



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



DOCUMENTO DE CONSENSO

Consenso español para establecer una clasificación y un algoritmo de tratamiento del acné



J.L. López-Estebanz^{a,*}, P. Herranz-Pinto^b, B. Dréno^c y el grupo de dermatólogos expertos en acné¹

^a Hospital Universitario Fundación Alcorcón, Alcorcón, Madrid, España

^b Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^c Hospital Universitario de Nantes, Nantes, Francia

Recibido el 15 de junio de 2016; aceptado el 2 de octubre de 2016

Disponibile en Internet el 3 de noviembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Acné;
Clasificación;
Algoritmo de
tratamiento;
Isotretinoína;
Retinoides;
Peróxido de benzoilo;
Antibióticos tópicos

KEYWORDS

Acne;
Classification;
Algorithms
treatment;
Isotretinoin;

Resumen El acné es una enfermedad inflamatoria crónica que conlleva una serie de efectos psicosociales que pueden afectar en gran medida la calidad de vida del paciente. Existen distintas escalas de clasificación de gravedad del acné y otros tantos algoritmos de tratamiento, sin que haya consenso sobre la escala y guía de manejo que seguir. Por ello, un grupo de expertos españoles se reúnen para consensar por votación la forma más apropiada de clasificar el acné y el tratamiento según la gravedad del mismo. El acné se clasifica como *acné comedoniano*, *acné papulopustuloso leve o moderado*, *acné papulopustuloso grave o nodular moderado* y *acné grave noduloquístico* o con tendencia a desarrollar cicatrices. Se consensaron una primera y una segunda opción de tratamiento para cada grado de gravedad y un tratamiento de mantenimiento. Se efectuaron recomendaciones específicas con relación al uso combinado de antibióticos (a partir de grado papulopustuloso leve o moderado), siempre en combinación con retinoides y/o peróxido de benzoilo (POB), y el uso de isotretinoína a partir del grado papulopustuloso grave o nodular moderado.

© 2016 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Consensus-Based Acne Classification System and Treatment Algorithm for Spain

Abstract Acne is a chronic inflammatory disease whose psychosocial effects can greatly impair quality of life. Various scales are used to classify the severity of acne, and several treatment algorithms are currently applied: no consensus on a common scale or treatment guidelines has been reached. A group of Spanish experts therefore met to identify a scale the majority could accept as the most appropriate for classifying severity and treating accordingly. The group

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jllopez@fhalcorcon.es (J.L. López-Estebanz).

¹ Los miembros del grupo de dermatólogos expertos en acné figuran en el [anexo 1](#).

Retinoids;
Benzoyl peroxide;
Topical antibiotics

chose the following classifications: comedonal acne, mild or moderate papulopustular acne, severe papulopustular acne, moderate nodular acne, and nodular-cystic acne (or acne tending to leave scars). Consensus was reached on first- and second-choice treatments for each type and on maintenance treatment. The experts also issued specific recommendations on antibiotic use (starting with mild or moderate papulopustular acne), always in combination with retinoids and/or benzoyl peroxide. The use of isotretinoin (starting at severe papulopustular or moderate nodular acne) was also covered.

© 2016 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El acné es una enfermedad inflamatoria crónica de gran prevalencia a nivel mundial, ya que hasta un 80% de las personas lo sufren en algún momento (sobre todo entre los 15 y los 17 años), y es frecuente que persista hasta la edad adulta. En sus formas más graves o persistentes conlleva una serie de efectos psicosociales que pueden afectar de forma negativa la calidad de vida del paciente¹⁻⁶.

En los últimos años, se ha profundizado en la estadificación y la clasificación del acné, con vistas a actualizar su tratamiento. Estas iniciativas son necesarias, ya que se considera que desde la introducción de la isotretinoína, hace ya 30 años⁷, no se han desarrollado nuevos tratamientos sistémicos. En la actualidad se utilizan distintas clasificaciones y algoritmos de tratamiento⁸⁻¹³, sin que ninguno de ellos se aplique de forma global en la práctica habitual. Todo ello dificulta tanto la elección del tratamiento como la comparación de los resultados de los distintos estudios sobre la terapéutica del acné.

En la actualidad la situación entre los dermatólogos españoles es similar, ya que a pesar de disponer de distintas escalas de gravedad validadas^{14,15}, ninguna de ellas se aplica de forma mayoritaria ni existe consenso sobre la más adecuada. En 2011 se propuso un algoritmo de tratamiento basado en las opiniones de una encuesta entre dermatólogos¹⁶, muy similar al propuesto por la *Global Alliance*^{11,13}, sin que haya sido analizado su alcance en la actividad asistencial.

Con objeto de proponer un algoritmo consensuado para el tratamiento del acné a nivel nacional, se estableció un grupo de trabajo formado por dermatólogos de reconocida experiencia en el manejo del acné que atendían una media de 100-200 pacientes a la semana en sus consultas (10-30% de los pacientes con acné). Se ha utilizado el método RAND/UCLA, con una combinación de la técnica Delphi —para confrontar las opiniones del grupo de expertos de forma sistemática y susceptible de ser sometida a evaluación científica— con la técnica de grupos nominales. Los coordinadores propusieron un cuestionario inicial, que los 15 dermatólogos que participarían posteriormente en la reunión respondieron por escrito; de esa manera fue posible conocer los aspectos más relevantes de la práctica habitual actual respecto a la clasificación y manejo de la enfermedad. A partir de estos datos, se mantuvo una reunión presencial para conseguir un consenso en los diferentes aspectos del acné que planteaban mayores discrepancias: clasificación y escalas de gravedad, estrategias de tratamiento en primera línea, segunda línea y mantenimiento,

así como manejo de situaciones especiales. Tras alcanzar los acuerdos de esta reunión de expertos mediante la realización de votaciones sucesivas en las que intervinieron los 17 asistentes (2 coordinadores nacional y 15 expertos), los diferentes puntos se sometieron a la opinión de otros 153 especialistas en dermatología.

Patogénesis del acné

El acné es una enfermedad inflamatoria crónica en la que están implicados varios factores: hipersecreción sebácea condicionada por estimulación androgénica, proliferación de *Propionibacterium acnes*, cambios en la microbiota cutánea y alteraciones de la inmunidad innata^{1,11,17}.

Los procesos inflamatorios ocurren de forma precoz en el desarrollo de las lesiones del acné, y se observa que la expresión y la secreción normal de interleucina 1 (IL-1) en piel no inflamada aumentan de manera significativa en las fases tempranas del desarrollo del acné¹. La participación de *P. acnes* contribuye a la producción de citoquinas inflamatorias, péptidos antimicrobianos y metaloproteinasas por parte de las células activadas¹⁸⁻²¹ y en el desarrollo de comedones¹⁸. Se ha demostrado que aunque la cantidad de *P. acnes* es similar en la flora de individuos sanos y en la de aquellos con acné, las cepas presentes en estos últimos presentan factores de virulencia determinados genéticamente que no están presentes en las cepas que se asocian con individuos sanos²². Además, las distintas cepas difieren en su potencial inflamatorio, lo que puede influir, así, en la gravedad de las lesiones inflamatorias del acné²³.

