

ISBN 978-958-57331-3-8

Guía clínica y de tratamiento del acné vulgar

Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica

AA.

Natalia Aguirre Morales¹
Gloria Sanclemente Mesa, MD, PhD²

1. Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Joven Investigadora, Grupo de Investigación Dermatológica (GRID), Instituto de Investigaciones Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.
2. Grupo de Investigación Dermatológica, GRID, Sección de Dermatología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

INTRODUCCIÓN

El acné vulgar es el trastorno cutáneo inflamatorio más común que afecta a adolescentes y adultos jóvenes (1).

ALTERACIÓN EN LA CALIDAD DE VIDA

Los pacientes con acné suelen experimentar morbilidad psicológica significativa y, en raras ocasiones, mortalidad, causada por el suicidio (1-3). Los efectos psicológicos producidos por la sensación de “vergüenza” y por la ansiedad suelen afectar la socialización, la calidad de vida y el ambiente laboral en los pacientes con la enfermedad (1), a lo que se añade la desfiguración física, que pueden ocasionar las cicatrices que cursan con esta patología. En un estudio prospectivo, que incluyó 90 pacientes con acné, se encontró una mejoría significativa en la autoestima con el tratamiento del acné (1, 4).

Específicamente en Colombia, se ha encontrado que el acné vulgar afecta de manera importante la calidad de vida de nuestros pacientes, a expensas de una marcada alteración en el dominio emocional de la escala Skindex-29 (5, 6).

EPIDEMIOLOGÍA

Alrededor del mundo, las estimaciones de la prevalencia del acné vulgar en adolescentes oscilan entre el 35 % y el 90 % (1, 7, 8). El acné vulgar tiende a resolverse en la tercera década de la vida, pero, en ocasiones, puede persistir o desarrollarse de novo en la edad adulta.

El acné postadolescente afecta predominantemente a las mujeres, en contraste con el acné adolescente, que tiene un predominio masculino (1, 9). Una encuesta realizada en Estados Unidos, que incluyó más de 1000 adultos, informó un autorreporte de acné en hombres y mujeres según la edad, como se muestra a continuación (8):

Nombre de la enfermedad

- Acné vulgaris

Códigos CIE-10

- L700 Acné vulgar
- L701 Acné conglobado
- L702 Acné varioliforme
- L703 Acné tropical
- L704 Acné infantil
- L705 Acné excoriado de la mujer joven
- L708 Otros acnés
- L709 Acné, no especificado
- L730 Acné queloide

Por tratarse del acné vulgar, esta guía de manejo no considerará la terapia hormonal. De manera similar y por la carencia de suficiente evidencia, esta guía no contemplará el uso de terapias alternativas o complementarias.

- Entre los 20 y los 29 años, del 43 % al 51 %.
- Entre los 40 y los 49 años, del 12 % al 26 %.
- Entre los 30 y los 39 años, del 20 % al 35 %.
- En mayores de 50 años, del 7 % al 15 %.

Epidemiología

PATOGENIA

La patogenia del acné vulgar es multifactorial, aunque, en los últimos años, los aspectos genéticos han cobrado relevancia (10). En general, el acné se desarrolla como resultado de una interrelación de los cuatro factores descritos a continuación (10, 11).

LIBERACIÓN DE MEDIADORES INFLAMATORIOS EN LA PIEL

Según reportes publicados, la respuesta inflamatoria caracterizada por una activación de las células endoteliales a través de las citocinas producidas por las células T CD4+ y los macrófagos que regulan los mediadores inflamatorios, como la molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1), la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) y el antígeno leucocitario humano (HLA)-DR perivascular y perifolicular, al parecer ocurre antes del proceso de hiperqueratinización (10, 12). Adicionalmente, la citocina proinflamatoria interleucina 1 beta (IL-1β) parece desempeñar un papel importante en el desarrollo de la inflamación, mediante la activación del receptor nod-like P3 del inflamasoma (NLRP3) (1, 13). Con la activación de la caspasa 1, el inflamasoma NLRP3 escinde el precursor inactivo de la IL-1β, lo que resulta en la secreción de la forma madura de la IL-1β en la piel (13). También se cree que el receptor tipo Toll 2 (TLR-2) tiene un papel importante en la respuesta inflamatoria inducida por el *Cutibacterium acnes* (14). Dicho receptor, que se ubica en los macrófagos perifoliculares, se une al *C. acnes* y desencadena la liberación de citocinas proinflamatorias, tales como la IL-8 y la IL-12 (15). Estas citocinas, a su vez, contribuyen a la quimiotaxis de neutrófilos y a la liberación de enzimas lisosómicas de neutrófilos, que promueven la ruptura folicular (16). De hecho, las diferencias en la respuesta inflamatoria del huésped al

C. acnes o la patogenicidad de cepas específicas de *C. acnes* que colonizan la piel pueden contribuir a la variación en la prevalencia y la gravedad del acné (16, 17). Por otra parte, se han realizado estudios de expresión génica para esclarecer aún más la respuesta inflamatoria en el acné. Es así como se ha detectado el aumento de las metaloproteinasas de matriz (MPM) 1 y 3, y de péptidos antimicrobianos (beta-defensina 4 humana y granzima B) en lesiones

inflamatorias del acné (18, 19). Además, tanto la inmunorreactividad de la defensina humana β2 como la de la defensina humana β1 están sobreexpresadas en la piel afectada por el acné (18). Adicionalmente, el *C. acnes* también puede influir en el desarrollo del acné a través de los efectos sobre las células T (1). En un estudio in vitro, el *C. acnes* indujo células T ayudadoras 17 (Th17) y Th1 (aunque no células Th2) para producir IL-17 y otras citocinas proinflamatorias (1, 20). Aparte de los efectos proinflamatorios, el *C. acnes* también modula la expresión de integrina y filagrina en los queratinocitos. Por tanto, las bacterias pueden contribuir al acné afectando también el proceso de la queratinización (21).

HIPERQUERATINIZACIÓN FOLICULAR CON ULTERIOR OBSTRUCCIÓN DEL FOLÍCULO

La hiperqueratinización folicular a su vez se relaciona con una mayor proliferación de queratinocitos y una disminución de la descamación, lo que conduce a la formación de microcomedones, que se llenan de sebo y queratina (10, 22).

LA COLONIZACIÓN FOLICULAR DE *C. ACNES* (ANTERIORMENTE DENOMINADO *PROPIONIBACTERIUM ACNES*)

El *C. acnes* es un organismo anaeróbico presente en lesiones de acné, que promueve la inflamación local a través de la estimulación de la producción de mediadores proinflamatorios, que se difunden a través de la pared del folículo, de la activación del receptor tipo 2 en monocitos y neutrófilos y del TLR-2, que globalmente conduce a la producción de múltiples citocinas proinflamatorias, como las IL-12 e IL-8 y el factor de necrosis tumoral (FNT). Dichas bacterias utilizan los

triglicéridos del sebo como fuente de nutrientes, cuando son hidrolizados en ácidos grasos libres y glicerol. En algunos individuos, se ha reportado hipersensibilidad al *C. acnes*, lo que explicaría por qué algunas personas desarrollan acné vulgar inflamatorio mientras que otras no (10, 23). Otros mecanismos por los que el *C. acnes* desempeña un papel crucial en la

- La producción de enzimas, que promueve la degradación de la pared folicular y la ruptura folicular.
- La producción de proteínas de superficie, que actúan como antígenos que activan tanto la respuesta inmune celular como humoral.
- La producción de proteínas de choque térmico, que promueven la inflamación a través del sistema inmunitario innato.
- La producción de porfirinas por estas bacterias, que, a su vez, contribuyen al daño tisular adyacente y a la inflamación.
- La producción de biopelículas en los folículos sebáceos, lo que promueve la resistencia antibiótica.

C. ACNES

AUMENTO DE LA SECRECIÓN SEBÁCEA

Corresponde a otro factor clave en el desarrollo del acné vulgar. Se sabe que la producción y la excreción de sebo están reguladas por varias hormonas y mediadores diferentes. En particular, las hormonas andrógenas promueven la producción y liberación de sebo (10, 24, 25). Por tanto, se ha reportado que el grado (1) de acné comedónico en las niñas prepúberes se correlaciona con los niveles circulantes del sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS) (10, 26, 27). Adicionalmente, las glándulas sebáceas se agrandan con la adrenarquia y, por tanto, se aumenta la secreción sebácea (1, 12).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La lesión característica del acné es el comedón, que es considerado como el precursor de las lesiones clínicas del acné vulgaris, pero que, adicionalmente, suele manifestarse con pápulas o papulopústulas inflamatorias, nódulos o quistes. El acné vulgaris suele afectar aquellas áreas del cuerpo con mayor densidad de glándulas sebáceas, tales como el rostro, el cuello, el tórax, la zona superior de la espalda y el área superior de los brazos.

Como lesiones residuales, es común encontrar cicatrices o hiperpigmentación postinflamatoria; esta última es más común en pacientes con fototipos más oscuros.

FACTORES RELACIONADOS

PAPEL DE LOS ANDRÓGENOS

Los andrógenos contribuyen al desarrollo del acné mediante la estimulación del crecimiento y la función secretora de las glándulas sebáceas. La mayoría de los andrógenos circulantes son producidos por la glándula suprarrenal y las gónadas. La producción de andrógenos también se da dentro de las glándulas sebáceas, que convierten al DHEAS, un precursor de andrógenos suprarrenales, en testosterona a través de la acción de varias enzimas (1). A su vez, la testosterona se convierte en 5 α -dihidrotestosterona (DHT) a través de la acción de la 5 α -reductasa tipo I en la glándula sebácea (1).

Los receptores de andrógenos que unen DHT y testosterona están presentes en las glándulas sebáceas y en los queratinocitos de la vaina de la raíz externa del epitelio folicular. La DHT tiene una mayor afinidad por los receptores de andrógenos que la testosterona. Los hombres con insensibilidad a los andrógenos (que carecen de receptores de andrógenos) no producen sebo y no desarrollan acné, lo que sugiere un papel importante de los receptores de andrógenos en la patogénesis de esta enfermedad (1, 28).

El acné infantil (con un inicio típico entre los 3 y los 6 meses) ocurre como resultado de los niveles elevados de andrógenos producidos por la glándula suprarrenal inmadura, en las niñas, y la glándula su-

GUÍA CLÍNICA Y DE TRATAMIENTO DEL ACNÉ VULGAR

prarrenal inmadura y los testículos, en los niños (1). Es así como los niveles de andrógenos disminuyen en la edad de 1 a 2 años, y el acné ulteriormente mejora.

La aparición del acné en los niños se correlaciona con el aumento de los niveles séricos de DHES, que ocurre cuando se acerca la pubertad (adrenarquia). Se han reportado niveles aumentados de DHES en las niñas prepúberes con acné que en las niñas sin acné (29, 30); aquellas con los niveles más altos desarrollan acné más grave (30).

