Tratamiento farmacológico tópico en pacientes con acné

Topical pharmacological treatment in patients with acne.

Luis Enrique Sánchez-Dueñas,¹ Andrea Tovar-Garza²

Resumen

El acné es una de las causas más comunes de consulta dermatológica que afecta negativamente la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento tópico es fundamental para el manejo del acné comedónico y acné inflamatorio leve a severo. El objetivo de este estudio fue revisar la bibliografía acerca de los tratamientos tópicos en el manejo del acné leve a severo. Se realizó una revisión en Google, Google Scholar y Pubmed de febrero a marzo 2018, utilizando las siguientes palabras clave: acné, tretinoína, adapaleno, tazaroteno, peróxido de benzoilo, eritromicina, clindamicina, dapsona, entre otras. Se incluyeron estudios doble-ciego con distribución al azar, controlados con placebo, así como guías de tratamiento y artículos de revisión en el idioma inglés y español. Los retinoides tópicos y el peróxido de benzoilo se recomiendan para el tratamiento del acné comedónico. En el manejo del acné leve a severo se recomiendan combinaciones de peróxido de benzoilo con clindamicina o adapaleno, así como antimicrobianos y retinoides tópicos solos o en combinación con antibióticos orales. Los retinoides tópicos son la piedra angular para el tratamiento del acné comedónico. El acné inflamatorio leve a severo debe manejarse con tratamientos tópicos combinados, como el peróxido de benzoilo con clindamicina o adapaleno.

PALABRAS CLAVE: Acné; retinoides; peróxido de benzoilo; antimicrobianos.

Abstract

Acne is a common skin disease, which causes significant impairment in patient's quality of life. Topical therapy is mainly indicated in the management of comedonal acne and mild to severe disease severity. The objective of this paper is to review the literature about topical therapy for the management of mild to severe acne. A broad literature search using Google, Google Scholar and Pubmed was performed from February to March 2018. The search terms included: acne, retinoids, benzoyl peroxide, clindamycin, erythromycin, dapsona, amongst others. Double blind, placebo control trials, guidelines on the management of acne and reviews were included. English and Spanish studies were included. Topical retinoids and benzoyl peroxide are indicated in the management of comedonal acne. Mild to severe acne should be treated using combinations of drugs, such as benzoyl peroxide and clindamycin or adapalene, as well as topical antibiotics and retinoids alone or in combination with oral antibiotics. Topical retinoids are the first line treatment for comedonal acne. Mild to severe acne should be treated using a combination of benzoyl peroxide with retinoids or topical antibiotics.

KEYWORDS: Acne; Retinoids; Benzoyl peroxide; Antibiotics.

¹ Dermatólogo en práctica privada, Monterrey, Nuevo León.

² Dermatólogo en práctica privada, Guadalajara, Jalisco, México.

Recibido: julio 2018

Aceptado: noviembre 2018

Correspondencia

Luis Enrique Sánchez Dueñas
luis.sanchez@dermika.com.mx

Este artículo debe citarse como

Sánchez-Dueñas LE, Tovar-Garza A. Tratamiento farmacológico tópico en pacientes con acné. Dermatol Rev Mex. 2019;63(Supl. 1):S33-S40.

ANTECEDENTES

El acné es una enfermedad inflamatoria crónica, que afecta principalmente a adolescentes y adultos jóvenes. Es un trastorno multifactorial del folículo pilosebáceo caracterizado por hiperqueratosis folicular, acumulación de sebo y queratina, así como por participación de *Propionibacterium acnes* en la respuesta inmunitaria innata. En Estados Unidos 50 millones de personas son afectadas por esta enfermedad.¹ En México, el acné representa 60% de la consulta dermatológica privada y 43% a nivel institucional.²

A pesar de que esta condición no se acompaña de morbilidad y mortalidad altas, la calidad de vida de los pacientes es sumamente afectada. Un estudio realizado en 303 pacientes mexicanos con acné inflamatorio leve a severo demostró que la calidad de vida no se correlacionó con la severidad del acné. Los grupos más afectados son las mujeres y los sujetos de 21 a 25 años de edad.² Esto determina la necesidad de un tratamiento oportuno y efectivo. El objetivo de este estudio fue revisar la bibliografía de los tratamientos tópicos contra el acné leve a severo.

