

Guías colombianas para el manejo del acné: una revisión basada en la evidencia por el Grupo Colombiano de Estudio en Acné

Grupo Colombiano de Estudio en Acné: Beatriz Orozco, Martha Elena Campo, Liliana Adriana Anaya, Juan Atuesta, Mabel Janeth Ávila, Luis Fernando Balcázar, María Isabel Barona, Margarita María Becerra, Luis Fernando Cárdenas, Carolina Concha, Adriana Cruz, Milena Danies, Teresita Díaz-Granados, Luisa Helena Díaz, Diego Espinosa, Adriana Gaita, Gonzalo García, Lucy García, Bernardo Huyke, Sol Beatriz Jiménez, María Cristina Lotero, Sandra Otilia Martínez, Esperanza Meléndez, Julia Inés Mesa, Carlos Montalegre, Luz Stella Montoya, Adriana Motta, Rodrigo Núñez, Juan Guillermo Pabón, Johanna Parra, Ramiro Quintero, Lina Quiroz, Martha Susana Ramírez, Jaime Rengifo, Mary Ann Robledo, Ricardo Flaminio Rojas, Ricardo Rueda, Santacoloma Germán, Ángela María Seidel, José Tovar, Claudia Uribe, Jessica Vallejo, Lucía van den Enden, Gloria Velásquez, Natalia Velásquez

Autores: médicos dermatólogos colombianos de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica

Resumen

El acné es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta, principalmente, adolescentes y adultos jóvenes. Se calcula que antes de los 21 años entre el 80 y el 90% de esta población ha estado expuesta a la enfermedad. Sin embargo, el acné puede persistir después de los 21 años y se sabe que 12% de las mujeres mayores de 25 años aún sufren de acné facial.

El arsenal terapéutico para el acné consta de medicamentos tópicos y sistémicos que han demostrado su eficacia en la reducción de las lesiones. El mecanismo de acción de estos medicamentos está orientado, al menos, a uno de los cuatro factores fisiopatológicos reconocidos como responsables de la formación de las lesiones del acné, a saber: trastornos de la queratinización, hipersecreción sebácea, proliferación de *Propionibacterium acnes* o actividad inflamatoria *in situ*.

La elección del tratamiento apropiado depende de varios factores, como la forma clínica de la enfermedad (de retención o inflamatoria), la gravedad de la misma y la respuesta del paciente a tratamientos previos. Asimismo, y entendiendo al acné como una enfermedad de carácter crónico, el tratamiento debe incluir una fase inicial con el objetivo de lograr una mayor reducción de la extensión y gravedad de las lesiones, y una fase de mantenimiento orientada a la prevención de las recaídas o exacerbaciones. Además, el resultado del tratamiento depende del cumplimiento del mismo y para lograrlo, es fundamental una adecuada relación médico-paciente.

Este documento presenta el resultado de una revisión actualizada de la literatura, que incluye guías nacionales e internacionales para el manejo del acné y formula recomendaciones terapéuticas basadas en el mejor nivel de "evidencia" que se encontró. Su implementación permitirá la unificación de criterios con el objetivo de ofrecer un mejor manejo a los pacientes con la enfermedad, evitando así sus secuelas físicas y emocionales. Por otro lado, las guías presentan un marco científico y conceptual con la suficiente validez para su inclusión en los protocolos del plan obligatorio de salud.

PALABRAS CLAVE: acné, guías, tratamiento.

Correspondencia:

Beatriz Orozco

Email: beatrizorozco@une.net.co

Recibido: 7 de febrero de 2010.

Aceptado: 7 de Marzo de 2011.

Conflictos de interés:

Galderma de Colombia S.A participó como facilitador en el proceso de elaboración de las Guías Colombianas para el Manejo del Acné, proporcionando las herramientas y el soporte necesario para la búsqueda de información y el análisis epidemiológico de la misma. El Grupo Colombiano de Estudio en Acné es por lo tanto independiente en los conceptos, las opiniones y las recomendaciones planteadas en este documento.

Summary

Acne is an inflammatory disease that affects mainly teenagers and young adults.

It is estimated that 80 to 90% of this population has been exposed to the disease; even women over the age of 25 still suffer facial acne.

There are different therapeutic treatments for acne (topic and systemic) that have shown excellent results in the reduction of acne lesions. The mechanisms of action of these medications are focused on at least one of the four physiopathological factors responsible for the genesis of acne lesions: sebaceous hypersecretion, abnormal queratinization of the pilosebaceous follicle, proliferation of *Propionibacterium acnes* and *in situ* inflammatory activity.

The appropriate treatment for acne depends on the clinical form of the disease (inflammatory/non inflammatory), the severity of it and patient response to previous treatments. Furthermore, considering acne as a chronic disease, its treatment must include two phases: an initial one of substantial reduction in body extension and severity of the lesions, followed by a maintenance phase in order to prevent relapses. The success of the treatment depends on the patient's adherence to therapy, keeping in mind that treatments in young people are usually lengthy.

We present the results of an actualized and exhaustive review of the literature, including national and international guidelines for acne treatment. Therapeutic recommendations are based on the best evidence level found. The implementation of these guidelines will allow criteria unification to offer a better treatment for patients with the disease, preventing physical scars and emotional sequelae.

On the other hand, these guidelines present a scientific and conceptual frame with enough validity to be included in protocols of the obligatory health plan.

KEY WORDS: Acne, guidelines, treatment

Introducción

El Grupo Colombiano de Estudio en Acné reúne dermatólogos de las seis regiones geográficas más importantes del país: Bogotá, Medellín, Cali, la Costa Atlántica, el Eje Cafetero y Santander y Norte de Santander. El objetivo principal del grupo ha sido revisar sistemáticamente las últimas actualizaciones sobre la enfermedad, incluyendo los aspectos básicos de la misma, sus rasgos fisiopatológicos, su clasificación y, por supuesto, su tratamiento.

Con el objeto de plasmar en un documento de carácter académico el resultado de su trabajo, el grupo ha elaborado las guías prácticas para el manejo del acné bajo un modelo de trabajo basado en la información publicada ("evidencia" (sic.)). Así, se definieron inicialmente los temas de la enfermedad que se consideraron de mayor relevancia e impacto en el medio colombiano, para ser abordados por las guías.

Se adoptó la metodología desarrollada por *ADPATE Collaboration* 2009, versión 2.0, para la adaptación de guías clínicas con base en la "evidencia". La información revisada se obtuvo mediante búsquedas sistemáticas en las bases médicas *Medline* y *Embase*, y con la utilización del buscador PubMed. De acuerdo con la metodología de *ADPATE Collaboration*, se calificaron los niveles de evidencia basados en la homologación de los sistemas uti-

lizados en las guías revisadas, así como en la cantidad y calidad del diseño de los estudios clínicos adicionales en la búsqueda. Cada recomendación clínica se planteó con base en la mejor información encontrada y, cuando esta última resultó insuficiente, la opinión del grupo de expertos se expresó como respaldo para la recomendación.

Las siguientes definiciones fueron utilizadas para la evaluación de la "evidencia" que respalda las recomendaciones contenidas en las guías:

Niveles de evidencia utilizados para las recomendaciones en las guías

- I. Evidencia sólida proveniente de revisiones sistemáticas o de múltiples estudios bien diseñados, de asignación aleatoria y con controles
- II. Evidencia sólida proveniente, al menos, de un estudio debidamente diseñado, de asignación aleatoria y con un adecuado tamaño
- III. Evidencia proveniente de estudios bien diseñados, sin asignación aleatoria, de cohortes o estudios congruentes de casos y controles
- IV. Evidencia proveniente de estudios bien diseñados, no experimentales, de más de un centro o grupo de investigación

CONSENSO DEL GRUPO	Recomendaciones generales para el abordaje terapéutico del paciente con acné
<p>El acné debe ser abordado como una enfermedad crónica</p> <p>Nivel de evidencia: V</p> <p>Características que definen al acné como una enfermedad crónica</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Presentación con un patrón de recaída y remisión 2. Evolución prolongada 3. Presentación en brotes agudos o inicio insidioso 4. Gran impacto psicológico y social 	<p>Nivel de evidencia: V</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. El tratamiento del acné debe ser instaurado de manera temprana y agresiva. 2. Se recomienda tratamiento de mantenimiento para mejorar los resultados y el pronóstico físico y emocional de la enfermedad.

TABLA 1. Características que definen al acné como una enfermedad crónica.

- V. Opiniones de autoridades respetadas, basadas en “evidencia” clínica, estudios descriptivos o reportes de grupos de expertos

El objetivo de las “Guías colombianas para el manejo del acné” es proporcionar herramientas para sustentar el enfoque terapéutico de pacientes adolescentes y adultos con acné, así como el manejo de sus consecuencias, incluyendo las cicatrices. Se han hecho consideraciones especiales con respecto a los tratamientos emergentes, como la utilización de luz y de láser.

Las guías han sido desarrolladas en acuerdo con la Asociación Colombiana de Dermatología (Asocolderma).

Definición del acné como enfermedad crónica

Por mucho tiempo se consideró al acné como una enfermedad autolimitada, propia de subgrupos de población, como los adolescentes. Sin embargo, han sido claramente descritas para esta enfermedad características que permiten al grupo emitir consenso en cuanto a su cronicidad (**TABLA 1**)^{1,2,3}.

La connotación del acné como enfermedad crónica determina serias implicaciones para su abordaje diagnóstico y terapéutico con miras a garantizar un mejor pronóstico. El grupo recomienda la instauración temprana y agresiva del tratamiento como una estrategia para limitar las consecuencias físicas y psicológicas de la enfermedad.

Por otro lado, es claro que el paciente con acné no sólo requiere de un manejo adecuado en la fase aguda o en los

TABLA 2. Recomendaciones generales para el abordaje terapéutico del paciente con acné.

Factores fisiopatológicos involucrados en la génesis del acné

1. Aumento de la producción de sebo por parte de las glándulas sebáceas
2. Alteración en el proceso normal de queratinización
3. Colonización folicular de *Propionibacterium acnes*
4. Liberación de mediadores inflamatorios en la piel

TABLA 3. Factores fisiopatológicos involucrados en la génesis del acné.

períodos de exacerbación. El consenso del grupo reconoce igualmente la necesidad de un tratamiento de mantenimiento para garantizar mejores resultados. Las pruebas (“evidencia”) con respecto al impacto positivo que tiene la instauración de un tratamiento de mantenimiento sobre la presentación de recaídas es creciente y las recomendaciones respectivas se presentan en la **TABLA 2**^{4,5}.

Uno de los principales objetivos en el manejo del paciente con acné debe ser propender por el mejor pronóstico físico y emocional. Actualmente, se reconoce que hasta en 50% de los individuos, la enfermedad puede persistir durante la edad adulta^{6,7,8}.

Las secuelas físicas, como la hiperpigmentación y las cicatrices, no son infrecuentes y son de difícil manejo. Por otro lado, la ansiedad, la depresión y el aislamiento social han sido reportados como secuelas emocionales en los pacientes con acné^{6,9,10}.

Fisiopatología del acné

La presencia de cuatro factores primordiales en la fisiopatología del acné ha sido reconocida ampliamente (**TABLA 3**).

La interacción entre estos cuatro factores es com-

pleja y nuevas investigaciones la han descrito de una manera más precisa, con el objeto de proponer abordajes terapéuticos para la enfermedad nuevos y más eficientes. Además, estudios recientes han generado hipótesis sobre nuevos mecanismos fisiopatológicos importantes en el desarrollo del acné, principalmente los relacionados con los lípidos del sebo y los mediadores inflamatorios como las metaloproteinasas de la matriz (*matrix metalloproteinases*, MMP).

En las investigaciones de Jeremy *et al.* sobre los procesos que dan inicio a las lesiones del acné, se encontró que los cambios immunológicos y la respuesta inflamatoria ocurren, incluso, antes del aumento de la proliferación de los queratinocitos, con un patrón similar a una respuesta de hipersensibilidad retardada de tipo IV¹¹. La respuesta inmunológica depende de los linfocitos CD4+ y de los macrófagos. La posterior producción de citocinas activa las células endoteliales locales, aumentando los marcadores inflamatorios vasculares precisamente en el folículo pilosebáceo¹¹. Asimismo, se ha postulado que el inicio del proceso está determinado por el aumento de interleucina 1 α (IL-1 α), en respuesta a una deficiencia relativa de ácido linoleico, causada por el exceso de sebo y por la alteración de la función de barrera en el folículo¹¹.

Hace más de una década, un estudio *in vitro* realizado por Vowels *et al.*¹², demostró la presencia de un factor soluble de *Propionibacterium acnes*, capaz de inducir la producción de citocinas proinflamatorias en monocitos humanos, particularmente, en el factor de necrosis tumoral α (FNT- α) y en la interleucina 1 β (IL-1 β). La inducción de citocinas por parte de *P. acnes* ocurre por medio de receptores de tipo toll-2 (*Toll-Like Receptors-2*, TLR-2)¹³.

Los receptores toll-like son proteínas homólogas transmembrana, identificadas inicialmente en *Drosophila melanogaster* (mosca de la fruta), conocidas como toll¹⁴. Dichas proteínas, presentes en monocitos, macrófagos, neutrófilos y eosinófilos, se han convertido en reguladores clave de las respuestas del huésped contra la infección, ya que cumplen funciones de reconocimiento y estimulación de la respuesta inmunológica contra los patógenos. Como proteína transmembrana, tiene una porción citoplasmática que es homóloga del receptor para IL-1 y, por lo tanto, podría desencadenar una cascada de señales que activan el factor nuclear- κ B, complejo de proteínas que controla la transcripción del ADN. Un reciente estudio, *in vivo*, de Jugeau¹⁵, demostró que estos eventos se producen en las lesiones inflamatorias de los pacientes con acné facial.

Esto constituye información adicional sobre el hecho de que las citocinas inflamatorias actúan mediante mecanismos autocrinos y paracrinos por medio de sus respectivos receptores, ampliando la señalización de vías que estimulan el factor de transcripción de activación de

proteínas 1 (AP-1)¹⁶. La activación de AP-1 induce la transcripción de genes de metaloproteinasas de la matriz (MMP), cuyos productos degradan y alteran la matriz de colágeno de la dermis¹⁶. Actualmente, se reconoce que los retinoides, por medio de su acción sobre los receptores del núcleo, tienen la capacidad de inhibir la función del factor de transcripción AP-1¹⁷.

Estudios muy recientes indican que los retinoides pueden inducir la conversión de los monocitos en macrófagos CD20+ que fagocitan *P. acnes*¹⁸. Datos adicionales sugieren que los tratamientos disponibles en la actualidad, como los retinoides tópicos, pueden tener actividad antiinflamatoria frente a las lesiones por acné.

Además de los avances en cuanto al conocimiento de las bases inmunológicas del paciente con acné, se ha entendido mejor el papel de la seborrea en la fisiopatología de la enfermedad. Los lípidos del sebo son, al menos parcialmente, regulados por receptores activados por los denominados multiplicadores de peroxisomas (*Peroxisome Proliferator-Activated Receptors*, PPAR) y por las proteínas de unión al elemento de respuesta a los esterolos (*Sterol Regulatory Element-Binding Proteins*, SREBP), que actúan como factores reguladores de la transcripción génica^{19,20}. Una vez activados por los PPAR, los receptores nucleares actúan en concierto con los receptores para retinoides (*Retinoid X Receptor*, RXR) para regular el crecimiento y la diferenciación epidérmica, así como el metabolismo de lípidos y esterolos¹⁹. Las proteínas de unión al elemento de respuesta a los esterolos median el aumento de la formación de lípidos sebáceos inducida por el factor de crecimiento de tipo insulina.

Paralelamente, la investigación de las glándulas sebáceas ha generado información importante sobre el papel central que éstas juegan en la regulación de ciertas funciones de la piel. Un claro ejemplo de ello lo constituye la regulación de las funciones endocrinas de la piel y su importante papel en el envejecimiento inducido por las hormonas^{21,22}.

Además, la glándula sebácea cumple funciones antibacterianas directas e indirectas. El ácido sapiénico, un lípido en el sebo, tiene actividad antimicrobiana innata y es inhibido por la activación de los TLR-2 por parte de las bacterias de la piel^{23,24}. Por otro lado, la glándula sebácea tiene una expresión ubicua de los péptidos antibacterianos y citocinas proinflamatorias y quimicinas, que son inducidas en los sebocitos por la presencia de bacterias²⁵.

Las glándulas sebáceas actúan como un órgano endocrino independiente en respuesta a los cambios hormonales, particularmente en lo referente a los niveles de andrógenos. Son, además, un centro de control de un complejo programa regulador de neuropéptidos que actúa como el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal.²⁶

Este aspecto de la función de la glándula sebácea está influenciado principalmente por la hormona liberadora de corticotropina y su unión a las proteínas y a los receptores de corticotropina^{27,28,29}.

Los niveles de la hormona liberadora de corticotropina cambian en respuesta al estrés y su papel en la regulación del funcionamiento de las glándulas sebáceas es, probablemente, un eslabón en la conexión cerebro-piel, que podría explicar, además, la relación entre el estrés y los trastornos inflamatorios cutáneos, como el acné. Del mismo modo, la sustancia P³⁰, una hormona melanotropina α ^{31,32} y el receptor para la hormona liberadora de corticotropina 1³³ están involucrados en la regulación de la actividad del sebocito.

