



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

EFICACIA DE TERAPIAS TÓPICAS CON
ANTIMICÓTICOS PARA EL
TRATAMIENTO DEL ACNÉ VULGARIS.
UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA
OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN
MEDICINA

JOSE REYNALDO YACARINI PAUCAR

LIMA – PERÚ

2026

ASESOR

Mg. Leandro Huayanay Falconi

JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

MG. CARLOS SALAZAR ORDOÑEZ

PRESIDENTE

MG. LUPE VIDAL VALENZUELA

VOCAL

MG. JOSE LUIS ROJAS VILCA

SECRETARIO

DEDICATORIA.

A mi esposa, hijos y nietos por las horas sustraídas de disfrutar su compañía.

A mis profesores y pacientes por lo mucho que de ellos aprendí.

AGRADECIMIENTOS.

Al Dr. Huayanay por su paciencia y orientación.

Al Dr. Bravo por ser guía y referente en mi especialidad.

Al Dr. Marañón por su dedicación y pasión por la investigación.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Tesis Autofinanciada



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Los egresados:

Nº	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	YACARINI PAUCAR JOSE REYNALDO

Pertenecientes al programa de la **MAESTRÍA EN MEDICINA**, autores del trabajo titulado: **EFICACIA DE TERAPIAS TÓPICAS CON ANTIMICÓTICOS PARA EL TRATAMIENTO DEL ACNÉ VULGARIS. UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**, el cual ha sido elaborado, sustentado y aprobado, según corresponda, para optar por el grado de **MAESTRO EN MEDICINA** bajo la modalidad de **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**.

En calidad de docentes asesores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

Nº	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	HUAYANAY FALCONI LEANDRO	FAMED	ASESOR

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **8%**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **3000820093**; fecha de entrega: **20-07-2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 20 de julio de 2026**

Firma del asesor

Nº DNI: 06158744

ORCID: 0000-0001-6239-5157

Firma del Co-asesor

Nº DNI:

ORCID:

ÍNDICE

RESUMEN

ABSTRACT

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	OBJETIVOS.....	4
III.	DESARROLLO DEL ESTUDIO	5
IV.	CONCLUSIONES	48
V.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49

RESUMEN

Introducción: Se sabe que además del *Cutibacterium acnes*, otros microorganismos, particularmente, *Malassezia* spp. son importantes factores en la patogénesis del Acné Vulgaris. Consecuentemente, terapias incluyendo antimicóticos podrían tener un efecto favorable en el tratamiento de esta enfermedad.

Objetivo: La presente revisión tuvo el objetivo de evaluar la evidencia disponible sobre el efecto de terapias tópicas con antimicóticos sobre el Acné Vulgaris.

Métodos: Seis bases de datos y otras fuentes de información fueron revisadas hasta Agosto del 2025 para recuperar estudios que evaluaron individuos adolescentes y adultos con diagnóstico de Acné Vulgaris (P); tratados con terapias tópicas incluyendo antimicóticos (I); en comparación a grupos no tratados, tratados con intervención placebo o tratados con otra terapia sin antimicóticos (C); que hayan evaluado parámetros clínicos para medir la mejora del Acné (O); y, que cuya conducción metodológica se encuadre en un ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado. La selección de los estudios, la extracción de datos y la evaluación del riesgo de sesgo (utilizando la herramienta RoB2) fueron realizadas de forma independiente por dos revisores. Metaanálisis de efectos aleatorios ($\alpha = 0.05$) fueron conducidos para los outcomes reportados por estudios clínicos y metodológicamente homogéneos. La certeza de la evidencia fue evaluada de acuerdo con la guía GRADE.

Resultados: Ocho ensayos clínicos aleatorizados fueron incluidos en la presente revisión. Los criterios diagnósticos del Acné, las intervenciones testadas y los métodos de medición de los outcomes variaron ampliamente entre los estudios. Cuatro investigaciones presentaron un alto riesgo de sesgo, y cuatro tuvieron algunos problemas relacionados con la presencia de sesgo. Las principales limitaciones metodológicas observadas estuvieron relacionadas con el proceso de aleatorización y la selección de los resultados reportados. Tres estudios compararon el uso del Peróxido de Benzoilo 5% + Miconazol 2% versus Peróxido de Benzoilo 5%, mostrando resultados inconsistentes; solamente uno de estos

estudios mostró resultados favorables para el grupo que uso la medicación incluyendo antimicóticos. Dos estudios testaron la combinación de Eritromicina 2% + agente antimicótico (Bifonazol 1% o Miconazol 2%) versus Eritromicina 2%; ambos mostrando un efecto a favor de la terapia con antimicóticos. Un único estudio mostró un efecto favorable de una pasta con Nitrato de Miconazol sobre las lesiones de Acné. Dos estudios demostraron la eficacia de la aplicación de Ketoconazol 2% cuando comparada a una intervención placebo. La frecuencia de individuos con mejora del Acné facial en el grupo que utilizó Ketoconazol 2%, fue más de tres veces la frecuencia de individuos con reducción del Acné en el grupo placebo (RR = 3.62; IC 95%: 1.60, 8.19; P = 0.002; I2 = 0%; baja certeza de la evidencia). De forma similar, la frecuencia de casos exitosos en el otro grupo que usó Ketoconazol 2% casi triplicó la frecuencia reportada para el grupo placebo (RR = 2.93; IC 95%: 1.45, 5.91; P = 0.003; I2 = 0%; baja certeza de la evidencia). Limitaciones: La evidencia disponible es escasa, los estudios son pequeños y presentan limitaciones metodológicas, las estimativas realizadas fueron consideradas imprecisas. Conclusión: A pesar de que los resultados sugieren un posible efecto favorable de las terapias tópicas incluyendo antimicóticos para el tratamiento del Acné Vulgaris, estos no pueden ser considerados conclusivos debido a la baja certeza de la evidencia. Investigaciones adicionales de alta calidad metodológica son aún necesarias para confirmar o rechazar los hallazgos disponibles.

Registro: El protocolo de la presente revisión fue previamente registrado en PROSPERO (CRD 42024498055).

PALABRAS CLAVES

Acné Vulgar, Antifúngico, Antimicótico.

ABSTRACT

Introduction: In addition to *Cutibacterium acnes*, other microorganisms, particularly *Malassezia* spp., are known to be important factors in the pathogenesis of Acne Vulgaris. Consequently, therapies including antifungals could have a favorable effect in the treatment of this disease.

Objective: The present review aimed to evaluate the available evidence on the effect of topical therapies with antifungals on Acne Vulgaris.

Methods: Six databases and other sources of information were reviewed until August 2025 to retrieve studies that evaluated adolescent and adult individuals diagnosed with Acne Vulgaris (P); treated with topical therapies including antifungals (I); compared to untreated groups, treated with placebo intervention or treated with another therapy without antifungals (C); that have evaluated clinical parameters to measure the improvement of Acne (O); and whose methodological conduct is framed in a randomized or non-randomized clinical trial (S). Study selection, data extraction, and risk of bias assessment (using the RoB2 tool) were performed independently by two reviewers. Random-effects meta-analyses ($\alpha = 0.05$) were conducted for outcomes reported by clinically and methodologically homogeneous studies. The certainty of the evidence was assessed according to the GRADE guidelines.

Results: Eight randomized clinical trials were included in the present review. Acne diagnostic criteria, tested interventions, and outcome measurement methods varied widely between studies. Four studies presented a high risk of bias, and four had some problems related to the presence of bias. The main methodological limitations observed were related to the randomization process and the selection of reported outcomes. Three studies compared the use of 5% Benzoyl Peroxide + 2% Miconazole versus 5% Benzoyl Peroxide, showing inconsistent results; only one of these studies showed favorable results for the

group that used medication including antifungals. Two studies tested the combination of erythromycin 2% + antifungal agent (bifonazole 1% or miconazole 2%) versus erythromycin 2%; both showed an effect in favor of antifungal therapy. A single study showed a favorable effect of a miconazole nitrate paste on acne lesions. Two studies demonstrated the efficacy of ketoconazole 2% application when compared to a placebo intervention. The frequency of individuals with improvement of facial acne in the ketoconazole 2% group was more than three times the frequency of individuals with acne reduction in the placebo group (RR = 3.62; 95% CI: 1.60, 8.19; P = 0.002; I2 = 0%; low certainty of the evidence). Similarly, the frequency of successful cases in the group using Ketoconazole 2% almost tripled the frequency reported for the placebo group (RR = 2.93; 95% CI: 1.45, 5.91; P = 0.003; I2 = 0%; low certainty of the evidence).

Limitations: The available evidence is scarce, the studies are small and have methodological limitations, the estimates made were considered imprecise.

Conclusion: Although the results suggest a possible favorable effect of topical therapies including antifungals for the treatment of Acne Vulgaris, these cannot be considered conclusive due to the low certainty of the evidence. Additional research of high methodological quality is still necessary to confirm or reject the available findings.

Registration: The protocol of the present review was previously registered in PROSPERO (CRD 42024498055).

KEYWORDS

Acne Vulgaris, Antifungal Agents, Fungicid Antimycotic.

I. INTRODUCCIÓN

El Acné vulgaris (acné) es definido por la Academia Americana de Dermatología como una evidente dermatosis inflamatoria crónica con comedones abiertos o cerrados y lesiones inflamatorias que incluyen pápulas, pústulas o nódulos.¹ el acné es la enfermedad de la piel más común en los adolescentes, afectando al 80-85% de esta población;² sin embargo, puede ocurrir en otros grupos de edad y persistir en la adultez.^{1,3} A pesar de no ser una patología invalidante, puede destruir en forma intensa la autoestima, y el bienestar psicológico de las personas que la padecen, derivando incluso en depresión.⁴

La causa exacta del acné es desconocida.^{2,3} Factores genéticos, hormonales y dieta pueden contribuir al proceso de su desarrollo.^{1,3} Así mismo, diversos factores están involucrados en su patogenia, entre ellos, el aumento de la secreción sebácea, la obstrucción del ducto pilosebáceo, la colonización microbiana del ducto pilosebáceo y mecanismos de inflamación. La bacteria anaerobia *Propionibacterium acnés* (*Cutibacterium acnés*) juega un rol importante en la patogénesis del acné. El *Staphylococcus* también reside en la unidad pilo sebáceo. No obstante, algunas investigaciones microbiológicas han revelado que los microorganismos que habitan en los contenidos foliculares del acné facial no son solo ellos, sino también *Malassezia* spp, mostrando una relación estrecha con el acné.^{5,6} consecuentemente, terapias incluyendo antimicóticos podrían tener un efecto favorable en el tratamiento de esta enfermedad.

Debido a la etiología multifactorial del acné, diversos esquemas de tratamiento han sido planteados. Las guías clínicas para el manejo de Acné Vulgaris, mencionan que el tratamiento es seleccionado basado en la severidad y de acuerdo al sitio de la lesión, tipo y número y/o desarrollo de cicatrices. Entre los tratamientos convencionales, las terapias tópicas incluyendo antibióticos son prescritos en la práctica clínica.¹ Sin embargo, su evolución no siempre es plenamente satisfactoria, por ser un cuadro recidivante,^{7,8} además de haberse demostrado alta prevalencia de resistencia bacteriana cuando se opta por la opción de antibioticoterapia.^{9,10.}

Las guías clínicas más actuales para el manejo del acné (principalmente las de la American Academy of Dermatology - AAD 2024, con consideraciones de consensos europeos y latinoamericanos) enfatizan un enfoque personalizado y escalonado según la severidad, priorizando la reducción del uso prolongado de antibióticos sistémicos y la prevención de cicatrices.¹¹

Para el Acné leve se usan retinoides tópicos y peróxido de benzoilo, como monoterapia o combinados, y como alternativa por intolerancias, ácido azelaico o ácido salicílico. Para el Acné moderado se usa terapia tópica combinada como primera línea: Retinoide tópico + Peróxido de benzoilo; Retinoide tópico + Antibiótico tópico; Antibiótico tópico + Peróxido de benzoilo. Si la terapia tópica no es suficiente se adiciona antibiótico vía oral (Doxiciclina, Minociclina, Sareciclina) o terapias hormonales para mujeres. En casos de acné severo se centra en terapias sistémicas potentes, como Isotretinoína oral, especialmente si hay riesgo de consecuencias a largo plazo o si las terapias estándar han fallado. Las terapias adyuvantes son para pacientes con pápulas o nódulos de acné más grandes y se recomienda el uso de inyecciones intralesionales de corticosteroides.¹¹

En el intento de buscar nuevas alternativas para el tratamiento del acné vulgaris, algunos estudios fueron realizados evaluando la efectividad de agentes antimicóticos. Así, investigaciones in vitro mostraron el efecto del Ketoconazol en la inhibición de la actividad lipasa del *Propionibacterium* spp, y de su crecimiento.^{12,13} De la misma forma, otro estudio in vitro reveló la eficacia del uso tópico de micro esponjas a base de nitrato de miconazol para el tratamiento de acné.¹⁴ Sagi et al.¹⁵ mostraron en un ensayo clínico una eficacia superior de Bifonazol al 1% asociada a Eritromicina al 2% comparada a terapia única con Eritromicina al 2% para el tratamiento del acné.

A pesar que los resultados de los estudios previamente citados sugieren efecto de los agentes antimicóticos imidazólicos en el *Propionibacterium* acnes, más estudios son necesarios para corroborar tales resultados. De esa forma, el presente trabajo tiene como finalidad evaluar la evidencia disponible sobre el efecto de terapias tópicas con antimicóticos sobre el Acné Vulgaris mediante una Revisión Sistemática, resaltando que no existen revisiones sistemáticas evaluando la efectividad del tratamiento antimicótico en Acné Vulgaris.

II. OBJETIVO

La presente revisión tiene el objetivo de evaluar la evidencia disponible sobre el efecto de terapias tópicas con antimicóticos sobre el Acné Vulgaris.

