

# **TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**Grado en Farmacia**



## **AVANCES EN EL TRATAMIENTO DEL ACNÉ EN LA ÚLTIMA DÉCADA**

**Autor: Carmen Mancha Mancebo**

**Villaviciosa de Odón, a 18 de julio de 2023**



## **Resumen**

El acné es una enfermedad inflamatoria de la piel que cursa con lesiones y cicatrices características como pápulas, pústulas, quistes y comedones. Es una patología frecuente en la población adolescente y adultos jóvenes desencadenada tanto por factores exógenos como endógenos. En esta revisión bibliográfica se realiza una búsqueda de los avances en el tratamiento del acné en la última década más allá de los tratamientos convencionales analizando su eficacia y seguridad, así como la relación de los hábitos alimenticios y la aparición de acné. Se detecta que las medidas dietéticas juegan un papel importante en el desarrollo de la afección, por lo que una dieta rica en antioxidantes y ácidos grasos insaturados junto con la disminución de la ingesta de productos lácteos y alimentos con elevado índice glucémico podría utilizarse como medida profiláctica, a su vez, también se detecta el desarrollo de terapias innovadoras como probióticos, toxina botulínica, terapia de luz, fitoterapia, proteínas y nuevas indicaciones en fármacos ya existentes, con el objetivo de ofrecer alternativas más eficaces, seguras y con un enfoque más personalizado.

Debido a la elevada prevalencia de la enfermedad, se concluye que es necesario la búsqueda de nuevas terapias para satisfacer la demanda de tratamientos anti-acné con un ratio beneficio/riesgo mayor.

## ÍNDICE

<b>1. Introducción.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Fisiología de la piel.....</b>	<b>1</b>
<b>1.2. Epidemiología.....</b>	<b>1</b>
<b>1.3. Factores endógenos.....</b>	<b>2</b>
<b>1.4. Factores exógenos.....</b>	<b>4</b>
<b>1.5. Patologías asociadas al acné.....</b>	<b>5</b>
<b>1.6. Genética.....</b>	<b>5</b>
<b>1.7. Clasificación del acné: lesiones y cicatrices.....</b>	<b>5</b>
<b>1.8. Métodos de prevención.....</b>	<b>6</b>
<b>2. Objetivos.....</b>	<b>7</b>
<b>3. Metodología.....</b>	<b>7</b>
<b>Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA. Elaboración propia.....</b>	<b>8</b>
<b>4. Resultados y Discusión.....</b>	<b>8</b>
<b>4.1. Tratamientos convencionales.....</b>	<b>8</b>
4.1.1. Tratamientos sistémicos.....	9
4.1.1.1. Isotretinoína.....	9
4.1.1.2. Antibióticos sistémicos.....	9
4.1.1.3. Antiandrogénicos.....	10
4.1.2. Tratamientos tópicos.....	10
4.1.2.1. Peróxido de benzoilo.....	10
4.1.2.2. Antibióticos tópicos.....	10
4.1.2.3. Retinoides tópicos.....	11
4.1.2.4. Ácido azelaico.....	11
Tabla 1. Tratamiento de elección y mantenimiento del acné según las lesiones presentadas por el paciente.....	12
<b>4.2. Tratamientos innovadores de la última década.....</b>	<b>12</b>
4.2.1. Probióticos.....	12
4.2.1.1. Probióticos orales.....	12
4.2.1.1.1. Streptococcus salivarius, Lactococcus sp. HY 449 y Lactobacillus salivarius;.....	12
4.2.1.1.2. Bifidobacterium adolescencia SPM0308;.....	13
4.2.1.1.3. Staphylococcus epidermidis.....	13
4.2.1.1.4. Streptococcus salivarius K12;.....	13
4.2.1.1.5. Lactobacillus paracasei CNCM I-2116;.....	13
4.2.1.1.6. Streptococcus thermophilus;.....	13
4.2.1.1.7. Lactobacillus casei NCFB 161, Lactobacillus acidophilus NCFB 1748, Lactobacillus plantarum DSM 12028, Lactobacillus gasseri NCFB 2233 y Lactococcus lactis NCIMB 66.....	13
4.2.1.1.8. Los géneros Lactobacillus y Bifidobacterium;.....	14
4.2.1.1.9. Weissella viridescens UCO-SMC3.....	14
4.2.1.1.10. Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus bulgaricus y Bifidobacterium bifidum.....	14
4.2.1.1.11. Lactobacillus rhamnosus SP1;.....	14
4.2.1.1.12. Bifidobacterium lactis W51, Bifidobacterium lactis W52, Lactobacillus acidophilus W55, Lactobacillus casei W56, Lactobacillus salivarius W57 y Lactococcus lactis W58;.....	14

4.2.1.1.13. E. coli Nissle;	14
4.2.1.1.14. Lacticaseibacillus casei LC03 DSM 27537 y Ligilactobacillus salivarius LS03 DSM 22776;	14
4.2.1.2 Probióticos tópicos.....	15
4.2.1.2.1 Lactobacillus bulgaricus .....	15
4.2.1.2.2 Enterococcus faecalis SL-5.....	15
4.2.1.2.3 Nitrosomonas eutropha .....	15
4.2.1.2.4 Lactobacillus paracasei MSMC 39-1 .....	15
4.2.2. Toxina botulínica.....	15
4.2.3. Terapia de luz .....	16
4.2.3.1 Luz azul .....	16
4.2.3.2 Luz roja.....	16
4.2.3.3 Luz pulsada intensa.....	17
4.2.3.4 Terapia fotodinámica (TFD).....	17
4.2.3.5 Terapia fotoneumática .....	17
4.2.4 Fitoterapia.....	17
4.2.4.1. Bakuchiol.....	18
4.2.4.3 Propóleo, aceite de árbol de té, aloe vera .....	18
4.2.5. Fármacos.....	19
4.2.5.1 Clascoterona .....	19
4.2.6 Lactoferrina .....	19
<b>4.3 Medidas no farmacológicas: dieta .....</b>	<b>20</b>
.....	21
.....	21
<i>Figura 2. Esquema general de las medidas preventivas y de tratamiento convencionales e innovadores frente al acné.....</i>	<i>21</i>
<b>5. Conclusión .....</b>	<b>22</b>
<b>6. Bibliografía .....</b>	<b>23</b>

## **1. Introducción**

El acné es una patología dermatológica inflamatoria de la unidad pilosebácea cuyo origen procede de varios factores que contribuyen a la afección, (1)(2). Estos factores pueden ser endógenos, entre los que se encuentran la hiperseborrea, el cambio en la composición cualitativa del sebo, la hiperqueratinización, la infección por bacterias anaerobias y el grado de inflamación de la unidad pilosebácea. También se encuentran factores exógenos, como la dieta, el estrés o tratamientos farmacológicos, (3).

### **1.1. Fisiología de la piel**

La piel puede clasificarse en cuatro grupos principales como piel seca, grasa, mixta y sensible. La piel tipo grasa suele estar relacionada con presencia de poros dilatados y acné, (4).

La piel tipo mixta se denomina así debido a la diferencia en la producción de sebo en las diferentes áreas faciales, las zonas de mayor producción de grasas se denomina zona T mientras que las regiones más secas componen la zona U. Esta tipología de piel está muy relacionada con pacientes con acné recurrente y con lesiones de tipo comedones, pápulas, pústulas y quistes, (4).

Por lo tanto, la fisiología de la piel interviene en la predisposición a padecer tendencia acnéica, siendo las pieles tipo mixta y grasa las más relacionadas con el trastorno, debido a la elevada producción de sebo en comparación con otras tipologías cutáneas, (4).

Las zonas del cuerpo más afectadas por la presencia de lesiones acnéicas son la cara, la espalda y el tórax en este orden de frecuencia, (3).

### **1.2. Epidemiología**

El 9,4% de la población mundial padece acné a lo largo de su vida clasificándose así como la octava patología más frecuente a nivel mundial, (5).

Los pacientes más afectados suelen ser adolescentes varones (5) comenzando la enfermedad entre los 9 y 13 años (3), aunque puede perdurar hasta los 20 años de edad en el 64% de los pacientes e incluso hasta los 30 años en el 43%, (6). Cuando el trastorno prevalece a partir de los 25 años, se trata de un acné tardío, este tipo de acné al contrario

que ocurre en los adolescentes, es más frecuente en mujeres y está más relacionado con factores exógenos como la dieta o el estrés, (3).

