reservados a un tipo de acné categorizado como severo.
3. El ácido glicólico, la nicotinamida y el ácido salicílico se consideran, de esta forma, tratamientos alternativos y complementarios a la terapia principal.
4. La selectividad del trifaroteno por el receptor gamma le confiere una ventaja frente al resto de retinoides, disminuyendo el número de reacciones adversas asociadas.
5. La utilización de probióticos muestra resultados clínicamente prometedores en pacientes con acné. Sin embargo, la falta de regulación y estudios basados en la evidencia hacen que su utilización sea aún un reto.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Alcalay, J., Landau, M., & Zucker, A. (2001). Analysis of laboratory data in acne patients treated with isotretinoin: Is there really a need to perform routine laboratory tests? *Journal of Dermatological Treatment*, 12(1), 9–12. <https://doi.org/10.1080/095466301750163509>
- Arowojolu, A. O., Gallo, M. F., Lopez, L. M., & Grimes, D. A. (2012). Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004425.PUB6>
- Aubert, J., Piwnica, D., Bertino, B., Blanchet-Réthoré, S., Carlván, I., Déret, S., Dreno, B., Gamboa, B., Jomard, A., Luzy, A. P., Mauvais, P., Mounier, C., Pascau, J., Pelisson, I., Portal, T., Rivier, M., Rossio, P., Thoreau, E., Vial, E., & Voegel, J. J. (2018). Nonclinical and human pharmacology of the potent and selective topical retinoic acid receptor- γ agonist trifarotene. *British Journal of Dermatology*, 179(2), 442–456. <https://doi.org/10.1111/BJD.16719>
- Balak, D. M. W. (2018). Topical trifarotene: a new retinoid. *The British Journal of Dermatology*, 179(2), 231–232. <https://doi.org/10.1111/BJD.16733>
- Bauer, L. B., Ornelas, J. N., Elston, D. M., & Alikhan, A. (2016). Isotretinoin: controversies, facts, and recommendations. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 9(11), 1435–1442. <https://doi.org/10.1080/17512433.2016.1213629>
- Bernstein, E. F., Lee, J., Brown, D. B., Yu, R., & van Scott, E. (2001). Glycolic acid treatment increases type I collagen mRNA and hyaluronic acid content of human skin. *Dermatologic Surgery*, 27(5), 429–433. <https://doi.org/10.1046/J.1524-4725.2001.00234.X>
- Bettoli, V., Guerra-Tapia, A., Herane, M. I., & Piquero-Martín, J. (2019). Challenges and Solutions in Oral Isotretinoin in Acne: Reflections on 35 Years of Experience. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*, 12, 943. <https://doi.org/10.2147/CCID.S234231>
- Bowe, W. P., & Logan, A. C. (2011). Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis - back to the future? *Gut Pathogens*, 3(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1757-4749-3-1>
- Brelsford, M., & Beute, T. C. (2008). Preventing and Managing the Side Effects of Isotretinoin. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 27(3), 197–206. <https://doi.org/10.1016/J.SDER.2008.07.002>

- Brumfiel, C. M., Patel, M. H., Bell, K. A., & Cardis, M. A. (2021a). Assessing the Safety and Efficacy of Trifarotene in the Treatment of Acne Vulgaris. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 17, 755. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S286953>
- Calzada, G. (n.d.). *Dermatología pediátrica: ¿qué hay de nuevo en el acné?* Retrieved March 23, 2022, from https://archivos.pap.es/files/1116-938-pdf/1_dermatologia_pediatica.pdf
- Canavan, T. N., Chen, E., & Elewski, B. E. (2016). Optimizing Non-Antibiotic Treatments for Patients with Acne: A Review. *Dermatology and Therapy*, 6(4), 555. <https://doi.org/10.1007/S13555-016-0138-1>
- Carmina, E., Dreno, B., Lucky, W. A., Agak, W. G., Dokras, A., Kim, J. J., Lobo, R. A., Tehrani, F. R., & Dumesic, D. (2022). Female Adult Acne and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. *Journal of the Endocrine Society*, 6(3), 1–11. <https://doi.org/10.1210/JENDSO/BVAC003>