Se ha reportado también un papel activo de los receptores de ectopeptidasas muy conservadas, como la dipeptidil-peptidasa IV y la aminopeptidasa N, en la regulación de los sebocitos³⁴.

La respuesta de la piel al estrés es un tema activo de investigación y el resultado de la misma podría sugerir pronto nuevos objetivos para intervenciones terapéuticas.

La actividad de la vitamina D en la piel es un tema de reciente interés. Se ha reconocido que los sebocitos tienen la capacidad de metabolizar y sintetizar 1,25-dihidroxivitamina D₃, el principal metabolito de la vitamina D³⁵. Varias líneas de "evidencia" sugieren que el sistema endocrino en su relación con la vitamina D está involucrado en la regulación fisiológica del sebocito, incluyendo, por supuesto, la producción de sebo. Además, los análogos de la vitamina D pueden ser potencialmente útiles en la normalización de la función de las glándulas sebáceas en los pacientes con acné²⁶.

Usando una línea celular de queratinocitos humanos, Ottaviani *et al.* demostraron que la peroxidación de los lípidos del sebo puede activar mediadores inflamatorios, como la IL-6 y las lipoxigenasas. El escualeno oxidado también puede estimular un comportamiento de aumento de la proliferación de los queratinocitos, lo cual sugiere que este lípido puede ser, en parte, responsable de la formación de los comedones³⁶. Zouboulis *et al.*^{37,38} han planteado la hipótesis de que los lipoperóxidos ejercen un efecto proinflamatorio en el conducto pilosebáceo. Asimismo, los lipoperóxidos producen leucotrieno B₄, que es un potente quimioatraventante que puede reclutar neutrófilos y macrófagos y estimular la producción de citocinas proinflamatorias^{11,37,39}.

Papakonstantinou *et al.*⁴⁰ publicaron un trabajo sobre el papel de las MMP en el acné. Estas enzimas, que incluyen colagenasas, gelatinasas, estromelisininas y matrilisinas, tienen un papel destacado tanto en la remodelación inflamatoria de la matriz, como en los trastornos de la proliferación de la piel. El sebo incluye varias MMP que podrían originarse en los queratinocitos y sebocitos.

Una mejor comprensión del desarrollo del acné a nivel molecular sugiere que es una enfermedad que involucra el sistema inmunológico innato y el adaptativo, así como eventos inflamatorios. Por lo tanto, es necesario un tratamiento dirigido a la activación del sistema inmunológico y de las diferentes vías inflamatorias. La discusión completa de cómo trabajan los agentes antiacné en el nivel molecular está más allá del alcance de este texto; sin embargo, la investigación indica que muchos de los agentes que actualmente se utilizan para tratar el acné tienen efectos sobre receptores celulares, mediadores inflamatorios y otros objetivos moleculares.

Los avances en la comprensión de la intrincada red de procesos y mecanismos moleculares involucrados en la fisiopatología del acné pueden conducirnos a la determinación de nuevos objetivos terapéuticos y, por lo tanto, a la elaboración de nuevas alternativas de tratamiento.

Tratamiento tópico del acné

El arsenal terapéutico para el manejo tópico del acné cuenta con diferentes alternativas que pueden usarse como monoterapia o en combinación, según la extensión y el compromiso del paciente con acné. Entre los medicamentos disponibles para administración tópica, encontramos principalmente retinoides y antimicrobianos.

Retinoides tópicos

Los retinoides tópicos pueden considerarse para el manejo de todos los casos de acné. Los más usados son la tretinoína, el adapaleno y el tazaroteno, y sus beneficios en el tratamiento del acné se derivan principalmente de las siguientes funciones:

- Inhibición de la formación y del número de comedones (anticomedogénicos).
- Eliminación de comedones maduros abiertos y cerrados (comedolíticos).
- Inhibición de mediadores inflamatorios y, por lo tanto, de la cascada que da lugar a la migración de las células inflamatorias.
- El adapaleno ha demostrado tener una mayor acción antiinflamatoria dentro de este grupo de medicamentos; inhibe la acción del factor de transcripción AP-1 y bloquea los receptores toll-like 2 con la consecuente disminución en la liberación de citocinas proinflamatorias.
- Son facilitadores de la penetración de otros medicamentos tópicos.
- Disminuyen los ácidos grasos libres en los microcomedones.

La tretinoína se encuentra disponible en crema, en concentraciones al 0,025%, 0,05% y 0,1%; en gel,

al 0,025% y al 0,05%, y en solución, al 0,05% y al 0,1%. Entre los efectos indeseables se han reportado el eritema, la descamación y la fotosensibilización, además de casos de desencadenamiento de acné pustuloso al inicio del tratamiento.

El adapaleno se presenta en concentraciones al 0,1% en crema y gel, y al 0,3% en gel. Los efectos secundarios reportados se limitan a la irritación con eritema y descamación.

La presentación comercial del tazaroteno incluye concentraciones al 0,05% y al 0,1%. Si bien no se han reportado efectos secundarios diferentes a la irritación local con su utilización, el tazaroteno es el más irritante de los retinoides tópicos.

Antimicrobianos tópicos

Los antimicrobianos tópicos se han usado en el acné por más de 30 años y su mayor ventaja radica en su bajo poder irritante. En el grupo se encuentran la eritromicina, la clindamicina y el peróxido de benzoilo.

La eritromicina es un antibiótico macrólido que se une a los ribosomas de las bacterias, bloqueando las reacciones de traspeptidación y translocación, con la consecuente inhibición de la síntesis de proteínas dependientes del ARN.

La eritromicina base, en forma tópica y en solución o en gel al 2% o al 4%, presenta eficacia moderada contra *P. acnes*. No es sensibilizante en forma tópica, pero puede producir eritema, descamación, ardor y resequedad. El desarrollo de fórmulas combinadas con peróxido de benzoilo y retinoides, aumenta su tolerancia y eficacia, además de disminuir el riesgo de resistencia bacteriana.

La clindamicina es un derivado semisintético de la lincomicina. Inhibe la síntesis de proteínas por su acción sobre la subunidad 50S del ribosoma bacteriano. Se presenta en gel o en loción en concentraciones al 1% y en productos con combinaciones fijas. Entre sus efectos colaterales están el eritema y la resequedad de la piel.

El peróxido de benzoilo es un agente predominantemente bacteriostático y, posiblemente, bactericida que ha demostrado, además, una acción comedolítica. Su acción antimicrobiana se desprende de la degradación de las proteínas bacterianas por la liberación de radicales libres.

Su efecto indeseable más frecuente es la decoloración de la ropa y del pelo. En algunos pacientes provoca resequedad e irritación, que dependen de la dosis y se pueden minimizar usando concentraciones más bajas. Se presenta en solución, gel, crema y gel de lavado, en concentraciones variables entre 2,5% y 10%.

Debe tenerse en cuenta que, dado el carácter multifactorial de la fisiopatología del acné, es necesario realizar un abordaje terapéutico que permita ofrecer al paciente una solución integral con un adecuado perfil de riesgo.

beneficio. En este sentido, existen diferentes alternativas terapéuticas tópicas para el acné que pueden utilizarse como monoterapia o en combinación con otras preparaciones tópicas, e incluso orales, según sea la extensión de la enfermedad.

Existe información creciente que sustenta el uso de esquemas que combinan retinoides tópicos con agentes antimicrobianos como la primera línea de tratamiento para la mayoría de los casos de acné, debido a que este abordaje permite controlar múltiples factores fisiopatológicos de la enfermedad, tratándose de pacientes con lesiones inflamatorias y no inflamatorias¹.

Recomendaciones con respecto al tratamiento tópico del acné

El nivel I de evidencia sustenta la combinación de un retinóide tópico más un agente antimicrobiano como la conducta inicial más recomendada para casi todos los pacientes con acné, porque actúa sobre tres de los cuatro aspectos fisiopatológicos actualmente aceptados para esta enfermedad (TABLA 4). Los retinoides son anticomodégenos y comedolíticos, y han demostrado un efecto antiinflamatorio. El peróxido de benzoilo, por su parte, es antimicrobiano con algunos efectos queratolíticos y minimiza el riesgo de resistencia bacteriana. Por su parte, los antibióticos tópicos tienen efecto antiinflamatorio y antimicrobiano^{41,42}.

Las combinaciones fijas de antimicrobianos y retinoides están indicadas en aquellos pacientes con acné leve a moderado. De hecho, el adapaleno ha demostrado ser el retinóide mejor tolerado¹. Actualmente, existen hallazgos que sustentan el uso de retinoides, como el adapaleno y la tretinoína, asociados a un agente antimicrobiano tópico. Frente a esta recomendación, el grupo llegó al consenso que debe limitarse la duración del antibiótico tópico, incluso al usarlo en combinación con retinoides, a menos que se use peróxido de benzoilo (nivel de evidencia V).

Por otro lado, no se recomienda el uso del antibiótico tópico como monoterapia. Con un nivel de evidencia III, se recomienda el uso de tretinoína en gel al 0,025% más clindamicina en gel al 1%, al haberse demostrado que es superior a la tretinoína sola y significativamente superior al antibiótico como monoterapia^{43,44}. De la misma manera, y con un nivel II de evidencia, se recomienda la combinación de adapaleno en gel al 0,1% y de clindamicina en gel al 1% en pacientes con acné leve a moderado⁴⁵.

En los casos con mayor compromiso inflamatorio, en pacientes con acné moderado a medianamente extenso, se recomienda el uso de retinoides, como el adapaleno, la tretinoína o el tazaroteno, asociados a un antibiótico oral.

Actualmente, el adapaleno es el único retinóide tó-

Recomendaciones para el uso de tratamiento tópico para el acné

1. La combinación de un retinóide tópico más un agente antimicrobiano es la conducta inicial más recomendada para la mayoría de los pacientes con acné (nivel de evidencia I).
2. Los retinoides, como el adapaleno y la tretinoína, pueden utilizarse en combinación con un agente antimicrobiano tópico para el manejo del acné (nivel de evidencia II).
3. La combinación de tretinoína y clindamicina tópica puede utilizarse para el acné (nivel de evidencia III).
4. La combinación de adapaleno al 0,1% y clindamicina tópica es efectiva igualmente en el manejo del acné (nivel de evidencia II).
5. Para pacientes con acné leve a moderado, se recomienda la combinación fija de adapaleno al 0,1% con peróxido de benzoilo (nivel de evidencia I).

TABLA 4. Recomendaciones para el uso de tratamiento tópico para el acné.

pico formulado en combinación fija con peróxido de benzoilo. Se han visto excelentes resultados para recomendar el uso de esta combinación para los pacientes con acné leve a moderado. En diversos estudios la combinación demostró una eficacia superior en cuanto a la mejoría de las lesiones inflamatorias y no inflamatorias, al compararse con cualquiera de sus dos componentes en monoterapia^{46,47,48}.

El uso de adapaleno asociado a la combinación antibiótico-peróxido de benzoilo se recomienda bajo un nivel III de evidencia por su importante reducción en el número de lesiones. La recomendación se desprende de los estudios realizados con la asociación del retinóide y la combinación de clindamicina y peróxido de benzoilo, que demostraron una reducción significativamente mayor en el número de las lesiones, en los pacientes tratados con la asociación, en comparación con aquellos tratados con la combinación sin el adapaleno o con el adapaleno como monoterapia⁴⁹.

Por su parte, se recomienda el uso de tazaroteno asociado a la combinación antibiótico-peróxido de benzoilo, con un nivel de evidencia II^{50,51}. Finalmente, el uso de la tretinoína asociada a la combinación de antibiótico-peróxido de benzoilo se recomienda con un nivel de

evidencia III. Particularmente, la tretinoína en gel al 0,025% ha sido estudiada en combinación con la asociación clindamicina-peróxido de benzoilo, siendo eficaz en la reducción del número de lesiones, si bien la triple combinación se asoció con más efectos secundarios⁵².

Resistencia bacteriana

La resistencia bacteriana es un problema creciente de salud pública a nivel mundial y es, sin duda alguna, consecuencia del uso inapropiado e, incluso, apropiado de los antibióticos^{53,54}. Por otro lado, los antibióticos tópicos y orales son ampliamente utilizados para el acné. Por esta razón, el Grupo de Estudio considera imperativo hacer explícitas en este documento las recomendaciones para un uso más racional de estos medicamentos, haciendo énfasis en la necesidad de limitar su uso, en términos de frecuencia y duración.

En Europa, al menos, 50% de los pacientes está colonizado por cepas de *P. acnes* resistentes a la clindamicina y la eritromicina, con 20% de resistencia documentada frente a las ciclinas en general. Igualmente, en los Estados Unidos la resistencia es cada vez mayor. Actualmente, no hay datos publicados en los países de América Latina.

La resistencia se desarrolla en respuesta a los antibióticos recibidos y el tiempo que se requiere para desarrollarla es variable. Sin embargo, existe claridad con respecto al aumento en el riesgo de desarrollo de resistencia cuando los esquemas terapéuticos son más prolongados.

Por otro lado, la administración de antibióticos en dosis altas reduce las cepas sensibles, lo que permite el crecimiento de cepas resistentes *in situ*. Sin embargo, dependiendo del mecanismo de resistencia, las dosis bajas de antibióticos pueden inducir resistencia *de novo* en otras bacterias comensales presentes, de forma mucho más rápida que en *P. acnes*. Por esta razón, no se recomienda la instauración de tratamientos antibióticos prolongados con esquemas bajos de dosificación. Por otro lado, se ha demostrado que las cepas resistentes a antibióticos pueden transmitirse entre individuos⁵⁵.

El agente de elección para reducir el número de bacterias resistentes es el peróxido de benzoilo. Disminuye la población de *P. acnes* hasta en el 99% o más, actuando en el área tratada y logrando su efecto desde el segundo día de tratamiento. Algunos autores sugieren iniciar el peróxido de benzoilo cinco días antes del tratamiento antibiótico oral, para disminuir la resistencia de *P. acnes*⁵⁶.

El acetato de cinc es otro agente antibacteriano de amplio espectro que actúa sobre las cepas sensibles y resistentes de *P. acnes* pero que, a diferencia del peróxido de benzoilo, es bacteriostático⁵⁷.

Recomendaciones para limitar la resistencia bacteriana en el tratamiento del acné

1. Los antibióticos pueden usarse en el manejo del acné leve, mientras se combinen con peróxido de benzoilo. Los antibióticos tópicos también pueden combinarse con retinoides tópicos, pero deben utilizarse por tiempo limitado..
2. No deben utilizarse antibióticos tópicos ni orales como monoterapia para el tratamiento inicial, ni como terapia de mantenimiento.
3. Siempre que se requiera el uso prolongado de antibióticos tópicos, se recomienda la asociación de peróxido de benzoilo.
4. Se recomienda iniciar el tratamiento con la combinación de un retinóide tópico y un antimicrobiano tópico u oral.
5. Se recomienda la formulación simultánea de productos que contengan peróxido de benzoilo o utilizarlo en forma de limpiador.
6. Puede utilizarse el peróxido de benzoilo por períodos de siete días entre ciclos de tratamiento con antibióticos.

TABLA 5. Recomendaciones para limitar la resistencia bacteriana en el tratamiento del acné

Los aspectos generales para desarrollar resistencia a los antibióticos sistémicos son:

- Tratamientos largos, especialmente mayores de 12 semanas.
- Historia de múltiples tratamientos con antibióticos, especialmente el uso secuencial de agentes relacionados.
- Convivir con pacientes con acné tratados con antibióticos.
- Irregularidad en la administración del tratamiento⁵⁸.

Tratamiento sistémico del acné

ANTIBIÓTICOS

La administración de antibióticos sistémicos en el acné se indica en las formas moderadas a extensas, en el acné inflamatorio resistente al tratamiento tópico, en la enfermedad con compromiso del tronco y en las pieles muy oleosas. Este último aspecto es importante al momento

de la prescripción de un antibiótico, toda vez que se ha visto que en las pieles con mucha excreción de sebo la respuesta terapéutica es menor. Este fenómeno es atribuible al hecho de que la concentración del antibiótico se ve reducida al diluirse en la secreción lipídica, lo que indicaría una mayor dosis en este tipo de paciente. En esta situación, además, se debe considerar el inicio de isotretinoína oral⁵⁹.

El mayor problema con el tratamiento antibiótico es la resistencia, la cual ha demostrado ir en aumento y se ha visto con todos los antibióticos, y es más frecuente con la eritromicina⁶⁰.

Los mecanismos mediante los cuales los antibióticos ejercen su actividad antibacteriana en el acné son diversos. Las ciclinas, los macrólidos y la clindamicina inhiben la síntesis de proteínas bacterianas; el trimetoprim-sulfametoaxasol interfiere con el metabolismo de los folatos bacterianos, y las quinolonas inhiben la girasa bacteriana de ADN.