En cuanto a su localización geográfica, los países occidentales son los más propensos a sufrir tendencia acneica, en gran parte esto se debe a su consumo de dietas ricas en carga glucémica y ácidos grasos, (1).

La población con un tono de piel oscuro es más probable que presente hiperpigmentación posinflamatoria y algunos subtipos de acné. Esto es debido a que en áreas geográficas en las que predomina un fototipo más oscuro determinado genéticamente, existe una relación directa entre dicho fototipo y la melanogénesis en procesos posinflamatorios, que desencadenará una sobreproducción de melanina o hiperpigmentación, (7).

### **1.3. Factores endógenos**

La hiperseborrea, el cambio de la composición cualitativa del sebo, la hiperqueratinización, la infección por bacterias anaerobias y el grado de inflamación de la unidad pilosebácea son factores endógenos que favorecen la aparición de acné.

Las glándulas sebáceas son primordiales en la síntesis de hormonas esteroideas como los andrógenos, que a su vez son clave en la aparición del acné (8), ya que intervienen en la producción del sebo de forma cuantitativa, dando lugar a hiperseborrea (9), caracterizada por un aumento en la producción de las grasas como consecuencia de la inflamación de las glándulas productoras (10) y cualitativa, afectando a su composición de triglicéridos, ácidos grasos libres, ésteres de cera, escualeno y colesterol, (8).

La hiperseborrea dependiente de andrógenos (9) acondiciona la piel favoreciendo el asentamiento bacteriano anaeróbico de *Cutibacterium acnes* (10), que a su vez contribuye a la aglomeración de corneocitos y la liberación de células del sistema inmune proinflamatorias, (11).

La composición cualitativa del sebo se ve afectada debido a la transformación de 17-hidroxiprogesterona a dihidrotestosterona de forma directa por reacciones de reducción, es decir, evitando la producción de testosterona como paso intermedio en esta vía, que tendrá como consecuencia un aumento de dihidrotestosterona (8), una hormona androgénica que contribuirá a los efectos mencionados de este tipo de hormonas sobre la piel, (10).

La hiperqueratinización folicular también es un factor clave en la aparición del acné, y se ocasiona cuando se produce un incremento en la diferenciación y proliferación de

queratinocitos asociadas según estudios recientes a la proteína psoriasina, que se expresa en bajos niveles en células epiteliales no patológicas y que se ve incrementada en el ductus seboglandularis en células epiteliales patológicas como ocurre en el acné como consecuencia del estrés inflamatorio, (12).

Con respecto a la infección por bacterias anaerobias, la microbiota cutánea está constituida por bacterias de los géneros *Corynebacterium*, *Propionibacteria* y *Staphylococci*, encargados de mantener la homeostasis epitelial y por lo tanto una piel sana se encontrará libre del asentamiento de otros patógenos perjudiciales, (13).

*Propionibacterium acnes* es una bacteria grampositiva que actúa como bacteria comensal en áreas sebáceas, a la que también se le atribuye el papel de patógeno oportunista en el acné, atribución no relacionada con la proliferación de esta especie sino con un desequilibrio que disminuye la variedad microbiana. Anteriormente se le asignaba el papel de especie desencadenante del acné; sin embargo, un reciente análisis del genoma determinó genes de lipasa que codifican para enzimas como triacilglicerol lipasa y lisofosfolipasa encargadas de la disgregación de los lípidos que componen el sebo. Como consecuencia de los cambios evolutivos, algunas especies sufrieron deleciones en los genes codificadores de las lipasas alterando la degradación del sebo. Las especies que sufren estas deleciones y que por lo tanto están más relacionadas con la aparición de esta patología se les denominó como *Cutibacterium acnes*, realizando así una recalificación de *Propionibacterium acnes* como *Cutibacterium acnes*, (13).

*Cutibacterium acnes* actualmente se conoce como la especie más abundante en los folículos sebáceos tanto en pacientes sanos como patológicos, por lo que la aparición de la enfermedad no se asocia a cambios cuantitativos de la especie sino a cambios cualitativos de las diferentes cepas o filotipos de *Cutibacterium* que difieren en factores de virulencia y en la activación de la inmunidad innata. Se llegó a determinar así que el filotipo IA1 es el más relacionado con la severidad del acné con respecto al resto, (13).

En cuanto a la inflamación, estudios recientes indican que el incremento de células del sistema inmune como las interleucinas, en especial IL-1, son liberadas de los queratinocitos actuando como mediadores inflamatorios. Además, intervienen en la regulación del receptor Toll II gracias al factor de crecimiento de insulina 1 presente en los sebocitos, siendo estos dos puntos claves en los procesos de inflamación que intervienen en el acné, (3).

#### **1.4. Factores exógenos**

Dentro de los factores exógenos que pueden afectar a la aparición o al empeoramiento del acné, se encuentran la dieta, el estrés y ciertos tratamientos farmacológicos.

La dieta puede interferir de forma exógena en la aparición de acné, ya que el consumo de dietas con un elevados índice y carga glucémica, como carbohidratos de rápida absorción, mantiene una relación directa con la aparición de la patología. Esto es debido a que alimentos con elevada carga glucémica aumentan las concentraciones de insulina y de su factor de crecimiento IGF-1 (Factor de crecimiento insulínico tipo 1). Recientes investigaciones proponen que IGF-1 contribuye al crecimiento de sebocitos, lipogénesis y a la producción de andrógenos, (1).

La dieta occidental se caracteriza por ser rica en alimentos con elevada carga glucémica y en ácido linoleico, ácido graso que promueve la producción de lípidos por parte de los sebocitos y la maduración de queratinocitos, mientras que las dietas basadas en un consumo mínimo de alimentos procesados y carbohidratos, ricas en vegetales y en ausencia de lácteos son beneficiosas, (1).

Por lo tanto, una dieta rica en frutas y verduras, antioxidantes, ácidos grasos insaturados y con baja carga glucémica podría actuar como medida preventiva a la aparición de la enfermedad, (1).

La piel es muy susceptible a factores psicológicos como el estrés ya que actúan a nivel de la inmunidad tanto innata como adaptativa y alteran la homeostasis epitelial dando lugar a patologías como el acné, (14).

Diversos estudios indican cómo el estrés activa los sistemas inmunitario, endocrino y nervioso, de tal manera que estimula el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal, el sistema nervioso simpático y la liberación de neurotransmisores (14) como adrenalina, noradrenalina, acetilcolina, dopamina e histamina cuyos receptores se expresan en los queratinocitos. Además, también se liberan citoquinas como interleucina-6, interleucina-1, interferón- $\gamma$  y hormonas como corticoesteroides como consecuencia de la activación del eje hormonal hormona liberadora de corticotropina(CRH)-proopiomelanocortina (POMC)-hormona adrenocorticotrópica(ACTH)-corticoesteroides que actúa estimulando la respuesta inmunitaria, (15). Todas estas moléculas se unirán a receptores cutáneos, potenciando negativamente patologías epiteliales. Además, la recomposición del estrato córneo de la piel es mucho más rápida en ausencia de estrés psicológico, (14).

Otro posible factor exógeno por el que puede verse agravada la enfermedad es el tratamiento con ciertos grupos de fármacos como los glucocorticoides tanto tópicos como sistémicos, androgénicos, esteroides anabólicos, anticonceptivos hormonales androgénicos, DIU, psicofármacos, neurolépticos y vitaminas B2, B6 y B12, (3).

Los fármacos androgénicos favorecen la aparición de acné debido a que los andrógenos contribuyen a un incremento en la producción del sebo o hiperseborrea como consecuencia de la inflamación de las glándulas productoras del sebo, (8), (9), (10).

En el caso de los fármacos corticoides al igual que cuando se sintetizan de forma endógena por el eje hormonal, se produce una activación de la respuesta inmunitaria, (15).

### **1.5. Patologías asociadas al acné**

Los trastornos de la piel pueden ser un reflejo externo de una patología endocrina, (16). El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno endocrino en el que se produce una hiperinsulinemia e hiperandrogenismo, desencadenantes de los principales factores endógenos que intervienen en la aparición de acné, (17).