El foco de la revisión está centrado en responder las siguientes preguntas:

- ¿Cuál es la eficacia de las terapias tópicas que incluyen antimicóticos sobre los parámetros clínicos del acné vulgar?
- ¿Son las terapias tópicas que incluyen antimicóticos más efectivos que las terapias con antibióticos no antimicóticos convencionales para el tratamiento del acné vulgar?

III. DESARROLLO DEL ESTUDIO

3.1 METODOLOGÍA

El protocolo de esta revisión sistemática ha sido registrado en el *International prospective register of systematic reviews* del *National Institute for Health and Care Research* – PROSPERO (CRD42024498055– disponible en www.crd.york.ac.uk/prosperto/). Esta revisión fue conducida de acuerdo con lo establecido en el Manual Cochrane para Revisiones Sistemáticas de Intervenciones,³⁶ y fue reportada siguiendo las indicaciones de la guía PRISMA 2020 (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 statement*).³⁷

Criterios de elegibilidad

Fueron incluidos estudios que se encuadren en la siguiente estrategia PICO:

Población (P): Individuos adolescentes y adultos con diagnóstico de Acné Vulgaris.

No fueron incluidos estudios evaluando individuos que tuvieran otro tipo de Acné o condición dermatológica concomitante diagnosticada (*e.g.*, Acné menstrual, Acné esteroideo, *Pityrosporum Folliculitis*, etc.).

No fueron establecidas restricciones con relación al género o lugar de origen de los sujetos evaluados.

Intervención (I): Terapia tópica incluyendo antimicóticos, *i.e.*, solamente antimicóticos o antimicóticos combinados con otro(s) componente(s) incluyendo antibióticos.

Comparador (C): Diferentes opciones para el grupo comparador fueron establecidas:

- Grupo no tratado,
- Grupo tratado con intervención placebo, o
- Grupo tratado con otra terapia tópica, pudiendo incluir antibióticos (sin antimicóticos).

Desenlaces (O, del inglés *outcomes*):

- Primario: Parámetros clínicos utilizados para evaluar el Acné Vulgaris (*e.g.*, score AFA, escala de Acné de Cook, recuento de lesiones de Acné, tamaño de las lesiones, etc.). Solamente serán considerados estudios que realizaron evaluaciones objetivas por medio de recuentos de las lesiones usando escalas y/o índices. La percepción o apreciación global de los investigadores o participantes en cuanto a la mejora de las lesiones no serán considerados *desenlaces* de interés para la presente revisión.

No fueron incluidos estudios que evalúen el efecto de las intervenciones sobre microorganismos específicos aislados de lesiones de Acné.

-Secundario: Efectos adversos.

Diseño de estudio: Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados.

No fueron establecidas restricciones con relación a las características de los reportes, *i.e.*, año de publicación, idioma y estado de publicación. Se anticipa que: (a) manuscritos no publicados y resúmenes de congresos fueron incluidos siempre que cumplan con los criterios de elegibilidad establecidos y no repliquen las

muestras, análisis y resultados de alguno de los artículos seleccionados, y (b) estudios que no reportaban resultados numéricos fueron incluidos en la revisión, pero no en posibles síntesis cuantitativas. Estudios no controlados de antes-y-después, reportes de caso, series de casos, revisiones de literatura, cartas al editor, opiniones de expertos, estudios en animales, estudios *in vitro*, o reportes de investigación de industrias farmacéuticas no fueron incluidos.

Fuentes de información

Fueron conducidas las búsquedas hasta agosto del 2025 en las siguientes bases de datos: Pubmed, Scopus, Web of Science (*Core Collection*), The Cochrane Library, Embase y LILACS (acceso por medio del portal de la *Biblioteca Virtual em Saúde*). Adicionalmente, búsquedas en la literatura gris (*i.e.*, *DANS EASY archive* (ex *Opengrey*) y *Google Scholar*) fueron realizadas. Los registros recuperados en *Google Scholar* fueron revisados de 100 en 100 hasta no identificar estudios adicionales a los recuperados en las búsquedas conducidas en las bases de datos. Una búsqueda manual en las listas de referencias de los estudios seleccionados también fue realizada. Búsquedas complementarias en las listas de ‘artículos similares’ proveída en Pubmed fueron conducidas siempre que los registros seleccionados estuvieran indexados en esta base de datos.

Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda fue inicialmente desarrollada para la base de datos Pubmed usando vocabulario controlado (términos MeSH), sinónimos y términos libres. Seguidamente, esta estrategia fue adaptada para las otras bases de datos

respetando las reglas de sintaxis de cada una de ellas. Todas las estrategias de búsqueda fueron construidas usando palabras en inglés. Las estrategias de búsqueda incluyeron términos relacionados a la condición estudiada, *i.e.*, Acné Vulgaris (componentes P y O de los criterios de elegibilidad), y a las intervenciones testadas, *i.e.*, antimicóticos (componente I de los criterios de elegibilidad). Para la búsqueda a realizar en la base datos LILACS, la estrategia incluyó también términos en español. No fueron establecidas restricciones con relación al idioma o fecha de publicación en ninguna de las bases de datos. Las estrategias de búsqueda detalladas para cada base de datos son presentadas en la Tabla 1.

Tabla 1. Estrategias de búsqueda por base de datos

Base	Búsqueda	Términos	# Registros recuperados
Pubmed	#1	Acne Vulgaris[Mesh] OR Acne*[Tiab]	162
	#2	Antifungal Agents[Mesh] OR Antifungal[Tiab] OR Fungicid*[Tiab] OR Antimycotic*[Tiab]	
	#3	#1 AND #2	
Scopus	#1	INDEXTERMS("Acne Vulgaris") OR TITLE-ABS-KEY(Acne OR Acnes)	878
	#2	INDEXTERMS("Antifungal Agents") OR TITLE-ABS- KEY(Antifungal OR Fungicidal OR Fungicide OR Fungicides OR Antimycotic OR Antimycotics)	
	#3	#1 AND #2	
	#1	TS=(Acne*)	202

Web of Science	#2	TS=(Antifungal OR Fungicid* OR Antimycotic*)	
	#3	#1 AND #2	
The Cochrane Library	#1	MeSH descriptor: [Acne Vulgaris] explode all trees	
	#2	(Acne*):ti,ab,kw	
	#3	#1 OR #2	
	#4	MeSH descriptor: [Antifungal Agents] explode all trees	13
	#5	(Antifungal OR Fungicid* OR Antimycotic*):ti,ab,kw	
	#6	#4 OR #5	
	#7	#3 AND #6	
EMBASE	#1	'acne vulgaris'/exp OR 'acne*':ti,ab,kw 'antifungal agent'/exp OR 'antifungal':ti,ab,kw OR 'fungicid*':ti,ab,kw OR 'antimycotic*':ti,ab,kw	2497
	#2		
	#3	#1 AND #2	
LILACS	#1	mh:("Acne Vulgaris") OR tw:(Acne OR Acnes) mh:("Antifungal Agents") OR tw:(Antifungal OR Antifúngico OR Antifúngicos OR Fungicidal OR Fungicide OR Fungicides OR Fungicida OR Fungicidas OR Antimycotic OR Antimycotics OR Antimicótico OR Antimicóticos)	
	#2		0
	#3	#1 AND #2	
	#4	#3 AND (db:("LILACS"))	
DANS	#1	Acne AND Antifungal	0
EASY	#2	Acne AND Fungicid*	0
Archive	#3	Acne AND Antimycotic*	0

<i>Google Scholar</i>	#1	Acne AND Antifungal	100
	#2	Acne AND Fungicid*	30
	#3	Acne AND Antimycotic*	200

Selección de los estudios

Todos los registros identificados fueron importados al software para gerenciamiento de referencias EndNote® (versión online X7; Clarivate Analytics), donde los duplicados fueron removidos automáticamente. Posteriormente, los registros restantes fueron importados al software Rayyan (<https://rayyan.ai>) donde una remoción manual adicional de los duplicados fue realizada. Dos revisores (José Yacarini Paucar y Silvia Yacarini Paredes) evaluaron independientemente todos los títulos y resúmenes, y seleccionaron los registros potencialmente elegibles (proceso a realizarse usando también el software Rayyan). Los textos completos de estos registros fueron seguidamente leídos en detalle por los revisores para confirmar su inclusión de acuerdo con los criterios de elegibilidad establecidos. En caso de dudas o información insuficiente en los estudios, los autores fueron contactados para esclarecimientos. Para dicho contacto, fueron enviados e-mails semanalmente durante 4 semanas consecutivas hasta obtener respuesta. Una reunión de consenso fue realizada entre los dos revisores para definir los estudios incluidos en la revisión. En caso de desacuerdos, un tercer revisor (Guido Marañón Vásquez) participó de la reunión para emitir una decisión final. En caso de estudios en idiomas diferentes al inglés o español, se usó el uso de la aplicación de traducción Google, ya sea ingresando manualmente el texto a traducir o usando la herramienta de traducción por captura de imágenes fotográficas.

Colección de datos

Una vez seleccionados los estudios, las informaciones fueron colectadas y tabuladas: autor, año y país de la publicación; diseño del estudio; descripción, tamaño y edad de la muestra; descripción de las intervenciones estudiadas; momento de las evaluaciones; *outcome(s)* evaluado(s); y resultados. La extracción de datos fue inicialmente realizada de forma independiente por un revisor (J.Y.P.) y, en seguida, revisada por un segundo investigador (S.Y.P.).

En caso de informaciones faltantes o incompletas, intentos de contacto con los autores fueron realizados de la forma previamente descrita. Cuando los resultados fueron reportados en formato de figura, fue utilizado el software WebPlotDigitizer (<https://apps.automeris.io/wpd/>) para la extracción de los valores numéricos correspondientes (valores aproximados).

Evaluación del riesgo de sesgo

Evaluaciones independientes del riesgo de sesgo fueron conducidas por dos revisores (J.Y.P. y S.Y.P.). La herramienta *Risk-of-Bias 2* (RoB2) de la Cochrane fue utilizada para la determinación del riesgo de sesgo en los ensayos clínicos aleatorizados seleccionados.³⁸ Esta herramienta considera cinco dominios de análisis, cada uno relacionado a diferentes etapas de la conducción del ensayo que podrían contribuir con la presencia de sesgo, que son: proceso de aleatorización, desvíos de la intervención asignada, datos faltantes, medición de los *outcomes* y

selección de los resultados reportados. Cada dominio fue analizado con ayuda de preguntas señalizadoras, que en conjunto fueron evaluadas para determinar si el riesgo de sesgo es bajo, con algunos problemas, o alto. Los juicios emitidos para todos los dominios fueron conjuntamente evaluados para llegar a un único juicio final por estudio, usando las mismas categorías de riesgo de sesgo mencionadas: bajo, con algunos problemas, y alto.

Como es indicado para otras etapas del proceso de revisión, una reunión de consenso fue realizada por los revisores, y en caso de desacuerdos, un tercer revisor (G.M.V.) participó para tomar la decisión final. Una figura con los juicios de las evaluaciones del riesgo de sesgo fue generada usando el site <https://www.riskofbias.info/welcome/robvis-visualization-tool> para el reporte de los resultados.

Métodos de síntesis

Síntesis narrativas de los resultados fueron realizadas agrupando los estudios de acuerdo con la intervención y grupo comparador evaluados, y *outcomes* reportados. Metaanálisis fueron planeados dependiendo de la heterogeneidad clínica y metodológica de los estudios incluidos. Fue preestablecido el uso de la diferencia de medias o diferencias de medias estandarizada, y su correspondiente intervalo de confianza al 95%, como medida del efecto para evaluar la diferencia entre los grupos para *outcomes* de tipo continuo (*i.e.*, número medio de lesiones, diferencia en el número de lesiones, porcentaje medio de mejora, etc.). Para *outcomes* de tipo dicotómico (*i.e.*, frecuencia de casos con mejora, tasa de éxito, frecuencia de casos con efectos adversos, etc.), la medida del efecto sería el riesgo

relativo y su correspondiente intervalo de confianza al 95% para comparación entre los grupos.

Metaanálisis de efectos aleatorios usando el método de la varianza inversa fueron conducidos en el Software RevMan (versión 5.4; *The Nordic Cochrane Centre*, Copenhague, Dinamarca) adoptando un nivel de significancia de 5%. Se anticipa la ejecución de análisis de subgrupos para evaluar posibles fuentes de heterogeneidad y análisis de sensibilidad para testar la robustez de los resultados. La heterogeneidad estadística fue evaluada por medio del Índice I^2 . Las estadísticas sumario y los tamaños de los efectos de los estudios individuales, así como los efectos sumarios de los metaanálisis fueron reportados en gráficos *Forest Plot*.

Se planea evaluar la posibilidad de sesgo de publicación por medio de gráficos *Funnel Plot* en caso de que los metaanálisis incluyesen por lo menos 10 estudios de tamaño variable.³⁶

Evaluación de la certeza de la evidencia

La certeza de la evidencia fue evaluada usando el software *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation Pro* (GRADEpro Guideline Development Tool, disponible online en gradepr.org) para los resultados sintetizados cuantitativamente. Los siguientes aspectos fueron considerados al momento de juzgar la certeza de la evidencia total: riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sospecha de sesgo de publicación.³⁹

3.2 RESULTADOS

Selección de los estudios

La búsqueda vía bases de datos recuperó un total de 3752 registros. Después de eliminar los duplicados, 3504 títulos y resúmenes fueron revisados, de los cuales 3486 fueron excluidos, restando 18 registros para lectura integral. Dos registros no pudieron ser recuperados;^{40,41} por tanto, solamente 16 fueron evaluados para determinar su elegibilidad. Después de leer con detalle estos registros, 13 fueron eliminados^{12,42-53} (ver razones de exclusión en la Figura 1), restando solamente tres registros para inclusión en la revisión.⁵⁴⁻⁵⁶ Por otra parte, 1190 registros fueron identificados y revisados vía otros métodos de búsqueda. Dieciséis registros fueron considerados potencialmente elegibles y; por lo tanto, fueron buscados para lectura integral. Los textos completos de siete registros no pudieron ser recuperados.⁵⁷⁻⁶³ De los nueve registros sobrantes a ser evaluados, cuatro fueron excluidos por no encuadrarse en los criterios de elegibilidad^{13,64-66} (ver razones en la Figura 1), restando 5 registros para ser incluidos en la revisión.^{15,67-70} Finalmente, ocho estudios, entre los recuperados por las búsquedas vía bases de datos y vía otros métodos, fueron incluidos.^{15,54-56,67-70} El proceso detallado de búsqueda y selección de los estudios es presentado en la Figura 1.

