

# Actualización terapéutica en acné vulgaris

María Isabel Herane.

Profesor Asistente, Facultad de Medicina Occidente, Hospital San Juan de Dios, Universidad de Chile.

*Dermatol Pediatr Lat* 2005; 3(1): 5-19.

## Resumen

El acné vulgaris es común en la edad pediátrica con una prevalencia de 70 a 87%. Su comienzo alrededor de los 10 a 12 años es variable según sexo, herencia y raza. En etapas pre-adolescentes es más raro, pudiendo presentarse desde el período neonatal hasta la edad pre-escolar. En niños con acné entre 2 y 7 años de edad es obligatorio efectuar estudios hormonales para descartar alteraciones endocrinológicas o tumores. El estímulo androgénico puberal desencadena los brotes de acné vulgaris, los que pueden ser de carácter no inflamatorio o inflamatorio, con grados distintos de severidad que desencadenarán un compromiso psicosocial a veces importante. La presente revisión tiene por objeto actualizar las alternativas terapéuticas para el manejo del acné.

Palabras clave: Acné vulgaris; Tratamiento.

## Summary

Acne vulgaris is common in paediatric age with a prevalence of 70- 87%. It starts around the age of 10- 12 years depending on the sex, heritage and race of patients. In preadolescence is rare but still one can see acne from the neonatal period up to pre-school. Acne in children between 2 and 7 years old need hormonal studies in order to rule out endocrinological abnormalities and tumors. The adrenal stimulus during puberty triggers the mechanisms of acne vulgaris. This can be non inflammatory or inflammatory with different grades of severity. Psychosocial disturbances associated to acne are present and sometimes are relevant. This article reviews and updates the therapeutic management of acne.

Key words: Acne vulgaris; Treatment.

## Introducción

El acné es una condición inflamatoria crónica de la unidad pilosebácea que afecta principalmente la cara y el tronco superior. Se presenta en promedio entre los 11 y 12 años, siendo más precoz en el sexo femenino (1 a 2 años antes). La prevalencia depende de la definición. En diferentes estudios se estima entre 70 y 87%<sup>1</sup>. Combinando la edad con el género, Rademaker y col. demuestran una frecuencia de acné de 61% a los 12 años y de 83% a los 16 años en el sexo femenino; y de un 40% a los 12 años aumenta a un 95% a los 16 años en el

sexo masculino<sup>2</sup>. En un 10% de los casos el acné persiste más allá de los 25 años, pudiendo verse casos hasta la cuarta a quinta décadas de la vida.

El acné es una enfermedad de gran impacto psicológico y emocional desencadenando muchas veces alteraciones conductuales que se ven con mayor frecuencia en el sexo femenino y que se correlacionan con la severidad del cuadro clínico<sup>3</sup>. A pesar de ello, estudios demuestran que solo un tercio de los pacientes busca atención médica adecuada y un 74% demora más de un año en consultar, existiendo

Correspondencia:  
Dra. María Isabel Herane  
Guardia Vieja 255 Of 901  
Providencia, Santiago-Chile  
Correo electrónico:  
giderm@yahoo.es  
Recibido 13/03/2005  
Aprobado 10/04/2005

aún creencias populares que el acné es producido por mala higiene o por algunos alimentos.

Diversos factores pronósticos del acné adolescente han sido estudiados, siendo la genética y la presentación del acné previo a la pubertad los factores más importantes a considerar.

La historia familiar de acné, principalmente en alguno de los padres, incrementa el riesgo de la enfermedad en adolescentes. Daniel y col. demostraron en 913 adolescentes entre 11 y 18 años, que en el grupo con acné el 16% tenía antecedente de padre con acné y el 25% de madre con historia de acné. Estos porcentajes fueron significativamente menores en el grupo estudiado sin lesiones de acné, con 8 y 14% respectivamente. Además, el 68% de los hermanos del grupo con acné estaba afectado<sup>4</sup>.

La influencia genética en acné está bien documentada en estudios de mellizos y en estudios genealógicos. Existe mayor concordancia de acné en mellizos monocigotos que dicigotos y se cuadruplica la coincidencia entre tasa observada/esperada en el grupo de mellizos monocigotos<sup>5,6</sup>. En mellizos además se describen acné nódulo-quístico severo y *acne fulminans*, los que se desarrollan en forma simultánea en ambos mellizos o con un mes de inicio de un caso respecto del otro<sup>7</sup>. La historia de acné en la familia se relaciona con acné más severo y con menor respuesta a la terapia, especialmente a los tratamientos con tetraciclinas orales<sup>8</sup>. La presentación de lesiones de acné previa a la pubertad, en particular el número de comedones, incrementa el riesgo de acné severo y la necesidad de terapias con isotretinoína oral en la adolescencia<sup>9</sup>.

Otro factor conocido que influye en el acné es el hábito de fumar; los fumadores activos presentan acné en 40.8% respecto a una población comparable de no-fumadores que presentan acné solo en un 23.5%<sup>10</sup>. El acné es más común, de presentación más precoz y de mayor severidad en razas hispánicas que en negras y asiáticas. El acné es menor en el grupo de mujeres usuarias de anticonceptivos orales.

## Patogénesis

El acné tiene una etiología compleja que involucra una hiperplasia sebácea con seborrea, alteración en crecimiento y diferenciación folicular, colonización secundaria con *Propionibacterium acnes* y una respuesta de hipersensibilidad inmunitaria. La unidad pilosebácea es el órgano blanco, por tanto las lesiones ocurren en zonas de mayor concentración como cara, pecho y espalda donde las glándulas sebáceas son particularmente activas.

La lesión primaria del acné es el microcomedón, que se desarrolla por impactación y distensión del folículo con células anormalmente descamadas y aumento de sebo por influencia de los andrógenos circulantes y por diferencias en la respuesta a andrógenos en ciertas porciones del infrainfundíbulo<sup>11</sup>. El microcomedón puede evolucionar hacia comedón (cerrado o abierto) o hacia lesiones inflamatorias por proliferación de *P. acnes* y desencadenamiento de fenómenos inflamatorios (pápulas, pústulas o nódulos).

El primer factor involucrado es el aumento de producción de sebo por glándulas sebáceas de mayor tamaño y multilobulares presentes en las unidades pilosebáceas. Estas glándulas aumentan de tamaño desde la adrenarquía (7 a 8 años) por influencia de los andrógenos circulantes, existiendo además a nivel de los sebocitos y de los queratinocitos los mecanismos necesarios para metabolizar andrógenos principalmente la enzima 5-alfa reductasa que convierte sebocitos no diferenciados en diferenciados y capaces de unirse a receptores androgénicos. Recientemente se ha demostrado que los sebocitos expresan neuropéptidos (especialmente la sustancia P) lo que afecta el tamaño de la glándula y el número de vacuolas de sebo, contribuyendo a las anomalías en la queratinización y en la síntesis de lípidos y podrían explicar la relación de factores neurogénicos en la precipitación o agravamiento del fenómeno de inflamación<sup>12</sup>.

El proceso de comedogénesis ocurre porque los queratinocitos de las paredes hiperprolife-

ran, se descaman anormalmente y se encuentran densamente cargados de monofilamentos y gotas de lípidos. Estos corneocitos se acumulan en el folículo sebáceo.