Resistencias y uso racional de los antibióticos

El problema de las resistencias a antibióticos es multidisciplinar a escala mundial y se considera de relevancia para la salud pública²⁴. El uso incorrecto de los antibióticos en el tratamiento del acné (en Europa se siguen utilizando de forma generalizada antibióticos tópicos en monoterapia, principalmente eritromicina y clindamicina) conlleva el desarrollo de resistencias en *P. acnes* y en cepas de estafilococos^{25,26}.

Las resistencias a *P. acnes*, inexistentes hasta 1976²⁷, se han incrementado hasta constituir una gran preocupación a nivel europeo, debido al uso de eritromicina (macrólidos) y clindamicina (lincosamidas): el número de pacientes con resistencia a eritromicina y clindamicina ha pasado del 20% en 1979 al 70% en 1997^{28,29}. Las resistencias a tetraciclinas se presentan, sin embargo, con menor frecuencia y con variaciones regionales³⁰⁻³².

En un estudio realizado en pacientes con acné de un grupo de países de la Unión Europea, España era que presentaba mayor prevalencia de aislamientos de *P. acnes* resistente al menos a un antibiótico y el que mayor prevalencia de resistencias combinadas a clindamicina y eritromicina presentaba³²; el mismo estudio demuestra una gran correlación de las resistencias en los países con los patrones de prescripción antibiótica.

La resistencia frente a antibióticos de *P. acnes* se debe a mutaciones en genes del cromosoma bacteriano³³, y las cepas resistentes se aíslan con más frecuencia entre los pacientes con acné grave que entre los que presentan acné leve³⁴. Además, estos microorganismos pueden desarrollar un biofilm que les permite adherirse a las superficies y formar colonias con gran adherencia al folículo que se hacen resistentes a los antibióticos^{35,36} y les capacitan para colonizar incluso prótesis quirúrgicas, implicándose así en otro tipo de infecciones³⁷.

Los antibióticos tópicos son menos eficaces ahora que hace 15 años, como se demostró en una revisión sistemática sobre el uso de eritromicina y clindamicina tópicos para el tratamiento del acné desde 1975 a 2003; se observó una disminución significativa de la eficacia de la eritromicina en lesiones tanto inflamatorias como no inflamatorias a lo largo del tiempo³⁸. Además, se sabe que la acción antiinflamatoria de los antibióticos requiere dosis menores a las usadas para su acción antiinfectiosa³⁹⁻⁴¹, lo que sugiere que muchos pacientes se encuentren expuestos sin necesidad a dosis excesivas de antibióticos.

Por otro lado, el peróxido de benzoilo (POB), en distintas concentraciones, muestra la misma eficacia que los antibióticos tópicos, pero sin el riesgo de inducción de resistencias; presenta como problemas principales la irritación de la piel y la decoloración de la ropa⁴²⁻⁴⁴. No es recomendable la administración de antibióticos tópicos o sistémicos en monoterapia y por un período mayor a 3 meses. En caso de emplear antibióticos tópicos, se recomienda su uso en combinación con POB para disminuir su potencial de crear resistencias^{42,45}. El algoritmo de tratamiento de la *Global Alliance* hace recomendaciones en ese sentido y sugiere el uso de combinaciones de un retinoide tópico con un agente antimicrobiano en casos leves, y si se usa un antibiótico oral (en casos de acné moderado o moderadamente grave), utilizarlo siempre en combinación con POB y/o retinoide tópico y durante no más de 6-12 semanas³. Además, tanto las guías americanas como las europeas recomiendan no usar nunca una combinación de un antibiótico tópico con uno sistémico, y como terapia de mantenimiento se recomienda en estos casos usar POB o retinoides tópicos¹¹⁻¹³.

Como conclusión, es necesario tener presente que el uso de antibióticos sistémicos y tópicos en el tratamiento del acné contribuye a aumentar el problema de resistencias bacterianas en la comunidad.

Escalas de gradación del acné y algoritmos de tratamiento

Existen múltiples escalas de gradación del acné basadas en distintos aspectos de la enfermedad⁴⁶: signos clínicos (escala de Leeds⁴⁷), evaluación global (escala de la *Global Alliance*¹³ y guías europeas¹²), así como aspectos psicológicos o de

Tabla 1 Escalas de evaluación del acné

Sistemas basados en signos	<ul style="list-style-type: none"> ● Escala de Leed modificada: grados de 0-10 (fotográficos) y conteo de lesiones (7 subgrupos de 0-2) ● <i>Acne Lesion Score Scale</i> (ECLA)
Sistemas de evaluación global	<ul style="list-style-type: none"> ● Guiadas por fotografías que incorporan además conteo de lesiones ● Estándar fotográfico escala 0-8 (Cook) ● IGA (FDA 2005) 5 categorías con su descripción morfológica ● Escala de la <i>Global Alliance</i> (2003): 5 categorías ● <i>European Guidelines</i> (2012): 4 categorías
Sistemas que valoran aspectos psicológicos y calidad de vida	

calidad de vida. Sin embargo, se necesita un sistema universal de clasificación del acné, ya que la dispersión de criterios dificulta la comparación entre estudios y la utilización de los algoritmos de tratamiento. Es importante que las escalas sean reproducibles y que la clasificación entre uno y otro grado de gravedad no varíe entre observadores; en este sentido, Tan et al.⁸ utilizaron estándares fotográficos para mejorar la reproducibilidad. Las escalas ideales deben tener validez en cuanto a lo que miden, ser discriminatorias, eficientes y aceptadas por quienes las usan (dermatólogos en este caso).

Dentro de las escalas más utilizadas (tabla 1) se encuentra la escala de gravedad del acné de Dreno et al.⁹, validada con fotos, la cual evalúa solo las lesiones de la cara y clasifica el acné según el número y el tipo de lesiones de 0 a 5; la clasificación de la *Global Alliance* divide el acné según su gravedad en 5 tipos^{11,13} (leve comedoniano, leve papulopustuloso, moderado papulopustuloso, moderado nodular y grave nodular) y las guías europeas diferencian 4 grados¹² (comodoniano, papulopustuloso leve-moderado, papulopustuloso grave/nodular moderado, y nodular grave/conglobata). Se espera la próxima aparición de la propuesta de clasificación de la Academia Americana de Dermatología (AAD) (que clasifica el acné en 3 grados: leve, moderado y grave).

Respecto a los algoritmos de tratamiento, las guías europeas establecen un tratamiento según una recomendación alta, media o baja a partir de la solidez de los estudios que avalan la recomendación para cada uno de los 4 tipos en los que se clasifica el acné¹². Por su parte, la *Global Alliance* propone una primera opción de tratamiento, una alternativa, una alternativa para mujeres y una terapia de mantenimiento para cada uno de los 5 grados en que clasifica al acné^{11,13}. Para finalizar, la AAD propone tratamientos de primera línea o alternativas para los grados de acné leve, moderado o grave.

Isotretinoína

Gran parte del mecanismo de acción de la isotretinoína ha sido aclarado, y consiste en la normalización de la respuesta inmune innata provocada por *P. acnes* mediante la disminución de la expresión de TLR2 por los monocitos y la consiguiente reducción de la respuesta inflamatoria asociada⁴⁹. Además, aumenta el nivel de lipocalina asociada a la gelatinasa de los neutrófilos en la superficie cutánea, lo que es seguido de una disminución del sebo y de los recuentos de *P. acnes* en pacientes con acné grave⁵⁰.

