



Localizador: 13041

Consenso en el tratamiento tópico del acné

Consensus in the topical treatment of acne

Aurora Guerra Tapia,* Raúl de Lucas Laguna,‡ José Carlos Moreno Giménez,§
Montserrat Pérez López,^{||} Miquel Ribera Pibernat,[¶] Elena Martínez Prats,**
Rosa Senan Sanz,^{‡‡} José Casas Rivero^{§§}

Palabras clave:

Acné, tratamiento tópico, antibióticos, retinoides, peróxido de benzoílo, ácido salicílico, asociaciones, alfa hidroxiácidos, sulfacetamida sódica, ácido azelaico, cosméticos, consenso.

Key words:

Acne, topical treatment, antibiotics, retinoids, benzoyl peroxide, salicylic acid, associations, alpha hydroxy acids, sodium sulfacetamide, azelaic acid, cosmetic, consensus.

RESUMEN

El tratamiento tópico del acné puede llevarse a cabo mediante diferentes grupos terapéuticos y sus combinaciones o asociaciones, así como con los antibióticos, los retinoides, el peróxido de benzoílo, el ácido salicílico, los alfa hidroxiácidos, la sulfacetamida sódica, el ácido azelaico, e incluso cosméticos y cosmeceúticos. Del mismo modo, hay que tener en cuenta el tipo de lesión predominante (comedón, pápulas, pústulas, cicatrices), el nivel de gravedad y el carácter inflamatorio o no inflamatorio del conjunto. Tanto en la fase activa moderada o leve en la que no es preciso el tratamiento sistémico, como en los casos más graves de acné como adyuvante, o en los momentos posteriores de mantenimiento, una adecuada terapéutica tópica puede ser de suma importancia en la evolución del cuadro clínico y en la mejora de la calidad de vida. En este contexto se analizan las moléculas, indicaciones, posología y efectos secundarios desde el punto de vista de la evidencia científica, logrando un consenso multidisciplinario entre dermatólogos, pediatras y médicos de atención primaria en el tratamiento tópico del acné.

ABSTRACT

Topical acne treatment can be performed by different therapeutic groups and their combinations or associations. So, antibiotics, retinoids, peroxide benzoyl, salicylic acid, the alpha hydroxy acids, sodium sulfacetamide, azelaic acid and even cosmetics and cosmeceuticals. In the same way must be taken into account the type of predominant lesion (comedone, papules, pustules, scars), the degree of severity and inflammatory or non-inflammatory condition of the whole. Both in the moderate active phase or mild, in which is not necessary the systemic treatment, as in most severe cases of acne as an adjunct, or in later times, of maintenance, a topical therapy adequate can be of utmost importance in the evolution of the clinical frame and on the improvement of the quality life. In this context, molecules, indications, dosage and side effects are analyzed from the point of view of scientific evidence, making a multidisciplinary consensus among dermatologists, pediatricians and general practitioners on the topical acne treatment.

INTRODUCCIÓN

El acné es una enfermedad inflamatoria crónica de la unidad pilosebácea que se caracteriza por la obstrucción al flujo del sebo por el conducto pilosebáceo debida a una queratinización anormal del infundíbulo folicular, y que se manifiesta fundamentalmente en la cara y parte superior del tórax. La lesión principal es el comedón abierto o cerrado. Sobre este último, en mayor medida, acaecen fenómenos inflamatorios que ocasionan pápulas, pústulas y nódulos que en su evolución dejan cicatrices. La seborrea es un fenómeno acompañante en la mayoría de los casos, siendo a menudo el primer signo de la enfermedad. En función del tipo de lesión predominante, se puede nombrar como acné comedoniano (no inflamatorio), papulopustuloso o noduloquístico (inflamato-

rios). La gravedad del cuadro clínico puede ser evaluada con diferentes métodos.¹ El espectro clínico del acné vulgar se amplía con una numerosa variedad de formas clínicas y erupciones acneiformes: oscilaciones etarias (acné neonatal, acné del adulto...), factores causales específicos (cosméticos, medicamentos, radiación ultravioleta...), hasta manifestaciones sistémicas asociadas a la enfermedad (acné fulminante, síndrome SAPHO [sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis], síndrome de oclusión folicular...).

El acné vulgar es una enfermedad de amplísima prevalencia. Si bien este dato la inviste de importancia, la gran repercusión psicológica y el deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud que produce, son las cualidades que la llevan al primer plano de la actualidad científica.² Cualquier individuo puede pade-

* Servicio de Dermatología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

‡ Servicio de Dermatología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

§ Servicio de Dermatología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

^{||} Clínica Dermatológica de Moragas, Barcelona. Global Alliance Group.

[¶] Servicio de Dermatología. Hospital Universitari de Sabadell. Corporació Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona.

** Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. CAP Barceloneta. PAMEM.



‡ Grupo de Trabajo de Cirugía Menor y Problemas de la Piel de SEMFYC.
 § Servicio de Pediatría. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Conflicto de intereses: Ninguno.

El grupo FORACNE ha promovido, en colaboración con GlaxoSmithKline (GSK), el presente proyecto. GSK no ha participado en el contenido ni en la redacción del presente artículo.

Recibido:
 22/Julio/2013
 Aceptado:
 11/Octubre/2013

cerlo en la adolescencia (desde el 50 al 95% de la población según diferentes estudios) o en la edad adulta (especialmente mujeres).³ Los médicos de atención primaria, los pediatras y los dermatólogos son quienes con mayor frecuencia se ven obligados a poner una terapia antiacnéica. En general, el tratamiento tópico es el primer escalón.

La bibliografía en torno al tema es muy abundante y la evidencia científica para cada opción, suficiente. En ella deben fundamentarse las decisiones terapéuticas en cualquier proceso.⁴ No obstante, hay que tener en cuenta el tipo de lesión predominante, la gravedad, la tendencia a las cicatrices y las posibles implicaciones etiopatogénicas que se deben corregir; también necesitamos la experiencia.⁵

Para esta actualización nos hemos reunido los miembros de un grupo multidisciplinario: dermatólogos, médicos de atención primaria y pediatras. Nuestro grupo de trabajo (FORACNE) se constituye en España en el año 2000. Está formado por expertos en acné integrados en la *Acné Global Alliance* de índole internacional, con la finalidad de mejorar la calidad asistencial, difundir el concepto *acné* en toda su extensión y reclamar la atención de los profesionales sanitarios que lo manejan.

ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos tópicos y orales son un tratamiento de sostén para las lesiones de acné inflamatorias. Durante los últimos cuarenta años, un aumento gradual en las cepas resistentes de *Propionibacterium acnes* ha cambiado la forma de utilizarlos para controlar el acné. El uso de retinoides para el mantenimiento, el peróxido de benzoilo tópico para prevenir las resistencias y el de antibióticos orales durante periodos de tiempo limitado, contribuyen a disminuir la alteración del ecosistema bacteriano de la piel.⁶⁻⁸

Las guías actuales para el tratamiento del acné no recomiendan la monoterapia con antibióticos y favorecen su uso en combinación con peróxido de benzoilo o retinoides. Además de reducir el riesgo de desarrollar resistencia bacteriana, las formulaciones en combinación son más eficaces que la monoterapia, proporcionan resultados más rápidos, y se asocian con una mayor adhe-

rencia de los pacientes debido a la simplificación de los regímenes de tratamiento.^{4,9}

A pesar de todas estas evidencias, el uso de antibióticos tópicos en monoterapia es una práctica habitual en nuestro país. Entre los antibióticos tópicos, la clindamicina^{10,11} (nivel de evidencia 1) y la tetraciclina¹² (nivel de evidencia 1) muestran una eficacia superior contra las lesiones no inflamatorias (NIL) en comparación con el placebo. La eritromicina tópica^{13,14} (nivel de evidencia 1) muestra sólo una leve eficacia superior frente a NIL en comparación con placebo. El uso de tetraciclina tópica ha sido limitado debido a los problemas de penetración en la piel del ingrediente activo. Una nueva formulación de tetraciclina tópica [Imex[®], clorhidrato de tetraciclina 3%, 20 g] ha demostrado su eficacia en el tratamiento del acné leve a moderado.¹⁵

Mecanismo de acción

La clindamicina y la eritromicina se unen irreversiblemente a la subunidad 50-S ribosomal bacteriana para inhibir la síntesis de proteínas del *Propionibacterium acnes*. Éste crece en un entorno que convierte el sebo en ácidos grasos libres, que a su vez estimulan la respuesta inmune. Los antibióticos tópicos actúan en contra de este organismo y además tienen propiedades antiinflamatorias (que podrían estar explicadas por este fenómeno de bloqueo bacteriano) haciéndolos útiles en el tratamiento del acné.¹⁶

El nadifloxacino, así como los antibióticos macrólidos y la clindamicina, actúan inhibiendo la producción de IL-12 (interleucina-12) e IFN-gamma (interferón-gamma) por las PBMC (células mononucleares de sangre periférica) estimuladas por el *P. acnes* inactivados por calor. El fármaco también inhibe la producción de IL-1 alfa, IL-6, IL-8 por los queratinocitos tratados con IFN-gamma más IL-1-beta.¹⁷

El nadifloxacino y la clindamicina tienen actividad antilipogénesis y antiinflamatoria en sebocitos activados por la insulina o el peptidoglicano.¹⁸

Resistencias a antibióticos tópicos

El tratamiento prolongado con antibióticos y el uso de dosis bajas de los mismos se ha relacionado con un aumento de las resistencias a *P.*

acnes.¹⁹ Los macrólidos, en especial la eritromicina, son los fármacos más asociados a la aparición de resistencias, aunque también está en aumento con el resto de los antimicrobianos tópicos.²⁰ Hay evidencias que apoyan la idea de que la asociación de peróxido de benzoílo a retinoides tópicos y a antibióticos, en especial a clindamicina, reduce de forma significativa la aparición de resistencias e incluso es eficaz en caso de resistencias ya establecidas.²⁰

La base molecular de la resistencia del *P. acnes* a los antibióticos se explica a través de mutaciones en los genes que codifican 23S y 16S rRNA bacteriano. Sin embargo, el desarrollo de cepas con mutaciones aún no definidas sugiere que el *P. acnes* está desarrollando nuevos mecanismos de resistencia. La resistencia combinada a la clindamicina y la eritromicina es mucho más frecuente (prevalencia del 91% en España) que la resistencia a la tetraciclina (prevalencia del 26% en el Reino Unido), si bien los resultados no son comparables completamente, ya que se trata de poblaciones diferentes.