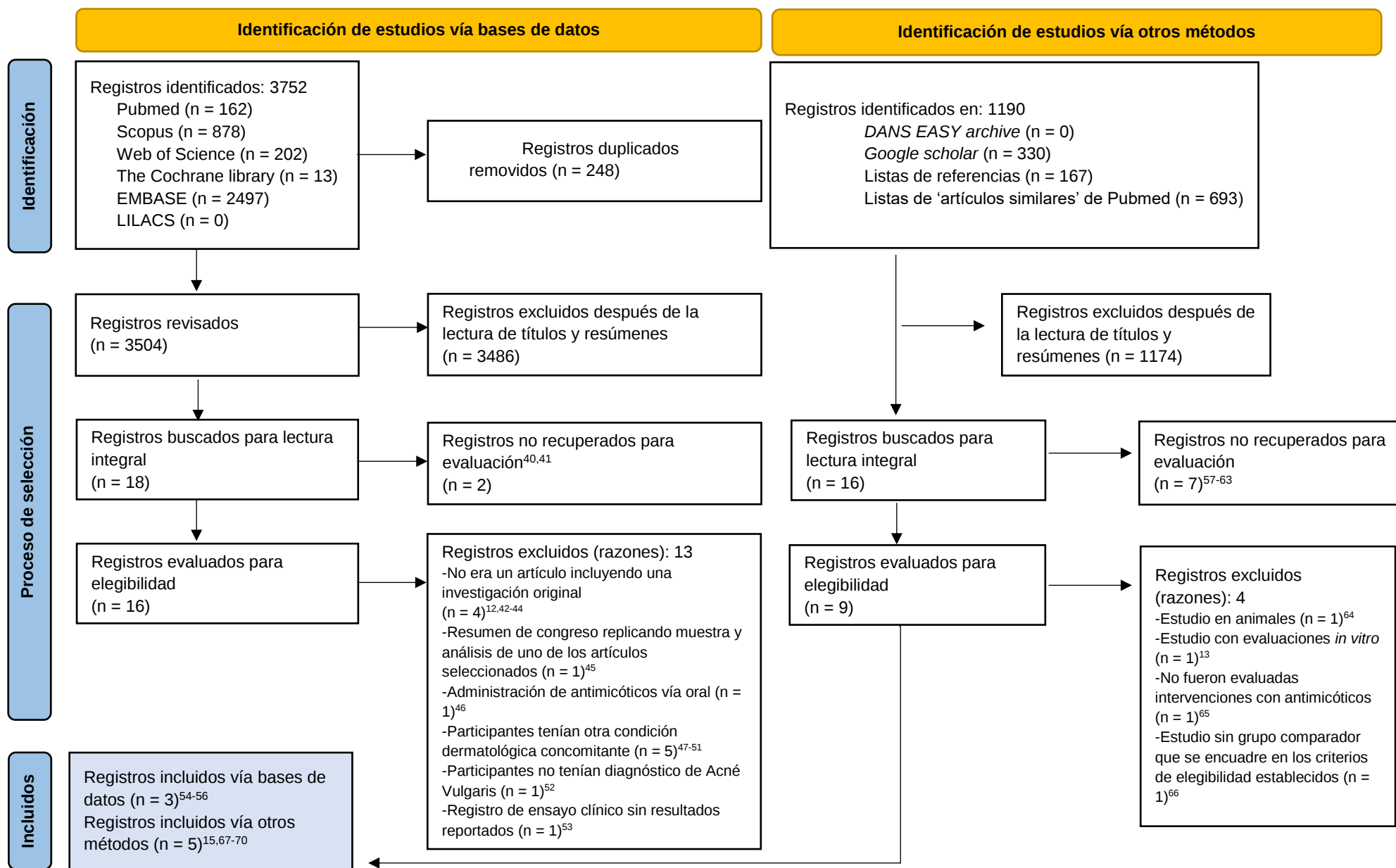


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios

Características de los estudios

Las características detalladas de los ocho estudios incluidos son presentadas en la Tabla 2. Los estudios fueron publicados entre los años 1982 y 2020. Cuatro de ellos fueron conducidos en países de Europa^{55,67-69} y el resto en países del continente asiático.^{15,54,56,70} Todos fueron ensayos clínicos aleatorizados, la gran mayoría evaluando individuos adolescentes y adultos de ambos sexos.^{15,54,67-69} Dos estudios evaluaron solamente mujeres adultas,^{56,70} y uno solamente hombres adolescentes.⁵⁵

Si bien todas las investigaciones incluyeron voluntarios con diagnóstico de Acné Vulgaris, el tipo y severidad de esta condición varió entre los estudios. Dos investigaciones evaluaron individuos con Acné leve (escore AFA = 2, según la *Global Acne Severity Scale*);^{56,70} dos estudios evaluaron casos de Acné leve a moderado, uno de ellos especificó que usó la Escala de Acné de Cook como criterio de clasificación,¹⁵ mientras que el otro no detalló su criterio diagnóstico;⁵⁴ otra investigación clasificó a los sujetos, usando el criterio de Plewig y Klingman, en aquellos que tenían Acné comedónico y aquellos con Acné papulopustular inflamatorio;⁶⁹ otra evaluó individuos con Acné grado 3, según la escala de puntuación de Leeds;⁵⁵ otro estudio reportó haber evaluado individuos con Acné de moderadamente severo a severo sin especificar los criterios diagnósticos;⁶⁸ y, otro incluyó de forma general individuos con Acné facial, también sin especificar los criterios diagnósticos.⁶⁷

Con relación a las intervenciones evaluadas, tres estudios compararon la combinación de Peróxido de Benzoilo 5% + Miconazol 2% *versus* solamente Peróxido de Benzoilo 5%.⁶⁷⁻⁶⁹ Dos de estos estudios testaron la medicación en

crema^{67,68} y otro en loción.⁶⁹ El protocolo de aplicación de dos veces por día durante 12 semanas fue indicado por dos de estas investigaciones,^{67,68} mientras que la otra indicó una aplicación por día durante una semana y seguidamente dos aplicaciones por día hasta completar 45 días de uso.⁶⁹ Dos estudios testaron la combinación ya sea de Bifonazol 1%¹⁵ o Miconazol 2%⁵⁴ con Eritromicina 2% y la compararon al uso exclusivo de Eritromicina 2%. Ambos estudios utilizaron soluciones hidroalcohólica + propilenglicol como vehículo de las medicaciones siguiendo protocolos similares de aplicación de una vez por día durante 3 meses.^{15,54} Dos estudios compararon el uso exclusivo de Ketoconazol 2% en crema *versus* una intervención placebo.^{56,70} Ambas investigaciones indicaron el uso de la medicación dos veces por día durante un periodo de ocho semanas. El tiempo de acompañamiento de los estudios varió de un mes y medio a tres meses. Solamente un estudio comparó los resultados tras un día de aplicación única de pasta con Nitrato de Miconazol *versus* pasta sin Nitrato de Miconazol.⁵⁵

Los métodos de medición de los *outcomes* variaron ampliamente entre los estudios. Las investigaciones compararon el número total de lesiones,⁶⁸ comedones,^{15,67,68} pápulas^{15,68} y pústulas^{15,68} en cada momento de evaluación, así como la disminución en el número de estas lesiones a lo largo del estudio, ya sea calculando el valor absoluto de la diferencia o el porcentaje de cambio.^{56,68,69} Algunos estudios evaluaron *outcomes* que reflejaban la mejora del Acné de forma general, estos fueron: número de casos que mejoraron su score de Acné,^{56,67,70} porcentaje de mejora,^{54,68} cambios en los scores de Acné¹⁵ y tasa de éxito del tratamiento.^{56,70} Es importante mencionar que las escalas y/o índices utilizados para obtener valores totales de Acné variaron entre los estudios (*e.g.*, valores índices

promedio, Escala de Cook, *Acne Severity Index*, AFAS-T, AFAST-S, etc.). Solamente uno de los estudios evaluó el cambio en las lesiones por medio de Espectroscopia de reflectancia de banda estrecha.⁵⁵

Efectos adversos

Seis de los ocho estudios reportaron resultados en cuanto a los efectos adversos observados como se muestra en la tabla 3.^{15,54,56,67-69}

Degreef y Bussche⁶⁷ encontraron irritación y sequedad en 1 caso vs 10 casos en el grupo control (diferencia estadísticamente significativa).

Fluckiger y col.⁶⁸, reportaron grado de irritación (0-2) con diferencias estadísticamente significativas en la 4 y 8 semana; 4 semanas: I: 0.36 ± 0.5 , C: 0.78 ± 0.43 ; 8 semanas: I: 0.2 ± 0.39 , C: 0.5 ± 0.42 ; 12 semanas: I: 0.17 ± 0.32 , C: 0.36 ± 0.46 (no diferencia significativa).

Mesquita-Guimarães et al.⁶⁹ reportaron efectos adversos sin diferencias significativas, el grupo I: 6/14 (3 con eritema y picazón y 3 con exfoliación), y en el grupo C: 3/14 (2 con eritema y picazón y uno desarrollo lesiones pustulares que no respondieron al tratamiento).

Sagi y col.¹⁵ al comparar efectos adversos encontraron que en ambos grupos hubo picazón (14.5%), sequedad (12.5%), ardor (11%), eritema (11%), descamación (7%). La picazón fue significativamente peor en el grupo I.

Fatemi y col.⁵⁴ reportaron como efectos adversos el eritema y picazón tan solo en el grupo de intervención más no relataron porcentajes.

Chottawornsak y col.⁵⁶ también solo reportaron efectos adversos en el grupo de intervención, efectos como picazón (25%) y sequedad (15%).

Tabla 2. Características de los estudios incluidos

Autor / año / País	Diseño de estudio	Población			Intervención	Comparador	Momentos de evaluación
		Descripción de la muestra	Tamaño de muestra	Edad de la muestra			
Degreef & Bussche / 1982 / Bélgica ⁶⁷	Ensayo clínico aleatorizado o paralelo	Hombres y mujeres de 12-24 años con Acné facial	Grupo I: 52 (51 analizados) Grupo C: 53 (51 analizados)	Mediana: 15 años	Peróxido de Benzoilo 5% + Nitrat de Miconazol 2% (crema), 2/día (mañana y noche), 12 semanas	Peróxido de Benzoilo 5% (crema), 2/día (mañana y noche), 12 semanas	Inicio, 4, 8 y 12 semanas
Flückiger et al. / 1988 / Suiza ⁶⁸	Ensayo clínico aleatorizado o paralelo	Hombres y mujeres de 15-30 años con Acné de moderadament e severo a severo.	Grupo I: 26 (22 analizados) Grupo C: 26 (24 analizados)	Grupo I: edad media de 17.7 años Grupo C: edad media de 18.8 años	Peróxido de Benzoilo 5% + Miconazol 2% (crema), 2/día, 12 semanas	Peróxido de Benzoilo 5% (gel), 2/día, 12 semanas	Inicio, 4, 8 y 12 semanas
Mesquita-Guimarães et al. / 1989 / Portugal ⁶⁹	Ensayo clínico aleatorizado o paralelo	Hombres y mujeres con Acné comedónico o papulopustular inflamatorio (clasificado según criterios de Plewig y Klingman)	Grupo I: 14 (13 analizados) Grupo C: 16 (13 analizados)	Grupo I: 17 ± 2.53 Grupo C: 17 ± 2.26	Peróxido de Benzoilo 5% + Miconazol 2% (ZACNE®, loción), 1/día (noche) por una semana, 2/día (mañana y noche) hasta completar 45 días	Peróxido de Benzoilo 5% (loción), 1/día (noche) por una semana, 2/día (mañana y noche) hasta completar 45 días	Inicio, 15, 30 y 45 días
Sagi et al. / 2000 / Israel ¹⁵	Ensayo clínico aleatorizado o paralelo	Hombres y mujeres con edades entre 16-25 años con Acné facial leve a moderado (Escore	Grupo I: 101 (74 analizados) Grupo C: 106 (83 analizados)	Edad media: 20.3	Eritromicina 2.3% + Bifonazol 1% (solución alcohólica), 1/día (noche), 12 semanas	Eritromicina 2.3% (solución alcohólica), 2/día (mañana y noche), 12 semanas	Inicio, 4, 8 y 12 semanas

Cook ≥ 3 ,
10–30
pápulas y
pústulas
inflamadas
)

Flagothier et al. / 2006 / Bélgica ⁵⁵	Ensayo clínico aleatorizado de cara dividida	Hombres adolescentes con Acné grado 3 (Sistema de puntuación de Leeds). Cada mitad de la frente con al menos 5 pápulas	n = 25	NR	Zimycan® (pasta con Nitrato de Miconazol). Aplicación única en la noche	Zimybase® (mismo producto sin nitrato de miconazol)	Inicio, 1 día
Fatemi et al. / 2014 / Irán ⁵⁴	Ensayo clínico aleatorizado o paralelo	Hombre y mujeres con Acné leve a moderado	Grupo I: 30 Grupo C: 30	Edad media: 17.6	Eritromicina 2% + Miconazol 2% (solución alcohólica), 1/día (noche), 3 meses	Eritromicina 2% (solución alcohólica), 1/día (noche), 3 meses	Inicio, 1, 2 y 3 meses
Chottawornsa k et al. / 2019 / Tailandia ⁵⁶	Ensayo clínico aleatorizado o paralelo	Mujeres >25 años con Acné leve (escore AFA = 2 (<i>Global Acne Severity Scale</i>))	Grupo I: 20 (20 analizadas) Grupo C: 21 (19 analizadas)	Grupo I: 35.1 $\pm$ 6.4 Grupo C: 34.0 $\pm$ 6.4	Ketoconazol 2% (crema Nizoral®), 2/día, 8 semanas	Placebo (crema), 2/día, 8 semanas	Inicio, 2, 4, 6, 8 y 10 semanas
Anwar & Hassan / 2020 / Paquistán ⁷⁰	Ensayo clínico aleatorizado o paralelo	Mujeres > 25 años con Acné leve (escore AFA = 2 (<i>Global Acne Severity Scale</i>))	Grupo I: 30 Grupo C: 30 Todas fueron analizadas.	Grupo I: 36.2 $\pm$ 6.3 Grupo C: 35.4 $\pm$ 6.5	Ketoconazol 2% (crema), 2/día, 8 semanas	Placebo (crema), 2/día, 8 semanas	Inicio y 8 semanas

I – intervención, C – comparador, EE – error estándar, DE – desviación estándar, IC – intervalo de confianza, NR – no reportado.