Otras patologías como la insuficiencia renal crónica, la diabetes mellitus y el prurito provocado por fármacos estimulan la hiperseborrea y la hipersensibilidad cutánea dando lugar a la aparición de acné, (4).

### **1.6. Genética**

La herencia genética también tiene su papel en esta patología, ya que diversos estudios relacionan que pacientes que presentan seborrea y acné durante periodos largos de tiempo parecen mostrar un incremento en la predisposición de que sus descendientes padezcan un curso similar durante la etapa de adolescencia, (3).

Es necesario tener en cuenta estos antecedentes familiares para hacer un seguimiento más estrecho de los pacientes e iniciar un tratamiento temprano (3), ya que se ha descrito como el carácter heredable del acné es de casi un 80% para familiares de primer grado, (6).

### **1.7. Clasificación del acné: lesiones y cicatrices**

Según las manifestaciones clínicas del acné se puede clasificar como un acné fisiológico, caracterizado por la presencia de algunos comedones y lesiones de tipo inflamatorio que

aparecerán en el paciente durante un corto periodo de tiempo y un acné clínico, que necesitará un tratamiento más especializado, (3).

Las manifestaciones clínicas observables pueden ir desde lesiones primarias con presencia de comedones tanto abiertos como cerrados y lesiones inflamatorias como pápulas, pústulas y nódulos. En el curso de la enfermedad aparecen lesiones secundarias como las costras, los senos paranasales, quistes y macrocomedones desencadenando en hiperpigmentaciones y cicatrices, (3).

En gran cantidad de sujetos las lesiones se eliminan por completo tras la pubertad, aunque en ciertos casos de tratamientos tardíos o inapropiados y acné severo se pueden ocasionar cicatrices desfigurantes, (3).

Teniendo en cuenta la gravedad de las lesiones podemos clasificar el acné en diferentes subgrupos (3):

- Acné comedonal, caracterizado por comedones que en primer lugar se muestran pequeños y cerrados y que posteriormente pasarán a ser comedones abiertos.
- Acné papulopustuloso leve o moderado en el que se presentan comedones con una estrecha separación entre ellos, puede ser un indicativo de trastornos metabólicos.
- Acné conglobata, en el que se presentan nódulos dolorosos y cicatrices acentuadas.
- Acné tardío, que suele distribuirse en zona específicas como el área del mentón y la mandíbula.
- Acné papulopustuloso severo, que presenta lesiones tanto inflamatorias como no inflamatorias desarrolladas a partir de microcomedones.

### **1.8. Métodos de prevención**

Se pueden tomar ciertas medidas de precaución para prevenir la aparición de la enfermedad o mejorar su sintomatología, entre las que se encuentra el abandono de productos de higiene personal o cosméticos comedogénicos o de ingredientes que favorezcan la aparición de acné, evitar un lavado en exceso de la zona afectada y la selección de un fotoprotector adecuado, (3).

Además, una correcta selección de la dieta con una disminuida carga glucémica y abundante en frutas, verduras, antioxidantes y ácidos grasos insaturados también puede actuar como medida preventiva, (1).

## 2. Objetivos

Teniendo en cuenta la elevada proporción de sujetos que padecen esta patología y considerando el interés creciente hacia el cuidado de la piel por parte de estos pacientes, se realiza una revisión bibliográfica sobre la patología dermatológica del acné con el objetivo de investigar acerca de los métodos de tratamiento desarrollados en la última década más allá de los tratamientos convencionales.

Como objetivos secundarios se plantean:

- Analizar la eficacia y seguridad de los tratamientos innovadores.
- Investigar la relación entre la dieta y el acné.

## 3. Metodología

Para realizar la revisión bibliográfica se han utilizado bases de datos científicas como Pubmed y Medline Complete. Se realizaron búsquedas básicas con las palabras clave (acné vulgar) y (*Cutibacterium acnes*).

Se llevaron a cabo búsquedas avanzadas con el operador boleano (AND) y con las palabra clave: (hyperseborrea) AND (acne); (sebum) AND (changes); (dihidrotestosterona) AND (acne); (hyperkeratinizacion) AND (acne); (oily skin) AND (acne); (acne) AND (stress); (acne) AND (polycystic ovary syndrome); (acne) AND (endocrine system); (acne) AND (epidemiology); (acne) AND (isotretinoin); (acne) AND (probiotics); (acne) AND (cortisol); (acne) AND (Phytoherapy); (acne) AND (backuchiol); (omega3) AND (acne); (acne) AND (antibióticos); (acne) AND (laser); (acne) AND (phitotherapy); (acne) AND (aloe vera).

Con el fin de optimizar los resultados en la búsqueda, se emplearon también los operadores booleanos “OR” y “NOT”, utilizando las mismas combinaciones de palabras clave.

Para la introducción se aplicó un filtro de años del 2000 al 2023, con el objetivo de conocer la evolución de la enfermedad del acné a lo largo de las dos últimas décadas, y un filtro de la última década (2013-2023) para discusión y resultados en busca de los tratamientos más novedosos.

Se utilizaron criterios de inclusión como la búsqueda de los artículos más recientes y actualizados y coherentes con definiciones objetivas, preferentemente en inglés y castellano y con información recogida de estudios a nivel global.

Se utilizaron como criterios de exclusión, aquellos estudios de poblaciones con características muy concretas para favorecer un conocimiento más generalizado, artículos demasiado antiguos y artículos que no pertenecen a bases de datos oficiales.

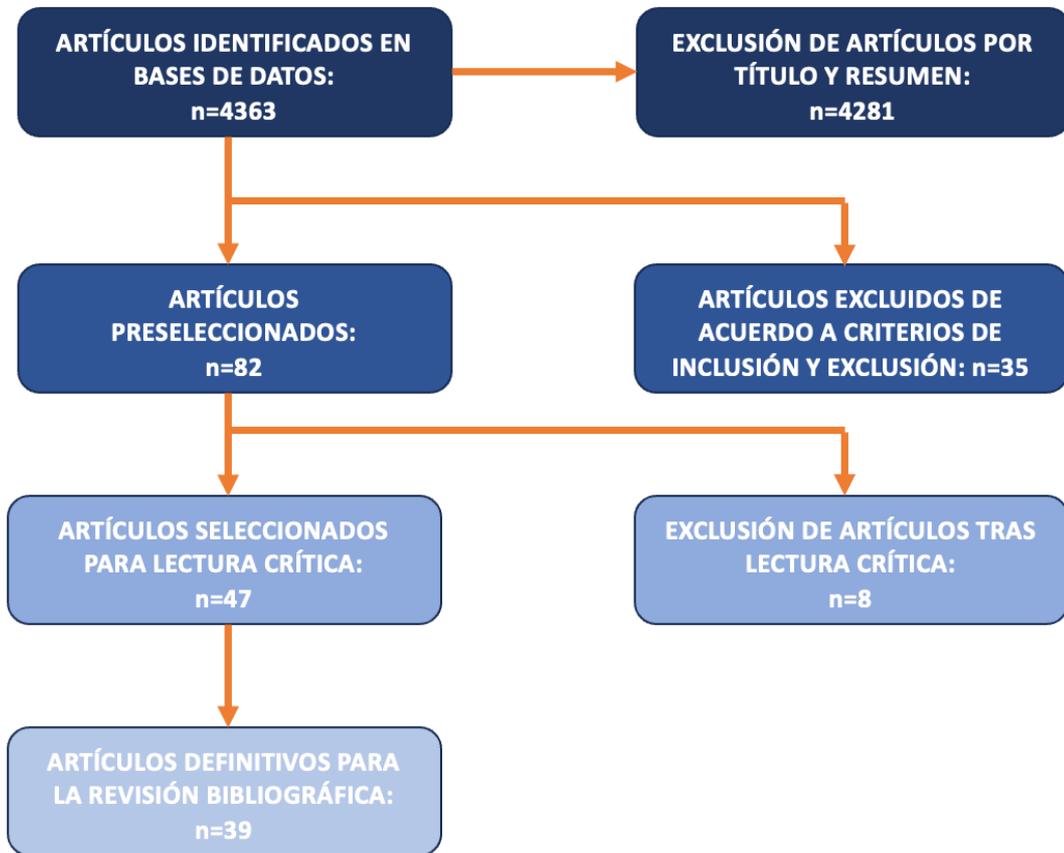


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA. Elaboración propia.