Sin embargo, la acción antibacteriana de los antibióticos no es la única propiedad que les confiere valor en el manejo del acné. Se ha demostrado que estos medicamentos tienen la capacidad de disminuir las lipasas bacterianas de *P. acnes* y poseen efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios por inhibición directa, dependiente de la dosis, de la mitosis de los linfocitos. Además, inhiben la fagocitosis y disminuyen la secreción de citocinas proinflamatorias, como el FNT- α y las interleucinas 1 y 6 (IL-1, IL-6) al mismo tiempo que promueven la secreción de citocinas antiinflamatorias como la interleucina 10 (IL-10). De manera más específica, las ciclinas pueden modificar la vía del complemento mediante la disminución de la actividad del factor C3^{61,62,63}.

CICLINAS

Las ciclinas deben usarse como la primera línea de los antibióticos orales para el manejo del acné pápulo-pustuloso moderado a extenso. Existen tetraciclinas de primera y segunda generación. En el primer grupo podemos contar con las tetraciclinas HCL, las oxitetraciclinas, la minociclina y la doxiciclina. Por otro lado, la limeciclina es una tetraciclina de segunda generación. En términos generales, tanto la minociclina como la doxiciclina y la limeciclina, ofrecen comodidad para su dosificación gracias a su administración una vez al día y una asociación menor a efectos gastrointestinales⁶⁴. Varios estudios han comparado las ciclinas de primera y segunda generación, sin encontrar una diferencia significativa en cuanto a su eficacia⁶⁵.

El uso de tetraciclinas se recomienda para el tratamiento del acné con un nivel de evidencia I. Por otro lado, se ha demostrado que su eficacia clínica y la rapidez en la respuesta al tratamiento con este grupo de antibióticos,

se pueden mejorar al combinarse con retinoides tópicos⁶⁶.

En niños menores de 12 años, el uso de estos antibióticos está contraindicado por la inhibición del crecimiento esquelético y la alteración de los dientes en formación. Igualmente, se contraindica su uso en mujeres embarazadas por el alto riesgo de teratogenicidad⁶⁷.

A continuación se describen algunos aspectos relacionados con cada una de ellas.

Doxiciclina

Su mecanismo de acción, al igual que el de todas las tetraciclinas, se basa en la actividad antimicrobiana, al reducir la concentración de lipasa de *P. acnes* y disminuir los niveles de ácidos grasos en el folículo. Regula, además, la respuesta inflamatoria del huésped, mediante la inhibición de múltiples proteinasas y citocinas, incluyendo la MMP-8, la MMP-13, la MMP-9, la interleucina 1 β y el FNT- α ⁶⁸.

Dosis: la dosis recomendada de doxiciclina es de 100 mg al día pues su gran liposolubilidad favorece la biodisponibilidad en la unidad pilo-sebácea. Actualmente, en varios países hay disponibilidad de minidosis de doxiciclina (con presentaciones de 50 mg) que reducen algunos efectos secundarios, en especial la fotosensibilidad, pero consiguiendo el efecto terapéutico deseado.

Efectos secundarios: se han reportado algunas reacciones de fotosensibilidad con dosis superiores a 100 mg al día. La administración con las comidas y suficiente agua, disminuye los efectos gastrointestinales indeseables⁶⁹.

Los efectos indeseables más importantes de la doxiciclina son los trastornos gastrointestinales, especialmente la esofagitis erosiva que se produce al tomar la dosis con el estómago vacío y poca agua, especialmente en la noche. Los principales informes sobre fotosensibilidad se han asociado al uso de doxiciclina y consisten en foto-onicólisis, hiperpigmentación y eritema posinflamatorio; este última depende de la dosis, del tipo de piel y de la intensidad de la luz ultravioleta⁶⁹.

Muchos de los casos de reacciones medicamentosas sistémicas con eosinofilia (*Drug Rash with Eosinophilic Systemic Syndrome, DRESS*) son atribuidos a la minociclina, pero recientemente se han publicado tres casos asociados a la doxiciclina⁷⁰.

Minociclina

Por sus características farmacocinéticas, la minociclina es la ciclina más efectiva para el acné. Es efectiva en el acné vulgar moderado, pero no se debe recomendar como la primera alternativa terapéutica por el riesgo de efectos secundarios graves que, aunque raros, pueden presentarse⁷¹.

Dosis: la dosis recomendada en la mayoría de los estudios es de 100 mg al día, la cual es la mitad de la dosis recomendada en otras indicaciones terapéuticas, aunque puede incrementarse incluso a 200 mg al día, si fuera necesario⁷².

Es más hepatotóxica que otras tetraciclinas, debido a que su metabolismo ocurre principalmente en el hígado, a diferencia de la eliminación por vía renal descrita para el resto de ellas. Esto le da la posibilidad de formar metabolitos reactivos que pueden servir como antígenos para iniciar una reacción autoinmunitaria. Antes de iniciar el tratamiento con minociclina, se deben solicitar exámenes de eritrosedimentación, anticuerpos antinucleares (ANA) y pruebas hepáticas, y hacer controles periódicos de los mismos⁷³.

En el 2006, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó la presentación de tabletas de minociclina de liberación retardada en dosis diarias de 1 mg/kg con actividad antimicrobiana en el acné moderado a extenso, para pacientes mayores de 12 años. Esta dosis es antimicrobiana, a diferencia de la doxiciclina que, a dosis de 40 mg, sólo posee actividad antiinflamatoria, con efectos secundarios leves.

Su principal efecto secundario se presenta en el sistema vestibular, pero es mucho más leve que con las otras presentaciones. Además, se han reportado cefalea, prurito, diarrea, sordera y fatiga en los primeros cinco días de tratamiento^{74,75}.

Las presentaciones disponibles de minociclina son las siguientes:

- Minociclina de liberación inmediata: 50 a 100 mg, una o dos veces al día.
- Minociclina de liberación retardada: 1 mg/kg al día (45 a 135 mg al día)⁷⁶.

Efectos secundarios: la minociclina produce importantes efectos secundarios que no son frecuentes, pero que, debido a su seriedad, deben ser tenidos en cuenta en el momento de orientar la prescripción. Entre ellos están: el síndrome de tipo lupus (*lupus-like*), hasta 8,5 veces más frecuente que con las otras tetraciclinas y que aumenta, al igual que la pigmentación, con la dosis acumulada; hepatitis autoinmunitaria, artritis, tiroiditis y poliarteritis nudosa; fotosensibilidad, foto-onicólisis, coloración de los dientes y síndrome de Stevens-Johnson.

También se han reportado casos de disfunción hepática grave, incluyendo la muerte a las pocas semanas de comenzar el tratamiento. Las hepatitis autoinmunitarias se presentan después de tratamientos de más de un año, especialmente en mujeres y, generalmente, se asocian con los síntomas del síndrome de tipo lupus (*lupus-like*)⁷⁵⁻⁷⁷.

Igualmente, se han descrito reacciones de hipersensibilidad, como neumonitis, eosinofilia, síndrome similar a

la enfermedad del suero, síntomas sistémicos (DRESS), artritis, vasculitis y hepatitis.

La eficacia de la minociclina en el tratamiento del acné vulgar moderado está demostrada por diferentes estudios clínicos multicéntricos y de asignación aleatoria y en revisiones sistemáticas, en los que se muestra una respuesta más temprana de las lesiones inflamatorias al finalizar la cuarta semana, cuando se compara con la oxitetraciclina; sin embargo, al final del tratamiento la respuesta es igual para ambos medicamentos. Lo mismo ocurre cuando se compara la minociclina con la limeciclina; por lo tanto, no hay pruebas suficientes para justificar la minociclina como la primera línea de tratamiento, dada la diferencia en precio y la controversia que todavía existe sobre su seguridad⁷⁷.

Limeciclina

Es una metilenilisina de tetraciclina obtenida de la reacción química entre la tetraciclina y la lisina en presencia de formaldehído. Además de su efecto antibacteriano, la limeciclina tiene un efecto antiinflamatorio que ejerce por medio de su acción antilipasa, al inhibir las respuestas de proliferación de los linfocitos y la quimiotaxis de los neutrófilos, la fagocitosis y la conversión de C3 a sus productos activos, una vez activada la cascada del complemento.

Dosis: la dosis recomendada para el tratamiento del acné es de 300 mg al día, durante 12 semanas. Este profármaco se degrada con rapidez en el tubo digestivo para su conversión a tetraciclina. Se recomienda el tratamiento por períodos de tres meses para evitar el riesgo de resistencia bacteriana. Además, el uso concomitante con tratamiento conjunto que incluyan retinoides tópicos y peróxido de benzoilo, aumenta su eficacia.

Contraindicaciones: la limeciclina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a las tetraciclinas y, debido a su excreción renal, debe evitarse el uso en casos de insuficiencia renal, así como en otros trastornos renales o hepáticos graves. También, se ha asociado a casos de hipertensión intracraneal.

Recomendaciones para el uso de las ciclinas en acné

1. Las dosis deben mantenerse durante las 12 semanas.
2. No se debe usar minociclina por sus efectos secundarios potencialmente graves.
3. Se deben ingerir con abundante agua y de preferencia con el estómago vacío.

Trimetoprim-sulfametoxasol

El trimetoprim-sulfametoxasol puede utilizarse para el tratamiento del acné (nivel de evidencia I)^{60,62}. Se usa en casos de acné nódulo-quístico, cuando no se puede dar isotretinoína oral o cuando se ha probado que hay falla terapéutica con los otros antibióticos.

En cuanto a los efectos indeseables de este antibiótico, se ha asociado con reacciones cutáneas graves como la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson, que se puede presentar en los primeros dos meses del inicio del tratamiento. También pueden producir reacciones hematológicas, como agranulocitosis, trombocitopenia y pancitopenia, que si bien son infrecuentes, se asocian generalmente al empleo de dosis más altas de las convencionales y al uso en pacientes con historia de deficiencias de ácido fólico⁷⁸⁻⁸⁰.

La asociación de 160 mg de trimetoprim y 800 de sulfametoxazol se considera la tercera línea terapéutica en el manejo del acné y se recomienda una dosis de dos tabletas al día.

Consideraciones generales para el inicio de antibióticos sistémicos en pacientes con acné

Nivel de evidencia V

1. Antes de iniciar el tratamiento, es fundamental realizar una buena historia clínica detallada, registrando el antecedente de tratamiento antibiótico para acné, hepatitis o insuficiencia renal.
2. Es importante que, al iniciar la administración de antibióticos sistémicos para el acné, se instaure simultáneamente un buen esquema de tratamiento tópico, especialmente con retinoides y peróxido de benzoilo.
3. Se debe evaluar al paciente a las 6 u 8 semanas con un máximo de 12 semanas, para determinar la respuesta, el grado de satisfacción, la tolerabilidad y los efectos secundarios.
4. No existen recomendaciones generales en cuanto a exámenes previos al iniciar el tratamiento. Puede ser recomendable realizar un cuadro hemático inicial, con recuento de plaquetas y control periódico, pero, especialmente, en los pacientes tratados con trimetoprim-sulfametoxasol.
5. Debe evitarse el uso de trimetoprim-sulfametoxasol en pacientes con deficiencia de folatos o hematopoyesis megaloblástica.

TABLA 6. Consideraciones generales para el inicio de antibióticos sistémicos en pacientes con acné

Recomendaciones para el uso de antibióticos orales en el tratamiento del acné

1. Los antibióticos orales están indicados para el manejo del acné en los siguientes casos (Nivel de evidencia I):
 - Acné moderado a extenso.
 - Acné inflamatorio resistente al tratamiento tópico.
 - Acné con compromiso del tronco.
2. Para limitar el riesgo de resistencia bacteriana con antibióticos orales, se recomienda (nivel de evidencia V):
 - Combinar con retinoide tópico cuando se decida iniciar antibiótico tópico o sistémico.
 - No usar antibióticos orales por períodos menores de 8 semanas ni mayores de 12 semanas.
 - A sociar peróxido de benzoilo, siempre que se decida iniciar un antibiótico sistémico.
 - No usar antibióticos orales como monoterapia.
 - No utilizar los antibióticos orales como tratamiento de mantenimiento.
3. Para el tratamiento del acné se recomienda el uso de tetraciclinas (nivel de evidencia I)
4. Las tetraciclinas más eficaces son la minociclina y la doxiciclina, y hay pruebas de la superioridad de la minociclina frente a la doxiciclina en la reducción de *P. acnes* (nivel de evidencia II).
5. Las tetraciclinas están contraindicadas en niños menores de 12 años y en mujeres embarazadas (nivel de evidencia V).
6. Se recomienda el uso de eritromicina para el manejo de pacientes con acné que no pueden recibir tetraciclinas (nivel de evidencia I).
7. El uso de trimetoprim-sulfameotoxasol se recomienda en casos de acné resistente al tratamiento con antibióticos convencionales (nivel de evidencia I).
8. El uso de trimetoprim-sulfametoxasol se recomienda en casos de acné nódulo-quístico, cuando esté contraindicado el uso de isotretinoína oral (nivel de evidencia III).
9. Para el tratamiento del acné extenso y del acné fulminans, se recomienda el uso de dapsona (nivel de evidencia III).

TABLA 7. Recomendaciones para el uso de antibióticos orales en el tratamiento del acné.

Dapsona

Se desconoce su mecanismo de acción en el tratamiento del acné, pero, posiblemente, actúa inhibiendo la migración de células inflamatorias a la piel por medio de sus efectos en el sistema de mieloperoxidasas intracitoplasmáticas de las células inflamatorias. No se recomienda su uso en recién nacidos ni en mujeres embarazadas, por la posibilidad de producir anemia y hemólisis en los pacientes con deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)⁸¹. Su mecanismo de acción antimicrobiana es similar al de las sulfonamidas, inhibiendo la síntesis del ácido dihidrofólico⁸².

Además, la dapsona tiene acción antiinflamatoria, sobre todo en dermatosis con acumulación de neutrófilos, e interfiere en la migración quimiotáctica de estas células.^{83,84}

La dapsona puede alterar los mecanismos efectores

antinflamatorios por múltiples vías, sin tener influencia sobre el proceso patogénico inicial. Un factor primordial es la disminución de prostaglandinas y leucotrienos, que lleva a una disminución de los efectos inflamatorios. Esto explica el por qué la dapsona es efectiva en el tratamiento de gran variedad de enfermedades dermatológicas que tienen diferentes causas.⁸⁵

Se sabe que la dapsona puede inducir agranulocitosis y que, comparada con medicamentos similares, tiene un patrón de riesgo único.⁸⁸ El metabolismo de la dapsona por medio del citocromo P-450 a hidroxilaminas, es el responsable de algunos efectos colaterales, como metahemoglobinemía, hemólisis y agranulocitosis fatal, aunque no está claro el mecanismo mediante el cual las hidroxilaminas producen dichos efectos.⁸⁶

Entre las indicaciones de la dapsona están el acné nódulo-quístico y el acné fulminans, que no puedan tratarse

con isotretinoína. Se recomienda una dosis de 100 mg por día durante tres meses.^{97,98}

Isotretinoína oral

Consideraciones generales La isotretinoína es un retinóide oral que fue lanzado al mercado en 1982, revolucionando el tratamiento del acné extenso. Recientemente se ha discutido la indicación real de la molécula en el algoritmo terapéutico de la enfermedad, como consecuencia de una tendencia cada vez mayor a su utilización para casi todas las formas de acné⁹⁰⁻⁹⁴. Sin embargo, el acné extenso es, hasta el momento, la única indicación con soporte en la literatura.

Se considera acné extenso aquel de presentación nódulo-quística o *conglobata*, pero la gravedad también se puede determinar por la extensión, el sitio afectado y la cantidad de lesiones. La afectación psicológica a causa de la enfermedad es también un criterio de seriedad, así como las fallas ante los tratamientos convencionales⁹⁵⁻⁹⁸. En este sentido, es importante aclarar que no puede considerarse una falla terapéutica antes de, al menos, seis meses de tratamiento conjunto en aquellos casos moderados a extensos^{99,100}. El acné tardío en mujeres y el acné dismórfico también constituyen indicación de manejo con isotretinoína oral¹⁰¹⁻¹⁰⁷.

Según el consenso del grupo, se recomienda el uso juicioso de la isotretinoína oral, dado que, según los reportes de otros países, un aumento leve en las tasas de su utilización representa una carga importante para el sistema de salud y un riesgo por su teratogenicidad¹⁰⁸. Se destaca la responsabilidad del dermatólogo en el mantenimiento de la viabilidad del mismo.

Tasas de recaída En general, 95% de los pacientes que presentan recaídas, lo hacen antes del tercer año luego de su suspensión. Se calcula que, luego de cuatro meses de suspendido el tratamiento completo con isotretinoína, la tasa de recaídas es de 5%. Al cabo de un año, este porcentaje puede alcanzar el 10% y después de 5 años, entre 40% y 60% de los pacientes habrá recaído, si no se emplea un tratamiento de mantenimiento¹⁰⁹⁻¹¹¹. Entre los pacientes con un mayor riesgo de recaídas se pueden contar aquellos con lesiones extensas en el tronco, y aquellos con inicio de la enfermedad antes de los 20 años –y, en particular, antes de los 16 años– que hayan requerido manejo con isotretinoína oral¹¹²⁻¹¹⁴.

