

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA:

Abordaje del acné desde atención primaria.

LITERATURE REVIEW: APPROACHING ACNE FROM PRIMARY CARE

Javier Obando¹, José Enríquez¹, Javier Araya¹, Franco Reyes¹, Dante Valles¹

(1) Interno medicina,
Universidad Católica del Maule,
Talca. Chile.

Key words:

“Acne Vulgaris”, “Primary Health Care”, “Dermatology”.

Fecha de Recepción:
29 de Julio 2020

Fecha de Aceptación:
20 de Septiembre de 2020

Los autores declaran no tener
conflictos de intereses en relación
a este artículo.

Citar como:

Obando J, Enríquez J, Araya J,
Reyes F, Valles D, Literature review:
Approaching acne from primary care
. Rev. ANACEM 2019: 13(1) : 32-40

RESUMEN

El Acné es un motivo de consulta dermatológica frecuente en la población joven de atención primaria (APS), que sin ser una patología de urgencia, se asocia a complicaciones estéticas y/o psicológicas que tienen un gran impacto en la calidad de vida del paciente.

En su fisiopatología interactúan una serie de factores tales como: la queratinización anormal de la piel, y consiguiente obstrucción de la unidad pilosebácea, con posterior formación de microcomedones. El aumento del sebo, permite la colonización del P. Acnes y la consiguiente cascada inflamatoria.

Aunque no existe un consenso en cuanto a la clasificación, estas se pueden dividir en lesiones inflamatorias (pápulas, pústulas, nódulos o quística) o no-inflamatoria, (comedoniano).

El tratamiento está orientado al tipo de lesión y su severidad. El arsenal farmacológico en APS considera el tratamiento tópico (retinoides y/o antibióticos) indicado a través de recetas magistrales y antibióticos orales para casos más avanzados.

Sin embargo, a pesar de ser una patología manejable en APS, se debe tener en consideración la necesidad de derivación en casos determinados.

ABSTRACT

Acne is a frequent reason for dermatological consultation in the young population of primary care (PHC), which without being an emergency pathology, is associated with aesthetic and/or psychological complications that have a great impact on the quality of life of the patient.

A series of factors interact in its physiopathology, such as: abnormal keratinization of the skin, and consequent obstruction of the pilosebaceous unit, with subsequent formation of microcomedons. The increase of sebum allows the colonization of P. Acnes and the consequent inflammatory cascade.

Although there is no consensus as to the classification, these can be divided into inflammatory (papules, pustules, nodules or cystic) or non-inflammatory (comedonian) lesions.

Treatment is oriented to the type of lesion and its severity. The pharmacological arsenal in APS considers topical treatment (retinoids and/or antibiotics) indicated through master prescriptions and oral antibiotics for more advanced cases.

However, despite being a manageable pathology in PHC, the need for referral in certain cases must be taken into consideration.

INTRODUCCIÓN

El acné es una de las consultas dermatológicas más frecuentes en APS. Es la 8va patología dermatológica más común a nivel mundial con una prevalencia global de 9.38% para todas las edades¹. A lo largo de la historia el acné ha sido considerado una afección propia de los adolescentes. En la literatura extranjera se reporta una prevalencia del 50% entre los adolescentes de China. En Estados Unidos, se habla de una prevalencia del 70% en ese rango de edad, mientras que en Inglaterra se ha demostrado la persistencia de acné en el 64% de los pacientes al pasar los 20 años y el 43% de los individuos con más de 30 años². Siendo concordante entre los estudios, que la mayoría de las consultas son realizadas por pacientes de sexo femeninos, similar a los datos entregados por Global Burden Of Disease Study de 2010 quienes estimaban una prevalencia de acné en hombres de 8.96% y en mujeres 9.81%.³ Lynn et al, también mostró una mayor prevalencia de acné en mujeres a edades más tempranas⁴. Sin embargo, una revisión sistemática que evaluó 5 estudios con resultados mixtos reportó que no habría diferencia entre distintos sexos, aun así, podría atribuirse a la diferencia entre poblaciones de las cuales se obtuvieron los datos¹.

