



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **Revisión bibliográfica de guías clínicas sobre el tratamiento farmacológico del acné vulgaris**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2019

**Autor: Belén Cantó Correas**

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Amelia Ramón López Y Ricardo Nalda Molina

## **INDICE**

<b>RESUMEN .....</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>4</b>
<b>OBJETIVO .....</b>	<b>7</b>
<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>7</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>8</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>11</b>
<b>1. REVISIÓN BIBLIOGRAFICA.....</b>	<b>11</b>
<b>2. PROTOCOLO ACNÉ PARA OFICINA DE FARMACIA.....</b>	<b>28</b>
<b>3. INFORMACION AL PACIENTE.....</b>	<b>36</b>
<b>CONCLUSIÓN.....</b>	<b>37</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>38</b>



## RESUMEN

Introducción: El acné es una enfermedad crónica de la piel en concreto del folículo piloso. Normalmente con un tratamiento temprano y efectivo el acné se soluciona con éxito en poco tiempo. Sin embargo, dependiendo de la gravedad y duración de la enfermedad ciertos pacientes pueden presentar sintomatología depresiva. El farmacéutico es el profesional sanitario que tiene un acceso más cercano con el paciente. Para poder realizar una adecuada atención farmacéutica a estos pacientes es necesario disponer de una guía clínica para facilitar el diagnóstico y posibles tratamientos dermocosméticos o farmacológicos, ya que cada tipo de acné requiere unas necesidades distintas.

Objetivo: Búsqueda bibliográfica sistemática de las principales guías terapéuticas sobre el tratamiento farmacológico y cosmético del acné. Generar un tríptico de información para los pacientes de la farmacia que garantice la educación sanitaria de los pacientes. Por otra parte, se ha generado un protocolo de actuación en la farmacia para asegurar el mejor tratamiento para el paciente.

Método: Los datos se obtuvieron de la consulta directa y acceso, vía Internet, a la siguiente base de datos bibliográfica del ámbito de las ciencias de la salud: MEDLINE (vía PubMed)

Resultados: Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión se aceptaron 8 estudios para su revisión y análisis crítico.

Conclusión: Hay diferentes tipos de acné según la gravedad y extensión de las lesiones y cada tipo debe ser tratado con un tratamiento específico. A pesar de haber varias clasificaciones del acné propuestas no existe un consenso establecido, pero casi todos los estudios coinciden en cuatro tipos de acné. Además, los principios activos tópicos utilizados en combinación son más eficaces que por separado. El tratamiento mas efectivo es la isotretinoína. La problemática sobre estos tratamientos es el tiempo que tardan en ser efectivos, tanto vía tópica como oral se debe esperar mínimo 2-3 meses para ver los resultados reales.

## INTRODUCCIÓN

El acné es una enfermedad crónica de la piel en concreto del folículo piloso donde se encuentran las glándulas sebáceas; se manifiesta a través de brotes en las zonas de la cara, tórax, espalda, cuello y hombros.<sup>1</sup> El acné vulgaris es el más frecuente y puede aparecer de formas distintas, principalmente como lesiones no inflamatorias y/o inflamatorias. Tanto en casos leves como severos pueden dejar cicatrices en la piel que queden de por vida.<sup>2</sup>

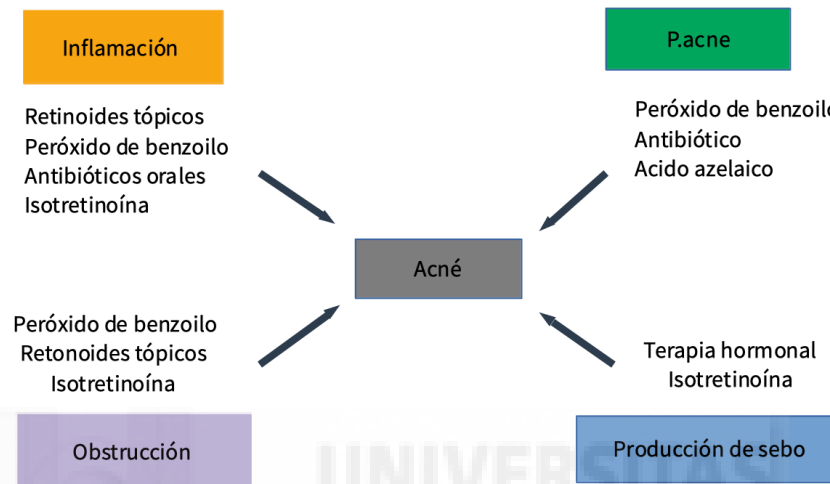
Distinguimos cuatro categorías de acné que se clasifican en función del tipo de lesiones existentes que pueden ser: comedones abiertos o cerrados, pápulas, pústulas, nódulos, quistes, máculas y cicatrices; y dependiendo de la cantidad de éstas.<sup>3</sup>

1. Acné leve comedogénico
2. Acné leve a moderado papulopustular
3. Acné moderado papulopustular
4. Acné severo/nodular

*Tabla 1 - Clasificación cualitativa y cuantitativa del acné vulgaris en la cara.*

Clase	Descripción	Recuento lesiones
1	Comedones son el resultado de la obstrucción completa o parcial y la acumulación de sebo que conduce clínicamente al comedón cerrado o abierto es decir punto negro o blanco respectivamente.	0 - 5
2	Comedones y lesiones inflamatorias presentes. Las lesiones inflamatorias superficiales incluyen pápulas y pústulas (5 mm o menos de diámetro).	6 - 20
3	Lesiones inflamatorias; pápulas, pústulas y/o presencia de nódulos más grandes. Nódulos con profundidad y con un diámetro mayor de 5 mm.	21 - 50
4	Lesiones inflamatorias que desarrollan nódulos supurativos. Pueden aparecer cicatrices extensas y desfigurantes.	>50

Se desconoce su etiología exacta, pero se sabe que existen factores desencadenantes como el aumento de la producción de sebo por una anomalía de las glándulas sebáceas mediada por andrógenos, la alteración en el proceso de queratinización, la presencia de la bacteria *Propionibacterium acnés*, que es la causante de respuestas inmunológicas e inflamatorias.<sup>4</sup>



*Figura 1 - Medicación y factores patogénicos del acné.  
Adaptada de la guía completa de Asai Y et al.<sup>5</sup> 2016.*

Según los datos del Ministerio de Salud Pública del Ecuador el 95% de la población sufre acné en alguna etapa de su vida, normalmente en la adolescencia; a nivel mundial un 85% entre los 12 a 24 años, un 64% en adultos de 20 a 29 años, siendo más frecuente en mujeres que en hombres. En mayores de 25 años del 3% en hombres y del 12% en mujeres. Por último, solo el 1% en personas mayores de 45 años.<sup>6</sup>

Gracias a un tratamiento temprano y efectivo el acné se soluciona con éxito en poco tiempo. No obstante, algunas personas son más vulnerables dependiendo de la gravedad y duración de la enfermedad y pueden presentar sintomatología depresiva. Se ha observado que el 2,5 % de adolescentes que tienen acné grave presentan depresión, por lo que es necesaria una identificación temprana del problema.<sup>2</sup>

El tratamiento farmacológico depende del tipo de paciente, tipo de lesión y de su extensión. Su objetivo es eliminar las lesiones ya existentes y prevenir que aparezcan nuevas. En general los tratamientos farmacológicos disponibles en el

mercado tienen efectos secundarios tanto físicos como psicológicos por lo que es necesaria la supervisión del tratamiento por personal sanitario para evitar las posibles secuelas.<sup>7</sup>

El tratamiento cosmético como geles limpiadores, cremas hidratantes y fotoprotectores con principios activos para el acné sirven de ayuda para compensar los efectos irritantes de los tratamientos más agresivos. Los cosméticos deben utilizarse al inicio del acné cuando es leve y también en acné moderado y severo en combinación con los medicamentos, de esta forma complementar los tratamientos consiguiendo mayor tolerancia y mayor adherencia y así lograr mejores resultados.<sup>8</sup>

El farmacéutico es el profesional sanitario que tiene un acceso más cercano con el paciente y, en muchas ocasiones, es el primer profesional sanitario con el que se consulta el problema de acné. Por tanto, su función reside en dar al paciente el mejor consejo dermocosmético o farmacológico o, en caso de duda, derivarlo al especialista. Además, el farmacéutico puede realizar funciones de educación sanitaria a través de una educación que transmita la importancia de los cuidados higiénicos, nutricionales y farmacoterapéuticos. En este contexto, es importante realizar un seguimiento farmacoterapéutico y de estilo de vida en estos pacientes para mejorar la adherencia al tratamiento y reducir la posibilidad de aparición de efectos adversos. Para poder realizar una adecuada atención farmacéutica a estos pacientes es necesario disponer de una guía clínica para facilitar el diagnóstico y posibles tratamientos dermocosméticos o farmacológicos, ya que cada tipo de acné requiere unas necesidades distintas. Asimismo, el personal que trabaja en la oficina de farmacia debe disponer de un protocolo asistencial que permita la toma de decisiones de manera objetiva y sencilla.