Dosificación y tiempo de tratamiento

Para evitar posibles efectos secundarios relacionados con la dosis, se recomienda iniciar con 0,5 mg/kg con un ajuste de la dosis durante el tratamiento para optimizar el efecto terapéutico. Esta dosis reemplaza la recomendación de dosis de inicio de 0,5 a 1,0 mg/kg por día¹¹⁵.

Recomendaciones para el monitoreo del paciente en tratamiento con isotretinoína oral

Nivel de evidencia V

1. Perfil lipídico

- Debe realizarse antes de iniciar el tratamiento y repetirse a las 4 y 8 semanas.
- Si es normal, debe repetirse a las 4 y a las 8 semanas.
- Si hay alguna elevación, debe repetirse mensualmente.
- Si hay elevación del colesterol (<300 mg/dl) o elevación de los triglicéridos (<400 mg/dl) debe indicarse dieta y ejercicio. Si no hay mejoría, se indican hipolipemiantes orales.
- Si la elevación supera los niveles mencionados, debe suspenderse el tratamiento.
- Si los valores son normales a las 8 semanas, se continúa evaluando cada 3 meses.

2. Pruebas de función hepática

- Deben practicarse antes de iniciar el tratamiento y repetirse a las 4 y 8 semanas.
- En caso de elevación, no debe iniciarse el tratamiento antes de conocerse las causas.
- Luego del inicio del tratamiento, deben repetirse las pruebas mensualmente.
- Si hay elevaciones superiores a dos veces los valores normales, debe suspenderse el tratamiento.
- Si los valores son normales a las 8 semanas, se debe continuar con la evaluación cada 3 meses.

3. Cuadro hemático

- Debe practicarse antes de iniciar el tratamiento.
- Si hay hallazgos anormales, debe investigarse la causa antes de iniciar el tratamiento y hacer una evaluación mensual.
- Si los valores iniciales son normales, se debe continuar con la evaluación sólo si se sospecha alguna anormalidad.

TABLA 8. Recomendaciones para el seguimiento del paciente en tratamiento con isotretinoína oral.

En general, se recomienda que el tratamiento se continúe hasta lograr dosis totales de 120 a 150 mg/kg, con lo que se reducen los riesgos de recaídas posteriores. Las dosis mayores de 150 mg/kg no generan un beneficio terapéutico adicional según la experiencia acumulada; sin embargo, algunos autores plantean el uso de dosis

Recomendaciones para la anticoncepción en mujeres en edad fértil candidatas para el tratamiento con isotretinoína oral

Nivel de evidencia V

1. Debe indicarse el uso de un método de barrera asociado con un método hormonal
2. La anticoncepción debe instaurarse, al menos, un mes antes del inicio del tratamiento.
3. La anticoncepción debe mantenerse hasta un mes después de la suspensión o terminación del tratamiento.
4. La primera dosis de isotretinoína debe administrarse el primer día de la menstruación.
5. No debe iniciarse la isotretinoína oral sin haberse obtenido una prueba negativa de embarazo.

TABLA 9. Recomendaciones para la anticoncepción en mujeres en edad fértil candidatas para el tratamiento con isotretinoína oral.

de hasta 200 mg/kg en ciertas circunstancias, como en aquellos pacientes que no logran la resolución completa de las lesiones al alcanzar la dosis de 150 mg/kg¹¹⁶.

Estudios recientes demuestran que los pacientes con acné pueden beneficiarse con dosis bajas e intermitentes de isotretinoína. Las dosis entre 0,15 mg/kg y 0,40 mg/kg han sido reportadas como efectivas con una baja incidencia de efectos secundarios¹¹⁷.

Strauss *et al.* encontraron que las dosis diarias de 0,4 mg/kg de isotretinoína “micronizada” eran efectivas en los pacientes con acné nodular extenso recalcitrante, con bajo riesgo de alteraciones mucocutáneas e hipertrigliceridemia, en comparación con aquellos que recibían dosis estándar de isotretinoína¹¹⁸.

Para minimizar los posibles efectos colaterales y, en especial, la reactivación inflamatoria, la mayoría de los autores coincide con un inicio de dosis de 0,5 mg/kg por día, e incrementar la dosis en forma progresiva y según la tolerabilidad, hasta llegar a la dosis diaria de 1 mg/kg por un lapso de 16 a 20 semanas de tratamiento⁹⁷.

En general, con los esquemas clásicos con dosis totales de 120 a 150 mg/kg se obtienen mejorías del 85%. Además, se calcula que el 15% de los pacientes no presentará una remisión completa. Del 20% al 40% experimentará recaídas, que en 78% de los casos se producen en los primeros 18 meses de suspendido el tratamiento y en 18%, entre los 18 y los 36 meses siguientes¹¹⁹.

Los factores que contribuyen a la necesidad de es-

Recomendaciones para el uso de isotretinoína oral en pacientes con acné

1. Se recomienda el uso de isotretinoína oral para pacientes con acné nodular extenso (nivel de evidencia I).
2. También puede recomendarse su uso en pacientes con acné menos extenso resistente a otros esquemas de tratamiento, o en el momento en el que el acné produce cicatrices físicas o psicológicas (nivel de evidencia V).
3. Antes de iniciar el tratamiento, se recomienda educar al paciente con respecto al riesgo, frecuencia y manejo de los posibles efectos secundarios (nivel de evidencia V).
4. Debido a los potenciales efectos secundarios de la isotretinina oral, es recomendable el seguimiento con exámenes de laboratorio antes del tratamiento y durante el mismo (véase la tabla de recomendaciones).
5. Es obligatoria la observación de las recomendaciones de anticoncepción en las pacientes candidatas a tratamiento con isotretinoína oral (véase la tabla de recomendaciones).
6. Contraindicaciones absolutas del tratamiento con isotretinoína oral:
 - Incumplimiento con las recomendaciones de anticoncepción
 - Lactancia materna
 - Hipersensibilidad a sus componentes
7. Contraindicaciones relativas del tratamiento con isotretinoína oral
 - Leucopenia
 - Hipercolesterolemia o hipertrigliceridemia moderada o grave
 - Disfunción hepática
 - Niños menores de 12 años
 - Disfunción renal grave o hipotiroidismo
 - Síntomas depresivos o ideaciones suicidas
 - Pseudotumor cerebral

TABLA 10. Recomendaciones para el uso de isotretinoína oral en pacientes con acné

quemas terapéuticos más prolongados o ciclos de tratamiento repetidos, comprenden esquemas de dosis bajas menores de 0,5 mg/kg al día, la presencia de acné extenso, el compromiso extrafacial, el inicio del tratamiento a edades muy tempranas y una historia prolongada de acné¹²⁰.

Efectos secundarios Es muy importante educar al paciente con respecto a los posibles riesgos del tratamiento con isotretinoína oral, antes de iniciar el tratamiento¹²¹.

En particular, se han descrito efectos mucocutáneos indeseables, como xerosis de la piel, especialmente en palmas y plantas. Puede presentarse también una “dermatitis por retinoides”, con eritema y descamación generalizados. Sin embargo, las reacciones alérgicas a los retinoides son poco frecuentes¹²¹⁻¹²⁴.

Además, hay hallazgos controversiales con respecto a los efectos secundarios que pueden tener las dosis altas de isotretinoína oral sobre el metabolismo óseo, como resorción, principalmente en adolescentes. Por otro lado, pueden presentarse mialgias, rigidez muscular y dolor lumbar ocasional¹²⁵⁻¹²⁸.

En los ojos, el uso de isotretinoína oral puede ocasionar resequedad que se normaliza al suspender el tratamiento. Otras alteraciones menos frecuentes incluyen opacidad corneal, miopía y cataratas¹²⁹⁻¹³².

El tratamiento con isotretinoína oral debe estar encuadrado bajo un estricto seguimiento con pruebas de laboratorio. Las pruebas deben incluir determinación de los títulos de triglicéridos, colesterol, transaminasas y cuadro hemático completo^{133, 134}.

Otros efectos secundarios Se han reportado efectos psiquiátricos secundarios con el uso de la isotretinoína oral. Entre 1982 y 2002 se reportaron 3.104 casos, que incluyeron 173 casos de suicidio¹⁴². Sin embargo, no se ha podido demostrar una relación de causalidad directa entre el uso del medicamento y la aparición de depresión, psicosis o suicidio¹³⁵⁻¹³⁸. Por lo tanto, la recomendación es hacer una historia clínica cuidadosa a este respecto, advertir al paciente y sus familiares si se detectan cambios en el comportamiento, y suspender el medicamento cuando se considere necesario.

Teratogénesis Al igual que con otros retinoides sistémicos, la isotretinoína es un potente teratógeno. De acuerdo con las recomendaciones de la FDA, el medicamento está contraindicado en mujeres gestantes o con planes de embarazo, debido a los daños fetales permanentes que pueden ocurrir con su administración, independientemente de la dosis o de la edad de gestación, si bien el riesgo es mayor durante el primer trimestre^{139, 140}.

Advertencia: la teratogénesis se da con mínimas dosis y aunque el niño no tenga malformaciones aparentes, se debe hacer un seguimiento estricto por varios años, porque se han descrito anomalías de la cognición y del desarrollo, que aparecen muy posteriormente al nacimiento.

Una vez finalizado el tratamiento, un período de anticoncepción de un mes resulta suficiente para evitar exposiciones. Por otro lado, el tratamiento no produce efectos

a largo plazo sobre la fertilidad¹⁴¹. Para considerar una anticoncepción efectiva, se recomienda el inicio de la misma, al menos, un mes antes del inicio y hasta un mes después de finalizado el tratamiento. La primera dosis de isotretinoína oral debe administrarse al inicio de la menstruación y después de obtenida una prueba negativa de embarazo. Finalmente, es recomendable la anticoncepción mediante el uso concomitante de un método de barrera y uno hormonal¹⁴².

Tratamiento de mantenimiento

Como se mencionó anteriormente en este mismo documento, el acné es una enfermedad que reúne las características suficientes para ser considerada como crónica. Se trata, además, de una enfermedad en la que hasta en 40% de los casos se pueden presentar recaídas y reactivaciones. Por esta razón, una vez obtenida la mejoría, se recomienda instaurar tratamiento de mantenimiento durante 6 a 12 meses. El médico debe estar capacitado, por lo tanto, para reconocer los pacientes con alto riesgo de recaída.⁹⁷

Mantenimiento

El medicamento de elección para mantenimiento debe tener como objetivo terapéutico los microcomedones, como lesión inicial del acné. Por esta razón, el efecto queratolítico de los retinoides tópicos en monoterapia, o combinados con antibiótico o peróxido de benzoilo cuando el acné es inflamatorio, será adecuado en esta fase de tratamiento. En cuanto a los retinoides tópicos, tanto la tretinoína como los fármacos más modernos como el adapaleno y el tazaroteno, han mostrado alta tasa de efectividad, y el adapaleno es el mejor tolerado y con menos efectos irritantes locales.¹⁴³⁻¹⁴⁷

En pacientes mujeres, otros medicamentos de elección para el control del acné como tratamiento de mantenimiento, son los anovulatorios orales con antiandrógenos. Representan una excelente opción en la práctica diaria. Están indicados en mujeres con necesidad de anticoncepción, síndrome de ovario poliquístico o empeoramientos premenstruales importantes.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰

Algoritmo terapéutico para el abordaje del paciente con acné

Con el fin de sintetizar las recomendaciones terapéuticas planteadas en este documento, el grupo de estudio recomienda el siguiente algoritmo terapéutico, de acuerdo con la gravedad de la enfermedad y el patrón inflamatorio de sus lesiones (FIGURA 1).

Tratamiento del acné fulminans

El acné *fulminans* constituye una situación particular que

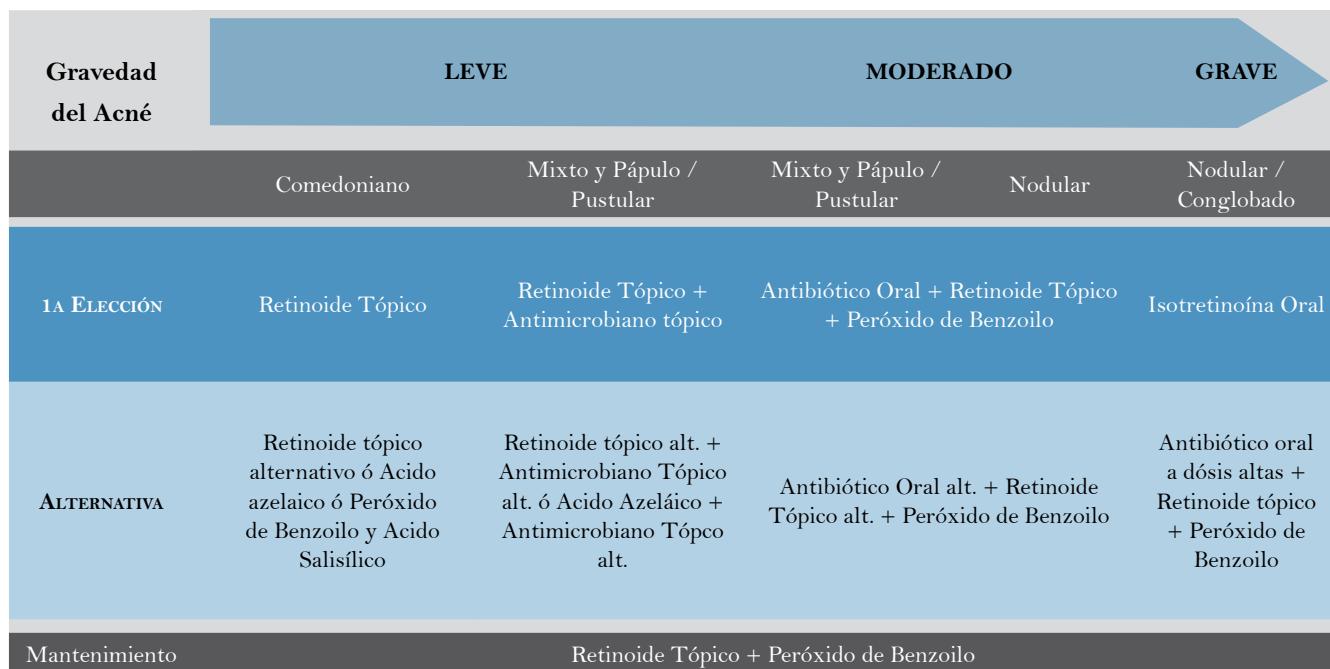


FIGURA 1. Algoritmo terapéutico para el abordaje del paciente con acné

Determinantes de mayor riesgo de recaídas en pacientes con acné

1. Pieles muy oleosas.
2. Antecedentes familiares de acné extenso.
3. Mujeres con signos de hiperandrogenismo.
4. Tratamiento crónico con medicamentos que puedan facilitar el acné:
 - Anticonvulsivos
 - Suplementos con vitamina A
 - Corticoides
5. Acné persistente después de los 20 años

TABLA 11. Determinantes de mayor riesgo de recaídas en pacientes con acné

determina la necesidad de un manejo especial. La combinación de esteroides orales e isotretinoína oral es el manejo recomendado de primera línea para esta condición. Se sugiere iniciar con prednisona en dosis diarias de 0,5 a 1 mg/kg durante dos a tres semanas, con una reducción gradual de la dosis hasta completar seis semanas de tratamiento. Por otro lado, la dosis de isotretinoína es variable. Se recomienda iniciar con una dosis diaria de 0,25 mg/kg con incremento gradual. Algunos autores recomiendan llegar hasta 1 mg/kg por día¹⁵¹. El manejo

Recomendaciones para el tratamiento de mantenimiento en acné

1. Después de alcanzar la mejoría, debe instaurarse el tratamiento de mantenimiento por 6 a 12 meses (nivel de evidencia V).
2. Se recomienda hacer el tratamiento de mantenimiento con retinoides tópicos en combinación con un antimicrobiano tópico. Se prefiere el peróxido de benzoilo para limitar el riesgo de resistencia bacteriana (nivel de evidencia II).

TABLA 12. Recomendaciones para el tratamiento de mantenimiento en acné.

con estos dos medicamentos puede iniciarse de manera simultánea, aunque algunos autores recomiendan instaurar el tratamiento con prednisona cuatro semanas antes de iniciar la isotretinoína.

Otros tratamientos recomendados para esta condición son las sulfonas, como la diamino-difenil-sulfona que, si bien son de valor limitado, pueden utilizarse en aquellos casos en los que se contraindique el manejo con isotretinoína oral. Se recomienda iniciar con dosis diarias de 100 mg, y reducir hasta 50 mg al día con la mejoría de los síntomas, manteniendo esta dosis por el tiempo que se considere necesario^{152,153}.

Recomendaciones para el manejo del acné fulminans

1. Se recomienda el tratamiento con la combinación de esteroides e isotretinoína oral (nivel de evidencia V).
2. En casos en los que el uso de la isotretinoína oral esté contraindicado, se recomienda el tratamiento con sulfonas (nivel de evidencia V).

