



Full English text available at
www.actasdermo.org

ARTÍCULO DE OPINIÓN

Trifaroteno: un nuevo protagonista en el panorama retinoide

A New Prospect in Retinoid Therapy: Trifarotene

A. Guerra-Tapia^{a,b,*} y E. González-Guerra^{a,b,c}

^a Clínica Dermatólogas Guerra, Madrid, España

^b Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

^c Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid, España



El acné vulgar afecta aproximadamente al 85% de los jóvenes, persistiendo en muchos casos hasta la edad adulta¹. Es una enfermedad crónica inflamatoria de la unidad pilosebácea, en cuya etiopatogenia intervienen una mayor producción de sebo, la colonización bacteriana por el *Cutibacterium acnes*, y determinadas alteraciones en la queratinización². Su presentación clínica se caracteriza por la concomitancia de comedones abiertos y cerrados, pápulas inflamatorias, pústulas, nódulos y cicatrices¹ que se presentan en la cara, y también en el pecho y/o la espalda de hasta un 50% de los pacientes³. Su presencia activa o sus secuelas cicatriciales afectan al bienestar emocional, alterando la calidad de vida y también el psiquismo del paciente, llegando en un buen número de casos a la depresión, el aislamiento social y la ideación suicida⁴.

El principal tratamiento que ha conseguido revertir de forma espectacular la mayoría de los efectos negativos del acné ha sido el uso de retinoides. Son estos unos análogos de la vitamina A, tanto estructurales como funcionales, capaces de mediar en los receptores retinoides intranucleares mediante la activación de genes que responden al ácido retinoico¹.

Los retinoides sistémicos se emplean mayoritariamente en casos moderados a graves o refractarios a otros tra-

tamientos previos³. El representante por excelencia es la isotretinoína, cuyo efecto adverso más importante es la teratogenicidad, siendo fundamental la prevención del embarazo, con independencia de la dosis⁵. Los retinoides tópicos se emplean en monoterapia o en combinación con otras moléculas, como el peróxido de benzoilo, antibióticos, etc., y como terapia de mantenimiento tras los tratamientos sistémicos⁶. Las propiedades antiinflamatorias, antiséborreicas y limitantes de la formación de microcomedones avalan su eficacia indudable¹⁻⁶.

La primera generación de retinoides está formada por compuestos no aromáticos: el ácido 13-cis-retinoico, el ácido transretinoico y el ácido 9-cis-retinoico, derivados de la vitamina A, que presentan modificaciones en el grupo polar terminal y en la cadena de polieno⁷. La segunda generación se caracteriza por ser monoaromática con modificaciones en el anillo. Además, es más lipófila y con mayor biodisponibilidad que la anterior, e incluye el etretinato y la acitretina⁷. La tercera generación se caracteriza por su estructura poliaromática (por ciclación de la cadena de polieno) y su mayor rigidez. Ejemplos de este grupo son el adapaleno, el tazaroteno y el bexaroteno⁷.

Han transcurrido más de 20 años desde la última aprobación de un nuevo principio activo contra el acné hasta la autorización de comercialización del trifaroteno, un nuevo retinoide tópico que inaugura la cuarta generación⁸. La *Food and Drug Administration* aprobó este fármaco en octubre de 2019 (y posteriormente la Agencia Europea de Medicamentos) para su empleo en acné facial y troncal^{9,10}. Pese a la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: auroraguerratapia@gmail.com
(A. Guerra-Tapia).

Tabla 1 Resumen de las publicaciones acerca de la evidencia científica de trifaroteno