Los antibióticos tópicos producen una resistencia limitada a la piel de los sitios tratados. Algunos datos sugieren que las cepas resistentes desaparecen después de interrumpir el tratamiento, aunque otros sugieren que la resistencia persiste y se puede reactivar rápidamente.²¹⁻²³

Existe una disminución de la eficacia de la eritromicina tópica, que está probablemente relacionada con el desarrollo de resistencia a los antibióticos del *P. acnes*.²⁴ Esto ha sido superado en parte usando formulaciones al 4% en lugar del 2%.²⁵ El uso de eritromicina al 2% frente a su vehículo durante 12 semanas, dos veces al día, muestra un aumento significativo de la resistencia en el grupo tratado con eritromicina sin un efecto positivo sobre el acné.¹³ Parece demostrada, por tanto, una clara asociación de la resistencia del *P. acnes* a los antibióticos y la falta de respuesta al tratamiento.²⁶

La crema de nadifloxacino al 1% y la de eritromicina al 4% son igualmente eficaces para el tratamiento del acné leve y moderado.²⁷

La clindamicina y la eritromicina son los antibióticos tópicos más usados en acné a concentraciones del 1 y 4%, respectivamente. Las formulaciones comerciales combinadas con peróxido de benzoílo (POB), zinc y retinoides aumentan la tolerancia y la eficacia y disminuyen el riesgo de desarrollo de resistencia bacteriana. En este sentido, al parecer la combinación de POB al 5% y clindamicina al 1% sería ligeramente más eficaz.²⁸

La sulfacetamida se suele combinar con azufre, con propiedades antiinflamatorias y es útil en pieles sensibles,¹⁶ que toleran mal otros antibióticos tópicos. Es, por tanto, una alternativa a tener en cuenta, aunque no se pueden olvidar los importantes posibles efectos secundarios.

La dapsona en gel al 5% para el tratamiento tópico para el acné vulgar se ha introducido recientemente en Canadá. Su eficacia se atribuye a sus propiedades antiinflamatorias y antimicrobianas que mejoran tanto el acné inflamatorio como el no inflamatorio. Es de especial interés para los pacientes que presentan sensibilidad o intolerancia a los convencionales agentes antiacné.²⁹

RETINOIDES

Los retinoides son moléculas derivadas de la vitamina A que se caracterizan por actividades biológicas que resultan de la activación de receptores específicos en el núcleo celular. Mediante la modificación de la molécula de retinol se han sintetizado nuevos retinoides con un mejor perfil de seguridad, manteniendo los beneficios del ácido retinoico.

Mecanismo de acción

Las moléculas de retinoide son lipofílicas y penetran a través de la membrana de la célula por endocitosis no mediada por receptor.³⁰ Una vez en el citoplasma, se produce la conversión a ácido retinoico (tretinoína) con la asistencia de la proteína fijadora de retinol celular (CRBP-I) para su paso al núcleo a través de la unión a la proteína fijadora de ácido retinoico celular (CRABP-II) (predominante en piel humana).³¹

En cada familia de receptores se han identificado tres isotipos $-\alpha$, β , γ -. El ligando clásico de los receptores RAR es el ácido retinoico (aunque reconoce a todos sus isómeros naturales) mientras que el único retinoide que se une a receptores RXR es el ácido 9-*cis*-retinoico.

Los retinoides tienen las siguientes funciones: modulación, proliferación y diferenciación, antiqueratinización, alteración de la cohesión celular, efecto antiacné y anti-sebóreo, efectos inmunológicos y antiinflamatorios, prevención y tratamiento de tumores, inducción de apoptosis y efectos sobre componentes de la matriz extracelular. Inhiben la diferenciación queratinocítica y estimulan la hiperplasia epidérmica.^{32,33}

Retinoides tópicos y acné

El empleo tópico de los retinoides en el acné es universalmente aceptado. Los retinoides son teratogénicos, incluso en tratamiento tópico, por lo que su prescripción en la mujer embarazada o en vías de estarlo está prohibida.

En la farmacopea española disponemos de tres retinoides tópicos indicados en el tratamiento del acné: tretinoína, isotretinoína, y adapaleno. También existe en nuestro mercado el tazaroteno, pero no está contemplado su uso, en ficha técnica,

en el tratamiento del acné. Los retinoides tópicos se presentan en distintos tipos de formulación, con un mayor o menor efecto irritante, y solos o asociados a otros medicamentos empleados como antibióticos (eritromicina, clindamicina) o peróxido de benzoílo.

Según la Academia Europea de Dermatología,⁴ los retinoides tópicos presentan un nivel de recomendación medio para el tratamiento del acné comedoniano y papulopustuloso, y alto combinado con peróxido de benzoílo en esta misma forma clínica (Tabla 1).

Tabla 1. Resumen de recomendaciones terapéuticas.*†

	Acné comedogénico	Acné pápulo-pustular Leve o moderado	Acné pápulo-pustular Severo/nodular	Acné nodular Severo/conglobata
Recomendación alta	—	Adapaleno + POB (c.f.) o POB + clindamicina (c.f.)	Isotretinoína*	Isotretinoína*
Recomendación media	Retinoides tópicos‡	Ácido azelaico o POB o Retinoide tópico‡ o Antibióticos sistémicos† + adapaleno&&	Antibióticos sistémicos& + adapaleno&& o Antibióticos sistémicos& + ácido azelaico‡‡ o Antibióticos sistémicos + adapaleno + POB (c.f.)	Antibióticos sistémicos& + ácido azelaico
Recomendación baja	Ácido azelaico o POB	Luz azul o Zinc oral o Eritromicina tópica + isotretinoína (c.f.) o Eritromicina tópica + tretinoína (c.f.) o Antibióticos sistémicos†& + POB†† o Antibióticos sistémicos†& + Ácido azelaico&& o Antibióticos sistémicos†& + adapaleno + POB (c.f.)§	Antibióticos sistémicos& + POB††	Antibióticos sistémicos& + POB†† o Antibióticos sistémicos& + adapaleno§§&& o Antibióticos sistémicos& + adapaleno + POB (c.f.)§§
Alternativas para mujeres			Terapia hormonal con antiandrógenos + tratamiento tópico o Terapia hormonal con antiandrógenos + antibióticos sistémicos**	Terapia hormonal con antiandrógenos + antibióticos sistémicos**

* Puede haber limitaciones que requieran la aplicación de un tratamiento de menor potencia de la recomendada en primera línea (ejemplo: limitación de recursos financieros y reembolsos, restricciones legales, disponibilidad, licencias de medicamentos). † En caso de una mayor diseminación de la enfermedad/severidad moderada, se puede recomendar el inicio de un tratamiento sistémico. ‡ Adapaleno mejor que tretinoína/isotretinoína. § Puede considerarse el tratamiento sistémico con corticoesteroides. & Doxiciclina y linciciclina. ** Recomendación de baja potencia. †† Evidencia indirecta de un estudio que incluía también clorhexidina, recomendación adicionalmente basada en la opinión del experto. ‡‡ Evidencia indirecta sobre acné nodular y acné conglobata, y la opinión del experto. §§ Evidencia indirecta sobre acné pápulo-pustular severo. && Sólo se han encontrado estudios sobre antibióticos sistémicos + adapaleno. Se considerará la combinación con isotretinoína y tretinoína según opinión del experto.

c.f. = combinación fija; POB = Peróxido de benzoílo

Adaptado de: Nast A, Dreno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AI et al. European Evidence-based (S3). Guidelines for the Treatment of Acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26 Suppl s1: s1-29.

Recomendaciones de tratamiento para el acné comedoniano

Retinoide tópico frente a placebo: en todos los estudios se demuestra una eficacia superior de los principios activos frente a placebo.

Retinoide tópico frente a otras terapias tópicas (*Tabla 2*): adapaleno⁴¹⁻⁴⁴ e isotretinoína,⁴⁵ muestran una eficacia similar a peróxido de benzoilo (POB). La tretinoína demuestra en distintos ensayos una eficacia comparable o incluso superior a POB^{46,47} y a ácido azelaico. Hay poca evidencia cuando se compara isotretinoína tópica con antibióticos tópicos, o ácido azelaico.^{41,48}

Existen diversos estudios que comparan la eficacia de distintos tipos de retinoides en acné no inflamatorio, aunque los resultados no siempre son definitivos. Así, la eficacia de adapaleno es comparable, si no superior, a tretinoína.⁴⁹⁻⁵² La isotretinoína presenta una eficacia comparable a adapaleno⁵³ y superior a tretinoína.⁵⁴

Terapias combinadas (*Tabla 3*): la asociación de adapaleno con POB muestra una eficacia comparable-superior a POB.⁴² La asociación de retinoides con antibióticos es una buena opción, ya que reduce la posibilidad de resistencias. La eritromicina más isotretinoína es tan eficaz o superior, a POB y adapaleno solos.⁵⁵

Recomendaciones de tratamiento para el acné pápulo-pustuloso

Tratamiento tópico de monoterapia frente a placebo: todos los retinoides de uso tópico (adapaleno,

isotretinoína y tretinoína) se mostraron superiores al placebo.^{34-40,56,57}

Comparación entre monoterapias tópicas (*Tabla 4*): frente a ácido azelaico sólo existen estudios comparativos con adapaleno. Ambos productos presentan una eficacia semejante.⁴⁴ Este mismo retinoide es comparable en su eficacia a POB,^{32,42} tretinoína⁵⁸ e isotretinoína.⁵³

Monoterapia tópica frente a combinaciones (*Tabla 5*): adapaleno más POB es superior a cualquiera de los principios activos en monoterapia, siendo comparable a la asociación de clindamicina con POB, si bien esta última combinación de clindamicina con POB presenta mayor rapidez de acción.⁵⁹

Eritromicina-isotretinoína muestra eficacia superior a isotretinoína sola y comparable a eritromicina sola.⁵⁵

En cuanto a la elección de terapia tópica frente a monoterapia sistémica existen diferentes opiniones, considerando algunos autores que la asociación de ambas modalidades terapéuticas puede ser más útil que cada una de ellas por separado.⁶⁰

Tolerabilidad

Terapia tópica: los datos recogidos en ensayos clínicos muestran una tolerabilidad semejante entre POB y retinoides,^{44,45,47} y dentro de los retinoides el adapaleno es el mejor tolerado.