- Chilicka, K., Dzieńdziora-Urbińska, I., Szyguła, R., Asanova, B., & Nowicka, D. (2022). Microbiome and Probiotics in Acne Vulgaris—A Narrative Review. *Life*, 12(3), 422. <https://doi.org/10.3390/LIFE12030422>
- COLBURN, W. A., GIBSON, D. M., WIENS, R. E., & HANIGAN, J. J. (1983). Food increases the bioavailability of isotretinoin. *Journal of Clinical Pharmacology*, 23(11–12), 534–539. <https://doi.org/10.1002/J.1552-4604.1983.TB01800.X>
- Decker, L. C., Deuel, D. M., & Sedlock, D. M. (1989). Role of lipids in augmenting the antibacterial activity of benzoyl peroxide against *Propionibacterium acnes*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 33(3), 326–330. <https://doi.org/10.1128/AAC.33.3.326>
- di Landro, A., Cazzaniga, S., Parazzini, F., Ingordo, V., Cusano, F., Atzori, L., Cutrì, F. T., Musumeci, M. L., Zinetti, C., Pezzarossa, E., Bettoli, V., Caproni, M., lo Scocco, G., Bonci, A., Bencini, P., & Naldi, L. (2012). Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate to severe acne in adolescents and young adults. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 67(6), 1129–1135. <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2012.02.018>
- DiGiovanna, J. J. (2001). Systemic retinoid therapy. *Dermatologic Clinics*, 19(1), 161–167. [https://doi.org/10.1016/S0733-8635\(05\)70237-0](https://doi.org/10.1016/S0733-8635(05)70237-0)
- Dr, B. (2017). *What is new in the pathophysiology of acne, an overview Conflicts of interest Funding sources*. <https://doi.org/10.1111/jdv.14374>
- Dréno, B., Araviiskaia, E., Kerob, D., Andriessen, A., Anfilova, M., Arenbergerova, M.,

- Forero Barrios, O. L., Bukvić Mokos, Z., Haedersdal, M., Hofmann, M. A., Khamaysi, Z., Kosmadaki, M., Lesiak, A., Roó, E., Zbranca-Toporas, A., Wiseman, M. C., Zimmo, S., Guerin, L., & Fabbrocini, G. (2020). Nonprescription acne vulgaris treatments: Their role in our treatment armamentarium—An international panel discussion. *Journal of Cosmetic Dermatology*, *19*(9), 2201. <https://doi.org/10.1111/JOCD.13497>
- Dréno, B., Bettoli, V., Araviiskaia, E., Sanchez Viera, M., & Bouloc, A. (2018a). The influence of exposome on acne. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, *32*(5), 812. <https://doi.org/10.1111/JDV.14820>
- Dreno, B., Bettoli, V., Perez, M., Bouloc, A., & Ochsendorf, F. (2015). Cutaneous lesions caused by mechanical injury. *European Journal of Dermatology : EJD*, *25*(2), 114–121. <https://doi.org/10.1684/EJD.2014.2502>
- Dréno, B., Pécastaings, S., Corvec, S., Veraldi, S., Khammari, A., & Roques, C. (2018). Cutibacterium acnes (Propionibacterium acnes) and acne vulgaris: a brief look at the latest updates. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*, *32 Suppl 2*, 5–14. <https://doi.org/10.1111/JDV.15043>
- Dréno, B., Poli, F., Pawin, H., Beylot, C., Faure, M., Chivot, M., Auffret, N., Moyse, D., Ballanger, F., & Revuz, J. (2011). Development and evaluation of a Global Acne Severity Scale (GEA Scale) suitable for France and Europe. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, *25*(1), 43–48. <https://doi.org/10.1111/J.1468-3083.2010.03685.X>
- França, K. (2021). Topical Probiotics in Dermatological Therapy and Skincare: A Concise Review. *Dermatology and Therapy*, *11*(1), 71. <https://doi.org/10.1007/S13555-020-00476-7>
- Gamble, R., Dunn, J., Dawson, A., Petersen, B., McLaughlin, L., Small, A., Kindle, S., & Dellavalle, R. P. (2012). Topical antimicrobial treatment of acne vulgaris: An evidence-based review. *American Journal of Clinical Dermatology*, *13*(3), 141–152. <https://doi.org/10.2165/11597880-000000000-00000>
- George, R., Clarke, S., & Thiboutot, D. (2008). *Hormonal Therapy for Acne*. <https://doi.org/10.1016/j.sder.2008.06.002>