	PERFECT 1 ¹⁵	PERFECT 2 ¹⁵	Estudio a largo plazo ¹⁶
N	1.208	1.212	453
Diseño	Ensayos pivotaes, fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados con vehículo (1:1), duración 12 semanas		Fase III, multicéntrico, abierto, no comparativo, duración 52 semanas
Fármaco	Trifaroteno vs. vehículo	Trifaroteno vs. vehículo	Trifaroteno
Eficacia en cara			
Valoración IGA (%)	29,4 vs. 19,5 (p < 0,001)	42,3 vs. 25,7 (p < 0,001)	65,1
Lesiones inflamatorias, cambio absoluto desde estado basal, n	-19,0 vs. -15,4 (p < 0,001)	-24,2 vs. 18,7 (p < 0,001)	NR
Lesiones no inflamatorias, cambio absoluto desde estado basal, n	-25,0 vs. -17,9 (p < 0,001)	-30,1 vs. -21,6 (p < 0,001)	NR
Eficacia en tronco			
Valoración PGA (%)	35,7 vs. 25,0 (p < 0,001)	42,6 vs. 29,9 (p < 0,001)	66,9
Lesiones inflamatorias, cambio absoluto desde estado basal, n	-21,4 vs. -18,8 (p < 0,001)	-25,5 vs. -19,8 (p < 0,001)	NR
Lesiones no inflamatorias, cambio absoluto desde estado basal, n	-21,9 vs. -17,8 (p < 0,001)	-25,9 vs. -20,8 (p < 0,001)	NR
Seguridad	Reacciones cutáneas en el lugar de aplicación Graves en 6 sujetos: irritación en piel, quemadura solar, dermatitis alérgica	Graves en 3 sujetos: dolor, erosión, irritación	Moderadas: 4,6% prurito; 4,2% irritación; 1,8% quemadura solar
Interrupción (%)	1,9	1,2	24,5

IGA: escala de valoración global del investigador; NR: no reportado; PGA: escala de valoración global del médico.

necesidad de un tratamiento enfocado en el pecho y/o la espalda, hasta la fecha apenas ha existido evidencia científica sobre el manejo del acné en estas localizaciones¹¹⁻¹³.

El trifaroteno es un retinoide que se dirige específicamente al receptor de ácido retinoico (RAR)- γ (isoforma más frecuente en la piel), con baja afinidad por RAR- α y RAR- β ⁸. Gracias a su mecanismo de acción presenta efectos antiinflamatorios, comedolíticos y despigmentantes⁸. Esta última propiedad se demostró en estudios preclínicos en ratones SKH2¹⁴. Se comparó la actividad despigmentante en la cola de los ratones utilizando de forma tópica adapaleno 0,1%, trifaroteno 0,01% y ácido transretinoico 0,1%, diariamente durante 6 semanas. Estos 2 últimos mostraron una actividad significativa, mientras el adapaleno (debido posiblemente a su menor penetración en la piel) no produjo una despigmentación significativa¹⁴.

La eficacia y seguridad del trifaroteno 50 μ g/g tópico se ha evaluado en 2 ensayos clínicos pivotaes, de fase III (PERFECT 1, PERFECT 2), aleatorizados, doble ciego y controlados con vehículo (1:1). Los pacientes mayores de 9 años (N = 1.208 y 1.212, respectivamente) recibieron durante 12 semanas el retinoide tópico en la cara y el tronco¹⁵. Los objetivos primarios en ambos ensayos fueron: la eficacia

en la cara, medida mediante la escala de valoración global del investigador, como un grado de mejora de 2 o más puntos, y el cambio desde el momento basal a la semana 12 respecto al recuento de lesiones inflamatorias y no inflamatorias. Los objetivos secundarios se centraron en la eficacia troncal evaluada mediante la valoración global del médico, así como el cambio en el recuento de lesiones acnéicas. En ambos estudios se alcanzaron los objetivos primarios y secundarios con una significación estadística (p < 0,001) a favor del trifaroteno, como se muestra en la [tabla 1](#)¹⁵. El inicio del efecto del trifaroteno fue rápido, produciéndose una reducción de las lesiones acnéicas desde la primera semana de uso en el caso facial, y la segunda semana para el tratamiento troncal¹⁵. Respecto al perfil de seguridad, los efectos adversos relacionados con el fármaco fueron en su mayoría cutáneos y se produjeron en el lugar de aplicación. Se comunicó la suspensión del tratamiento en el 1,9 y 1,2% de los participantes en PERFECT 1 y PERFECT 2, respectivamente, por irritación en el sitio de aplicación y dermatitis alérgica¹⁵.