Si bien la epidemiología no es bien conocida en Chile. Una cohorte de 59.099 pacientes en Antofagasta evidenció que el acné constituye al 6% del total de consultas en atención primaria y se encuentra dentro de las 10 principales consultas dermato pediátricas, aumentando su prevalencia en el último tiempo⁵.

En un estudio de prevalencia, realizado en la Región del Maule se demostró su fuerte relación con la edad, siendo inversamente proporcional a esta⁶.

FISIOPATOLOGÍA

Existen 4 procesos fundamentales dentro de la fisiopatología del acné: a) alteración en la queratinización de la unidad pilosebácea, b) aumento de la producción de sebo, c) colonización por *P. Acnes*, d) liberación de mediadores pro-inflamatorios⁷.

La queratinización inefectiva lleva a la obstrucción de los conductos sebáceos con posterior formación de micro-comedones⁸, los cuales sumados a la producción aumentada de sebo, secundario al desbalance hormonal (andrógenos, estrógenos, IGF-1, insulina) propio de la adolescencia, forman un ambiente ideal para la colonización y proliferación de *Propionibacterium Acnes*⁹. Aspecto importante a destacar de esta bacteria gram-positiva en la formación de biofilms, los cuales le brindan características autoinmunológicas y resistencia a los tratamientos antibióticos comúnmente utilizados⁷.

La presencia de *P. Acnes* genera un ambiente pro-inflamatorio, la inflamación favorece el up-regulation de factores de inflamación conocidos (IL-1, TNFa, IL-10), completando un círculo vicioso⁹.

CLASIFICACIÓN

Existen actualmente varios sistemas de clasificación para el Acné, sin embargo no existe consenso a nivel global sobre el más adecuado^{10,11,12}. Si hablamos desde un enfoque práctico, la clasificación enfocada en el tipo de lesión y severidad es la que brinda mayor utilidad desde el punto de vista clínico-terapéutico como lo podemos observar en la Tabla 113.

TRATAMIENTO EN ATENCIÓN PRIMARIA

El tratamiento en atención primaria abarca tanto lesiones no inflamatorias e inflamatorias de severidad leve a moderada. Su manejo se complementa con medidas no farmacológicas y farmacológicas.

NO FARMACOLÓGICO

a) Asepsia: No existen recomendaciones formales por parte de las sociedades europea y americana de dermatología, en relación al tipo de limpiador y frecuencia del aseo facial para el manejo del acné. 10, 11

Una revisión sistemática evaluó de forma independiente la frecuencia adecuada y el tipo de limpiador en el tratamiento del acné. En cuanto a la frecuencia se describe solo un RCT single-blinded, el que concluyó que una frecuencia de limpieza dos veces al día se asociaría a una menor aparición de lesiones, sin embargo, las conclusiones del estudio son limitadas por el pequeño número de participantes¹⁴.

Sobre el tipo de limpiador facial la revisión concluyó que actualmente existe un bajo número de estudios metodológicamente adecuados para realizar recomendaciones adecuadas¹⁴. Actualmente es

Tabla 1.

Clasificación del Acné

Tipo de lesión	Presentación del Tipo de lesión	Severidad
No inflamatoria	Comedones	
Inflamatorias	Pápula	Leve
	Nódulo	Moderado
	Quistes	Severo

1)Kaminsky, Ana, et al. Acné: Un Enfoque Global. Colegio Ibero-Latinoamericano De Dermatología. 2015.⁷

2)López-Estebarez J, Herranz-Pinto P, Dréno B. Consensus-Based Acne Classification System and Treatment Algorithm for Spain. Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition). 2017 Mar;108(2):120-31. doi:10.1016/j.adengl.2016.10.003.¹³

recomendación de expertos complementar las medidas farmacológicas con el aseo diario dos veces al día con agua o syndet^{15,16}.