MÉTODO

Se realizó una amplia revisión de la bibliografía en Google, Google Scholar y Pubmed de febrero a marzo de 2018 para recolectar todos los estudios acerca del tratamiento tópico del acné. Los términos utilizados en la búsqueda incluyeron: acné, adapaleno, tretinoína, tazaroteno, clindamicina, eritromicina, peróxido de benzoilo, dapsona, salicílico, ácido azelaico, tópicos. Seleccionamos artículos en el idioma inglés y español. En la revisión se incluyeron únicamente los artículos doble ciego con distribución al azar, controlados con placebo, revisiones sistemáticas, así como las guías de práctica clínica de la siguientes asociaciones:

Academia Americana de Dermatología, Asociación Canadiense de Dermatología y Grupo Iberoamericano del Estudio del Acné. Los niveles de evidencia y recomendación se muestran en el **Cuadro 1**.³

RESULTADOS

Retinoides. Nivel de evidencia II, III. Recomendación A

Los retinoides son derivados de la vitamina A, el ácido *all-trans* retinoico fue el primer retinoide tópico prescrito para tratar el acné en 1970. Los principales retinoides tópicos son: adapaleno, ácido retinoico y tazaroteno; la alitretinoína y el bexaroteno no están disponibles en México. Estas moléculas tienen distinta afinidad por los receptores nucleares de ácido retinoico (RAR) y receptor de retinoide X (RXR), lo que a su vez determina los efectos adversos de cada retinoide. El ácido retinoico se une a los RAR- α , RAR- β y RAR- γ ; el adapaleno se une al RAR- β y RAR- γ y el tazaroteno principalmente al RAR- β . El principal mecanismo de acción es normalizar la diferenciación celular y queratinización.⁴

Cuadro 1. Niveles de evidencia y recomendación basados en la SORT (*Strength of Recommendation Taxonomy*)

Niveles de evidencia

- Evidencia de buena calidad, orientada en resultados del paciente: disminución de morbilidad y mortalidad, síntomas, mejoría de la calidad de vida y reducción de costos.
- Evidencia de moderada calidad.
- Otra evidencia: recomendaciones de experto, guías basadas en consenso médico, reportes de casos, serie de casos, etc.

Recomendaciones

- A. Recomendación basada en evidencia constante y de buena calidad orientada en resultados del paciente
- B. Recomendación basada en evidencia inconstante y de moderada calidad orientada en resultados del paciente
- C. Recomendación basada en consensos, opiniones de experto, serie o reporte de casos

La tretinoína es efectiva por su acción comedolítica; sin embargo, debido a su poca especificidad por los receptores de ácido retinoico puede acompañarse de efectos adversos en 31 a 52% de los pacientes.⁵ La administración de adapaleno es preferible en ocasiones debido a los escasos efectos adversos y alta efectividad. Eichenfield y su grupo reportaron disminución en el conteo de lesiones inflamatorias y no inflamatorias en 2141 pacientes con acné leve a moderado.⁶ Dos estudios con distribución al azar, controlados con placebo, comprobaron que la efectividad del adapaleno a 0.3% es mayor en comparación con la tretinoína a 0.025% y similar a la tretinoína 0.05%.^{7,8} Shalita y su grupo reportaron en un estudio con distribución al azar, doble ciego, efectuado en 375 pacientes, que la administración de tazaroteno a 0.1 y 0.05% disminuyó la cuenta de lesiones inflamatorias y no inflamatorias en comparación con placebo. El tratamiento fue efectivo para el control del acné en 51 a 68% de los pacientes.⁹ El perfil de seguridad de los retinoides tópicos y otros medicamentos tópicos se muestra en el **Cuadro 2**.