Terapias combinadas: la asociación POB-clindamicina muestra una tolerabilidad superior a la combinación POB-adapaleno⁵⁹ y es semejante a la monoterapia con POB^{61,62}

Tabla 2. Eficacia en acné comedoniano. Retinoide tópico frente a otras terapias tópicas.

	Placebo (p)	POB	Ácido azelaico (aa)	Adapaleno (a)	Isotretinoína (i)	Tretinoína (t)
Adapaleno (a)	a > p Nivel de evidencia 1	POB = a Nivel de evidencia 1	aa = a Nivel de evidencia 4	X	a = i Nivel de evidencia 4	a ≥ t Nivel de evidencia 1
Isotretinoína (i)	i > p Nivel de evidencia 1	POB = i Nivel de evidencia 3	No estudios	i = a Nivel de evidencia 4	X	i > t Nivel de evidencia 4
Tretinoína (t)	t > p Nivel de evidencia 1	t ≥ POB Nivel de evidencia 4	t > aa Nivel de evidencia 4	a ≥ t Nivel de evidencia 1	i ≥ t Nivel de evidencia 4	X

(a) = adapaleno (aa) = ácido azelaico (i) = isotretinoína (p) = placebo POB = peróxido de benzoilo (t) = tretinoína

Modificado de: Nast A, Dreno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay A.I. et al. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26 (Suppl 1): 1-29.

Tabla 3. Eficacia en acné comedoniano. Terapias combinadas.

	POB	Eritromicina (e)	Adapaleno (a)	Isotretinoína (i)	Clindamicina (c)	Tretinoína (t)	Clindamicina + POB (c-POB)	Adapaleno + POB (a-POB)
Clindamicina + POB (c-POB)	c-POB = POB Nivel de evidencia 1	No hay estudios	c-POB = a Nivel de evidencia 4	No hay estudios	c-POB > c Nivel de evidencia 1	No hay estudios	X	c-POB = a-POB Nivel de evidencia 4
Adapaleno + POB (a-POB)	a-POB ≥ POB Nivel de evidencia 3	No hay estudios	a-POB ≥ a Nivel de evidencia 3	No hay estudios	No hay estudios	No hay estudios	c-POB = a-POB Nivel de evidencia 4	X
Isotretinoína + eritromicina (ie)	No hay estudios	ie = e Nivel de evidencia 3	No hay estudios	ie = i Nivel de evidencia 3	No hay estudios	No hay estudios	No hay estudios	No hay estudios
Tretinoína + eritromicina (te)	No hay estudios	No hay estudios	No hay estudios	No hay estudios	No hay estudios	No hay estudios	No hay estudios	No hay estudios

(a) = adapaleno (c) = clindamicina (e) = eritromicina (i) = isotretinoína POB = peróxido de benzoflora (t) = tretinoína.

Adaptado de: Nast A, Dreno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AI et al. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26 (Suppl 1): 1-29.

Tabla 4. Eficacia en acné pustuloso. Comparación entre monoterapias tópicas.

	Placebo (p)	POB	Ácido azelaico (aa)	Adapaleno (a)	Isotretinoína (i)	Tretinoína (t)
Adapaleno (a)	a > p Nivel de evidencia 1	POB = a Nivel de evidencia 2	aa = a Nivel de evidencia 4	X	a = i Nivel de evidencia 4	a = t Nivel de evidencia 2
Isotretinoína (i)	i > p Nivel de evidencia 1	POB > i Nivel de evidencia 3	No hay estudios	i = a Nivel de evidencia 4	X	i = t Nivel de evidencia 4
Tretinoína (t)	t > p Nivel de evidencia 1	Conflictivo Nivel de evidencia 4	No hay estudios	a = t Nivel de evidencia 2	i = t Nivel de evidencia 4	X

(a) = adapaleno (aa) = ácido azelaico (i) = isotretinoína (p) = placebo POB = peróxido de benzoflora (t) = tretinoína

Adaptado de: Nast A, Dreno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AI et al. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26 (Suppl 1): 1-29.

Tabla 5. Eficacia en acné papulo-pustular. Monoterapia tópica frente a combinaciones.

	POB	Eritromicina (e)	Adapaleno (a)	Isotretinoína (i)	Clindamicina (c)	Tretinoína (t)	Clindamicina + POB (c-POB)
Clindamicina + POB (c-POB)	c-POB > POB Nivel de evidencia 1	No hay estudios	c-POB > a Nivel de evidencia 4	No hay estudios	c-POB > c Nivel de evidencia 1	No hay estudios	X
Adapaleno + POB (a-POB)	a-POB ≥ POB Nivel de evidencia 3	No hay estudios	a-POB > a Nivel de evidencia 1	No hay estudios	No hay estudios	No hay estudios	c-POB = a-POB Nivel de evidencia 4
Isotretinoína+eritromicina (ie)	No hay estudios	Ie = e Nivel de evidencia 3	No hay estudios	ie > i Nivel de evidencia 3	No hay estudios	No hay estudios	No hay estudios
Tretinoína + eritromicina (te)	No hay estudios	No hay estudios	No hay estudios	No hay estudios	No hay estudios	No hay estudios	No hay estudios
Zinc-eritromicina (ze)	No hay estudios	En conflicto Nivel de evidencia 4	No hay estudios	No hay estudios	ze > c Nivel de evidencia 4	No hay estudios	No hay estudios

a = adapaleno, c = clindamicina, e = eritromicina, i = isotretinoína, POB = peróxido de benzoílo, t = tretinoína, z = zinc.
Adaptado de: Nast A, Dreno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AI et al. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26 (Suppl 1): 1-29.

pero menor que la monoterapia con clindamicina. El POB se tolera mejor que su combinación con adapaleno.⁶³ La asociación de eritromicina-isotretinoína muestra una tolerabilidad semejante a la de cualquiera de sus componentes utilizados aisladamente.⁵⁵

El efecto irritante de los retinoides es habitual y requiere un manejo adecuado para lograr una buena adherencia por parte del paciente. De ellos, el adapaleno es el que muestra una mejor tolerancia.⁵²

Terapia de mantenimiento

Se puede considerar que el manejo terapéutico del acné consta de una fase de inducción y otra de mantenimiento. Los retinoides tienen un papel muy importante en las dos etapas. Tazaroteno y adapaleno han demostrado ser útiles para mantener los resultados obtenidos con tratamiento sistémico, tanto con doxiciclina como con isotretinoína.⁶⁴

Un estudio, publicado en el año 2009,⁶⁵ cuyo objetivo fue conocer los efectos preventivos de la tretinoína frente al cáncer cutáneo, podría crear confusión. Se incluyeron en tal estudio 1,131 pacientes con una edad media de 71 años; se encontró un número de muertes más elevado (82) en el grupo de tratamiento que en el de placebo (53). La mayoría de las muertes se debieron a cáncer de pulmón y accidente vascular. Debemos tener presente que es el único estudio donde se han producido estos resultados y que posiblemente no estén ligados al empleo del retinoide tópico.

PERÓXIDO DE BENZOÍLO

El POB es un potente agente antimicrobiano indicado como terapia para el acné desde 1979.⁶⁶ Ha sido considerado el estándar en el tratamiento del acné por su gran eficacia y seguridad^{67,68} y actualmente se considera el fármaco tópico más eficiente en monoterapia para el

acné grados I y II.⁶⁹ Se encuentra en la categoría C de uso en el embarazo y no está aprobado por la FDA para su uso en niños. Junto con el ácido salicílico, es el producto no financiado más utilizado contra el acné.⁶⁶

El POB tiene numerosos mecanismos de acción, y está considerado como el fármaco tópico más efectivo para reducir las lesiones inflamatorias, con una moderada actividad contra las no inflamatorias.⁶⁶ Es un gran agente oxidante, altamente lipofílico, con acción bactericida frente a *P. acnes*, con propiedades antiinflamatorias, queratocomedolíticas y cicatrizantes.⁷⁰

Mecanismo de acción

Tras su aplicación en el área afectada, el POB penetra rápidamente en la epidermis y dentro de los folículos pilosebáceos donde se convierte en ácido benzoico, probablemente gracias a la acción de la flora bacteriana folicular. Al descomponerse produce radicales de oxígeno dentro del folículo sebáceo, que oxidan las proteínas de las membranas celulares bacterianas,⁷¹ generando una potente acción bactericida y antiinflamatoria.

El *Propionibacterium acnes* secreta un *biofilm* protector a base de polisacáridos y además se encuentra envuelto en una matriz de sebo y queratina, que actúa como barrera para los medicamentos tópicos. El POB, gracias a sus propiedades queratolíticas y oxidantes, adelgaza esta barrera y destruye el *film* protector, por lo que además de su efecto bactericida mejora la eficacia de los retinoides y los antibióticos tópicos, y disminuye la probabilidad de que se desarrollen resistencias bacterianas, lo que permite prolongar la duración de los tratamientos con antibióticos tópicos.⁷²

A diferencia de lo que ocurre con los antibióticos tópicos, el *P. acnes* no ha creado resistencias al POB.¹³ Estas propiedades lo convierten en el fármaco ideal para la terapia combinada y en monoterapia es el medicamento óptimo y más seguro para tratamientos prolongados.

La eficacia del POB también es mayor en combinación con retinoides tópicos, vitamina E y aminos terciarios, que incrementan la formación de radicales libres, y por tanto, su capacidad bactericida.^{4,73,74} Dos aplicaciones diarias de POB al 5% durante cinco días reducen la población de *P. acnes* en más del 95%.⁷¹ Comparado con otros agentes tópicos antimicrobianos, el POB al 5% es tan efectivo para el acné leve como la eritromicina y clindamicina tópicas. Además, el POB al 2 y 5% también ha demostrado ser tan eficaz como la tetraciclina y la minociclina por vía oral en el acné moderado.⁷⁵⁻⁸⁴

El POB al 2.5% posee una eficacia antiinflamatoria mayor que la isotretinoína tópica y similar al adapaleno 0.1%, con un perfil de efectos secundarios similar.⁷⁶

Existe controversia acerca de la eficacia de las diferentes combinaciones fijas que actualmente se encuentran en el mercado. Algunos ensayos clínicos han demostrado que el POB, los antibióticos tópicos y los retinoides tópicos usados en combinación tienen acción sinérgica con una gran eficacia y buen perfil de seguridad para el acné leve a moderado,^{75,76} pero hay pocos ensayos que comparen las diferentes combinaciones entre sí.⁷⁷ De hecho, según algunos autores, estas combinaciones de fármacos tópicos han demostrado que son mejores que el placebo, pero ninguna ha demostrado ventajas claras en términos de eficacia, tolerabilidad o coste, respecto a los fármacos en monoterapia que ya estaban comercializados.⁷⁸⁻⁸⁰ Por lo tanto, son precisos estudios más vastos que comparen las diferentes combinaciones y clarifiquen la eficacia de cada combinación.⁸⁰

Presentaciones y posología

El POB se presenta en gel jabonoso y suspensión limpiadora al 5%, gel en concentraciones del 2.5 al 10%, crema al 4 y 10% y loción al 10%. Se aplica una o dos veces al día, según tolerancia.