TABLA 13. Recomendaciones para el manejo del acné fulminans

Opciones terapéuticas emergentes

Tratamiento con láser y luz

El interés por nuevas opciones terapéuticas para el manejo del acné, como los tratamientos a base de luz o láser, es creciente. Si bien aún se trata de tratamientos con sustento limitado, las investigaciones en este tema son cada vez más populares. Las investigaciones publicadas cobijan un rango amplio de tratamientos entre los cuales se cuentan la luz visible, la luz pulsada (Intense Pulsed Light, IPL), el láser fraccionado y el tratamiento fotodinámico con agentes fotosensibilizadores o sin ellos. Sin embargo, los estudios existentes a la fecha ofrecen ciertas falencias en su diseño, como la ausencia de controles o la inclusión de poblaciones de estudio muy pequeñas. Además, son escasas las comparaciones de los resultados de estos tratamientos con los obtenidos con los fármacos tradicionales¹.

En particular, la luz azul ha demostrado ser eficaz para el tratamiento del acné. Sin embargo, la eficacia es muy variable en los diferentes estudios y las tasas de recaída observadas son altas¹⁵⁴⁻¹⁵⁷. Por otro lado, se han reportado resultados positivos con el uso de láser de 1.450 nm en pacientes con acné^{158,159} mientras que los resultados observados con el láser de 585 nm han resultado contradictorios.

Sin duda alguna, el tratamiento fotodinámico con fotosensibilizadores tiene los mejores resultados dentro de este grupo de alternativas. Infortunadamente, no es posible concluir con respecto a los esquemas precisos de tratamiento ni a la metodología más aceptada, debido a la variabilidad observada en este sentido, en los diferentes estudios revisados⁶⁰⁻¹⁶⁴.

Finalmente, es claro que no sólo los hallazgos son aún limitados en relación con estas opciones terapéuticas, sino que también la experiencia, en especial en nuestro medio,

Recomendaciones para el uso de láser y luz para el acné

1. La luz azul ofrece una eficacia variable en el manejo del acné y la tasa de recaídas posterior al tratamiento es alta (nivel de evidencia IV)..
2. El uso de láser de 1.450 nm ha reportado resultados positivos en los pacientes con acné (nivel de evidencia V).
3. El tratamiento fotodinámico con fotosensibilizadores se puede usar en el manejo del acné (nivel de evidencia IV).
4. El uso concomitante de tratamiento con luz y tratamiento médico podría ser de utilidad en el manejo del acné (nivel de evidencia IV).

TABLA 14. Recomendaciones para el uso de láser y luz para el acné

es bastante escasa. El grupo de estudio ha generado un consenso con respecto a las recomendaciones para el uso de tratamientos emergentes, como los tratamientos con luz y láser, y considera que aún es necesario tener más información para poder determinar de una manera más precisa su verdadera indicación y potencial terapéutico.

Consenso del grupo

Aún se necesita más información para definir con mayor precisión la indicación del tratamiento con láser y con luz dentro del arsenal terapéutico del acné (nivel de evidencia V).

Tratamiento hormonal

Los andrógenos juegan un papel crucial en la patogénesis del acné. En general, el acné no se desarrolla en ausencia de estas hormonas. Para que se presenten lesiones inflamatorias en el acné deben ocurrir algunos eventos posteriores a la presencia de los andrógenos, que incluyen factores que afectan la adhesión de los queratinocitos, el aumento de crecimiento de *P. acnes* y la acción de mediadores inflamatorios. No obstante, estos factores no se presentan sin el efecto inicial de los andrógenos¹⁶⁵. En las mujeres existen tres posibles fuentes de producción de andrógenos

1. Los ovarios: los andrógenos son producidos bajo la influencia de la folitropina (FSH) y la lutropina (LH), las cuales son secretadas por la glándula pituitaria.

- taria. Debido a la acción de la LH, las células de la teca del ovario producen androstenediona, que puede ser convertida posteriormente en testosterona.
2. Las glándulas suprarrenales: son estimuladas por la hormona corticotropina (ACTH), también secretada por la pituitaria, y producen sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA). Ésta puede ser metabolizada hacia andrógenos más potentes, como la androstenediona y la testosterona.
 3. La piel: en ella están presentes todas las enzimas necesarias para convertir compuestos, como la DHEA, en andrógenos más potentes como la dehidrotestosterona (DHT).

El tratamiento hormonal puede usarse como una alternativa a los ciclos repetidos de tratamiento con antibióticos o isotretinoína, o como complemento de los mismos. Está indicada en pacientes con seborrea intensa, alopecia androgénica, síndrome SAHA (seborrea-acné-hirsutismo-alopécia), acné de iniciación tardía o con exacerbaciones premenstruales. Igualmente, puede ser utilizada cuando se ha documentado hiperandrogenismo de origen ovárico o suprarrenal.

La paciente típica es una mujer adulta con pápulas inflamatorias y nódulos persistentes usualmente muy dolorosos, que se localizan principalmente en la parte inferior de la cara y en el cuello, y que suelen exacerbarse con la menstruación. La piel puede ser grasa o no serlo y se presentan comedones en la frente y el mentón.

Evaluación previa al tratamiento con agentes hormonales

Debido a la etiología del acné, el tratamiento hormonal es benéfico independientemente de la presencia de elevación de los andrógenos circulantes. Puede iniciarse tratamiento hormonal con base en la evaluación clínica, sin estudios de laboratorio previos, en pacientes sin signos de virilización u otras anomalías endocrinológicas. En caso de sospecha de hiperandrogenemia, ésta sería como la producida por un tumor y es, por lo tanto, suficiente con medir la testosterona total y el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS).

En mujeres con acné que presentan hirsutismo, oligomenorrea o amenorrea, así como infertilidad, obesidad, acantosis nigricans o diabetes, debe hacerse una evaluación más completa, con un perfil que incluya: testosterona libre, 17-hidroxi-progesterona, lutropina (LH), folitropina (FSH), prolactina, prueba de tolerancia a la glucosa y prueba de estimulación con corticotropina. Las mediciones de insulina en sangre permiten estimar el grado de resistencia a la misma por medio de fórmulas complejas^{166,167}. Se considera resistente a la insulina a

aquella paciente con elevaciones superiores a tres veces el límite superior, una hora después de la administración de una carga de glucosa de 50 g por vía oral.

Una medición de DHEAS elevada indica que la alteración está en la corteza suprarrenal. Por otro lado, cuando el problema está en el ovario se encuentra una elevación de la testosterona y debe medirse la relación LH/FSH, con la cual se puede diagnosticar un síndrome de ovario poliquístico. La elevación de la 17-hidroxiprogesterona es indicativa de hiperplasia suprarrenal congénita^{168,169}.

Cuando la DHEAS está entre 4.000 y 8.000 ng/ml, se debe pensar en hiperplasia suprarrenal congénita. Si es mayor de 8.000 ng/ml, debe sospecharse neoplasia suprarrenal^{168,169}.

La elevación en la testosterona total hace pensar que el trastorno procede del ovario. Cuando los niveles están entre 150 y 200 ng/dl (520-700 nmol/L) o cuando la relación LH/FSH es mayor de 2 a 3, debe pensarse en síndrome de ovario poliquístico^{165,168}.

No hay unanimidad de criterio sobre el momento preciso para la toma de las pruebas de laboratorio. Unos autores conceptúan que debe hacerse durante la fase folicular (día 1 a 7 de la menstruación)¹⁶⁹, y otros recomiendan la fase de luteinización (dos semanas antes de la menstruación). Cuando la paciente ha estado recibiendo anticonceptivos orales, las pruebas deben tomarse dos meses después de su suspensión¹⁷⁰.

Medicamentos usados en el tratamiento hormonal del acné

Objetivos terapéuticos

- Supresión de la producción de andrógenos por los ovarios: anticonceptivos orales.
- Bloqueo de los receptores de andrógenos: espiro-nolactona y su derivado, drospirenona, flutamide, ciproterona.
- Supresión de la producción de andrógenos por las glándulas suprarrenales: corticosteroideos.
- Inhibición de las enzimas que están comprometidas en el metabolismo de andrógenos en la piel: no hay alternativas específicas actualmente.

Anticonceptivos orales

Los estrógenos y los gestágenos son los componentes activos de los anticonceptivos orales. Algunos gestágenos pueden reaccionar en forma cruzada con los receptores de testosterona lo cual puede tener un efecto androgénico y agravar el acné.

Los anticonceptivos reducen la producción de andrógenos por los ovarios inhibiendo la LH y la FSH. Un efecto antiandrogénico secundario de los anticonceptivos

es el aumento que se produce debido a los estrógenos, en la globulina transportadora (SHBG), lo cual baja los niveles circulantes de testosterona libre. Puede, también, alterar el metabolismo de los lípidos y aumentar la glucosa sérica debido a que pueden aumentar la resistencia a la insulina.

Actualmente, se usan anticonceptivos con dosis bajas de estrógenos (0,02 a 0,035) y gestágenos con menor capacidad androgénica, como el desogestrel, el gestodeno y el norgestimate (tercera generación). Éstos tienen una mayor afinidad por los receptores de progesterona que por los de testosterona, haciéndolos más selectivos en su actividad. Hay controversia en la literatura sobre si hay mayor riesgo de tromboembolia venosa asociada con estos gestágenos. Lo que sí es claro es que el riesgo de infarto es menor con estos que con los gestágenos de segunda generación, como el etinodiol, la noretindrona y el levonorgestrel¹⁶⁹.

La drospirenona es un gestágeno con actividad antiandrogénica y mineralocorticoide. La actividad anti-aldosterona de 3 mg de drospirenona es, aproximadamente, equivalente a 20 a 25 mg de espironolactona.¹⁶⁹ Esto se debe tener en cuenta cuando se van a dar los medicamentos combinados en un paciente.

La ciproterona es un gestágeno que es un bloqueador de los receptores de andrógenos, lo mismo que la clormadinona¹⁷¹.

La clormadinona es un derivado de la progesterona (17α -acetoxi-6-cloro 4,6 pregnadieno-3,20,diona) que se utiliza como anticonceptivo oral, combinada con estrógenos. Tiene un importante poder antiandrogénico sin efectos mineralocorticoides¹⁷². Su capacidad antiandrógena es el resultado de la inhibición competitiva de los receptores andrógenos y de la 5 α -reductasa. Se utiliza en dosis de 2 mg combinada con 30 μ g de estrógenos. Aunque la evidencia es limitada (nivel III), la anticoncepción con clormadinona y estrógenos parece tener un mejor efecto contra el acné que cuando se utiliza levonorgestrel y estrógenos^{173,174}. El acné puede ser agravado por anticonceptivos que contienen sólo gestágenos, como las inyecciones de medroxiprogesterona o los implantes de levonorgestrel.

Las contraindicaciones absolutas para los anticonceptivos son: embarazo, historia de tromboembolia o enfermedad cardiaca, enfermedad hepática y tabaquismo en mujeres mayores¹⁷⁵. Entre tanto, condiciones como la hipertensión, la diabetes, la migraña, la lactancia y algunos cánceres, como el de hígado y el de mama, constituyen contraindicaciones relativas del tratamiento¹⁷⁶. Al menos tres metanálisis en las últimas décadas han mostrado que no hay un aumento en la incidencia de cáncer de mama con el uso prolongado de los anticonceptivos orales¹⁷⁷⁻¹⁸⁰.

Espironolactona

Es un bloqueador de los receptores de andrógenos. Com-

pite con la testosterona y la dihidrotestosterona por los receptores de andrógenos y no es claro si tiene un efecto sobre la 5-alfa reductasa. Se usa, principalmente, en países donde no hay acceso a la ciproterona o a la clormadinona. La dosis usual es de 50 a 100 mg al día, pero pueden usarse hasta 200 mg al día. Su tolerabilidad a largo plazo es buena. Cuando se usa en mujeres mayores o en dosis altas, debe hacerse control de los electrolitos séricos¹⁸¹. La respuesta clínica se observa entre el primer y el tercer mes de tratamiento y no se ha demostrado un aumento del riesgo de carcinoma de mama¹⁷¹.

Flutamida

Es un bloqueador de los receptores de andrógenos con menor afinidad que la espironolactona, por lo cual hay que dar una dosis más alta, de 250 a 500 mg al día. Las dosis mayores de 500 mg al día se han asociado a un riesgo de hepatotoxicidad del 1% al 5%. Su principal indicación es en hirsutismo¹⁸¹.

Ciproterona

Es el bloqueador de andrógenos más importante.¹⁸² También es un gestágeno y, por lo tanto, se ha usado en anticonceptivos orales en dosis de 2 mg combinado con 0,035 mg de estrógenos. Cuando se usa como bloqueador de receptores de andrógenos, la dosis es de 50 a 100 mg al día. Se han reportado casos de hepatotoxicidad con las dosis altas.

Inhibidores de la 5-alfa reductasa

Aún no es claro que tengan una acción dentro del arsenal terapéutico para el acné. Algunos gestágenos, como el norgestimato y el desogestrel, han demostrado alguna actividad *in vitro* como inhibidores de la 5-alfa reductasa.

Agonistas de las hormonas liberadoras de gonadotropinas

El nafarelin, el leuprolide y el buserelin inhiben la producción de andrógenos por los ovarios, bloqueando la liberación cíclica de LH y FSH por la pituitaria. El efecto neto es la supresión de la génesis ovárica de esteroides. Se administran en aerosol por vía nasal o en inyección. Son muy costosos. Debido a que también suprimen la producción de estrógenos, tienen efectos secundarios como la manifestación de síntomas de climaterio, osteoporosis y cefalea.

Corticoides

Se usan en el hiperandrogenismo de origen suprarrenal, especialmente en la hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío causada por la deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa. Puede haber hiperplasia suprarrenal congénita

Recomendaciones para el uso de tratamiento hormonal para el acné

1. El tratamiento hormonal es una alternativa recomendable para mujeres que requieren anticonceptivos orales (nivel de evidencia I).
2. Se recomienda su uso en pacientes con síndrome SAHA (seborrea-acné-hirsutismo-alopecia) (nivel de evidencia II).
3. Es recomendable en mujeres con acné de inicio tardío (nivel de evidencia II).
4. Indicaciones generales para el manejo con tratamiento hormonal en mujeres con acné:
 - Necesidad de anticoncepción
 - Signos clínicos de hiperandrogenismo
 - Hiperandrogenemia probada
 - Acné de comienzo o exacerbación en la edad adulta
 - Acné del área mandibular, porción inferior de la cara o el cuello
 - Seborrea extensa
 - Exacerbación perimenstrual de la enfermedad

TABLA 15. Recomendaciones para el uso de tratamiento hormonal para el acné.

en hombres y en mujeres, y se asocia con acné recalcitrante.

El mecanismo de acción de los corticosteroides consiste en la supresión de la liberación diurna de corticotropina, lo cual inhibe la génesis suprarrenal de esteroides y su secreción. Se pueden usar en hombres y mujeres.

La dosis diaria recomendada es de 5 a 10 mg de prednisona o de 0,25 a 0,5 mg de dexametasona. La dexametasona tiene un mayor riesgo de supresión suprarrenal. Si se confirma el diagnóstico de hiperplasia suprarrenal, el tratamiento debe instaurarse de por vida. Para probar si hay supresión suprarrenal, se hace una prueba de estimulación con ACTH que consiste en administrar ACTH y medir los niveles de cortisol plasmático 30 minutos después; si ocurre una elevación en forma apropiada, se puede descartar la supresión suprarrenal¹⁸³. La respuesta se puede monitorear con los niveles de DHEA-S.

Metformina

Está indicada en pacientes con síndrome de ovario poliquístico para reducir la resistencia a la insulina e, indirectamente, también la producción de andrógenos por las células de la teca. No hay datos a largo plazo ni estudios bien diseñados que demuestren su efectividad en la reducción del hirsutismo o del acné, por lo tanto, no está considerada como terapia de primera línea.

La dosis diaria inicial es de 850 mg y se incrementa

progresivamente cada semana a dos veces al día hasta alcanzar una dosis final entre 1.500 y 2.000 mg por día.

Los efectos secundarios son: intolerancia gastrointestinal –diarrea acuosa, náuseas, dolor abdominal, distensión y flatulencia–, sabor metálico y anorexia. Se presenta en 10 a 50% de los pacientes y mejora con los días. Se disminuye con el inicio gradual de la medicación. Sólo el 5% de los pacientes no la toleran. Puede causar mala absorción de vitamina B12 y se recomienda controlar la función hepática y renal al inicio del tratamiento y luego cada año.

Las contraindicaciones son la insuficiencia renal (creatinina mayor de 1,4), la insuficiencia hepática, la falla cardíaca congestiva y el alcoholismo en pacientes con predisposición a desarrollar acidosis láctica.

Se debe suspender el medicamento antes de la administración de medios de contraste yodados, procedimientos quirúrgicos o exceso de ingestión de alcohol.

Restricciones en la dieta

Existen pocos estudios clínicos que evalúen directamente la efectividad de recomendar restricciones en la dieta en los pacientes con acné. Si bien se han conducido algunos estudios con este objetivo, sus intentos por sustentar una relación entre el acné y el consumo de alimentos, como el chocolate y el azúcar, en general, han fallado. Por lo tanto, se considera que no se puede concluir con respecto al papel de la dieta en el acné.