Los efectos adversos más frecuentes del tratamiento (descamación, queilitis, eritema, sequedad, etc.) son predecibles, dosis-dependientes y controlables^{49,51}. La isotretinoína puede dar lugar a efectos teratogénicos⁵², por lo que está contraindicada en la mujer gestante⁴⁸. Aunque existe la posibilidad de una asociación entre el uso de isotretinoína y el desarrollo de enfermedad inflamatoria intestinal, los últimos estudios parecen discrepar^{53,54}. Respecto a la posible asociación con enfermedad psiquiátrica, sobre todo depresión y riesgo de suicidio, los estudios realizados no han sido bien diseñados, por lo que los resultados no son muy consistentes, además de la dificultad que entraña el que muchos pacientes se presenten ya con afectación psicológica antes del tratamiento⁵⁵.

La directiva de la UE de 2013 establece que la isotretinoína solo se puede administrar en acné nodular grave y conglobata que no han respondido a antibióticos y tratamiento tópico⁵⁶. Además, con respecto al uso de la isotretinoína, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) recomienda comenzar con una dosis de 0.5 mg/kg/día y no administrar a menores de 12 años. A pesar de ello, en la práctica habitual se utilizan con frecuencia dosis más bajas en casos menos graves, ya que la eficacia de diferentes dosis diarias para alcanzar la remisión completa es similar, siempre y cuando el fármaco se mantenga durante un periodo de tiempo suficiente como para controlar a largo plazo la inflamación cutánea^{57,58}. Esto implicaría una mejor tolerancia y menor incidencia de efectos adversos, sobre todo de los graves⁵⁹, además de una disminución del riesgo de cicatrización excesiva hipertrófica o queiloide, ya que la isotretinoína regula la expresión temporal de grupos diferentes de genes, entre ellos los que van a ayudar en el proceso de cicatrización y curación de la piel⁶⁰. Por otro lado, se ha demostrado que el tratamiento de mantenimiento con retinoides tópicos y tratamiento antiandrogénico (solo en mujeres) después del tratamiento con isotretinoína oral en pacientes con acné quístico puede disminuir la frecuencia de recidivas^{61,62}.

Métodos

El presente manuscrito es el resultado de la reunión de consenso de 15 dermatólogos expertos en acné, más los 3 coordinadores del grupo (2 coordinadores españoles con voto y una observadora internacional que no participó en las votaciones). Han basado su trabajo en la revisión de la evidencia clínica obtenida de la bibliografía actual citada con más frecuencia en el ámbito nacional e internacional, que se incluye al final; en total se manejaron cerca del centenar de referencias. La información contenida en esta bibliografía previa, una vez analizada y resumida, junto con la

experiencia clínica de los autores, sustentan los acuerdos obtenidos por los participantes en dicha reunión y conforma la base del debate mantenido en ella.

Como segundo paso y de forma previa a la reunión, los coordinadores habían elaborado un cuestionario sobre distintos conceptos y tratamientos relativos al acné que fue repartido entre los 15 expertos. Las características de los expertos y los resultados a las preguntas del cuestionario se muestran en la [tabla 2](#).

Aunque el 100% seguían como criterio para determinar el grado de gravedad del acné el número y el tipo de lesiones, las opiniones variaban en cuanto a otras cuestiones. Además, se observó gran diversidad de opiniones a la hora de elegir los tratamientos, en especial para los grados graves de acné (datos no mostrados).

Ante estas discrepancias, se consideró la necesidad de realizar una reunión para consensuar mediante votación el tipo de clasificación de gravedad más conveniente, así como la estrategia de tratamiento en cada caso y adaptar la elección a los diferentes tipos de pacientes.

En la votación participaron los 15 panelistas expertos más los 2 coordinadores españoles.

Las escalas propuestas fueron la clasificación de la *Global Alliance*^{11,13}, las guías europeas¹² y la clasificación de la AAD, que define 3 grados de gravedad: leve, moderado y grave. Se analizaron además los algoritmos de tratamiento publicados: el de las guías europeas, que establece un tratamiento según una recomendación alta, media o baja según el tipo de estudios que avalan dicho tratamiento para cada uno de los 4 tipos en los que se divide el acné¹²; el de la *Global Alliance*, que propone una primera opción de tratamiento, una alternativa, una alternativa para mujeres y una terapia de mantenimiento para cada uno de los 5 grados en que clasifica al acné^{11,13}, y el de las guías de la AAD, que proponen tratamientos de primera línea o alternativas para los grados de acné leve, moderado o grave.

Como método de consenso, se utilizaron votaciones consecutivas en busca del máximo nivel de acuerdo entre los expertos, y si fuera posible la unanimidad. Con respecto al tratamiento, cuando en segunda votación tampoco existía unanimidad, se añadían los tratamientos menos votados tras el más votado como una de las opciones que elegir.

Resultados del consenso

La [tabla 3](#) muestra los resultados de la votación.

Clasificación de la gravedad del acné

En primera votación, la clasificación americana de 3 grados obtuvo 11 votos, mientras que la guía europea tuvo 6 y la *Global Alliance*, ninguno.

En segunda votación, todos estuvieron de acuerdo con la clasificación de 3 grados, que quedó modificada de la siguiente manera:

1. Acné comedoniano.
2. Acné papulopustuloso leve-moderado.
3. Acné papulopustuloso grave, acné nodular moderado.
4. Acné nodular grave, quístico o con tendencia cicatricial.

Tabla 2 Resultados del cuestionario previo

	n (%)
<i>Distribución geográfica de los expertos</i>	
Galicia	1 (6.7)
País Vasco	1 (6.7)
Aragón	1 (6.7)
Cataluña	4 (26.7)
Comunidad de Madrid	2 (13.3)
Comunidad Valenciana	2 (13.3)
Andalucía	2 (13.3)
Islas Baleares	1 (6.7)
Islas Canarias	1 (6.7)
<i>Lugar donde ejerce su actividad</i>	
Sanidad privada	1 (6.7)
Sanidad pública	2 (13.3)
Ambos	12 (80)
<i>Número medio de pacientes que visita a la semana</i>	
50-100	1 (6.7)
100-200	10 (66.7)
> 200	4 (26.7)
<i>Porcentaje de pacientes que consultan por problemas de acné</i>	
< 10%	2 (13.3)
10-20%	9 (60)
20-30%	3 (20)
<i>Gravedad del acné de los pacientes de su consulta diaria</i>	
Leve	50%
Moderado	32%
Grave	19%
<i>Criterios utilizados para determinar el grado de acné^a</i>	
Número de lesiones	15 (100)
Tipo de lesiones	15 (100)
Área afectada	10 (66.7)
Tiempo evolución	12 (80)
Alteración calidad de vida	10 (66.7)
Otros	1 (6.7)
<i>¿Está de acuerdo con la clasificación de la Global Alliance?</i>	
Sí	12 (80)
No	3 (20)
<i>Los que están de acuerdo ¿la utilizan?</i>	
Sí	9 (75)
No	3 (25)
<i>¿Es importante el problema de resistencias antibióticas?</i>	
Sí	12 (80)
No	3 (20)
<i>Los tratamientos dermatológicos ¿contribuyen al problema de resistencias?</i>	
Sí	13 (86.7)
No	2 (13.3)
<i>¿Considera el problema de las resistencias al elegir el tratamiento del acné?</i>	
Sí	12 (80)
No	3 (20)

Tabla 2 (continuación)

	n (%)
<i>Factores que considera al prescribir isotretinoína oral^a</i>	
Efectos secundarios	15 (100)
Tratamientos previos fallidos	15 (100)
Disposición del paciente	15 (100)
Necesidad de incluir un tratamiento anticonceptivo femenino	11 (73.3)
Otros	11 (73.3)

^a Más de una respuesta posible.