Se considera que la eficacia del POB al 2.5 y 5% es levemente inferior a la del 10%,⁷⁵ pero los efectos secundarios como ardor, eritema y descamación aumentan claramente con concentraciones altas del producto.⁸¹ Por esta razón, en general, se recomienda comenzar con dosis bajas.⁸²

El tipo de piel y la distribución de las lesiones inflamatorias ayudarán a determinar qué formulación de POB es la elegida. Para pacientes con piel sensible, una concentración al 2.5% en crema puede ser de primera elección. Si hay afectación significativa de pecho y espalda, la solución jabonosa de POB es una excelente opción, ya que facilita su aplicación y cumplimiento. Este tipo de terapias de corto contacto son igual de efectivas si se dejan actuar al menos cinco minutos, y minimizan el riesgo de blanqueamiento de la ropa.⁸³

Indicaciones

El POB puede usarse para el tratamiento del acné en cualquiera de sus formas y grados, en las formas más leves como monoterapia y en las otras en combinación con otros tratamientos tópicos y sistémicos. Para el acné comedoniano leve o acné grado I (comedones cerrados y escasas pápulas) se recomienda

como alternativa a los retinoides tópicos que serían la primera elección. Para el tratamiento del acné pápulo-pustuloso leve-moderado o acné grado II (comedones cerrados, abiertos, pápulas y pocas pústulas) puede usarse solo, pero la recomendación es usarlo en combinación con antibióticos o con retinoides tópicos. Para el tratamiento del acné pápulo-pustuloso intenso o acné grado III (comedones cerrados, abiertos, pápulas, pústulas y pocos nódulos) se recomienda usarlo asociado a retinoides tópicos más antibióticos orales. Para el tratamiento del acné nódulo-quístico o acné grado IV (con nódulos y quistes) que se trata con isotretinoína oral, no se recomienda su uso durante el tratamiento por la posibilidad de irritación cutánea, pero sí puede usarse como terapia de mantenimiento tras finalizar este tratamiento.⁴

Efectos secundarios

La dermatitis irritativa (eritema, sequedad, descamación, escozor) es el efecto secundario más frecuente. Se cree que es debida a la pérdida de alfa tocoferol (vitamina E) en la barrera epidérmica y por la oxidación resultante de lípidos y proteínas.⁸⁴ Aparece los primeros cinco días de tratamiento, con concentraciones altas y con el uso cada 12 horas. Se reduce o desaparece disminuyendo la concentración del producto y aumentando los intervalos entre las aplicaciones.

Los nuevos vehículos comercializados (micronizando el POB, o añadiendo excipientes como la urea, la glicerina, la dimetil-isosorbida, o la dimeticona) han mejorado mucho su tolerabilidad, tanto en monoterapia como en combinaciones. La tecnología de microesponjas también reduce la irritación y mejora la penetración del producto. Por todo esto, los vehículos pueden influir de manera decisiva en la eficacia y efectos secundarios del POB.^{75,77,85-87}

La dermatitis alérgica de contacto por POB es relativamente infrecuente, ya que esta molécula es un alérgeno débil; sin embargo, puede ocurrir hasta en un 2.5% de los pacientes y aparece con cualquier concentración, desde el momento que el paciente es sensibilizado. El POB puede blanquear el pelo y la ropa, debido a su alto poder oxidativo, de una forma similar al peróxido de hidrógeno (agua oxigenada) por lo que es necesario advertir al paciente de esta posibilidad cuando lo prescribamos. Después de su aplicación cutánea pasa a la circulación sistémica alrededor del 2% y tras metabolizarse a ácido benzoico se excreta por la orina. No se han descrito efectos secundarios como resultado de esta exposición sistémica.

ASOCIACIONES

En el tratamiento tópico del acné están indicadas las combinaciones fijas de principios activos en pacientes con lesiones no inflamatorias y aquéllos con acné inflamatorio leve o moderado (*Tabla 1*).⁸⁸

Las asociaciones disponibles son: POB + retinoide (adapaleno), POB + antibiótico (clindamicina), y antibiótico (clindamicina) + retinoide (adapaleno), isotretinoína + eritromicina, y tretinoína + eritromicina.

Los estudios clínicos comparativos han demostrado que las combinaciones fijas son una pauta terapéutica de sumo interés por su alta eficacia y escasez de efectos secundarios en diferentes formas clínicas de acné.^{28,89}

Asociaciones en acné leve

En el acné leve la asociación de un antibiótico tópico con peróxido de benzoílo (POB) es la primera opción. La asociación de un retinoide tópico con peróxido de benzoílo puede ser otra opción, si bien produce irritación. En este último caso, el retinoide se debe aplicar por la noche y el peróxido de benzoílo por la mañana. La asociación de un retinoide tópico con un antibiótico tópico es una opción a considerar pero la resistencia antibiótica puede ser un problema.

Asociaciones en acné moderado

En el acné moderado, la asociación de un antibiótico tópico con peróxido de benzoílo (POB) es la primera opción, con una eficacia similar a la del antibiótico por vía oral y sin efectos adversos sistémicos. En los pacientes con acné inflamatorio y comedoniano moderado el tratamiento antimicrobiano con retinoide tópico es significativamente mejor que el tratamiento antimicrobiano solo.⁴

Asociaciones en acné comedoniano

Las combinaciones fijas de clindamicina-POB y de adapaleno-POB muestran una eficacia superior al tratamiento con clindamicina en monoterapia y adapaleno en monoterapia, respectivamente. Sin embargo, la asociación de isotretinoína-eritromicina muestra una eficacia comparable al tratamiento con eritromicina en monoterapia.⁹⁰

Asociaciones en acné pápulo-pustuloso

Existe evidencia suficiente para recomendar en los casos de acné pápulo-pustuloso de leve a moderado, combi-

naciones de dosis fija, tanto de adapaleno-POB como clindamicina-POB.⁹⁰ La recomendación es débil en el caso de las combinaciones en dosis fijas de eritromicina-tretinoína y eritromicina-isotretinoína.

En conclusión, las asociaciones ofrecen ventajas sobre la monoterapia o politerapia tópica; mejoran la eficacia al actuar sobre los principales factores patogénicos del acné (Tablas 6 y 7), aumentan el cumplimiento y por tanto la eficacia, y disminuyen el riesgo de resistencia a los antibióticos.

OTROS MEDICAMENTOS

Ácido salicílico

El ácido salicílico es un beta-hidroxiácido químicamente similar al componente activo de la aspirina. Es una fitohormona que actúa regulando el crecimiento y la diferenciación celular, además de actuar como un agente queratolítico que disuelve el cemento intercelular de los corneocitos.⁹¹ Al ser liposoluble puede penetrar en el folículo pilosebáceo y desarrollar allí un efecto comedolítico.

El ácido salicílico es un medicamento de la categoría C en relación con su uso en el embarazo y se desconoce su seguridad cuando la usan mujeres en periodo de lactancia.

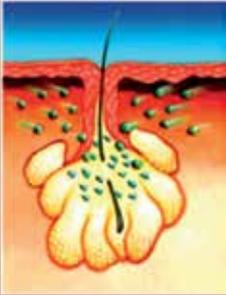
Sin embargo, sí está aprobado para tratar el acné en edad pediátrica. Las concentraciones del ácido salicílico usadas para el tratamiento del acné varían entre el 0.5 y 10%.^{92,93}

Aunque el ácido salicílico se ha utilizado durante muchos años en el tratamiento del acné y se encuentra en muchas fórmulas magistrales y remedios OTC (*over the counter*, de venta libre) para el acné, sobre todo en los limpiadores, hay pocos ensayos clínicos bien diseñados que demuestren su eficacia y seguridad. La mayoría de autores considera que su eficacia para el tratamiento del acné es moderada y su poder comedolítico menor que el de los retinoides tópicos.⁷⁷ Por este motivo suele utilizarse cuando no se toleran o están contraindicados el peróxido de benzoílo y los retinoides tópicos.^{94,95}

Cabe destacar el efecto fotoprotector del ácido salicílico que proporciona beneficios complementarios en caso de otros tratamientos para el acné. Se ha demostrado que inhibe la formación de *UVB-sunburn cells* (células de quemadura) y favorece la eliminación de los dímeros de timidina inducidos por UVB.^{96,97}

El ácido salicílico también tiene propiedades antiinflamatorias, explicables por su similitud clínica con el ácido acetilsalicílico, que pueden ser de interés en el tratamiento del acné. Por otro lado, cuando se usa en concentraciones superiores al 2% suele producir un efecto *peeling*, y en estos casos, como

Tabla 6. Factores etiopatogénicos del acné.

<p>Tópicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Retinoides tópicos <ul style="list-style-type: none"> • Normalizan la descamación folicular. • Algunos reducen la respuesta inflamatoria 		<p>Sistémicos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Isotretinoína oral <ul style="list-style-type: none"> • Reduce la producción de sebo • Normaliza la descamación folicular • Indirectamente reduce el <i>P. acnes</i> • Reduce la inflamación
<p>Antibióticos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reducen los microorganismos <ul style="list-style-type: none"> • Algunos reducen la respuesta inflamatoria <p>Peróxido de benzoílo (POB)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reduce los microorganismos 		<ul style="list-style-type: none"> - Hormonas <ul style="list-style-type: none"> • Reducen la producción de sebo • Normalizan la descamación folicular

— Gollnick H, Cunliffe W, Berson D et al. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 49 (1 Suppl): S1-S37.

— Thiboutot D. *J Invest Dermatol*. 2004; 123: 1-12.

— Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ et al. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56 (4): 651-663.

Tabla 7. Mecanismo de acción de los fármacos antiacné.