Algunos grupos étnicos como los esquimales presentan acné poco frecuente. Lo mismo ocurre en poblaciones de Nueva Guinea y en Aché (Paraguay). Probablemente, la causa obedezca a diferencias genéticas, factores ambientales y a su dieta con un menor índice glucémico, además de una mayor actividad física¹⁸⁴.

A pesar de la poca información con respecto a la relación causal entre condiciones o componentes específicos de la dieta y el desarrollo de acné, los estudios recientes han permitido hacer observaciones interesantes al respecto. La dieta promedio de los países occidentales ha demostrado ser insulinogénica. Por otro lado, los pacientes con predisposición genética para el desarrollo de resistencia periférica a la insulina, pueden presentar hiperinsulinemia en presencia de una dieta hiperinsulinémica.

La hiperinsulinemia, a su vez, desencadena la cascada de cambios hormonales que se asocia con la elevación de andrógenos en el ovario y en el testículo, el síndrome de ovario poliquístico, el aumento del factor de crecimiento insulínico libre (IGF-1 libre), y la inhibición de la síntesis hepática de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). Esto produce un aumento de la disponibilidad de andrógenos circulantes a los tejidos, lo que

altera la actividad de los receptores de retinoides y se manifiesta como acné, fibromas blandos, acantosis nigri cans, miopía y algunos carcinomas¹⁸⁵.

En mujeres con síndrome de ovario poliquístico y acné se ha observado la importancia de los cambios en la dieta, ya que la pérdida de peso se asocia con una mejoría en la sensibilidad a la insulina y disminuye los niveles de androgénos¹⁸⁶.

Por otro lado, la ingestión excesiva de lácteos también se ha asociado a enfermedades en tejidos y órganos sensibles a las hormonas, como la piel, los senos y la próstata. Hay una contribución hormonal exógena demostrada por determinación cualitativa y cuantitativa de esteroides presentes en los lácteos. La leche puede tener prolactina, somatostatina, factor de liberación de hormona de crecimiento (GHRF-like), hormona liberadora de gonadotropinas, hormona luteinizante, hormona estimulante de tiroides, factor de crecimiento insulínico 1 y 2, prostaglandinas, lactoferrina, vitamina D, eritropoyetina, péptido intestinal vasoactivo, casomorfinas y otros¹⁸⁷.

De 75 a 90% de la leche se deriva de vacas preñadas, con contenido en progesterona y precursores de la dihidrotestosterona, que genera acné¹⁸⁸.

El dermatólogo debe recomendar, por lo tanto, una dieta balanceada, rica en ácidos grasos con omega-3, rica en frutas y verduras. Además, debe incluir preferiblemente lácteos con bajo contenido en grasa, con menor contenido hormonal. Es recomendable, también, limitar la ingestión de alimentos grasos (fritos), comidas rápidas, sodas y alimentos con alto índice glucémico, así como el exceso de lácteos, chocolates, cereales de caja y barras, jugos y bebidas enlatadas (nivel de evidencia V).

Manejo de cicatrices por acné

Las cicatrices del acné son verdaderos estigmas que pueden llevar a depresión profunda, pérdida importante en calidad de vida, cambios en el comportamiento social y trastornos psicológicos¹⁸⁹. Uno de los objetivos terapéuticos en el manejo del acné es, precisamente, evitar la aparición de secuelas físicas y emocionales y, por esta razón, hace parte de las recomendaciones del grupo la instauración precoz de un manejo agresivo del acné extenso. Sin embargo, en aquellos casos en que la preventión no fue posible el médico y el paciente se ven enfrentados a propuestas terapéuticas que, lamentablemente, no son completamente satisfactorias y aún tienen una baja posibilidad de mejorar la apariencia física de la piel afectada.

Múltiples revisiones en la literatura proponen diferentes tratamientos tópicos y quirúrgicos, sin lograr uniformidad de resultados que permitan definir protocolos

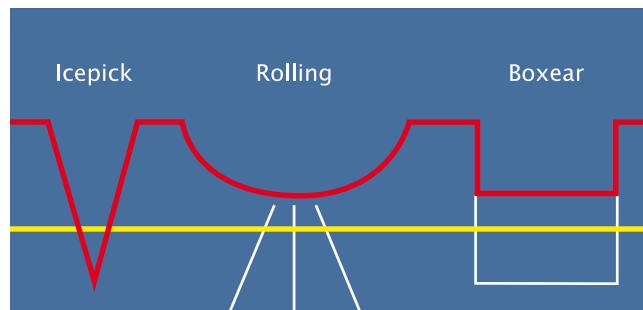


FIGURA 2. Tipos más comunes de cicatrices por acné

Métodos de tratamiento de las cicatrices por acné

1. No quirúrgicos
 - Relleno dérmico o subcutáneo
 - Quimioexfoliación
 - Dermoabrasión y microdermoabrasión
 - Reepitelización
 - Fotodermólisis selectiva
 - Radiofrecuencia

2. Quirúrgicos
 - Láser
 - Escisión en elipse
 - Escisión en sacabocado
 - Elevación con sacabocado
 - Injertos con sacabocado
 - Injertos dérmicos
 - Incisión subcutánea ("subcisión")

TABLA 16. Métodos de tratamiento de las cicatrices por acné.

de acuerdo con los niveles de evidencia adecuados, ya sea porque los estudios no son calificados o porque los resultados muestran demasiada variabilidad.

En el *Journal of the American Academy of Dermatology* de 2001, Jacob *et al.*¹⁹⁰ proponen un sistema de clasificación de las cicatrices del acné de aplicación universal, que permitiría estandarizar los estudios y resultados, para proponer protocolos de manejo más acordes con la realidad.

Según estos autores, se describen tres tipos de cicatrices deprimidas clásicas: *icepick* (en V), *rolling* (en U) y *boxcar* (en M); estas últimas, a su vez, se subdividen en superficiales y profundas. Otras cicatrices mencionadas en esta revisión, aunque menos comunes no menos importantes, son los tractos sinuosos, las cicatrices hipertróficas y los queloides (**FIGURA 2**).

Esta clasificación se usó como base en la presente revisión de artículos y en las propuestas finales que, aunque

Técnica	Indicación	Nivel de Evidencia	Observaciones
Relleno dérmico y subcutáneo	Todas las cicatrices deprimidas	V	Requiere combinación con subcisión.
Dermabrasión	Cicatrices en "V", numerosas y agrupadas; cicatrices en "U"	IV	La escisión con sacabocados y el <i>resurfacing</i> con láser son superiores en estos casos.
Microdermabrasión	Cicatrices en "M" en combinación con subcisiones, microinjertos o láser <i>resurfacing</i>	IV	Aplicación limitada
Peelings de mediana profundidad	Cicatrices superficiales atróficas	IV	No se recomienda para el manejo de cicatrices en "V" ni en casos de cicatrices fibróticas profundas
Peeling profundo	Tratamiento focal de cicatrices profundas en "V" y "U"	IV	Mejoría clínica: 82% con ATA al 65% 94% con ATA al 100%
Infiltraciones intralesionales de esteroideos	Primera línea en queloides y alternativa en cicatrices hipertróficas	IV	Para algunos es la primera línea terapéutica y el patrón de comparación
Geles de Silicona	Cicatrices hipertróficas	IV	Los estudios son de pobre calidad y muy susceptibles a sesgos; la evidencia que respalda el beneficio terapéutico es débil.

TABLA 17. Recomendaciones para el uso de métodos no quirúrgicos en el manejo de cicatrices por acné.

no logran niveles ideales de “evidencia”, sí permiten sugerir guías de manejo en las diferentes situaciones.

El tratamiento de las cicatrices de acné debe ser individualizado para cada paciente y, muy probablemente, será necesaria la combinación de técnicas y procedimientos múltiples para lograr los mejores resultados. Es esencial tener en cuenta en cada caso el tipo de piel, las tendencias de cicatrización del paciente, la historia médica, el uso reciente o permanente de medicamentos y, en general, todos aquellos datos que puedan ser de riesgo en el manejo de protocolos para su mejoría estética.

Métodos de tratamiento

Rellenos dérmicos o subcutáneos: se encuentran disponibles en diferentes materiales según su longevidad, temporales, semipermanentes o permanentes; origen, humanos, animales o sintéticos; sitio de aplicación y costo. Han revolucionado el campo de la dermatología cosmética y tienen un lugar de elección para el manejo de cicatrices deprimidas del acné.

Según el tipo de cicatriz y su profundidad, se pueden elegir rellenos como la grasa autóloga, el *fibrel*, el colágeno bovino, el colágeno humano, el ácido hialurónico, las microesferas de polimetil-metacrilato, el ácido poli-

l-láctico, la hidroxiapatita de calcio y el alcohol polivinílico; además, la polialquilamida que es el de más larga duración.

La TABLA 17 resume las recomendaciones del grupo con respecto al manejo no quirúrgico de las cicatrices por acné y su indicación de acuerdo con su clasificación.¹⁹¹⁻¹⁹⁹

Tratamiento con láser

Las cicatrices del acné se pueden manejar con láser de diferente longitud de onda e intensidad, siendo útiles en su remodelación y en reducir el eritema que se presenta alrededor. La elección del sistema láser más adecuado depende de las características de la lesión y del paciente, tales como la profundidad de las cicatrices, el grado de fibrosis, el área anatómica afectada, el fototipo de piel, las expectativas y la aceptación del paciente. Es importante evitar su uso ante la presencia de inflamación o infección.

El láser ablativo, aunque efectivo en la remodelación de las cicatrices, está asociado con excesiva reacción tisular, como eritema, edema, hiperpigmentación, o hipopigmentación, quistes de *milium*, infección y cicatrización, y es poco recomendado para pieles de fototipo V y VI. Actúa estimulando y remodelando el colágeno.

El láser de dióxido de carbono (CO₂) mejora las cica-

Técnica	Indicación	Nivel de Evidencia	Observaciones
Láser de dióxido de carbono (CO ₂)	Cicatrices atróficas	IV	Mejoría entre el 50 y el 80%; poco recomendado en pieles de tipo V y VI
Láser pulsado erbium: yttrium-aluminio-garnet	Pulsado corto y dual para cicatrices superficiales en "V" y en U; pulsado largo para cicatrices profundas en "M" y "U"	IV	Mejoría del 50%
Láser de colorante pulsado de 585 nm	Cicatrices eritematosas e hipertróficas	IV	

TABLA 18. Recomendaciones para el uso de láser y fototermólisis en el manejo de cicatrices por acné

trices atróficas, aproximadamente, entre el 50% y el 80%, vaporiza la epidermis y la dermis papilar con una profundidad de 200 a 500 µm, pero produce necrosis térmica adicional, en unas 200 a 500 µm; está indicado en cicatrices hipertróficas y en cicatrices en U. El láser de CO₂ ultrapulsado de alta energía produce mejoría clínica inmediata y prolongada en el tono, la textura y la apariencia de las cicatrices, en el 75%, como lo demostró un estudio realizado en 60 pacientes, por Wasilia, Alster *et al.*¹⁹⁹

El láser pulsado Er: YAG (*erbium: yttrium-aluminum-garnet*), es más selectivo para el agua que el anterior, produce una mejor vaporización tisular, pero con una penetración más superficial, lo cual conlleva un menor daño colateral y una cicatrización más rápida; actúa en 100 a 200 µm, con una necrosis térmica adicional, menor de 150 µm. Se aplica en tres sesiones, con un intervalo de tres semanas, y se obtiene una mejoría del 50%; es poco doloroso y no requiere anestesia. Tiene menos efectos secundarios pero, también, menor efectividad; se recomienda para cicatrices atróficas leves.²⁰⁰ Puede ser usado en modo pulsado corto y en modo pulsado dual; las dos modalidades son efectivas, en cicatrices en V y en cicatrices en U superficiales, requiriéndose en modo pulsado largo para cicatrices en M y en U profundas, como lo demostró

un estudio realizado por Woo y Park en 158 pacientes.²⁰¹

El láser no ablativo es un método menos invasivo y con menores efectos secundarios; produce una estimulación térmica selectiva del colágeno, respetando la epidermis. Está más indicado en cicatrices atróficas en M e hipertróficas que en las en V, U y queloides. Es más utilizado en pieles oscuras por tener menor riesgo de discromía. Los láseres neodimio:YAG de 1.320 nm y el diodo, 1.450 nm, han demostrado efectividad en cicatrices atróficas leves. Combinan el enfriamiento de la superficie epidérmica, con la lesión térmica de la dermis. Se recomiendan tres sesiones con un intervalo de un mes.

En un estudio comparativo de los dos en 20 pacientes con cicatrices leves a moderadas, se lograron mejores resultados con el láser de 1.450 nm. Se obtiene mayor efectividad cuando se combina con otros procedimientos, como cirugía o dermoabrasión química. La luz pulsada intensa también mejora las cicatrices atróficas, al penetrar en la dermis e inducir neoformación de colágeno.²⁰²

El láser de colorante pulsado de 585 nm produce mejoría clínica de cicatrices eritematosas e hipertróficas, al producir fototermólisis de los vasos, ruptura de los enlaces disulfuro de las fibras del colágeno, induciendo su reorganización y realineamiento y estimulación de los

Técnica	Indicación	Nivel de Evidencia	Observaciones
Elevación con sacabocado	Cicatrices en "U" y en "M"	V	Está indicada la subcisión previa.
Subcisión	Cicatrices en "M" y algunas en "U"	V	Permite liberar la dermis e inyectar materiales de relleno.

TABLA 17. Recomendaciones para el tratamiento quirúrgico del acné.

mastocitos que afectan el metabolismo del colágeno.²⁰³

La fototermólisis fraccionada, utilizando fibras de erbio (Fraxel®) con una longitud de onda de 1.550 nm y usando el agua como cromóforo, produce heridas térmicas microscópicas e induce desnaturalización del colágeno dérmico, con lo que se genera neocolagénesis significativa, con importante remodelación de las cicatrices atróficas, sin efectos secundarios significativos. En un estudio, Alster *et al.* trataron 53 pacientes (fototipos I-V) con cicatrices faciales atróficas de leve a moderadas, con tres sesiones, con intervalos de un mes, y obtuvieron una mejoría del 51% al 75% en 90% de los pacientes, sin que se presentara despigmentación, ulceración, ni cicatrización. Sin embargo, se trata de un tratamiento costoso.²⁰³

Métodos quirúrgicos

Pretenden la remoción de la cicatriz para reemplazarla por una cicatriz primaria nueva más cosmética o por un injerto. Se puede realizar con ellipse o con sacabocado, o simplemente mediante la elevación del área cicatrizada para eliminar el efecto sombra de la depresión.^{1,188}

Referencias

- Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ, *et al.* Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. New insights into the management of acne: An update from the
- Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group. J Am Acad Dermatol. 2009;60(Suppl.5):S1-50.
- Centers for Disease Control and Prevention. Classifications of diseases and functioning and disability. In: Classifications of diseases and functioning and disability. Vol. 2008. National Center for Health Statistics; 2001 definition of disability reference. Fecha de consulta: 23 de febrero de 2009. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nchs/icd9.htm>.
- O'Halloran J, Miller GC, Britt H. Defining chronic conditions for primary care with ICPC-2. Fam Pract. 2004;21:381-6.
- Zhang JZ, Li LF, Tu YT, Zheng J. A successful maintenance approach in inflammatory acne with adapalene gel 0.1% after an initial treatment in combination with clindamycin topical solution 1% or after monotherapy with clindamycin topical solution 1%. J Dermatolog Treat. 2004;15:372-8.
- Thiboutot DM, Shalita AR, Yamauchi PS, Dawson C, Kerrouche N, Arsonnaud S, *et al.* Adapalene gel, 0.1%, as maintenance therapy for acne vulgaris: a randomized, controlled, investigator-blind follow-up of a recent combination study. Arch Dermatol. 2006;142:597-602.
- Goulden V, McGeown CH, Cunliffe WJ. The familial risk of adult acne: a comparison between first-degree relatives of affected and unaffected individuals. Br J Dermatol. 1999;141:297-300.
- Goulden V, Stables GI, Cunliffe WJ. Prevalence of facial acne in adults. J Am Acad Dermatol. 1999;41:577-80.
- Poli F, Dréno B, Verschoore M. An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France.