Estrategia de tratamiento

La **tabla 4** muestra el algoritmo consensuado.

Acné comedoniano

Hubo unanimidad tanto en la primera (retinoides tópicos o retinoide tópico-PBO) como en la segunda elección de tratamiento (POB, ácido salicílico, ácido glicólico o azelaico) y en el tratamiento de mantenimiento (retinoides tópicos, ácido glicólico-alfa hidroxiácidos).

Acné papulopustuloso leve o moderado

En primera opción se produjo unanimidad en el rechazo al uso de antibioterapia en monoterapia, así como en el uso de retinoide en combinación fija con POB: 12 votaron a favor de un antibiótico tópico en combinación fija con POB (antibiótico tópico-POB) frente a 12 en favor de una combinación fija retinoide-antibiótico.

Como alternativas o segunda opción, se decidió por unanimidad cambiar al resto de combinaciones o añadir un antibiótico oral. La duración de la antibioterapia oral debería ser como máximo de 3 meses (16 de 17).

Respecto al mantenimiento, todos los participantes estuvieron de acuerdo en la utilización de un retinoide tópico en monoterapia; además, 12 estuvieron también a favor de retinoide + POB, 6 a favor de POB y 3 a favor de ácido azelaico.

Acné papulopustuloso grave o nodular moderado

Siete expertos votaron a favor de antibiótico oral más retinoide tópico/POB en combinación fija (antibiótico oral-retinoide tópico/POB) como tratamiento de primera elección, y consideraron isotretinoína como segunda elección; otros 7 expertos votaron a favor del antibiótico oral-retinoide tópico/POB o isotretinoína como primera opción. En la discusión de estas alternativas de segunda elección se alcanzó consenso en que isotretinoína queda como segunda elección, pero que puede pasar a primera elección en casos individuales en los que concurren situaciones especiales.

Acné noduloquístico grave o con tendencia cicatricial

Se votó de forma unánime isotretinoína como tratamiento de primera elección y de segunda opción: antibiótico oral a altas dosis + retinoide tópico + PBO.

También quedó aprobado por unanimidad, tanto para este grado de gravedad como para el anterior, el mismo

Tabla 3 Resultados de la última votación (una sola votación, si todos estuvieron de acuerdo o una segunda votación, cuando en la primera no hubo consenso)

	n/N	(%)
Escala gravedad acné	17/17	(100)
Estrategia de tratamiento		
<i>Acné comedoniano</i>		
1. ^a elección: retinoides tópicos o retinoide tópico-PBO	17/17	(100)
2. ^a elección: PBO, ácido salicílico, glicólico o azelaico	17/17	(100)
Mantenimiento: retinoides tópicos, glicólico (alfa hidroxiácidos)	17/17	(100)
<i>Acné papulopustuloso leve o moderado</i>		
1. ^a elección		
Retinoide-POB	17/17	(100)
Antibiótico tópico-POB	12/17	(70.6)
Retinoide-antibiótico tópico	12/17	(70.6)
2. ^a elección	17/17	(100)
Tiempo máximo antibiótico oral 3 meses	16/17	(94.1)
Mantenimiento		
Retinoide tópico	17/17	(100)
Retinoide + POB	12/17	(70.6)
POB	6/17	(35.3)
Ácido azelaico	3/17	(17.6)
<i>Acné papulopustuloso grave o nodular moderado</i>		
1. ^a elección: antibiótico oral + retinoide tópico + PBO	14/14	(100)
2. ^a elección: isotretinoína ^a	14/14	(100)
Mantenimiento: mismo que en grados anteriores	16/16	(100)
<i>Acné noduloquístico grave o con tendencia cicatricial</i>		
1. ^a elección: isotretinoína	16/16	(100)
2. ^a elección: ab oral a altas dosis + retinoide tópico + PBO	16/16	(100)
Mantenimiento: mismo que en grados anteriores	16/16	(100)
Tipología del paciente		
<i>Edad</i>	15/15	(100)
<i>Compromiso psicológico</i>	15/15	(100)
<i>Comorbilidades</i>	15/15	(100)
<i>Persistencia</i>	12/15	(80)

POB: peróxido de benzoilo; N varía entre 15 (panelistas) y 17 (panelistas + 2 coordinadores españoles).

El guión (-) denota combinación fija.

^a Puede pasar a primera elección en casos individuales en los que concurren situaciones especiales.

tratamiento de mantenimiento que para el grado de acné papulopustuloso leve o moderado.

Tipología del paciente

En cuanto a la tipología del paciente que hay que tener en cuenta a la hora del tratamiento, todos los panelistas (15 de 15) estuvieron de acuerdo en que era imprescindible incluir la edad, el compromiso psicológico y las comorbilidades; además, 12 de 15 votaron por la recurrencia como una variable adicional que considerar, entendida como recidiva después de respuesta al tratamiento. Por último, la gestación siempre será una variable para tener en cuenta a la hora de utilizar cualquier medicación.

Edad

La isotretinoína está contraindicada en menores de 12 años, pero se considerará a criterio del facultativo en los casos graves, evaluando el riesgo-beneficio.

Las tetraciclinas están contraindicadas en pacientes menores de 8 años de edad.

Compromiso psicológico

Se considera que la afectación psicológica significativa por el acné aumenta en un grado la gravedad de su acné.

Comorbilidades

En caso de androgenismo, se debe usar tratamiento anti-androgénico y anticonceptivos orales antiandrogénicos (ver listado en [anexo 2](#)). En estas pacientes se aconseja evaluar de inicio estas posibilidades, previo al uso de isotretinoína.

En cuanto a la relación de la enfermedad inflamatoria intestinal y el uso de isotretinoína, las últimas evidencias parecen descartar una relación directa con dicho tratamiento^{53,54,78}.

Recurrencia

En caso de reaparición del acné después de haber respondido a un tratamiento apropiado según su grado de gravedad, se debe considerar usar isotretinoína, siempre y cuando se compruebe que dicha recurrencia no se ha debido a mal cumplimiento o coexistencia de otros factores.