	Disminuye el sebo	Queratolítico	Anticomedogénico + comedolítico	Antibacteriano	Antiinflamatorio
Peróxido de benzoílo (POB)	—	↓	—	↓	↓
Retinoides tópicos	—	↓	↓	—	↓
Antibióticos tópicos	—	—	—	↓	↓
Isotretinoína oral	↓	↓	↓	↓	↓
Tetraciclina oral	—	—	—	↓	↓
Acetato de ciproterona	↓	—	—	↓	↓
Ácido azelaico	—	↓	↓	↓	↓

efecto secundario, una hiperpigmentación cutánea, siendo el riesgo y la intensidad de la misma mayor en casos de fototipos oscuros (IV, V y VI de la clasificación de Fitzpatrick).⁹⁸

La absorción percutánea del ácido salicílico es alta, incluso en una piel normal,^{99,100} siendo mayor en casos de piel enferma.¹⁰¹ Se han descrito intoxicaciones agudas por absorción cutánea (salicilismo) cuando se ha usado en áreas extensas de piel,¹⁰²⁻¹⁰⁶ pero en ningún caso relacionado con el uso para el tratamiento del acné.

Alfa hidroxiácidos

Los ácidos alfa-hidroxiácidos (AHAs) son ácidos orgánicos débiles que pueden encontrarse en frutas, azúcares de leche y plantas. El ácido glicólico y el ácido láctico se hallan en algunos productos OTC para el tratamiento del acné. A concentraciones bajas, disminuyen la cohesión de los corneocitos de las capas más bajas del estrato córneo, lo que les confiere sus propiedades exfoliantes,¹⁰⁷ pero también promueven la epidermólisis, la dispersión de la melanina y aumentan la síntesis de colágeno, por lo que pueden ser útiles para la prevención y tratamiento de las cicatrices y de la hiperpigmentación postinflamatoria.¹⁰⁸ Los alfa-hidroxiácidos se encuentran en forma de lociones, cremas, limpiadores y *peelings* a concentraciones variables en productos OTC. Hay varios estudios que han demostrado su seguridad y eficacia.^{109,110}

Sulfacetamida sódica

La sulfacetamida sódica es una sulfamida que actúa como agonista competitiva del ácido paraaminobenzoico, in-

hibiendo de esta forma la síntesis bacteriana de ADN y consiguiendo frenar la proliferación de *P. acnes*. En España, la sulfacetamida sódica no se halla comercializada, pero puede formularse al 10% sola o en combinación con azufre al 5%. Esta combinación ha demostrado su efectividad tanto en reducir los comedones como las lesiones inflamatorias,^{111,112} mostrando ocasionalmente como efecto secundario eritema, sequedad y picor leves. A pesar de ello se considera menos irritante que el peróxido de benzoílo y que el ácido retinoico.^{112,113} Se han descrito casos de eritema multiforme¹¹⁴ y síndrome de Stevens-Johnson¹¹⁵ tras su uso oftálmico. Está contraindicado en alergia demostrada con las sulfamidas y sulfonamidas, dado que existe la posibilidad de reacción cruzada.^{116,117}

Ácido azelaico

El ácido azelaico es un ácido dicarboxílico natural de cadena lineal, cuya fórmula molecular es $C_9H_{16}O_4$, que fue utilizado inicialmente en el tratamiento de los trastornos pigmentarios, ya que tiene capacidad de inhibir la tirosinasa, principal enzima implicada en la melanogénesis. Se observó que los pacientes tratados con ácido azelaico al 15% por un trastorno de la pigmentación experimentaban una mejoría evidente de su acné.

Los trabajos realizados *in vitro* revelan que el ácido azelaico inhibe de forma competitiva la conversión de testosterona en 5-dihidrotestosterona por inhibición de la 5-reductasa. Esta actividad no ha podido ser demostrada *in vivo*. También actúa inhibiendo la síntesis de queratinocitos, produciendo un efecto antiproliferativo en los mismos, por lo que tiende a normalizar la que-

ratinización. A diferencia de los alfa-hidroxiácidos y de los retinoides, el ácido azelaico tiene una significativa actividad antimicrobiana, siendo bactericida *in vivo* frente a *P. acnes* y *S. epidermidis*, sin que existan datos de que pueda inducir la aparición de resistencias bacterianas. El ácido azelaico tiene una acción antiinflamatoria derivada de su capacidad de reducir los radicales superóxido e hidroxilo generados por los neutrófilos.¹¹⁸ Reduce el número de comedones abiertos y cerrados, así como lesiones pápulo-pustulosas.¹¹⁹ A diferencia del POB, las tetraciclinas y la isotretinoína tópica, el ácido azelaico no es fototóxico. Se tolera mejor que el POB y la isotretinoína. Produce una menor irritación, sequedad y descamación. No se han descrito reacciones alérgicas y no decolora la ropa. La absorción percutánea es mínima. Se puede prescribir en embarazadas y en la lactancia.¹²⁰

El ácido azelaico reduce la presencia de hiperpigmentación postinflamatoria. No produce hipocromía. Las características ligadas a su mecanismo de acción y a la posibilidad de desarrollo de efectos secundarios, en comparación con otros tratamientos tópicos, quedan registradas en las *Tablas 8 y 9*.¹²¹

Existen pocos estudios sobre la eficacia del ácido azelaico en el tratamiento del acné. Purdy y DeBerker,¹²² en su revisión sistemática de acné encuentran que el ácido azelaico al 20% es superior al placebo, reduciendo el número de comedones y lesiones inflamatorias.^{123,124} La revisión realizada por la EADV⁴ establece un nivel de recomendación media para el acné pápulo-pustuloso y baja para el acné comedoniano. Revisando de forma completa estas recomendaciones sobre ácido azelaico podemos establecer: a) En el acné comedoniano se muestra más

eficaz que el placebo^{44,125} con un nivel de evidencia 1. b) En lesiones inflamatorias presenta una eficacia comparable a adapaleno (nivel de evidencia 4)¹²⁶ y al POB (nivel de evidencia 2).^{48,126} c) La tolerabilidad del ácido azelaico al 15-20% es mejor que la del POB, adapaleno¹²⁰ y tretinoína.¹²³

En definitiva, podemos establecer que el ácido azelaico es una opción terapéutica válida en las formas leves de acné, siendo mejor tolerado que otras terapias tópicas y teniendo una actividad antibacteriana que no induce resistencias.

COSMÉTICOS

Los cosméticos juegan un papel importante en el tratamiento del acné. Por una parte, como coadyuvantes, suprimiendo los factores que puedan empeorarlo como el exceso de grasa o el sol, y por la otra, mejorando la autoestima del paciente que encuentra su piel con un mejor aspecto,^{127,128} así como cierto efecto de camuflaje. Además, los ingredientes de determinados productos de cuidado de la piel (nicotinamida, ácido láctico, extractos de plantas prebióticas) influyen moderadamente en diferentes mecanismos de la patogénesis del acné, y por lo tanto, pueden contribuir a una disminución de las lesiones.¹²⁹

Las condiciones que deben cumplir los productos cosméticos destinados al acné son las que enumeramos a continuación.¹³⁰

Libre de grasa (oil free). Dado que la mayoría de pacientes con acné padecen seborrea, los productos cosméticos deben estar encaminados a impedir su acumulación en la piel, no aportando nuevos elementos grasos. El brillo

Tabla 8. Espectro de la eficacia de los tratamientos tópicos en acné.

	Reducción comedones	Sebosupresión	Antimicrobiano
Tretinoína	++	---	---
Isotretinoína	++	---	---
Adapaleno	++	---	---
Tazaroteno	++	---	---
Ácido azelaico	+	---	---
Eritromicina	(+)	---	++
Clindamicina	(+)	---	++
Peróxido de benzoílo	+	---	+++
Ácido salicílico	(+)	---	---

+++ Eficacia muy alta. ++ Eficacia alta. + Eficacia moderada. (+) "Débil". --- Sin eficacia. Tomado de: Gollnick H, Schramm M. Topical therapy in acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1998; 11 (Suppl 1): S8-12, S28-29.

Tabla 9. Efectos adversos de las terapias tópicas en acné.

	Eritema	Descamación	Quemazón	“Brotos”	Resistencia	Otros
Tretinoína	+++	+++	++	++	---	---
Isotretinoína	++	++	+	+	---	---
Adapaleno	+	+	+	+	---	---
Tazaroteno	++	+	+	+	---	---
Ácido azelaico	+	+	++	---	---	---
Peróxido de benzoílo	++	++	+	+	---	Decolora pelo y ropa
Antibióticos tópicos	(+)	(+)	(+)	(+)	+++	---

+++ Muy frecuente. ++ Frecuente. + Ocasional. (+) Muy ocasional. --- No. Las reacciones adversas dependen de la concentración y del tipo de piel.
Tomado de: Gollnick H, Schramm M. Topical therapy in acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1998; 11 (Suppl 1): S8-12, S28-29.

ocasionado por la excesiva secreción de lípidos oleosos, se soluciona mediante la introducción de sustancias absorbentes del exceso de grasa. Para este fin se utilizan gránulos de polietileno, talco y bentonita. También se comercializan emulsiones aceite/agua (leches limpiadoras) de bajo contenido oleoso para pieles grasas.

No comedogénicos. Los productos comedogénicos inducen la formación de comedones abiertos y cerrados a las dos semanas de su uso, que es el tiempo necesario para su formación. Muchos productos están etiquetados como no comedogénicos pero, desafortunadamente, esta información no siempre tiene un soporte científico que la sustente y garantice, lo que supone una importante fuente de controversia y polémica.

No irritantes. Hay que evitar los vehículos volátiles (alcoholes) y sustancias que producen estimulación cutánea (mentol, alcanfor), incluidos vasodilatadores, así como los solventes que favorezcan la penetración del producto (propilenglicol, etanol y otros).

No fotosensibilizantes. Las sustancias potencialmente fotosensibilizantes más frecuentemente contenidas en cosméticos son los salicilatos, halogenados, tetracloro salicilanilida (TCSA), tribromo salicilanilida (TBSA), ácido paraaminobenzoico (PABA), hexaclorofeno, bitionol, oxibenzona, cinamatos, avobenzona, *musk ambrette*, y aceite de bergamota.

Las funciones de los cosméticos en el acné se centran en cuatro objetivos: higiene, hidratación, fotoprotección y camuflaje.¹³¹

Higiene

El objetivo es conseguir eliminar de la piel el exceso de grasa y partículas de suciedad adheridas.¹³² Se re-

comienda lavarse dos veces al día (mañana y noche) con limpiadores sintéticos en gel o cremas espumantes con pH ácido, utilizando agua tibia. El secado debe ser cuidadoso y suave, sin frotar con la toalla para evitar posibles irritaciones. Si se utiliza maquillaje, éste debe ser eliminado previamente mediante una loción limpiadora no irritante (por ejemplo una solución micelar). También puede aplicarse un tratamiento exfoliante una o dos veces por semana siempre que la piel no presente irritación, seguido de una mascarilla purificante en las zonas grasas.