Blume-Peytavi et al. llevaron a cabo un ensayo abierto a largo plazo durante 52 semanas¹⁶. El estudio fue completado por el 75,5% de los participantes inicialmente seleccionados

Tabla 2 Puntos clave del tratamiento con trifaroteno

Primera novedad terapéutica aprobada en más de 20 años ⁸
Indicación para acné facial y troncal (pecho/espalda) ¹⁰
Rápido inicio de acción, desde la primera semana en uso facial y la segunda en aplicación en tronco ¹⁵
Adherencia superior al 75% tras 52 semanas de uso ¹⁶ e interrupción inferior al 2% tras 12 semanas ¹⁵
Facilidad de uso reportada por pacientes ¹⁷
Evidencia científica contrastada a 12 y 52 semanas, tanto en cara como en tronco, mediante escalas IGA/PGA y recuento de lesiones ^{15,16}
Efectos adversos relacionados cutáneos, mayoritariamente en la zona de aplicación ¹⁵

IGA: escala de valoración global del investigador; PGA: escala de valoración global del médico.

(n=342/453, [tabla 1](#)). Se comunicaron efectos adversos relacionados con el fármaco en el 12,6% de los pacientes, sin que ninguno de ellos fuera grave. Las tasas de eficacia, medidas mediante las escalas de valoración global del investigador y valoración global del médico, aumentaron de la semana 12 a la 52, alcanzando valores de 65,1 y 66,9%, respectivamente. En la semana 52, un 53,8% de los pacientes comunicaron que el acné no influía en su calidad de vida¹⁶.

Existen también series de casos en práctica clínica real publicados en la literatura. Johnson et al. publicaron un análisis intermedio a las 12 semanas (duración total de 24 semanas) en el cual se trató a 3 pacientes con acné facial y troncal, con más de 20 lesiones en cada zona¹⁷. Los sujetos comunicaron su satisfacción con la eficacia en ambas zonas, la facilidad de uso y el tiempo hasta el inicio de la mejoría. Además, la tolerabilidad del producto fue favorable. Todos estos puntos clave del tratamiento con trifaroteno desarrollados anteriormente se recogen de forma esquemática en la [tabla 2](#).

Actualmente, sigue generándose evidencia científica acerca del uso del trifaroteno⁸. Los ensayos clínicos se focalizan en conocer los resultados comunicados por pacientes (identificador del ensayo clínico: NCT03915860) y en estudiar el perfil del fármaco en combinación con antibióticos orales, en casos de acné grave (identificador del ensayo clínico: NCT04451330).

El trifaroteno ha supuesto la primera novedad terapéutica en el área del acné en décadas. Su llegada ha sido bien recibida tanto por los médicos como por los pacientes, quienes necesitaban en muchos casos una alternativa a los tratamientos disponibles. Uno de los puntos clave es su indicación específica en acné troncal. Relativo a este aspecto, muchos pacientes suelen comunicar que, en general, la aplicación de tratamientos tópicos en pecho y/o espalda es complicada y, a veces, tienen reticencias a la hora de pedir ayuda. En cambio, gracias al vehículo usado en su formulación, la aplicación del trifaroteno en zonas extensas resulta sencilla, necesitando poco producto para cubrir toda el área.

Todos los datos de eficacia y seguridad en el tratamiento publicados en la literatura científica están en consonancia con lo que nosotras mismas hemos podido observar en nuestra consulta.

En nuestra experiencia clínica, los pacientes también valoran el rápido inicio de acción de este fármaco. Este hecho es muy relevante, ya que aumenta la adherencia al tratamiento, que suele ser de por sí baja en este grupo de pacientes¹⁸. Cabe mencionar, no obstante, que el inicio del tratamiento con trifaroteno debe hacerse de forma cuidadosa. Algunos pacientes comentan haber sufrido descamación, sequedad o eritema. Sin embargo, estos efectos adversos pueden manejarse de forma efectiva mediante el uso de un hidratante adecuado o iniciando las aplicaciones de forma espaciada, hasta llegar a la frecuencia de aplicación continuada deseada. El trifaroteno además se metaboliza bien, evitando el problema de bioacumulación en el organismo. En conjunto, este retinoide tópico ha demostrado ser eficaz y seguro en pacientes refractarios a los tratamientos tópicos actualmente disponibles, logrando una buena respuesta con reducción importante de las lesiones acnéicas.

El trifaroteno representa la primera novedad terapéutica en el mercado español en más de 20 años. Basándonos en la evidencia científica disponible y en nuestra experiencia clínica, el trifaroteno es eficaz y seguro para el tratamiento del acné facial y troncal. Este fármaco ofrece un valor añadido en varios aspectos: facilidad de aplicación, rapidez de acción y uso en zonas extensas, con la consecuente mejoría en la calidad de vida de los pacientes, adherencia y satisfacción con el tratamiento.