## OBJETIVO

El objetivo de este trabajo ha sido realizar una búsqueda sistemática de las principales guías terapéuticas sobre el tratamiento farmacológico y cosmético del acné. En base a la información encontrada se ha planteado dos objetivos secundarios que han sido, por una parte, generar un tríptico de información para los clientes de la farmacia que garantice la educación sanitaria de los pacientes. Por otra parte, se ha generado un protocolo de actuación en la farmacia para asegurar el mejor tratamiento para el paciente.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### **Diseño**

Estudio descriptivo y revisión sistemática de los trabajos recuperados en la búsqueda de guías clínicas.

### **Fuente de obtención de datos**

Para la realización del presente trabajo, todos los documentos y artículos que se revisaron se obtuvieron vía Internet de la siguiente base de datos bibliográficas, como: MEDLINE (vía PubMed).

### **Tratamiento de la información**

Primero, se buscaron en el DECS (Descriptores en Ciencias de la Salud) los descriptores siguientes: acné, tratamiento, tratamiento tópico, tratamiento cosmético, tratamiento farmacológico, guía y guía clínica de los cuales solo existían estos: "Acne vulgaris", "Cosmetic industry", "Drug Therapy" y "Guideline".

La ecuación de búsqueda final se desarrolló para su empleo en la base de datos MEDLINE, vía PubMed.

La ecuación de búsqueda final fue:

"Acne Vulgaris"[Mesh] AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp]) o  
"Acne Vulgaris"[Mesh] AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp]) AND  
"humans"[MeSH Terms].

## **Selección final de artículos**

Se estudiaron los artículos publicados en cualquier país, en cualquier idioma. La búsqueda se efectuó desde la primera fecha disponible, de acuerdo con las características de la base de datos, hasta marzo de 2019 (momento última actualización).

Asimismo, como segunda búsqueda y para evitar los posibles sesgos de publicación, se analizó el listado bibliográfico de los artículos que fueron seleccionados en la primera búsqueda con el objetivo de identificar estudios no detectados en la revisión de las bases de datos bibliográficas.

## **Extracción de datos**

Los estudios se agruparon conforme las variables a estudio, con el fin de sistematizar y facilitar la comprensión de los resultados, en base a los siguientes datos: primer autor y año de publicación, tipo de estudio, país, población que participa en el estudio, y los resultados obtenidos. La población incluida en los estudios se centró en adolescentes, adultos y niños.

De cada estudio se ha creado una tabla para describir los distintos tratamientos y clasificaciones que sugieren para cada tipo de acné, con el fin de sintetizar y facilitar la comprensión de los resultados.

Se consideró interesante comparar en una misma tabla los resultados de los dos estudios más recientes.

## **RESULTADOS**

A continuación, se realizó la búsqueda en PUBMED en el MeSH (Medical Subject Heading) probando distintas combinaciones:

“(acné vulgar [Términos de MeSH]) AND (Pauta [Términos de MeSH]) OR Pauta [Título / Resumen]” donde aparecen 0 estudios, (acné vulgar [Términos de MeSH]) Y ((industria cosmética [Términos MeSH]) O industria cosmética [Título / Resumen]): 0 estudios, (Acné vulgar [Términos de MeSH]) O Pauta [Título / Resumen]: 0 estudios, (“drug therapy” [Subheading]) AND “Acne Vulgaris”[Mesh]: 5599 estudios.

Por lo que se consideró adecuado utilizar solamente el término “Acne vulgaris” aplicando los filtros: «Humans», y en tipos de publicación «Guideline»



o «Practice Guideline» para realizar la búsqueda ya que se adecuaba más a nuestros objetivos.

Al aplicar los criterios de búsqueda se recuperaron un total de 45 referencias: 27 en MEDLINE y 18 en búsqueda manual. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión de los 45 trabajos se aceptaron finalmente 9 estudios para su revisión y análisis crítico.

Los artículos procedían de varios países: Canadá (Asai Y et.al), Japón (N. Hayashi et al), Europa (Nast et al), América, Alemania. El idioma el que están redactados todos los artículos es el inglés salvo uno en alemán. Cada uno de ellos publicados en años distintos siendo el más reciente en 2018 y el más antiguo en 2003. De todos los artículos en total cuatro de ellos son publicados con un rango de 5 años de antigüedad, uno de 10 años y tres hace más de 10 años.

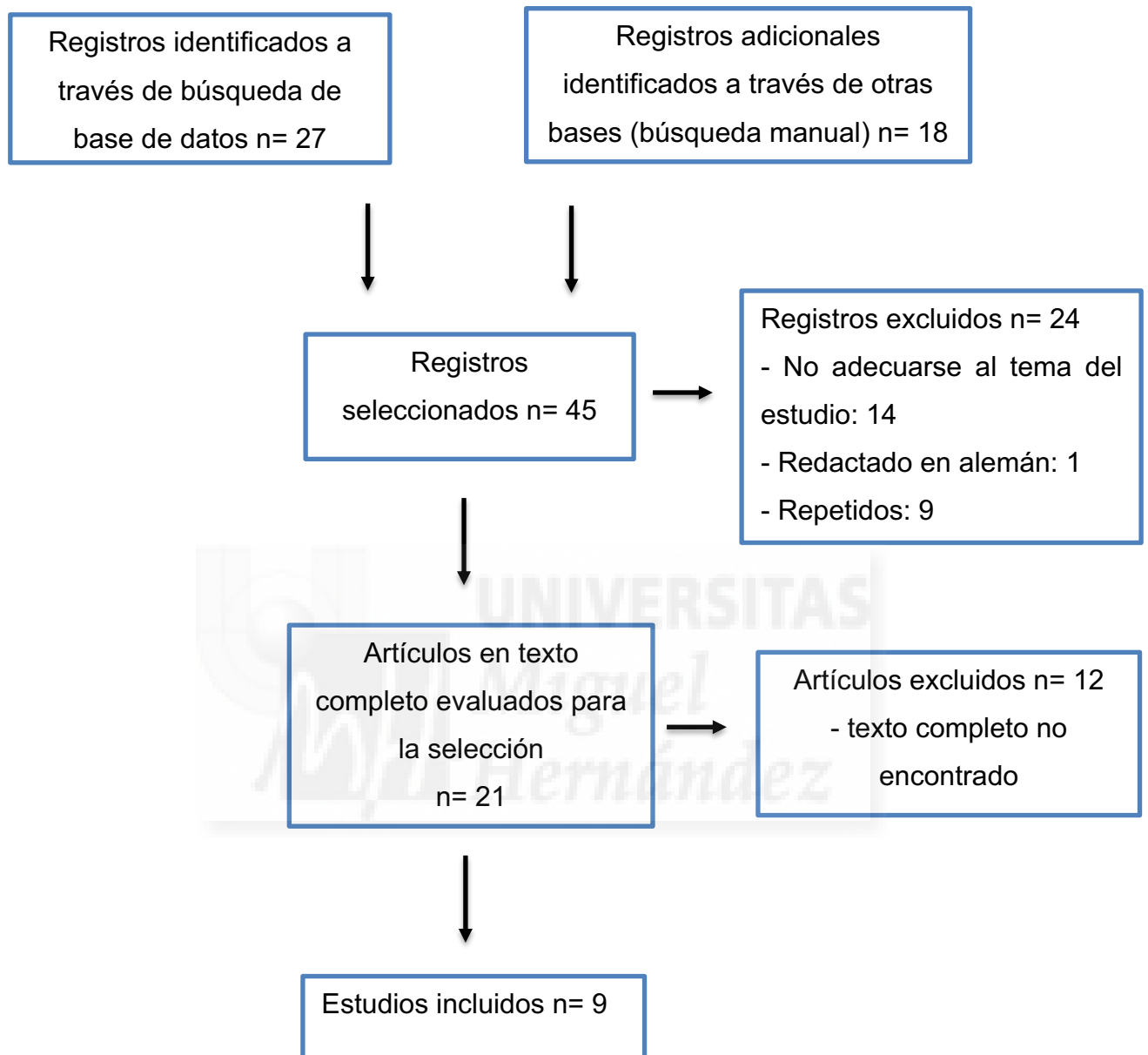
El diseño de los trabajos revisados fueron todas revisiones sistemáticas de guías clínicas anteriores, en los que se describen todos los tratamientos posibles para el acné, hacen una serie de recomendaciones con mayor o menor evidencia o crean una guía actualizada en forma de algoritmo.