Peróxido de benzoilo. Nivel de evidencia II, III. Recomendación A

El peróxido de benzoilo se distingue por ser un agente bactericida de amplio espectro, con actividad contra *Propionibacterium acnes*, debido a su efecto oxidativo. A su vez, inhibe la hidrólisis de triglicéridos y disminuye la inflamación en las lesiones de acné. También tiene actividad queratolítica y comedolítica.⁴ La administración de peróxido de benzoilo no produce resistencia bacteriana, por lo que la combinación con antibióticos tópicos es ideal para incrementar la eficacia y reducir la resistencia bacteriana.¹⁰ El peróxido de benzoilo es metabolizado de forma íntegra en ácido benzoico, que es depurado rápidamente por los riñones sin fomentar la absorción sistémica del mismo.⁴

Cuadro 2. Perfil de seguridad de la administración de tratamientos tópicos durante el embarazo

Retinoides tópicos	
Adapaleno	C
Tretinoína	C
Tazaroteno	X
Peróxido de benzoilo	C
Antibióticos tópicos	
Clindamicina	B
Eritromicina	B
Acido azelaico	B
Dapsona	C

Mills y su grupo realizaron un estudio doble ciego, controlado con placebo, en 153 pacientes con acné, administrando peróxido de benzoilo 2.5, 5 y 10% dos veces al día durante ocho semanas. Demostraron que la concentración de 2.5% es igual de efectiva en reducir las pápulas y pústulas en comparación con la de 5 y 10%. Las concentraciones más bajas se acompañaron de menos efectos adversos, como eritema, descamación y ardor.¹¹ Hace poco un estudio realizado en 360 pacientes con acné leve a moderado demostró significación estadística con la administración de peróxido de benzoilo 3% durante 12 semanas en reducir el conteo de lesiones inflamatorias y no inflamatorias.¹² Kawashima y su grupo corroboraron que la eficacia es mayor con peróxido de benzoilo a 5% *versus* 2.5%, con 75% de mejoría *versus* 73%, respectivamente. La existencia de efectos adversos fue ligeramente mayor con la concentración más alta.¹³ Una revisión sistemática reciente de la administración de peróxido de benzoilo que incluyó estudios con distribución al azar, controlados con placebo, demostró disminución de 42% en lesiones no inflamatorias y de 52% en lesiones inflamatorias, en comparación con 27 y 34%, respectivamente, en el grupo control.¹⁴

Antibióticos. Nivel de evidencia I, II. Recomendación A

Los principales antibióticos tópicos prescritos en el tratamiento del acné son clindamicina y eritromicina. La clindamicina es un derivado sintético de la lincomicina, aislado de especies de *Streptomyces*. La clindamicina se une de forma irreversible a la subunidad 50s del ARN ribosomal, inhibiendo la síntesis de proteínas. Su cobertura antimicrobiana es de amplio espectro, principalmente contra cocos grampositivos y organismos anaerobios grampositivos y gramnegativos, como *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *B. fragilis* y *P. acnes*. La eritromicina es un macrólido que se aisló de las especies de *Streptomyces erythraeus*. Su mecanismo de acción es similar, ya que inhibe la síntesis de proteínas al unirse a la porción 50s del ARN ribosomal. Su efectividad es principalmente contra cocos grampositivos y *P. acnes*.⁴ A pesar de esto, se ha reportado resistencia de *P. acnes* a eritromicina y escasos reportes a clindamicina tópica, efecto que disminuye al combinarlo con peróxido de benzoilo.

La clindamicina a 1% demostró efectividad en comparación con placebo, disminuyendo en 90% la evaluación global del paciente después de 12 semanas de aplicación.¹⁵ Su absorción sistémica es mínima; sin embargo, se han reportado escasos casos de colitis pseudomembranosa por la administración tópica de este antibiótico.^{16,17}

La eritromicina a 2% es efectiva en disminuir el número de lesiones inflamatorias y no inflamatorias en 50 a 56%, principalmente en acné leve a moderado.^{18,19} Los efectos adversos reportados son eritema, descamación y prurito. Un estudio con distribución al azar, doble ciego, realizado en 178 pacientes con acné moderado a severo, demostró eficacia similar con la administración de eritromicina 1.5% versus clindamicina 1%. El conteo de lesiones disminuyó en 62% versus 59%, respectivamente.²⁰

Tratamientos tópicos combinados. Nivel de evidencia I. Recomendación A

La administración de tratamientos tópicos combinados favorece la respuesta clínica y disminuye el riesgo de resistencia bacteriana. Varios estudios realizados con la combinación de clindamicina (1 y 1.2%) con peróxido de benzoilo (2.5, 3.75 y 5%) en el tratamiento de acné leve a severo, reportaron disminución de 63% en lesiones inflamatorias y de 54% en lesiones no inflamatorias.²¹⁻²³ Al comparar la terapia combinada con monoterapia, un estudio realizado en 287 pacientes con acné moderado a severo demostró efectividad similar de peróxido de benzoilo 5% versus clindamicina 1% con peróxido de benzoilo 5% con base en la evaluación global; sin embargo, la disminución en el conteo de lesiones fue mayor en el grupo con terapia combinada. A pesar de la mayor efectividad, los efectos adversos son ligeramente mayores, 14% en terapia combinada versus 8% en monoterapia.²⁴