b) Alimentación: Aunque no existe evidencia concluyente acerca de su efecto, las alteraciones a nivel hormonal desencadenadas por un estado de hiperinsulinemia podría otorgar una explicación a la asociación de determinados alimentos y el desarrollo de acné¹⁷. A pesar de que hay estudios poco concluyentes¹⁸, hay cierta corriente que relaciona una mayor aparición de lesiones con alimentos de alto índice glucémico, así queda evidenciado en una revisión sistemática en la cual alimentos con alto contenido glucémico favorecen la aparición de lesiones inflamatorias, no así de las no inflamatorias.¹⁸

c) Psicológico: Existen varios estudios que

reportan asociación entre acné vulgaris y patologías psiquiátricas. Una revisión sistemática que incluyó 42 estudios reportó una asociación significativa entre acné vulgaris con depresión y ansiedad.¹⁹

Por lo que consideramos que es de gran importancia identificar pacientes en riesgo de patología psiquiátrica, evaluar su calidad de vida, afectación social, emociones y autoestima con el objetivo de actuar de manera precoz y entregar apoyo psicológico en caso necesario.^{20,21}

d) Consejería: Uno de los puntos más importantes del tratamiento es la adherencia al mismo, punto especialmente destacable en el acné.

Generalmente los tratamientos que se suelen usar tienen una latencia de entre 4-8 semanas antes de poder visualizar efectos significativos. Además, varios de ellos se asocian a efectos adversos que el paciente podría interpretar como falla del tratamiento

Tabla 2.					
Tratamientos Tópicos del Acné en APS					
Agente	Dosis	Modo de aplicación	Efectos adversos	contraindicaciones	Costo
Adapaleno	0.1 a 0.3%	Aplicar 1 vez por las noches	fotosensibilid ad, prurito, resequedad,	Embarazadas, menores 12 años	35 gr: \$23.499 clp
PBO	2.5% a 10%	Aplicar 1 o 2 veces por día, preferir uso vespertino	descamación, ardor	(-)	30 gr: \$21.999 clp
Antibióticos tópicos					
Clindamicina	1%	Aplicar 1 a 2 veces diarias	Eritema, prurito, resequedad,	Hipersensibilidad	30 gr: 19.080 clp
Eritromicina	2 a 4%	Aplicar 1 a 2 veces diarias	descamación, ardor	Hipersensibilidad	30 gr: \$24.295 clp
1)Oge' LK, Broussard A, Marshall MD. Acne Vulgaris: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2019 10 15;100(8):475-84. ²⁶					
2)Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. Journal of the American Academy of Dermatology. 2016 May;74(5):945-973.e33. doi:10.1016/j.jaad.2015.12.037. ¹⁰					
3)Chim, Christine. "Acne Vulgaris." J Am Acad Dermatol 56. 2007. ¹⁵					

Tabla 3.

Tratamientos Orales del Acné en APS

Agente	Dosis	Efectos adversos	contraindicaciones	Costos
Doxiciclina	50 a 100 mg 1 o 2 veces al día	Gastrointestinales: náuseas, diarrea; pseudotumor cerebri, esofagitis	Embarazadas, menores 12 años	10 comp: 2.990 clp
Minociclina	50 a 100 mg 1 o 2 veces al día			15 comp: \$19.590 clp
Tetraciclina	500 mg 1 o 2 veces al día			8 comp: \$1.520 clp
Eritromicina	500 mg 1 o 2 veces al día	Molestias gastrointestinales, prolongación del QT	Historia de hipersensibilidad	8 comp: 1.892 clp
Azitromicina	250 a 500 mg 1 vez al día			Historia de hipersensibilidad

1)Oge' LK, Broussard A, Marshall MD. Acne Vulgaris: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2019 10 15;100(8):475-84.²⁶

2)Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. Journal of the American Academy of Dermatology. 2016 May;74(5):945-973.e33. doi:10.1016/j.jaad.2015.12.037.¹⁰

3)Chim, Christine. "Acne Vulgaris." *J Am Acad Dermatol* 56. 2007.¹⁵

o agravamiento del cuadro, por lo tanto es necesario explicar al paciente dichas consideraciones para evitar suspensiones.