- Gollnick, H., Cunliffe, W., Berson, D., Dreno, B., Finlay, A., Leyden, J. J., Shalita, A. R., Thiboutot, D., & Schwarz, T. (2003). Management of acne: A report from a global alliance to improve outcomes in acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *49*(1 SUPPL.). <https://doi.org/10.1067/MJD.2003.618>

- Heng, A. H. S., Say, Y. H., Sio, Y. Y., Ng, Y. T., & Chew, F. T. (2021). Gene variants associated with acne vulgaris presentation and severity: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medical Genomics*, *14*(1), 103. <https://doi.org/10.1186/S12920-021-00953-8>
- Hetzen, P. G., Carney, J. F., Walker, A. E., & Stewart, J. J. (1983). Depression--a side effect of 13-cis-retinoic acid therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, *9*(2), 278–279. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(83\)80154-6](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(83)80154-6)
- Ju, Q., Tao, T., Hu, T., Karadağ, A. S., Al-Khuzaei, S., & Chen, W. C. (2017). Sex hormones and acne. *Clinics in Dermatology*, *35*(2), 130–137. <https://doi.org/10.1016/J.CLINDERMATOL.2016.10.004>
- Kaewsanit, T., Chakkavittumrong, P., & Waranuch, N. (2021). Clinical Comparison of Topical 2.5% Benzoyl Peroxide plus 5% Niacinamide to 2.5% Benzoyl Peroxide Alone in the Treatment of Mild to Moderate Facial Acne Vulgaris. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*, *14*(6), 35. [/pmc/articles/PMC8594539/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3594539/)
- Kang, B. S., Seo, J. G., Lee, G. S., Kim, J. H., Kim, S. Y., Han, Y. W., Kang, H., Kim, H. O., Rhee, J. H., Chung, M. J., & Park, Y. M. (2009). Antimicrobial activity of enterocins from *Enterococcus faecalis* SL-5 against *Propionibacterium acnes*, the causative agent in acne vulgaris, and its therapeutic effect. *Journal of Microbiology (Seoul, Korea)*, *47*(1), 101–109. <https://doi.org/10.1007/S12275-008-0179-Y>
- Kawashima, M., Nagare, T., & Katsuramaki, T. (2017). Open-label, randomized, multicenter, phase III study to evaluate the safety and efficacy of benzoyl peroxide gel in long-term use in patients with acne vulgaris: A secondary publication. *The Journal of Dermatology*, *44*(6), 635. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.13741>
- Kaymak, Y., Kalay, M., Ilter, N., & Taner, E. (2006). Incidence of depression related to isotretinoin treatment in 100 ACNE vulgaris patients. *Psychological Reports*, *99*(3), 897–906. <https://doi.org/10.2466/PRO.99.3.897-906>
- Kurokawa, I., & Nakase, K. (2020). Recent advances in understanding and managing acne. *F1000Research*, *9*. <https://doi.org/10.12688/F1000RESEARCH.25588.1>
- Lammer, E. J., Chen, D. T., Hoar, R. M., Agnish, N. D., Benke, P. J., Braun, J. T., Curry, C. J., Fernhoff, P. M., Grix, A. W., Lott, I. T., Richard, J. M., & Sun, S. C. (1985). Retinoic Acid Embryopathy. *New England Journal of Medicine*, *313*(14), 837–841. <https://doi.org/10.1056/NEJM198510033131401>
- Layton, A. (2009a). The use of isotretinoin in acne. *Dermato-Endocrinology*, *1*(3), 162. <https://doi.org/10.4161/DERM.1.3.9364>

- le Maire, A., Teyssier, C., Balaguer, P., Bourguet, W., & Germain, P. (2019). Regulation of RXR-RAR Heterodimers by RXR- and RAR-Specific Ligands and Their Combinations. *Cells*, 8(11). <https://doi.org/10.3390/CELLS8111392>
- Lee, A., Maarouf, G. R., Hendricks, M., Lee, G. R., Maarouf, M., Hendricks, A. J., Lee, D. E., Shi, V. Y., & Burns, J. A. (2019). Topical probiotics: The unknowns behind their rising popularity. *Dermatology Online Journal*, 25(5), 5–6. <https://doi.org/10.5070/D3255044062>
- Lee, S. Y., Jamal, M. M., Nguyen, E. T., Bechtold, M. L., & Nguyen, D. L. (2016). Does exposure to isotretinoin increase the risk for the development of inflammatory bowel disease? A meta-analysis. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 28(2), 210–216. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000000496>