Aunque el exceso de andrógenos causado por una variedad de condiciones puede producir acné, la mayoría de los pacientes con acné presenta niveles normales de andrógenos. Las causas usuales de hiperandrogenismo incluyen el síndrome de ovario poliquístico, la hiperplasia suprarrenal congénita y los tumores suprarrenales u ováricos (1).

FACTORES EXTERNOS

Los jabones, los detergentes y los astringentes eliminan el sebo de la superficie de la piel, pero no alteran la producción de sebo. El trauma mecánico repetitivo causado por el lavado con estos agentes puede incluso empeorar el trastorno, con la ruptura de los comedones, promoviendo así el desarrollo de lesiones inflamatorias (31). Por tanto, el uso de camisas con cuello de tortuga, las tiras del brasier, las hombreras, los yesos ortopédicos y los cascos deportivos pueden causar acné mecánico, por la oclusión de los folículos pilosebáceos, que conduce a la formación de comedones (1, 31). Por otra parte, el acné "pomada" está asociado con el uso de productos capilares oclusivos elaborados a base de aceite (1).

DIETA

El papel de la dieta en el acné es un concepto en evolución (32-37). Un subestudio retrospectivo, realizado en la cohorte de 47 355 mujeres del Nurses' Health Study II, sugirió una posible asociación entre el acné y el consumo de lácteos (37), hallazgos que se replicaron en dos estudios de cohorte prospectivos (35, 36) y en otros tres estudios ulteriores de casos y controles (38, 39), y en un estudio longitudinal realizado en Noruega (40).

Otros estudios han sugerido que la activación del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), ya sea por la ingesta de lácteos o por dietas hiperglicémicas,

podiera también desempeñar un papel en la aparición del acné (41-46).

* ANTECEDENTES FAMILIARES

" Estudios observacionales sugieren un mayor riesgo de padecer de acné cuando existen antecedentes familiares de la enfermedad."

ANTECEDENTES FAMILIARES

Estudios observacionales sugieren un mayor riesgo de padecer de acné cuando existen antecedentes familiares de la enfermedad (38, 47, 48).

ESTRÉS

Si bien la calidad de la evidencia disponible no permite establecer una contundente asociación entre el estrés y la exacerbación del acné, se ha sugerido que la activación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) en situaciones estresantes pudiera estar relacionada con dicho efecto (1, 49-52).

RESISTENCIA A LA INSULINA

Debido a que la resistencia a la insulina estimula el aumento de la producción de andrógenos y este se asocia, a su vez, con un aumento de los niveles séricos del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), se ha sugerido que dicha resistencia pudiera relacionarse con el aumento en la secreción del sebo facial, tanto en la pubertad como en el acné de la postadolescencia (42, 53-56). A través de un fenómeno fisiopatológico similar, se ha sugerido que el aumento en el índice de masa corporal también pudiera relacionarse con un mayor riesgo de presentar acné, particularmente en mujeres (57-59).

" ... se ha sugerido que el aumento en el índice de masa corporal también pudiera relacionarse con un mayor riesgo de presentar acné, particularmente en mujeres."

VARIANTES CLÍNICAS

En ocasiones, los pacientes con acné vulgar pueden presentar variantes de la enfermedad; algunas de estas variantes requieren un tratamiento agresivo (1), como se describe a continuación.

ACNÉ FULMINANTE (O FULMINANS)

Se caracteriza por una erupción grave y aguda de grandes nódulos inflamatorios y zonas de piel inflamada y friable, úlceras y costras hemorrágicas. Afecta principalmente a los hombres adolescentes con acné vulgar preexistente. El acné fulminante puede ser desencadenado por la terapia con isotretinoína u ocurrir espontáneamente. La patogenia no está clara. Las lesiones generalmente involucran el tronco, pero pueden estar presentes en otras zonas del cuerpo (1). Por otra parte, el acné fulminante puede aparecer en asociación con síntomas sistémicos (por ejemplo, fiebre, malestar general, dolor óseo y artralgias), eritema nodoso y alteraciones radiológicas y de laboratorio (60), tales como leucocitosis, anemia y un aumento en la velocidad de eritrosedimentación o de proteína C-reactiva (1, 60). Las radiografías pueden revelar lesiones osteolíticas del hueso, particularmente en el esternón, las clavículas, las articulaciones sacroilíacas o las caderas (60).



ACNÉ FULMINANTE - EXÁMENES DE LABORATORIO

- Hemograma completo con diferencial.
 - Pruebas de función hepática.
- Velocidad de eritrosedimentación y proteína C-reactiva en pacientes con síntomas sistémicos
 - Colesterol sérico y triglicéridos
- Prueba de embarazo en orina o suero (en mujeres)
- Radiografía (si hay síntomas que sugieran afectación de huesos o articulaciones).

ACNÉ CONGLOBATA

El acné conglobata es una forma grave de acné nodular, que se observa con mayor frecuencia en varones jóvenes. Las lesiones son más prominentes en la espalda, el pecho y los glúteos, pero también pueden aparecer en otros sitios. Pueden producirse grandes lesiones con tractos sinusales y cicatrización grave. Los síntomas sistémicos suelen estar ausentes (1).

SÍNDROME DE SAPHO

El síndrome de SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis) es otro trastorno poco frecuente, que también requiere terapia sistémica (1, 60, 61).

FOLICULITIS GRAMNEGATIVA

Los pacientes con acné vulgaris preexistente, que han sido tratados con antibióticos sistémicos a largo plazo (generalmente tetraciclinas), pueden desarrollar foliculitis por Gramnegativos. Usualmente, estos pacientes muestran una respuesta inicial al antibiótico oral, seguida de una aparente resistencia al tratamiento y empeoramiento del acné. Las pápulas, pústulas y nódulos inflamatorios suelen presentarse en la zona perinasal y en la zona central del rostro. El cultivo de las lesiones suele evidenciar la presencia de organismos Gramnegativos tales como especies de *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Proteus* o *Escherichia*. Su manejo se basa en el uso de antibióticos con espectro para Gramnegativos, y los casos persistentes requieren isotretinoína oral (1).

ACNÉ NEONATAL Y ACNÉ INFANTIL

El acné neonatal (también llamado pustulosis cefálica neonatal) suele aparecer en las primeras semanas de vida, mientras que el acné infantil, generalmente, aparece entre los 3 y 6 meses de edad. Los niños afectados usualmente se presentan con una mezcla de comedones y lesiones inflamatorias en el rostro.

A diferencia del acné de la infancia media, el acné preadolescente (acné en niños de 7 a 12 años) es común. El acné puede ser el signo inicial de la pubertad (29). En los niños afectados, se observa un predominio de comedones con relativamente pocas lesiones inflamatorias. En general, no es necesario un estudio

endocrinológico en niños con acné preadolescente, en ausencia de otros signos clínicos de hiperandrogenismo (1, 62, 63). No obstante, debe considerarse la posibilidad de síndrome de ovario poliquístico en las niñas con acné inusualmente grave, otros signos de hiperandrogenismo o cuando se presenta muy poca respuesta al tratamiento convencional (1, 62).

ACNÉ EXCORIÉE DES JEUNES FILLES

Esta condición de acné cicatricial suele presentarse en mujeres jóvenes. Los comedones o pápulas inflamatorias son crónicamente excoriados por parte de los pacientes, lo que conduce a la presencia de erosiones, cicatrices o hiperpigmentación postinflamatoria (1). En casos crónicos y graves, se debe descartar un trastorno psiquiátrico subyacente (1), que puede requerir tratamiento con antidepresivos o psicoterapia (1).

DIAGNÓSTICO

Nivel de evidencia: I-II. El diagnóstico del acné vulgaris es eminentemente clínico, pero particularmente en mujeres, en ocasiones se hace necesaria la evaluación de la función endocrina para descartar hiperandrogenismo, cuya causa más frecuente en estas es el síndrome de ovario poliquístico (SOP). Dicho trastorno se caracteriza por irregularidad menstrual, hirsutismo, acné, quistes ováricos, grados variables de resistencia

a la insulina y, en ocasiones, acantosis nigricans (64). Por otra parte, la rápida aparición de acné junto con signos de virilización (voz ronca, disminución del tamaño de los senos, clitoromegalia, alopecia, oligomenorrea e hirsutismo) sugiere un tumor suprarrenal u ovárico subyacente. Los pacientes con enfermedad o síndrome de Cushing e hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío también pueden experimentar acné vulgaris. Estos pacientes pueden requerir estudios imagenológicos de las glándulas suprarrenales y los ovarios y una evaluación hormonal completa (1).

El enfoque inicial de las pacientes en quienes se sospecha hiperandrogenismo incluye los niveles de DHES, testosterona total y libre y de 17-hidroxiprogesterona, para detectar hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío, en la que también pueden observarse niveles elevados de DHES (1).

Los signos que pueden sugerir un exceso de andrógenos en niños prepúberes incluyen: aparición de acné, mal olor corporal de inicio temprano, vello púbico o axilar, crecimiento acelerado, edad ósea avanzada y maduración genital precoz (64).

En pacientes sin causa hormonal subyacente, se debe indagar acerca del uso de glucocorticoides sistémicos, fenitoína, litio, isoniacida, vitamina B, inhibidores del factor de crecimiento epidérmico, yoduros, bromuros o andrógenos (1).



RECOMENDACIONES

Las pruebas microbiológicas de rutina no están recomendadas en la evaluación inicial o en el tratamiento de pacientes con acné (64). Quienes presenten lesiones parecidas al acné sugestivas de foliculitis Gramnegativa pueden beneficiarse de las pruebas microbiológicas (nivel de evidencia: II-III) (27, 29). La evaluación endocrinológica de rutina (por ejemplo, para el exceso de andrógenos) no está recomendada en la mayoría de los pacientes con acné, excepto si se encuentran signos de hiperandrogenismo (64).

HISTOPATOLOGÍA

El microcomedón del acné vulgaris se caracteriza por un folículo dilatado, con un tapón denso de queratina. Con la progresión de la enfermedad, se presenta dilatación del folículo, que suele inducir la aparición de un comedón abierto, cuya pared tiende al adelgazamiento, a la inflamación y a la rotura del folículo. Esta lesión suele manifestarse con un denso infiltrado inflamatorio en toda la dermis, que ulteriormente puede inducir fibrosis o zonas cicatriciales extensas (65).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los diagnósticos diferenciales del acné vulgar incluyen (1):

Rosácea: el acné vulgaris se distingue del acné rosácea por la presencia de comedones y la ausencia de telangiectasias. Las características comunes de la rosácea incluyen eritema, telangiectasias y pápulas o pústulas en el rostro.

Dermatitis perioral: la dermatitis perioral se caracteriza por pápulas pequeñas, agrupadas y eritematosas en una distribución perioral (u ocasionalmente perinasal o periorbital). Cuando se trata de la piel perioral, generalmente se observa un borde de piel libre alrededor del borde del labio.

Hiperplasia sebácea: se manifiesta con lesiones amarillentas con depresión central, que ocurren con mayor frecuencia en adultos con antecedentes de piel grasa y suelen presentarse en la frente y las mejillas.