FARMACOLÓGICO

Lesiones no inflamatorias: Para este tipo de lesiones se prefieren los tratamientos tópicos preparados a través de recetas magistrales.

Retinoides tópicos: Actúan a nivel de la queratinización anormal y también a través de un efecto anti-inflamatorio. Entre ellos tenemos Adapaleno al 0.1-0.3% y la tretinoína 0.025-0.1%. Algunos efectos adversos como los descritos en la tabla 2. Pueden resultar severos y, por lo tanto, motivo de suspensión. Todos los retinoides están contraindicados en el embarazo, y en mujeres en edad fértil deben indicarse asociado a un efectivo método anticonceptivo.²²

Peróxido de Benzoilo (PBO): Se puede utilizar solo

o asociado a un retinoide tópico. Actúa directamente contra el P. Acnes y disminuyendo la inflamación en menor medida. Se utilizan preparaciones con dosis bajas al 2.5-5%.^{23,24} Estudios clínicos aleatorizados que compararon PBO vs placebo mostraron que el tratamiento con PBO era más efectivo en reducir el número de lesiones tanto inflamatoria como no-inflamatoria en un tiempo de 4 a 12 semanas²⁵.

Lesiones inflamatorias: Dentro del arsenal terapéutico para tratar las lesiones inflamatorias encontramos: antibióticos tópicos, orales y los retinoides sistémicos (resorte de especialista).

Antibióticos tópicos: dentro de los ATB más comúnmente usados encontramos la clindamicina al 1% y la eritromicina al 2 - 4%²⁶. Ambos con efectos anti-inflamatorios y anti-bacterial¹⁰.

La clindamicina es el ATB de elección debido a su menor índice de resistencia antibiótica en comparación a la eritromicina²⁷.

Actualmente en vista de la creciente resistencia ATB el uso en monoterapia no está recomendado, por lo que se sugiere su uso junto a PBO¹⁰, ²⁸.

Antibióticos orales: Las tetraciclinas y macrólidos son las principales familias antibióticas utilizadas. Su uso está recomendado por períodos no mayores a 3 meses y siempre en combinación con retinoides tópicos o PBO²⁹.

Las tetraciclinas actúan tanto a través de su efecto anti-inflamatorio (incluso a dosis bajas) y bacteriostático. Son consideradas la terapia de primera línea a menos que existan claras contraindicaciones para su uso¹⁰. Dentro de esta familia encontramos a la minociclina y la doxiciclina, no existiendo superioridad entre ellas en cuanto a eficacia³⁰, es por esto que consideramos la doxiciclina como la principal elección terapéutica dado su disponibilidad en APS.

En la familia de los macrólidos encontramos la eritromicina y la azitromicina. Estudios in vitro han demostrado que ambas poseen actividad bacteriostática, además de un menor efecto anti-inflamatorio al compararlas con las tetraciclinas³¹, por lo que actualmente son consideradas terapia de segunda línea, especialmente cuando el uso de tetraciclinas está contraindicado (ej: embarazo), o cuando los efectos adversos asociados al uso de tetraciclinas sean intolerables³².

NUEVAS TERAPIAS EN ACNÉ

- Espironolactona: la espironolactona es un medicamento actualmente disponible en atención primaria. Farmacodinámicamente se comporta como un antagonista no selectivo del receptor mineralocorticoide y posee un potente efecto antiandrogénico, es por esto que se ha utilizado como tratamiento en patologías con componente hiperandrogénico como el SOP, hirsutismo o el acné^{33 34}.