Tabla 3. Resultados individuales de los estudios y síntesis

Autor / año / País	Intervención	Comparador	Momentos de evaluación	Outcome(s) evaluado(s)	Resultados
Degreef & Bussche / 1982 / Bélgica ⁶⁷	Peróxido de Benzoilo 5% + Nitrato de Miconazol 2% (crema), 2/día (mañana y noche), 12 semanas	Peróxido de Benzoilo 5% (crema), 2/día (mañana y noche), 12 semanas	Inicio, 4, 8 y 12 semanas	Score de Acné (escala de Acné de 0-4) (# de casos con mejora de por lo menos 1 punto en su score)	4 semanas: I: 38/50, C: 23/50 (*) 8 semanas: 46/49, C: 37/50 (*) 12 semanas: 45/47, C: 39/49 (*)
				# de comedones (media ± EE) †	Inicio: I: 36.3 ± 6.1, C: 36.5 ± 5.5 (NS) 4 semanas: I: 16.8 ± 3.2, C: 21.8 ± 3.3 (*) 8 semanas: I: 8.7 ± 2.2, C: 14.0 ± 1.5 (*) 12 semanas: I: 3.1 ± 1.0, C: 11.4 ± 1.0 (*)
				Efectos adversos	Irritación y sequedad: I: 1/51, C: 10/51 (*)
Flückiger et al. / 1988 / Suiza ⁶⁸	Peróxido de Benzoilo 5% + Miconazol 2% (crema), 2/día, 12 semanas	Peróxido de Benzoilo 5% (gel), 2/día, 12 semanas	Inicio, 4, 8 y 12 semanas	# de lesiones - comedones (valores índices promedio - media ± DE)	Inicio: I: 61.1 ± 27.4, C: 52.8 ± 28.5 (NS) 4 semanas: I: 36.0 ± 18.0, C: 27.0 ± 18.0 (NS) 8 semanas: I: 24.0 ± 17.0, C: 17.0 ± 15.0 (NS) 12 semanas: I: 21.2 ± 16.4, C: 14.8 ± 14.3 (NS)
				# de lesiones - pápulas (valores índices promedio - media ± DE)	Inicio: I: 9.66 ± 7.96, C: 7.6 ± 4.9 (NS) 4 semanas: I: 4.7 ± 4.0, C: 2.8 ± 2.2 (NS) 8 semanas: I: 3.6 ± 3.1, C: 2.36 ± 1.85 (NS) 12 semanas: I: 3.04 ± 3.86, C: 2.36 ± 1.85 (NS)
				# de lesiones - pústulas (valores índices promedio - media ± DE)	Inicio: I: 3.66 ± 1.45, C: 3.8 ± 3.08 (NS) 4 semanas: I: 1.3 ± 0.9, C: 0.8 ± 1.1 (NS) 8 semanas: I: 1.1 ± 1.4, C: 0.2 ± 0.7 (NS) 12 semanas: I: 0.68 ± 0.98, C: 0.62 ± 1.11 (NS)
				# de lesiones - total (valores índices promedio - media ± DE)	Inicio: I: 73.04 ± 26.3, C: 62.66 ± 28.7 (NS) 4 semanas: I: 41.0 ± 19.0, C: 30.0 ± 19.0 (NS) 8 semanas: I: 28.0 ± 17.0, C: 19.0 ± 15.0 (NS) 12 semanas: I: 24.7 ± 19.0, C: 17.0 ± 15.6 (NS)
				Diferencia en el número de lesiones entre el inicio y final del estudio (valores índices promedio - media ± DE)	Comedones: I: 37.5 ± 25.6, C: 36.5 ± 25.3 (NS) Pápulas: I: 6.4 ± 6.4, C: 5.3 ± 5.2 (NS) Pústulas: I: 2.6 ± 2.1, C: 3.2 ± 3.0 (NS) Total: I: 45.2 ± 24.4, C: 43.7 ± 25.7 (NS)
				% de mejora (media ± DE)	Total: I: -62.7 ± 27.1, C: -69.4 ± 18.7 (NS) Mujeres: I: -74.4 ± 15.9, C: -72.7 ± 13.9 (NS) Hombres: I: -50.0 ± 30.7, C: -66.4 ± 21.7 (NS)

Grado de irritación (0-2)

4 semanas: I: 0.36 ± 0.5, C: 0.78 ± 0.43 (*)
8 semanas: I: 0.2 ± 0.39, C: 0.5 ± 0.42 (*)
12 semanas: I: 0.17 ± 0.32, C: 0.36 ± 0.46 (NS)

Mesquita-Guimarães et al. / 1989 / Portugal ⁶⁹	Peróxido de Benzoilo 5% + Miconazol 2% (ZACNE®, loción), 1/día (noche) por una semana, 2/día (mañana y noche) hasta completar 45 días	Peróxido de Benzoilo 5% (loción), 1/día (noche) por una semana, 2/día (mañana y noche) hasta completar 45 días	Inicio, 15, 30 y 45 días	% reducción en el número de lesiones - todos los participantes (mean (IC 95%))	15 días: I: 48% (39-59), C: 26% (15-46) (NS) 30 días: I: 64% (56-74), C: 39% (28-54) (NS) 45 días: I: 69% (58-83), C: 50% (31-81) (NS)
				% reducción en el número de lesiones - participantes con Acné Comedónico (mean (IC 95%))	15 días: I: 50% (41-62), C: 36% (22-78) (NS) 30 días: I: 63% (50-80), C: 44% (23-74) (NS) 45 días: I: 62% (44-87), C: 54% (22-134) (NS)
				% reducción en el número de lesiones - participantes con Acné inflamatorio (mean (IC 95%))	15 días: I: 46% (28-75), C: 22% (0-55) (NS) 30 días: I: 66% (52-84), C: 37% (23-59) (*) 45 días: I: 79% (68-91), C: 48% (24-96) (NS)
				Efectos adversos reportados	I: 6/14 (3 con eritema y picazón (1 participante abandonó el estudio) y 3 con exfoliación), C: 3/14 (2 con eritema y picazón (ambos abandonaron el estudio) y uno desarrollo lesiones pustulares que no respondieron al tratamiento (salió del estudio) (NS)
Sagi et al. / 2000 / Israel ¹⁵	Eritromicina 2.3% + Bifonazol 1% (solución alcohólica), 1/día (noche), 12 semanas	Eritromicina 2.3% (solución alcohólica), 2/día (mañana y noche), 12 semanas	Inicio, 4, 8 y 12 semanas	Recuento de lesiones - comedones abiertos (Media ± DE, % de mejora)	4 semanas: I: 23.2 ± 23.1, 20.1%; C: 23.5 ± 21.2, 22.9% (NS) 8 semanas: I: 17.1 ± 18.7, 41.1%; C: 19.0 ± 16.4, 37.9% (NS) 12 semanas: I: 12.5 ± 13.0, 57.0%; C: 16.0 ± 16.4, 47.5% (*)
				Recuento de lesiones - comedones cerrados (Media ± DE, % de mejora)	4 semanas: I: 18.6 ± 12.6, 22.2%; C: 21.2 ± 19.4, 35.7% (NS) 8 semanas: I: 13.8 ± 12.0, 42.1%; C: 15.5 ± 10.2, 52.9% (NS) 12 semanas: I: 9.3 ± 10.3, 61.0%; C: 13.2 ± 9.6, 59.8% (*)
				Recuento de lesiones - pápulas (Media ± DE, % de mejora)	4 semanas: I: 11.7 ± 5.8, 27.4%; C: 10.7 ± 5.6, 27.7% (NS) 8 semanas: I: 7.7 ± 6.3, 52.4%; C: 8.1 ± 5.0, 45.7% (NS) 12 semanas: I: 4.2 ± 5.3, 74.0%; C: 5.7 ± 5.0, 61.2% (*)
				Recuento de lesiones - pústulas (Media ± DE, % de mejora)	4 semanas: I: 6.9 ± 4.3, 36.5%; C: 6.6 ± 4.3, 42.0% (NS) 8 semanas: I: 3.9 ± 3.7, 63.9%; C: 5.4 ± 9.6, 52.3% (NS)

					12 semanas: I: 1.8 ± 2.7, 83.3%; C: 3.2 ± 4.1, 72.1% (NS)
				Puntuación para Acné - Escala de Cook (Media ± DE, % de mejora)	4 semanas: I: 3.3 ± 1.5, 11.9%; C: 3.4 ± 1.4, 12.7% (NS) 8 semanas: I: 2.6 ± 1.6, 28.9; C: 2.9 ± 1.4, 25.7% (NS) 12 semanas: I: 2.0 ± 1.5, 44.9%; C: 2.8 ± 1.5, 34.7% (*)
				Efectos adversos reportados	Ambos grupos: picazón (14.5%), sequedad (12.5%), ardor (11%), eritema (11%), descamación (7%). La picazón fue significativamente peor en el grupo I.
Flagothier et al. / 2006 / Bélgica ⁵⁵	Zimykan® (pasta con Nitrato de Miconazol). Aplicación única en la noche	Zimybase® (mismo producto sin nitrato de miconazol)	Inicio, 1 día	Índice E (Espectroscopia de reflectancia de banda estrecha).	Inicio: I: 609.62 ± 62.40; C: 610.99 ± 60.33 1 día: I: 581.95 ± 64.61; C: 607.6 ± 61.93
Fatemi et al. / 2014 / Irán ⁵⁴	Eritromicina 2% + Miconazol 2% (solución alcohólica), 1/día (noche), 3 meses	Eritromicina 2% (solución alcohólica), 1/día (noche), 3 meses	Inicio, 1, 2 y 3 meses	Recuento absoluto de lesiones (% de mejora media (Acne Severity Index); mejora < 20% = baja, 20% - 60% = moderada, > 60% = excelente)	1 mes: I: 27.9%, C: 29.12% (*) 2 mes: I: 53.7%, C: 42.6% (*) 3 mes: I: 81.5%, C: 70.95% (*)
				Efectos adversos reportados	I: Eritema, picazón (frecuencias NR)
Chottawornsak et al. / 2019 / Tailandia ⁵⁶	Ketoconazol 2% (crema Nizoral®), 2/día, 8 semanas	Placebo (crema), 2/día, 8 semanas	Inicio, 2, 4, 6, 8 y 10 semanas	Mejora del Acné facial (% de participantes que redujeron su escore AFAST-F en por lo menos 1 unidad)	8 semanas: I: 42.9%, C: 9.5% (*)
				Mejora del Acné submandibular (% de participantes que redujeron su escore AFAST-S en por lo menos 1 unidad)	8 semanas: I: 35.0%, C: 33.3% (NS)
				Tasa de éxito (% de participantes que alcanzaron un escore AFAST 0 o 1)	8 semanas: I: 45.0%, C: 14.3% (*)
				Recuento de lesiones de Acné (% medio de cambio, valores negativos reflejan una mejora - media ± EE) - Acné total †	2 semanas: I: -5.3 ± 9.8, C: -9.4 ± 10.6 (NS) 4 semanas: I: -26.2 ± 9.0, C: -16.8 ± 5.8 (NS) 6 semanas: I: -31.9 ± 6.5, C: -3.3 ± 11.9 (*) 8 semanas: I: -25.4 ± 8.2, C: -11.0 ± 8.6 (NS) 10 semanas: I: -35.2 ± 5.3, C: -9.0 ± 11.9 (*)
				Recuento de lesiones de Acné (% medio de cambio, valores negativos reflejan una mejora - media ± EE) – Comedones †	2 semanas: I: -1.5 ± 10.6, C: -6.8 ± 13.2 (NS) 4 semanas: I: -22.3 ± 12.5, C: -20.1 ± 7.2 (NS) 6 semanas: I: -32.5 ± 7.2, C: -5.3 ± 14.0 (*) 8 semanas: I: -20.0 ± 12.1, C: -14.8 ± 10.2 (NS) 10 semanas: I: -29.5 ± 7.2, C: 6.0 ± 21.5 (*)
				Recuento de lesiones de Acné (% medio de cambio, valores negativos reflejan una mejora - media ± EE) - Lesiones inflamatorias †	2 semanas: I: 3.2 ± 25.4, C: 4.8 ± 12.3 (NS) 4 semanas: I: -15.5 ± 19.0, C: 3.6 ± 13.9 (NS) 6 semanas: I: -33.3 ± 13.5, C: 17.1 ± 20.2 (*) 8 semanas: I: 9.5 ± 32.2, C: 29.0 ± 25.8 (NS) 10 semanas: I: -19.0 ± 16.2, C: -10.7 ± 19.4 (NS).