La combinación más prescrita con retinoide tópico es el adapaleno 0.1% con peróxido de benzoilo 2.5%. Un estudio con distribución al azar, doble ciego, controlado con placebo, realizado en 31 pacientes con acné moderado y cicatrices atróficas, demostró reducción del número total de lesiones en 65% en comparación con 36% con el vehículo. Las cicatrices se mantuvieron estables en el grupo en estudio e incrementaron en 25% con el vehículo.²⁵ Brodell y su grupo realizaron un estudio en el que reportaron mejoría de la calidad de vida de los pacientes a las 12 semanas con la administración de terapia tópica combinada (adapaleno 0.1%/peróxido de benzoilo 2.5%) en comparación con placebo.²⁶ Dos estudios adicionales realizados en 5284 pacientes con acné leve a moderado demostraron efectividad mayor en la reducción del número de lesiones en el grupo con terapia tópica combinada, con respuesta temprana en la primera semana de tratamiento.^{27,28} La administración de adapaleno 0.3% con peróxido de

benzoilo 2.5% fue efectiva incluso en el tratamiento de acné severo en combinación con doxiciclina 100 mg dos veces al día, reduciendo la severidad de lesiones inflamatorias en 67%.²⁹

Miscelánea

La administración de ácido azelaico es de utilidad principalmente en hiperpigmentación posinflamatoria, así como el tratamiento del acné durante el embarazo, debido a su alto índice de seguridad. El ácido azelaico a 20% ejerce un efecto levemente comedolítico, antibacteriano y antiinflamatorio. Su nivel de evidencia es I y recomendación A.^{30,31}

La dapsona en gel a 5% es una presentación aún no disponible en México. Su mecanismo de acción se desconoce y su actividad contra *P. acnes* se ha estudiado poco. Sin embargo, está indicada en acné leve a moderado, principalmente en mujeres, con resultados controvertidos. Su nivel de evidencia es II-III y recomendación A.^{32,33}

El ácido salicílico es un agente comedolítico que se prescribe como coadyuvante en el tratamiento del acné.³⁴ Tiene nivel de evidencia II y recomendación B. Otros medicamentos, como la niacinamida (2 a 4%), han demostrado cierta efectividad, a pesar de ser inferiores a la clindamicina tópica.^{35,36} El resorcinol y cloruro de aluminio se prescriben en la práctica diaria a pesar de tener escasa evidencia científica.^{37,38}

Efectos adversos

Por lo general, los medicamentos prescritos en el tratamiento tópico del acné son seguros; sin embargo, es conveniente resaltar los efectos secundarios que pueden ocurrir porque algunos pueden, incluso, ser graves.

La teratogenicidad es el efecto secundario más relevante secundario a la administración de re-

tinoides, motivo por el que están clasificados en la clase C y X de seguridad en el embarazo. El ácido retinoico puede producir ardor, eritema, descamación, sensibilización a la luz ultravioleta y desencadenamiento súbito de acné pustuloso al inicio del tratamiento en algunos casos.^{39,40} La administración simultánea de la tretinoína con peróxido de benzoilo puede exacerbar la fotoinsensibilidad, motivo por el que deben considerarse los efectos secundarios con la administración concomitante de estos tratamientos tópicos en acné.⁴¹ Diferentes tecnologías de formulación de los retinoides tópicos pueden ser determinantes para reducir los efectos secundarios por irritación, tal es el caso de las microesferas, prepolímero poli-2 (PP-2) y ciclodextrina beta (RA/β-CD).⁴²⁻⁴⁶ La actividad antiinflamatoria del adapaleno reduce el riesgo de eritema e irritación cutánea. Comparativamente, el adapaleno tiene menos efectos secundarios que la tretinoína en sus diferentes presentaciones.^{47,48}