La academia americana de dermatología recomienda su uso en mujeres seleccionadas¹⁰, sin embargo, diversos estudios han mostrado que sus efectos no se limitan a un rango de edad ni a una presentación determinada³⁵.

En cuanto a sus efectos secundarios, los más comunes son: las irregularidades menstruales, el cual disminuye considerablemente cuando se asocian ACOs al tratamiento³⁶. Con relación a la hiperkalemia corresponde a una complicación infrecuente, no justificándose su seguimiento con exámenes de laboratorio en pacientes sin factores de riesgo predisponentes³⁷.

- Oxido nítrico tópico: Posee actividad bactericida y antiinflamatoria frente a P. Acnes³⁸. El 2016 se publicaron los resultados de un RCT en fase II que evaluó la eficacia y seguridad del óxido nítrico tópico a distintas concentraciones, demostrando que la aplicación por 12 semanas disminuyó de forma significativa la cantidad de lesiones no-inflamatorias e inflamatorias al ser usado en concentraciones del 1 y 4% ³⁹. En cuanto a los efectos adversos estos no difirieron entre las dos formulaciones, siendo los más frecuentes: cefalea, dismenorrea y nasofaringitis.⁴⁰ Sin embargo, aún no se encuentra disponible su formulación a nivel comercial ni a través de recetas magistrales dentro de nuestro país.

¿Cuándo debemos derivar?

Si bien no está bien especificado en la literatura cuando derivar. Se puede considerar derivar a un paciente a nivel secundario cuando:

- Acné refractario a ATB sistémico por 6 meses⁴¹

- Acné Fulminans o conglobata
- Acné con alto componente cicatricial⁴¹
- Foliculitis por gram -
- Acné severo
- Sospecha de acné de causa endocrinológica
- Incapacidad para escalar en la terapia.⁴¹

CONCLUSIÓN

El acné se consolida como una de las patologías más frecuentes en atención primaria, lo que refuerza la idea de que el médico general es el principal responsable en cuanto al diagnóstico y tratamiento de la enfermedad.

Actualmente el tratamiento abarca el uso de medicamentos tópicos y/o orales según la severidad y tipo de lesión. En cuanto al tratamiento tópico, no existen formulaciones disponibles dentro de la canasta

farmacológica básica de APS, por lo que generalmente se debe indicar a través de recetas magistrales. En relación al tratamiento oral se encuentran disponibles antibióticos de ambas familias, sin embargo, se prefiere el uso de doxiciclina por su mayor eficacia.

La espironolactona a pesar de encontrarse dentro del arsenal terapéutico de APS, aún no es considerada como una alternativa más para el manejo del acné, aun cuando existen estudios que avalan su efectividad con mínimos efectos adversos asociados. Esperamos que ha futuro se protocolice su uso dentro de los algoritmos terapéuticos de atención primaria.

A pesar de que una gran mayoría de los pacientes pueden ser manejados en atención primaria, existen escenarios especiales que debe conocer el médico de APS para realizar una derivación temprana al nivel de mayor complejidad.