El proceso se supone relacionado con niveles bajos de ácido linoleico en el sebo, inclusiones anormales de lípidos por alteraciones en la diferenciación o en la difusión de lípidos desde el lumen del folículo hacia los queratinocitos. Influyen en el proceso citoquinas pro-inflamatorias como la IL-1 alfa. Este proceso es aparentemente cíclico, lo que podría explicar la desaparición espontánea de comedones en algunos casos<sup>13</sup>.

El rol de *Propionibacterium acnes* en acné ocurre secundario a las alteraciones en el microambiente folicular que estimulan la colonización en un modo desconocido. Debemos recordar que el recuento de *P. acnes* en la superficie cutánea no se correlaciona con la severidad del acné, sin embargo, la disminución de *P. acnes* y de sus mediadores inflamatorios influyen en la mejoría del cuadro clínico.

El proceso inflamatorio ocurre a partir de la formación de pápulas en las que linfocitos CD4 invaden la pared folicular y luego ocurre una migración de neutrófilos. La ruptura del ducto folicular conlleva la extravasación de lípidos, queratinocitos y bacterias dentro de la dermis desencadenándose fenómenos inflamatorios e inmunes y activación de las vías directa y alterna del complemento. Existe liberación de citoquinas proinflamatorias por los PMN, activación de receptores tipo Toll-like 2 y de mediadores neuroinflamatorios que pueden jugar un rol en la inflamación.

## Clasificación del acné

El comprender los fenómenos fisiopatológicos de la enfermedad nos permite tener un enfoque terapéutico adecuado. En general, el acné se divide en no inflamatorio cuando predominan comedones cerrados y abiertos (Fig. 1) (algunos autores lo subdividen en leve, moderado y severo según número de lesiones y

áreas de compromiso) y acné inflamatorio que se subclasifica en leve, moderado y severo según la presencia de pápulas, pústulas, nódulos, pseudoquistes, quistes y tractos sinuosos (Fig. 2-4). La consideración de factores adicionales como el compromiso psicosocial, laboral y la respuesta inadecuada al tratamiento puede llevarnos a determinar que un acné pueda ser considerado de mayor severidad en un paciente en particular. Otras formas de acné muy severo son el *acné conglobata* y *acné fulminans* que son consideradas formas especiales con un manejo bien establecido<sup>14</sup>.

## Tratamiento del acné vulgaris

### Generalidades

Como regla general es mejor enfocar el tratamiento en las lesiones más severas presentes porque un adecuado tratamiento de ellas cubre las de menor grado. Lo más importante es implantar un régimen simple que incluya no más de 3 medicamentos diferentes y que el tratamiento se adapte a la vida, a las actividades y a las costumbres de nuestro paciente.

Una anamnesis adecuada es esencial en pacientes con acné. Debemos determinar el tiempo de evolución, los tratamientos previos, los antecedentes familiares de la enfermedad o de la tendencia al desarrollo de cicatrices, la ingesta de medicamentos que pueden favorecer el desencadenamiento o disminuir la eficacia terapéutica, y otros factores específicos como calor, ejercicio, estrés o presión que lo exacerban.

En relación con la dieta, estudios serios no demuestran la influencia de ésta en el curso de la enfermedad; aunque sí sabemos que los regímenes con altos niveles de grasas y/o carbohidratos influyen en la producción de sebo. Las dietas hipocalóricas, por otro lado, disminuyen los niveles de dehidroepiandrosterona sulfato.

Los consejos relacionados con el aseo de la piel deben ser claros. En el acné la limpieza debe realizarse solamente dos veces por día,



**Fig. 1.** Comedones abiertos y cerrados en frente.



**Fig. 3.** Pápulas quistes y nódulos eritematosos del acné inflamatorio.



**Fig. 2.** Pápulo-pústulas y lesiones cicatriciales en rostro.



**Fig. 4.** Acné severo: tractos sinuosos, quistes y pseudoquistes en área submentoriana.

en forma suave, con jabones o limpiadores recomendados y agua caliente; deben evitarse las toallas y esponjas. El lavado exagerado y el uso de abrasivos están prohibidos pues causan disrupción de los folículos y pueden aumentar la inflamación.

Las expectativas respecto a los resultados y el tiempo en que se logran es un elemento crucial para que el paciente adhiera en forma adecuada a su terapia. Debe advertirse que los resultados de cualquier tratamiento comienzan a las 4 semanas y éstos incrementan una mejoría de alrededor del 20% cada 2 meses, por lo que el tratamiento debe ser alrededor de 6 a 8 meses. En algunos tratamientos la condición incluso empeora durante el primer mes de terapia. Debe inculcarse el concepto del acné como condición que acompaña al adolescente durante todo este período en un porcentaje alto de casos y que deben mantener una vigilancia permanente de los rebrotes<sup>14</sup>.

Diversos algoritmos se han publicado tratando de definir una línea terapéutica y son todos discutibles. Éstos sirven en términos generales, pero debemos analizar cada caso en particular y lograr un tratamiento individual<sup>15</sup>. En general, los tratamientos los podemos subdividir en 3 grandes categorías:

- I. Tratamientos tópicos
- II. Tratamientos sistémicos
- III. Tratamientos físicos

## I. Tratamientos tópicos

En general podemos decir que los tratamientos tópicos deben ser aplicados en todas las áreas afectadas, requieren un cumplimiento estricto, son de uso prolongado y muchas veces requieren la colaboración de otra persona para su aplicación. Un resumen de los tratamientos tópicos antiacné y su acción se presenta en la tabla I<sup>16</sup>.

### Retinoides tópicos

La mayoría de los pacientes se beneficia con el uso de los retinoides tópicos y éstos son considerados en el manejo de todos los casos de acné, ya sea solos o en combinación con otros medicamentos tópicos u orales. Existe consenso que son de primera línea en el manejo del acné no inflamatorio e inflamatorio leve y moderado y en las terapias de mantenimiento. Los retinoides tópicos actúan mediante los mecanismos de acción que se resumen en el cuadro I.

Cuadro I. Mecanismo de acción de los retinoides.

- Inhibición de la formación y número de comedones.
- Expulsión de comedones maduros (abiertos/cerrados).
- Inhibición de reacciones inflamatorias, de mediadores inflamatorios y de la migración de células inflamatorias.
- Incremento en penetración de otros medicamentos tópicos.
- Disminución de ácidos grasos libres en microcomedón.
- Inhibición en formación de nuevos comedones (tratamiento de mantenimiento).

Tabla I. Eficacia de tratamientos tópicos en acné según el mecanismo de acción. (Modificado de Gollnick HPM, Krauthelm A<sup>16</sup>)

Agente	Queratolítico	Antimicrobiano	Antiinflamatorio
Tretinoína	++	(+)	-
Isotretinoína	++	(+)	+
Adapaleno	++	(+)	++
Tazaroteno	++	(+)	+
Ácido azelaico	++	++	+
Clindamicina	-	++	-
Eritromicina	-	++	-
Niacinamida	-	+	+
Peróxido de benzoilo	(+)	+++	(+)
Ácido Salicílico	+	(+)	-
Azufre	-	-	-
Alfa hidroxí ácidos	(+)	-	-
Dapsona	-	-	(+)

+++ eficacia muy potente; ++ eficacia potente; + moderada; (+) débil; - sin eficacia

Los retinoides de uso actual en acné son: tretinoína, isotretinoína, adapaleno, tazaroteno y retinaldehído. En general todos tienen un efecto comedo-supresor en diferentes grados; varían en su eficacia, potencial anti-inflamatorio y tolerancia.