Hidratación

Muchos limpiadores líquidos faciales pueden tener una acción hidratante, siendo suficiente para el paciente con acné.¹³³ Sin embargo, durante el tratamiento oral con retinoides y debido a la marcada sequedad de piel y mucosas es necesaria la utilización de un cosmético hidratante y un bálsamo en los labios.¹³⁴ Las cremas hidratantes pueden llevar en su composición sustancias activas con propiedades seborreguladoras, antiinflamatorias, matificantes, queratorreguladoras, calmantes, antisépticas, protectoras solares que pueden encontrarse solas o en combinación con estos productos.¹³¹

Fotoprotección

Pese a la creencia popular acerca de la acción beneficiosa de la radiación ultravioleta en el acné,¹³⁵ se debe utilizar un fotoprotector para pieles grasas o acnéicas en todos los casos. Hay que tener especial cuidado con los pacientes que reciben tratamientos médicos con sustancias foto-

Tabla 10. Resumen de recomendaciones terapéuticas tópicas en acné comedogénico, y pápulo-pustular de leve a moderado.*†
(En acné nódulo-quístico, moderado/severo y conglobata, el tratamiento tópico se utiliza como coadyuvante).

	Acné comedogénico	Acné pápulo-pustular Leve o moderado
Recomendación alta	—	Adapaleno + POB (c.f.) o Clindamicina + POB (c.f.) **
Recomendación media	Retinoides tópicos‡	Ácido azelaico o POB o Retinoide tópico‡
Recomendación baja	Ácido azelaico o POB	Luz azul o Eritromicina tópica + isotretinoína (c.f.) o Eritromicina tópica + tretinoína (c.f.)

* Puede haber limitaciones que requieran la aplicación de un tratamiento de menor potencia que la recomendada en primera línea (ejemplo. limitación de recursos financieros y reembolsos, restricciones legales, disponibilidad, licencias de medicamentos).

† En caso de una mayor diseminación de la enfermedad/severidad moderada, se puede recomendar el inicio de un tratamiento sistémico.

** POB + adapaleno (c.f.) y POB + clindamicina (c.f.) muestran una eficacia similar, presentando esta última combinación fija un mejor perfil de tolerancia y mayor rapidez de acción.⁵⁹

‡ Adapaleno mejor que tretinoína/isotretinoína.

c.f. = combinación fija.

POB = peróxido de benzofl.

Basado en: Nast A, Dreno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AI, et al. European Evidence-based (S3). Guidelines for the Treatment of Acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26 (Suppl S1): s1-29.

sensibilizantes como las tetraciclinas o con fármacos que disminuyen la tolerancia a la luz solar como la isotretinoína. Los fotoprotectores aconsejables son los de textura ligera y fácil eliminación.

Camuflaje

El maquillaje mejora la autoestima de todos los individuos, y más aún de los que tienen algún tipo de estigma cutáneo, como el acné.¹³⁶ Los maquillajes que mejor funcionan en estos pacientes¹³⁷ son los que contienen dimeticona o ciclometicona. Existen correctores o cubrientes que tapan por colorimetría de contraste, como el color verde que

sobre el rojo de las lesiones se transforma en diferentes tonos de marrón, y que puede posteriormente cubrirse con un maquillaje.

ALGORITMO EN EL TRATAMIENTO DEL ACNÉ

Se basa en las lesiones clínicas predominantes y el mecanismo de acción de los fármacos antiacné (*Tablas 1 y 10*).

Correspondencia:

Aurora Guerra Tapia

E-mail: auraguerratapia@gmail.com

www.medigraphic.org.mx

BIBLIOGRAFÍA

1. Guerra-Tapia A, Puig-Sanz L, Conejo Mir J, Toribio-Pérez J, Iglesias C, Zsolt I. Factibilidad y fiabilidad de la versión española de la escala revisada de gravedad de Leeds (LRAG) para pacientes con acné. *Actas Dermosifiliogr.* 2010; 101: 778-784.
2. Guerra TA, Camacho FM. Aspectos psíquicos del acné. Influencia terapéutica. *Monogr Dermatol.* 2008; 21: 11-123.
3. Rivera R, Guerra TA. Manejo del acné en mujeres mayores de 25 años. *Actas Dermosifiliogr.* 2008; 100: 33-37.
4. Nast A, Dreno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AI et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012; 26 (Suppl 1): 1-29.
5. Ribera M, Guerra A, Moreno-Giménez JC, de Lucas R, Pérez-López M. Tratamiento del acné en la práctica clínica habitual: encuesta de opinión entre los dermatólogos españoles. *Actas Dermosifiliogr.* 2011; 102: 121-131.
6. Narahari S, Gustafson CJ, Feldman SR. What's new in antibiotics in the management of acne? *G Ital Dermatol Venereol.* 2012; 147: 227-238.
7. Kinney MA, Yentzer BA, Fleischer AB Jr, Feldman SR. Trends in the treatment of acne vulgaris: are measures being taken to avoid antimicrobial resistance? *J Drugs Dermatol.* 2010; 9: 519-524.
8. Patel M, Bowe WP, Heughebaert C, Shalita AR. The development of antimicrobial resistance due to the antibiotic treatment of acne vulgaris: a review. *J Drugs Dermatol.* 2010; 9: 655-664.
9. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita MD, Siegfried EC, et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol.* 2007; 56: 651-663.
10. 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: 73-81.
11. Tschien EH, Katz HI, Jones TM, Monroe EW, Kraus SJ, Connolly MA et al. A combination benzoyl peroxide and clindamycin topical gel compared with benzoyl peroxide, clindamycin phosphate, and vehicle in the treatment of acne vulgaris. *Cutis.* 2001; 67: 165-169.
12. Blaney DJ, Cook CH. Topical use of tetracycline in the treatment of acne: a double-blind study comparing topical and oral tetracycline therapy and placebo. *Arch Dermatol.* 1976; 112: 971-973.
13. Mills O Jr, Thornsberry C, Cardin CW, Smiles KA, Leyden JJ. Bacterial resistance and therapeutic outcome following three months of topical acne therapy with 2% erythromycin gel versus its vehicle. *Acta Derm Venereol.* 2002; 82: 260-265.
14. Llorca M, Hernandez-Gill A, Ramos M. Erythromycin laurilsulfate in the topical treatment of acne vulgaris. *Curr Ther Res.* 1982; 32: 14-20.
15. Adışen E, Kaymak Y, Gurer MA, Durukan E. Topical tetracycline in the treatment of acne vulgaris. *J Drugs Dermatol.* 2008; 7: 953-955.
16. Keri J, Shiman M. An update on the management of acne vulgaris. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2009; 2:105-10.
17. Kuwahara K, Kitazawa T, Kitagaki H, Tsukamoto T, Kikuchi M. Nadifloxacin, an antiacne quinolone antimicrobial, inhibits the production of proinflammatory cytokines by human peripheral blood mononuclear cells and normal human keratinocytes. *J Dermatol Sci.* 2005; 38: 47-55.
18. Sato T, Shirane T, Noguchi N, Sasatsu M, Ito A. Novel anti-acne actions of nadifloxacin and clindamycin that inhibit the production of sebum, prostaglandin E(2) and promatrix metalloproteinase-2 in hamster sebocytes. *J Dermatol.* 2012; 39: 774-778.
19. Eady EA, Cove JH, Layton AM. Is antibiotic resistance in cutaneous propionibacteria clinically relevant? Implication of resistance for acne patients and prescribers. *Am J Clin Dermatol.* 2003; 4: 813-831.
20. Eady EA, Gloor M, Leyden JJ. *Propionibacterium acnes* resistance: a world-wide problem. *Dermatology.* 2003; 206: 54-56.
21. Ross JI, Snelling AM, Eady EA, Cove JH, Cunliffe WJ, Leyden JJ et al. Phenotypic and genotypic characterization of antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients attending dermatology clinics in Europe, the USA, Japan and Australia. *Br J Dermatol.* 2001; 144: 339-346.
22. Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, Coates P, Cunliffe WJ, Bettoli V et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol.* 2003; 148: 467-478.
23. Nord CE, Oprica C. Antibiotic resistance in *Propionibacterium acnes*. Microbiological and clinical aspects. *Anaerobe.* 2006; 12: 207-210.
24. Simonart T, Dramaix M. Treatment of acne with topical antibiotics: lessons from clinical studies. *Br J Dermatol.* 2005; 153: 395-403.
25. Krautheim A, Gollnick HP. Acne: topical treatment. *Clin Dermatol.* 2004; 22: 398-407.
26. Cooper AJ. Systematic review of *Propionibacterium acnes* resistance to systemic antibiotics. *Med J Aust.* 1998; 169: 259-261.
27. Tunca M, Akar A, Ozmen I, Erbil H. Topical nadifloxacin 1% cream vs. topical erythromycin 4% gel in the treatment of mild to moderate acne. *Int J Dermatol.* 2010; 49: 1440-1444.
28. Lookingbill DP, Chalker DK, Lindholm JS, Katz HI, Kempers SE, Huerter CJ et al. Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel: combined results of two double-blind investigations. *J Am Acad Dermatol.* 1997; 37: 590-595.
29. Tan J. Dapsone 5% gel: a new option in topical therapy for acne. *Skin Therapy Lett.* 2012; 17: 1-3.
30. Reichrath J, Lehmann B, Carlberg C, Varani J, Zouboulis CC. Vitamins as hormones. *Horm Metabg Res.* 2007; 39: 71-84.
31. Do Nascimento LV, Guedes AC, Magalhaes GM, de Faria FA, Guerra RM, de C Almeida F. Single-blind and comparative clinical study of the efficacy and safety of benzoyl peroxide 4% gel (BID) and adapalene 0.1% Gel (QD) in the treatment of acne vulgaris for 11 weeks. *J Dermatolog Treat.* 2003; 14: 166-171.
32. Sorg O, Antille C, Kaya G, Saurat JH. Retinoids in cosmeceuticals. *Dermatologic Therapy.* 2006; 19: 289-296.
33. Soria Gili X, Ribera Pibernat M. Biology of retinoid receptors. *Piel.* 2005; 20: 68-73.
34. 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: 242-250.
35. Pariser DM, Thiboutot DM, Clark SD, Jones TM, Liu Y, Graeber M. The efficacy and safety of adapalene gel 0.3% in the treatment of acne vulgaris: a randomized, multicenter, investigator-blinded, controlled comparison study versus adapalene gel 0.1% and vehicle. *Cutis.* 2005; 76: 145-151.