Pseudofoliculitis de la barba y acné queiloide de la nuca: estas dos patologías se presentan con mayor frecuencia en individuos de origen africano o fototipo oscuro y parecen estar relacionadas con aspectos anatómicos del folículo piloso. Se cree que los pelos cortos rasurados o recortados se curvan hacia la piel, penetran en la piel y provocan una reacción inflamatoria de cuerpo extraño. Se producen pápulas y pústulas inflamatorias, que pueden provocar cicatrices queloides a medida que cicatrizan las lesiones.

Foliculitis: la foliculitis por estafilococos, eosinófilos o pseudomonas puede simular el acné inflamatorio. En esta patología, no se presentan comedones y las lesiones suelen ser monomorfas, a diferencia de la lesión polimorfa típica del acné.

Queratosis pilar: en esta patología, los pacientes generalmente presentan pequeñas pápulas foliculares en las superficies extensoras de los brazos o los muslos asociadas, en ciertos casos, con eritema. Las lesiones también pueden presentarse en el rostro, especialmente en los niños.

Síndrome de Favré-Racouchot: es una afección resultante del daño cutáneo (daño solar), que se observa en adultos de mediana edad o adultos mayores. Se caracteriza por la presentación de comedones abiertos y cerrados en zonas de daño actínico, tales como las mejillas superiores laterales.

Nevo comedoniano: es una lesión que se presenta en el nacimiento o en la infancia, en la que se observa una disposición de comedones de manera agrupada o lineal.

Tumores anexiales: incluyen los tricoepiteliomas,

tricodiscomas o fibrofoliculomas y generalmente se presentan como pápulas faciales duras de color piel.

Hidradenitis supurativa: la hidradenitis supurativa es un trastorno cutáneo inflamatorio crónico caracterizado por nódulos inflamados recurrentes y abscesos con predilección por áreas intertriginosas de la piel, como la axila, la ingle, la región perianal, perineal y las zonas inframamarias. Suelen incluir tractos sinuales y fibrosis y áreas de cicatrización.

Esteatocistoma múltiple: es un trastorno genético autosómico dominante o esporádico, en el que se encuentran múltiples quistes llenos de sebo amarillos o de color piel en el tronco, la parte superior de los brazos o el tórax.

Esclerosis tuberosa: los angiofibromas faciales asociados con la esclerosis tuberosa generalmente aparecen en la infancia. Estas lesiones comúnmente se presentan como pápulas rosadas o rojas persistentes, de 1 a 3 mm, en la nariz y las mejillas.

Erupciones acneiformes: existen múltiples trastornos en los que se producen erupciones parecidas al acné, que no están asociadas con el verdadero acné vulgaris. Estos incluyen los siguientes (1):

- **Acné inducido por medicamentos:** el acné inducido por fármacos generalmente se presenta con una erupción papulosa inflamatoria monomorfa (diferente a la erupción polimorfa, con lesiones en etapas variables observadas en el acné vulgaris). Las erupciones inducidas por glucocorticoides también se conocen como foliculitis esteroidea.
- **Acné cosmético:** los productos cosméticos que contienen ingredientes comedogénicos pueden inducir la formación de lesiones de acné. Este tipo de acné ha disminuido, ya que los productos diseñados para ser menos comedogénicos se han vuelto ampliamente disponibles. Los productos para el cabello elaborados a base de aceite son de uso frecuente y pueden contribuir al desarrollo de acné en la frente.
- **Erupción acneiforme por inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o de tirosina-cinasa:** son medicamentos utilizados para tratar ciertos tipos de cáncer y suelen inducir una erupción inflamatoria acneiforme que afecta la cara, el cuello y el tronco superior en la mayoría de los pacientes en quienes son administrados.
- **Acné ocupacional:** pueden aparecer comedones, pápulas inflamatorias, pústulas, nódulos o quistes en respuesta a la exposición a ciertos productos químicos, entre los que se incluyen: aceites insolubles,

derivados del alquitrán de hulla e hidrocarburos clorados. Cloracné es el término utilizado para describir el acné ocupacional, que ocurre con la exposición a hidrocarburos clorados (por ejemplo, dioxina) a través del contacto percutáneo, la inhalación o la ingesta. Clínicamente, el cloracné se caracteriza por grandes comedones monomórficos, con evolución a lesiones gravemente inflamatorias y cicatriciales. El cloracné es más común en la cara, el cuello, la piel postauricular, las axilas y el escroto, aunque pueden estar involucrados otros sitios.

- **Acné tropical:** el acné tropical ocurre cuando el paciente está expuesto a temperaturas ambientales elevadas, y puede verse en países tropicales u otras situaciones en las que los individuos estén expuestos a calor extremo. Se observan grandes nódulos inflamatorios en el tronco y los glúteos. El tratamiento consiste

en evitar el calor. En ocasiones, suele requerirse el uso de antibióticos sistémicos.

- **Acné por radiación:** el tratamiento con radiación ionizante puede provocar la aparición de comedones a medida que se resuelve la dermatitis por radiación aguda. La radiación ionizante induce metaplasia epitelial folicular, que ocasiona la creación de tapones hiperqueratósicos foliculares.

- **Síndrome de Apert:** el síndrome de Apert (acrofalosindactilia tipo I) es un trastorno autosómico dominante asociado con sinostosis de los huesos de las manos, los pies, el cráneo y los cuerpos vertebrales. Se observa una erupción difusa acneiforme en los brazos, los glúteos y los muslos. La erupción acneiforme es difícil de tratar. La isotretinoína se ha utilizado con éxito en algunos casos.

TRATAMIENTO

MEDIDAS GENERALES

Debido a la naturaleza crónica del acné, se debe recalcar la importancia de los cuidados de la piel durante su tratamiento. Hasta el momento, no existe suficiente evidencia que soporte la mejoría del acné con el uso de limpiadores, aunque generalmente es preferible el uso de limpiadores con pH ácido en comparación con los de tipo alcalino. No obstante, se sabe que el lavado exhaustivo de la piel o el uso de jabones antibacterianos aumentan la secreción sebácea y la irritación, respectivamente (66, 67).

El tratamiento del acné vulgaris involucra la terapia de alguno o todos sus aspectos fisiopatológicos, tales como la hiperproliferación folicular y la queratinización anormal/descamación, el aumento en la producción de sebo, la proliferación del *Cutibacterium acnes* o la inflamación (68, 69):

Hiperproliferación folicular y queratinización anormal:

- Retinoides tópicos
- Retinoides orales
- Ácido azelaico
- Ácido salicílico
- Terapias hormonales
- Aumento de la producción de sebo:
- Isotretinoína oral
- Terapias hormonales

Proliferación del *C. acnés*:

- Peróxido de benzoílo
- Antibióticos tópicos y orales
- Ácido azelaico
- Inflamación:
- Isotretinoína oral
- Tetraciclinas orales
- Retinoides tópicos
- Ácido azelaico.

TRATAMIENTO TÓPICO

RETINOIDES TÓPICOS

Nivel de evidencia: I-II. Los retinoides tópicos (tretinoína/ácido retinoico, adapaleno o tazaroteno) son derivados de la vitamina A, que actúan en el acné vulgaris induciendo la normalización de la queratinización/descamación con la reducción de la proliferación de queratinocitos y la promoción de su diferenciación (66, 69, 70). Los retinoides tópicos también bloquean varias vías inflamatorias importantes que se activan en el acné, tales como la de los TLR, la migración de leucocitos y la vía AP-1 (70, 71). El bloqueo de estas vías reduce la liberación de citocinas inflamatorias y de óxido nítrico e inhibe la inflamación celular uniéndose a dos familias de receptores nucleares dentro de los queratinocitos: los receptores de ácido retinoico (RAR) y los receptores retinoides X (RXR). Los com-

plejos retinoides-receptores se transportan al núcleo, donde activan secuencias de ADN reguladoras específicas llamadas elementos de respuesta de la hormona retinoide, estimulando así la transcripción de genes diana (69).

Los retinoides, además, pueden mejorar la penetración de otros medicamentos tópicos para el acné (31, 72).

La eficacia demostrada de los retinoides está soportada por numerosos ensayos clínicos. Un ensayo aleatorizado de 12 semanas de duración, que incluyó 60 pacientes con acné vulgar tratados con solución de tretinoína al 0,05 %, solución de tretinoína al 0,025 % o placebo, mostró una mayor reducción en las lesiones de acné con la intervención activa en comparación con el placebo (73). En un ensayo controlado y aleatorio, de 12 semanas de duración, que incluyó 200 pacientes, se administró gel o vehículo de adapaleno al 0,1 %. El tratamiento con adapaleno condujo a reducciones significativamente mayores en las lesiones totales, inflamatorias y no inflamatorias (74). Adicionalmente, un ensayo clínico, que incluyó 653 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento con adapaleno gel al 0,3 %, adapaleno gel al 0,1 % o vehículo, mostró reducción del número de lesiones en el 55,6 %, 48,2 % y 36,4 %, respectivamente (75). En lo que respecta al tazaroteno, dos ensayos controlados aleatorizados, que incluyeron un total de 847 pacientes con acné vulgar tratados con tazaroteno al 0,1 % crema o vehículo durante 12 semanas, mostraron una reducción significativamente mayor en los recuentos de lesiones no inflamatorias, inflamatorias y totales en pacientes tratados con tazaroteno, en comparación con los pacientes que recibieron el vehículo (76). La reducción del porcentaje medio en el recuento total de lesiones para los pacientes tratados con tazaroteno fue del 43 % en comparación con el 23 % de los pacientes tratados con vehículo (76).

Efectos adversos

Los retinoides tópicos causan irritación, sequedad y descamación de la piel, efecto que es más notable durante el primer mes de terapia (64). Para minimizar la irritación, los pacientes deben evitar el uso concomitante de cualquier otro producto irritante de venta libre, como jabones fuertes, tónicos, astringentes y productos que contengan alfa hidroxácidos o ácido salicílico (69). Si se presenta irritación, se puede considerar una disminución en la frecuencia de aplicación a cada 2 o 3 noches, y la frecuencia de aplicación del

retinoide se puede aumentar a medida que mejore la tolerancia.

Aunque los retinoides tópicos no son verdaderos fármacos fotosensibilizadores, se han descrito síntomas de aumento de la sensibilidad al sol. Se cree que esto se debe al adelgazamiento del estrato córneo, que conduce a una disminución de la barrera contra la exposición a la luz ultravioleta, así como a una mayor sensibilidad debida a la presencia de irritación cutánea (69, 77). Por tanto, se recomienda el uso de implementos de protección solar y de antisolar, especialmente cuando se prevé una exposición prolongada al sol (69, 77).

Debido a que el gel micronizado de tretinoína al 0,05 % contiene proteínas de pescado solubles, este medicamento debe usarse con precaución en pacientes con alergia conocida a los peces (69).