La tretinoína fue el primer retinoide tópico descrito y reduce significativamente los comedones y las lesiones inflamatorias. Se ha demostrado en diversos estudios que a las 12 semanas de tratamiento existe una reducción del 33 al 81% de las lesiones no inflamatorias, del 17 al 71% de las lesiones inflamatorias y del 22 al 83% de las lesiones totales. En estudios vehículo controlado, con aplicaciones 1 vez al día de tretinoína crema 0.025% y gel 0.025% hay reducción de las lesiones totales de un 40 a 50%, siendo la tretinoína más eficaz que el vehículo en la reducción de lesiones no inflamatorias e inflamatorias<sup>17</sup>.

La tretinoína está disponible en el mercado en formulaciones de crema (0.025%, 0.05%, 0.1%), gel (0.01%, 0.025%) y solución (0.05%). Las formulaciones y concentraciones varían de un país a otro. En consideración a las reacciones de irritación que las fórmulas clásicas provocaban se crearon posteriormente fórmulas galénicas que mejoraron la tolerabilidad del producto, como son la tretinoína en microesferas y polimerizada (Retin-A micro 0.1% gel ®) y la que se vehiculiza en poliol-prepolímero 2 que libera la tretinoína en forma lenta y controlada (Avita crema y gel 0.025% ®). La eficacia y seguridad de estas noveles presentaciones resulta muy similar y comparable a tretinoína en crema y gel a concentraciones iguales.

La isotretinoína está disponible en gel al 0.05%. Su acción es similar a la tretinoína, aunque causa menos irritación por la isomerización con el tiempo a ácido all-trans retinoico. Su eficacia clínica está en rangos de reducción de lesiones no inflamatorias entre 46 y 78% y reducción de lesiones inflamatorias de 24 a 55% a las 12 a 14 semanas de tratamiento<sup>18,19</sup>.

El adapaleno es un retinoide de tercera generación que se encuentra disponible en crema,

gel o solución a concentración del 0.1%. Adapaleno tiene una acción antiinflamatoria anti AP-1, inhibe la granulocitosis de PMN, suprime la actividad quimiotáctica de los PMN, reduce la lipooxigenasa 5 y 15, desregula los receptores Toll-like 2 con disminución en la liberación de citoquinas proinflamatorias, lo que representa ventajas frente a otros retinoides. Estudios clínicos, sin embargo, demuestran una eficacia similar al comparar adapaleno 0.1% gel y tretinoína 0.025% gel con disminución en el número de lesiones de acné entre un 49 y 62%<sup>20</sup>. La tolerancia a adapaleno fue mejor en todas las etapas de la evaluación. Otros autores plantean una acción anticomedoniana más rápida al usar tretinoína gel en microesferas comparada con adapaleno gel; los resultados a las 12 semanas en cuanto a la reducción del número de lesiones de acné fueron similares, con una mejor tolerancia para adapaleno<sup>21</sup>.

El tazaroteno constituye el más reciente retinoide aprobado para el tratamiento del acné en concentración 0.1% gel con mostrada eficacia clínica. Estudios demuestran que tazaroteno usado en días alternos tendría una eficacia similar a adapaleno usado diariamente en el manejo de lesiones no inflamatorias e inflamatorias. El uso de tazaroteno una vez por día tiene eficacia similar a la tretinoína en el manejo de comedones cerrados, pero es más eficaz en el tratamiento de las pápulas y comedones abiertos<sup>22,23</sup>. Estudios de Bersad y col. han propuesto el uso de tazaroteno en períodos de contacto corto (3 a 5 minutos) con excelentes resultados tanto en el esquema de uso de una como de dos veces por día con gran reducción de los efectos irritativos locales, especialmente útil en pacientes atópicos<sup>24</sup>.

Retinaldehído ha demostrado una buena acción comedolítica en estudios en animales. Ha sido estudiado en acné en concentraciones de 0.1% combinado con eritromicina tópica al 4% demostrando buena eficacia clínica y excelente tolerancia<sup>25</sup>. En nuestros países está disponible en forma cosmética al 0.05% (gel, emulsión y crema) combinado con

agua termal y puede ser sugerido como un buen humectante coadyuvante en el tratamiento del acné.

Para optimizar la eficacia de los retinoides, especialmente en presencia de lesiones inflamatorias, se combinan con antibióticos tópicos, peróxido de benzoilo o con antibióticos orales y se ejerce una acción complementaria. Está probado que los retinoides permiten una mayor penetración de otros principios activos en el canal folicular por su acción comedolítica y antiinflamatoria, lo que explica los resultados más rápidos y la mejor eficacia con los tratamientos en combinación. Una vez que el acné está controlado es recomendable el uso permanente de retinoides tópicos con lo que se previene la formación de microcomedones<sup>16,26</sup>. Debemos recordar además que los retinoides reducen la hiperpigmentación post-inflamatoria con efectos favorables en el proceso de cicatrización.

#### **Antimicrobianos tópicos**

Los antimicrobianos tópicos se han usado en acné por más de 30 años y es útil en casos con componente inflamatorio agregado, ya sea solos o junto a retinoides tópicos. Los más utilizados son los antibióticos tópicos (eritromicina, clindamicina), peróxido de benzoilo (PB) y ácido azelaico. La niacinamida tópica está presente en algunos países y es útil como alternativa.

#### **Antibióticos tópicos**

La mayor ventaja de los antibióticos tópicos es su bajo poder irritante; sin embargo, por su lento inicio de acción no deben usarse como monoterapia por tiempos superiores de 3 a 4 semanas debido al desarrollo de cepas resistente de *P. acnes* y *S. aureus*<sup>27-29</sup>.

La clindamicina y la eritromicina son los antibióticos tópicos más usados en acné a concentraciones del 1% y 4% respectivamente<sup>30,31</sup>. El desarrollo de formulaciones combinadas con zinc, PB y retinoides aumentan la tolerancia y la eficacia y disminuyen el riesgo de desarrollo de resistencia bacteriana<sup>32-34</sup>. En este sentido, al parecer la combinación de PB

al 5% y clindamicina al 1% sería la más eficaz<sup>35</sup>. Los efectos secundarios son menores (eritema, descamación, ardor, resecamiento) aunque se describen casos de colitis pseudo membranaosa luego de tratamiento con clindamicina hidroclorehidrato y clindamicina fosfato. Se recomienda no usar este antibiótico tópico en pacientes con antecedentes de diarreas a repetición o hipersensibilidad a la droga<sup>15,35</sup>.

#### **Peróxido de benzoilo (PB)**

Se puede utilizar como solución, gel, crema y gel de lavado, en concentraciones variables entre el 1% al 10%. Representan el tratamiento de elección en acné inflamatorio leve a moderado. Es seguro y efectivo y su acción predominantemente bacteriostática y posiblemente bactericida se mantiene a lo largo de años de uso. Puede combinarse con antibióticos tópicos como eritromicina y clindamicina incrementando la eficacia y favoreciendo la tolerancia comparativamente con PB solo. Su acción bacteriostática no se asocia a resistencia bacteriana y por lo tanto se puede usar ininterrumpidamente.