				Efectos adversos reportados	I: picazón (25%), sequedad (15%), C: NR
Anwar & Hassan / 2020 / Paquistán ⁷⁰	Ketoconazol 2% (crema), 2/día, 8 semanas	Placebo (crema), 2/día, 8 semanas	Inicio y 8 semanas	Mejora del Acné facial (% de participantes que redujeron su escore AFAST-F en por lo menos 1 unidad)	8 semanas: I: 43.3%, C: 13.3% (*)
				Mejora del Acné submandibular (% de participantes que redujeron su escore AFAST-S en por lo menos 1 unidad)	8 semanas: I: 40.0%, C: 26.7% (NS)
				Tasa de éxito (% de participantes que alcanzaron un escore AFAST 0 o 1)	8 semanas: I: 46.7%, C: 13.3% (*)

I – intervención, C – comparador, EE – error estándar, DE – desviación estándar, IC – intervalo de confianza, NR – no reportado.

NS – indica diferencia no significativa.

* - indica diferencia significativa.

† Datos extraídos de figura usando la herramienta WebPlotDigitizer (<https://apps.automeris.io/wpd/>).

Riesgo de sesgo

Ninguno de los estudios mostró un bajo riesgo de sesgo. Se empleó el método Rob 2 del Cochrane. Cuatro estudios tuvieron un alto riesgo de sesgo,^{15,54,55,68} mientras que los otros cuatro tuvieron algunos problemas relacionados con la presencia de sesgo.^{56,67,69,70} Los dominios más afectados fueron los relacionados con el proceso de aleatorización y la selección de los resultados reportados. Solamente un estudio describió un método apropiado para aleatorización de los grupos de estudio;⁵⁶ sin embargo, ninguno informó algún procedimiento realizado para mantener la protección de la aleatorización.^{15,54-56,67-70} Por otra parte, solamente una de las investigaciones registró el protocolo del estudio en un site de registro.⁵⁶ Los estudios que presentaron alto riesgo de sesgo, presentaron limitaciones adicionales en los dominios relacionados con datos faltantes (*i.e.*, considerable cantidad de datos faltantes que podrían haber sesgado los resultados),¹⁵ y los métodos para medición de los *outcomes* (*i.e.*, probable falta de blindaje de los evaluadores de los *outcomes*).^{54,55,68} La clasificación detallada del riesgo de sesgo es presentada en la Figura 2.

Study	Risk of bias domains					
	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Degreeef & Bussche, 1982 ⁶⁷						
Flückiger et al., 1988 ⁶⁸						
Mesquita-Guimarães et al., ⁶⁹						
Sagi et al., 2000 ¹⁵						
Flagothier et al., 2006 ⁵⁵						
Fatemi et al., 2014 ⁵⁴						
Chottawornsak et al., 2019 ⁵⁶						
Anwar & Hassan, 2020 ⁷⁰						

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 High
 Some concerns
 Low

Figura 2. Evaluaciones del riesgo de sesgo. Imagen generada en <https://www.riskofbias.info/welcome/robvis-visualization-tool>. Se empleó el método Rob 2 del Cochrane.

Resultados individuales de los estudios y síntesis

Los resultados individuales de los estudios son presentados en la Tabla 3. Las síntesis fueron realizadas de forma separada para las tres principales comparaciones identificadas en los estudios:

- (a) Peróxido de Benzoilo 5% + Miconazol 2% *versus* Peróxido de Benzoilo 5%,
- (b) Eritromicina 2% + agente antimicótico (Bifonazol 1% o Miconazol 2%) *versus* Eritromicina 2%, y
- (c) Ketoconazol 2% *versus* placebo.

(a) Peróxido de Benzoilo 5% + Miconazol 2% versus Peróxido de Benzoilo 5%

Tres estudios tuvieron estos grupos de intervención.⁶⁷⁻⁶⁹ Los resultados del efecto del uso de Peróxido de Benzoilo 5% + Miconazol 2% para el tratamiento del Acné Vulgaris se mostraron inconsistentes. Solamente un estudio⁶⁷ mostró una frecuencia significativamente mayor de casos que redujeron su score de Acné en por lo menos un punto en el grupo tratado con Peróxido de Benzoilo 5% + Miconazol 2%. Estos individuos mostraron también un número de comedones significativamente menor que los del grupo comparador a las cuatro, ocho y 12 semanas de evaluación. Por otro lado, dos estudios^{68,69} no reportaron diferencias significativas ya sea en el número de lesiones (*i.e.*, comedones, pápulas, pústulas) a las cuatro, ocho y 12 semanas;⁶⁸ reducción de lesiones a las 12 semanas;⁶⁸ o en el porcentaje medio de reducción en el número de lesiones durante todo el estudio.^{68,69} Uno de estos dos últimos estudios, reportó un porcentaje de mejora significativamente mayor en el grupo tratado con Peróxido de Benzoilo 5% + Miconazol 2% cuando solamente los individuos con Acné papulopustular inflamatorio fueron evaluados a los 30 días.⁶⁹ Con relación a la presencia de efectos adversos, dos estudios mostraron que el número de casos o severidad de irritación y / o sequedad fue significativamente menor en el grupo tratado con Peróxido de Benzoilo 5% + Miconazol 2%.^{67,68} El otro estudio reportó que no hubieron diferencias significativas con relación a la presencia de efectos adversos como eritema y picazón, exfoliación, o agravamiento de lesiones pustulares que no respondieron al tratamiento.⁶⁹

No fueron realizados metaanálisis para esta comparación debido a la presencia de heterogeneidad clínica y / o metodológica entre los estudios. La

evaluación de la mejora de las lesiones de Acné fue diferente en cada estudio, además la presentación de los medicamentos de intervención también fue diferente en cada estudio, en el estudio de Degreef et al.⁶⁷ se usó la presentación de crema, con Fluckiger et al.⁶⁸ se usó la presentación de gel y Mesquita et al.⁶⁹ usó el formato de loción además de usar otro rango de días para evaluar.

(b) Eritromicina 2% + agente antimicótico versus Eritromicina 2%

Dos estudios^{15,54} testaron la combinación de agentes antimicóticos con Eritromicina 2% para el tratamiento del Acné Vulgaris, uno utilizó Bifonazol 1%,¹⁵ mientras que el otro usó Miconazol 2%.⁵⁴ Ambos estudios reportaron un efecto a favor de la combinación de Eritromicina 2% con agentes antimicóticos. Los individuos tratados con Eritromicina 2% + Bifonazol 1% mostraron una reducción significativa en su score general de Acné y número de lesiones (*i.e.*, comedones y pápulas) a las 12 semanas, cuando comparados a los sujetos tratados solamente con Eritromicina 2%.¹⁵ No fueron observadas diferencias entre los grupos con relación al número de pústulas durante todo el estudio.¹⁵ Por otro lado, los sujetos tratados con Eritromicina 2% + Miconazol 2% mostraron un porcentaje medio de reducción en el número de lesiones significativamente menor que el del grupo comparador al primer, segundo y tercer mes de acompañamiento.⁵⁴ Ambos estudios reportaron diferentes efectos adversos como picazón, sequedad, ardor, eritema y descamación. Solamente la picazón fue significativamente peor en el grupo tratado con Eritromicina 2% + Bifonazol 1%.¹⁵

Para esta comparación tampoco fueron realizados metaanálisis debido a la presencia de heterogeneidad clínica y / o metodológica entre los estudios. En los

tres estudios se usaron diferentes escalas para evaluar las lesiones de Acné, pero además usaron diferentes agentes antimicóticos. En el estudio de Sagi et al.¹⁵ como agente antimicótico se usó el Bifonazol, Flagothier et al.⁵⁵ usó miconazol y solo hizo seguimiento por un día, Fatemi et al.⁵⁴ usó miconazol con seguimiento mensual.

(c) Ketoconazol 2% versus placebo

Dos estudios demostraron la eficacia de la aplicación tópica de Ketoconazol 2% para el tratamiento del Acné Vulgaris.^{56,70} Debido a que ambos estudios mostraron ser clínica y metodológicamente homogéneos, fueron conducidos metaanálisis para calcular el efecto sumario de la frecuencia de casos que redujeron su score de Acné en por lo menos un punto (para el Acné facial - AFAST-F y Acné submandibular – AFAST-S) y la tasa de éxito (frecuencia de casos que alcanzaron un escore AFAST de 0 o 1).

Desenlace 1: Mejoría del Acné Facial: Frecuencia de casos que redujeron score de Acné facial (AFAST-F) en por lo menos un punto.

Los resultados de la comparación del uso de Ketoconazol 2% versus placebo después de ocho semanas de uso se presentan en la figura 3. Al evaluar el gráfico resumen del meta análisis para este desenlace, se observa una tendencia de ambos estudios a favor del ketoconazol 2%, pues tanto el estimado puntual del riesgo relativo de cada estudio y sus intervalos de confianza al 95% superan el margen de no efecto. No se evidencia inconsistencia entre los estudios pues no hay heterogeneidad ($i^2 = 0$)

Al evaluar el intervalo de confianza del efecto relativo combinado de ambos estudios se observa que supera el umbral de precisión (RR de 0.75 a 1.25; se extiende el margen de precisión del $RR \pm 0.25$). El estimado absoluto del efecto combinado mediante la diferencia del riesgo se calcula en 308 pacientes adicionales por 1000 pacientes (Tabla 3). Esto corresponde a un efecto moderado de acuerdo a la Tabla 4. A pesar del número reducido de estudios, el tamaño de población estudiada, es mayor que el tamaño óptimo de información (OIS =60) por lo que se considera que el resultado combinado de estos estudios es preciso. Por los sesgos en el diseño de los estudios incluidos en el análisis y el alto riesgo de sesgo de publicación, se considera que la certeza de la evidencia es baja.

El ketoconazol al 2% pueden presentar un incremento de pacientes que reducen score de Acné Facial (AFAST-F) en por lo menos un punto en comparación con placebo, (RR 3,62; IC del 95 %: 1,60 a 8,19; diferencia de riesgo: 308 más por cada 1000 participantes; IC del 95 %: 71 más a 846 más; $I^2 = 0\%$; 2 estudios, 102 participantes; evidencia de certeza baja; Figura 3; Tabla 3).

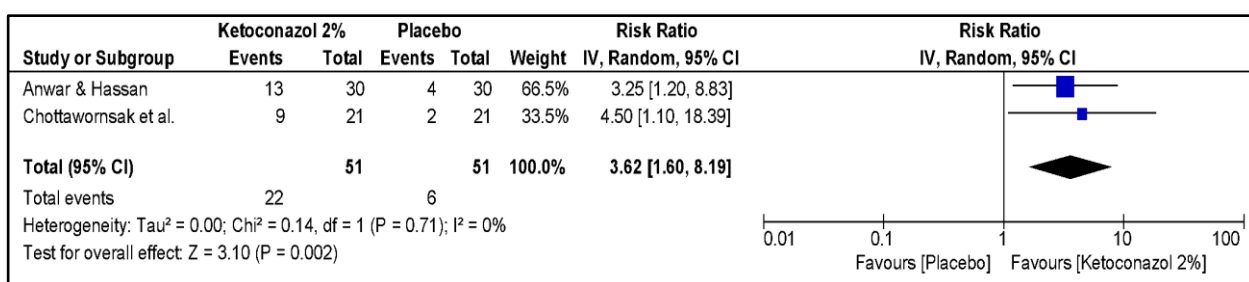


Figura 3. Efecto de Ketoconazol 2% sobre la frecuencia de casos que redujeron su escore de Acné facial (AFAST-F) en por lo menos un punto.

Desenlace 2: Acné tratado exitosamente: Frecuencia de casos que alcanzaron score de Acné facial (AFAST) de 0 a 1.

Los resultados de la comparación del uso de Ketoconazol 2% versus placebo después de ocho semanas de uso se presentan en la figura 4. Al evaluar el gráfico resumen del meta análisis para este desenlace, se observa una tendencia de ambos estudios a favor del ketoconazol 2%, pues tanto el estimado puntual del riesgo relativo de cada estudio y sus intervalos de confianza al 95% superan el margen de no efecto. No se evidencia inconsistencia entre los estudios pues no hay heterogeneidad ($i^2 = 0$)

Al evaluar el intervalo de confianza del efecto relativo (RR 2.93; IC 95% 1.45 a 5.91), se observa que este presenta una gran amplitud, superando los márgenes de precisión clínica recomendados (± 0.25 respecto al RR). Esta variabilidad sugiere imprecisión en la magnitud exacta del efecto, a pesar de su significancia estadística. El estimado absoluto del efecto combinado mediante la diferencia del riesgo se calcula en 303 pacientes adicionales por 1000 pacientes (Tabla 3). Esto corresponde a un efecto moderado de acuerdo a la Tabla 4. A pesar del número reducido de estudios, el tamaño de población estudiada, es mayor que el tamaño óptimo de información (OIS =60) por lo que se considera que el resultado combinado de estos estudios es preciso. Por los sesgos en el diseño de los estudios incluidos en el análisis y el alto riesgo de sesgo de publicación, se considera que la certeza de la evidencia es baja.

El ketoconazol al 2% puede presentar un incremento de pacientes que reducen score de Acné global a score 0 -1 en comparación con placebo, (RR 2.93; IC del 95 %: 1,45 a 5,91; diferencia de riesgo: 303 más por cada 1000 participantes;

IC del 95 %: 71 más a 770 más; $I^2 = 0\%$; 2 estudios, 101 participantes; evidencia de certeza baja; Figura 4; Tabla 3).