El uso de retinoides tópicos no está recomendado en el embarazo. De hecho, el tazaroteno, en particular, es un medicamento de categoría X durante el embarazo (69), mientras que el adapaleno y la tretinoína se clasifican en la categoría C (64). Una revisión sistemática y un metaanálisis recientes no encontraron aumentos significativos en el riesgo de anomalías congénitas mayores con la exposición al retinoide tópico en el primer trimestre (78). Sin embargo, no existe suficiente evidencia que indique que el uso tópico de retinoides sea seguro durante el embarazo.

Recomendaciones

Grado de recomendación: A (64). Los retinoides tópicos se recomiendan como monoterapia en el acné principalmente de tipo comedónico o en combinación con antimicrobianos tópicos u orales en pacientes con lesiones de acné mixtas o de predominio inflamatorio (64, 73, 76). El adapaleno tópico y la tretinoína son seguros en el tratamiento del acné preadolescente en niños (79). Debido a que el gel micronizado de tretinoína al 0,05 % contiene proteínas de pescado solubles, este medicamento debe usarse con precaución en pacientes con alergia conocida a los peces (69). El uso de retinoides tópicos no está recomendado durante el embarazo (69).

PERÓXIDO DE BENZOÍLO

Nivel de evidencia: I-II (80, 81). El peróxido de benzoílo posee propiedades antibacterianas y su seguridad y eficacia ha sido confirmadas por la Administración de

Alimentos y Medicamentos (FDA) en los Estados Unidos (66). El producto está disponible en concentraciones que oscilan entre el 2,5 % y el 10 %, aunque, en concentraciones más altas, se presenta mayor irritación, por lo que se prefiere el uso de las presentaciones al 2,5 % (69, 82).

Efectos adversos

El principal evento adverso es la irritación, que se manifiesta como eritema, descamación, xerosis o sensación de ardor (69). Aunque la irritación es común, la verdadera dermatitis de contacto alérgica al peróxido de benzoílo no es frecuente, pues se ha encontrado que solo entre el 0,25 % y el 2,5 % de los pacientes desarrollan una verdadera sensibilidad alérgica de contacto (69, 83, 84). A la fecha, no se ha reportado resistencia bacteriana al uso de peróxido de benzoílo (10).

En un reciente informe de la FDA, se describieron reacciones de hipersensibilidad graves y potencialmente mortales por ciertos productos tópicos de venta libre, que contienen peróxido de benzoílo o ácido salicílico (69). Por tal motivo, dicho ente recomienda limitar la aplicación de estos productos de venta libre a 1 o 2 áreas pequeñas afectadas durante los primeros 3 días de uso, para detectar hipersensibilidad (69). Otro efecto reconocido del peróxido de benzoílo es su capacidad de inducir decoloración de la ropa.

Recomendaciones

Nivel de evidencia; I-II; Grado de recomendación: A (64). El peróxido de benzoílo es eficaz y seguro en el tratamiento del acné vulgaris (66), particularmente en su uso combinado con antibióticos sistémicos o tópicos por su nulo potencial en la inducción de resistencia bacteriana. En cuanto a los productos de venta libre, en los que no se haya documentado su seguridad a través de ensayos clínicos aleatorizados, se debe limitar la aplicación a 1 o 2 áreas pequeñas afectadas durante los primeros 3 días de uso, para detectar posible hipersensibilidad (69).

ANTIBIÓTICOS TÓPICOS

El mecanismo de acción de estos productos aún no es claro, pero, al parecer, actúan disminuyendo la cantidad de *C. acnes* y la inflamación (66).

Eritromicina y clindamicina

Nivel de evidencia; I-II (80, 81). Son los antibióticos tópicos más utilizados para el tratamiento del acné vulgaris, en concentraciones del 2 %-4 % y 1 %, respectivamente.

La eritromicina tópica y la clindamicina no deben usarse como monoterapia del acné, ya que la evidencia muestra una mejor eficacia del tratamiento cuando estos fármacos se combinan con retinoides o peróxido de benzoílo (69, 85), además de que se ha encontrado que el uso de peróxido de benzoílo con antibióticos disminuye la aparición de la resistencia bacteriana (69).

De acuerdo con una revisión sistemática, la combinación de peróxido de benzoílo al 2,5 % y de clindamicina tópica obtuvo una mayor reducción absoluta en el número de lesiones de acné, en comparación con el grupo tratado con peróxido de benzoílo al 5 % más clindamicina (86).

Dapsona

Nivel de evidencia: I-II (80, 81). La dapsona, en concentraciones del 5 % y 7,5 %, ha sido descrita como un tratamiento efectivo del acné vulgaris (69). Se sabe que la dapsona oral posee propiedades antiinflamatorias y antimicrobianas, por lo que se ha sugerido este mismo efecto en sus presentaciones tópicas. Se ha reportado que tanto las lesiones inflamatorias como no inflamatorias del acné mejoran con el tratamiento, con mayor mejoría en las lesiones inflamatorias (87, 88). De hecho, en dos ensayos aleatorizados de fase 3 de dapsona al 5 %, el porcentaje de reducción de lesiones inflamatorias después de 12 semanas de tratamiento, 2 veces al día, fue significativamente mayor en pacientes tratados con dapsona tópica que en aquellos tratados con vehículo (48 % versus 42 %) (87). Otro estudio abierto, realizado en pacientes tratados con el anterior régimen durante 12 meses (media de 253 días), encontró una reducción en las lesiones inflamatorias del 58 % (88).

Adicionalmente, un ensayo clínico aleatorizado, de 12 semanas de duración (n.o = 2102), encontró que la dapsona gel al 7,5 % fue superior al vehículo, con reducciones porcentuales medias en las lesiones inflamatorias del 56 % y 49 %, respectivamente (89). La formulación al 5 % se aplica 2 veces al día, mientras que la formulación al 7,5 % se aplica 1 vez al día. Aunque se ha reportado un mayor riesgo de anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) con la terapia sistémica con dapsona, este mismo efecto no ha sido informado con su presentación tópica, por lo que no se requiere descartar dicha deficiencia con su uso tópico. Debido a que la dapsona es una sulfona, no una sulfonamida, no está contraindicada en pacientes alérgicos a la sulfonamida (90).

TERAPIA TÓPICA COMBINADA

Nivel de evidencia: I-II (80, 81). En pacientes con acné inflamatorio, la combinación de un retinoide tópico con un antibiótico tópico optimiza el tratamiento. Entre los ensayos clínicos que mejor soportan el uso combinado de estos productos, se incluyen: un ensayo clínico, aleatorizado y controlado, que incluyó 249 pacientes con acné vulgar leve a moderado, que evaluó el tratamiento con adapaleno gel al 0,1 % más clindamicina loción al 1 % versus clindamicina más vehículo (91); hubo reducciones significativamente mayores en las lesiones totales en los pacientes que recibieron terapia de combinación (46,7 % versus 25,5 %). Adicionalmente, dos ensayos clínicos, controlados y aleatorizados, de 12 semanas de duración, que incluyeron un total de 2229 pacientes con acné vulgar, compararon el tratamiento de una combinación de clindamicina al 1 % y tretinoína al 0,025 % versus cada agente como monoterapia o versus vehículo. Se encontró una mayor eficacia con la terapia combinada (92). Un ensayo clínico, controlado y aleatorizado, de 12 semanas de duración, que incluyó 517 pacientes, comparó el tratamiento del acné vulgar con adapaleno al 0,1 % y su combinación con peróxido de benzoilo al 2,5 % versus monoterapia con cada fármaco y versus vehículo; la formulación combinada fue más eficaz (93).

También se ha observado que la terapia combinada de antibióticos tópicos con peróxido de benzoilo mejora los resultados en pacientes con acné vulgaris. Un ensayo aleatorizado encontró que una combinación de eritromicina al 3 % más peróxido de benzoilo al 5 % fue superior a cualquiera de los productos, tanto en términos de actividad antibacteriana como en pacientes con cepas de *C. acnes* resistentes (94, 95). Además, hay evidencia que soporta la terapia combinada de clindamicina y peróxido de benzoilo, que es superior a su uso individual como monoterapia (86, 96).



MINOCICLINA Y DOXICICLINA.

"En el pasado, la tetraciclina era el antibiótico oral preferido para el acné vulgaris, debido a su bajo costo y eficacia en dosis de 0,5-1 g/día. Sin embargo, en los últimos años, se vienen utilizando derivados de la tetraciclina de nueva generación, tales como la minociclina y la doxiciclina."

ANTIBIÓTICOS ORALES

En el pasado, la tetraciclina era el antibiótico oral preferido para el acné vulgaris, debido a su bajo costo y eficacia en dosis de 0,5-1 g/día. Sin embargo, en los últimos años, se vienen utilizando derivados de la tetraciclina de nueva generación, tales como la minociclina y la doxiciclina. Los antibióticos orales suelen reservarse para las formas de acné más graves de predominio en el tronco, cuando se están presentando cicatrices o cuando fracasa la terapia tópica. El uso de antibióticos sistémicos para el acné ha sido cuestionado debido al riesgo de resistencia bacteriana y a que suelen utilizarse durante largos períodos en dosis

bajas (11, 66). En tal sentido, no se recomienda su uso como terapia de mantenimiento (66), y en caso de requerir tratamientos durante períodos mayores de 2 meses, se recomienda su uso combinado con peróxido de benzoilo y no con antibióticos tópicos, para disminuir también el riesgo de re-

sistencia (11, 66). Adicionalmente, se ha propuesto el uso de peróxido de benzoilo durante 5-7 días entre los cursos de antibióticos, para reducir el riesgo de presentación de microorganismos resistentes (11).

Minociclina

Nivel de evidencia: I-II (64). Una reciente revisión sistemática de Cochrane encontró que la minociclina es eficaz, pero no superior a otros antibióticos orales, como las tetraciclinas y la doxiciclina, en el tratamiento del acné (97). Algunas formulaciones recientes de minociclina de liberación extendida parecen ser más seguras, pero con niveles de eficacia similares a la convencional (98). La dosis de minociclina para el tratamiento del acné vulgaris suele ser de 1 mg/kg de peso.

Doxiciclina

Nivel de evidencia: I-II (64). Su eficacia en acné vulgaris ha sido demostrada en un rango de dosis de 1,7 a 2,4 mg/kg; sin embargo, las formulaciones recientes de subdosificación controlada han demostrado eficacia y menos riesgo de resistencia bacteriana (99, 100).

En general, las tetraciclinas, la doxiciclina y la minociclina no deben administrarse en niños menores de 9 años ni en

mujeres embarazadas, debido a la posibilidad de decoloración del desarrollo de dientes permanentes y la reducción del crecimiento óseo (69).

Eritromicina y azitromicina

Nivel de evidencia: I-II (64). Su mecanismo de acción en el acné vulgaris aún no está completamente dilucidado, aunque se cree que su efecto parece estar dado por su efecto antiinflamatorio. Los reportes del uso de azitromicina se basan en estudios abiertos, en los que se han utilizado ciclos con dosis que van desde 3 veces a la semana hasta 4 días al mes, durante un lapso de 2 a 3 meses de tratamiento (64). Un ensayo clínico, controlado y aleatorizado reciente, en el que se comparó el uso de azitromicina versus doxiciclina, mostró superioridad de esta última en el tratamiento del acné (101).