El efecto adverso más común asociado a PB depende de la fórmula galénica de presentación. Pueden decolorar la ropa y el pelo. En algunos pacientes provoca resecamiento e irritación, ambos efectos dosis dependientes y que se pueden minimizar usando concentraciones más bajas, preparados en bases acuosas o aplicaciones intermitentes. Estos efectos adversos se presentan fundamentalmente en los primeros días y tienden a disminuir con el uso continuado. El uso comparativo de PB al 2.5%, 5% y 10% en gel demuestra una acción equivalente entre las 3 concentraciones en la reducción de lesiones inflamatorias y en la población de *P. acnes* a las 2 semanas de aplicación, pero con una menor incidencia de efectos adversos con concentraciones de 2.5%<sup>36</sup>. También se aconseja su uso combinado con otros productos antiacné con distintos modos de acción. Por ejemplo, un retinoide en la noche y PB o un antibiótico tópico o un preparado combinado de PB/eritromicina o PB/clindamicina por la

mañana lográndose una mejor eficacia con menor riesgo de irritación. Una verdadera dermatitis alérgica de contacto con PB es rara, con incidencia de menos de 1:500<sup>37</sup>.

### Ácido azelaico

Es un ácido 9-dicarbónico que tiene eficacia anticomedoniana, antiinflamatoria vía granulocitos neutrófilos y por disminución de *P. acnes*. Estudios demuestran una acción más lenta que PB pero similar después de 12 a 16 semanas de tratamiento en acné pápulo-pustular<sup>38</sup>. Al parecer no genera resistencia bacteriana. Su uso combinado con PB, clindamicina, tretinoína y alfa-hidroxiácidos aumentan su eficacia. Se encuentra disponible principalmente en Europa y EEUU en forma de crema al 20% y gel al 15%.

### Nicotinamida

La nicotinamida como agente fisiológico se ha usado por sus propiedades antiinflamatorias en diversos trastornos cutáneos como la dermatitis herpetiforme, el penfigoide buloso y otros. En acné se ha utilizado como gel al 4% demostrando eficacia similar en estudios comparativos con clindamicina gel al 1% en la resolución de acné inflamatorio moderado<sup>39</sup>. Su mecanismo de acción en acné no se conoce y al parecer ejerce su acción antiinflamatoria mediante inhibición de la quimiotaxis de neutrófilos, supresión de la transformación de linfocitos, inhibición de la liberación de histamina por los mastocitos y por bloqueo de los receptores de histamina y de la actividad de la fosfodiesterasa. No se asocia a la aparición de cepas resistentes lo que lo hace un compuesto interesante en el tratamiento del acné.

## Otras sustancias de uso tópico

### Acetato de zinc

El rol del zinc en el tratamiento del acné es discutible. Se postula que el zinc inhibe la quimiotaxis, la actividad de la 5-alfa reductasa y la producción de FNT-alfa ejerciendo un ligero efecto

antiinflamatorio. Usado por vía oral en dosis de 50mg de zinc elemental (220mg/d de sulfato de zinc) tiene efectos en la resolución de lesiones inflamatorias en un 17% menos que la minociclina oral (100mg)<sup>40</sup>. Usado por vía tópica se plantea que incrementa la entrega de un principio activo a través del estrato córneo. Estudios in vivo no demuestran mejoría en la penetración de la eritromicina. Un estudio randomizado, paralelo comparativo de 10 semanas para determinar la eficacia en acné inflamatorio leve a moderado entre PB 5%/eritromicina 3% gel y eritromicina 4%/acetato de zinc 1.2% en solución demuestran mejorías estadísticamente significativas del primer preparado respecto del segundo en la mejoría global y en la resolución de lesiones no inflamatorias e inflamatorias a las semanas 4 a 10 del estudio<sup>41</sup>.

### Ácido salicílico

Tiene un efecto queratolítico y ligeramente antiinflamatorio y en bajas concentraciones es bacteriostático y fungistático. Incrementa además la penetración de otras sustancias. En la práctica diaria son útiles las toallitas de limpieza y limpiadores con solución alcohólica de ácido salicílico al 1-3% como complemento terapéutico. Puede usarse en propilenglicol al 5% y en peelings al 15-35% para el manejo de acné no inflamatorio<sup>42,43</sup>.

### Azufre

El azufre es un ingrediente común de preparados antiacné. Aunque se han descrito propiedades comedogénicas del azufre a través de estudios animales y humanos. Su uso en terapias oclusivas se mantiene hasta la fecha en preparados combinados y en concentraciones del 1 al 5%.

### Alfa-hidroxi-ácidos

Ácidos orgánicos débiles con un grupo hidroxilo en posición alfa presentes en la naturaleza. Se producen sintéticamente y se usan con fines terapéuticos y cosméticos. Su mecanismo de acción no está bien determinado; a bajas concentraciones disminuyen la cohesión corneocítica, la adhesión de las células superficiales y la adhesión de los corneocitos foliculares

con un efecto exfoliativo y con disminución de la formación de comedones. En concentraciones más altas destechan las pústulas y desprenden los corneocitos del epitelio folicular. En acné se usan frecuentemente como coadyuvante en peelings a concentraciones de 25% al 70%. Los más usados son los ácidos glicólico y mandélico.

### Dapsona

La dapsona en gel a concentraciones del 3% y 5% ha sido usada en forma experimental. Se demuestra una reducción a la mitad de las lesiones no-inflamatorias e inflamatorias a los 28 días de tratamiento<sup>43</sup>.

## II. Tratamientos sistémicos

Los tratamientos orales en acné y su modo de acción se resumen en la tabla 2.

### Antibióticos orales

Se indican en pacientes con acné inflamatorio generalmente de tipo moderado y severo, en aquellos pacientes con mala respuesta terapéutica a antibióticos tópicos, en aquellos con tendencia a formar cicatrices e hiperpigmentación post-inflamatoria y en aquellos con compromiso de acné en tronco y espalda con difícil acceso a las aplicaciones de un tratamiento local. Estos agentes mejoran el acné al inhibir el crecimiento de *P. acnes* y algunos como las tetraciclinas y la eritromicina poseen una acción antiinflamatoria adicional.

En general, se recomienda prescribir los antibióticos orales asociados a retinoides tópicos o a PB tópico para disminuir la aparición de cepas resistentes de *P. acnes*. Nunca se debe indicar un antibiótico tópico y oral disímil por igual razón.

Las tetraciclinas de primera generación (tetraciclinas, oxitetraciclina, tetraciclina clorhidrato) son las más prescritas en el tratamiento oral del acné. Son de buena eficacia y de bajo costo; generalmente se indican en dosis de 500mg dos veces por día hasta una marcada respuesta clínica, disminuyendo la dosis posteriormente a 500mg/día. Para una óptima absorción deben ser ingeridas media hora antes de las comidas y evitando el consumo simultáneo de antiácidos, calcio y productos lácteos. Su eficacia a las 6 semanas de tratamiento se demuestra con un 50% de reducción de elementos inflamatorios. Su uso hoy en día se ve limitado por la detección de cepas resistentes, problema menos relevante aún en los países sudamericanos. Trastornos gastrointestinales, candidiasis vaginal y reacciones fototóxicas son los efectos adversos más comunes con tetraciclinas. Una forma nueva de tetraciclina que se puede administrar con comidas es la limeciclina disponible en algunos países; su dosis de administración es de 300mg/día en toma única que se puede disminuir a 150mg/día según respuesta clínica.