- J Eur Acad Dermatol Venereol. 2001;15:541-5.
9. James WD. Clinical practice: Acne. N Engl J Med. 2005;352:1463-72.
 10. Kellett SC, Gawkrodger DJ. The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. Br J Dermatol. 1999;140:273-82.
 11. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. J Invest Dermatol. 2003;121:20-7.
 12. Vowels BR, Yang S, Leyden JJ. Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of *Propionibacterium acnes*: Implications for chronic inflammatory acne. Infect Immun. 1995;63:3158-65.
 13. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, Takeuchi O, Uematsu S, Legaspi AJ, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. J Immunol. 2002;169:1535-41.
 14. Kapetanovic R, Cavaillon JM. Early events in innate immunity in the recognition of microbial pathogens. Expert Opin Biol Ther. 2007;7:907-18.
 15. Jugeau S, Tenaud I, Knol AC, Jarrousse V, Quereux G, Khammari A, et al. Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. Br J Dermatol. 2005;153:1105-13.
 16. Kang S, Cho S, Chung JH, Hammerberg C, Fisher GJ, Voorhees JJ. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor-kappa B and activator protein-1 in inflammatory acne lesions *in vivo*. Am J Pathol. 2005;166:1691-9.
 17. Czernielewski J, Michel S, Bouclier M, Baker M, Hensby JC. Adapalene biochemistry and the evolution of a new topical retinoid for treatment of acne. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2001;15(Suppl.):5-12.
 18. Liu PT, Phan J, Tang D, Kanchanapoomi M, Hall B, Krutzik SR, et al. CD209(1) macrophages mediate host defense against *Propionibacterium acnes*. J Immunol. 2008;180:4919-23.
 19. Trivedi NR, Cong Z, Nelson AM, Albert AJ, Rosamilia LL, Sivarajah S, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors increase human sebum production. J Invest Dermatol. 2006;126:2002-9.
 20. Smith TM, Cong Z, Gilliland KL, Clawson GA, Thiboutot DM. Insulin-like growth factor-1 induces lipid production in human SEB-1 sebocytes via sterol response element-binding protein-1. J Invest Dermatol. 2006;126:1226-32.
 21. Zouboulis CC, Chen WC, Thornton MJ, Qin K, Rosenfield R. Sexual hormones in human skin. Horm Metab Res. 2007;39:85-95.
 22. Zouboulis CC. The human skin as a hormone target and an endocrine gland. Hormones (Athens, Greece). 2004;3:9-26.
 23. Wille JJ, Kydonieus A. Palmitoleic acid isomer (C16:1delta6) in human skin sebum is effective against gram-positive bacteria. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol. 2003;16:176-87.
 24. Georgel P, Crozat K, Lauth X, Makrantonaki E, Seltmann H, Sovath S, et al. A toll-like receptor 2-responsive lipid effector pathway protects mammals against skin infections with gram-positive bacteria. Infect Immun. 2005;73:4512-21.
 25. Boehm KD, Yun JK, Strohl KP, Elmets CA. Messenger RNAs for the multifunctional cytokines interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha are present in adnexal tissues and in dermis of normal human skin. Exp Dermatol. 1995;4:335-41.
 26. Zouboulis CC, Baron JM, Bohm M, Kippenberger S, Kurzen H, Reichrath J, et al. Frontiers in sebaceous gland biology and pathology. Exp Dermatol. 2008;17:542-51.
 27. Zouboulis CC, Bohm M. Neuroendocrine regulation of sebocytes: a pathogenetic link between stress and acne. Exp Dermatol. 2004;13(Suppl.):31-5.
 28. Ziegler CG, Krug AW, Zouboulis CC, Bornstein SR. Corticotropin releasing hormone and its function in the skin. Horm Metab Res. 2007;39:106-9.
 29. Slominski AT, Botchkarev V, Choudhry M, Fazal N, Fechner K, Furkert J, et al. Cutaneous expression of CRH and CRH-R: Is there a "skin stress response system?" Ann N Y Acad Sci. 1999;885:287-311.
 30. Toyoda M, Morohashi M. New aspects in acne inflammation. Dermatology. 2003;206:17-23.
 31. Bohm M, Schiller M, Stander S, Seltmann H, Li Z, Brzoska T, et al. Evidence for expression of melanocortin-1 receptor in human sebocytes *in vitro* and *in situ*. J Invest Dermatol. 2002;118:533-9.
 32. Zhang L, Anthanavage M, Huang Q, Li WH, Eisinger M. Proopiomelanocortin peptides and sebogenesis. Ann N Y Acad Sci. 2003;994:154-61.
 33. Zouboulis CC, Seltmann H, Hiroi N, Chen W, Young M, Oeff M, et al. Corticotropin-releasing hormone: An autocrine hormone that promotes lipogenesis in human sebocytes. Proc Natl Acad Sci USA. 2002;99:7148-53.
 34. Thielitz A, Ansorge S, Bank U, Tager M, Wrenger S, Gollnick H, et al. The ectopeptidases dipeptidyl peptidase IV (DP IV) and aminopeptidase N (APN) and their related enzymes as possible targets in the treatment of skin diseases. Front Biosci. 2008;13:2364-75.
 35. Zouboulis CC. Isotretinoin revisited: Pluripotent effects on human sebaceous gland cells. J Invest Dermatol. 2006;126:2154-6.
 36. Ottaviani M, Alestas T, Flori E, Mastrofrancesco A, Zouboulis CC, Picardo M. Peroxidated squalene induces the production of inflammatory mediators in HaCaT keratinocytes: A possible role in acne vulgaris. J Invest Dermatol. 2006;126:2430-7.
 37. Zouboulis CC. Leukotriene-antagonisten bei atopischen Erkrankungen und Akne. Akt Dermatol. 2003;29:419-25.
 38. Zouboulis CC, Saborowski A, Boschnakow A. Zileuton, an oral 5-lipoxygenase inhibitor, directly reduces sebum production. Dermatology. 2005;210:36-8.
 39. Alestas T, Ganceviciene R, Fimmel S, Muller-Decker K, Zouboulis CC. Enzymes involved in the biosynthesis of leukotriene B4 and prostaglandin E2 are active in sebaceous glands. J Mol Med. 2006;84:75-87.
 40. Papakonstantinou E, Alestras AJ, Glass E, Tsogas P, Dionysopoulos A, Adjaye J, et al. Matrix metalloproteinases of epithelial origin in facial sebum of patients with acne and their regulation by isotretinoin. J Invest Dermatol. 2005;125:673-84.

41. Thielitz A, Sidou F, Gollnick H. Control of microcomedone formation throughout a maintenance treatment with adapalene gel, 0.1%. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2007;21:747-53.
42. Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2003;49(Suppl.):S200-10.
43. Swinyer LJ, Swinyer TA, Britt MR. Topical agents alone in acne: A blind assessment study. JAMA. 1980;243:1640-3.
44. Shalita AR, Rafal ES, Anderson DN, Yavel R, Landow S, Lee WL. Compared efficacy and safety of tretinoin 0.1% microsphere gel alone and in combination with benzoyl peroxide 6% cleanser for the treatment of acne vulgaris. Cutis. 2003;72:167-72.
45. Wolf JE Jr, Kaplan D, Kraus SJ, Loven KH, Rist T, Swinyer LJ, et al. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: A multicenter, randomized, investigator-blinded study. J Am Acad Dermatol. 2003;49(Suppl.):S211-7.
46. 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;57:791-9.
47. Pariser DM, Westmoreland P, Morris A, Gold MH, Liu Y, Graeber M. Long-term safety and efficacy of a unique fixed dose combination gel of adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5% for the treatment of acne vulgaris. J Drugs Dermatol. 2007;6:899-905.
48. Stein-Gold L, Tan J, Werschler W. Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed dose combination gel for the treatment of acne: A North American, multicenter, randomized, double blind, controlled, phase III trial in 1,668 patients. Arch Dermatol. 2009;161:1180-9.
49. Del Rosso JQ. Study results of benzoyl peroxide 5%/clindamycin 1% topical gel, adapalene 0.1% gel, and use in combination for acne vulgaris. J Drugs Dermatol. 2007;6:616-22.
50. Draelos ZD, Tanghetti EA. Optimizing the use of tazarotene for the treatment of facial acne vulgaris through combination therapy. Cutis. 2002;69:20-9.
51. Tanghetti E, Abramovits W, Solomon B, Loven K, Shalita A. Tazarotene versus tazarotene plus clindamycin/benzoyl peroxide in the treatment of acne vulgaris: A multicenter, double blind, randomized parallel-group trial. J Drugs Dermatol. 2006;5:256-61.
52. Bowman S, Gold M, Nasir A, Vamvakias G. Comparison of clindamycin/benzoyl peroxide, tretinoin plus clindamycin, and the combination of clindamycin/benzoyl peroxide and tretinoin plus clindamycin in the treatment of acne vulgaris: A randomized, blinded study. J Drugs Dermatol. 2005;4:611-8.
53. Del Rosso JQ, Leyden JJ. Status report on antibiotic resistance: Implications for the dermatologist. Dermatol Clin. 2007;25:127-32.
54. Nord CE, Oprica C. Antibiotic resistance in *Propionibacterium acnes*. Microbiological and clinical aspects. Anaerobe. 2006;12:207-10.
55. Crawford WW, Crawford IP, Stoughton RB, et al. Laboratory induction and clinical occurrence of combined clindamycin and erytromycin resistance in *corinebacterium acnes*. J. Invest Dermatol. 1979;72:187-90.
56. Bojar RA, Cunliffe WJ, Holland KT. The short-term treatment of acne vulgaris with benzoyl peroxide: effects on the surface and follicular cutaneous microflora. Br J Dermatol. 1995;132:20-48.
57. Fluhr JW, Gloor M, Dietz P, et al. In vitro activity of 6 antimicrobials against propionibacterial isolates from untreated acne papulopustulosa. Zentralbl Bacteriol. 1999;289:445-56.
58. Velicer C, Heckbert S, Lampa J, Potter J, Robertson C, Taplin S. Antibiotic use in relation to the risk of breast cancer. JAMA. 2004;291:827-35.
59. Layton AM, Hughes BR, Macdonal, Hulls, Eady E, Cunliffe W. Seborrhoea an indicator for poor clinical response in acne patients treated with antibiotics. Clin Exp Dermatol. 1992;17:173-5.
60. Straus J, Krowchuk D, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. J Am Acad Dermatol. 2007;56:4:651-63.
61. Meynadier J, Alirezai M. Systemic antibiotics for acne. Dermatology. 1998;196:135-9.
62. Campo ME. Antibióticos sistémicos en el tratamiento del acné. Monogr Dermatol. 2007;20:357-62.
63. Ochsenforf F. Systemic antibiotic therapy of acne vulgaris. J Dtsch Dermatol Ges. 2006;4:828-41.
64. Leyden JJ, Del Rosso JQ. Oral antibiotic therapy for acne vulgaris: pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives. J Clin Aesthet Dermatol. 2011; 4:40-7.
65. Dréno B, Bettolli V, Ochsenford F, Layton A, Mabacken H, Degree H. European recommendations of the use of oral antibiotics for acne. Eur J Dermatol. 2004;14:391-9.
66. Samuelson JS. An accurate photographic method for grading acne: Initial use in a double-blind clinical comparison of minocycline and tetracycline. J Am Acad Dermatol. 1985;12:461-7.
67. Gratton D, Raymond GP, Guertin-Larochelle S, Maddin SW, Leneck CM, Warner J, et al. Topical clindamycin versus systemic tetracycline in the treatment of acne. Results of a multiclinic trial. J Am Acad Dermatol. 1982;7:50-3.
68. Webster GF, McGinley KJ, Leyden JJ. Inhibition of lipase production in *Propionibacterium acnes* by subminimal inhibitory concentrations of tetracycline and erytromycin. Br J Dermatol. 1982;104:453-7.
69. Del Rosso J, Faocd D, Kim G. Optimizing use of oral antibiotics in acne vulgaris. Dermatol Clin. 2009;27:33-42.
70. Mailhol C, Tremeau C, Paul C, Godel A, Lomond L, Giordano F. Severe drug hypersensitivity reaction (DRESS syndrome) to doxycycline. Ann Dermatol Venerol. 2010;137:40-3.
71. Garner SE, Eady EA, Popescu C, Newton J, Li WA. Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. Cochrane Database Sist Rev 2002(1): CD002086
72. Ingram JR, Grindlay DC, Williams HC. Management of acne vulgaris: An evidence-based update. Clin Exp Dermatol. 2009;35:351-4.

73. Ramakrishna J, Johnson A, Banner B. Long-term minocycline use for acne in healthy adolescents can cause severe autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43:8:787-90.
74. Tabibian J, Gutierrez M. Doxycycline-induced pseudotumor cerebri. *South Med J*. 2009;102:310-1.
75. Sloan B, Scheinfeld SB. The use and safety of doxycycline hyclate and other second-generation tetracyclines. *Expert Opin Drug Saf*. 2008;7:571-7.
76. Lawrenson RA, Seaman E, Sundstrom A, Williams TJ, Farmer D. Liver damage associated with minocycline use in acne: Pharmacovigilance data. *Drug Safety*. 2000;23:333-49.
77. Garner S, Anne E, Popescu C, Newton J, Li Wan P. Minocycline for acne vulgaris: Efficacy and safety. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):CD002086.
78. Amin K, Riddle CC, Aires DJ, Schweiger ES. Common and alternative oral therapies for acne vulgaris: A review. *J Drugs Dermatol*. 2007;6:873-80.
79. Bhambri S, Del Rosso JQ, Desai A. Oral trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of acne vulgaris. *Cutis*. 2007;79:430-4.
80. Remlinger KA. Hematologic toxicity of drug therapy. In: Wolverton SE, editor. *Comprehensive dermatologic drug therapy*. Second edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2007. p. 901-3.
81. Gómez M. Monografías de Dermatología. 2007;20:346-56.
82. Coleman MD. Dapsone: Modes of action, toxicity and possible strategies for increasing patient tolerance. *Br J Dermatol*. 1993;129:507-13.
83. Harvath L, Yancey KB, Katz SI. Selective inhibition of human neutrophil chemotaxis to N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine by sulfones. *J Immunol*. 1986;137:1305-11.
84. Booth SA, Moody CE, Dahl MV, Herron MJ, Nelson RD. Dapsone suppresses integrin-mediated neutrophil adherence function. *J Invest Dermatol*. 1992;98:135-40.
85. Zhu YI, Stiller MJ. Dapsone and sulfones in dermatology: Overview and update. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:420-34.
86. Tan BB, Lear JT, Smith AG. Acne fulminans and erythema nodosum during isotretinoin therapy responding to dapsone. *Clin Exp Dermatol*. 1997;22:26-7.
87. Siegel D, Strosberg JM, Wiese F, Chen J. Acne fulminans with a lytic bone lesion responsive to dapsone. *J Rheumatol*. 1982;9:344-6.
88. Duhra P, Charles-Holmes R. Linear IgA disease with haemorrhagic pompholyx and dapsone-induced neutropenia. *Br J Dermatol*. 1991;125:172-4.
89. James KA, Burkhardt CN, Morrell DS. Emerging drugs for acne. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2009;14:649-59.
90. Ghali F, Kang S, Leyden J, Shalita AR, Thiboutot DM. Changing the face of acne therapy. *Cutis*. 2009;83(Suppl.2):4-15.
91. Dreno B, Bettoli V, Ochsendorf F, Perez-Lopez M, Mobacken H, Degreef H, et al. An expert view on the treatment of acne with systemic antibiotics and/or oral isotretinoin in the light of the new European recommendations. *Eur J Dermatol*. 2006;16:565-71.
92. Newton JN, Mallon E, Klassen A, Ryann TJ, Finaly AY. The effectiveness of acne treatment: An assessment by patients of the outcome of therapy. *Br J Dermatol*. 1997;137:563-7.
93. Layton AM, Knaggs H, Taylor H, Cunliffe WJ. Isotretinoin for acne vulgaris -10 years later: A safe and successful treatment. *Br J Dermatol*. 1993;129:292-6.
94. Sinclair W, Jordan HF. Acne guideline 2005 update. *S Afr Med J*. 2005;95:881-92.
95. Goldsmith LA, Bolognia JL, Callen JP, Chen SC, Feldman SR, Lim HW, Lucky AW, Reed BR, Siegfried EC, Thiboutot DM, Wheeland RG. American Academy of Dermatology Consensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:900-6.
96. Webster GF. Acne vulgaris. Clinical review. *BMJ*. 2002;325:475-9.
97. 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(Suppl.1):S1-37.
98. Rigopoulos D, Larios G, Katsambas AD. The role of isotretinoin in acne therapy: Why not as first-line therapy? Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28:24-30.
99. Ozolins M, Eady EA, Avery AJ, Cunliffe WJ, Po AL, O'Neill C, Simpson NB, et al. Comparison of five antimicrobial regimens for treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: Randomized controlled trial. *Lancet*. 2004;364:2188-95.
100. Ozolins M, Eady EA, Avery A, Cunliffe WJ, O'Neill C, Simpson NB, et al. Randomized controlled multiple treatment comparison to provide a cost-effectiveness rationale for the selection of antimicrobial therapy in acne. *Health Technol Assess*. 2005;9:iii-212.
101. Thomas DR. Psychosocial effects of acne. *J Cutan Med Surg*. 2004;8(Suppl.4):3-5.
102. Tan JK. Psychosocial impact of acne vulgaris: Evaluating the evidence. *Skin Therapy Lett*. 2004;9:1-9.
103. Rapp DA, Brenes GA, Feldman SR, Fleischer Jr AB, Graham GF, Dailey M, et al. Anger and acne: Implications for quality of life, patient satisfaction and clinical care. *Br J Dermatol*. 2004;151:183-9.
104. Pearl A, Arroll B, Lello J, Birchall NM. The impact of acne: A study of adolescents' attitudes, perception and knowledge. *N Z Med J*. 1998;111:269-71.
105. Kellett SC, Gawkrodger DJ. The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin. *Br J Dermatol*. 1999;140:273-82.
106. Hull PR, D'Arcy C. Isotretinoin use and subsequent depression and suicide: Presenting the evidence. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4:493-505.
107. Williams HC. Health care needs assessment: Dermatology. Oxford: Radcliffe Medical Press; 1997. p. 346.
108. White GM, Yao J, Wolde-Tsadik G. Recurrence rates after one course of isotretinoin. *Arch Dermatol*. 1998;134:376-8.