## 4. Resultados y Discusión

### 4.1. Tratamientos convencionales

Los antibióticos, antiandrógenos e isotretinoínas son los tres grupos farmacológicos utilizados para el tratamiento sistémico del acné. Además, algunos casos de acné inflamatorio pueden ser tratados con tratamientos tópicos. Estos tratamientos tópicos pueden combinarse con antibióticos orales, (18).

#### **4.1.1. Tratamientos sistémicos**

##### **4.1.1.1. Isotretinoína**

La isotretinoína es un fármaco procedente de la vitamina A (19), que actúa inhibiendo la función de las glándulas sebáceas además de contener capacidad antiinflamatoria y reguladora del sistema inmune. Es el único tratamiento capaz de revertir la aparición de acné severo durante un largo periodo de tiempo previniendo a su vez la presencia de cicatrices, sin embargo, se trata de un fármaco eficaz que presenta frecuentemente efectos adversos mucocutáneos reversibles y controlados. El efecto adverso más grave es la teratogenicidad, por lo que se requiere una vigilancia exhaustiva del paciente en el caso de mujeres en edad fértil y una complementación del tratamiento con anticonceptivos. A excepción de una contraindicación considerable, este tipo de tratamiento debe ser de elección en casos de acné moderado severo, (18).

Las dosis administradas oscilan entre 0,25-0,4 mg/kg/día en pacientes que presentan un acné moderado y de 0,5mg/kg/día en casos de acné más severo. Tras un mes del tratamiento se reajustan las dosis por tolerancia a 1mg/kg/día para disminuir la probabilidad de recaída. Al considerarse un fármaco de estrecho margen terapéutico, que puede relacionarse con toxicidad hepática, se recomienda una monitorización de la actividad hepática en pacientes tratados con isotretinoína, (19).

##### **4.1.1.2. Antibióticos sistémicos**

En recientes estudios se indica como el uso de antibióticos puede ser beneficioso en el tratamiento del acné, a pesar de que sus indicaciones varían dependiendo de las características del paciente. El tratamiento de elección son las tetraciclinas, que muestran superioridad en la eficacia frente al resto de antibióticos, en el caso de mujeres embarazadas y niños se escogería una terapia basada en macrólidos como tratamiento de segunda línea. En pacientes intolerantes tanto a tetraciclinas como a macrólidos, se recomienda el uso de trimetoprima o una combinación de esta con sulfametoxazol. Las penicilinas y cefalosporinas no son convenientes en pacientes con tendencia acneica exceptuando aquellos que presenten múltiples alergias o en mujeres embarazadas. Los antibióticos sistémicos son utilizados en el tratamiento del acné moderado-grave combinados con terapias tópicas para lograr una mayor eficacia y una profilaxis de la resistencia bacteriana. El uso de antibióticos orales debe estar restringido al menor tiempo

posible y tras su finalización es preciso utilizar retinoides tópicos para prevenir la reaparición, (19).

#### **4.1.1.3 Antiandrogénicos**

Fármacos como los anticonceptivos orales combinados poseen propiedades antiandrogénicas útiles en el tratamiento del acné (19), ya que los andrógenos contribuyen a la aparición de acné dando lugar a un incremento de la producción del sebo , (9).

Este tratamiento es de elección en mujeres que presentan brotes acnéicos simultáneos al periodo de menstruación o con sintomatología correspondiente a hiperandrogenismo. Suelen combinarse con otros tratamientos antiacnéicos debido a un periodo de inicio de mejoría de los síntomas de unos tres meses, (19).

#### **4.1.2. Tratamientos tópicos**

##### **4.1.2.1. Peróxido de benzoilo**

Actúa como comedolítico, antiinflamatorio y bactericida. Puede utilizarse como terapia única o junto a antibióticos tópicos o retinoides. Los resultados de este tratamiento pueden observarse en los días posteriores al inicio de este evitando la resistencia bacteriana. Al contrario que las isotretinoínas es un fármaco seguro de usar en embarazadas, (19).

El peróxido de benzoilo se descompone en peróxido de hidrógeno y ácido benzoico. El ácido benzoico resultante produce irritación y xerosis en la piel que hace que esta disponga de una mayor sensibilidad a la exposición solar al igual que sus terapias combinadas, (20).

##### **4.1.2.2. Antibióticos tópicos**

El tratamiento de elección de antibióticos tópicos para el tratamiento del acné leve-moderado es la clindamicina en combinación con el peróxido de benzoilo ya mencionado. Como alternativa al tratamiento con clindamicina, la segunda opción terapéutica sería el uso de eritromicina tópica, menos utilizada debido a la aparición de resistencias que disminuyen su eficacia. Para disminuir la aparición de dichas resistencias bacterianas se recomienda el uso antibióticos tópicos en terapias combinadas limitando su uso a 12 semanas y no como terapia de mantenimiento, (19).

### 4.1.2.3 Retinoides tópicos

Estos fármacos resultan óptimos para el acné leve en monoterapia y en combinación con otros fármacos de administración tópica u oral en casos de acné moderado o severo. Puede utilizarse como tratamiento de mantenimiento. Se debe evitar el uso de tretinoína (retinoide tópico) junto al peróxido de benzoilo debido al proceso de oxidación química que degrada la tretinoína y disminuye su eficacia, (19).

### 4.1.2.4. Ácido azelaico

Actúa como comedolítico, antibacteriano y antiinflamatorio. Es apto para mujeres embarazadas y eficaz para tratar la hiperpigmentación posinflamatoria, (19). En la *Tabla I* se recogen los principales tratamientos para el acné atendiendo a las lesiones presentadas por el paciente.

LESIONES	TRATAMIENTO DE ELECCIÓN	TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO
Comedones	Retinoides tópicos	Retinoides tópicos
Pápulas y pústulas inflamatorias leves	Retinoides tópicos+peróxido de benzoilo	Retinoides tópicos
Pápulas y pústulas inflamatorias moderadas con presencia de pocos nódulos	Retinoides tópicos+peróxido de benzoilo +antibiótico sistémico	Retinoides tópicos+peróxido de benzoilo
Pápulas y pústulas inflamatorias moderadas sin presencia de nódulos	Retinoides tópicos +peróxido de benzoilo +antibióticos tópicos	Retinoides tópicos+peróxido de benzoilo

Pápulas y pústulas inflamatorias severas con múltiples nódulos	Isotretinoína oral	Retinoide tópico+peróxido de benzoilo+antibiótico tópico/oral
Pápulas y pústulas inflamatorias severas sin presencia de nódulos	Retinoides tópicos+peróxido de benzoilo+antibiótico oral	Retinoides tópicos +antibióticos tópicos

Tabla 1. Tratamiento de elección y mantenimiento del acné según las lesiones presentadas por el paciente. Elaboración propia acorde al artículo, (19).

## 4.2. Tratamientos innovadores de la última década

### 4.2.1. Probióticos

La microbiota cutánea e intestinal están compuestas por numerosas bacterias que conforman el eje intestino-piel. La microbiota intestinal se encarga de regular las funciones del sistema inmune innato y adaptativo y a la inversa, lo que la relaciona directamente con el mantenimiento de la homeostasis de la piel y lo que explica que alteraciones en dicha microbiota puedan desencadenar enfermedades inflamatorias epiteliales. La microbiota cutánea también interviene en el mantenimiento de la homeostasis inmunitaria de la piel pero en menor medida que la intestinal debido a que la presencia de células inmunitarias en este tejido es inferior, (21).

#### 4.2.1.1. Probióticos orales

Se han realizado estudios que demuestran la capacidad de ciertas cepas de probióticos de producir sustancias antimicrobianas frente a *Cutibacterium acnes*, lo que les confiere idoneidad para el tratamiento de la patología acneica, (21). Las distintas cepas pueden adoptar diversos mecanismos de inhibición:

4.2.1.1.1. *Streptococcus salivarius*, *Lactococcus sp. HY 449* y *Lactobacillus salivarius*; son capaces de producir inhibidores del crecimiento de *Cutibacterium acnes* llamados bacteriocinas, (21). Las bacteriocinas son péptidos de síntesis ribosomal con actividad

antibacteriana frente a especies microbiológicas que mantienen una relación de similitud con las bacterias productoras y que además presentan determinada patogenia. Las bacteriocinas se encargan de inhibir el crecimiento de estas especies gracias a la formación de poros en la superficie celular, (22).