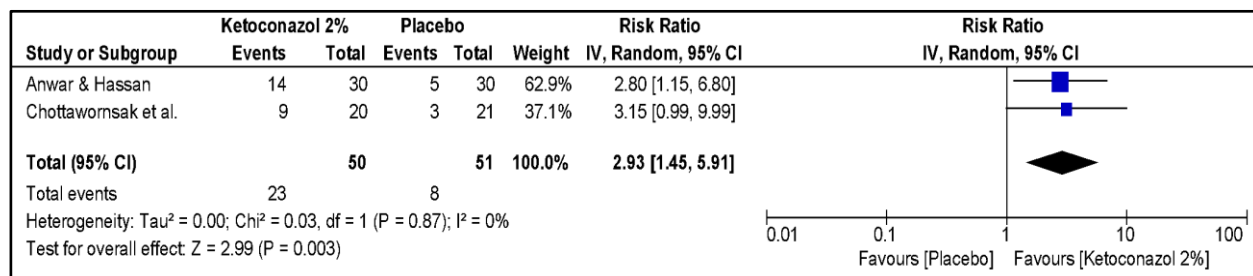


Figura 4. Efecto de Ketoconazol 2% sobre la frecuencia de casos que alcanzaron un score AFAST de 0 o 1.

Desenlace 3: Mejoría del Acné Submandibular: Frecuencia de casos que redujeron score de Acné Submandibular (AFAST-S) en por lo menos un punto.

Los resultados de la comparación del uso de Ketoconazol 2% versus placebo después de ocho semanas de uso se presentan en la figura 5. Al evaluar el gráfico resumen del meta análisis para este desenlace, se observa una ligera tendencia de ambos estudios a favor del ketoconazol 2%. No se evidencia inconsistencia entre los estudios pues no hay heterogeneidad ($i^2 = 0$)

El análisis del efecto relativo combinado mostró un RR de 1.29 (IC 95% 0.74 a 2.25). Al evaluar este intervalo, se observa que supera el umbral de precisión clínica (RR 0.75 a 1.25), lo que indica una alta imprecisión en el estimador. Esto se ve respaldado por el test de efecto global, el cual no fue estadísticamente significativo ($Z = 0.89$; $p = 0.37$), sugiriendo que el efecto observado podría deberse al azar.

El estimado absoluto del efecto combinado mediante la diferencia del riesgo se calcula en 85 pacientes adicionales por 1000 pacientes (Tabla 3). Aun así, esto corresponde a un efecto pequeño pero importante, de acuerdo a la Tabla 4, se hace esta consideración puesto que el Acné submandibular es más complicado de remitir. A pesar del número reducido de estudios, el tamaño de población estudiada, es mayor que el tamaño óptimo de información (OIS =60) por lo que se considera que el resultado combinado de estos estudios es preciso. Por los sesgos en el diseño de los estudios incluidos en el análisis, el alto riesgo de sesgo de publicación, y el rango del intervalo de confianza, se considera que la certeza de la evidencia es muy baja.

El ketoconazol al 2% puede presentar ligeras mejoras en el Acné submandibular (AFAST-S) en comparación con placebo, (RR 1.29; IC del 95 %: 0.74 a 2.25; diferencia de riesgo: 85 más por cada 1000 participantes; IC del 95 %: de 76 menos a 368 más; $I^2 = 0\%$; 2 estudios, 101 participantes; evidencia de certeza muy baja; Figura 5; Tabla 3).

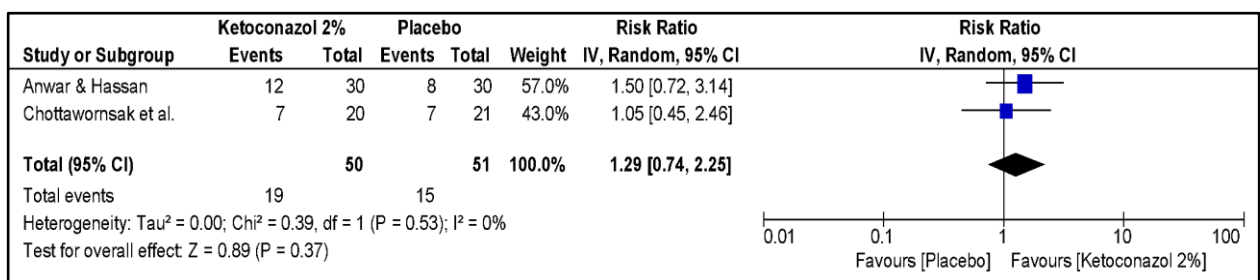


Figura 5. Efecto de Ketoconazol 2% sobre la frecuencia de casos que redujeron su escore de Acné submandibular (AFAST-S) en por lo menos un punto.

Tabla 3. Evaluación de la certeza de la evidencia

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	KETOCONAZOL	PLACEBO	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Frecuencia de casos con mejora de Acné facial: Frecuencia de casos que redujeron score de Acné facial (AFAST-F) en por lo menos un punto.												
2 (estudios 56,70)	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio ^b	no es serio ^c	no es serio ^d	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación ^e	22/51 (43.1%)	6/51 (11.8%)	RR 3.62 (1.60 a 8.19)	308 más por 1,000 (de 71 más a 846 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b,c,d,e}	CRÍTICO
Frecuencia de casos de Acné tratados exitosamente: Frecuencia de casos que alcanzaron score de Acné facial (AFAST) de 0 a 1.												
2 (estudios 56,70)	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio ^b	no es serio ^c	no es serio ^d	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación ^e	23/50 (46.0%)	8/51 (15.7%)	RR 2.93 (1.45 a 5.91)	303 más por 1,000 (de 71 más a 770 más)	⊕⊕○○ Baja ^{a,b,c,d,e}	IMPORTANTE
Frecuencia de casos con mejora de Acné submandibular: Frecuencia de casos que redujeron score de Acné Submandibular (AFAST-S) en por lo menos un punto.												
2 (estudios 56,70)	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio ^b	no es serio ^c	muy serio ^f	se sospecha fuertemente de sesgo de publicación ^e	19/50 (38.0%)	15/51 (29.4%)	RR 1.29 (0.74 a 2.25)	85 más por 1,000 (de 76 menos a 368 más)	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c,e,f}	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo

a. Datos provenientes de estudios con algunas limitaciones metodológicas. Análisis en Rob2 resultó en riesgo moderado, principalmente por sesgos asociados al proceso de aleatorización.

b. El efecto combinado de los estudios no muestra heterogeneidad ($i^2=0$)

c. Los estudios responden directamente a la pregunta PICO

d. A pesar que el Intervalo de Confianza es muy amplio. El RR no pasa por la unidad y supera el umbral de no precisión.

El tamaño de la población supera el OIS=60. Usando la siguiente página para el cálculo: <https://www.openepi.com/SampleSize/SSCohort.htm>).

e. Con dos estudios es muy alto el riesgo de sesgo de publicación

f. No llega al tamaño óptimo de información (950)

Presentación de resultados según el tamaño del efecto

Presentamos nuestra clasificación el tamaño del efecto en la tabla 4, basándonos en los resultados del estudio de Gerlinger⁹⁰, donde establece que un margen de diferencia entre 10% y 15% (o su equivalente en conteo) es el umbral de relevancia clínica.

Tabla 4. Clasificación del tamaño del efecto de los resultados

Desenlace	Estimación del Tamaño del Efecto			
	Umbrales de efecto de Diferencia de Riesgo			
	Gran efecto	Efecto moderado	Efecto pequeño pero importante	Efecto trivial, no importante o no efecto
Mejoría del Acné facial	> 500 por 1000 pacientes	151 a 500 por 1,000 pacientes	100 a 150 por 1,000 pacientes	< 100 por 1,000 pacientes
Acné tratado exitosamente	> 500 por 1000 pacientes	151 a 500 por 1,000 pacientes	100 a 150 por 1,000 pacientes	< 100 por 1,000 pacientes
Mejoría del Acné submandibular	> 200 por 1000 pacientes	101 a 200 por 1,000 pacientes	50 a 100 por 1,000 pacientes	< 50 por 1,000 pacientes

3.3 DISCUSIÓN

La presencia de *Malassezia spp.*, un género de levaduras lipofílicas, ha sido constantemente detectada no solo como un componente habitual del microbioma cutáneo sano, sino también, y de manera significativa, en individuos que padecen acné.^{6,71-74}; Esta observación sugeriría un papel potencialmente importante de este hongo en la patogénesis de la enfermedad. De manera aún más reveladora, un estudio meticuloso ha puesto de manifiesto la presencia inequívoca de hifas, la forma filamentosa de los hongos, en los exámenes microscópicos realizados a la totalidad de los pacientes diagnosticados con Acné Vulgar.⁷⁵; este hallazgo subraya la posible implicación activa de *Malassezia spp.* en sus dos estados en la manifestación clínica del acné.

Ha pasado más de un siglo que la comunidad científica sigue atribuyendo el origen del acné predominantemente a factores bacterianos, poniendo el foco en especies como *Cutibacterium acnes*. Sin embargo, debido a la no resolución completa del cuadro ni contar con terapias específicas, consideramos que es imperativo replantear esta perspectiva y otorgar una mayor relevancia al componente fúngico dentro del microbioma cutáneo. La hipótesis que planteamos es que *Malassezia spp.*, bajo ciertas circunstancias, puede pasar a disbiosis, es decir un desequilibrio en la composición, función o ubicación en el microbioma dentro del infundíbulo, desencadenando una reacción de rechazo mediante las respuestas inmunológicas primaria o adquirida iniciando la formación del micro comedón o exacerbando el acné. Esta disbiosis podría ser originada por diversos factores, siendo uno de las más plausibles la oclusión de los folículos pilosebáceos, ya sea por productos

cosméticos, sudor o sebo excesivo y crearía un microambiente propiciando el inicio de la formación del micro comedón para la proliferación progresiva de *Malassezia spp.*, alterando así el equilibrio microbiano y contribuyendo a la inflamación y las lesiones características del acné.

El protocolo de tratamiento inicial para casos de acné leve a moderado se centra en la aplicación tópica de Peróxido de Benzoilo y/o Adapaleno. Estos agentes, conocidos por sus propiedades queratolíticas y antimicrobianas, respectivamente, constituyen la piedra angular de la terapia, extendiéndose incluso a la fase de mantenimiento para prevenir futuras erupciones ⁷⁶ ; El Peróxido de Benzoilo actúa liberando oxígeno que elimina las bacterias *Cutibacterium acnes*, mientras que el Adapaleno, un retinoide, regula la renovación celular y reduce la inflamación.

No obstante, la eficacia de esta terapia de primera línea no es universal, y muchos pacientes experimentan una respuesta subóptima pues a mediano plazo vuelven. Esta limitación ha impulsado la investigación y el desarrollo de esquemas de tratamiento alternativos, algunos de los cuales incorporan el uso de antibióticos.⁷⁷ La adición de antibióticos, ya sean tópicos u orales, busca combatir la proliferación bacteriana y reducir la inflamación, especialmente en casos de acné inflamatorio con pústulas y pápulas. Sin embargo, la creciente preocupación por la resistencia antibiótica ha llevado a un uso más prudente de estos fármacos, priorizando terapias combinadas que minimicen su uso prolongado.⁷⁸ además, se exploran otras opciones terapéuticas, como los retinoides orales (isotretinoína) para casos severos, terapias hormonales para mujeres con acné relacionado con desequilibrios hormonales, y procedimientos dermatológicos como la terapia con luz y los

peelings químicos. La elección del tratamiento óptimo debe ser personalizada, considerando la gravedad del acné, el tipo de piel del paciente, su historial médico y la respuesta a terapias previas.

De los profesionales de la salud que más recetan antibióticos son los médicos y dentro de ellos, los dermatólogos son los que más indican antibióticos y generalmente se realiza esta prescripción para el tratamiento del Acné.⁸³ La creciente preocupación por la aparición de resistencia antibiótica ante el tratamiento del acné con antibióticos, tanto tópicos como orales,⁷⁸ nos impulsa a reconsiderar y diversificar los esquemas de tratamiento. Esta resistencia no solo disminuye la eficacia de los antibióticos a largo plazo, sino que también contribuye al problema global de la resistencia antimicrobiana. En este contexto, la búsqueda de alternativas terapéuticas y la optimización de las estrategias existentes se han vuelto imperativas.

La revisión sistemática realizada por Corcan L. et al. en 2023, que analizó diversas guías clínicas, pone de manifiesto un consenso emergente en la práctica de la co-prescripción de tratamientos tópicos no antibióticos, como retinoides o peróxido de benzoilo, cuando se emplean antibióticos orales. Esta estrategia busca maximizar la eficacia del tratamiento y minimizar el riesgo de resistencia.

Sin embargo, la revisión también revela una notable falta de uniformidad en las guías clínicas en cuanto a las indicaciones precisas para iniciar el tratamiento antibiótico y la duración óptima del mismo. Esta variabilidad subraya la necesidad de una mayor investigación y consenso en la comunidad médica para establecer protocolos más claros y estandarizados.⁷⁹

En este sentido, es fundamental considerar los siguientes puntos: El primer punto

es el uso prudente de antibióticos, priorizando terapias combinadas que minimicen la exposición a antibióticos, reservar la prescripción de los mismos para casos de gravedad moderados a severos, y limitar la duración del tratamiento antibiótico mínimo; el segundo punto es buscar terapias alternativas, donde se mencionan retinoides, peróxido de benzoilo, ácido azelaico, procedimientos dermatológicos como terapia con luz y el peeling químico, incluso productos que contengan prebióticos y probióticos para mantener una microbiota cutánea sana; el tercer punto es individualizar el tratamiento, adaptando el esquema terapéutico a las características específicas de cada paciente, incluyendo la gravedad del acné, el tipo de piel y el historial médico, teniendo en cuenta que el microbioma de cada persona es diferente, y que se debe tratar cada caso de manera individual.⁷⁹

Desde la década de los años ochenta, diversos investigadores han explorado el potencial de los antimicóticos como una alternativa o complemento en el tratamiento tópico del acné. Inicialmente, se planteó su uso en combinación con otros agentes terapéuticos,^{15,54,67-69} pero con el transcurrir del tiempo, se ha considerado su aplicación de forma individual obteniéndose resultados incluso más eficaces que con los tratamientos no antimicóticos.^{55,56,70} Esta evolución refleja una comprensión más profunda del papel que los hongos, en particular *Malassezia spp.*, puedan desempeñar en la patogénesis del acné.