Las tetraciclinas de 2ª generación (doxiciclina y minociclina) son más caras, más liposolubles y mejor absorbidas a nivel del tracto gastrointestinal. Su absorción no está limitada por los alimentos, aunque siguen siendo más eficaces al ingerirlas 30 minutos antes de las comidas. Las dosis utilizadas para doxiciclina y para minociclina son de 100-200mg/d y luego disminuir a 50mg/d. Mayor eficacia y rapidez en la reducción de elementos inflamatorios y en el conteo de *P. acnes* es observada con minociclina, lo que se debería a que al ser más lipofílica se concentra en mayor proporción en la unidad pilosebácea después de su administración oral<sup>44</sup>. Su mayor limitación viene de sus efectos adversos, siendo los más importantes la hiper-

Tabla 2. Modo de acción de los tratamientos sistémicos en acné (Modificado de Zouboulis Ch, Piquero-Martin<sup>45</sup>).

Fármaco	Hiperqueratinización Folicular	Seborrea	Hipercolonización Bacteriana	Inflamación
Antiandrógenos	-	++	-	-
Isotretinoína	++	+++	(+)	++
Tetraciclinas	-	-	++	+
Dapsona	-	-	-	++

+++muy potente; ++ potente; + moderada ; (+) indirecta/ débil; - ausente

pigmentación post-inflamatoria, alteraciones vestibulares, reacciones de hipersensibilidad, síndrome lupus-like, nefritis intersticial, compromiso hepático y eosinofilia sistémica<sup>45</sup>. Reacciones fototóxicas con doxiciclina son también comunes.

La eritromicina en dosis de 1g/día puede ser considerada un tratamiento alternativo especialmente en embarazadas, mujeres en lactancia y en niños menores de 9 años. Su eficacia es similar a las tetraciclinas, sin embargo, se evita su uso pues induce altas tasas de resistencia bacteriana y provoca intolerancia gástrica en terapias prolongadas. Otras formas galénicas de eritromicinas como la azitromicina se han usado. Un estudio retrospectivo comparativo entre azitromicina 250mg 3 veces por semana versus tetraciclina, minociclina y doxiciclina en el tratamiento del acné inflamatorio por 10 semanas demuestra eficacia con todos los antibióticos usados a las 4 semanas, pero la azitromicina demostró mayor eficacia en la reducción de elementos inflamatorios con pocos efectos adversos<sup>46</sup>. Otros autores han usado pulsos de azitromicina 500mg/día por 4 días del mes comparada con doxiciclina demostrando estadísticamente mejor eficacia con azitromicina. La roxitromicina también se ha usado en dosis de 150mg dos veces al día. La roxitromicina ha demostrado acumulación a niveles terapéuticos en las unidades pilosebáceas y acción antiinflamatoria y antiandrogénica<sup>47,48</sup>.

La clindamicina es un antibiótico muy eficaz pero produce colitis pseudomembranosa cuando es usada por largos períodos de tiempo. Se recomienda en dosis de 300mg tres veces al día. Es de uso excepcional.

Cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol 160/800mg dos veces al día) es también eficaz en acné pero es considerado un antibiótico de segunda línea. Se usa solo en casos resistentes a tetraciclina y eritromicina y en foliculitis por Gram negativos, principalmente debido al posible desarrollo de erupciones tóxicas cutáneas y discrasias sanguíneas<sup>49</sup>.

En acné los antibióticos orales deben ser administrados por periodos prolongados, generalmente por 3 a 6 meses o menos en caso de buena respuesta terapéutica. Las terapias muy largas conducen a incrementar la resistencia bacteriana no solo de *P. acnes* sino también de *S. aureus* en las fosa nasales, estreptococos en la cavidad oral y enterobacterias en el intestino.

### Resistencia bacteriana

Representa un fenómeno que aparece con el uso de antibióticos tópicos en forma masiva. A fines de la década de los 80 la resistencia bacteriana para *P. acnes* era de 20%, cifra que ha aumentado a 62% en trabajos realizados en 1996 en el Reino Unido<sup>28</sup>. La multirresistencia es común y la diseminación de cepas resistentes ocurre en el 50% de los contactos cercanos de pacientes con organismos resistentes<sup>50</sup>. Las mutaciones que fueran inicialmente descritas en el Reino Unido hoy se encuentran en todo el mundo. Estudios en Chile en 53 cepas de *P. acnes* se demostró resistencia a eritromicina en dos cepas y a clindamicina en una, siendo 100% sensibles a minociclina, penicilina y nadifloxacino (Gubelin W y col. Congreso Chileno de Dermatología; 2002).

Para evitar que este fenómeno se incrementa se han establecido normativas como: limitar el uso de antibióticos orales a periodos más cortos (2 a 6 meses); minimizar su uso; usar preparados combinados de PB y antibiótico tópico o PB solo por 5 a 7 días cada 3 meses entre terapias antibióticas cuando se necesite prolongación de antibióticos orales; uso de retinoides tópicos desde el comienzo de la terapia antibiótica para aumentar la eficacia contra comedones y lesiones inflamatorias. Se debe también evitar el uso de un antibiótico oral distinto al tópico y algunos autores preconizan el uso de isotretinoína oral en casos de multirresistencia<sup>51</sup>. Es necesario implementar políticas de control de este fenómeno en cada país.

### Isotretinoína oral

Es considerada la única terapia que afecta los cuatro factores patogénicos involucrados en el acné. Reduce la producción de sebo, el tamaño de la glándula sebácea en un 90%, inhibe la diferenciación terminal del sebocito y tiene acción antiinflamatoria al reducir *P. acnes* mediante la alteración del microclima folicular.

Existe controversia respecto al esquema terapéutico a usar. Existen reportes en la literatura con uso de isotretinoína oral en dosis bajas 0.1 a 0.4mg/kg o en terapias intermitentes que son útiles para el manejo de la seborrea y en acné inflamatorio leve a moderado de larga evolución<sup>52,53</sup>. Hoy existe consenso en que la mejor recomendación es usar dosis de 0.5 a 1mg/kg/día por 6 a 12 meses para lograr dosis finales cercanas a los 120 a 150mg/kg<sup>54</sup>. Las indicaciones para el uso óptimo de la isotretinoína oral se resumen en el cuadro 2.

Es preferible comenzar con dosis bajas pues en las primeras 4 semanas puede ocurrir un agravamiento del cuadro clínico que generalmente mejora en forma espontánea; en algunos casos requiere terapia adicional, principalmente corticoides orales en cursos cortos que mejoran dramáticamente el fenómeno inflamatorio. Como regla general después de 4 semanas un 50% de las pústulas se han resuelto y en la mitad de la dosis total casi todos los pacientes se encuentran libres de lesiones. La resolución de las lesiones inflamatorias es siempre primero que la de los comedones; las pústulas mejoran antes que las pápulas y nódulos y las lesiones de cara, brazos y piernas antes que las de tronco. La mejoría continúa

durante el periodo post-tratamiento. Personalmente prefiero esquemas que logran dosis finales de 150mg/kg. Para minimizar los efectos adversos y prolongar la eficacia en aquellos pacientes varones que han tenido acné severo, acné de tronco o respuesta lenta a la isotretinoína oral, una vez que logro la dosis de 120mg/kg continuo por varios meses con dosis bajas de 10mg/d hasta lograr la dosis final de 150mg/kg.