Trimetoprim-sulfametoxazol/trimetoprim

Nivel de evidencia: II (64). El trimetoprim es un análogo del ácido fólico que inhibe la enzima dihidrofolato reductasa, mientras que el sulfametoxazol tiene acción bacteriostática a través del bloqueo de la síntesis bacteriana del ácido fólico. Estos dos agentes actúan bloqueando la síntesis bacteriana de nucleótidos y aminoácidos (64). Adicional a algunos reportes de casos, solo se ha publicado un pequeño estudio doble ciego, que muestra que el trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) es tan eficaz como la oxitetraciclina (102).

Efectos adversos

En general, con cualquier antibiótico sistémico puede presentarse candidiasis vaginal y erupciones medicamentosas. Puede haber fotosensibilidad con cualquier clase de tetraciclina, aunque el riesgo es mayor con la doxiciclina. En cuanto a las diferentes tetraciclinas, la minociclina es la menos fotosensibilizante, aunque puede causar vértigo, pigmentación de la piel, enfermedad del suero y un síndrome similar al lupus (69). Adicionalmente, el uso de cualquier tetraciclina se asocia con malestar gastrointestinal y rara vez con esofagitis, ulceración esofágica o hipertensión intracraneal idiopática (pseudotumor cerebral).

Los eventos adversos del TMP-SMX incluyen: malestar gastrointestinal, fotosensibilidad, trastornos hematópoyéticos y toxicodermias en sus formas más graves, como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (64).

Aunque raros, también se han reportado casos de hepatitis fulminante e hipersensibilidad respiratoria.

Debe abolirse su uso concomitante con metotrexato.

Los macrólidos se asocian frecuentemente con trastornos gastrointestinales y anomalías en la conducción cardíaca y raramente con hepatotoxicidad (64).

Recomendaciones

Grado de recomendación: A, B (64). Los antibióticos sistémicos están recomendados en el tratamiento del acné moderado y grave, particularmente en sus formas inflamatorias resistentes a la terapia tópica. La doxiciclina y la minociclina son más eficaces para el tratamiento del acné que las tetraciclinas, pero ninguna es superior entre sí. Aunque la eritromicina oral y la azitromicina pueden ser efectivas en el tratamiento del acné, su uso debe limitarse a quienes no presentan contraindicación para las tetraciclinas (mujeres embarazadas o niños de 8 años). La eritromicina debe restringirse por su mayor riesgo de resistencia bacteriana. El uso de TMP-SMX y trimetoprim debe restringirse también en pacientes que no toleran las tetraciclinas o en pacientes resistentes al tratamiento antibiótico oral. La administración de antibióticos sistémicos debe limitarse a 3-4 meses, para minimizar el desarrollo de resistencia bacteriana. No se recomienda la monoterapia con antibióticos sistémicos. La terapia tópica concomitante con peróxido de benzoilo o con un retinoide tópico está recomendada con los antibióticos sistémicos y para la fase de mantenimiento después de la finalización de la terapia sistémica con antibióticos (64). No se recomienda el uso de clindamicina o de cefalosporinas para el tratamiento del acné vulgaris (64, 69).

RETINOIDES SISTÉMICOS

Isotretinoína

Nivel de evidencia: I-II (64). La isotretinoína oral es un isómero del ácido retinoico, que ha sido utilizada en el mundo durante más de 30 años. Este retinoide ha mostrado eficacia en ensayos clínicos, controlados y aleatorizados, tanto en el tratamiento del acné vulgaris grave como en el moderado resistente al tratamiento o en el que se presentan recaídas luego de suspender la terapia con los antibióticos sistémicos (64, 103-106). También está indicada para el tratamiento del acné cicatricial, del acné con gran deterioro psicológico y alteración en la calidad de vida de los pacientes y del acné fulminante y la foliculitis por Gramnegativos secundaria al uso de antibióticos sistémicos (64, 107,



ISOTRETINOÍNA

" ... También está indicada para el tratamiento del acné cicatricial, del acné con gran deterioro psicológico y alteración en la calidad de vida de los pacientes y del acné fulminante y la foliculitis por Gramnegativos secundaria al uso de antibióticos sistémicos."

108). La dosis oscila entre 0,3 y 1 mg/kg/día por vía oral, hasta llegar a una dosis total de 120 a 150 mg/kg. Su absorción se incrementa de manera significativa cuando se toma con alimentos (particularmente con alto contenido de grasa). No obstante, existe una formulación más reciente (isotretinoína con tecnología Lidose), que ha mostrado una mayor biodisponibilidad en el estado de ayuno (109). A diferencia de los pacientes con acné grave, las tasas de recaída en pacientes con acné moderado tratados con dosis bajas de isotretinoína son similares a las tasas de recaída en aquellos individuos tratados con la dosis convencional (64, 103, 104). Sin embargo, la dosis intermitente se ha asociado con mayores tasas de recaída (103, 104). Un estudio reciente reportó menores recaídas con una dosis acumulada de 220 mg/kg; no obstante, se requieren más estudios que confirmen estos hallazgos (110).

El acné puede empeorar inicialmente con la terapia con isotretinoína, por lo que algunos autores sugieren su inicio en dosis de 0,5 mg/kg/día, durante el primer mes. No obstante, suelen presentarse brotes más graves en pacientes con acné inflamatorio grave (por ejemplo, acné conglobata y acné fulminante), en quienes los nódulos inflamatorios pueden ulcerarse o formar un tejido de granulación exuberante, por lo que suele requerirse el uso concomitante de glucocorticoides sistémicos (0,5 a 1 mg/kg/día), durante las primeras semanas o meses de tratamiento, para disminuir el riesgo de dichas exacerbaciones (108).

Efectos adversos

El efecto adverso más importante de la isotretinoína es la teratogenicidad en mujeres, con la presentación de abortos espontáneos y de malformaciones congénitas graves (64, 108). Por tanto, en mujeres en edad fértil, se recomienda el uso de anticonceptivos, 1 mes antes de comenzar la terapia con isotretinoína, durante la terapia y 1 mes después del tratamiento. Así mismo, las mujeres deben realizar de una a dos pruebas negativas de embarazo

en orina o sangre antes de recibir la prescripción inicial (108).

La isotretinoína suele causar queilitis, sequedad de las mucosas, xerosis, atrofia, sensibilidad y fragilidad cutánea. La isotretinoína no debe administrarse con tetraciclinas, por el riesgo de hipertensión intracraneal idiopática (pseudotumor cerebral). En raras ocasiones, la isotretinoína puede inducir acné fulminante (108, 111-113). También ha habido reportes de trastornos osteomusculares y oftálmicos, que son transitorios y se resuelven con la suspensión del medicamento (64). Otros efectos adversos reportados incluyen enfermedad intestinal inflamatoria, aunque la evidencia disponible ha sido insuficiente para probar dicha asociación (64).

En relación con los cambios en el estado de ánimo, la depresión, la ideación suicida y el suicidio, aunque estos han sido reportados, la evidencia recolectada hasta el momento no ha logrado sustentar dicha asociación (64). No obstante, dada la alta prevalencia de depresión, ansiedad y suicidio en la población general, y particularmente en la población adolescente, se recomienda evaluar los antecedentes personales o fami-



ISOTRETINOÍNA

" En relación con los cambios en el estado de ánimo, la depresión, la ideación suicida y el suicidio, aunque estos han sido reportados, la evidencia recolectada hasta el momento no ha logrado sustentar dicha asociación."

liares de estas patologías y en caso de ser positivos, se sugiere realizar una interconsulta psiquiátrica previa.

Los estudios iniciales describieron trastornos de la cicatrización y recomendaron retrasar procedimientos tales como la dermoabrasión o el uso de láser hasta 6 a 12 meses después de discontinuar la isotretinoína. Dos estudios recientes, uno descriptivo y prospectivo, que incluyó 10 pacientes (114), y otro retrospectivo (115), que incluyó 110 pacientes, no mostraron dichas alteraciones luego de la realización de quimioexfoliación o dermoabrasión manual en pacientes con uso concomitante o reciente de isotretinoína. No obstante, y ante la carencia de estudios de ensayos clínicos controlados que confirmen la seguridad de cualquiera de estas intervenciones, incluyendo la depilación y las cirugías de la piel o tejidos blandos, se sugiere llevar a cabo una evaluación específica de cada paciente, que permita sopesar los riesgos y beneficios de dichas terapias durante o ulteriormente al uso de isotretinoína oral, para guiar la toma de decisiones (116).

Debido al reporte de alteraciones del colesterol sérico, los triglicéridos y las transaminasas, la monitorización de estos debe ser continua, aunque la evidencia actual no es suficiente para establecer un mayor riesgo cardiovascular en estos pacientes (64).

Recomendaciones

Grado de recomendación: A, B (64). En mujeres en edad fértil, se recomienda el uso anticonceptivo 1 mes antes de comenzar la terapia con isotretinoína, durante la terapia y hasta 1 mes después del tratamiento. Así mismo, las mujeres deben tener 1-2 pruebas negativas de embarazo en orina o sangre antes de recibir la prescripción inicial (108). Dada la alta prevalencia de depresión, ansiedad y suicidio en la población general, y particularmente en la población adolescente, se recomienda evaluar los antecedentes personales o familiares de estas patologías y, en caso de ser positivos, realizar una interconsulta psiquiátrica previa. Ante la carencia de estudios de ensayos clínicos controlados que confirmen la seguridad de cualquiera de estas intervenciones, incluyendo la depilación y las cirugías de la piel o tejidos blandos, se sugiere llevar a cabo una evaluación específica de cada paciente, que permita sopesar los riesgos y beneficios de dichas terapias durante o ulteriormente al uso de isotretinoína oral, para guiar la toma de decisiones (116). Debido al reporte de alteraciones del colesterol sérico, los triglicéridos y las transaminasas, estos requieren evaluación al inicio de la terapia y durante el tratamiento (64).

OTRAS TERAPIAS

SULFACETAMIDA

Es un agente antibacteriano que inhibe al *C. acnes*. Es un producto que no debe usarse en pacientes con alergias conocidas a sulfas o sulfamidas (117). Los datos sobre la eficacia de la sulfacetamida en el tratamiento del acné son limitados (118).

ÁCIDO AZELAICO

El ácido azelaico es un ácido dicarboxílico natural, que posee propiedades antimicrobianas, comedolíticas y antiinflamatorias leves, además de un efecto inhibitor sobre la tirosinasa, por lo que tendría utilidad en el manejo de la hiperpigmentación postinflamatoria inducida por el acné. Ha demostrado que tiene una eficacia similar a la de la tretinoína al 0,05 %, a la del peróxido de benzoílo al 5 % y a la de la eritromicina tópica al 2 % en el tratamiento del acné leve a moderado (119, 120).