La población incluida en la mayoría de los estudios estaba comprendida entre los 12 y 24 años, otro estudio que incluía de los de 0 a 19 años, otro de los 15 a los 44 años.

El estudio de Thiboutot et al es una versión mejorada y actualizada realizada por la Global Alliance de la revisión realizada por la Academia Americana de dermatología en 2003. También el estudio *Strauss et al* es la versión actualizada de *J.Leyden et al* realizada por la misma Academia Americana.

El estudio *Asai y col et al* es una guía adaptada realizada por médicos y dermatólogos estadounidenses para el sistema de salud canadiense en base otras guías anteriores como por ejemplo las recomendaciones de la guía Europea *Nast et al*.

Figura 2 - Identificación y selección de estudios



## DISCUSIÓN

### 1. REVISIÓN BIBLIOGRAFICA

El primer estudio que incluye el trabajo fue realizado por *Leyden et al* en 2003 y se distinguen tres clasificaciones del acné, incluyendo a la población en un rango de edad de 12 a 44 años. En la Tabla 2 se recogen las principales características del tratamiento recomendado para acné vulgaris, donde se presenta una terapia de inicio y otra de mantenimiento con la duración adecuada para cada uno de ellos.

Los criterios de elección para el tratamiento son los factores desencadenantes del acné como la seborrea, proliferación microbiana, inflamación y descamación anormal. Así, se elige un principio activo más específico y se actúa directamente en la causa. Por ejemplo los retinoides tópicos van a tener mayor actividad en la formación de comedones, en cambio los antibióticos orales y la isotretinoína intervienen mayoritariamente en la inflamación y en la presencia de *P.acnes*. La isotretinoína actúa en la formación de comedones, en la inflamación, en la presencia de *P.acnes* y además en la regulación de producción de sebo. Estudios clínicos anteriores han demostrado que la terapia con principios activos combinados resulta más efectiva y más rápida que cuando se utilizan individualmente.<sup>9</sup>

Los tratamientos sistémicos como antibióticos orales o la isotretinoína suelen ser efectivos cuando otros tratamientos anteriores no han conseguido los objetivos esperados.<sup>9</sup>

*Tabla 2 - Resultados obtenidos sobre el tratamiento del acné vulgaris del estudio Leyden et al.*

Tipos	Terapia Inicial	Duración tratamiento
Acné de leve	-Retinoides tópicos -Retinoides tópicos + peróxido de benzoilo/antibiótico tópico	12 semanas
Acné leve a moderado	-Retinoides tópicos + antibiótico tópico/oral -Retinoides tópicos + peróxido de benzoilo + peróxido de benzoilo- antibiótico	8 semanas 6 a 8 semanas
Acné moderado a severo	Isotretinoína o terapia hormonal en mujeres.	3 a 4 meses
Mantenimiento	Retinoides tópicos o retinoides tópicos más peróxido de benzoilo o peróxido de benzoilo o observación	Mínimo 3 meses

En 2004, en un estudio realizado por *Haider et al* se revisaron estudios anteriores publicados desde 1966 hasta la fecha de su publicación en 2004. Este trabajo muestra una tabla comparativa de los distintos tratamientos en función del porcentaje de reducción de lesiones inflamatorias, no inflamatorias y en conjunto, para cada tipo de acné. En la Tabla 3 se recogen los resultados de las principales características del tratamiento recomendado para cinco tipos de acné, además de la duración de cada uno y el porcentaje de reducción de lesiones en este estudio. Aun eligiendo el tratamiento en función del tipo de acné, los mejores resultados se ven cuando se individualiza el tratamiento.

La utilización de antibióticos orales debe evitarse en periodos prolongados y en la fase de mantenimiento donde el menos recomendado es la eritromicina por su alta resistencia a *P.acne*.<sup>10</sup>

Cabe destacar que, según este estudio, existe un 24,7% y 13,3% de prevalencia de ansiedad y depresión en pacientes con acné, respectivamente.<sup>10</sup>

*Tabla 3 - Resultados obtenidos sobre el tratamiento del acné del estudio Haider et al.*

Acné	Comedón solo	Inflamatorio de leve a moderado	Moderado a Severo	Papulonodular	Solo en Mujeres
Terapia	Retinoide tópico (tretinoína, adapaleno y trazodona)	Antibióticos tópicos Antibióticos tópicos combinados con retinoide tópico	Antibióticos orales (tetraciclina, doxiciclina, minociclina y eritromicina)	Isotretinoína	Anticonceptivos Antiandrógenos o ambos
Reducción de lesiones (%)	40 a 70	30 a 80	64 a 86	90	40 a 70 50 a 80
Duración del tratamiento	12 semanas	8 a 12 semanas	6 a 8 semanas	20 semanas	Depende de la respuesta y tolerancia

Otro estudio publicado por el departamento de dermatología de Philadelphia realizado por *James WD et al* en 2005, comenta todos los tratamientos posibles para el acné que existen indicando cuando sería más efectivo uno u otro clasificando el acné en leve, moderado, moderado-severo y severo. Los criterios para la elección del tratamiento son el número, tipo y distribución de las lesiones existentes.

La población incluida en este estudio fue de 15 a 44 años, donde se plantea un caso práctico; un chico de 17 años que padece acné desde hace seis meses. Presenta comedones cerrados y abiertos, pústulas en la cara y tronco superior.

El tratamiento final que se le propone al paciente que fue diagnosticado de acné moderado grave fue la terapia combinada tópica y oral. Para la cara, inicialmente crema de tretinoína al 0,025% por la noche, en combinación de peróxido de benzoilo al 5%, por la mañana. Además de 500 mg de tetraciclina dos veces al día. Se hará un seguimiento al paciente citándole en seis semanas para evaluar la eficacia, la irritación, el cumplimiento y ver el ajuste de dosis y posología. La tabla 4 muestra las principales características del tratamiento recomendado en este estudio en función del tipo de acné dividido en cuatro. La terapia tópica se recomienda en las primeras lesiones del acné, comedones y lesiones inflamatorias porque limita la formación de estas, siendo el principio activo más eficaz el tazaroteno, tanto en la terapia de inicio como en la de mantenimiento este debe ser utilizado durante máximo 12 semanas por su alto poder de irritación.

Los antimicrobianos tópicos como el ácido benzoico tienen la ventaja de que cuando se utilizan con antibióticos tópicos u orales protegen contra el desarrollo de resistencia, además de que tienen una respuesta rápida ya que a los 5 días de su utilización se nota una mejoría. Los antibióticos orales están indicados en acné moderado a severo o cuando las terapias tópicas no han sido bien toleradas. Se debe utilizar durante máximo 3 meses siendo más efectiva la doxiciclina y la minociclina que la tetraciclina. Cuando estos no tienen buena respuesta puede ser por mala adherencia al tratamiento y por la resistencia que se está creando, donde las más comunes son con la clindamicina y la tetraciclina, de ahí la importancia de la educación al paciente.

El uso de la isotretinoína se recomienda para el acné mas severo. Es el tratamiento con menos recurrencias en el futuro, pero también el que presenta efectos secundarios más graves. Pacientes que no han conseguido resultados con terapia tópica o terapia oral combinada y que han vivido varias recaídas son buenos candidatos para iniciar el tratamiento con este fármaco. Este estudio propone una duración del tratamiento de aproximadamente 6 meses, frente el estudio de *J.Leyden et al* donde la duración con este fármaco era mas corta.<sup>9</sup>

En mujeres que tienen el síndrome de androgenismo (ciclo menstrual irregular, hirsutismo) se recomienda combinar la terapia hormonal con antibióticos orales.<sup>11</sup>

*Tabla 4 - Resultados obtenidos sobre el tratamiento del acné del estudio James WD et al.*

Acné leve	Acné moderado a severo	Acné en mujeres	Acné severo
Agentes tópicos	Antibióticos orales	Agentes hormonales	Retinoide oral
Retinoides Tretinoína Adapaleno Tazaroteno Antimicrobianos Peróxido de benzoilo, solo o con zinc, Clindamicina, eritromicina Combinación de peróxido de benzoilo y clindamicina o eritromicina	Tetraciclina Doxiciclina Minociclina Sulfametoxazol y trimetoprima Eritromicina	Espironolactona Anticonceptivos orales que contienen estrógenos	Isotretinoína

En 2007, el estudio publicado por la academia Americana de Dermatología realizado por *Strauss et al* incluye a población adulta y adolescente con acné. A diferencia de los estudios anteriores, en este no se hace una clasificación de tratamiento en función de los tipos de acné, pero sí da unas pinceladas de cuándo utilizarlo.<sup>9,10,11,12</sup>

Un grupo de expertos crea una serie de recomendaciones específicamente para el acné vulgaris en base a 9 preguntas clínicas. Se exponen en la Tabla 5 los tratamientos y principios activos de cada terapia para el acné donde se clasifica por nivel de evidencia en consistente, inconsistente, basado en consenso o estudio de casos.