Las recaídas pueden ocurrir y generalmente son en los 12 meses posteriores al término de la terapia. Cuando se usan esquemas de dosis bajas o por períodos cortos estas recaídas son más frecuentes. En estudios de seguimiento a 10 años después de recibir isotretinoína oral a dosis de 1mg/kg/d (ó 120mg/kg) el porcentaje de recaídas fue de 22 a 30% comparada con un 39 a 82% con dosis más bajas<sup>54</sup>.

Los factores que contribuyen a la necesidad de esquemas más prolongados son la presencia de acné severo, hiper seborrea, compromiso extrafacial, historia prolongada de la enfermedad, mujer mayor de 25 años al inicio de la terapia y haber recibido terapias con dosis bajas (0.1 a 0.5mg/kg/d)<sup>45,55</sup>.

La utilización de isotretinoína oral en pacientes con seborrea excesiva pero sin acné es cada vez más frecuente. La duración del efecto sebastático depende de la dosis utilizada. Esquemas de 0.1 a 0.3 mg/kg/d logran excelente resultado en 4 semanas con un efecto sebastático de 8 semanas. Se puede hacer un tratamiento de mantenimiento sebosupresor de 5 a 10mg/día<sup>45,56</sup>.

Los efectos adversos de la isotretinoína oral son los relacionados con una hipervitaminosis

Cuadro 2. Indicaciones para uso de isotretinoína oral.

- Acné severo (noduloquístico, *conglobata*, *fulminans*).
- Acné activo y cicatrices severas o potenciales cicatrices físicas y psicológicas.
- Acné pápulo-pustular con fallas a tratamiento convencional.
- Acné pápulo-pustular con buena respuesta en 2 a 3 ocasiones pero con recurrencias rápidas.
- Dismorfofobia y depresión acompañando al acné.
- Hiperandrogenismo periférico en mujeres junto con anticonceptivos orales.
- Seborrea excesiva.
- Foliculitis a Gram negativos.

A. El más relevante lo constituye la teratogenicidad por lo que una doble anticoncepción un mes antes y hasta seis semanas post-tratamiento es requerida; iniciar el tratamiento con un test de embarazo negativo (el que se repite al segundo mes) y durante los primeros días del período menstrual. Lo más frecuente de observar en el 95% de los casos son los efectos mucocutáneos (queilitis, dermatitis facial, xerosis, mucosas secas, conjuntivitis, fragilidad de piel, descamación, epistaxis, prurito, pérdida de pelo) (Tabla 3), elevación de lípidos séricos, alteraciones en enzimas hepáticas (20%), hiperostosis, periostosis, desmineralización, adelgazamiento de los huesos, cierre prematuro de las epífisis (especial monitoreo en pre-adolescentes), artralgias, mialgias, cefaleas, astenia, adinamia, cambios de humor, depresión y otros menos frecuentes<sup>56-58</sup>. El monitoreo de laboratorio debe ser previo y a las 4 semanas midiendo principalmente los niveles de enzimas hepáticas y lípidos sanguíneos; posteriormente, si no hay alteraciones séricas, cada 2 a 3 meses. Los efectos adversos a largo plazo son muy raros.

Tabla 3: Efectos adversos mucocutáneos con isotretinoína oral<sup>45</sup>.

Efecto adverso	Porcentaje
Queilitis	75-95
Dermatitis facial	30-50
Xerosis	30-50
Sequedad de mucosas	20-50
Conjuntivitis	30
Epistaxis	25
Prurito	25
Atrofia epidérmica	15-25
Fragilidad de piel	15-20
Descamación	10-20
Pérdida de pelo	10-20
Dermatitis retinoidea	5

### Dapsona (diaminodifenilsulfona; DDS)

Droga con acción probada en lepra; posee actividad antiinflamatoria y se ha usado en múltiples afecciones dermatológicas. Hay trabajos que avalan su eficacia en acné. Es especialmente útil en el manejo de las lesiones inflamatorias severas con mejorías marcadas a dosis de 50 a 100mg/día por 3 meses<sup>43,59</sup>. Su uso ha sido reemplazado por la isotretinoína

oral pero debemos tener en consideración la dapsona para el manejo de pacientes de bajos recursos. Hay que tener presente, sin embargo, sus efectos adversos y un estudio previo para detectar una deficiencia de la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, un hemograma, perfil bioquímico y examen de orina deben realizarse previo y durante el tratamiento

### Corticoesteroides

Prednisona oral en dosis de 0.5 a 1mg/kg/día se indica para reducir el componente inflamatorio en acné severo y *acné fulminans*. Se debe prescribir por 4 a 6 semanas en dosis decrecientes y con introducción lenta y en dosis crecientes de isotretinoína oral para evitar un empeoramiento del cuadro inflamatorio o el desarrollo de cuadros de "pseudos" *acné fulminans*. Los corticoesteroides tópicos se pueden usar para reducir la inflamación en acné nodular severo por cortos períodos de tiempo (5 a 7 días). Los corticoesteroides intralesionales (triamcinolona 2.5mg/ml) suelen ser útiles en el manejo de lesiones nodulares teniendo la precaución que la infiltración no sea muy superficial o muy profunda evitando así la atrofia.

### Otros

Los antiinflamatorios no esteroideos han demostrado ser beneficiosos en combinación con antibióticos orales pero no son ampliamente prescritos. Los pacientes con cuadros depresivos o ansiosos por su acné requieren psicoterapia y drogas; y suele ser necesario el manejo concomitante con psiquiatras y psicólogos.

### Tratamiento hormonal

La mayoría de los pacientes con acné tienen exámenes hormonales en el rango normal o en el extremo superior de la normalidad. Muchas veces aunque haya irregularidades menstruales o exceso de vello no se encuentran alteraciones.

Sin embargo, ameritan estudio hormonal las niñas entre 3 a 7 años con acné, pacientes que responden mal a tratamiento y con signos de androgenización. También en acné que rebro-

tan con las menstruaciones, en casos de seborrea extrema, y en acné inflamatorio localizado a la “zona de la barba”. El chequeo debe enfocarse en causas de sobreproducción androgénica de origen ovárico, adrenal o pituitario. Es importante descartar síndrome de ovario poliquístico e hiperplasia adrenal congénita tardía. En pacientes con hiperandrogenismo, ovarios poliquísticos, sobrepeso u obesidad se debe descartar una resistencia a la insulina.

Los antiandrógenos pueden inhibir la producción de sebo entre un 12.5 a 65%. Una vez que se decide una terapia hormonal ésta debe prolongarse al menos por un año y no deben usarse en casos de mujeres que desean embarazarse por el riesgo de desarrollo de malformaciones sexuales en los fetos.