ÁCIDO SALICÍLICO

El ácido salicílico tópico es un agente comedolítico alternativo, que es útil en pacientes que no pueden tolerar un retinoide tópico (69).

QUIMIOEXFOLIACIÓN O PEELINGS QUÍMICOS

Nivel de evidencia: II-III (64); grado de recomendación: B. Aunque no hay estudios de calidad que sustenten el uso de la quimioexfoliación en el acné vulgaris, se ha reportado alguna utilidad de estas modalidades terapéuticas con el ácido glicólico y el ácido salicílico, particularmente en acnés de tipo comedónico. No obstante, se requieren múltiples tratamientos y sus efectos son temporales (64).

FOTOTERAPIA

Se ha reportado la utilidad de ciertas fototerapias en el tratamiento del acné vulgaris, que incluyen el láser de colorante pulsado; el láser de potasio-titanilfosfato (KTP), los láseres infrarrojos fraccionados y no fraccionados; el láser fraccionado de CO₂; la radiofrecuencia, la luz intensa pulsada, la terapia fotodinámica (TFD) y la terapia fotoneumática. No obstante, entre todas estas modalidades terapéuticas, la que

cuenta con alguna evidencia soportada en ensayos clínicos controlados y aleatorizados es la TFD, ya sea con ácido aminolevulínico o metil-aminolevulinato como fotosensibilizantes (64, 121-123).

INFILTRACIONES CON ACETÓNIDO DE TRIAMCINOLONA

Su uso está indicado en acné con lesiones nodulares o quísticas, casos en los que se observa una rápida mejoría y una disminución de los síntomas (64).

SEGUIMIENTO

En los pacientes con acné vulgaris y particularmente los que presentan un acné moderado a grave, debe hacerse un seguimiento continuo para detectar la presencia de hiperpigmentación o cicatrices, para evitar el riesgo de resistencia bacteriana y para definir la necesidad de cambios en la dosis o en el tipo de terapia instaurada. Adicionalmente, el acné suele reaparecer a lo largo de los años, no solo en algunos pacientes, por lo que debe evaluarse la aparición de signos y síntomas de hiperandrogenismo en mujeres a lo largo de su seguimiento.

PRONÓSTICO

El acné vulgaris suele causar efectos psicosociales y físicos importantes tales como cicatrices, además se asocia con depresión y ansiedad, independientemente de la gravedad de la enfermedad (124). El acné generalmente desaparece a los 25 años en hombres y mujeres; sin embargo, un 5 % de los hombres y hasta un 12 % de las mujeres pueden presentar acné luego de esta edad.

Usualmente, el pronóstico de los pacientes con acné es bueno.

REFERENCIAS

1. Thiboutot D, Zaenglein A. Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis of acne vulgaris. En: Dellavalle RP, Levy M, Dahl M (editores). UpToDate. Waltham, MA, Estados Unidos: UpToDate; 2017. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-acne-vulgaris> ; Ultimo acceso: Enero 30 2018.
2. Cotterill JA, Cunliffe WJ. Suicide in dermatological patients. *Br J Dermatol.* 1997;137(2):246-50.
3. Dalgard F, Gieler U, Holm J, Bjertness E, Hauser S. Self-esteem and body satisfaction among late adolescents with acne: results from a population survey. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(5):746-51. doi: 10.1016/j.jaad.2008.07.013.
4. Newton JN, Mallon E, Klassen A, Ryan TJ, Finlay AY. The effectiveness of acne treatment: an assessment by patients of the outcome of therapy. *Br J Dermatol.* 1997;137(4):563-7.
5. Sanclemente G, Burgos C, Nova J, Hernández F, González C, Reyes MI, et al. The impact of skin diseases on quality of life: A multicenter study. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(3):244-52. doi: 10.1016/j.ad.2016.11.008.
6. Sanclemente G, Burgos C, Nova J, et al. Acne Vulgaris impact in Quality of Life in Colombians. WCD 2015 Abstracts and Proceedings; 23rd World Congress of Dermatology, June 2015; Vancouver, Canada.
7. Stathakis V, Kilkenny M, Marks R. Descriptive epidemiology of acne vulgaris in the community. *Australas J Dermatol.* 1997;38(3):115-23.
8. Collier CN, Harper JC, Cafardi JA, Cantrell WC, Wang W, Foster KW, et al. The prevalence of acne in adults 20 years and older. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(1):56-9.
9. Goulden V, Clark SM, Cunliffe WJ. Post-adolescent acne: a review of clinical features. *Br J Dermatol.* 1997;136(1):66-70.
10. Rao J, Chen J. Acne Vulgaris (2017). En: Butler DF, James W (editores). Emedicine.medscape.com; Atlanta, GA, Estados Unidos. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/1069804-overview> ; Ultimo acceso Enero 30 2018.
11. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ, et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(5 Suppl):S1-50. doi: 10.1016/j.jaad.2009.01.019.
12. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe

- WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. *J Invest Dermatol.* 2003;121(1):20-7.
13. Kistowska M, Gehrke S, Jankovic D, Kerl K, Fettelschoss A, Feldmeyer L, et al. IL-18 drives inflammatory responses to propionibacterium acnes in vitro and in vivo. *J Invest Dermatol.* 2014;134(3):677-85. doi: 10.1038/jid.2013.438.
 14. Shibata M, Katsuyama M, Onodera T, Ehama R, Hosoi J, Tagami H. Glucocorticoids enhance Toll-like receptor 2 expression in human keratinocytes stimulated with Propionibacterium acnes or proinflammatory cytokines. *J Invest Dermatol.* 2009;129(2):375-82. doi: 10.1038/jid.2008.237.
 15. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Le-gaspi AJ, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. *J Immunol.* 2002;169(3):1535-41.
 16. Lomholt HB, Kilian M. Population genetic analysis of Propionibacterium acnes identifies a subpopulation and epidemic clones associated with acne. *PLoS One.* 2010;5(8):e12277. doi: 10.1371/journal.pone.0012277.
 17. Sugisaki H, Yamanaka K, Kakeda M, Kitagawa H, Tanaka K, Watanabe K, et al. Increased interferon-gamma, interleukin-12p40 and IL-8 production in Propionibacterium acnes-treated peripheral blood mononuclear cells from patient with acne vulgaris: host response but not bacterial species is the determinant factor of the disease. *J Dermatol Sci.* 2009;55(1):47-52. doi: 10.1016/j.jdermsci.2009.02.015
 18. Chronnell CM, Ghali LR, Ali RS, Quinn AG, Holland DB, Bull JJ, et al. Human beta defensin-1 and -2 expression in human pilosebaceous units: upregulation in acne vulgaris lesions. *J Invest Dermatol.* 2001;117(5):1120-5.
 19. Trivedi NR, Gilliland KL, Zhao W, Liu W, Thiboutot DM. Gene array expression profiling in acne lesions reveals marked upregulation of genes involved in inflammation and matrix remodeling. *J Invest Dermatol.* 2006;126(5):1071-9.
 20. Agak GW, Qin M, Nobe J, Kim MH, Krutzik SR, Tristan GR, et al. Propionibacterium acnes Induces an IL-17 Response in Acne Vulgaris that Is Regulated by Vitamin A and Vitamin D. *J Invest Dermatol.* 2014;134(2):366-73. doi: 10.1038/jid.2013.334.
 21. Jarrousse V, Castex-Rizzi N, Khammari A, Charveron M, Dréno B. Modulation of integrins and filaggrin expression by Propionibacterium acnes extracts on keratinocytes. *Arch Dermatol Res.* 2007;299(9):441-7.
 22. Norris JF, Cunliffe WJ. A histological and immunocytochemical study of early acne lesions. *Br J Dermatol.* 1988;118(5):651-9.
 23. Webster GF. Inflammatory acne represents hypersensitivity to Propionibacterium acnes. *Dermatology.* 1998;196(1):80-1.
 24. Pochi PE, Strauss JS. Studies on the sebaceous glands in acne and endocrine disorders. *Bull N Y Acad Med.* 1977;53(4):359-67.
 25. Strauss JS. Sebaceous gland, acne and related disorders-an epilogue. *Dermatology.* 1998;196(1):182-4.
 26. Stewart ME, Downing DT, Cook JS, Hansen JR, Strauss JS. Sebaceous gland activity and serum dehydroepiandrosterone sulfate levels in boys and girls. *Arch Dermatol.* 1992;128(10):1345-8.
 27. Lucky AW, Biro FM, Simbartl LA, Morrison JA, Sorg NW. Predictors of severity of acne vulgaris in young adolescent girls: results of a five-year longitudinal study. *J Pediatr.* 1997;130(1):30-9.
 28. Imperato-McGinley J, Gautier T, Cai LQ, Yee B, Epstein J, Pochi P. The androgen control of sebum production. Studies of subjects with dihydrotestosterone deficiency and complete androgen insensitivity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76(2):524-8.
 29. Lucky AW, Biro FM, Huster GA, Leach AD, Morrison JA, Ratterman J. Acne vulgaris in premenarchal girls. An early sign of puberty associated with rising levels of dehydroepiandrosterone. *Arch Dermatol.* 1994;130(3):308-14.
 30. Lucky AW, Henderson TA, Olson WH, Robisch DM, Lebowitz M, Swinyer LJ. Effectiveness of norgestimate and ethinyl estradiol in treating moderate acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37(5 Pt 1):746-54.
 31. Gollnick H. Current concepts of the pathogenesis of acne: implications for drug treatment. *Drugs.* 2003;63(15):1579-96.
 32. Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton SB, Brand-Miller J. Acne vulgaris: a disease of Western civilization. *Arch Dermatol.* 2002;138(12):1584-90.
 33. Thiboutot DM, Strauss JS. Diet and acne revisited. *Arch Dermatol.* 2002;138(12):1591-2.
 34. Bershak S. The unwelcome return of the acne diet. *Arch Dermatol.* 2003;139(7):940-1.
 35. Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, Danby FW, Rockett HH, Colditz GA, et al. Milk consumption and acne in teenaged boys. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(5):787-93. doi: 10.1016/j.jaad.2007.08.049.
 36. Adebamowo CA, Spiegelman D, Berkey CS, Dandy FW, Rockett HH, Colditz GA, et al. Milk consumption and acne in adolescent girls. *Dermatol Online J.* 2006;12(4):1.
 37. Adebamowo CA, Spiegelman D, Danby FW, Frazier AL, Willett WC, Holmes MD. High school dietary dairy intake and teenage acne. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(2):207-14.
 38. Di Landro A, Cazzaniga S, Parazzini F, Ingordo V, Cusano F, Atzori L, et al. Family history, body mass index, selected dietary factors, menstrual history, and risk of moderate