Además, en este estudio se plantea que para el diagnóstico del acné la realización de una prueba endocrina solo está recomendada para pacientes que presenten signos de exceso de andrógenos y no para todos los pacientes, ya que en la mayoría de los casos los valores suelen ser normales y no existen estudios con evidencia. Una prueba microbiológica tampoco es necesaria para pacientes con acné, solo podría ser interesante en ocasiones donde haya lesiones de foliculitis gram negativas (infección bacteriana de los folículos pilosos que causa inflamación).

Los antibióticos orales pueden utilizarse para el acné moderado a severo, pero es mejor no utilizarlos cuando el acné es menos severo por la resistencia, donde la eritromicina es la más común.<sup>12</sup>

Este estudio nos habla del desarrollo de un programa de prevención de riesgos para el feto aprobado por la Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos, donde deben quedar obligatoriamente registrados todos los pacientes que reciben isotretinoína por su gran poder teratogénico.<sup>13</sup>

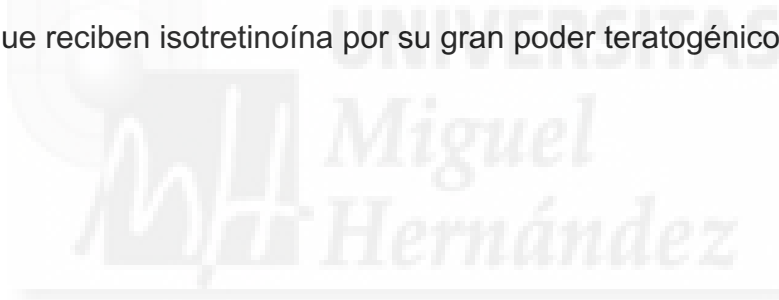




Tabla 5 - Resultados obtenidos sobre el tratamiento del acné del estudio

Strauss et al.

Recomendación	Evidencia consistente	Evidencia inconsistente	Basado en consenso, opinión o estudio de casos
Tratamiento tópico (Acné leve)	-Retinoides (tretinoína, adapaleno, trazodona y isotretinoína) -Peróxido de benzoilo -Antibióticos -Terapia combinada (retinoides-antibiótico-peróxido de benzoilo) -Ácido salicílico -Otros agentes (azelaico)		
Antibióticos sistémicos (acné moderado severo)	-Tetraciclina -Macrólidos -Sulfametoxazol y trimetoprima		
Agentes hormonales (mujeres)	-Agentes Anticonceptivos	-Espironolactona (es un antiandrógeno) -Anticonceptivos orales -Antiandrógenos orales (espironolactona, ciproterona, flutamida) Corticosteroides orales	
Derivado Vit A (acné severo o cuando otros tt son ineficaces)	Isotretinoína		
Terapia autoinmune			-Esteroides intralesionales

			-Exfoliaciones químicas -Extracción de comedones
Terapias complementarias		-Agentes herbales - Hypnosis/biofeednack	Enfoque psicológico
Dieta	No hay suficientes datos ni evidencia		

Al igual que en el resto, el estudio de *Thiboutot et al* publicado en 2009 recomienda los retinoides tópicos en la fase de mantenimiento y limita el uso de antibióticos en esta fase y en periodos prolongados. En la Figura 3 se recogen las principales características del tratamiento recomendado, donde encontramos 5 tipos de acné para los cuales hay un tratamiento de primera línea, otro tratamiento de alternativa y uno más específico únicamente para mujeres.<sup>14</sup> Para una mejor visualización la figura 3 ilustra el algoritmo creado en este estudio.

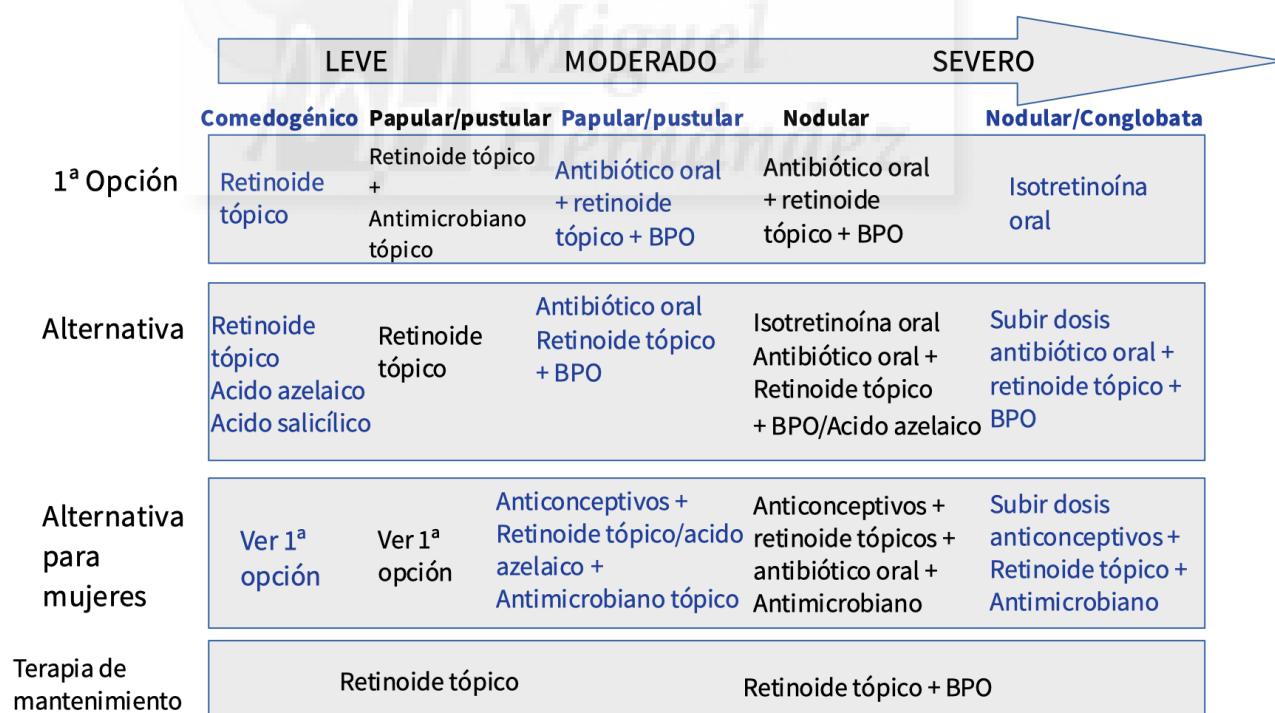


Figura 3 - Algoritmo del tratamiento del acné. Adaptado de *Thiboutot et al. 2009*

El estudio publicado en la revista de la Academia Europea de Dermatología y Venereología realizado por *Nast et al*, en 2012 incluye a población adolescente europea que sufre acné vulgaris. Esta guía se centra en el acné facial con evidencia indirecta para acné en espalda. Los tratamientos con más de dos componentes tópicos por separado se excluyeron por la peor adherencia del paciente.

Según este estudio el sistema de clasificación “The Echelle de Cotation des Lésions d’Acne (ECLA) o ‘Acne Lesion Score Scale”<sup>15</sup> desarrollado por seis dermatólogos franceses es diseñado específicamente para ayudar a médicos dermatólogos. A pesar de haber demostrado buena fiabilidad esta clasificación no relaciona la calidad de vida del paciente con la enfermedad, por lo que al final un grupo de expertos en el tema de la UE define cada tipo de acné y crea unas pautas considerando la mejor clasificación de acné en 4 tipos.