El peróxido de benzoilo puede generar dermatitis de contacto alérgica en 3% de los pacientes.^{41,49} Las presentaciones menores de 5%, particularmente las de base acuosa o mezcladas con agentes emolientes son mejor toleradas. A medida que se aumenta el porcentaje de peróxido de benzoilo los efectos son más comunes.⁵⁰ Se ha descrito el potencial del peróxido de benzoilo como agente sensibilizante y otros efectos como hipocromía de piel y pelo tras su administración. Los efectos carcinogénicos relacionados con la administración de peróxido de benzoilo no se han demostrado.⁴¹

Los antibióticos tópicos en pacientes con acné tienen buen perfil de seguridad y comparativamente con el resto de opciones terapéuticas tópicas en acné, los efectos secundarios mencionados son poco frecuentes. Existe mejor tolerancia del antibiótico en monoterapia (clindamicina) que en asociación con peróxido de benzoilo.⁵¹

De igual manera, las combinaciones de adapaleno con clindamicina tienen mayores efectos secundarios que el antibiótico en monoterapia.⁵² Los efectos adversos con las combinaciones de peróxido de benzoilo 2.5% más adapaleno 0.1% son más frecuentes que los observados en las formulaciones por separado.⁵³ En la actualidad se están haciendo estudios para valorar el beneficio de diferentes estrategias de aplicación de la combinación de peróxido de benzoilo 2.5% más adapaleno 0.3% en la reducción de efectos adversos, como: contacto corto, agregando humectantes o en aplicación en días alternos, estas dos últimas son las principales recomendaciones derivadas del estudio.

El ácido azelaico en gel 15% es mejor tolerado que el peróxido de benzoilo a 5%. El ácido azelaico a esta concentración tiene buena tolerancia. Su teratogenicidad o mutagenicidad no se han demostrado.⁵⁴ La dapsona puede provocar síntomas menores irritativos, como eritema y sensación de sequedad.⁵⁵

CONCLUSIÓN

El acné es una afección que amerita tratamiento oportuno y efectivo para incrementar la calidad de vida de los pacientes y disminuir el riesgo de cicatrices. El tratamiento tópico es esencial para el control del acné comedónico y leve a moderado, incluso severo cuando se acompaña de antibiótico oral de acuerdo con nueva evidencia (**Figura 1**). La efectividad es buena y se acompaña de un alto perfil de seguridad tras la administración de retinoides tópicos en monoterapia, así como con las combinaciones de peróxido de benzoilo y adapaleno o antibióticos. En el **Cuadro 3** se indican las recomendaciones acerca de los tratamientos tópicos contra el acné. Opinamos que aún se requieren estudios doble ciego, con distribución al azar, controlados con placebo, para valorar otros medicamentos que por el momento tienen bajo nivel de evidencia.

Cuadro 3. Recomendaciones de la prescripción de tratamientos tópicos en acné

- El peróxido de benzoilo o la combinación con antibióticos tópicos son efectivos y recomendados como monoterapia en el tratamiento del acné leve
- Los antibióticos tópicos o peróxido de benzoilo en combinación con retinoides tópicos o antibióticos sistémicos se recomiendan en el tratamiento del acné moderado a severo
- El peróxido de benzoilo disminuye la resistencia bacteriana y se recomienda en conjunto con antibióticos tópicos, sistémicos o ambos
- Los retinoides tópicos son útiles como terapia de mantenimiento y como monoterapia en el tratamiento del acné comedónico y en combinación con antibióticos tópicos, sistémicos o ambos para el tratamiento del acné inflamatorio.
- El adapaleno, tretinoína y peróxido de benzoilo son seguros para tratar el acné en preadolescentes
- El ácido azelaico es efectivo en hiperpigmentación posinflamatoria
- Hay escasa evidencia para la recomendación de nicotinamida, resorcinol y cloruro de aluminio

Acné comedónico	
Retinoides	
Tretinoína	
Adapaleno	
Tazaroteno	
Antimicrobianos	
Peróxido de benzoilo	Ácido azelaico
	Dapsona
Combinaciones	
Peróxido de benzoilo + adapaleno	
Peróxido de benzoilo + adapaleno (+ antibiótico oral)	
Peróxido de benzoilo + clindamicina	
Tretinoína + clindamicina	
Acné inflamatorio leve-severo	

Figura 1. Tratamiento farmacológico tópico en pacientes con acné.