Tabla 4 Algoritmo de tratamiento para los diversos grados de acné

	Acné comedoniano	Acné papulopustuloso leve o moderado	Acné papulopustuloso grave o nodular moderado	Acné grave noduloquístico o con tendencia a desarrollar cicatrices
Tratamiento 1 ^a elección	Retinoides tópicos/ retinoide tópico-POB	Retinoide-PBO/ retinoide-antibiótico tópico ^a /antibiótico tópico-POB	Antibiótico oral + retinoide tópico-POB	ISO
Tratamiento 2 ^a elección	POB, ac. salicílico, AHA o ac. azelaico	Antibiótico oral ^b ± retinoide-POB/POB/ retinoide	ISO ^c	Antibiótico oral + retinoide tópico-POB
Mantenimiento	Retinoides tópicos/AHA	Retinoides tópicos/retinoide tópico-POB/AHA	Retinoides tópicos/retinoide tópico-POB/AHA	Retinoides tópicos/retinoide tópico-POB/AHA

Modificación del tratamiento en base a la tipología del paciente

Edad
ISO contraindicada en pacientes < 12 años pero se considerará bajo evaluación riesgo-beneficio por el facultativo
Tetraciclinas contraindicadas en pacientes < 8 años

Compromiso psicológico
Aumenta un grado de gravedad

Comorbilidades
Androgenismo: tratamiento antiandrogénico y ACO antiandrogénicos (tabla 5)
Enfermedad inflamatoria: no es una contraindicación de la ISO (última evidencia la relaciona con la constitución del paciente con acné)

Persistencia
Usar ISO

Gestación
Antibióticos recomendados
Amoxicilina
Cefalosporinas
Eritromicina
Azitromicina
Clindamicina
Antibióticos contraindicados en la gestación (anexo 3)
Tratamiento tópico: POB y ácido azelaico

ACO: anticonceptivos orales; AHA: alfa hidroxiácidos; ISO: isotretinoína; POB: peróxido de benzoilo; Tc: tetraciclinas.

El guión (-) indica combinación fija.

^a Antibióticos no macrólidos.

^b Máximo 3 meses.

^c Isotretinoína de primera opción en paciente persistente (acné que se desarrolla o continúa después de los 25 años) o con compromiso psicológico u otras circunstancias.

Gestación

Los antibióticos recomendados durante la gestación son la amoxicilina, las cefalosporinas, la eritromicina, la azitromicina y la clindamicina.

El listado de antibióticos contraindicados en la gestación se presenta en el [anexo 2](#).

Como tratamiento tópico se puede utilizar POB y ácido azelaico. Los retinoides orales y tópicos están contraindicados.

Discusión

Los estudios en España sobre los hábitos de tratamiento del acné en condiciones de práctica clínica diaria son escasos.

Aunque en una encuesta realizada en 2011 se recogía que en general los dermatólogos españoles siguen un patrón de tratamiento del acné de acuerdo con la guía de práctica clínica de la *Global Alliance*¹⁶, las numerosas opiniones recogidas en las preguntas abiertas de las encuestas resaltaban la necesidad de unificar criterios en el tratamiento del acné.

En el presente estudio, solo el 60% de los profesionales participantes, dermatólogos expertos en el tratamiento del acné, afirmaron utilizar en su práctica diaria las guías de la *Global Alliance* cuando fueron preguntados por la clasificación del acné. De forma generalizada utilizaban como criterio de clasificación el número y el tipo de lesiones, pero existía gran variedad de respuestas en cuanto a los criterios utilizados para determinar el grado de gravedad del acné. Los tratamientos utilizados eran, asimismo, variados.

Reunidos para consensuar una clasificación del acné, optaron por seguir una clasificación de 4 grados. Esta clasificación difiere de la de la *Global Alliance*, ya que esta última tiene 2 grados para el acné papulopustuloso (leve y moderado) y dos para el acné nodular (de nódulos pequeños y conglobata)¹¹. Sin embargo, en la clasificación consensuada el acné papulopustuloso leve-moderado ocupa un grado, y el grave se incluye junto con el acné nodular moderado en un grado de gravedad mayor, ocupando el acné nodular grave, quístico o cicatricial el grado de mayor gravedad.

Respecto al tratamiento, para el acné comedoniano el presente consenso introduce la posibilidad de usar el retinoide tópico combinado con POB, además de la posibilidad de utilizar retinoide tópico en monoterapia (como la recomendación de la *Global Alliance*). Para el acné papulopustuloso leve, como primera elección, el consenso actual recomienda la posibilidad de tratar solo con retinoide tópico-POB, aunque también se considera la opción de antibiótico tópico junto con retinoide tópico (*Global Alliance*) o combinado con POB. En las recomendaciones de la *Global Alliance*, la isotretinoína solo se propone en casos de acné nodular (como alternativa en nodular con nódulos pequeños y de primera elección en nodular/conglobata). En el consenso presente, al englobar el acné papulopustuloso grave y el nodular moderado en un mismo nivel de gravedad se considera que todos estos casos pueden ser tratados con isotretinoína como alternativa, tras una primera opción de antibiótico oral más retinoide tópico-POB (similar a lo propuesto por la *Global Alliance*). El tratamiento para el grado mayor de gravedad alcanzado en este consenso es similar al del grado mayor de gravedad de la *Global Alliance*. Así pues, la principal diferencia entre el consenso alcanzado y las guías ya publicadas es la consideración del acné papulopustuloso moderado con un grado más de gravedad, de modo que se puede utilizar isotretinoína como alternativa de tratamiento cuando la primera elección de antibiótico oral más retinoide tópico-POB no se pueda utilizar o no dé resultado.

Durante la reunión de consenso, el grupo de dermatólogos emitió una serie de consideraciones especiales para ciertas tipologías de pacientes. En cuanto al uso de isotretinoína en acné prepuberal y pacientes menores de 12 años, se recuerda que se mantiene la contraindicación para uso en la ficha técnica del fármaco, debido a la ausencia de datos de eficacia y seguridad⁴⁸. Sin embargo, las opiniones particulares de los asistentes coincidieron en la eficacia y seguridad de isotretinoína en pacientes pediátricos con acné grave, siempre bajo la supervisión estricta del dermatólogo responsable. Por otra parte, se mantiene la contraindicación de uso de tetraciclinas en menores de 8 años debido a su depósito sobre huesos y dientes que causa una inhibición del crecimiento óseo y una decoloración dental permanente⁶³. En pacientes con compromiso psicológico la gravedad de su acné se incrementa en un grado a la hora de elegir el tratamiento adecuado, ya que los aspectos psicológicos del acné afectan de forma significativa a la calidad de vida del paciente y deben tenerse en cuenta en la evaluación de la gravedad de esta enfermedad⁶⁴.

Respecto a las mujeres, cuando presentan acné de inicio tardío suele ser debido a anomalías ováricas o adrenales o del metabolismo androgénico⁶⁵, por lo que antes de proponer el uso de isotretinoína es aconsejable ensayar

Tabla 5 Fármacos antiandrogénicos

<p><i>Espironolactona</i> <i>Anticonceptivos orales antiandrogénicos (ACO), es decir, aquellos que contienen:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Acetato de ciproterona (AC) (Miller, 1986 #107) • Acetato de clormadinona • Dienogest (DNG) • Drospirenona • Desogestrel (DSG)

un tratamiento antiandrogénico⁶⁶. Se conoce que el tratamiento con isotretinoína suele no ser eficaz en este tipo de pacientes, sobre todo si se asocia a un hiperandrogenismo ovárico⁶⁷. Otras indicaciones para las terapias hormonales en el tratamiento del acné en mujeres son: curso recalcitrante con fracaso de tratamiento convencional, signos clínicos de hiperandrogenismo como seborrea intensa o brotes premenstruales y alteraciones endocrinas^{68,69}. En caso de androgenismo, se deberían usar anticonceptivos orales antiandrogénicos (tabla 5)⁶⁹ o fármacos antiandrogénicos como la espironolactona (indicación no aprobada)⁷⁰.