REFERENCIAS

- 1) Heng, A.H.S., Chew, F.T. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep* 10, 5754. 2020. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62715-3>
- 2) Bhate K, Williams H. Epidemiology of acne vulgaris. *British Journal of Dermatology*. 2013 Mar;168(3):474-85. doi:10.1111/bjd.12149
- 3) Agüero de Zaputovich F, Samudio M. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes que consultan por acné. *Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud [Internet]*. 2015 Abr [citado 2020 Jul 26]; 13(1): 7-16. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1812-95282015000100003&lng=es. [http://dx.doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2015.013\(01\)07-016](http://dx.doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2015.013(01)07-016)
- 4) Lynn DD, Umari T, Dunnick CA, Dellavalle RP. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolesc Health Med Ther*. 2016; 7:13-25. doi:10.2147/AHMT.S55832
- 5) Wagemann, Rolando, et al. "Epidemiología de dermatosis pediátricas: experiencia de 30 años en Antofagasta, Chile." *Revista Chilena de Dermatología* 33.4. 2018. Disponible en: <https://rcderm.org/index.php/rcderm/article/view/185>
- 6) Sabatini Ugarte N, Ferreccio C, Fich Schilcrot F, Venegas Bravo PV, Acevedo J, Huidobro Muñoz LA, et al. Prevalence of skin lesions in a Chilean agricultural population in 2016. *Medwave*. 2016 Nov 30;16(Suppl6):6674. doi:10.5867/medwave.2016.6674
- 7) Kaminsky, Ana, et al. Acné: Un Enfoque Global. *Colegio Ibero-Latinoamericano De Dermatología*. 2015
- 8) Zaenglein AL. Acne Vulgaris. *N Engl J Med*. 2018 Oct 4;379(14):1343-52. doi:10.1056/nejmcp1702493
- 9) Cong T, Hao D, Wen X, Li X, He G, Jiang X. From pathogenesis of acne vulgaris to anti-acne agents.

- Arch Dermatol Res. 2019 Jul;311(5):337-49. <https://doi.org/10.1007/s00403-019-01908-x>
- 10) Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2016 May;74(5):945-973.e33. doi:10.1016/j.jaad.2015.12.037
- 11) Nast A, Dréno B, Bettoli V, Bukvic Mokos Z, Degitz K, Dressler C, et al. European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016 Aug;30(8):1261-8. <https://doi.org/10.1111/jdv.13776>
- 12) Titus S, Hodge J. Diagnosis and treatment of acne. *Am Fam Physician*. 2012 Oct 15;86(8):734-40.
- 13) López-Estebarez J, Herranz-Pinto P, Dréno B. Consensus-Based Acne Classification System and Treatment Algorithm for Spain. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2017 Mar;108(2):120-31. doi:10.1016/j.adengl.2016.10.003
- 14) Stringer T, Nagler A, Orlow SJ, Oza VS. Clinical evidence for washing and cleansers in acne vulgaris: a systematic review. *Journal of Dermatological Treatment*. 2018 Oct 3;29(7):688-93. <https://doi.org/10.1080/09546634.2018.1442552>
- 15) Chim, Christine. "Acne Vulgaris." *J Am Acad Dermatol* 56. 2007.
- 16) Sciaraffia P. L. ACNÉ: MANEJO EN ATENCIÓN PRIMARIA - Escuela de Medicina [Internet]. Escuela de Medicina. 2020. Disponible en: <https://medicina.uc.cl/publicacion/acne-manejo-en-atencion-primaria>
- 17) Pérez-Cotapos S, María Luisa, et al. "Influência de la dieta en el acné: revisión de la literatura." *Rev. chil. dermatol*. 2011. 27(1):82-85.
- 18) Cao H, Yang G, Wang Y, Liu JP, Smith CA, Luo H, et al. Complementary therapies for acne vulgaris. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015 Jan 19. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009436.pub2>
- 19) Samuels DV, Rosenthal R, Lin R, Chaudhari S, Natsuaki MN. Acne vulgaris and risk of depression and anxiety: A meta-analytic review. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(2):532-541. doi:10.1016/j.jaad.2020.02.040
- 20) Gieler, U., Niemeier, V., & Kupfer, J. Acne and Quality of Life. *Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea*. 2014;545-549. doi:10.1007/978-3-540-69375-8_73
- 21) Asai Y, Baibergenova A, Dutil M, et al. Management of acne: Canadian clinical practice guideline. *CMAJ*. 2016;188(2):118-126. doi:10.1503/cmaj.140665
- 22) Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *The Lancet*. 2012 Jan;379(9813):361-72. doi:10.1016/S0140-6736(11)60321-8
- 23) Costa Caroline Sousa, Bagatin Edileia. Evidence on acne therapy. *Sao Paulo Med. J.* [Internet]. 2013 [cited 2020 July 27]; 131(3): 193-197. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-31802013000300193&lng=en.
- 24) Tuchayi SM, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Dessinioti C, Feldman SR, Zouboulis CC. Acne vulgaris. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Dec;1(1). <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.29>
- 25) Purdy S, de Berker D. Acne vulgaris. *BMJ Clin Evid*. 2011 Jan 5;2011:1714. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3275168/>
- 26) Oge' LK, Broussard A, Marshall MD. Acne Vulgaris: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2019 10 15;100(8):475-84.
- 27) Walsh TR, Efthimiou J, Dréno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016 Mar;16(3):e23-e33. doi:10.1016/S1473-3099(15)00527-7
- 28) Xu H, Li H. Acne, the Skin Microbiome, and Antibiotic Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2019 Jun;20(3):335-