4.2.1.1.2. *Bifidobacterium adolescencia* SPM0308; posee una capacidad antimicrobiana frente a *Cutibacterium acnes* y *Staphylococcus aureus*, (21).

4.2.1.1.3. *Staphylococcus epidermidis* evita el crecimiento de *Cutibacterium acnes* debido a la producción de ácido succínico resultante del proceso de fermentación del glicerol. Dicho producto es capaz de inhibir el crecimiento bacteriano del microorganismo desencadenante del acné, (23).

4.2.1.1.4. *Streptococcus salivarius* K12; es capaz de desencadenar una reacción antiinflamatoria. Además, actúa como regulador de genes que intervienen en la adhesión epitelial, permitiéndole su permanencia en la superficie de la piel ejerciendo su acción frente a la inflamación y previniendo la muerte celular por agentes infecciosos, (21).

4.2.1.1.5. *Lactobacillus paracasei* CNCM I-2116; contribuye a la estimulación del sistema inmune que actúa liberando la citoquina TNF- $\alpha$  (Factor de Necrosis Tumoral) reforzando así la barrera epitelial, (21).

4.2.1.1.6. *Streptococcus thermophilus*; incrementa la formación de ceramidas capaces de producir retenciones hídricas en la piel y de evitar el crecimiento de *Cutibacterium acnes* por su capacidad antimicrobiana al igual que otras cepas, (21).

4.2.1.1.7. *Lactobacillus casei* NCFB 161, *Lactobacillus acidophilus* NCFB 1748, *Lactobacillus plantarum* DSM 12028, *Lactobacillus gasseri* NCFB 2233 y *Lactococcus lactis* NCIMB 66 también son capaces de interrumpir el desarrollo de *C. acnes* mediante la obtención de ácidos, bacteriocinas y peróxido de hidrógeno (21) que actúa similar al peróxido de benzoílo. De hecho, es uno de los productos de degradación de este compuesto de las terapias convencionales, por lo tanto, tiene actividad comedolítica, antiinflamatoria y bactericida, pero con una eficacia igual o superior y una disminución de los efectos adversos, (24).

4.2.1.1.8. *Los géneros Lactobacillus y Bifidobacterium*; actúan fijándose a la queratina evitando que las bacterias responsables de la patogenia formen películas. Estas bacterias no son capaces de unirse a *C. acnes*, lo que nos indica que puede ser un tratamiento eficaz vía tópica, (25).

4.2.1.1.9. *Weissella viridescens UCO-SMC3* disminuye la adhesión de *C.acnes* a los queratinocitos, estimula la respuesta inmunitaria frente al patógeno y limita su replicación en las lesiones. Tiene efectos antiinflamatorios principalmente por vía oral, (21).

4.2.1.1.10. *Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus bulgaricus y Bifidobacterium bifidum* en terapias combinadas con minociclina mostraron una disminución cuantitativa significativa de las lesiones. Dicho tratamiento, que combina la actividad antibiótica de la minociclina, junto con el efecto antiinflamatorio de ambas cepas de *Lactobacillus*, potenció la actividad antiinflamatoria de ambos y disminuyó los efectos secundarios derivados de una terapia de larga duración con minociclina tópica, (26).

4.2.1.1.11. *Lactobacillus rhamnosus SPI*; produce cambios en la expresión cutánea de genes como la reducción del gen IGF-1 que se ve incrementado en pacientes con acné, (27). IGF-1 favorece el crecimiento de sebocitos, lipogénesis y producción de andrógenos, (1) por lo que una normalización de su expresión da lugar a una mejora significativa de los pacientes, (27).

4.2.1.1.12. *Bifidobacterium lactis W51, Bifidobacterium lactis W52, Lactobacillus acidophilus W55, Lactobacillus casei W56, Lactobacillus salivarius W57 y Lactococcus lactis W58*; incrementan los niveles de la citoquina IL-10 que interviene en los procesos inflamatorios como antagonista, (21).

4.2.1.1.13. *E. coli Nissle*; es capaz de preservar la permeabilidad del intestino y regenerar la microbiota intestinal produciendo efectos positivos sobre el acné, (28).

4.2.1.1.14. *Lacticaseibacillus casei LC03 DSM 27537 y Ligilactobacillus salivarius LS03 DSM 22776*; estas cepas en combinación con extractos botánicos de *Solanum melongena*

y Echinacea demostraron una reducción en la cantidad de lesiones, la descamación, producción de sebo y presencia de *C.acnes*, (29).

#### **4.2.1.2 Probióticos tópicos**

Los probióticos de administración tópica no han sido muy estudiados en los ensayos clínicos, pero los pocos estudios realizados los clasifican como un tratamiento seguro sin efectos adversos con la capacidad de fortalecer la barrera epitelial y segregar compuestos antimicrobianos frente a *C. acnes*, (21). Algunas formulaciones contienen probióticos tópicos como:

*4.2.1.2.1 Lactobacillus bulgaricus*, que actúa inhibiendo patógenos de la piel.

*4.2.1.2.2 Enterococcus faecalis SL-5*; produce bacteriocina ESL5 que reduce las lesiones inflamatorias.

*4.2.1.2.3 Nitrosomonas eutropha*, encargada de oxidar el amoníaco en nitrito, que actúa como antibacteriano, y en óxido nítrico, que regula la inflamación y vasodilatación.

*4.2.1.2.4 Lactobacillus paracasei MSMC 39-1*; inhibe el crecimiento bacteriano y disminuye las lesiones y el eritema, (21) este efecto se consigue gracias a la capacidad de *L.paracasei* de inhibir la citoquina proinflamatoria TNF-  $\alpha$ , (30). Lociones formuladas con este probiótico podrían utilizarse como tratamiento alternativo al peróxido de benzoilo de los tratamientos convencionales, (21).

#### **4.2.2. Toxina botulínica**

La toxina botulínica se inyecta de forma intradérmica para disminuir la dilatación de los poros y la sobreproducción de sebo en un 80%. Teniendo en cuenta que las isotretinoínas convencionales pueden disminuir el exceso de sebo en un 60%-90%, la toxina botulínica podría ser una alternativa al tratamiento con retinoides. La toxina botulínica actúa como anticolinérgico para disminuir la formación de sebo, esto es debido a que la acetilcolina interviene en la lipogénesis mediada por la señalización de quinasas estimulada por señales extracelulares. Dicha toxina es un neuromodulador muscular que interviene en la señalización de acetilcolina ejerciendo su efecto parasimpaticolítico. Además, esta toxina

tiene capacidad inhibidora de neuropéptidos relacionados con la hipersensibilidad y eritema cutáneos, por lo que también podría utilizarse en pacientes con piel sensible. Los mastocitos del sistema inmune también se ven bloqueados por dicha toxina. Este tipo de tratamiento es eficaz para la disminución de la producción sebácea y la hipersensibilidad, (4).

### **4.2.3. Terapia de luz**

Existe una demostrada eficacia de la terapia con luz azul y luz roja en cantidades elevadas en el tratamiento de las lesiones de tipo inflamatorio que se dan en pacientes con acné, (31).

#### **4.2.3.1 Luz azul**

*C.acnes* produce porfirinas con una fuerte absorción a la longitud de onda emitida por luz azul, por lo tanto, la fotoexcitación con este tipo de luz puede producir especies reactivas de oxígeno que dé lugar a la eliminación de bacterias. También tiene capacidad antiinflamatoria debido a la disminución de la producción de interleucina-1 $\alpha$  y marcadores de moléculas de adhesión intercelular (ICAM), (32).