La enfermedad inflamatoria no supone una contraindicación para el uso de la isotretinoína, ya que las últimas publicaciones y metaanálisis no encuentran una asociación entre el uso de isotretinoína y el desarrollo de enfermedad inflamatoria intestinal^{53,54,78}.

Los casos de acné persistente, que no responden o que recurren tras respuesta adecuada a tratamientos convencionales, son subsidiarios de tratamiento con isotretinoína⁷¹⁻⁷⁴.

Respecto a la gestación, los tratamientos tópicos son los más seguros durante la misma⁷⁵, sobre todo POB y ácido azelaico^{44,76,77}. Debe prestarse especial cuidado a los casos que necesiten un tratamiento antibiótico. La FDA (www.fda.gov) hace una clasificación de los principios activos según su posible utilización durante el embarazo (ver anexo 3). Según esta clasificación, se podrían utilizar los siguientes antibióticos, clasificados como categoría B: amoxicilina, cefalosporinas, eritromicina, azitromicina y clindamicina. Los antibióticos contraindicados en la gestación se pueden ver en el anexo 2.

La propuesta del tratamiento de mantenimiento con un retinoide tópico en el acné comedoniano, y la posibilidad de la combinación de un retinoide más POB para el mantenimiento de todos los demás grados de acné, es similar a la propuesta realizada en 2011 por dermatólogos españoles¹⁶, aunque en el presente algoritmo también se incluye la posibilidad de alfa hidroxiácidos en todos los grados de acné.

Un total de 159 dermatólogos validaron, mediante reuniones locales mantenidas por todo el territorio nacional, las afirmaciones validadas por los 15 expertos. El 97% de los encuestados afirmaron estar de acuerdo con el algoritmo (46% «totalmente de acuerdo», 53% «de acuerdo»). Al ser preguntados sobre la frecuencia con la que utilizarían las opciones descritas en este documento, el 64% de los participantes en las reuniones afirmaron que lo utilizarían «la mayoría de las veces», mientras que el 18% consideraban que «siempre» usarían los algoritmos descritos. Asimismo, el 88% de los dermatólogos que participaron en las reuniones indicaron que seguirán las recomendaciones de esta guía «siempre» o «la mayoría de las veces».

En conclusión, el presente trabajo propone un algoritmo consensuado para la clasificación y tratamiento del acné, que pueda servir para unificar criterios terapéuticos, lo que facilitará la comparación de resultados y la realización de estudios a nivel nacional. Consideramos que propone cambios significativos frente a trabajos anteriores, entre los que destacan los cambios en la clasificación, la inclusión del acné papulopustuloso grave en la misma categoría que el nodular moderado (indicándose como alternativa del tratamiento con isotretinoína en esos casos) o la tipificación de pacientes a tener en cuenta a la hora del manejo, puesto que implican ciertas modificaciones en el tratamiento.

Financiación

Galderma ha colaborado en la financiación de las reuniones presenciales de trabajo del grupo de expertos. El laboratorio financiador no ha participado en la elaboración del artículo.

Conflicto de intereses

José Luis López ha participado como asesor científico, ponente o investigador para Galderma, Stiefel, Leo y Meda. Pedro Herranz Pinto ha participado como asesor científico, ponente o investigador para Galderma, Novartis, Pfizer, Janssen-Cilag y MSD. Brigitte Dréno ha participado como asesor científico, ponente o investigador para Galderma, Fabre, R Posay y Boderma. Eulalia Baselga ha participado como asesor científico, ponente o investigador para Galderma, ISDIN, Pierre-Fabre, Leti, Menarini, Ferrer y Astellas. Ana Martín Santiago ha participado como asesor científico, ponente o investigador para Galderma, Pierre Fabre, Novartis y Abbvie. Aram Boada García ha participado como asesor científico, ponente o investigador para Galderma, BMS, Roche y Viñas. Javier García Latasa ha recibido honorarios para la asistencia y participación en el consenso objeto de este artículo; no obstante, declara que su contribución se deriva de su libre opinión sobre el tema tratado. José Juan Pereyra Rodríguez ha participado como asesor científico, ponente o investigador para Galderma, GSK y MEDA. Joan Ferrando Barbera ha participado como asesor científico para Galderma. Francisco Javier Mataix Díaz ha participado como ponente para Galderma, Novartis y Leo Pharma. Raúl de Lucas ha participado como ponente para Galderma, Pierre Fabre, Meda y Martiderm.

Agradecimientos

A todos los miembros participantes ([Anexo 1. Ver material adicional](#)) a Almudena Pardo por su ayuda en la redacción del artículo y al Grupo SANED por la revisión y ayuda editorial.

Anexo 1. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.ad.2016.10.001](https://doi.org/10.1016/j.ad.2016.10.001).

Anexo 2. Antibióticos contraindicados en la gestación (clasificación según la FDA)

	C	D	X
Aminoglucósidos	Amikacina Gentamicina Tobramicina Neomicina	Estreptomicina Kanamicina	
Antituberculosos	Etionamida Isoniazida PAS Pirazinamida Rifampicina Rifapentina		
Carbapenems Macrólidos y lincosamidas	Imipenem-cilistatina Clarithromicina Diritromicina Espiramicina Telitromicina		
Quinolonas	Ciprofloxacino Levofloxacino Norfloxacino Ofloxacino Moxifloxacino		
Sulfonas, sulfonamidas y trimetoprim	Dapsona Sulfadiacina Sulfadoxina Sulfametoxazol Trimetoprim		
Tetraciclinas		Clortetraciclina Doxiciclina	
Otros antibióticos	Bacitracina Cloramfenicol Colistemetato Furazolidona Linezolid		

C: estudios en animales (utilizar dosis superiores a las utilizadas en humanos) han registrado efectos embriotóxicos o teratógenos en alguna o varias especies. No hay estudios clínicos específicos en humanos. Su beneficio terapéutico puede ser eventualmente superior a su eventual riesgo teratógeno, y puede estar justificado su uso en mujeres embarazadas bajo control médico.

D: hay evidencias de riesgo para el feto humano. En ciertos casos el beneficio de su uso podría ser superior a su potencial teratógeno utilizado bajo un riguroso control médico.

X: medicamentos teratógenos contraindicados en el embarazo.