- Lee, Y. B., Byun, E. J., & Kim, H. S. (2019). Potential Role of the Microbiome in Acne: A Comprehensive Review. *Journal of Clinical Medicine*, 8(7). <https://doi.org/10.3390/JCM8070987>
- Leyden, J. J., Mcginley, K. J., & Foglia, A. N. (1986). Qualitative and quantitative changes in cutaneous bacteria associated with systemic isotretinoin therapy for acne conglobata. *The Journal of Investigative Dermatology*, 86(4), 390–393. <https://doi.org/10.1111/1523-1747.EP12285658>
- Namazi, M. R. (2007a). Nicotinamide in dermatology: A capsule summary. *International Journal of Dermatology*, 46(12), 1229–1231. <https://doi.org/10.1111/J.1365-4632.2007.03519.X>
- O'Brien, S. C., Lewis, J. B., & Cunliffe, W. J. (2009). The Leeds revised acne grading system. <https://doi.org/10.3109/09546639809160698>, 9(4), 215–220. <https://doi.org/10.3109/09546639809160698>
- O'Neill, A. M., & Gallo, R. L. (2018). Host-microbiome interactions and recent progress into understanding the biology of acne vulgaris. *Microbiome*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/S40168-018-0558-5>
- Puerto Caballero, L., & Tejero García, P. (2013). Alimentación y nutrición: Repercusión en la salud y belleza de la piel. *Nutricion Clinica y Dietetica Hospitalaria*, 33(2), 56–65. <https://doi.org/10.12873/332TEJERO>
- Schaller, M., Loewenstein, M., Borelli, C., Jacob, K., Vogeser, M., Burgdorf, W. H. C., & Plewig, G. (2005). Induction of a chemoattractive proinflammatory cytokine response after stimulation of keratinocytes with Propionibacterium acnes and coproporphyrin III. *The British Journal of Dermatology*, 153(1), 66–71.

<https://doi.org/10.1111/J.1365-2133.2005.06530.X>

- Sieber, M. A., & Hegel, J. K. E. (2013). Azelaic acid: Properties and mode of action. *Skin Pharmacology and Physiology*, 27(SUPPL.1), 9–17. <https://doi.org/10.1159/000354888>
- Strauss, J. S., Gottlieb, A. B., Jones, T., Koo, J. Y. M., Leyden, J. J., Lucky, A., Pappas, A. A., McLane, J., & Leach, E. E. (2000). Concomitant administration of vitamin E does not change the side effects of isotretinoin as used in acne vulgaris: A randomized trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 43(5), 777–784. <https://doi.org/10.1067/MJD.2000.110391>
- Strauss, J. S., & Stranieri, A. M. (1982). Changes in long-term sebum production from isotretinoin therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 6(4), 751–755. [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(82\)80055-8](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(82)80055-8)
- Tan, A. U., Schlosser, B. J., & Paller, A. S. (2018). A review of diagnosis and treatment of acne in adult female patients. *International Journal of Women's Dermatology*, 4(2), 56. <https://doi.org/10.1016/J.IJWD.2017.10.006>
- Tan, J., Thiboutot, D., Popp, G., Gooderham, M., Lynde, C., del Rosso, J., Weiss, J., Blume-Peytavi, U., Weglowska, J., Johnson, S., Parish, L., Witkowska, D., Sanchez Colon, N., Alió Saenz, A., Ahmad, F., Graeber, M., & Stein Gold, L. (2019a). Randomized phase 3 evaluation of trifarotene 50 µg/g cream treatment of moderate facial and truncal acne. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 80(6), 1691–1699. <https://doi.org/10.1016/J.JAAD.2019.02.044>
- Thielitz, A., Krauthem, A., & Gollnick, H. (2006). Update in retinoid therapy of acne. *Dermatologic Therapy*, 19(5), 272–279. <https://doi.org/10.1111/J.1529-8019.2006.00084.X>
- Zomerdijk, I. M., Ruiten, R., Houweling, L. M. A., Herings, R. M. C., Sturkenboom, M. C. J. M., Straus, S. M. J. M., & Stricker, B. H. (2014). Isotretinoin exposure during pregnancy: a population-based study in The Netherlands. *BMJ Open*, 4(11), 5602. <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2014-005602>