REFERENCIAS

- Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, Bowe WP, Graber EM, Harper JC, Kang S, Keri JE. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2016;74(5):945-73.
- González VS, Webster RL. Acné juvenil inflamatorio. Evaluación de la calidad de vida con la encuesta SF-36. *Rev Cent Dermatol Pasqua* 2007;16(1):7-13.
- Ebell MH, Siwek J, Weiss BD, Woolf SH, Susman J, Ewigman B, Bowman M. Strength of recommendation taxonomy (SORT): a patient-centered approach to grading evidence in the medical literature. *J Am Board Fam Pract* 2004;17(1):59-67.
- Wolverton SE. *Comprehensive dermatologic drug therapy*. 3rd ed. Elsevier Health Sciences 2012;507-17.
- Webster G, Cargill DI, Quiring J, Vogelson CT, Slade HB. A combined analysis of 2 randomized clinical studies of tretinoin gel 0.05% for the treatment of acne. *Cutis* 2009;83(3):146-54.
- Eichenfield LF, Jarratt M, Schlessinger J, Kempers S, Manna V, Hwa J, Liu Y, Graeber M. Adapalene 0.1% lotion in the treatment of acne vulgaris: results from two placebo-controlled, multicenter, randomized double-blind, clinical studies. *J Drugs Dermatol* 2010;9(6):639-46.
- Cunliffe WJ, Caputo R, Dreno B, Förström L, Heenen M, Orfanos CE, Privat Y, Aguilar AR, Meynadier J, Alirezai M, Jablonska S. Clinical efficacy and safety comparison of adapalene gel and tretinoin gel in the treatment of acne vulgaris: Europe and US multicenter trials. *J Am Acad Dermatol* 1997;36(6):S126-34.
- Tirado-Sánchez A, Espíndola YS, Ponce-Olivera RM, Bonifaz A. Efficacy and safety of adapalene gel 0.1% and 0.3% and tretinoin gel 0.05% for acne vulgaris: results of a single-center, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial on Mexican patients (skin type III-IV). *J Cosmet Dermatol* 2013;12(2):103-7.
- Shalita AR, Chalker DK, Griffith RF, et al. Tazarotene gel is safe and effective in the treatment of acne vulgaris: a multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. *Cutis* 1999;63(6):349-54.
- Fulton JE, Farzad-Bakshandeh A, Bradley S. Studies on the mechanism of action of topical benzoyl peroxide and vitamin A acid in acne vulgaris. *J Cutan Pathol* 1974;1(5):191-200.
- Mills OH, Kligman AM, Pochi P, Comite H. Comparing 2.5%, 5%, and 10% benzoyl peroxide on inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1986;25(10):664-7.
- Kawashima M, Hashimoto H, Alio Sáenz AB, Ono M, Yamada M. Is benzoyl peroxide 3% topical gel effective and safe in the treatment of acne vulgaris in Japanese patients? A multicenter, randomized, double-blind, vehicle-controlled, parallel-group study. *J Dermatol* 2014;41(9):795-801.
- Kawashima M, Nagare T, Doi M. Clinical efficacy and safety of benzoyl peroxide for acne vulgaris: between Japanese and Western patients. *J Dermatol* 2017; 44(11):1212-18.
- Lamel SA, Sivamani RK, Rahvar M, Maibach HI. Evaluating clinical trial design: systematic review of randomized vehicle-controlled trials for determining efficacy of benzoyl peroxide topical therapy for acne. *Arch Dermatol Res* 2015;307(9):757-66.
- Kuhlman DS, Callen JP. A comparison of clindamycin phosphate 1 percent topical lotion and placebo in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 1986;38(3):203-6.
- Caused PC. Topical clindamycin phosphate. *Arch Dermatol* 1986;122:583-4.
- Milstone EB, McDonald AJ, Scholhamer CF. Pseudomembranous colitis after topical application of clindamycin. *Arch Dermatol* 1981;117(3):154-5.
- Mills Jr O, Thornsberry C, Cardin CW, Smiles KA, Leyden JJ. Bacterial resistance and therapeutic outcome following three months of topical acne therapy with 2% erythromycin gel versus its vehicle. *Acta Derm Venereol* 2002;82(4):260-5.
- Jones EL, Crumley AF. Topical erythromycin vs blank vehicle in a multiclinic acne study. *Arch Dermatol* 1981;117(9):551-3.
- Shalita AR, Smith EB, Bauer E. Topical erythromycin v clindamycin therapy for acne: A multicenter, double-blind comparison. *Arch Dermatol* 1984;120(3):351-5.
- Alexis AF, Cook-Bolden F, Lin T. Treatment of moderate-to-severe acne vulgaris in a Hispanic population: a post-hoc analysis of the efficacy and tolerability of clindamycin 1.2%/benzoyl peroxide 3.75% gel. *J Clin Aesthet Dermatol* 2017;10(6):36.
- Xu JH, Lu QJ, Huang JH, Hao F, Sun QN, Fang H, Gu J, Dong XQ, Zheng J, Luo D, Li FQ. A multicentre, randomized, single-blind comparison of topical clindamycin 1%/benzoyl peroxide 5% once-daily gel versus clindamycin 1% twice-daily gel in the treatment of mild to moderate acne vulgaris in Chinese patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(7):1176-82.
- Eichenfield LF, Krakowski AC. Moderate to severe acne in adolescents with skin of color: benefits of a fixed combination clindamycin phosphate 1.2% and benzoyl peroxide 2.5% aqueous gel. *J Drugs Dermatol* 2012;11(7):818-24.
- Tschen EH, Katz HI, Jones TM, Monroe EW, Kraus SJ, Connolly MA, Levy SF. A combination benzoyl peroxide and clindamycin topical gel compared with benzoyl peroxide, clindamycin phosphate, and vehicle in the treatment of acne vulgaris. *Cutis* 2001;67(2):165-9.
- Dreno B, Tan J, Rivier M, Martel P, Bissonnette R. Adapalene 0.1%/benzoyl peroxide 2.5% gel reduces the risk of atrophic scar formation in moderate inflammatory acne: a split-face randomized controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(4):737-42.