En particular, los compuestos imidazólicos, como el ketoconazol y el miconazol, han recibido atención debido a sus múltiples mecanismos de acción. Además de su actividad antifúngica, se ha descrito que poseen propiedades anti androgénicas y

anti lipasa.⁷³ Estas propiedades son relevantes en el contexto del acné, ya que su actividad antifúngica combate la proliferación de *Malassezia spp.*, que puede contribuir a una respuesta inmunológica y posterior inflamación iniciando las lesiones del acné; su actividad anti androgénica reduce la producción de sebo al inhibir la acción de los andrógenos, hormonas que estimulan las glándulas sebáceas y; su actividad anti lipasa disminuye la producción de ácidos grasos libres, que pueden irritar la piel y contribuir a la formación de comedones.

Estos mecanismos de acción multifacéticos sugieren que los imidazólicos podrían ser beneficiosos en el tratamiento del acné, especialmente en casos donde se sospecha una implicación significativa de *Malassezia spp.* o en pacientes con hiperproducción de sebo.⁷³

Cabe resaltar los resultados obtenidos en el estudio de Flagothier et al. 2006, donde mediante un ensayo clínico busca demostrar el efecto tópico de una pasta antimicótica sobre las lesiones de Acné, específicamente lesiones papulares. En este estudio se realizó con una sola aplicación nocturna de esta pasta antimicótica que contenía Nitrato de Miconazol al 0.25% + Óxido de Zinc al 15% y al grupo de control se le aplicó solo pasta con Óxido de Zinc 15%. Se evaluaron los resultados sobre la reducción del Índice E (eritema), obteniendo resultados estadísticamente significativos en su reducción, la pasta con antimicótico. Resaltamos este estudio puesto que se obtienen resultados favorables en tan solo una aplicación tópica de la pasta con antimicótico. Además, en este estudio se utiliza Espectroscopía de reflectancia de banda estrecha, destacando la importancia del uso de este tipo de herramientas para un seguimiento más objetivo sobre los cambios en el Índice de

Eritema. Y para evidenciar el efecto real de la pasta antimicótica empleada, se le hizo seguimiento a las lesiones papulares por tres días consecutivos antes de la aplicación de las pastas, dejando en evidencia que no había resolución o mejora espontánea de éstas. En este estudio los resultados positivos para las pastas antimicóticas, son contundentes.⁵⁵

Nuestras observaciones de los resultados dan cuenta que las mejoras de las lesiones de Acné, se han dado incluso cuando el antimicótico es aplicado en forma no asociada, mostrando tasas de éxito de 45%.^{56,70} esto genera un interés significativo en su potencial terapéutico. Al comparar estos resultados con la revisión sistemática de Mavranzouli et al. 2022, donde las mejores opciones terapéuticas como el peeling químico, la terapia fotoquímica y el peróxido de benzoilo con lincosamida alcanzan tasas de éxito del 39%, 33% y 32% respectivamente, se evidencia una ventaja comparativa de los antimicóticos tópicos.⁸⁰ Sin embargo, se considera que estas tasas de éxito podrían ser aún más destacadas si se excluyera el propilenglicol como vehículo en grupo control, dado su conocida actividad antimicótica contra la tiña versicolor, lo que podría estar influyendo en los resultados observados.⁸¹ La utilización de antimicóticos en combinación con terapias tópicas como el peróxido de benzoilo o la eritromicina, ha mostrado tasas de éxito aún mayores, alcanzando el 49.4%¹⁵, 62.7%⁶⁸, 69%⁶⁹, 81.5%⁵⁴. Lo que sugiere un efecto sinérgico entre estos agentes. Esta evidencia respalda la hipótesis de que los antimicóticos, tanto en monoterapia como en terapias combinadas, representan una opción terapéutica acertada en el manejo del acné. Es crucial reconocer que la respuesta al tratamiento del acné varía entre

individuos, influenciada por factores como el tipo de piel, ubicación de las lesiones, la gravedad del acné, sexo y la presencia de comorbilidades. Por lo tanto, se requiere investigación adicional para identificar los subgrupos de pacientes que se benefician más de los antimicóticos, así como para optimizar las formulaciones y los esquemas de tratamiento, considerando la posible influencia del propilenglicol y explorando vehículos alternativos. La evidencia conjunta de estos hallazgos refuerza la necesidad de una evaluación más profunda del papel de los antimicóticos en el arsenal terapéutico contra el acné.

La revisión sistemática llevada a cabo por el investigador Stuart B et al. en 2021, que se enfocó en analizar ensayos clínicos aleatorizados de pacientes que padecían acné de grado leve a moderado, ofrece una perspectiva valiosa sobre la eficacia de diversos tratamientos tópicos. Los resultados fueron medidos a través de la "Patient Global Assessment of Improvement" (Evaluación Global del Paciente sobre la Mejora), revelaron que el Peróxido de Benzoilo, utilizado en monoterapia, alcanzó una tasa de efectividad del 35%. Este hallazgo, aunque significativo, pone de manifiesto las limitaciones de este agente cuando se emplea de forma aislada.⁷³

Sin embargo, este estudio también demostró que la eficacia del tratamiento puede incrementarse considerablemente al combinar el Peróxido de Benzoilo con otros agentes tópicos. Específicamente, la adición de Adapaleno a la terapia tópica elevó la tasa de mejora al 54%. Asimismo, la combinación de Peróxido de Benzoilo con clindamicina también mostró resultados positivos, alcanzando una tasa de efectividad del 49%. Es crucial destacar que todos estos esquemas de tratamiento fueron comparados con vehículos, lo que permite aislar el efecto terapéutico de los

agentes activos.⁷³

Estos hallazgos subrayan la importancia de las terapias combinadas en el tratamiento del acné leve a moderado. La adición de Adapaleno, un retinoide tópico, o clindamicina, un antibiótico, al Peróxido de Benzoilo, potencia la acción terapéutica, lo que se traduce en una mayor mejora de las lesiones de acné. Además, la creciente preocupación por la resistencia antibiótica insta a un uso prudente de la clindamicina, priorizando terapias combinadas que minimicen su uso prolongado. En conclusión, la revisión de Stuart B et al. 2021 proporciona evidencia sólida sobre la eficacia de diversas terapias tópicas para el acné leve a moderado, destacando el beneficio de las terapias combinadas y la necesidad de una individualización del tratamiento.

Al adentrarnos en la interpretación de los hallazgos derivados de nuestra revisión sistemática, es imperativo reconocer y abordar las limitaciones que podrían influir en la validez y aplicabilidad de nuestras conclusiones. Una de las restricciones primordiales reside en el hecho de que los estudios seleccionados para nuestro análisis exhiben un riesgo de sesgo que oscila entre moderado y alto. Esta variabilidad en la calidad metodológica de los estudios primarios plantea interrogantes sobre la confiabilidad de los resultados agregados y subraya la necesidad de una interpretación cautelosa. El riesgo de sesgo, inherente a la naturaleza de los estudios clínicos, puede manifestarse a través de diversas fuentes, incluyendo la selección no aleatoria de participantes, la falta de cegamiento adecuado, o la presencia de sesgos de publicación.

Adicionalmente, la certeza de la evidencia, particularmente en lo que respecta a

los estudios que evalúan el antimicótico en terapia individual, se clasifica como baja. Esta limitación implica que la confianza en la estimación del efecto terapéutico del antimicótico es limitada, y que los resultados podrían ser susceptibles a cambios significativos con la incorporación de nueva evidencia. La baja certeza de la evidencia puede atribuirse a la heterogeneidad de los estudios incluidos, la imprecisión de las estimaciones del efecto, y la posible presencia de sesgos no detectados.

Estas limitaciones, en conjunto, nos instan a interpretar los resultados de nuestra revisión sistemática con la debida prudencia. Si bien los hallazgos pueden proporcionar información valiosa sobre la eficacia de los tratamientos para el acné, es crucial reconocer que no deben considerarse como evidencia definitiva. La necesidad de realizar estudios clínicos de mayor calidad metodológica, con menor riesgo de sesgo y mayor certeza de la evidencia, se vuelve evidente. Solo a través de la investigación rigurosa y la síntesis cuidadosa de la evidencia podremos avanzar en la comprensión y el tratamiento del acné.

Dada la complejidad inherente a la fisiopatología del acné, que aún no ha sido completamente elucidada, consideramos imperativo dirigir futuros esfuerzos de investigación hacia la realización de estudios más exhaustivos y detallados. En este sentido, proponemos la implementación de investigaciones que incorporen biopsias cutáneas, con el objetivo de visualizar y documentar la localización precisa de *Malassezia spp.* dentro del infundíbulo folicular. Esta aproximación permitiría obtener una comprensión más profunda del papel que este hongo desempeña en el desencadenamiento de la disbiosis, un desequilibrio microbiano que, a su vez,

desencadena una respuesta inmunitaria. Dicha respuesta inmunitaria, inicialmente manifestada como un cuadro subclínico que sería el inicio de la formación de micro comedones, puede evolucionar hacia la obstrucción folicular, un fenómeno que favorece la retención de sebo con posterior descomposición potenciado por el sudor retenido.

La acumulación de estas sustancias proporciona un microambiente propicio para la proliferación bacteriana, lo que conduce a la inflamación y la infección progresiva, características distintivas de las lesiones de acné. Por lo tanto, la identificación precisa de la secuencia de eventos que conducen a la formación de lesiones de acné es crucial para el desarrollo de estrategias terapéuticas más efectivas.

Además de los estudios fisiopatológicos, recomendamos encarecidamente la realización de ensayos clínicos controlados y aleatorizados que evalúen la eficacia de nuevas intervenciones terapéuticas dirigidas a abordar el papel de *Malassezia spp.* en el acné. Estos ensayos clínicos deben diseñarse con rigurosidad metodológica, incorporando grupos de control adecuados y utilizando medidas de resultado estandarizadas. La realización de este tipo de estudios nos permitirá obtener evidencia sólida sobre la eficacia y seguridad de los nuevos enfoques terapéuticos, lo que contribuirá a mejorar el manejo clínico del acné.

Uno de los desafíos significativos en el manejo clínico del acné radica en la posibilidad de realizar un diagnóstico erróneo. Dado que el Acné Vulgar se diagnostica principalmente a través de la evaluación clínica, existe el riesgo de confundirlo con la Foliculitis Pitirospórica. Esta confusión puede tener consecuencias importantes, ya que ambas entidades, aunque comparten similitudes

clínicas, presentan diferencias significativas en sus factores etiológicos, tal como se describe en la literatura científica.

Es importante destacar que, a pesar de sus diferencias, tanto el Acné Vulgar como la Foliculitis Pitirospórica comparten un factor etiológico común: la presencia de hongos del género *Malassezia*⁸². Esta superposición en la etiología micótica puede contribuir a la dificultad en la diferenciación clínica entre ambas entidades.

Ante este escenario, se torna imperativo mejorar las herramientas diagnósticas disponibles para el acné. La implementación de técnicas diagnósticas más precisas, como la microscopía o la dermatoscopia, podría facilitar la diferenciación entre el Acné Vulgar y la Foliculitis Pitirospórica. Además, se recomienda encarecidamente la unificación de criterios para la clasificación de la severidad del acné. La adopción de criterios estandarizados permitiría una evaluación más objetiva y reproducible de la gravedad del acné, lo que a su vez facilitaría la selección del tratamiento más adecuado para cada paciente.⁷⁹

La mejora en la precisión diagnóstica y la estandarización de la clasificación de la severidad del acné son pasos cruciales para optimizar el manejo clínico de esta afección y garantizar que los pacientes reciban el tratamiento más efectivo y personalizado.⁷⁹

Es fundamental reconocer que la evidencia disponible hasta el momento se basa en estudios con limitaciones metodológicas. La necesidad de realizar estudios y ensayos clínicos de alta calidad, que incorporen terapias antimicóticas tópicos para el acné, se torna evidente. Estos estudios deben diseñarse con rigurosidad científica,

incluyendo grupos de control adecuados, medidas de resultado estandarizadas y un seguimiento a largo plazo de los pacientes.

La realización de investigaciones futuras permitirá confirmar la eficacia de las terapias antimicóticas, identificar los subgrupos de pacientes que más se benefician de estos tratamientos, y optimizar las formulaciones y los esquemas terapéuticos.

Además, se requiere investigación adicional para dilucidar los mecanismos de acción exactos de los antimicóticos en el acné y para evaluar su seguridad a largo plazo.

IV. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos a lo largo de esta investigación revelan que el nivel de la evidencia disponible es de baja calidad, sin embargo, las terapias antimicóticas emergen como una opción terapéutica en el tratamiento del acné, demostrando tener un efecto moderado en la resolución del Acné.

El ketoconazol al 2% puede presentar un incremento de pacientes que reducen score de Acné Facial (AFAST-F) en por lo menos un punto en comparación con placebo.

El ketoconazol al 2% puede presentar un incremento de pacientes que reducen score de Acné global a score 0 -1 en comparación con placebo.

El ketoconazol al 2% puede presentar ligeras mejoras en el Acné submandibular (AFAST-S) en comparación con placebo.