36. Lucky AW, Jorizzo JL, Rodríguez D, Jones TM, Stewart DM, Tschien EH et al. Efficacy and tolerance of adapalene cream 0.1% compared with its cream vehicle for the treatment of acne vulgaris. *Cutis*. 2001; 68: 34-40.
37. 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: 241-248.
38. Chalker DK, Leshner JL Jr, Smith JG Jr, Klauda HC, Pochi PE, Jacoby WS et al. Efficacy of topical isotretinoin 0.05% gel in acne vulgaris: results of a multicenter, double-blind investigation. *J Am Acad Dermatol*. 1987; 17: 251-254.
39. Berger R, Barba A, Fleischer A, Leyden JJ, Lucky A, Pariser D et al. A double-blinded, randomized, vehicle-controlled, multicenter, parallel-group study to assess the safety and efficacy of tretinoin gel microsphere 0.04% in the treatment of acne vulgaris in adults. *Cutis*. 2007; 80: 152-157.
40. Lucky AW, Cullen SI, Jarratt MT, Quigley JW. Comparative efficacy and safety of two 0.025% tretinoin gels: results from a multicenter double-blind, parallel study. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 38: S17-S23.
41. Nagpal S, Saunders M, Kastner P, Durand B, Nakshatri H, Chambon P et al. Promoter context -and response element-dependent specificity of the transcriptional activation and modulating functions of retinoic acid receptors. *Cell*. 1992; 70: 1007-1019.
42. Korkut C, Piskin S. Benzoyl peroxide, adapalene, and their combination in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatol*. 2005; 32: 169-173.
43. Gollnick HP, Draelos Z, Glenn MJ et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed-dose combination topical gel for the treatment of acne vulgaris: a transatlantic, randomized, double-blind, controlled study in 1670 patients. *Br J Dermatol*. 2009; 161: 1180-1189.
44. Stinco G, Bragadin G, Trotter D, Pillon B, Patrone P. Relationship between sebostatic activity, tolerability and efficacy of three topical drugs to treat mild to moderate acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007; 21: 320-325.
45. Hughes BR, Norris JF, Cunliffe WJ. A double-blind evaluation of topical isotretinoin 0.05%, benzoyl peroxide gel 5% and placebo in patients with acne. *Clin Exp Dermatol*. 1992; 17: 165-168.
46. Bucknall JH, Murdoch PN. Comparison of tretinoin solution and benzoyl peroxide lotion in the treatment of acne vulgaris. *Curr Med Res Opin*. 1977; 5: 266-268.
47. Lyons RE. Comparative effectiveness of benzoyl peroxide and tretinoin in acne vulgaris. *Int J Dermatol*. 1978; 17: 246-251.
48. 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: 841-847.
49. Thiboutot D, Gold MH, Jarratt MT, Kang S, Kaplan DL, Millikan L et al. Randomized controlled trial of the tolerability, safety, and efficacy of adapalene gel 0.1% and tretinoin microsphere gel 0.1% for the treatment of acne vulgaris. *Cutis*. 2001; 68: 10-19.
50. Tu P, Li GQ, Zhu XJ, Zheng J, Wong WZ. A comparison of adapalene gel 0.1% versus tretinoin gel 0.025% in the treatment of acne vulgaris in China. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001; 15 (Suppl 3): 31-36.
51. Grosshans E, Marks R, Mascaro JM, Torras H, Meynadier J, Alirezai M et al. Evaluation of clinical efficacy and safety of adapalene 0.1% gel versus tretinoin 0.025% gel in the treatment of acne vulgaris, with particular reference to the onset of action and impact on quality of life. *Br J Dermatol*. 1998; 139 (Suppl 52): 26-33.
52. Cunliffe WJ, Danby FW, Dunlap F, Gold MH, Gratton D, Greenspan A. Randomized, controlled trial of the efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and tretinoin cream 0.05% in patients with acne vulgaris. *Eur J Dermatol*. 2002; 12: 350-354.
53. Ioannides D, Rigopoulos D, Katsambas A. Topical adapalene gel 0.1% versus isotretinoin gel 0.05% in the treatment of acne vulgaris: a randomized open-label clinical trial. *Br J Dermatol*. 2002; 147: 523-527.
54. Domínguez J, Hojyo MT, Celayo JL, Domínguez-Soto L, Teixeira F. Topical isotretinoin versus topical retinoic acid in the treatment of acne vulgaris. *Int J Dermatol*. 1998; 37: 54-55.
55. Glass D, Boorman GC, Stables GI, Cunliffe WJ, Goode K. A placebo-controlled clinical trial to compare a gel containing a combination of isotretinoin (0.05%) and erythromycin (2%) with gels containing isotretinoin (0.05%) or erythromycin (2%) alone in the topical treatment of acne vulgaris. *Dermatology*. 1999; 199: 242-247.
56. Langner A, Boorman GC, Stapor V. Isotretinoin cream 0.05% and 0.1% in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatol Treat*. 1994; 5: 177-180.
57. Lucky AW, Cullen SI, Funicella T, Jarratt MT, Jones T, Reddick ME. Double-blind, vehicle-controlled, multicenter comparison of two 0.025% tretinoin creams in patients with acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1998; 38: S24-S30.
58. Nyirady J, Grossman RM, Nighland M, Berger RS, Jorizzo JL, Kim YH et al. A comparative trial of two retinoids commonly used in the treatment of acne vulgaris. *J Dermatolog Treat*. 2001; 12: 149-157.
59. Zouboulis CC, Fischer TC, Wohlrab J, Barnard J, Alio AB. Study of the efficacy, tolerability, and safety of 2 fixed-dose combination gels in the management of acne vulgaris. *Cutis*. 2009; 84: 223-229.
60. Thiboutot DM, Shalita AR, Yamauchi PS, Dawson C, Arsonnaud S, Kang S. Combination therapy with adapalene gel 0.1% and doxycycline for severe acne vulgaris: a multicenter, investigator-blind, randomized, controlled study. *Skinmed*. 2005; 4: 138-146.
61. Kircik L, Green L, Thiboutot D, Tanghetti E, Wilson D, Dhawan S. Comparing a novel solubilized benzoyl peroxide gel with benzoyl peroxide/clindamycin: final data from a multicenter, investigator-blind, randomized study. *J Drugs Dermatol*. 2009; 8: 812-818.
62. Kircik L, Wilson D, Dhawan S. Solubilized benzoyl peroxide versus benzoyl peroxide/clindamycin in the treatment of moderate acne. *J Drugs Dermatol*. 2008; 7: 534-538.
63. Gold LS, Tan J, Cruz-Santana A, Papp K, Poulin Y, Schlessinger J, Gidner J. A North American study of adapalene-benzoylperoxide combination gel in the treatment of acne. *Cutis*. 2009; 84: 110-116.
64. Alirezai M, George SA, Coutts I, Roseeuw DI, Hachem JP, Kerrouche N. Daily treatment with adapalene gel 0.1% maintains initial improvement of acne vulgaris previously treated with oral lymecycline. *Eur J Dermatol*. 2007; 17: 45-51.
65. Weinstock AA, Bigham SF, Lew RA, Hall R, Eilers D, Kirsner R, Naylor M. Topical tretinoin therapy and all-cause mortality. *Arch Dermatol*. 2009; 145: 15-24.
66. Bowe WP, Shalita AR. Effective over-the-counter acne treatments. *Semin Cutan Med Surg*. 2008; 27: 170-176.
67. Worret WI, Fluhr JW. Acne therapy with topical benzoyl peroxide, antibiotics and azelaic acid. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2006; 4: 293-300.
68. Food and drug administration, HHS. Classification of benzoyl peroxide as safe and effective and revision of labelling to drug