44. <https://doi.org/10.1007/s40257-018-00417-3>
- 29) Tan A, Schlosser B, Paller A. A review of diagnosis and treatment of acne in adult female patients. *International Journal of Women's Dermatology*. 2018 Jun;4(2):56-71. <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2017.10.006>
- 30) Garner SE, Eady A, Bennett C, Newton JN, Thomas K, Popescu CM. Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(8):CD002086. doi:10.1002/14651858.CD002086.pub2
- 31) Mays RM, Gordon RA, Wilson JM, Silapunt S. New antibiotic therapies for acne and rosacea. *Dermatol Ther*. 2012;25(1):23-37. doi:10.1111/j.1529-8019.2012.01497.x
- 32) Farrah G, Tan E. The use of oral antibiotics in treating acne vulgaris: a new approach. *Dermatol Ther*. 2016;29(5):377-384. doi:10.1111/dth.12370
- 33) Azarchi S, Bienenfeld A, Lo Sicco K, Marchbein S, Shapiro J, Nagler AR. Androgens in women: Hormone-modulating therapies for skin disease. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(6):1509-1521. doi:10.1016/j.jaad.2018.08.061
- 34) Armanini D, Andrisani A, Bordin L, Sabbadin C. Spironolactone in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(13):1713-1715. doi:10.1080/14656566.2016.1215430
- 35) Barbieri JS, Spaccarelli N, Margolis DJ, James WD. Approaches to limit systemic antibiotic use in acne: Systemic alternatives, emerging topical therapies, dietary modification, and laser and light-based treatments. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(2):538-549. doi:10.1016/j.jaad.2018.09.055
- 36) Layton AM, Eady EA, Whitehouse H, Del Rosso JQ, Fedorowicz Z, van Zuuren EJ. Oral Spironolactone for Acne Vulgaris in Adult Females: A Hybrid Systematic Review. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(2):169-191. doi:10.1007/s40257-016-0245-x
- 37) Plovanich M, Weng QY, Mostaghimi A. Low Usefulness of Potassium Monitoring Among Healthy Young Women Taking Spironolactone for Acne. *JAMA Dermatol*. 2015;151(9):941-944. doi:10.1001/jamadermatol.2015.34
- 38) Trivedi MK, Bosanac SS, Sivamani RK, Larsen LN. Emerging Therapies for Acne Vulgaris. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(4):505-516. doi:10.1007/s40257-018-0345-x
- 39) Baldwin H, Blanco D, McKeever C, et al. Results of a Phase 2 Efficacy and Safety Study with SB204, an Investigational Topical Nitric Oxide-releasing Drug for the Treatment of Acne Vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016;9(8):12-18.
- 40) Del Rosso JQ, Kircik LH. Spotlight on the Use of Nitric Oxide in Dermatology: What Is It? What Does It Do? Can It Become an Important Addition to the Therapeutic Armamentarium for Skin Disease?. *J Drugs Dermatol*. 2017;16(1):s4-s10.
- 41) PCDS acne primary care treatment pathway [Internet]. Guidelines. 2020. Disponible en: <https://www.guidelines.co.uk/skin-and-wound-care/pcds-acne-primary-care-treatment-pathway/455025.article>