Los criterios para el diagnóstico y la elección de la terapia del acné además del número y tipo de lesiones fueron los antecedentes familiares, la respuesta a tratamientos anteriores, secuelas psicológicas y la probabilidad de cicatrices. Se plantea la mejora del cuidado de paciente con acné, reduciendo los casos graves y con cicatrices, promocionando la adherencia y reduciendo la resistencia de antibióticos.<sup>1</sup>

A diferencia del estudio *Strauss et al* en vez de comparar las diferentes opciones mediante preguntas clínicas, en este estudio se realizaron 11 tablas comparativas en total de los diferentes principios activos (adapaleno, peróxido de benzoilo, clindamicina + peróxido de benzoilo, eritromicina + tretinoína, eritromicina + isotretinoína, eritromicina + zinc) y en distintas formas (tópico o oral) y se fueron clasificando en niveles de evidencia hasta llegar a un consenso final. En lo que sí coincidieron estos dos estudios es en que la minociclina es más eficaz que la doxiciclina en reducir la resistencia de *P. acnes*.<sup>1,12</sup>

Se presentan las principales características del tratamiento indicado en este estudio en la Tabla 6 en función del nivel de recomendación en baja, media y alta y del tipo de acné dividido en cuatro. Para estas recomendaciones se escogió como parámetros de eficacia la reducción de número de lesiones de al menos un 10 % para demostrar suficiente fuerza.<sup>1</sup>

Para la recomendación de la isotretinoína se tuvieron en cuenta los recursos financieros, restricciones legales y disponibilidad o licencia del medicamento. Por estos motivos en ocasiones se puede dar la situación de escoger un tratamiento con un nivel de recomendación más bajo como primera opción. Además, en casos donde existe un impacto severo en la calidad de vida está justificada una terapia más agresiva como primera opción. Asimismo, la doxaciclina y la limeciclina son los antibióticos sistémicos de primera elección y en el caso de los retinoides tópicos se prefiere el adapaleno que la tretinoína/isotretinoína.

Este estudio además afirma que en España existe la mayor prevalencia de resistencia a antibióticos especialmente con la combinación de clindamicina y eritromicina con un 90% y en Reino Unido a las con un 26% de prevalencia, la utilización de antibióticos en monoterapia y en periodos prolongados debe ser limitada. También afirma que la resistencia es mayor en pacientes con acné moderado-severo y en países donde existe la venta libre de antibióticos.

En diversos estudios se evaluó el uso de retinoides tópicos en monoterapia en la fase de mantenimiento en los que al cabo de tres a cuatro meses los resultados significativos demuestran una mejoría. El acné es una enfermedad crónica por lo que requiere una terapia de choque y otra de mantenimiento donde se ha demostrado que la utilización de un retinoide tópico es necesario para prevenir que las lesiones del acné vuelvan a aparecer.<sup>1</sup>

Tabla 6 - Resultados obtenidos del tratamiento del acné del estudio Nast et al.

Acné	Comedonal	Papulopustular leve a moderado	Papulopustular severo, nodular moderado	Nodular severo, conglobado
Alta recomendación	Falta de estudios con evidencia	Combinaciones fijas de adapaleno + BPO o BPO +clindamicina	Isotretinoína	Isotretinoína
Media recomendación	Retinoides tópicos (preferible adapaleno que tretinoína/isotretinoína)	- Ácido azelaico o BPO -Retinoides tópicos (preferible adapaleno que tretinoína/isotretinoína) -Antibiotico sistémico + adapaleno	-Antibióticos sistémicos + adapaleno -Antibiótico sistémico + Acido azelaico -Antibióticos sistémico + adapaleno + BPO	Antibióticos sistémicos + Ácido azelaico
Baja recomendación	Ácido azelaico o BPO	-Luz azul / Zinc oral -Eritromicina tópica + isotretinoína -Eritromicina tópica + tretinoína -Antibiótico +BPO -Antibiótico + ácido azelaico -Antibióticos + adapaleno + BPO	Antibiótico sistémico + BPO	Antibiótico + BPO -Antibiotico + adapaleno -Antibiótico + adapaleno + BPO
Otras alternativas para mujeres			Tratamiento hormonal + tratamiento tópico Tratamiento hormonal + antibiótico sistémico	Tratamiento hormonal + Antibiótico sistémico

El estudio publicado por la Academia Americana de pediatras realizado por *Eichenfield et al*, en 2013 es el único que además de hacer una clasificación por gravedad en leve, moderado y severo, hace una clasificación de los distintos tipos de acné en función del grupo de edad de los pacientes. Así, clasifica los tipos de acné en: acné neonatal desde el nacimiento hasta 6 semanas de vida, acné infantil de 6 semanas de vida a 1 año, acné en la media infancia de 1 a 7 años, acné preadolescente de 7 a 12 años o después de la menarquia en chicas y acné adolescente de 12 a 19 años o después de la menarquia en chicas por tanto la población incluida en este estudio fue de 0 a 19 años, aunque los tratamientos van dirigidos a pacientes de 8 a 19 años.

Para lograr un tratamiento lo más efectivo posible se debe educar a los pacientes y a los padres de estos sobretodo cuando existen factores como autoestima, mala imagen corporal, asertividad social y confianza en sí mismo. Al igual que en el estudio de *Nast et al*, este afirma que en estos casos la elección de un tratamiento severo puede estar justificado para evitar el impacto en la salud psicosocial y un impacto físico como cicatrices en la piel, no importa el tipo de acné que se presente incluso en el acné leve el paciente más vulnerable puede presentar un impacto psicosocial.<sup>1,15</sup>

En este estudio también nos habla de la importancia que tienen los cosméticos combinados con el tratamiento farmacológico recetado. Este debe ir acompañado de una recomendación de rutina diaria de limpieza e hidratación con productos no comedogénicos y un filtro solar.

También puede ser útil iniciar un tratamiento con agentes tópicos extremadamente suaves hasta que la piel se haya ajustado a los efectos de la medicación, así ayudar a que los pacientes se vayan adaptando a los efectos secundarios de los principios activos utilizados.

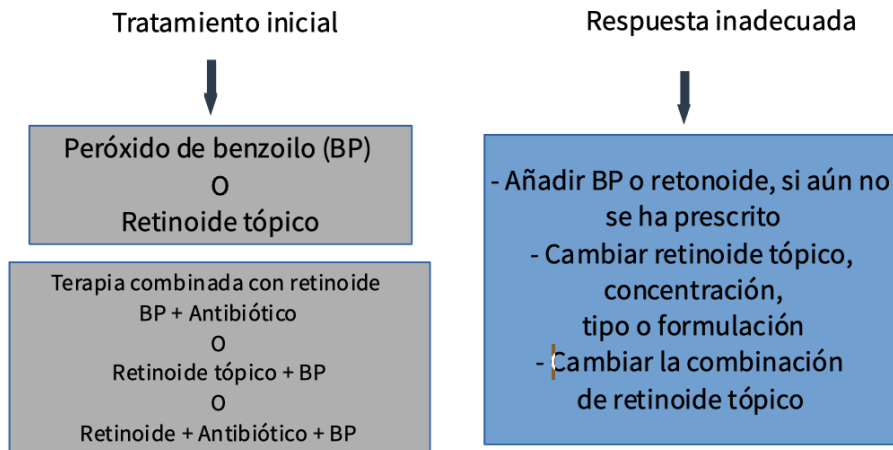
Se crea una guía para ayudar a los médicos a prescribir ya que en la mayoría de los casos el acné se resuelve en atención primaria, en el caso contrario se debería derivar a un especialista dermatólogo o endocrino. Se muestra el algoritmo del tratamiento recomendado en este estudio en la figura 3 donde hay un tratamiento de primera elección y otro como alternativa.

Los retinoides tópicos como la tretinoína, adapaleno y tazaroteno están indicados para todos los tipos de acné en distintos niveles de severidad, pueden utilizarse en monoterapia o combinados en niños y adolescentes. Por lo contrario, los antibióticos tópicos como la clindamicina y la eritromicina no deben aplicarse en monoterapia ya que son de acción lenta y puede crear resistencia a la flora bacteriana de la propia piel.