- facts format; topical acne drug products for over-the-counter human use; final rule. *Fed Regist.* 2010; 75: 9767-9777.
69. Fluhr JW, Degitz K. Antibiotics, azelaic acid and benzoyl peroxide in topical acne therapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010; 8 (Suppl 1): S24-S30.
 70. Waller JM, Dreher F, Behnam S, Ford C, Lee C, Tiet T et al. Keratolytic properties of benzoyl peroxide and retinoic acid resemble salicylic acid in man. *Skin Pharmacol Physiol.* 2006; 19: 283-289.
 71. Tanghetti E. The evolution of benzoyl peroxide therapy. *Cutis.* 2008; 82 (Suppl 5): 5-11.
 72. Del Rosso JQ, Kim G. Optimizing use of oral antibiotics in acne vulgaris. *Dermatol Clin.* 2009; 27: 33-42.
 73. Sagransky M, Yentzer BA, Feldman SR. Benzoyl peroxide: a review of its current use in the treatment of acne vulgaris. *Expert Opin Pharmacother.* 2009; 15: 2555-2562.
 74. Tanghetti EA, Popp KF. A current review of topical benzoyl peroxide: new perspectives on formulation and utilization. *Dermatol Clin.* 2009; 27: 17-24.
 75. Bikowski J. A review of the safety and efficacy of benzoyl peroxide (5.3%) emollient foam in the management of truncal acne vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010; 3: 26-29.
 76. 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: 791-799.
 77. Gamble R, Dunn J, Dawson A, Petersen B, McLaughlin L, Small A, Kindle S, Dellavalle RP. Topical antimicrobial treatment of acne vulgaris: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol.* 2012; 13: 141-152.
 78. Seidler EM, Kimball AB. Meta-analysis comparing efficacy of benzoyl peroxide, clindamycin, benzoyl peroxide with salicylic acid, and combination benzoyl peroxide/clindamycin in acne. *J Am Acad Dermatol.* 2010; 63: 52-62.
 79. Ingram JR, Grindlay DJ, Williams HC. Management of acne vulgaris: an evidence-based update. *Clin Exp Dermatol.* 2010; 35: 351-354.
 80. Simpson RC, Grindlay DJ, Williams HC. What's new in acne? An analysis of systematic reviews and clinically significant trials published in 2010-11. *Clin Exp Dermatol.* 2011; 36: 840-843.
 81. Fakhouri T, Yentzer BA, Feldman SR. Advancement in benzoyl peroxide-based acne treatment: methods to increase both efficacy and tolerability. *J Drugs Dermatol.* 2009; 8: 657-661.
 82. Brandstetter AJ, Maibach HI. Topical dose justification: benzoyl peroxide concentrations. *J Dermatolog Treat.* 2011; Dec. 27. [Epub ahead of print].
 83. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet.* 2012; 379: 361-372.
 84. Thiele JJ. Oxidative tarjets in the *stratum corneum*. A new basis for antioxidative strategies. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2001; 14 (Suppl 1): 87-91.
 85. Kircik L, Friedman A. Optimizing acne therapy with unique vehicles. *J Drugs Dermatol.* 2010; 5 (Suppl): 53-57.
 86. Ceilley RI. Advances in topical delivery systems in acne: new solutions to address concentration dependent irritation and dryness. *Skinmed.* 2011; 9: 15-21.
 87. Dutil M. Benzoyl peroxide: enhancing antibiotic efficacy in acne management. *Skin Therapy Lett.* 2010; 15: 5-7.
 88. Gollnick H, Cunliffe W, Berson DDreno 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: S1-38.
 89. Guerra-Tapia A. Effects of benzoyl peroxide 5%/clindamycin combination gel versus adapalene 0.1% on quality of life in patients with mild to moderate acne vulgaris: a randomized single-blind study. *J Drugs Dermatol.* 2012; 11: 466-474.
 90. Katsambas A, Stefanaki C, Cunliffe W. Guidelines for treating acne. *Clin Dermatol.* 2004; 22: 439-444.
 91. Weirich EG. Dermatopharmacology of salicylic acid. *Dermatologica.* 1975; 151: 268-273.
 92. Hjorth N. Traditional topical treatment of acne. *Acta Derm Venereol (Stockh).* 1980; 89 (Suppl): 53-56.
 93. Olsen TG. Therapy of acne. *Med Clin North Am.* 1982; 66: 851-871.
 94. Shalita AR. Treatment of mild and moderate acne vulgaris with salicylic acid in an alcohol-detergent vehicle. *Cutis.* 1981; 28: 556-8, 561.
 95. Zander E, Weisman S. Treatment of acne vulgaris with salicylic acid pads. *Clin Ther.* 1992; 14: 247-253.
 96. Mammone T, Gan D, Goyarts E, Maes D. Salicylic acid protects the skin from UV damage. *J Cosmet Sci.* 2006; 57: 203-204.
 97. Fetil E, Ozka S, Soyal MC, Ilknur T, Erdem Y, Güneş AT. Effects of topical petrolatum and salicylic acid on the erythemogenicity of UVB. *Eur J Dermatol.* 2002; 12: 154-156.
 98. Levesque A, Hamzavi I, Seite S, Rougier A, Bissonnette R. Randomized trial comparing a chemical peel containing a lipophilic hydroxy acid derivative of salicylic acid with a salicylic acid peel in subjects with comedonal acne. *J Cosmet Dermatol.* 2011; 10: 174-178.
 99. Schwarb FP, Gabard B, Ruffi T, Surber C. Percutaneous absorption of salicylic acid in man after topical administration of three different formulations. *Dermatology.* 1999; 198: 44-51.
 100. Bashir SJ, Dreher F, Chew AL, Zhai H, Levin C, Stern R, Maibach HI. Cutaneous bioassay of salicylic acid as a keratolytic. *Int J Pharm.* 2005; 292: 187-194.
 101. Pertoldi F, D'Orlando L, Mercante WP. Acute salicylate intoxication after transcutaneous absorption. *Minerva Anesthesiol.* 1999; 65: 571-573.
 102. Raschke R, Arnold-Capell PA, Richeson R, Curry SC. Refractory hypoglycemia secondary to topical salicylate intoxication. *Arch Intern Med.* 1991; 151: 591-593.
 103. Candy JM, Morrison C, Paton RD, Logan RW, Lawson R. Salicylate toxicity masquerading as malignant hyperthermia. *Paediatr Anaesth.* 1998; 8: 421-423.
 104. Chiaretti A, Schembri WD, Tortorolo L, Piastra M, Polidori G. Salicylate intoxication using a skin ointment. *Acta Paediatr.* 1997; 86: 330-331.
 105. Davies MG, Briffa DV, Greaves MW. Systemic toxicity from topically applied salicylic acid. *BMJ.* 1979; 1: 661.
 106. Péc J, Strmenová M, Palencárová E, Pullman R, Funiaková S, Visnovský P et al. Salicylate intoxication after use of topical salicylic acid ointment by a patient with psoriasis. *Cutis.* 1992; 50: 307-309.
 107. Van Scott EJ, Yu RJ. Hyperkeratinization, corneocyte cohesion, and alpha hydroxy acids. *J Am Acad Dermatol.* 1984; 11: 867-879.
 108. Tung RC, Bergfeld WF, Vidimos AT, Remzi BK. Alpha-hydroxy acid-based cosmetic procedures. Guidelines for patient management. *Am J Clin Dermatol.* 2000; 1: 81-88.
 109. Dréno B, Nocera T, Verrière F, Vienne MP, Ségard C, Vitse S et al. Topical retinaldehyde with glycolic acid: Study of tolerance and acceptability in association with anti-acne treatments in 1,709 patients. *Dermatology.* 2005; 210 (Suppl 1): 22-29.
 110. Poli F, Ribet V, Lauze C, Adhoute H, Morinet P. Efficacy and safety of 0.1% retinaldehyde/ 6% glycolic acid (diacneal) for

- mild to moderate acne vulgaris. A multicentre, double-blind, randomized, vehicle-controlled trial. *Dermatology*. 2005; 210 (Suppl 1): 14-21.
111. Breneman DL, Ariano MC. Successful treatment of acne vulgaris in women with a new topical sodium sulfacetamide/sulfur lotion. *Int J Dermatol*. 1993; 32: 365-367.
 112. Tarimci N, Sener S, Kilinc T. Topical sodium sulfacetamide/sulfur lotion. *J Clin Pharm Ther*. 1997; 22: 301.
 113. Olansky S. Old drug-in a new system—revisited. *Cutis*. 1977; 19: 852-854.
 114. Genvert GI, Cohen EJ, Donnenfeld ED, Blecher MH. Erythema multiforme after use of topical sulfacetamide. *Am J Ophthalmol*. 1985; 99: 465-468.
 115. Rubin Z. Ophthalmic sulfonamide-induced Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol*. 1977; 113: 235-236.
 116. Akhavan A, Bershada S. Topical acne drugs: Review of clinical properties, systemic exposure, and safety. *Am J Clin Dermatol*. 2003; 4: 473-492.
 117. Töpert M, Rach P, Siegmund F. Pharmacology and toxicology of azelaic acid. *Acta Dermato-Venereológica*. 1989; 143 (Suppl): 14-19.
 118. Leeming JP, Holland KT, Bojar RA. The *in vitro* antimicrobial effect of azelaic acid. *Br J Dermatol*. 1986; 115: 551-556.
 119. Gibson JR. Rationale for the development of new topical treatments for acne vulgaris. *Cutis*. 1996; 57(Suppl 1): 13-19.
 120. Carmichael AJ, Marks R, Graupe KA, Zaumseil RP. Topical azelaic acid in the treatment of rosacea. *J Dermatol Treat*. 1993; 4 (Suppl 1): 19-22.
 121. Gollnick H, Schramm M. Topical therapy in acné. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1998; 11 (Suppl.1): S8-12, S28-29.
 122. Purdy S, DeBaker D. Acne vulgaris. *Clin Evidence*. 2008; 5: 1714-1748.
 123. Katsambas A, Graupe K, Stratigos J. Clinical studies of 20% azelaic acid cream in the treatment of acne vulgaris. Comparison with vehicle and topical tretinoin. *Acta Derm Venereol. Suppl (Stockh)*. 1989; 143: 35-39.
 124. Cunliffe WJ, Holland KT. Clinical and laboratory studies on treatment with 20% azelaic acid cream for acne. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1989; 143: 31-34.
 125. Iraj F, Sadeghinia A, Shahmoradi Z, Siadat AH, Jooya A. Efficacy of topical azelaic acid gel in the treatment of mild-moderate acne vulgaris. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2007; 73: 94-96.
 126. Cavicchini S, Caputo R. Long-term treatment of acne with 20% azelaic acid cream. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1989; 143: 40-44.
 127. Shalita AR. *Comparison of 2% salicylic acid alcoholic detergent solution (Stridex) with benzoyl peroxide 5% cream*. Submitted to the FDA, April 12, 1982, 2008. Data on file, Glenbrook Laboratories.
 128. Korting HC, Borelli C, Schöllmann C. Acne vulgaris. Role of cosmetics. *Hautarzt*. 2010; 61: 126-131.
 129. Bartenjev I, Oremović L, Rogl Butina M, Sjerobabski MI, Boulouk A, Voda K, Šitum M. Topical effectiveness of a cosmetic skincare treatment for acne-prone skin: a clinical study. *Clin Plast Surg*. 2011; 38: 397-407.
 130. Guerra-Tapia A, Aizpun PM. *Cosmética en acné*. Editorial Permanyer S.L. Barcelona. 2003.
 131. González-Guerra E, Guerra-Tapia A. Aplicación de los cosmecéuticos a la práctica dermatológica. *Monogr Dermatol*. 2012; 25: 63-67.
 132. Draelos ZD. The art and science of new advances in cosmeceuticals. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*. 2011; 20: 55-62.
 133. Goodman G. Cleansing and moisturizing in acne patients. *Am J Clin Dermatol*. 2009; 10 (Suppl 1): 1-6.
 134. Herane MI, Fuenzalida H, Zegpi E, De Pablo C, Espadas MJ, Trullás C et al. Specific gel-cream as adjuvant to oral isotretinoin improved hydration and prevented TEWL increase—a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Cosmet Dermatol*. 2009; 8: 181-185.
 135. Allen HB, LoPresti PJ. Acne vulgaris aggravated by sunlight. *Cutis*. 1980; 26: 254-256.
 136. Guerra Tapia A, González-Guerra E. Maquillaje terapéutico. Algo más que un gesto estético. *Salud Estética*. 2011; 11: 20-24.
 137. Matsuoka Y, Yoneda K, Sadahira C, Katsuura J, Morieue T, Kubota Y. Effects of skin care and makeup under instructions from dermatologists on the quality of life of female patients with acne vulgaris. *J Dermatol*. 2006; 33: 745-752.