26. Brodell RT, Schlosser BJ, Rafal E, Toth D, Tyring S, Wertheimer A, Kerrouche N, Bucher D. A fixed-dose combination of adapalene 0.1%–BPO 2.5% allows an early and sustained improvement in quality of life and patient treatment satisfaction in severe acne. *J Dermatolog Treat* 2012;23(1):26-34.
27. Tan J, Gollnick HP, Loesche C, Ma YM, Gold LS. Synergistic efficacy of adapalene 0.1%-benzoyl peroxide 2.5% in the treatment of 3855 acne vulgaris patients. *J Dermatolog Treat* 2011;22(4):197-205.
28. Gold LS, Tan J, Cruz-Santana A, Papp K, Poulin Y, Schlessinger J, Gidner J, Liu Y, Graeber M. A North American study of adapalene-benzoyl peroxide combination gel in the treatment of acne. *Cutis* 2009;84(2):110-6.
29. Del JR, Stein LG, Johnson SM, Rueda MJ, Baldwin H, Lain EL, Landis M, Rendon M, Tanghetti E, Weiss J. Efficacy and safety of adapalene 0.3%/benzoyl peroxide 2.5% gel plus oral doxycycline in subjects with severe inflammatory acne who are candidates for oral isotretinoin. *J Drugs Dermatol* 2018;17(3):264-73.
30. Cunliffe WJ, Holland KT. Clinical and laboratory studies on treatment with 20% azelaic acid cream for acne. *Acta Der Venereol Suppl (Stockh)* 1989;143:31-4.
31. Katsambas A, Graupe K, Stratigos J. Clinical studies of 20% azelaic acid cream in the treatment of acne vulgaris. Comparison with vehicle and topical tretinoin. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989;143:35-9.
32. Draelos ZD, Carter E, Maloney JM, Elewski B, Poulin Y, Lynde C, Garrett S. Two randomized studies demonstrate the efficacy and safety of dapsona gel, 5% for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(3):439-e1.
33. Tanghetti E, Harper JC, Oefelein MG. The efficacy and tolerability of dapsona 5% gel in female vs male patients with facial acne vulgaris: gender as a clinically relevant outcome variable. *J Drugs Dermatol* 2012;11(12):1417-21.
34. Shalita AR. Comparison of a salicylic acid cleanser and a benzoyl peroxide wash in the treatment of acne vulgaris. *Clin Ther* 1989;11(2):264-7.
35. Shalita AR, Smith JG, Parish LC, Sofman MS, Chalker DK. Topical nicotinamide compared with clindamycin gel in the treatment of inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol* 1995;34(6):434-7.
36. Khodaeiani E, Fouladi RF, Amirnia M, Saeidi M, Karimi ER. Topical 4% nicotinamide vs. 1% clindamycin in moderate inflammatory acne vulgaris. *Int J Dermatol* 2013;52(8):999-1004.
37. Hurley HJ, Shelley WB. Special topical approach to the treatment of acne. Suppression of sweating with aluminum chloride in an anhydrous formulation. *Cutis* 1978;22(6):696-703.
38. Hjorth N, Storm D, Dela K. Topical anhydrous aluminum chloride formulation in the treatment of acne vulgaris: a double-blind study. *Cutis* 1985;35(5):499-500.
39. Bagatin E, Florez-White M, Arias-Gomez MI, Kaminsky A. Algorithm for acne treatment: Ibero-Latin American consensus. *An Bras Dermatol* 2017;92(5):689-693.
40. Leyden JJ. A review of the use of combination therapies for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:S200-210.