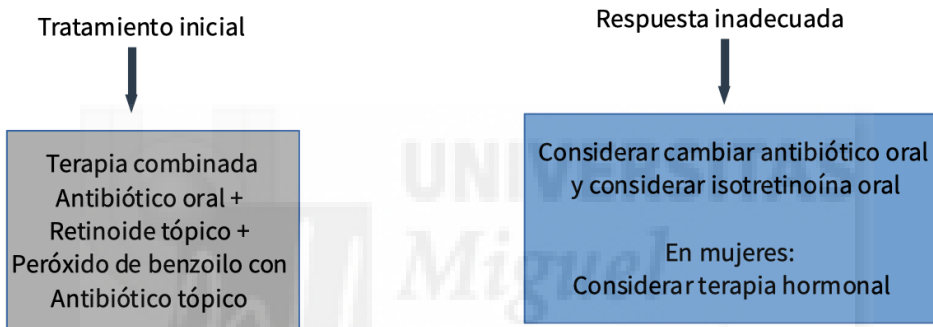
Los antibióticos orales son apropiados para el acné vulgar inflamatorio moderado a grave a cualquier edad menos los derivados de la tetraciclina como son la doxiciclina y minociclina que no deben usarse en niños menores de 8 años. A pesar de eso estas dos últimas se prefieren en ocasiones por su fácil utilización, puesto que tienen menos problemas de absorción con los alimentos y menos interacciones además de una dosificación menos frecuente.

La isotretinoína está indicada en el acné severo con cicatrices, se puede utilizar en adolescentes. Imprescindible educar al paciente siempre por su gran poder teratogénico en embarazadas y por los posibles efectos secundarios más tóxicos que tiene propio fármaco. La terapia hormonal con anticonceptivos combinados se recomienda como segunda opción en mujeres en la pubertad con acné moderado, en estos casos se debe tener especial atención en pacientes con consumo de tabaco o eventos trombóticos.<sup>15</sup>

### **Recomendaciones tratamiento acné pediátrico leve**



### **Recomendaciones tratamiento acné pediátrico moderado**



### **Recomendaciones tratamiento acné pediátrico moderado**

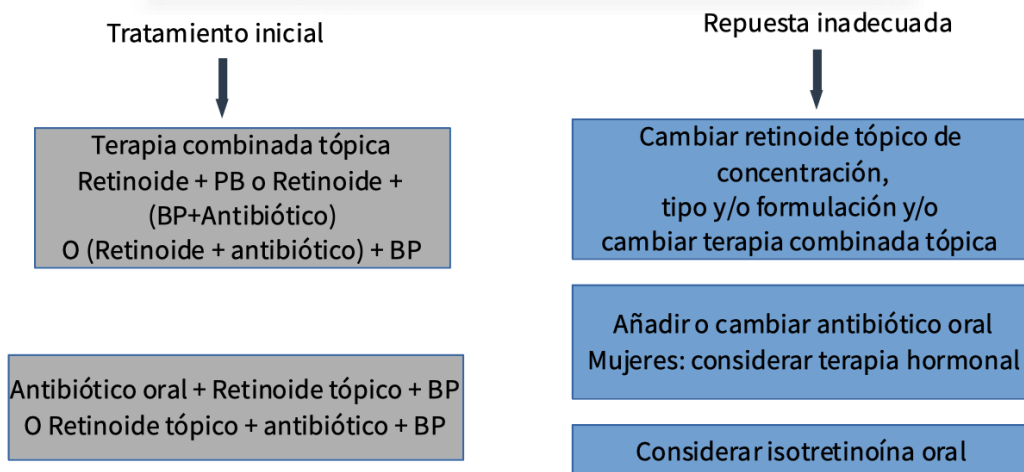


Figura 3 - Algoritmo tratamiento acné pediátrico. Adaptado de Eichenfield et al.

2013



En un estudio realizado por *Asai y col et al* en 2016 se distinguen tres categorías de acné, incluye a la población canadiense de 12 a 24 años. En este estudio se excluyó el acné neonatal, infantil y de edad avanzada.

Los criterios de elección del tratamiento de primera línea para todos los tipos de acné fueron el historial del paciente, eficacia y tolerancia del principio activo según el tipo de piel y la localización del acné. El estudio consta de un esquema muy abreviado que plantea exactamente qué tratamiento dar para cada tipo de acné o por qué tratamiento cambiar cuando no se ha conseguido la respuesta esperada o cuando no se ha tolerado bien el principio activo. Además, indica cuándo se debería derivar el paciente al dermatólogo especialista.<sup>16</sup> Este estudio a diferencia del realizado por *Hayashi y col.* tiene principios activos que sí están comercializados en Europa.<sup>3,16</sup>

El estudio realizado por *N. Hayashi et al* en 2018 tuvo en cuenta fármacos que entran en el seguro médico de salud de la población japonesa a la hora de recomendar las distintas opciones de tratamiento para el acné vulgaris. De ahí que presente tratamientos no utilizados ni en España ni en Europa como la medicina tradicional herbal Kambo y en cambio otros tratamientos muy comunes en Europa como la isotretinoína, no la cita.

En vez de tablas comparativas como en el estudio *Nast et al*, en este se compararon las distintas opciones de mayor a menor recomendación por niveles de evidencia mediante la realización de un cuestionario de 47 preguntas clínicas. Se divide el acné en la fase inflamatoria aguda donde encontramos 4 tipos de acné, y la fase de mantenimiento donde se hacen dos distinciones. Los criterios de elección para cada tratamiento son la gravedad de los síntomas y los antecedentes.

Este estudio recomienda firmemente la terapia combinada de dosis fija de retinoides tópicos tanto en la fase aguda como en la fase de mantenimiento, en la primera para conseguir acciones farmacológicas adicionales, así lograr mejoría más rápidas y en la segunda para evitar la resistencia a los antimicrobianos además de limitar el uso de estos durante tres meses máximo en la fase aguda.<sup>2</sup> En la Tabla 7 se comparan las principales características de los tratamientos recomendados de estos dos estudios.

Tabla 7 - Resultados de los tratamientos recomendados para el acné de los dos estudios Hayashi y col et al y Nast et al.

Clasificación Acné	Comedonal/Leve inflamación + comedones	Papular moderado/Moderada inflamación + comedones	Papulopustular moderado/ Severa o muy severa inflamación + comedones	Papulopustular severo-nodular/Lesiones nódulo quísticas con inflamación
1ª opción <u>Asai Y et.al</u>	Peróxido de benzoilo o retinoides tópicos o ambos	Peróxido de benzoilo o retinoides tópicos o ambos	Peróxido de benzoilo o retinoides tópicos o ambos	isotretinoína oral
Muy recomendado <u>N. Hayashi et al</u>	Clinda/peróxido de benzoilo Adapaleno/peróxido de benzoilo Adapaleno + antimicrobiano tópico peróxido de benzoilo -Adapaleno Antimicrobiano tópico	-Clinda/peróxido de benzoilo Adapaleno/peróxido de benzoilo -Adapaleno + antimicrobiano tópico -Adapaleno/BO +antimicrobiano oral Adapaleno+antimicrobiano oral -Peróxido de benzoilo -Adapaleno -Antimicrobiano tópico -Antimicrobiano oral	Antimicrobiano oral + adapaleno+ PB Antimicrobiano oral + adapaleno Clinda/PB Adapaleno + peróxido de benzoilo Antimicrobiano tópico + adapaleno Antimicrobiano oral Peróxido de benzoilo Adapaleno Antimicrobiano tópico	Inyecciones locales de esteroides
2ª opción <u>Asai Y et.al</u>	combinación de dosis fijas de peróxido de benzoilo/clinda o peróxido de benzoilo /adapaleno	combinación de dosis fijas de peróxido de benzoilo/clinda o peróxido de benzoilo /adapaleno	combinación de dosis fijas de peróxido de benzoilo/clinda o peróxido de benzoilo /adapaleno	antibióticos sistémicos con BPO tópico o con retinoides tópicos o anticonceptivos orales

				(solo mujeres)
Recomendado como alternativa <u>N. Hayashi et al</u>	-extracción comedón -peeling - Ácido azelaico -Kambo (tradicional herbal medicine) -Vitamina C tópica -antiinflamatorio tópico no esteroideo -topical sulfur	extracción comedón -peeling - Ácido azelaico -Kambo (tradicional herbal medicine) -Vitamina C tópica -antiinflamatorio tópico no esteroideo -topical sulfur	extracción comedón -peeling - Ácido azelaico -Kambo (tradicional herbal medicine) -Vitamina C tópica -topical sulfur	Inyecciones locales de esteroides
3ª opción <u>Asai Y et.al</u>	clindamicina 1,2/ tretinoína 0,025, si no hay respuesta anticonceptivos orales (solo mujeres)	clindamicina 1,2/ tretinoína 0,025, si no hay respuesta anticonceptivos orales (solo mujeres)	igual + anticonceptivos orales combinados (sólo mujeres) o antibiótico sistémico	
Acné en fase de mantenimiento <u>N. Hayashi et al</u>	Comedones + leve inflamación		Solo microcomedones	
Muy recomendado	Adapaleno o Peróxido de benzoilo o Adapaleno/Peróxido de benzoilo		Adapaleno o Peróxido de benzoilo o Adapaleno/Peróxido de benzoilo	
Recomendado como alternativa	extracción comedón, peeling, Ácido azelaico, Kambo (tradicional herbal medicine), Vitamina C tópica, antiinflamatorio tópico no esteroideo, topical sulfur		extracción comedón, peeling, Ácido azelaico, Kambo (tradicional herbal medicine), topical sulfur	