Los compuestos más usados en acné son acetato de ciproterona (Diane ®), clormadinona acetato (Belara ®), espironolactona y flutamida. Los dos primeros se comercializan junto a estrógenos y sirven como anticonceptivos orales. La espironolactona se debe dar en dosis de 50 a 200mg/día, puede inducir dolor mamario, irregularidades menstruales y aumento de los niveles de potasio. La flutamida se usa en mujeres adultas, principalmente hirsutas, a dosis de 250 a 500mg/día; necesita una monitorización cuidadosa de pruebas hepáticas<sup>45,60</sup>.

En mi opinión, especialmente en caso de adolescentes, el dermatólogo debe sospechar los casos de acné asociados a disfunción hormonal pero son los endocrinólogos y ginecólogos los que deben manejar en forma cuidadosa el componente hormonal del cuadro.

### III. Tratamientos físicos

#### Manejo de comedones

La extracción mecánica de comedones abiertos puede ser de utilidad en el manejo del acné comedoniano.

La electrocauterización de comedones de gran tamaño es usada para provocar un daño tér-

mico que estimule al organismo a eliminar los comedones.

#### Crioterapia

El uso de nieve carbónica sola o combinada con azufre o con acetona permite un eritema y descamación que manejan el componente inflamatorio.

#### Fototerapia

El modo de acción de la luz ultravioleta en el acné es a través de un efecto antiinflamatorio en las células de Langerhans foliculares y un efecto de excitación de las porfirinas bacterianas. La producción de radicales libres de oxígeno conlleva la destrucción de P. acnes. Puede tener un efecto comedogénico al transformar el escualeno en peróxido de escualeno, lo que puede irritar los queratinocitos foliculares y explicar el empeoramiento de comedones con la luz UV en algunos pacientes. La luz UV no se utiliza en el tratamiento por sus efectos carcinogénicos y de fotodaño.

Los sistemas modernos utilizan la capacidad de las porfirinas producidas por el P. acnes de absorber energía a espectros cercanos a la luz UV y luz azul lo que conduce a una fotoexcitación, producción de radicales de oxígeno y destrucción bacteriana. La luz azul optimizada con espectro estrecho de 400 a 420nm y con filtros de UV tiene buen coeficiente de fotoexcitación para las porfirinas pero menor profundidad. La luz roja (660nm), que también se utiliza (usando como cromóforo la oxihemoglobina), tiene menor coeficiente de excitación pero mayores propiedades antiinflamatorias. Un trabajo comparativo usando luz azul sola, luz azul/roja, luz blanca y PB demuestra a los 3 meses una reducción de un 76% de las lesiones inflamatorias con la combinación de luces, contra un 25% con la luz blanca. Este tratamiento no sirve en el manejo de comedones<sup>61</sup>.

Otros tratamientos utilizados recientemente en el manejo de acné inflamatorio son el láser diodo (1 450nm), pulsado (PDL 585nm), luz de alta energía (LHE) y también la radiofrecuencia asociada a crioterapia con nitrógeno líquido<sup>62-64</sup>.

## Conclusiones

El *acne vulgaris* es una afección común. Se presenta en casi todos los adolescentes y provoca según su severidad, complicaciones en el ámbito psico-social que es posible prevenir. Sus consecuencias como alteraciones en la pigmentación y cicatrices no deberían presentarse en nuestra era. Hoy existen recursos múltiples para el manejo de las formas no inflamatoria e inflamatoria del acné por severo que sea el cuadro clínico. Es importante que dermatólogos y pediatras realicen un buen manejo de esta afección para evitar secuelas y no contribuir a un problema creciente cual es la resistencia bacteriana. Cuadros muy severos como *acne conglobata* y *fulminans* son de excepción en la edad pediátrica teniendo en la actualidad una mejoría definitiva.

## Referencias bibliográficas

- Dreno B, Poli F. Epidemiology of acne. *Dermatology* 2003;206:7-10
- Rademaker M, Garioch JJ, Simpson NB. Acne in school children: No longer a concern for dermatologists. *BMJ* 1989;298: 1217-1219
- Kan JK, Vasey K, Fung K. Beliefs and perception of patients with acne. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:439-45
- Daniel D, Dreno B, Poli F, Auffret N, Beyloul C, Bodokh I, et al. Descriptive epidemiological study of acne on scholar pupils in France during autumn 1996. *Ann Dermatol Venérol* 2000;127:273-278
- Cunliffe WJ. Natural history of acne. En: *Acne*. Cunliffe WJ. (ed). 1989, Toppan Printing Company; Singapore. Pg:2-10
- Cunliffe WJ, Gollnick HPM. Clinical features of acne. En :Cunliffe WJ, Gollnick H (eds) *Acne. Diagnosis and Management* ,2001, Martin Dunitz Ltd, United Kingdom. Pg:47-83
- Gonzalez T, Gantes M, Bustabad S, Diaz-Flores L. Acne fulminans associated with arthritis in monozygotic twins. *J Rheumatol* 1985;12: 389-91
- Goulden V, McGeown CH, Cunliffe W. The familial risk of adult acne. A comparison between first degree relatives of affected and unaffected individuals. *Br J Dermatol* 1999;141:297-300
- Herane MI, Ando I. Acne in infancy and acne genetics. *Dermatology* 2003; 206: 24-8
- Schafer T, Nienhaus A, Vieluf D, Berger J, Ring J. Epidemiology of acne in the general population: The risk of smoking. *Br J Dermatol* 2001;145:100-4
- Thiboutot D, Knaggs H, Gilliland K, Hagari S. Activity of type I 5-A reductase is greater in the follicular infundibulum compared with the epidermis. *Br J Dermatol* 1997;136:38-42
- Toyoda M, Morohashi M. New aspects in acne inflammation. *Dermatology* 2003;206:17-23
- Cunliffe WJ, Holland DB, Clark SM, Stables GI. Comedogenesis: Some aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Dermatology* 2003;206:11-16
- Pochi PE, Shalita AR, Strauss JJ, Webster SB, Cunliffe WJ, Katz HI, et al. Report of the Consensus Conference on Acne Classification. Washington, D.C., March 24 and 25, 1990 *J Am Acad Dermatol* 1991;24: 495-500
- 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:S1-38
- Gollnick H, Krauthem A. topical treatment in acne: current status and future aspects. *Dermatology* 2003;206:29-36
- Lucky A, Cullen S, Jarratt M, 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:S17-23
- 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: 251-4
- Hughes B, Norris J, 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: 165-8
- Cunliffe WJ, Caputo R, Dreno B, Forstrom 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: S126-134
- 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 Dermatol Treat* 2001;12: 149-157
- Kakita IL. Tazarotene versus tretinoin or adapalene in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: S51-4
- Bershad S, Poulin YP, Berson DS, Sabeau J, Brodell RT, Shalita AR, Topical retinoids in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 1999;64:S8-20
- Bershad S, Singer GK, Parente JE, et al. Successful treatment of acne vulgaris using a new method: results of a randomized vehicle controlled trial of short-contact therapy with 0.1% tazarotene gel. *Arch Dermatol* 2002; 138:481-9
- Morel P, Vienne MP, Beylot C, Bonerandi JJ, Dreno B, Lehucher-Ceyrac D, et al. Clinical efficacy and safety of a topical combination of retinaldehyde 0.1% with erythromycin 4% in acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol* 1999;24:354-357
- Gollnick H, Schramm M. topical therapy in acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 11(suppl1):8-12, discussion S28-29
- Leyden JJ. The evolving role of propionibacterium acnes in acne. *Sem Cutan Med Surg* 2001;20 (3):139-143
- Cooper A. Systematic review of propionibacterium acnes resistance to systemic antibiotics. *Med J Aust.* 1998;169(5):259-61.
- Leyden JJ. Current issues in antimicrobial therapy for the treatment of acne. *J EADV* 2001;15 (suppl 3):51-55
- Eady EA, Cove JH, Joanes DN, Cunliffe WJ. Topical anti-