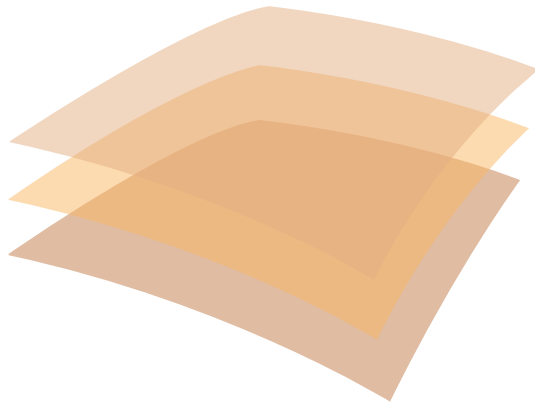
- to severe acne in adolescents and young adults. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(6):1129-35. doi: 10.1016/j.jaad.2012.02.018.
39. LaRosa CL, Quach KA, Koons K, Kunselman AR, Zhu J, Thiboutot DM, et al. Consumption of dairy in teenagers with and without acne. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(2):318-22. doi: 10.1016/j.jaad.2016.04.030.
 40. Ulvestad M, Bjertness E, Dalgard F, Halvorsen JA. Acne and dairy products in adolescence: results from a Norwegian longitudinal study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(3):530-5. doi: 10.1111/jdv.13835.
 41. Thiboutot D. Acne: hormonal concepts and therapy. *Clin Dermatol.* 2004;22(5):419-28.
 42. Cappel M, Mauger D, Thiboutot D. Correlation between serum levels of insulin-like growth factor 1, dehydroepiandrosterone sulfate, and dihydrotestosterone and acne lesion counts in adult women. *Arch Dermatol.* 2005;141(3):333-8.
 43. Holmes MD, Pollak MN, Willett WC, Hankinson SE. Dietary correlates of plasma insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 concentrations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(9):852-61.
 44. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Mäkeläinen H, Varigos GA. A low-glycemic-load diet improves symptoms in acne vulgaris patients: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(1):107-15.
 45. Smith RN, Mann NJ, Braue A, Mäkeläinen H, Varigos GA. The effect of a high-protein, low glycemic-load diet versus a conventional, high glycemic-load diet on biochemical parameters associated with acne vulgaris: a randomized, investigator-masked, controlled trial. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(2):247-56.
 46. Fabbrocini G, Izzo R, Faggiano A, Del Prete M, Donnarumma M, Marasca C, et al. Low glycaemic diet and metformin therapy: a new approach in male subjects with acne resistant to common treatments. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(1):38-42. doi: 10.1111/ced.12673.
 47. Ballanger F, Baudry P, N'Guyen JM, Khammari A, Dréno B. Heredity: a prognostic factor for acne. *Dermatology.* 2006;212(2):145-9.
 48. Xu SX, Wang HL, Fan X, Sun LD, Yang S, Wang PG, et al. The familial risk of acne vulgaris in Chinese Hans - a case-control study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21(5):602-5.
 49. Rasmussen JE, Smith SB. Patient concepts and misconceptions about acne. *Arch Dermatol.* 1983;119(7):570-2.
 50. Green J, Sinclair RD. Perceptions of acne vulgaris in final year medical student written examination answers. *Australas J Dermatol.* 2001;42(2):98-101.
 51. Yosipovitch G, Tang M, Dawn AG, Chen M, Goh CL, Huak Y, et al. Study of psychological stress, sebum production and acne vulgaris in adolescents. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(2):135-9.
 52. Chiu A, Chon SY, Kimball AB. The response of skin disease to stress: changes in the severity of acne vulgaris as affected by examination stress. *Arch Dermatol.* 2003;139(7):897-900.
 53. Vora S, Ovhal A, Jerajani H, Nair N, Chakraborty A. Correlation of facial sebum to serum insulin-like growth factor-1 in patients with acne. *Br J Dermatol.* 2008;159(4):990-1. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08764.x.
 54. Aizawa H, Niimura M. Elevated serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1) levels in women with postadolescent acne. *J Dermatol.* 1995;22(4):249-52.
 55. Nagpal M, De D, Handa S, Pal A, Sachdeva N. Insulin Resistance and Metabolic Syndrome in Young Men With Acne. *JAMA Dermatol.* 2016;152(4):399-404. doi: 10.1001/jamadermatol.2015.4499.
 56. Rahaman SMA, De D, Handa S, Pal A, Sachdeva N, Ghosh T, et al. Association of insulin-like growth factor (IGF)-1 gene polymorphisms with plasma levels of IGF-1 and acne severity. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(4):768-73. doi: 10.1016/j.jaad.2016.05.019.
 57. Tsai MC, Chen W, Cheng YW, Wang CY, Chen GY, Hsu TJ. Higher body mass index is a significant risk factor for acne formation in schoolchildren. *Eur J Dermatol.* 2006;16(3):251-3.
 58. Halvorsen JA, Vleugels RA, Bjertness E, Lien L. A population-based study of acne and body mass index in adolescents. *Arch Dermatol.* 2012;148(1):131-2. doi: 10.1001/archderm.148.1.131.
 59. Galobardes B, Davey Smith G, Jeffreys M, Kinra S, McCarron P. Acne in adolescence and cause-specific mortality: lower coronary heart disease but higher prostate cancer mortality: the Glasgow Alumni Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2005;161(12):1094-101.
 60. Greywal T, Zaenglein AL, Baldwin HE, Bhatia N, Chernoff KA, Del Rosso JQ, et al. Evidence-based recommendations for the management of acne fulminans and its variants. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(1):109-17. doi: 10.1016/j.jaad.2016.11.028.
 61. Swei Y, Taguchi A, Tanimoto K. Diagnostic points and possible origin of osteomyelitis in synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis (SAPHO) syndrome: a radiographic study of 77 mandibular osteomyelitis cases. *Rheumatology (Oxford).* 2003;42(11):1398-403.
 62. Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C, Del Rosso J, Baldwin H, Friedlander SF, et al. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics.* 2013;131 Suppl 3:S163-86. doi: 10.1542/peds.2013-0490B.
 63. Friedlander SF, Baldwin HE, Mancini AJ, Yan AC, Eichenfield LF. The acne continuum: an age-based approach to therapy. *Semin Cutan Med Surg.* 2011;30(3 Suppl):S6-11.

- doi: 10.1016/j.sder.2011.07.002.
64. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(5):945-973.e933. doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037.
 65. Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A. Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. *Clin Dermatol*. 2004;22(5):367-74.
 66. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet*. 2012;379(9813):361-72. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60321-8.
 67. Magin P, Pond D, Smith W, Watson A. A systematic review of the evidence for 'myths and misconceptions' in acne management: diet, face-washing and sunlight. *Fam Pract*. 2005;22(1):62-70.
 68. Graber EM. Therapeutic Approach to Acne and Rosacea, Introduction. *Semin Cutan Med Surg*. 2016;35(2):49. doi: 10.12788/j.sder.2016.040.
 69. Graber E. Treatment of acne vulgaris. En: Dellavalle R, Levy M, Dahl M (editores). *UpToDate*. Waltham, MA, Estados Unidos: UpToDate; 2017.
 70. Czernielewski J, Michel S, Bouclier M, Baker M, Hensby JC. Adapalene biochemistry and the evolution of a new topical retinoid for treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;15 Suppl 3:5-12.
 71. Leyden J, Stein-Gold L, Weiss J. Why Topical Retinoids Are Mainstay of Therapy for Acne. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(3):293-304. doi: 10.1007/s13555-017-0185-2.
 72. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Management of acne: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(1 Suppl):S1-37.
 73. Krishnan G. Comparison of two concentrations of tretinoin solution in the topical treatment of acne vulgaris. *Practitioner*. 1976;216(1291):106-9.
 74. Kawashima M, Harada S, Loesche C, Miyachi Y. Adapalene gel 0.1% is effective and safe for Japanese patients with acne vulgaris: a randomized, multicenter, investigator-blinded, controlled study. *J Dermatol Sci*. 2008;49(3):241-8.
 75. Thiboutot D, Pariser DM, Egan N, Flores J, Herndon JH Jr, Kanof NB, et al. Adapalene gel 0.3% for the treatment of acne vulgaris: a multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(2):242-50.
 76. Shalita AR, Berson DS, Thiboutot DM, Leyden JJ, Parizadeh D, Sefton J, et al. Effects of tazarotene 0.1 % cream in the treatment of facial acne vulgaris: pooled results from two multicenter, double-blind, randomized, vehicle-controlled, parallel-group trials. *Clin Ther*. 2004;26(11):1865-73.
 77. Zaenglein AL. Topical retinoids in the treatment of acne vulgaris. *Semin Cutan Med Surg*. 2008;27(3):177-82. doi: 10.1016/j.sder.2008.06.001.
 78. Kaplan YC, Ozsarfati J, Etwel F, Nickel C, Nulman I, Koren G. Pregnancy outcomes following first-trimester exposure to topical retinoids: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2015;173(5):1132-41. doi: 10.1111/bjd.14053.
 79. Cunliffe WJ, Caputo R, Dreno B, Förström L, Heenen M, Orfanos CE, et al. Clinical efficacy and safety comparison of adapalene gel and tretinoin gel in the treatment of acne vulgaris: Europe and U.S. multicenter trials. *J Am Acad Dermatol*. 1997;36(6 Pt 2):S126-34.
 80. Kawashima M, Nagare T, Doi M. Clinical efficacy and safety of benzoyl peroxide for acne vulgaris: Comparison between Japanese and Western patients. *J Dermatol*. 2017;44(11):1212-8. doi: 10.1111/1346-8138.13996.
 81. Kawashima M, Sato S, Furukawa F, Matsunaga K, Akamatsu H, Igarashi A, et al. Twelve-week, multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, parallel-group, comparative phase II/III study of benzoyl peroxide gel in patients with acne vulgaris: A secondary publication. *J Dermatol*. 2017;44(7):774-82. doi: 10.1111/1346-8138.13798.
 82. Mills OH Jr, Kligman AM, Pochi P, Comite H. Comparing 2.5%, 5%, and 10% benzoyl peroxide on inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol*. 1986;25(10):664-7.
 83. Morelli R, Lanzarini M, Vincenzi C, Reggiani M. Contact dermatitis due to benzoyl peroxide. *Contact Dermatitis*. 1989;20(3):238-9.
 84. Gollnick H, Schramm M. Topical therapy in acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1998;11 Suppl 1:S8-12; discussion S28-19.
 85. Leyden JJ, Del Rosso JQ, Webster GF. Clinical considerations in the treatment of acne vulgaris and other inflammatory skin disorders: a status report. *Dermatol Clin*. 2009;27(1):1-15. doi: 10.1016/j.det.2008.07.008.
 86. Seidler EM, Kimball AB. Meta-analysis of randomized controlled trials using 5% benzoyl peroxide and clindamycin versus 2.5% benzoyl peroxide and clindamycin topical treatments in acne. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(4):e117-9. doi: 10.1016/j.jaad.2011.03.014.
 87. Draeos ZD, Carter E, Maloney JM, Elewski B, Poulin Y, Lynde C, et al. Two randomized studies demonstrate the efficacy and safety of dapsone gel, 5% for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(3):439.e431-10.
 88. Lucky AW, Maloney JM, Roberts J, Taylor S, Jones T, Ling M, et al. Dapsone gel 5% for the treatment of acne vulgaris: safety and efficacy of long-term (1 year) treatment. *J Drugs Dermatol*. 2007;6(10):981-7.
 89. Stein Gold LF, Jarratt MT, Bucko AD, Grekin SK, Berlin JM,