Anexo 3. Clasificación de la FDA de los principios activos según su posible utilización durante el embarazo

A	Uso seguro durante todos los períodos del embarazo avalado por estudios en humanos
B	Uso seguro en animales (utilizar dosis superiores a las utilizadas en humanos). No hay estudios clínicos específicos en humanos. Se acepta su uso durante el embarazo

Anexo 3 (continuación)

C	Estudios en animales (utilizar dosis superiores a las utilizadas en humanos) han registrado efectos embriotóxicos o teratógenos en alguna o varias especies. No hay estudios clínicos específicos en humanos. Su beneficio terapéutico puede ser eventualmente superior a su eventual riesgo teratógeno, y puede estar justificado su uso en mujeres embarazadas bajo control médico
D	Hay evidencias de riesgo para el feto humano. En ciertos casos el beneficio de su uso podría ser superior a su potencial teratógeno utilizado bajo un riguroso control médico
X	Medicamentos teratógenos contraindicados en el embarazo

Referencias

1. Tanghetti EA. The role of inflammation in the pathology of acne. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6:27-35.
2. Gieler U, Gieler T, Kupfer JP. Acne and quality of life — impact and management. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29 Suppl 4:12-4.
3. Dunn LK, O’Neill JL, Feldman SR. Acne in adolescents: Quality of life, self-esteem, mood, and psychological disorders. *Dermatol Online J.* 2011;17:1.
4. Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, et al. The global burden of skin disease in 2010: An analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol.* 2014;134:1527-34.
5. Pickett K, Loveman E, Kalita N, Frampton GK, Jones J. Educational interventions to improve quality of life in people with chronic inflammatory skin diseases: Systematic reviews of clinical effectiveness and cost-effectiveness. *Health Technol Assess.* 2015;19:1-176.
6. Bhat K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 2013;168:474-85.
7. Peck GL, Olsen TG, Yoder FW, Strauss JS, Downing DT, Pandya M, et al. Prolonged remissions of cystic and conglobate acne with 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med.* 1979;300:329-33.
8. Tan JK, Tang J, Fung K, Gupta AK, Thomas DR, Sapra S, et al. Development and validation of a comprehensive acne severity scale. *J Cutan Med Surg.* 2007;11:211-6.
9. Dreno B, Poli F, Pawin H, Beylot C, Faure M, Chivot M, et al. Development and evaluation of a Global Acne Severity Scale (GEA Scale) suitable for France and Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:43-8.
10. Strauss JS, Krowchuk DP, Leyden JJ, Lucky AW, Shalita AR, Siegfried EC, et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:651-63.
11. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Dreno B, Kang S, Leyden JJ, et al. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:51-50.
12. Nast A, Dreno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay AY, et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26 Suppl 1: 1-29.
13. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Management of acne: A report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:S1-37.
14. Guerra-Tapia A, Puig-Sanz L, Conejo Mir J, Toribio-Perez J, Iglesias C, Zsolt I. Feasibility and reliability of the Spanish version

of the Leeds Revised Acne Grading Scale. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:778-84.

15. Puig L, Guerra-Tapia A, Conejo-Mir J, Toribio J, Berasategui C, Zsolt I. Validation of the Spanish Acne Severity Scale (Escala de Gravedad del Acne Espanola-EGAE). *Eur J Dermatol.* 2013;23:233-40.
16. Ribera M, Guerra A, Moreno-Gimenez JC, de Lucas R, Perez-Lopez M. Tratamiento del acné en la práctica clínica habitual: encuesta de opinión entre los dermatólogos españoles. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:121-31.
17. Ottaviani M, Camera E, Picardo M. Lipid mediators in acne. *Mediators Inflamm.* 2010;2010. ID 858176.
18. Beylot C, Auffret N, Poli F, Claudel JP, Leccia MT, del Giudice P, et al. *Propionibacterium acnes*: An update on its role in the pathogenesis of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28:271-8.
19. Nagy I, Kemény L. Antimicrobial Peptides in Acne. En: Christos ADK, Zouboulis C, Albert M, Kligman, editores. *Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea.* Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2014. p. 171-8.
20. 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.
21. Nagy I, Pivarcsi A, Koreck A, Szell M, Urban E, Kemeny L. Distinct strains of *Propionibacterium acnes* induce selective human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. *J Invest Dermatol.* 2005;124:931-8.
22. Fitz-Gibbon S, Tomida S, Chiu BH, Nguyen L, Du C, Liu M, et al. *Propionibacterium acnes* strain populations in the human skin microbiome associated with acne. *J Invest Dermatol.* 2013;133:2152-60.
23. Jasson F, Nagy I, Knol AC, Zuliani T, Khammari A, Dreno B. Different strains of *Propionibacterium acnes* modulate differently the cutaneous innate immunity. *Exp Dermatol.* 2013;22: 587-92.
24. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C, Zaidi AK, Wertheim HF, Sumpradit N, et al. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:1057-98.
25. Leccia MT, Auffret N, Poli F, Claudel JP, Corvec S, Dreno B. Topical acne treatments in Europe and the issue of antimicrobial resistance. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29: 1485-92.
26. Muhammad M, Rosen T. A controversial proposal: No more antibiotics for acne! *Skin Therapy Lett.* 2013;18:1-4.
27. Leyden JJ. Antibiotic resistant acne. *Cutis.* 1976;17:593-6.
28. Ross JI, Snelling AM, Eady EA, Cove JH, Cunliffe WJ, Leyden JJ, et al. Phenotypic and genotypic characterization of antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients attending dermatology clinics in Europe, the USA, Japan and Australia. *Br J Dermatol.* 2001;144:339-46.
29. Fan Y, Hao F, Wang W, Lu Y, He L, Wang G, et al. Multicenter cross-sectional observational study of antibiotic resistance and the genotypes of *Propionibacterium acnes* isolated from Chinese patients with acne vulgaris. *J Dermatol.* 2016;43: 406-13.
30. Oprica C, Nord CE, ESCMID Study Group on Antimicrobial Resistance in Anaerobic Bacteria. European surveillance study on the antibiotic susceptibility of *Propionibacterium acnes*. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11:204-13.
31. Dumont-Wallon G, Moyses D, Blouin E, Dreno B. Bacterial resistance in French acne patients. *Int J Dermatol.* 2010;49: 283-8.
32. Ross JI, Snelling AM, Carnegie E, Coates P, Cunliffe WJ, Bettoli V, et al. Antibiotic-resistant acne: Lessons from Europe. *Br J Dermatol.* 2003;148:467-78.
33. Oprica C, Lofmark S, Lund B, Edlund C, Emtestam L, Nord CE. Genetic basis of resistance in *Propionibacterium acnes* strains