## 2. PROTOCOLO ACNÉ PARA OFICINA DE FARMACIA

En primer lugar, la figura 4 muestra el protocolo creado en base a la información recuperada de la revisión bibliográfica de las guías clínicas. Se ha desarrollado de manera esquemática y visual para la fácil comprensión del profesional sanitario, y así poder transmitir mejor las recomendaciones. Este protocolo aporta, además; recomendaciones sobre los dermocosméticos como muestra la figura 5 que han de utilizarse siempre en combinación con cada tratamiento, de esta forma ayudar al paciente al mejor manejo con la terapia sobrellevando la tolerancia de los principios activos y los posibles efectos secundarios.

En segundo lugar, se han realizado las tablas 8,9 y 10 donde se presentan los fármacos existentes OTC, tópicos y sistémicos, respectivamente. Para todos ellos se ha nombrado las características como principio activo, efectos secundarios, presentación, mecanismo de acción, nombre comercial, si es necesaria prescripción médica o no y la duración del tratamiento. Estas tablas son una herramienta de trabajo exclusivamente para los farmacéuticos a la hora de dispensar para saber cual es el arsenal terapéutico, además de saber explicar como actúa cada principio activo y que efectos secundarios tiene para poder compensarlos y dar el mejor consejo y recomendación al paciente.<sup>17,18,19,20</sup>



Figura 4 - Protocolo tratamiento acné vulgaris



*Figura 5 - Papel de los dermocosméticos en el acné*



Tabla 8 - Fármacos OTC para el acné leve

Fármacos OCT*	Principio activo	Presentación	Mecanismo de acción	Efectos secundarios	Prescripción médica	Duración (semanas)
	Peróxido de benzoilo (PEROXIBEN) #	2,5 – 10%	Propiedades queratolíticas Actividad antimicrobiana	Sequedad Dermatitis alérgica Peladura Eritema	NO	4-8 min
	Ácido salicílico (ACNIBEN) #					

\*Fármacos OTC = Medicamentos destinados a afecciones o enfermedades menores, son de venta libre se pueden vender sin receta médica

# Nombre comercial

Tabla 9 - Fármacos tópicos para el acné leve a moderado

<b>Fármacos tópicos</b>	<b>Principio activo</b>	<b>Presentación</b>	<b>Mecanismo de acción</b>	<b>Efectos secundarios</b>	<b>Prescripción médica</b>
<b>Retinoides</b>	Tretinoína (RETACNYL) #	Crema al 0,0025 0.05 y al 0,1%	Disminuyen la descamación Comesolisis Disminuye inflamación	Sequedad Fotosensibilidad Ardor Eritema	SI
	Isotretinoína	Gel al 0,05%		Descamación	
	Tazaroteno (TAZORAC) #	Gel al 0,05% y 0,1%			
	Adapaleno (DIFFERINE) #	Crema al 0,1%			
		Gel al 0,1%			
	Peróxido de benzoilo (BENZAC AC) #	Cremas al 4%	Evita aparición resistencias Comesolisis	Irritación cutánea Blanquea de ropas	
		Gel al 2,5, 5 y 10%	Antibacteriano		
		Loción al 5 y 10 %			



<b>Antibacterianos</b>	Eritromicina (ISOTREX) # (ERIDOSIS) #	Gel al 0,05% Solución tópica al 2% Toallitas al 2% Emulsión cutánea al 2%	Antibacteriano Inhibición secundaria de la inflamación	Fotosensibilidad Aparición resistencias	SI
	Clindamicina (DALACIN T) #	Solución tópica al 1% Gel al 1% Emulsión cutánea			
	Ácido azelaico (FINACEA) #	Crema al 20% Gel al 15 %	Modula formación de queratina	Hipopigmentación Quemazón y escozor	
	Tetraciclina				
<b>En combinación</b>	Clinda + peróxido (DUAC) #	Gel al 1 % + 5%	Todas las nombradas anteriormente		
	Adapaleno + peróxido (EPIDUO) #	Gel al 0,1% + 2,5%			
	Eritromicina + tretinoína (DERMODAN PLUS) #	Gel al 2 % + 0,05%			
	Eritromicina + isotretinoína	Solución tópica al 2 % + 0,05%			

	(ISOTREXIN) #				
	Tretinoína +clindamicina (TRELCLINAC) #	Gel al 1%, 2%			

# Nombre comercial

Tabla 10 - Fármacos sistémicos para el acné leve, moderado o severo

Fármacos sistémicos	Principio activo	Presentación	Mecanismo de acción	Efectos secundarios	Prescripción médica	Duración (semanas)
<b>Antibióticos orales</b>	Minociclina	Capsulas 100 mg	Antibacteriano	Dispepsia Vértigo	SI	4-6 min
	Doxiciclina	Capsulas 100 mg	Inhibición secundaria de la inflamación	Fotosensibilidad Mareo, nauseas Reacciones cutáneas	No deben utilizarse en Monoterapia	
	Tetraciclina	Capsula 250 mg	Propiedades antiinflamatorias	Decoloración dientes Molestias gástricas		

				Molestias gastrointestinales		
<b>Anticonceptivas</b>	Etinilestradiol	Envases con 21-28 comprimidos	Disminuye la producción de andrógenos	Dismenorrea/molestia senos Vómitos Nauseas Aumento peso Cefalea Riesgo de trombosis	Sólo para mujeres	
	Acetato de ciproterona		Disminuye la cantidad de testosterona libre			
<b>Retinoides</b>	Isotretinoína	Capsulas 10, 20 mg	Modula proliferación epidérmica Comedolisis Inhibe inflamación Inhibe producción de sebo	Teratógeno Queilitis Hipertriglicemia Aumento transaminasas y colesterol Mialgia Sequedad piel y mucosas Reacciones alérgicas	USO EXCLUSIVO 24 min DERMATOLOGOS	

### 3. INFORMACION AL PACIENTE

Se ha creado un tríptico, una herramienta de ayuda para la comprensión y asesoramiento de los pacientes en el tratamiento farmacológico y en las medidas higiénicas.<sup>21,22</sup> El objetivo de este tríptico es que los pacientes pregunten al profesional farmacéutico sobre los tratamientos no farmacológicos y farmacológicos del acné.