- Bukhalo M, et al. Efficacy and Safety of Once-Daily Dapsone Gel, 7.5% for Treatment of Adolescents and Adults With Acne Vulgaris: First of Two Identically Designed, Large, Multicenter, Randomized, Vehicle-controlled Trials. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(5):553-61.
90. Webster GF. Is topical dapsone safe in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient and sulfonamide-allergic patients? *J Drugs Dermatol*. 2010;9(5):532-6.
 91. Wolf JE, Kaplan D, Kraus SJ, Loven KH, Rist T, Swinyer LJ, et al. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: a multicenter, randomized, investigator-blinded study. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(3 Suppl):S211-7.
 92. Leyden JJ, Krochmal L, Yaroshinsky A. Two randomized, double-blind, controlled trials of 2219 subjects to compare the combination clindamycin/tretinoin hydrogel with each agent alone and vehicle for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(1):73-81.
 93. Thiboutot DM, Weiss J, Bucko A, Eichenfield L, Jones T, Clark S, et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a fixed-dose combination for the treatment of acne vulgaris: results of a multicenter, randomized double-blind, controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(5):791-9.
 94. Eady EA, Bojar RA, Jones CE, Cove JH, Holland KT, Cunliffe WJ. The effects of acne treatment with a combination of benzoyl peroxide and erythromycin on skin carriage of erythromycin-resistant propionibacteria. *Br J Dermatol*. 1996;134(1):107-13.
 95. Eady EA, Farmery MR, Ross JI, Cove JH, Cunliffe WJ. Effects of benzoyl peroxide and erythromycin alone and in combination against antibiotic-sensitive and -resistant skin bacteria from acne patients. *Br J Dermatol*. 1994;131(3):331-6.
 96. Leyden JJ, Berger RS, Dunlap FE, Ellis CN, Connolly MA, Levy SF. Comparison of the efficacy and safety of a combination topical gel formulation of benzoyl peroxide and clindamycin with benzoyl peroxide, clindamycin and vehicle gel in the treatments of acne vulgaris. *Am J Clin Dermatol*. 2001;2(1):33-9.
 97. Garner SE, Eady A, Bennett C, Newton JN, Thomas K, Popescu CM. Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(8):CD002086. doi: 10.1002/14651858.CD002086.pub2.
 98. Fleischer AB, Dinehart S, Stough D, Plott RT, Group SPS, Group SPS. Safety and efficacy of a new extended-release formulation of minocycline. *Cutis*. 2006;78(4 Suppl):21-31.
 99. Moore A, Ling M, Bucko A, Manna V, Rueda MJ. Efficacy and Safety of Subantimicrobial Dose, Modified-Release Doxycycline 40 mg Versus Doxycycline 100 mg Versus Placebo for the treatment of Inflammatory Lesions in Moderate and Severe Acne: A Randomized, Double-Blinded, Controlled Study. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(6):581-6.
 100. Toossi P, Farshchian M, Malekzad F, Mohtasham N, Kimmayai-Asadi A. Subantimicrobial-dose doxycycline in the treatment of moderate facial acne. *J Drugs Dermatol*. 2008;7(12):1149-52.
 101. Ullah G, Noor SM, Bhatti Z, Ahmad M, Bangash AR. Comparison of oral azithromycin with oral doxycycline in the treatment of acne vulgaris. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2014;26(1):64-7.
 102. Jen I. A comparison of low dosage trimethoprim/sulfamethoxazole with oxytetracycline in acne vulgaris. *Cutis*. 1980;26(1):106-8.
 103. Agarwal US, Besarwal RK, Bhola K. Oral isotretinoin in different dose regimens for acne vulgaris: a randomized comparative trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011;77(6):688-94. doi: 10.4103/0378-6323.86482.
 104. Akman A, Durusoy C, Senturk M, Koc CK, Soyuturk D, Alpsoy E. Treatment of acne with intermittent and conventional isotretinoin: a randomized, controlled multicenter study. *Arch Dermatol Res*. 2007;299(10):467-73.
 105. Borghi A, Mantovani L, Minghetti S, Giari S, Virgili A, Bettoli V. Low-cumulative dose isotretinoin treatment in mild-to-moderate acne: efficacy in achieving stable remission. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(9):1094-8. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03933.x.
 106. Lee JW, Yoo KH, Park KY, Han TY, Li K, Seo SJ, et al. Effectiveness of conventional, low-dose and intermittent oral isotretinoin in the treatment of acne: a randomized, controlled comparative study. *Br J Dermatol*. 2011;164(6):1369-75. doi: 10.1111/j.1365-2133.2010.10152.x.
 107. Nagler AR, Milam EC, Orlow SJ. The use of oral antibiotics before isotretinoin therapy in patients with acne. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(2):273-9. doi: 10.1016/j.jaad.2015.09.046.
 108. Owen C. Oral isotretinoin therapy for acne vulgaris. En: Dellavalle RLM, Dahl M (editores). Waltham, MA, Estados Unidos: UpToDate; 2017.
 109. Webster GF, Leyden JJ, Gross JA. Results of a Phase III, double-blind, randomized, parallel-group, non-inferiority study evaluating the safety and efficacy of isotretinoin-Lidose in patients with severe recalcitrant nodular acne. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(6):665-70.
 110. Blasiak RC, Stamey CR, Burkhart CN, Lugo-Somolinos A, Morrell DS. High-dose isotretinoin treatment and the rate of retreatment, relapse, and adverse effects in patients with acne vulgaris. *JAMA Dermatol*. 2013;149(12):1392-8. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.6746.
 111. Li AW, Antaya RJ. Isotretinoin-induced acne fulminans without systemic symptoms with concurrent exuberant granulation tissue. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(2):257-8. doi: 10.1111/pde.13389.

GUÍA CLÍNICA Y DE TRATAMIENTO DEL ACNÉ VULGAR

112. Pereira MF, Roncada EM, Oliveira CM, Monteiro R, Abreu MA, Ortigosa LC. Acne fulminans and isotretinoin: case report. *An Bras Dermatol*. 2011;86(5):983-5.
113. Joly P, Prost C, Gaudemar M, Revuz J. [Acne fulminans triggered by isotretinoin therapy]. *Ann Dermatol Venerol*. 1991;118(5):369-72.
114. Picosse FR, Yarak S, Cabral NC, Bagatin E. Early chemabrasion for acne scars after treatment with oral isotretinoin. *Dermatol Surg*. 2012;38(9):1521-6. doi: 10.1111/j.1524-4725.2012.02460.x.
115. Chandrashekar BS, Varsha DV, Vasanth V, Jagadish P, Madura C, Rajashekar ML. Safety of performing invasive acne scar treatment and laser hair removal in patients on oral isotretinoin: a retrospective study of 110 patients. *Int J Dermatol*. 2014;53(10):1281-5. doi: 10.1111/ijd.12544.
116. Wootton CI, Cartwright RP, Manning P, Williams HC. Should isotretinoin be stopped prior to surgery? A critically appraised topic. *Br J Dermatol*. 2014;170(2):239-44. doi: 10.1111/bjd.12761.
117. Bowe WP, Shalita AR. Effective over-the-counter acne treatments. *Semin Cutan Med Surg*. 2008;27(3):170-6. doi: 10.1016/j.sder.2008.07.004.
118. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56(4):651-63.
119. Gollnick HP, Graupe K, Zaumseil RP. [Azelaic acid 15% gel in the treatment of acne vulgaris. Combined results of two double-blind clinical comparative studies]. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2004;2(10):841-7.
120. Bladon PT, Burke BM, Cunliffe WJ, Forster RA, Holland KT, King K. Topical azelaic acid and the treatment of acne: a clinical and laboratory comparison with oral tetracycline. *Br J Dermatol*. 1986;114(4):493-9.
121. Kim TI, Ahn HJ, Kang IH, Jeong KH, Kim NI, Shin MK. Nonablative fractional laser-assisted daylight photodynamic therapy with topical methyl aminolevulinate for moderate to severe facial acne vulgaris: Results of a randomized and comparative study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2017;33(5):253-9. doi: 10.1111/phpp.12312.
122. Barbaric J, Abbott R, Posadzki P, Car M, Gunn LH, Layton AM, et al. Light therapies for acne: abridged Cochrane systematic review including GRADE assessments. *Br J Dermatol*. 2017;178(1):61-75. doi: 10.1111/bjd.15495.
123. Pollock B, Turner D, Stringer MR, Bojar RA, Goulden V, Stables GI, et al. Topical aminolaevulinic acid-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris: a study of clinical efficacy and mechanism of action. *Br J Dermatol*. 2004;151(3):616-22.
124. Barnes LE, Levender MM, Fleischer AB, Feldman SR. Quality of life measures for acne patients. *Dermatol Clin*. 2012;30(2):293-300, ix. doi: 10.1016/j.det.2011.11.001.



AsoColDerma®
Asociación Colombiana de Dermatología
y Cirugía Dermatológica



Por el reconocimiento y proyección de la dermatología

Junta Directiva 2016 - 2018

Presidente Nacional

Natalia Hernández

Vicepresidente

Juan Esteban Arroyave

Presidente Honorario

Juan Guillermo Chalela

Presidente del Congreso

Evelyne Halpert

Secretaria General

Claudia Marcela Arenas

Tesorera

Mónica Helena Rivera

Vocales Principales

Carolina Ivette Cortés

Claudia Juliana Díaz

Esperanza Meléndez

Vocales Suplentes

Julia Inés Mesa

Adriana Motta

Martha Susana Ramírez

Fiscal Honorario

Adriana Arrunátegui

INFORMACIÓN GENERAL: La Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica no asume ninguna responsabilidad por cualquier daño o injuria a personas u objetos resultantes de la utilización o aplicación de cualquier producto, procedimiento, cirugías, instrucciones o ideas contenidos en el material publicado en esta guía. Ningún procedimiento, prueba o terapia debe ser llevado a cabo a menos que a juicio del lector se justifique el riesgo. Debido a los constantes cambios y adelantos en la ciencia médica, se recomienda que se haga una verificación independiente de diagnósticos y

dosificaciones de medicamentos. Los productos mencionados y sus dosis no son responsabilidad de los autores.

Aunque todo el material publicitario se espera que esté conforme con la ética médica y los estándares actuales, su inclusión en esta publicación no es una garantía o apoyo de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica o de los editores, a la calidad de cualquier producto anunciado.

Diseño y diagramación: Juan Camilo Gómez y Manuel Galindo

Corrección de estilo: Andrés Mantilla Meluk