- biotics for the treatment of acne vulgaris: a critical evaluation of the literature on their clinical benefit and comparative efficacy. *J Dermatol Treat* 1990; 1 :215
31. Leyden JJ, Shalita AR. Rational therapy for acne vulgaris. An update on topical treatment. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15: 907- 915
  32. Schachner L, Pestana A, Kittles C. A clinical trial comparing the safety and efficacy of a topical erythromycin-zinc formulation with a topical clindamycin formulation. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 489-495
  33. Zouboulis Ch, Derumeaux L, Decroix J, Maciejewska-udziela B, Cambazard F, Stuhler A. A multicentre, single-blind, randomized comparison of a fixed clindamycin phosphate/tretinoin gel formulation (Velac) applied once daily and a clindamycin lotion formulation (Dalacin T) applied twice daily in the topical treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 2000; 143: 498-505
  34. Thiboutot, D, Jarratt, M., Rich, P., Rist, T., Rodriguez, D., Levy, S.: A randomized, parallel, vehicle-controlled comparison of two erythromycin/benzoyl peroxide preparations for acne vulgaris. *Clinical Therapeutics* 2002; 24:773-85
  35. 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
  36. Mills OH, Kligman AM, Pochi P, Comite H. Comparing 2.5, 5, and 10% benzoyl peroxide on inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1986;25:664-667
  37. Cunliffe WJ, Gollnick HPM. Topical Therapy. En: Cunliffe WJ, Gollnick HPM (eds) *Acne. Diagnosis and Management*. Ed Martin Dunitz Ltd UK, 2001. Page: 108-114
  38. Graupe K, Cunliffe W, Gollnick H, Zaumseil R. Efficacy and safety of topical azelaic acid (20% cream): An overview of results from European clinical trials and experimental reports. *Cutis* 1996;57 (Suppl 1):20-35.
  39. Shalita A, Graham-Smith J, Parish L, Sofman M, Chalker D. Nicotinamida tópica en comparación con clindamicina gel en el tratamiento del acné vulgar inflamatorio. *Int J Dermatol* 1995;35:434-7
  40. Dreno B, Moyse D, Alirezai M, Amblard P, Auffret N, Beylot C, et al. Multicenter randomized comparative double-blind controlled clinical trial of the safety and efficacy of zinc gluconate versus minocycline hydrochloride in the treatment of inflammatory acne vulgaris. *Dermatology* 2001;203:135-140
  41. Chu A, Huber FJ, Plott RT. The comparative efficacy of benzoyl peroxide 5%/ erythromycin 3% gel and Erythromycin 4%/1.2% solution in the treatment of acne vulgaris. *Br J Dermatol* 1997; 136:235-238
  42. Eady EA, Burke M, Pulling K. The benefit of 2 % salicylic lotion in acne. A placebo-controlled study. *J Dermatol Treat* 1996;7:93-96
  43. Kaminsky A. Less common methods to treat acne. *Dermatology* 2003;206:68-73
  44. Chosidow O, Poli F, Naline E, Advenier C, Revuz J. Comedonal difusion of minocycline in acne. *Dermatology* 1998;196:162
  45. Zouboulis CC, Piquero-Martin J. Update and future of systemic acne treatment. *Dermatology* 2003;206:37-53
  46. Fernandez-Obregón AC. Azithromycin for the treatment of acne. *Int J Dermatol* 2000; 39: 45-50
  47. Akamatsu H, Horio T. Concentration of roxithromycin in the lesions of acne vulgaris. *J Int Med Res* 2001;29:537-40
  48. Akamatsu H, Tomita T, Horio T. Effects of roxithromycin on the production of lipase and neutrophil chemotactic factor by *Propionibacterium acnes*. *Dermatology* 2002;204 : 277-80
  49. Meynadier J, Alirezai M. Systemic antibiotics for acne. *Dermatology* 1998;196:135-139
  50. Forssman T. antibiotic resistance in acne patients under antibiotic treatment in comparison to an untreated control group with retrospective assessment of therapy. *Curr Probl Dermatol* 1995;22:91-7
  51. Coates P, Adams CA, Cunliffe WJ, McGinley KT, Eady EA, Leyden JJ, et al. Does oral isotretinoin prevent *Propionibacterium acnes* resistance?. *Dermatology* 1997; 195 (suppl 1):4-9
  52. Piquero-Martin J, Urdaneta N. Experiencia clínica del Isotretinoín en acné, rosácea e hidradenitis. *Derm Venez* 1987;25:35-40
  53. Goulden V, Clark SM, McGeown C, Cunliffe WJ. Treatment of acne with intermittent isotretinoin. *Br J Dermatol* 1997;137:106-108
  54. Layton AM, Knaggs H, Taylor J, Cunliffe WJ. Isotretinoin for acne vulgaris-10 years later. A safe and successful treatment. *Br J Dermatol* 1993;129:292-2
  55. Stainforth JM, Layton AM, Taylor JP, Cunliffe WJ. Isotretinoin for the treatment of acne vulgaris: which factors may predict the need for more than one course? *Br J Dermatol* 1993;129:297-301
  56. Orfanos CE, Zouboulis CC. Oral retinoids in the treatment of seborrhoea and acne. *Dermatology* 1998;196:140-147
  57. Herane MI. Isotretinoína Oral: efectos adversos. *Rev Chilena Dermatol* 2002;18(1):71-76
  58. Jick S, Kremers H, Vasilakis-Scaramozza C. Isotretinoin use and risk of depression, psychotic symptoms, suicide and attempted suicide. *Arch Dermatol* 2000;136:1231-6
  59. Kaminsky CA, Kaminsky A, Schicci C, Velasco MV. Acne: Treatment with diaminodiphenylsulfone. *Cutis* 1974;13:869-871
  60. Cunliffe WJ, Gollnick HPM. Systemic therapy. En: Cunliffe WJ, Gollnick HPM. *Acne. Diagnosis and Management*. Ed Martin Dunitz; 2001, London. Pg: 115-131
  61. Elman M, Slatkine M, Harth Y. The effective treatment of acne vulgaris by a high intensity, narrow band 405-420 nm light source. *J Cosmet Laser Ther* 2003;5:111-7
  62. Tzung TY et al. Blue light phototherapy in the treatment of acne. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004;20:2669
  63. Anmad S et al. The effect of blue light phototherapy on mild to moderate acne. *Br J Dermatol* 2002;147 (suppl 62):95
  64. Ruiz –Esparza J, Gomez JB. Nonablative radiofrequency for active acne vulgaris; the use of deep dermal heat in the treatment of moderate to severe active acne vulgaris (thermotherapy): a report of 22 patients. *Dermatol Surg* 2003;29:333-9.