#### **4.2.3.2 Luz roja**

En cuanto a la terapia con luz llevada a cabo a dosis reducidas, tratamientos que combinan luz roja (LED) a dosis bajas junto con ácido oleico muestran una reducción de la liberación de IL-1 $\alpha$  estimulada por el ácido oleico, además el grosor del estrato córneo decrece en menor medida y se produce una mejora de la resistencia eléctrica transepitelial. Por lo tanto, el tratamiento con luz LED para la patología acnéica aporta beneficios mediante su actividad antiinflamatoria, una disminución y por lo tanto normalización de la hiperqueratosis pilosebácea y una reducción del deterioro de la barrera epitelial como consecuencia de la afección, (31).

Además, esta luz roja presenta una penetración más profunda que la luz azul, a pesar de que la fotoexcitación de porfirinas sigue siendo mayor en terapias de luz azul. Es por eso que se pueden llevar a cabo terapias combinadas de ambos tipos de luz que aproveche ambos beneficios, (32).

#### **4.2.3.3 Luz pulsada intensa**

Este tipo de luz actúa lesionando los vasos sanguíneos de las glándulas sebáceas por fototermólisis y produciendo la fotoexcitación de porfirinas que da lugar a especies reactivas de oxígeno que impiden la propagación de *C.acnes* como ocurre con la luz azul, (32).

#### **4.2.3.4 Terapia fotodinámica (TFD)**

Al igual que otras fototerapias, da lugar a especies reactivas de oxígeno capaces de evitar el crecimiento de *C.acnes*, además esta terapia aplica un profármaco fotosensibilizador, normalmente ALA (ácido aminolevulínico) (32) que actúa estabilizando el ingrediente activo y favoreciendo la penetración de la luz en la epidermis, (33). Tras el tratamiento con TFD algunos marcadores inflamatorios se encuentran reducidos. De todas las modalidades de luz y láser, el conjunto de pruebas es mayor, (32).

#### **4.2.3.5 Terapia fotoneumática**

Consiste en la combinación de luz pulsada intensa (IPL) con presión negativa que se encargará de producir una succión que atraiga el tejido hacia el extremo del aplicador del tratamiento donde se administrará la IPL. Además, el efecto succionador contribuye en la extracción de las sustancias que forman la lesión, (32).

#### **4.2.4 Fitoterapia**

Se proponen terapias con extractos botánicos de plantas como el propóleo, el aloe vera o el árbol de té, con acción antimicrobiana innata que puedan utilizarse como tratamiento alternativo a los antibióticos cada vez menos eficaces debido a la aparición de resistencias bacterianas. Además, el uso de fitoterapia busca una disminución de los efectos adversos comparados con las terapias convencionales, (34).

#### **4.2.4.1. Bakuchiol**

La utilización de bakuchiol en el tratamiento del acné está en auge.

Bakuchiol es un derivado de las semillas de *Psoralea corylifolia*. Según su estructura química es un fenol de monoterpeno con propiedades antimicrobianas y antiinflamatorias. En una comparativa con los retinoides tópicos de los tratamientos convencionales, presenta una menor cantidad de efectos adversos convirtiéndolo en una alternativa terapéutica, en especial para pacientes con tipología de piel sensible. Actúa frente a la patología del acné inhibiendo tres de las vías que favorecen su aparición: el aumento de los mediadores inflamatorios, la colonización de *C.acnes* y la hiperseborrea,.

El mecanismo de acción del bakuchiol para la disminución de la inflamación viene determinada por la disminución de los niveles de óxido nítrico sintasa, enzima encargada de la estimulación de macrófagos en procesos inflamatorios. Dicha inhibición ocurre debido a la inactivación del factor de transcripción nuclear-kB responsable de la producción de mediadores inflamatorios. También disminuye significativamente la inflamación administrado por vía tópica, (35).

#### **4.2.4.3 Propóleo, aceite de árbol de té, aloe vera**

Los tres presentan propiedades antibacterianas y antiinflamatorias.

El propóleo tiene una mayor actividad antimicrobiana frente a bacterias Gram-positivas que ante bacterias Gram-negativas, dicha función antimicrobiana se debe a la composición del propóleo a base de flavonoides, ácido cafeico, ácido benzoico y ácido cinámico que actúan dañando la membrana o la pared celular bacteriana. Por norma general, actúa como bacteriostático pero a elevadas concentraciones puede ejercer acción bactericida. Los compuestos polifenólicos presentes en el propóleo le aportan sus efectos antiinflamatorios. Aceite de árbol de té, rico en monoterpenos que favorecen las propiedades antimicrobianas. Estudios demuestran que tras su aplicación durante un rango de 4-8 semanas se produce una disminución de las lesiones, (35).

Aloe vera, es una planta con propiedades bacteriostáticas y antiinflamatorias,(35) debido a la capacidad que presenta de inhibición de la ciclooxigenasa a través de la vía araquidónica. La mayoría de sustancias con capacidad antiinflamatoria poseen además características de oclusividad, humectación y emoliencia; sin embargo, el aloe vera se caracteriza por tener capacidad de reducir la inflamación sin aportar ninguna de las tres

características mencionadas perjudiciales para el acné. Para conseguir un efecto hidratante debe llegar al 10% de concentración, (36).

Según el estudio en el que se combina propóleo, árbol de té y aloe vera, una crema formulada a base de estos compuestos fitoterápicos presenta una eficacia superior en la reducción del acné en comparación con la eritromicina sintética. También se ha demostrado que el producto elaborado a base de extractos naturales disminuye la aparición de eritema, (35).

#### **4.2.5. Fármacos**

Fármacos antagonistas del receptor de aldosterona como la espironolactona han demostrado eficacia en el tratamiento de la afección, (19).

La espironolactona es un fármaco diurético asociado con beneficios en la patología acnéica debido a que actúa como bloqueante del receptor de hormonas androgénicas e inhibidor de 5 $\alpha$ -reductasa, evitando así la propagación de sebocitos, (21).

##### **4.2.5.1 Clascoterona**

La clascoterona es un fármaco aprobado por la FDA con un mecanismo de acción innovador desde las isotretinoínas. Dicho mecanismo se basa en la competición del fármaco con la dihidrotestosterona por unirse al receptor androgénico de la piel, disminuyendo así la transcripción de genes sensibles a las hormonas androgénicas y por lo tanto un descenso en la secreción de sebo y citoquinas proinflamatorias. El medicamento está formulado en crema, forma farmacéutica que evita los efectos adversos sistémicos consecuencia de los tratamientos administrados vía oral, (37).

##### **4.2.6 Lactoferrina**

La lactoferrina es una proteína que ha demostrado una mejoría en los pacientes con acné suplementados con esta. Posee capacidades antiinflamatoria y antimicrobiana y actúa reduciendo el número de lesiones, la gravedad de la patología, la composición del sebo y los niveles de triacilgliceroles y ácidos grasos libres que forman parte de la superficie cutánea, (21).

### 4.3 Medidas no farmacológicas: dieta

Resulta interesante considerar el consumo del ratio de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y omega-6, ya que estos ácidos grasos actúan como mediadores en el proceso inflamatorio, pudiendo tener un papel importante en la reducción del acné, (1). Por norma general, los ácidos grasos omega-6 tienen propiedades proinflamatorias, pero algunos ácidos grasos pertenecientes a dicha serie como el ácido gamma-linolénico (GLA) adquiere capacidad queratolítica gracias a su conversión en ácido dihomo- $\gamma$ -linolénico disminuyendo la hiperqueratinización folicular.

Por lo tanto, alimentos enriquecidos en omega-3 y GLA favorecen la disminución del acné, (38). Lo mismo ocurre con el consumo de pescados debido a su contenido en ácido eicosapentaenoico, un ácido graso poliinsaturado que actúa inhibiendo la conversión del ácido araquidónico en mediadores inflamatorios como las prostaglandinas y leucotrienos, reduciendo así el proceso inflamatorio acnéico, (1).