- isolated from diverse types of infection in different European countries. *Anaerobe*. 2005;11:137–43.
34. Nakase K, Nakaminami H, Takenaka Y, Hayashi N, Kawashima M, Noguchi N. Relationship between the severity of acne vulgaris and antimicrobial resistance of bacteria isolated from acne lesions in a hospital in Japan. *J Med Microbiol*. 2014;63:721–8.
 35. Bruggemann H. Insights in the pathogenic potential of *Propionibacterium acnes* from its complete genome. *Semin Cutan Med Surg*. 2005;24:67–72.
 36. Burkhart CG, Burkhart CN. Expanding the microcomedone theory and acne therapeutics: *Propionibacterium acnes* biofilm produces biological glue that holds corneocytes together to form plug. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:722–4.
 37. Portillo ME, Corvec S, Borens O, Trampuz A. *Propionibacterium acnes*: an underestimated pathogen in implant-associated infections. *Biomed Res Int*. 2013;2013:804391.
 38. Simonart T, Dramaix M. Treatment of acne with topical antibiotics: Lessons from clinical studies. *Br J Dermatol*. 2005;153:395–403.
 39. Liu J, Zhong X, He Z, Wei L, Zheng X, Zhang J, et al. Effect of low-dose, long-term roxithromycin on airway inflammation and remodeling of stable noncystic fibrosis bronchiectasis. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:708608.
 40. Tamaoki J, Kadota J, Takizawa H. Clinical implications of the immunomodulatory effects of macrolides. *Am J Med*. 2004;117 Suppl 9A:5S–11S.
 41. Murata K, Tokura Y. Anti-microbial therapies for acne vulgaris: Anti-inflammatory actions of anti-microbial drugs and their effectiveness. *J UOEH*. 2007;29:63–71.
 42. Kircik LH. The role of benzoyl peroxide in the new treatment paradigm for acne. *J Drugs Dermatol*. 2013;12:s73–6.
 43. Fakhouri T, Yentzer BA, Feldman SR. Advancement in benzoyl peroxide-based acne treatment: Methods to increase both efficacy and tolerability. *J Drugs Dermatol*. 2009;8:657–61.
 44. Fluhr JW, Degitz K. Antibiotics, azelaic acid and benzoyl peroxide in topical acne therapy. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2010;8 Suppl 1:S24–30.
 45. Dreno B, Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, Kang S, Leyden JJ, et al. Antibiotic stewardship in dermatology: Limiting antibiotic use in acne. *Eur J Dermatol*. 2014;24:330–4.
 46. Lehmann HP, Robinson KA, Andrews JS, Holloway V, Goodman SN. Acne therapy: A methodologic review. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:231–40.
 47. O'Brien SC, Lewis JB, Cunliffe WJ. The Leeds revised acne grading system. *J Dermatol Treat*. 1998;9:215–20.
 48. Isotretinoína Idifarma 10 mg cápsulas blandas EFG: ficha técnica. Noáin, Navarra: Idifarma Desarrollo Farmacéutico, S.L.; 2014.
 49. Dispenza MC, Wolpert EB, Gilliland KL, Dai JP, Cong Z, Nelson AM, et al. Systemic isotretinoin therapy normalizes exaggerated TLR-2-mediated innate immune responses in acne patients. *J Invest Dermatol*. 2012;132:2198–205.
 50. Lumsden KR, Nelson AM, Dispenza MC, Gilliland KL, Cong Z, Zaenglein AL, et al. Isotretinoin increases skin-surface levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients treated for severe acne. *Br J Dermatol*. 2011;165:302–10.
 51. Hull PR, Demkiw-Bartel C. Isotretinoin use in acne: Prospective evaluation of adverse events. *J Cutan Med Surg*. 2000;4:66–70.
 52. Kochhar DM, Penner JD. Developmental effects of isotretinoin and 4-oxo-isotretinoin: The role of metabolism in teratogenicity. *Teratology*. 1987;36:67–75.
 53. Coughlin SS. Clarifying the purported association between isotretinoin and inflammatory bowel disease. *J Environ Health Sci*. 2015;1.
 54. Lee SY, Jamal MM, Nguyen ET, Bechtold ML, Nguyen DL. Does exposure to isotretinoin increase the risk for the development of inflammatory bowel disease? A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28:210–6.
 55. Ludot M, Mouchabac S, Ferreri F. Inter-relationships between isotretinoin treatment and psychiatric disorders: Depression, bipolar disorder, anxiety, psychosis and suicide risks. *World J Psychiatry*. 2015;5:222–7.
 56. CPMC, Committee for Proprietary Medicinal Products. Summary Information on a Referral Opinion on Following an Arbitration Pursuant to Article 29 of Directive 2001/83/Ec, for Isotretinoin/Lurantal/Trivane/Rexidal/Scheriton. London 2003.
 57. Rademaker M. Isotretinoin: Dose, duration and relapse. What does 30 years of usage tell us? *Australas J Dermatol*. 2013;54:157–62.
 58. Rasi A, Behrangi E, Rohaninasab M, Nahad ZM. Efficacy of fixed daily 20 mg of isotretinoin in moderate to severe scar prone acne. *Adv Biomed Res*. 2014;3:103.
 59. Rao PK, Bhat RM, Nandakishore B, Dandakeri S, Martis J, Kamath GH. Safety and efficacy of low-dose isotretinoin in the treatment of moderate to severe acne vulgaris. *Indian J Dermatol*. 2014;59:316.
 60. Nelson AM, Zhao W, Gilliland KL, Zaenglein AL, Liu W, Thiboutot DM. Isotretinoin temporally regulates distinct sets of genes in patient skin. *J Invest Dermatol*. 2009;129:1038–42.
 61. Rademaker M. Making sense of the effects of the cumulative dose of isotretinoin in acne vulgaris. *Int J Dermatol*. 2016;55:518–23.
 62. Morales-Cardona CA, Sanchez-Vanegas G. Tasa de recaída y factores pronósticos de recaída después del tratamiento con isotretinoína oral en pacientes con acné quístico. *Actas Dermosifiliogr*. 2013;104:61–6.
 63. Demers P, Fraser D, Goldbloom RB, Haworth JC, LaRochelle J, MacLean R, et al. Effects of tetracyclines on skeletal growth and dentition. A report by the Nutrition Committee of the Canadian Paediatric Society. *Can Med Assoc J*. 1968;99:849–54.
 64. Vilar GN, Santos LA, Sobral Filho JF. Quality of life, self-esteem and psychosocial factors in adolescents with acne vulgaris. *An Bras Dermatol*. 2015;90:622–9.
 65. Goulden V, Clark SM, Cunliffe WJ. Post-adolescent acne: A review of clinical features. *Br J Dermatol*. 1997;136:66–70.
 66. Thielitz A, Gollnick H. Systemic acne therapy. *Hautarzt*. 2005;56:1040–7.
 67. Lehucher-Ceyrac D, Chaspoux C, Weber MJ, Morel P, Vexiau P. Acne, hyperandrogenism and oral isotretinoin resistance. 23 cases. Therapeutic implications. *Ann Dermatol Venereol*. 1997;124:692–5.
 68. Katsambas AD, Dessinioti C. Hormonal therapy for acne: Why not as first line therapy? Facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28:17–23.
 69. Dreno B. Treatment of adult female acne: A new challenge. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29 Suppl 5:14–9.
 70. Kim GK, del Rosso JQ. Oral spironolactone in post-teenage female patients with acne vulgaris: Practical considerations for the clinician based on current data and clinical experience. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012;5:37–50.
 71. Leyden JJ, del Rosso JQ, Baum EW. The use of isotretinoin in the treatment of acne vulgaris: Clinical considerations and future directions. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2014;7: S3–21.
 72. 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.
 73. Cooper AJ, Australian Roaccutane Advisory B. Treatment of acne with isotretinoin: Recommendations based on Australian experience. *Australas J Dermatol*. 2003;44:97–105.

74. Nickle SB, Peterson N, Peterson M. Updated physician's guide to the off-label uses of oral isotretinoin. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2014;7:22–34.
75. Meredith FM, Ormerod AD. The management of acne vulgaris in pregnancy. *Am J Clin Dermatol.* 2013;14:351–8.
76. Pugashetti R, Shinkai K. Treatment of acne vulgaris in pregnant patients. *Dermatol Ther.* 2013;26:302–11.
77. Kong YL, Tey HL. Treatment of acne vulgaris during pregnancy and lactation. *Drugs.* 2013;73:779–87.
78. Coughlin SS. Clarifying the purported association between isotretinoin and inflammatory bowel disease. *J Environ Health Sci.* 2015;1, <http://dx.doi.org/10.15436/2378-6841.15.007>