Agradecimientos

Las autoras quieren agradecer a Sonia Romero (asesora científica, Meisys) su apoyo en la redacción de este manuscrito.

Bibliografía

- Chien A. Retinoids in acne management: Review of current understanding, future considerations, and focus on topical treatments. *J Drugs Dermatol.* 2018;17:s51–5.
- Cooper AJ, Harris VR. Modern management of acne. *Med J Aust.* 2017;206:41–5, <http://dx.doi.org/10.5694/mja16.00516>.
- Del Rosso JQ, Bikowski JB, Baum E, Smith J, Hawkes S, Benes V, et al. A closer look at truncal acne vulgaris: Prevalence, severity, and clinical significance. *J Drugs Dermatol.* 2007;6:597–600.
- 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, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.13191>.
- Bettoli V, Guerra-Tapia A, Herane MI, Piquero-Martin J. Challenges and solutions in oral isotretinoin in acne: Reflections on 35 years of experience. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2019;12:943–51, <http://dx.doi.org/10.2147/CCID.S234231>.
- Fox L, Csongradi C, Aucamp M, du Plessis J, Gerber M. Treatment modalities for acne. *Molecules.* 2016;21:1063, <http://dx.doi.org/10.3390/molecules21081063>.
- Khalil S, Bardawil T, Stephan C, Darwiche N, Abbas O, Kibbi AG, et al. Retinoids: A journey from the molecular structures and mechanisms of action to clinical uses in dermatology and adverse effects. *J Dermatolog Treat.* 2017;28:684–96, <http://dx.doi.org/10.1080/09546634.2017.1309349>.
- Cosio T, di Prete M, Gaziano R, Lanna C, Orlandi A, di Francesco P, et al. Trifarotene: A current review and perspectives in dermatology. *Biomedicine.* 2021;9:237, <http://dx.doi.org/10.3390/biomedicine9030237>.

9. U.S. Food and Drug Administration. Novel drug approvals for 2019. Silver Spring: FDA; 2019 [consultado 8 Mar 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/new-drugs-fda-cders-new-molecular-entities-and-new-therapeutic-biological-products/novel-drug-approvals-2019>.
10. Heads of Medicine Agencies. Details of Product Name in the RMS: Aklief. [consultado 25 May 2021]. Disponible en: <https://mri.cts-mrp.eu/Human/Product/Details/58971>
11. Asai Y, Baibergenova A, Dutil M, Humphrey S, Hull P, Lynde C, et al. Management of acne: Canadian clinical practice guideline. *CMAJ*. 2016;188:118–26, <http://dx.doi.org/10.1503/cmaj.140665>.
12. Liu CW, Tan J. Understanding truncal acne: A practical guide to diagnosis and management. *Skin Therapy Lett*. 2017;12:1–7.
13. Dréno B. Truncal acne, what do we know? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:2241–6.
14. Aubert J, Piwnica D, Bertino B, Blanchet-Réthoré S, Carlan I, Déret S, et al. Nonclinical and human pharmacology of the potent and selective topical retinoic acid receptor- γ agonist trifarotene. *Br J Dermatol*. 2018;179:442–56, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.16719>.
15. Tan J, Thiboutot D, Popp G, Gooderham M, Lynde C, del Rosso J, et al. Randomized phase 3 evaluation of trifarotene 50 μ g/g cream treatment of moderate facial and truncal acne. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:1691–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2019.02.044>.
16. Blume-Peytavi U, Fowler J, Kemény L, Draelos Z, Cook-Bolden F, Dirschka T, et al. Long-term safety and efficacy of trifarotene 50 μ g/g cream, a first-in-class RAR- γ selective topical retinoid, in patients with moderate facial and truncal acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:166–73, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.15794>.
17. Johnson SM, Chavda R, DuBois JC. Subject satisfaction with trifarotene 50 μ g/g cream in the treatment of facial and truncal acne vulgaris: A case series. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2020;10:1165–73, <http://dx.doi.org/10.1007/s13555-020-00417-4>.
18. Donnarumma M, Fattore D, Greco V, Ferrillo M, Vastarella M, Chiodini P, et al. How to increase adherence and compliance in acne treatment? A combined strategy of SMS and visual instruction leaflet. *Dermatology*. 2019;235:463–70, <http://dx.doi.org/10.1159/000502575>.