En cuanto al consumo de lácteos, se ha señalado que la leche contiene aminoácidos de cadena ramificada que potencian significativamente la producción de insulina, hormona estrechamente relacionada con la aparición de acné, por lo tanto, se puede asociar la ingesta de productos lácteos con una mayor probabilidad de desarrollar la afección. Esta relación leche-acné no viene determinada por la concentración de grasas que contiene la leche, sino por el contenido en hormonas y moléculas bioactivas. La proteína del suero presente en la leche contiene factores de crecimiento que actúan como inductores de polipéptidos insulínotropicos estimulando la secreción de insulina en el páncreas. Agregando a lo anterior, la mayoría de la leche proviene de vacas en periodo de gestación, por lo que el contenido de esta leche en hormonas como dihidrotestosterona, androstenediona y dehidroepiandrosterona entre otras, también están relacionadas con la patología. En cuanto al consumo de alcohol, estudios indican como este aumenta los niveles de testosterona y citoquinas proinflamatorias, actuando como inmunosupresor a largo plazo y contribuyendo así al crecimiento bacteriano alterando la microbiota cutánea. Además, su excreción a través del sudor lo convierte en un nutriente para *Cutibacterium acnes*. Por otro lado, en contra de las creencias populares, el chocolate, el té o el café no están relacionados con la aparición de acné. Sin embargo, es el azúcar añadido a este tipo de productos el factor desencadenante. Además, el té verde cuenta con polifenoles que actúan como antimicrobianos y reductores de sebo, por lo que puede considerarse beneficioso para esta afección, (1).

Los pacientes con acné se ven afectados por la ingesta de condimentos, especias, tomates, frutas cítricas, vino y licores fuertes, debido a la activación de cationes TRP (Receptores de Potencial Transitorio) que producen un agravamiento de la sintomatología, (4).

En la figura 2, se indican de manera esquemática los abordajes del acné desde distintos puntos de vista (farmacológico y no farmacológico), así como las terapias innovadoras.

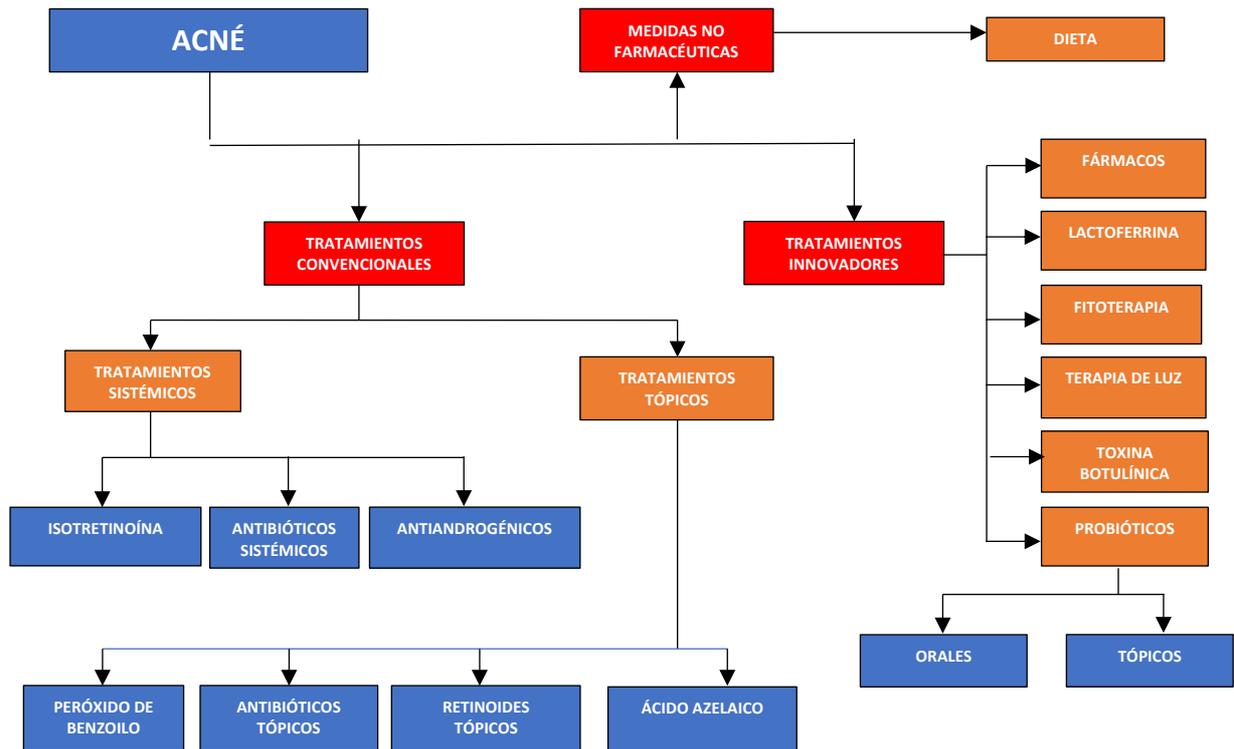


Figura 2. Esquema general de las medidas preventivas y de tratamiento convencionales e innovadoras frente al acné. Elaboración propia.

## 5. Conclusión

A través de la realización de este Trabajo de Fin de Grado se obtienen las siguientes conclusiones:

En respuesta al objetivo general “*investigar acerca de los métodos de tratamiento desarrollados en la última década más allá de los tratamientos convencionales*” se puede concluir que en respuesta a la creciente necesidad de opciones terapéuticas más efectivas y seguras que las convencionales, el estudio de terapias frente a la patología dermatológica del acné está en constante evolución, con la finalidad de abordar la sintomatología visible del acné a su vez que las causas implícitas de esta afección. Dichos avances también pueden contribuir a la personalización de tratamientos de elección según las necesidades del paciente.

En respuesta al objetivo secundario “*analizar la eficacia y seguridad de los tratamientos innovadores*” se concluye que la utilización de probióticos refuerza la barrera epitelial y son capaces de combatir la presencia de *C.acnes* en la piel. Además, la toxina botulínica es capaz de reducir la producción de sebo y la dilatación de los poros, por lo que podría ser un tratamiento alternativo de interés frente a tratamientos convencionales a base de retinoides. Se ha explorado la utilidad de la fototerapia en el tratamiento de lesiones inflamatorias del acné, así como su capacidad de eliminar bacterias y regular la producción de sebo. En búsqueda de un enfoque más natural, extractos botánicos como el Bakuchiol y otros extractos derivados de propóleo, aloe vera y árbol de té se presentan como tratamientos antimicrobianos y antiinflamatorios con similitud a los retinoides tópicos sintéticos pero con un menor número de efectos adversos. Por último, surgen como alternativas farmacológicas en el tratamiento del acné fármacos bloqueantes, como la espironolactona y clascoterona, que actúan a nivel de las hormonas androgénicas reduciendo la producción de sebo.

En respuesta al siguiente objetivo secundario “*Investigar la relación entre la dieta y el acné*” se concluye que los hábitos alimenticios pueden influir en el desarrollo y severidad del acné. Por lo tanto, una dieta profiláctica a la aparición de la afección estaría basada en el consumo mínimo de alimentos con elevado índice glucémico y lácteos y por el contrario rica en frutas, verduras, pescado, antioxidantes y ácidos grasos insaturados.