109. Liu A, Yang DJ, Gerhardstein PC, Hsu S. Relapse of acne following isotretinoin treatment: A retrospective study of 405 patients. *J Drugs Dermatol.* 2008;7:963-6.
110. Quéreux G, Volteau C, N'Guyen JM, Dréno B. Prospective study of risk factors of relapse after treatment of acne with oral isotretinoin. *Dermatology.* 2006;212:168-76.
111. Ellis CN, Krach KJ. Uses and complications of isotretinoin therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:S150-112.
112. Kellett SC, Gawkrodger DJ. A prospective study of the responsiveness of depression and suicidal ideation in acne patients to different phases of isotretinoin therapy. *Eur J Dermatol.* 2005;15:484-8.
113. Rademaker M. Adverse effects of isotretinoin: A retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin. *Australas J Dermatol.* 2010;51:248-53.
114. Burkhardt CG, Burkhardt CN. Relapse of acne following isotretinoin treatment: a retrospective study of 405 patients. *J Drugs Dermatol.* 2009;8:112.
115. Sardana K, Garg VK, Sehgal VN, Mahajan S, Bhushan P. Efficacy of fixed low-dose isotretinoin (20 mg, alternate days) with topical clindamycin gel in moderately severe acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:556-60.
116. Kaminsky A, Herane MI. Isotretinoína sistémica, regulación, recomendaciones y reflexiones para su uso. *Monografías de Dermatología.* 2007;20: 377-90.
117. Amichai B, Shemer A, Grunwald MH. Low-dose isotretinoin in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:644-6.
118. Struss JS, Leyden JJ, Lucky AW, Lookingbill DP, Drake LA, Hanifin JM, et al. Safety of a new micronized formulation of isotretinoin in patients with severe recalcitrant nodular acne: A randomized trial comparing micronized isotretinoin with standard isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:196-207.
119. Layton AM, Stainforth JM, Cunliffe WJ. Ten years experience of oral isotretinoin for the treatment of acne vulgaris. *J Dermatol Treat.* 1993;4(Suppl.2):S2-5.
120. Hermes B, Praete C, Henz BM. Medium dose isotretinoin for treatment of acne. *J Am Acad Dermatol.* 1998;11:117-21.
121. Misery L. Consequences of psychological distress in adolescents with acne. *J Invest Dermatol.* 2011;131:290-2.
122. McGrath EJ, Lovell CR, Gillison F, Darvay A, Hickey JR, Skevington SM. A prospective trial of the effects of isotretinoin on quality of life and depressive symptoms. *Br J Dermatol.* 2010;163:1323-9.
123. Tamler C, Maciel G, Soares D, Avelleira JC, Azulay D. Pyoderma gangrenosum following isotretinoin therapy for acne nodulocystic. *Int J Dermatol.* 2008;47:953-6.
124. Kaymak Y, Ilter N. The results and side effects of systemic isotretinoin treatment in 100 patients with acne vulgaris. *Dermatology Nurs.* 2006;18:576-80.
125. Newman MD, Bowe WP, Heughebaert C, Shalita AR. Therapeutic considerations for severe nodular acne. *Am J Clin Dermatol.* 2011;12:7-14.
126. Tekin NS, Ozdolap S, Sarikaya S, Keskin SI. Bone mineral density and bone turnover markers in patients receiving a single course of isotretinoin for nodulocystic acne. *Int J Dermatol.* 2008;47:622-5.
127. Goldsmith LA, Bolognia JL, Callen JP, Chen SC, Feldman SR, Lim HW, et al. American Academy of Dermatology Consensus Conference on the safe and optimal use of isotretinoin: summary and recommendations. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:900-6.
128. Thielitz A, Krautheim A, Gollnick H. Update in retinoid therapy of acne. *Dermatologic Therapy.* 2006;19:272-9.
129. Karadag AS, Gumrukcuoglu HA, Gunes Bilgili S, Uce Ozkol H, Ertugrul DT, Simsek H, Sahin M, Calka O. Does isotretinoin therapy have any effects on electrocardiography, heart rate and blood pressure? *J Dermatolog Treat.* 2011.
130. Miles S, McGlathery W, Abernathie B. The importance of screening for laser-assisted in situ keratomileusis operation (LASIK) before prescribing isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:180-1.
131. Cumurcu T, Sezer E, Kilic R, Bulut Y. Comparison of dose-related ocular side effects during systemic isotretinoin administration. *Eur J Ophthalmol.* 2009;19:196-200.
132. Halvorsen JA, Stern RS, Dalgard F, Thoresen M, Bjertness E, Lien L. Suicidal ideation, mental health problems, and social impairment are increased in adolescents with acne: a population-based study. *J Invest Dermatol.* 2011;131:363-70.
133. Miller RA. Side effects of acne therapy and their management. *J Cutan Med Surg.* 1998;2:S14-7.
134. Brelsford M, Beute TC. Preventing and managing the side effects of isotretinoin. *Semin Cutan Med Surg.* 2008;27:197-206.
135. Rehn LM, Meririnne E, Höök-Nikanne J, Isometsä E, Henriksson M. Depressive symptoms and suicidal ideation during isotretinoin treatment: a 12-week follow-up study of male Finnish military conscripts. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:1294-7.
136. Enders SJ, Enders JM. Isotretinoin and psychiatric illness in adolescents and young adults. *Ann Pharmacother.* 2003;37:1124-7.
137. Chee Hong NB, Schweitzer I. The association between depression and isotretinoin use in acne. *Austr NZ J Psychiatry.* 2003;37:78-84.
138. Chia CY, Lane W, Chibnall J, Allen A, Siegfried E. Isotretinoin therapy and mood changes in adolescents with moderate to severe acne. *Arch Dermatol.* 2005;141:557-60.
139. Rosa W. Teratogenicity of isotretinoin. *Lancet.* 1983;27;2:513.
140. Chan A, Hanna M, Abbott M, Keane RJ. Oral retinoids and pregnancy. *Med J Aust.* 1996;165:164-7.
141. Huber J, Walch K. Treating acne with oral contraceptives: Use of lower doses. *Contraception.* 2006;73:23-9.
142. Troielli PA, Asis B, Bermejo A, Bittar M, Cabrera H, Castro C, et al. Community study of fixed-combination adapalene 0.1% and benzoyl peroxide 2.5% in acne. *Skinmed.* 2010;8:17-22.

143. Ellis CN, Millikan LE, Smith EB, Chalker DM, Swinyer LJ, Katz IH, et al. Comparison of adapalene 0.1% solución and tretinoina 0.025% en gel in the topical treatment of acne vulgaris. Br J Dermatol. 1998;(Suppl.52):41-7.
144. 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:S126-34.
145. Lucas A, Verschoore M, Sorba V, Poncet M, Baker M, Czernilewski J. Adapalene 0.1%gel is better tolerated than tretinoin 0.025% gel en acne patients. J Am Acad Dermatol. 1997;36:S116.
146. Leyden J, Thiboutot DM, Shalita AR, et al. Comparison of tazarotene and minocycline maintenance therapies in acne vulgaris. A multicenter, double bind, randomized, parallel-group study. Arch Dermatol. 2006;142:605-12.
147. Thiboutot DM, Shalita AR, Yamauchi PS, Dawson C, Kerrouche N, Arsonnaud S, Kang S, et al. Adapalene gel 0.1% as maintenance therapy for acne vulgaris. A randomized, controlled, investigator-blind follow-up of a recent combination study. Arch Dermatol. 2006;142:597-602.
148. Wiegand UW, Chou RC. Pharmacokinetics of oral isotretinoin. J Am Acad Dermatol. 1998;39:S8-12.
149. Goodfellow A, Alaghband-Zadeh J, Carter G, Cream JJ, Holland S, Scully J, et al. Oral spironolactone improves acne vulgaris and reduces sebum excretion. Br J Dermatol. 1984;111:209-14.
150. Thorneycroft H, Gollnick H, Schellschmidt I. Superiority of a combined contraceptive containing drospirenone to a triphasic preparation containing norgestimate in acne treatment. Cutis. 2004;74:123-30.
151. Bagatín E, Isotretinoína. En: Kaminsky A, editor. Segunda edición. Acné: un enfoque global. Buenos Aires: Colegio Iberoamericano de Dermatología; 2007. p. 111-2.
152. Cunliffe WJ, Gollnick H. Acne fulminans. In: Cunliffe WJ, Gollnick H, editors. Acne. Diagnosis and management. Second edition. London: Martin Dunitz Ltd.; 2001. p. 84-6.
153. Allison MA, Dunn CL, Person DA. Acne fulminans treated with isotretinoin and “pulse” corticosteroids. Pediatr Dermatol. 1997;14:39-42.
154. Ross EV. Acne, lasers, and light. Adv Dermatol 2005;21:1-32.
155. Elman M, Lebzelter J. Light therapy in the treatment of acne vulgaris. Dermatol Surg. 2004;30:139-46.
156. Shalita AR, Harthy Y, Elman M. Acne phototherapy using UV free high intensity narrow band blue light3 center clinical study. Proc SPIE. 2001;4244:61-73. Fecha de consulta: 23 de febrero de 2009. Disponible en: http://spie.org/x648.html?product_id=427830.
157. Papageorgiou P, Katsambas A, Chu A. Phototherapy with blue (415 nm) and red (660 nm) light in the treatment of acne vulgaris. Br J Dermatol. 2000;142:973-8.
158. Paithankar DY, Ross EV, Saleh BA, Blair MA, Graham BS. Acne treatment with a 1,450 nm wavelength laser and cryogen spray cooling. Lasers Surg Med. 2002;31:106-14.
159. Friedman PM, Jih MH, Kimyai-Asadi A, Goldberg LH. Treatment of inflammatory facial acne vulgaris with the 1450-nm diode laser: A pilot study. Dermatol Surg. 2004;30:147-51.
160. Horfelt C, Stenquist B, Larko O, Faergemann J, Wennberg AM. Photodynamic therapy for acne vulgaris: A pilot study of the dose-response and mechanism of action. Acta Derm Venereol. 2007;87:325-9.
161. Hongcharu W, Taylor CR, Chang Y, Aghassi D, Suthamjariya K, Anderson RR. Topical ALA-photodynamic therapy for the treatment of acne vulgaris. J Invest Dermatol. 2000;115:183-92.
162. Alexiades-Armenakas M. Laser-mediated photodynamic therapy. Clin Dermatol. 2006;24:16-25.
163. Wiegell SR, Wulf HC. Photodynamic therapy of acne vulgaris using 5-aminolevulinic acid *versus* methyl aminolevulinate. J Am Acad Dermatol. 2006;54:647-51.
164. Haedersdal M, Togsverd-Bo K, Wiegell SR, Wulf HC. Long-pulsed dye laser *versus* long-pulsed dye laser-assisted photodynamic therapy for acne vulgaris: A randomized controlled trial. J Am Acad Dermatol. 2008;58:387-94.
165. Shaw JC. Acne. Effect of hormones on pathogenesis and management. Am J Clin Dermatol. 2002;3:571-8.
166. Arowojolu AO, Gallo MF, López LM, Grimes DA, Garner SE. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;CD004425.
167. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. The use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. Int J Gynaecol Obstet. 2001;75:93-106.
168. Thiboutot DM. Endocrinological evaluation and hormonal therapy for women with difficult acne. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2001;(Suppl.3);57-61.
169. Goodman NF, Bledsoe MB, Cobin RH, Futterweit W, Goldzieher JW, Petak SM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for the clinical practice for the diagnosis and treatment of hyperandrogenic disorders. Endocr Pract. 2001;7:120-34.
170. 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(Suppl.1):S1-37.
171. Thiers B. Antiandrogen and hormonal treatment of acne. Dermatol Clin. 1996;14:803-11.
172. Druckmann R. Profile of the progesterone derivative chlor-madinone acetate-pharmacodynamic properties and therapeutic applications. Contraception. 2009;79:272-81.
173. Worrel I, Arp W, Zahradnik HP, Andreas JO, Binder N. Acne resolution rates: Results of a single-blind, randomized, controlled, parallel phase III trial with EE/CMA (Belara) and EE/LNG (Microgynon). Dermatology. 2001;203:38-44.
174. Arowojolu AO, Gallo MF, López LM, Grimes DA, Garner SE. Combined oral contraceptive pills for treatment of acne. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;CD004425.

- 175.ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. The use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001;75:93-106.
- 176.ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology. Use of hormonal contraception in women with coexisting medical conditions. *Obstet Gynecol* 2006;107:1453-72.
- 177.Hawley W, Nuovo J, DeNeef CP, Carter P. Do oral contraceptive agents affect the risk of breast cancer? A meta-analysis of the case-control reports. *J Am Board Fam Pract* 1993;6:123-35.
- 178.Romieu I, Berlin JA, Colditz G. Oral contraceptives and breast cancer. Review and meta-analysis. *Cancer.* 1990;66:2253-63.
- 179.Rushton L, Jones DR. Oral contraceptive use and breast cancer risk: A meta-analysis of variations with age at diagnosis, parity and total duration of oral contraceptive use. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99:239-46.
- 180.Muhlemann MF, Carter GD, Cream JJ, Wise P. Oral spironolactone: an effective treatment for acne vulgaris in women. *Br J Dermatol.* 1986;115:227-32.
- 181.Cusan L, Dupont A, Bélanger A, Tremblay RR, Manhes G, Labrie F. Treatment of hirsutism with the pure antiandrogen flutamide. *J Am Acad Dermatol.* 1990;23:462-9.
- 182.Shaw JC. Hormonal therapy in Dermatology. *Dermatol Clin.* 2001;19:169-78.
- 183.George R, Clarke S, Thiboutot D. Hormonal therapy for acne. *Semin Cutan Med Surg.* 2008;27:188-96.
- 184.Cordain L, Lindeberg S, Hurtado M, Hill K, Eaton SB, Brand-Miller J. Acne vulgaris: a disease of western civilization. *Arch Dermatol.* 2002;138:1584-90.
- 185.Wolf R, Matz H, Orion E. Acne and diet. *Clin Dermatol.* 2004;22:387-93.
- 186.Thiboutot D, Gilliland K, Light J, Lookingbill D. Androgen metabolism in sebaceous glands from subjects with and without acne. *Arch Dermatol.* 1999;135:1041-5.
- 187.Berrino F, Bellati C, Secreto G, Camerini E, Pala V, Panico S, et al. Reducing bioavailable sex hormones through a comprehensive change in diet: the diet and androgens (DIANA) randomized trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10:25-33.
- 188.Danby W. Acne and milk, the diet myth and beyond. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:360-2.
- 189.Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:109-17.
- 190.Bhalla M, Thami GP. Microdermabrasion: reappraisal and brief review of literature. *Dermatol Surg.* 2006;32:809-14.
- 191.Goodman GJ. Management of post-acne scarring: what are the options for treatment? *Am J Clin Dermatol.* 2000;1:3-17.
- 192.Lee JB, Chung WG, Kwahck H, Lee KH. Focal treatment of acne scars with trichloroacetic acid: chemical reconstruction of skin scars method. *Dermatol Surg.* 2002;28:1017-21.
- 193.Leventhal D, Furr M, Reiter D. Treatment of keloids and hypertrophic scars: a meta-analysis and review of the literature. *Arch Facial Plast Surg.* 2006;8:362-8.
- 194.O'Brien L, Pandit A. Silicon gel sheeting for preventing and treating hypertrophic and keloid scars. *Cochrane Library.* Issue 4, CD003826.
- 195.Goodman GJ, Baron JA. The management of postacne scarring. *Dermatol Surg.* 2007;33:1175-88.
- 196.Dreno B. Acne: physical treatment. *Clin Dermatol.* 2004;22:429-33.
- 197.Rivera AE. Acne scarring: A review and current treatment modalities. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:659-76.
- 198.Gregor BE, Jemec B. Acne: treatment of scars. *Clin Dermatol.* 2004;22:434-8..
- 199.Walia S, Alster T. Prolonged clinical and histologic effects from CO₂ laser resurfacing of atrophic acne scars. *Dermatol Surg.* 1999;25:926-30.
- 200.Dreno B. Acne: physical treatment. *Clin Dermatol.* 2004;22:429-33
- 201.Woo SH, Park JH, Kye YC. Resurfacing of different types of facial acne scar with short-pulsed, variable-pulsed, and dual mode Er: YAG laser. *Dermatol Surg.* 2004;30:488-93.
- 202.Alster T, McMeekin T. Improvement of facial acne scars by the 585-nm flashlamp-pumped pulsed dye laser. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35:79-81.
- 203.Dierickx C, Goldman MP, Fitzpatrick RE. Laser treatment of erythematous/hypertrophic and pigmented scars in 26 patients. *Plast Reconstr Surg.* 1995;95:84-90.