41. Kaminsky A, Florez-White M. Acné. Un enfoque global. 3ª ed. Buenos Aires: Libro Digital, EPUB. Colegio Ibero-latinoamericano de Dermatología (CILAD), 2015;128-163.
42. Czernielewski J, Michel S, Bouclier M, et al. Adapalene biochemistry and the evolution of a new topical retinoids for treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15(suppl. 3):5-12.
43. Galvin SA, Gilbert R, Baker M, Guibal F, Tuley MR. Comparative tolerance of adapalene 0,1% gel and six different tretinoin formulations. *Br J Dermatol* 1998;(52):34-40.
44. Lucky AW, Cullen SI, Jarratt MT. Comparative efficacy and safety of two 0.025% tretinoin gels: results from a multicenter double-blind parallel study. *J Am Acad Dermatol* 1998;S17-S23.
45. Quigley JW, Bucks DA. Reduced skin irritation with tretinoin containing polyolprepolymer-2, a new topical tretinoin delivery system: a summary of preclinical and clinical investigations. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:S5-S10.
46. Anadolu RY, Sen T, Tarimci N, et al. Improved efficacy and tolerability of retinoic acid in acne vulgaris: a new topical formulation with cyclodextrin complex psi. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:416-21.
47. Wolf JE. An update of recent clinical trials examining adapalene and acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;3:23-29.
48. Cunliffe WJ, Poncet M, Loesche C, et al. A comparison of the efficacy and tolerability of adapalene 0,1% gel versus tretinoin 0,025% gel in patients with acne vulgaris: a meta-analysis of five randomized trials. *Br J Dermatol* 1998;139(52):48-56.
49. Lassus A. Local treatment of acne. A clinical study and evaluation of the effects of different concentrations of benzoyl peroxide in gel. *Curr Med Res Opin* 1981;7:370-4.
50. Fyrand O, Jakobsen HB. Water-based versus alcohol-based benzoyl peroxide preparations in the treatment of acne vulgaris. *Dermatologica* 1986;172:263-7.
51. Taylor GA and Shalita AR. Benzoyl peroxide-based combination therapies for acne vulgaris: a comparative review. *Am J Clin Dermatol* 2004;5(4):261-265.
52. Wolf JE, Kaplan D, Graus SJ, Loven KH, Rist T, et al. Efficacy and tolerability of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and clindamycin: a multicenter, randomized, investigator-blinded study. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:S211-S217.
53. Gollnick HPM, Draelos Z, Glen MJ, Rosoph LA et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed-dose combination topical gel for the treatment of acne vulgaris: a transatlantic, randomized, double-blind, controlled study in 1670 patients. *Br J Dermatol* 2009;161:1180-1189.
54. Thiboutot D. Versatility of azelaic acid 15% gel in treatment of inflammatory acne vulgaris. *J Drugs Dermatol* 2008;7(1):13-6.
55. Scheinfeld N. Aczone, a topical gel formulation of the anti-bacterial, anti-inflammatory dapsona for the treatment of acne. *Curr Opin Investig Drugs* 2009;10:474-481.