## 6. Bibliografía

1. González-Mondragón EA, Ganoza-Granados L del C, Toledo-Bahena ME, Valencia-Herrera AM, Duarte-Abdala MR, Camargo-Sánchez KA, et al. Acne and diet: a review of pathogenic mechanisms. *Bol Méd Hosp Infant México*. 21 de abril de 2022;79(2):6956.
2. Habeshian KA, Cohen BA. Current Issues in the Treatment of Acne Vulgaris. *Pediatrics*. 1 de mayo de 2020;145(Supplement\_2):S225-30.
3. Karoglan A, Gollnick HPM. Akne. *Hautarzt*. septiembre de 2021;72(9):815-27.
4. Hong JY, Park SJ, Seo SJ, Park KY. Oily sensitive skin: A review of management options. *J Cosmet Dermatol*. mayo de 2020;19(5):1016-20.
5. Tan JKL, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol*. julio de 2015;172:3-12.
6. Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris: Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. marzo de 2013;168(3):474-85.
7. Morrone A, Franco G, Valenzano M, Fazio R, Maiani E, Pizzini E, et al. Clinical features of acne vulgaris in 444 patients with ethnic skin: Letter to the Editor. *J Dermatol*. abril de 2011;38(4):405-8.
8. Ju Q, Tao T, Hu T, Karadağ AS, Al-Khuzaei S, Chen W. Sex hormones and acne. *Clin Dermatol*. marzo de 2017;35(2):130-7.
9. Quanico J, Gimeno JP, Nadal-Wollbold F, Casas C, Alvarez-Georges S, Redoulès D, et al. Proteomic and transcriptomic investigation of acne vulgaris microcystic and papular lesions: Insights in the understanding of its pathophysiology. *Biochim Biophys Acta BBA - Gen Subj*. marzo de 2017;1861(3):652-63.
10. Kircik LH. Androgens and acne: perspectives on clascoterone, the first topical androgen receptor antagonist. *Expert Opin Pharmacother*. 2 de septiembre de 2021;22(13):1801-6.
11. Mondon P, Toso RD, Ringenbach C, LavaissiÈre L, Doridot E, Ouvrat É, et al. Evaluation of molecules or extracts modulating seborrhea and its consequences, using normal human culture of sebocytes and keratinocytes, skin explants models and in vivo methods: a case study. *J Cosmet Sci*. 2017;68(2):183-94.
12. Ganceviciene R, Fimmel S, Glass E, Zouboulis CC. Psoriasin and Follicular Hyperkeratinization in Acne Comedones. *Dermatology*. 2006;213(3):270-2.
13. 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*. junio de 2018;32:5-14.
14. Jović A, Marinović B, Kostović K, Čević R, Basta-Juzbašić A, Bukvić Mokos Z. The Impact of Psychological Stress on Acne. *Acta Dermatovenerol Croat ADC*. julio de 2017;25(2):1133-41.
15. Pondeljak N, Lugović-Mihić L. Stress-induced Interaction of Skin Immune Cells, Hormones, and Neurotransmitters. *Clin Ther*. mayo de 2020;42(5):757-70.
16. Jabbour SA. Cutaneous Manifestations of Endocrine Disorders: A Guide for Dermatologists. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(5):315-31.
17. Medical Specialist Centre in Gliwice, Otto-Buczkowska E, Grzyb K, Medical University of Silesia in Katowice, Poland, Jainta N, Medical University of Silesia in Katowice, Poland. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and the accompanying disorders of glucose homeostasis among girls at the time of puberty. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2018;24(1):40-4.
18. Bagatin E, Costa CS. The use of isotretinoin for acne – an update on optimal dosing, surveillance, and adverse effects. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2 de agosto de

2020;13(8):885-97.

19. Oge' LK, Broussard A, Marshall MD. Acne Vulgaris: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 15 de octubre de 2019;100(8):475-84.
20. Ricci F, Masini F, Fossati B, Frascione P, De Waure C, Capizzi R, et al. Combination therapy with hydrogen peroxide (4%), salicylic acid (0.5%) and D-panthenol (4%): efficacy and skyn tolerability in common acne vulgaris during sun exposure period. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(2):232-6.
21. Sánchez-Pellicer P, Navarro-Moratalla L, Núñez-Delegido E, Ruzafa-Costas B, Agüera-Santos J, Navarro-López V. Acne, Microbiome, and Probiotics: The Gut-Skin Axis. *Microorganisms*. 27 de junio de 2022;10(7):1303.
22. Alessandrini G, Mercuri S, Martella A, Ferrara F, Simonetti V, Trifirò C, et al. Topical application of bacteriocins from *Bacillus subtilis* promotes *Staphylococcus aureus* decolonization in acneic skin and improves the clinical appearance of mild-to-moderate acne. *Adv Dermatol Allergol*. 2023;40(1):115-8.
23. Wang Y, Kuo S, Shu M, Yu J, Huang S, Dai A, et al. *Staphylococcus epidermidis* in the human skin microbiome mediates fermentation to inhibit the growth of *Propionibacterium acnes*: implications of probiotics in acne vulgaris. *Appl Microbiol Biotechnol*. enero de 2014;98(1):411-24.
24. Murphy EC, Friedman AJ. Hydrogen peroxide and cutaneous biology: Translational applications, benefits, and risks. *J Am Acad Dermatol*. diciembre de 2019;81(6):1379-86.
25. Lopes EG, Moreira DA, Gullón P, Gullón B, Cardelle-Cobas A, Tavaría FK. Topical application of probiotics in skin: adhesion, antimicrobial and antibiofilm *in vitro* assays. *J Appl Microbiol*. febrero de 2017;122(2):450-61.
26. Jung GW, Tse JE, Guiha I, Rao J. Prospective, Randomized, Open-Label Trial Comparing the Safety, Efficacy, and Tolerability of an Acne Treatment Regimen with and without a Probiotic Supplement and Minocycline in Subjects with Mild to Moderate Acne. *J Cutan Med Surg*. marzo de 2013;17(2):114-22.
27. Fabbrocini G, Bertona M, Picazo Ó, Pareja-Galeano H, Monfrecola G, Emanuele E. Supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* SP1 normalises skin expression of genes implicated in insulin signalling and improves adult acne. *Benef Microbes*. 30 de noviembre de 2016;7(5):625-30.
28. Manzhali E, Hornuss D, Stremmel W. Intestinal-borne dermatoses significantly improved by oral application of *Escherichia coli* Nissle 1917. *World J Gastroenterol*. 2016;22(23):5415.
29. Rinaldi F, Marotta L, Mascolo A, Amoruso A, Pane M, Giuliani G, et al. Facial Acne: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study on the Clinical Efficacy of a Symbiotic Dietary Supplement. *Dermatol Ther*. febrero de 2022;12(2):577-89.
30. Sathikulpakdee S, Kanokkrungsee S, Vitheejongjaroen P, Kamanamool N, Udompataikul M, Taweechotipatr M. Efficacy of probiotic-derived lotion from *Lactobacillus paracasei* MSMC 39-1 in mild to moderate acne vulgaris, randomized controlled trial. *J Cosmet Dermatol*. octubre de 2022;21(10):5092-7.
31. Li WH, Fassih A, Binner C, Parsa R, Southall MD. Low-level red LED light inhibits hyperkeratinization and inflammation induced by unsaturated fatty acid in an *in vitro* model mimicking acne: RED LIGHT DELIVERS ACNE-RELEVANT BENEFITS *IN VITRO*. *Lasers Surg Med*. febrero de 2018;50(2):158-65.
32. Li MK, Liu C, Hsu JTS. The Use of Lasers and Light Devices in Acne Management: An Update. *Am J Clin Dermatol*. noviembre de 2021;22(6):785-800.
33. Zeitouni NC, Bhatia N, Ceilley RI, Cohen JL, Del Rosso JQ, Moore AY, et al. Photodynamic Therapy with 5-aminolevulinic Acid 10% Gel and Red Light for the

Treatment of Actinic Keratosis, Nonmelanoma Skin Cancers, and Acne: Current Evidence and Best Practices. *J Clin Aesthetic Dermatol.* octubre de 2021;14(10):E53-65.

34. Mazzarello V, Donadu M, Ferrari M, Piga G, Usai D, Zanetti S, et al. Treatment of acne with a combination of propolis, tea tree oil, and Aloe vera compared to erythromycin cream: two double-blind investigations. *Clin Pharmacol Adv Appl.* diciembre de 2018;Volume 10:175-81.

35. Mazzarello V, Donadu M, Ferrari M, Piga G, Usai D, Zanetti S, et al. Treatment of acne with a combination of propolis, tea tree oil, and Aloe vera compared to erythromycin cream: two double-blind investigations. *Clin Pharmacol Adv Appl.* diciembre de 2018;Volume 10:175-81.

36. Chularojanamontri L, Tuchinda P, Kulthanan K, Pongparit K. Moisturizers for Acne: What are their Constituents? *J Clin Aesthetic Dermatol.* mayo de 2014;7(5):36-44.

37. Mohsin N, Hernandez LE, Martin MR, Does AV, Nouri K. Acne treatment review and future perspectives. *Dermatol Ther [Internet].* septiembre de 2022 [citado 20 de mayo de 2023];35(9). Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.15719>

38. Balić A, Vlašić D, Žužul K, Marinović B, Bukvić M, Mokos Z. Omega-3 Versus Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids in the Prevention and Treatment of Inflammatory Skin Diseases. *Int J Mol Sci.* 23 de enero de 2020;21(3):741.

39. Greenzaid J, Friedman A, Sodha P. The Use of Bakuchiol in Dermatology: A Review of In Vitro and In Vivo Evidence. *J Drugs Dermatol.* 1 de junio de 2022;21(6):624-9.