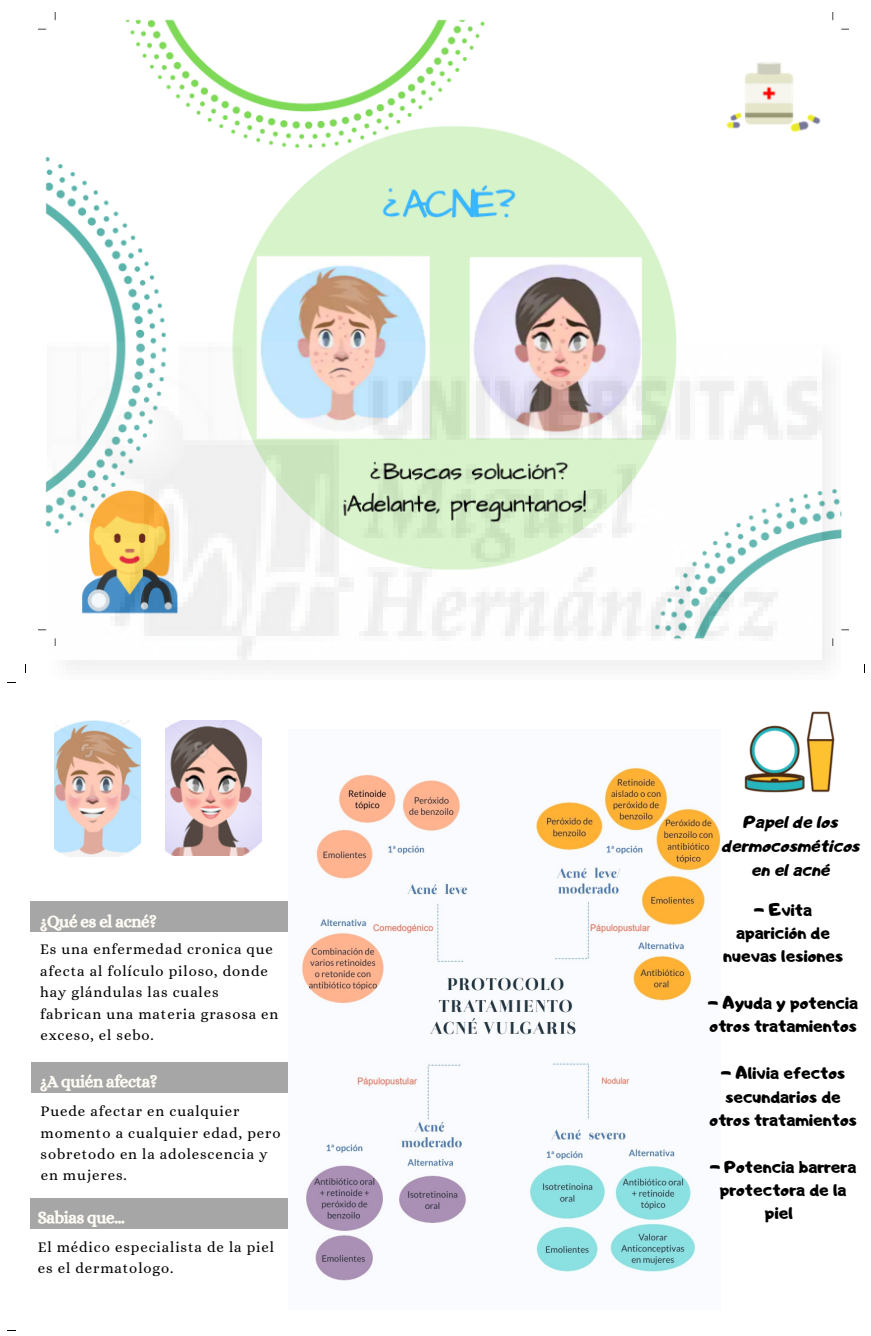


Figura 6 - Díptico para el paciente con acné

## CONCLUSIÓN

- La clasificación del acné es compleja ya que además de las lesiones físicas en la piel existen lesiones psicológicas que son más difíciles de cuantificar porque son subjetivas de cada paciente, de ahí que a pesar de haber más de 25 métodos de clasificación no existe aún un consenso establecido. Todos los estudios coinciden en que hay tres tipos de acné, o cuatro cuando se distingue el acné papulopustular entre leve o moderado y otros en cinco cuando añaden el acné en la mujer adulta.
- Los productos dermocosméticos como cremas hidratantes, emolientes o lociones son importantes para controlar mejor los efectos secundarios en la piel como la irritación, la sequedad extrema o descamación, que causa el tratamiento farmacológico ya sea tópico u oral.
- El tratamiento se puede dividir en tópico vs oral. Los principios activos tópicos como son los retinoides han demostrado ser más eficaces en combinación que por separado ya sea con otro retinoide distinto o con antibióticos. Esto es lógico porque se están utilizando varios principios activos y de esta forma se actúa en varios factores a la vez, pero además es beneficioso para evitar la resistencia de los antibióticos que se está creando. De igual forma el uso de antibióticos orales debe ser limitado y prescrito bajo la valoración del médico para su correcta utilización.
- El tratamiento más efectivo hoy en día es la isotretinoína, la cual está indicada como primera elección principalmente en el acné nodular grave pero también para otro tipo de acné mas leve cuando otras terapias anteriores no han dado resultado o para pacientes con graves alteraciones psicológicas o físicas que afectan al tronco y cara.
- La problemática sobre estos tratamientos es el tiempo que tardan en ser efectivos, tanto vía tópica como oral se debe esperar mínimo 2-3 meses para ver los resultados reales y eso en el mejor de los casos, pues a veces

la primera terapia escogida no ha conseguido los resultados esperados o han aparecido efectos adversos y el tiempo se alarga mucho más. Esto puede crear cierta desesperación al paciente haciendo que disminuya la adherencia del tratamiento.

## BIBLIOGRAFIA

1. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Directrices europeas basadas en la evidencia (S3) para el tratamiento del acné. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2012; 26 Suppl 1: 1-29. doi: 10.1111 / j.1468-3083.2011.04374.x.
2. Hayashi N , Akamatsu H , Iwatsuki K , Shimada-Omori R , Kaminaka C , Kurokawa I . Japanese Dermatological Association Guidelines: Guidelines for the treatment of acne vulgaris 2017. *J Dermatol*. 2018;45(8):898-935. doi: 10.1111/1346-8138.14355.
3. Hayashi N , Akamatsu H , Kawashima M. Establishment of grading criteria for acne severity. *J Dermatol*. 2008;35(5):255-60. doi: 10.1111/j.1346-8138.2008.00462.x.
4. Asociación Americana de dermatología. Disponible en: <https://www.aad.org/public/diseases/acne-and-rosacea/acne>
5. Guía completa de Management of acne: Canadian clinical practice guideline. Disponible en: <http://www.cmaj.ca/content/cmaj/suppl/2015/11/16/cmaj.140665.DC1/140665-guide-4-at.pdf>
6. Ministerio de Salud Pública. Diagnóstico y tratamiento del acné: Guía Práctica Clínica. Primera Edición Quito: Dirección Nacional de Normatización; 2015. Disponible en: <http://salud.gob.ec>
7. Asociación Española pediatría. Disponible en: <https://enfamilia.aeped.es/temas-salud/acne>
8. Poli F , Claudel JP , Auffret N , Leccia MT , Dréno B . Cosmetics and topical medications in acne: Where is the boundary?. *Ann Dermatol Venereol*. 2017;144(12):768-775. doi: 10.1016/j.annder.2017.08.011.

9. Leyden JJ . A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2003 ;49(3 Suppl): S200-10.
10. Haider A , Shaw JC . Treatment of acne vulgaris. *JAMA*. 2004; 11;292(6):726-35.
11. James WD . Clinical practice. Acne. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1463-72.
12. Strauss JS , Krowchuk DP , Leyden JJ , Lucky AW , Shalita AR , Siegfried EC. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol*. 2007 ;56(4):651-63.
13. Programa de prevención de riesgos para el feto aprobado por la Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos. Disponible en : <https://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/UCM361074.pdf>
14. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dréno B, Kang S, Leyden JJ, New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(5 Suppl):S1-50. doi: 10.1016/j.jaad.2009.01.019.
15. Eichenfield LF , Krakowski AC , Piggott C , Del Rosso J , Baldwin H , Friedlander SF. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics*. 2013;131 Suppl 3:S163-86. doi: 10.1542/peds.2013-0490B.
16. Asai Y , Baibergenova A , Dutil M , Humphrey S , Casco P , Lynde C , Management of acne: Canadian clinical practice guideline. *CMAJ*. 2016 ;188(2):118-126. doi: 10.1503/cmaj.140665.
17. Algoritmo de tratamiento dado por la Alianza Global del tratamiento del acné. Disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/600/art17.pdf>
18. Ficha técnica de la isotretinoína de la AEMPS. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/66487/FT\\_66487.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/66487/FT_66487.pdf)
19. Agencia europea del medicamento. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/medicines?search\\_api\\_views\\_fulltext=isotretinoin](https://www.ema.europa.eu/en/medicines?search_api_views_fulltext=isotretinoin)
20. Guía de algoritmos en pediatría de Atención Primaria. Acné vulgar. Disponible en: [http://algoritmos.aepap.org/adjuntos/acne\\_vulgar.pdf](http://algoritmos.aepap.org/adjuntos/acne_vulgar.pdf)

21. Araviiskaia E , Dréno B .The role of topical dermocosmetics in acne vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(6):926-35. doi: 10.1111/jdv.13579.
22. Dreno B , Bodokh I , Chivot M , Daniel F , Humbert P , Poli F. ECLA grading: a system of acne classification for every day dermatological practice. *Ann Dermatol Venereol*. 1999;126(2):136-41.
23. Infografías. Pagina online. Disponible en: <https://www.visme.co/es/infografias-creativas/>
24. Díptico. Pagina online. Disponible en: <https://www.canva.com>