V. REFERENCIAS

1. Zaenglein AL, Pathy AL, Schlosser BJ, Alikhan A, Baldwin HE, Berson DS, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2016 May;74(5):945-73.e33.
2. Purdy S, de Berker D. Acne vulgaris. *BMJ Clin Evid*. 2011 Jan 5;2011.
3. Bhate K, Willians HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2013;168:474–85.
4. Nguyen CM, Koo J, Cordoro KM. Psychodermatologic Effects of Atopic Dermatitis and Acne: A Review on Self-Esteem and Identity. *Pediatr Dermatol*. 2016 Mar-Apr;33(2):129-35.
5. Numata S, Akamatsu H, Akaza N, Yagami A, Nakata S, Matsunaga K. Analysis of facial skin-resident microbiota in Japanese acne patients. *Dermatology*. 2014;228(1):86-92.
6. Akaza N, Akamatsu H, Numata S, Yamada S, Yagami A, Nakata S, Matsunaga K. Microorganisms inhabiting follicular contents of facial acne are not only *Propionibacterium* but also *Malassezia* spp. *J Dermatol*. 2016 Aug;43(8):906-11.
7. Gómez G, Molina W. Tratamiento del acné. *Rev Médica Costa Rica Centroamérica*. 2012;LXIX(600):91-7.
8. Kaminsky A, Lago R. Tratamiento del acné. *Soc Argentina Dermatol*. 2004;X(3).
9. Walsh TR, Efthimiou J, Dréno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. *Lancet Infect Dis*. 2016 Mar;16(3):e23-33.
10. 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 Apr;43(4):406-13.
11. Reynolds RV, Yeung H, Cheng CE, Cook-Bolden F, Desai SR, Druby KM, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2024 May;90(5):1006.e1-1006.e30.
12. Unno M, Cho O, Sugita T. Inhibition of *Propionibacterium acnes* lipase activity by the antifungal agent ketoconazole. *Microbiol Immunol*. 2017 Jan;61(1):42-4.
13. Sugita T, Miyamoto M, Tsuboi R, Takatori K, Ikeda R, Nishikawa A. In Vitro Activities of Azole Antifungal Agents against *Propionibacterium acnes* Isolated from Patients with Acne Vulgaris. *Biol Pharm Bull*. 2010;33(1):125-7.
14. Osmani RA, Aloorkar NH, Kulkarni AS. Novel Cream Containing Microsponges of Anti-Acne Agent: Formulation Development and Evaluation. *Curr Drug Deliv*. 2015;12(5):504-16.
15. Sagi E, Vardy D, Shemer A, Laver Z, Amichi B, Shiri J. Topical treatment of acne vulgaris with a combination of erythromycin 2% plus bifonazole 1% once daily compared to erythromycin 2% alone twice daily: a randomized, double blind, controlled, clinical study. *J Dermatol Treat*. 2000;11(4):247-51.

16. Whitney K, Ditre C. Management strategies for acne vulgaris. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2011;4:41-53.
17. Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A, Leyden JJ, et al. Review Management of Acné: a report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acné. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Jul;49(1 Suppl):S1-37.
18. Zoubulis C, Piquero-Martin J. Update Future of Systemic Acné Treatment. *Dermatology*. 2003;206(1):37-53.
19. Goulden V, Stables GI, Cunliffe W. Prevalence of facial acne in adults. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41(4):577-80.
20. Kaminsky A. Acné: Un enfoque global. 1st ed. Buenos Aires: Colegio Ibero Americano de Dermatoogía; 2007. Capítulo 2 Pag 13,26,30.
21. Toyoda M, Moroshashi M. Pathogenesis of Acne. *Med Electron Microsc*. 2001 Mar;34(1):59-40.
22. Mourelatos K, Eady E, Cunliffe W, Clark S, Cove J. Temporal changes in sebum excretion and propionibacterial colonization in preadolescent children with and without acne. *Br J Dermatol*. 2007;156:22-31.
23. Sociedad Argentina de Dermatología. Consenso sobre Acné 2005. [Internet]. 2005. Disponible en: [Coloque URL si la conoce].
24. Leeming J, Holland K, Cunliffe W. The pathological and ecological significance of microorganisms colonizing acne vulgaris comedones. *J Med Microbiol*. 1985;20:11-6.
25. Holland D, Jeremy A. The role of inflammation in the pathogenesis of acne and acne scarring. *Semin Cutan Med Surg*. 2005;24:79-83.
26. Zouboulis C. Acné and sebaceous gland function. *Clin Dermatol*. 2004;22(5):360-6.
27. Zouboulis C, Bohn M. Neuroendocrine regulation of sebocytes a pathogenetic link between stress and acne. *Exp Dermatol*. 2004;13 Suppl 4:s31-s35.
28. Burkhart C, Burkhart C. 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(4):722-4.
29. Jhon J, Russell. Topical Therapy of Acné. *Am Fam Physician*. 2000;61(2):357-65.
30. Schimidt N, Gans EH. Clindamycin 1.2% Tretinoin 0.025% gel versus Clindamycin gel treatment in Acne patients. A focus on Fitzpatrick skin types. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2011;4(6):31-40.
31. O'brien SC, Lewis Jb, Cunliffe WJ. The leeds revised acne grading system. *J Dermatol Treat*. 1998;9(4):215-20.
32. Huber HP, Nook T. Proof of the effectiveness of a clotrimazole cream paste in acne vulgaris. *Z Hautkr*. 1986;61(5):320-2.
33. Vidal-Puig AJ, Muñoz-Torres M, Jódar-Gimeno E, García-Calvente CJ, Lardelli P, Ruiz-Requena ME, et al. Ketoconazole therapy: hormonal and clinical effects in non-tumoral hyperandrogenism. *Eur J Endocrinol*. 1994;130(4):333-8.
34. Eady E, Gloor M, Leyden J. Propionibacterium acnes resistance: a worldwide problema. *Dermatology*. 2003;206(1):54-6.

35. Herane M. Actualización terapeutica en acne vulgaris. *Dermatol Pediatr Lat.* 2005;3(1):5-19.
36. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions.* Version 6.4 (Updated August 2023). Cochrane; 2023. Available from: www.training.cochrane.org/handbook.
37. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Updating guidance for reporting systematic reviews: Development of the PRISMA 2020 statement. *J Clin Epidemiol.* 2021;134:103-12.
38. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:1-56.
39. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, O'connell D, Tabor K, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:401–6.
40. Urbanowski S, Boguszynska-Gornicka H, Gwlezdziński Z. An open clinical pilot study of the efficacy and tolerability of Nizoral shampoo in the topical therapy of acne vulgaris. *Przegl Dermatol.* 1996;83:567-72.
41. Priano L, Borghi S, Isola V, Grazioli I. Topical spironolactone 5% versus benzoylperoxide 5%+ miconazole 2% in the therapy of acne: double-blind, controlled study to evaluate the efficacy and the eventual systemic absorption. *Giorn Ital Dermatol Venereol.* 1993;128:XXVII-XXVII.
42. Management of common skin infections. *Br Med J.* 1968;3(5621):787-9.
43. Singh N, Singh A, Pandey K, Mishra N, Soni V. Current insights for the management of acne in the modern era. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov.* 2020;15(1):3-29.
44. Veraldi A. Isoconazole nitrate: A unique broad-spectrum antimicrobial azole effective in the treatment of dermatomycoses, both as monotherapy and in combination with corticosteroids. *Mycoses.* 2013;56 Suppl 1:3-15.
45. Chottwornsak N, Kumtornrut C, Asawanonda P. The effect and safety of ketoconazole cream in Thai females with mild post adolescent acne. *J Dermatol Nurses Assoc.* 2020;12(2).
46. De Pedrini P, Rapisarda R, Spanò G. The effect of ketoconazole on sebum secretion in patients suffering from acne and seborrhoea. *Int J Tissue React.* 1988;10(2):111-3.
47. Jacinto-Jamora S, Tamesis J, Katigbak ML. *Pityrosporum* folliculitis in the Philippines: diagnosis, prevalence, and management. *J Am Acad Dermatol.* 1991;24(5 Pt 1):693-6.
48. Petit L, Piérard-Franchimont C, Uhoda E, Cauwenbergh G, Piérard GE. Coping with mild inflammatory catamenial acne: a clinical and bioinstrumental split-face assessment. *Skin Res Technol.* 2004;10(4):278-82.
49. Prindaville B, Belazarian L, Levin NA, Miller R, O'brien SC. *Pityrosporum* folliculitis: A retrospective review of 110 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2018;78(3):511-4.

50. Pürnak S, Durdu M, Tekindal MA, Özer T. The Prevalence of *Malassezia* Folliculitis in Patients with Papulopustular/Comedonal Acne, and Their Response to Antifungal Treatment. *Skinmed*. 2018;16(2):99-104.
51. Yu HJ, Lee SK, Son SJ, Kim SH, Lee YS. Steroid acne vs. *Pityrosporum* folliculitis: the incidence of *Pityrosporum ovale* and the effect of antifungal drugs in steroid acne. *Int J Dermatol*. 1998;37(10):772-7.
52. Puviani M, Campione E, Offidani AM, Pescitelli L, Lotti T. Effects of a cream containing 5% hyaluronic acid mixed with a bacterial-wall-derived glycoprotein, glycyrrhetic acid, piroctone olamine and climbazole on signs, symptoms and skin bacterial microbiota in subjects with seborrheic dermatitis of the face. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2019;12:285-93.
53. Umin. Clinical trial on the usefulness and the safety of imidazole antifungal topical agent; ketoconazole cream for acne vulgaris. [Internet]. [citado 2025 Nov 9]. Disponible en: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/icdr/ctr_view.cgi?recptno=R000023639
54. Fatemi F, Najafian J, Nasab SS, Karami F, Ahmadi S, Zohrei E. Treatment of acne vulgaris using the combination of topical erythromycin and Miconazole. *J Skin Stem Cell*. 2014;1(3).
55. Flagothier C, Vroome V, Borgers M, Wang X, Cauwenbergh G, Piérard GE. Effect of a single overnight topical application of miconazole nitrate paste on acne papules. *Int J Dermatol*. 2006;45:316-9.
56. Chottawornsak N, Chongpison Y, Asawanonda P, Matana A, Anusorn A, Tichy L, et al. Topical 2% ketoconazole cream monotherapy significantly improves adult female acne: A double-blind, randomized placebo-controlled trial. *J Dermatol*. 2019;46(12):1184-9.
57. Spagnoli U, Sirna R, Amerighi F. [Experience with a new combined preparation (benzoylperoxide plus miconazole nitrate) in the topical therapy of acne]. *G Ital Dermatol Venereol*. 1983;118(5):XLVII-L.
58. Fanta D, Scholz N. [Miconazole-benzoyl peroxide: a new combination for extending the topical therapy of acne]. *Z Hautkr*. 1984;59(13):873-81.
59. Gasca JM, Yuste JLC, Hernández MS. [Trial of a retinoic acid-miconazole combination in the treatment of superficial acne]. *Actas Dermosifiliogr*. 1980;71(11-12):471-80.
60. Hagemann L, Stettendorf S. The use of antifungal azole derivatives in inflammatory skin disorders. *J Geriatr Dermatol*. 1993;1:28-37.
61. Cunliffe WJ, Gould D. Miconazole cream in the treatment of acne vulgaris. An open pilot study. *Br J Clin Pract*. 1978;32:15-8.
62. Moseng GK, Laastad O, Midelfart K, Sönsteby H. [Treatment of acne vulgaris. Double-blind study of a combination of 5% benzoyl peroxide/2% miconazole (Acnidazil) and tretinoin 0.05%]. *Z Hautkr*. 1984;59(13):882-7.
63. Reinel D, Beierdörffer H. [A new drug combination for the topical treatment of acne. Miconazole 2% + benzoyl peroxide 5% versus benzoyl peroxide 5%--a double-blind study]. *Z Hautkr*. 1985;60(8):648-50.
64. Van Cutsem J, Van Gerven F, Cauwenbergh G, Janssen PA. The antiinflammatory effects of ketoconazole. A comparative study with hydrocortisone acetate in a model using living and killed *Staphylococcus*

- aureus on the skin of guinea-pigs. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25(2 Pt 1):257-61.
65. Ozolins M, Eady EA, Avery A, Cunliffe WJ, Goulden V. Randomised controlled multiple treatment comparison to provide a cost-effectiveness rationale for the selection of antimicrobial therapy in acne. *Health Technol Assess*. 2005;9(1):iii-212.
 66. Van Neste A, Tennstedt D, Decroix J. Imidazoles and benzoyl pero comparative trial of two treatment schedules. *Dermat* 1986;172(2):108-12.
 67. Degreef H, Vanden Bussche G. Double-blind evaluation of a miconazole - benzoyl peroxide combination for the topical treatment of acne vulgaris. *Dermatologica*. 1982;164(3):201-8.
 68. Flückiger R, Furrer HJ, Ruffli T. Efficacy and tolerance of a miconazole-benzoyl peroxide cream combination versus a benzoyl peroxide gel in the topical treatment of acne vulgaris. *Dermatologica*. 1988;177(2):109-14.
 69. Mesquita-Guimarães J, Ramos S, Tavares MR, Silva ML. A double-blind clinical trial with a lotion containing 5% benzoyl peroxide and 2% miconazole in patients with acne vulgaris. *Clin Exp Dermatol*. 1989;14(5):357-60.
 70. Anwar A, Hassan SK. Two Percentage of Ketoconazole Cream for the Treatment of Adult Female Acne: A Placebo-Controlled Trial. *Cureus*. 2020;12(11):e11581.
 71. Xu H, Li H. Acne, the Skin Microbiome, and Antibiotic Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2019 Jun;20(3):335-44.
 72. Grice EA, Segre JA. The skin microbiome. *Nat Rev Microbiol*. 2011;9:244.
 73. Gang HU, Wei YP, Feng J. Malassezia infection: Is there any chance or necessity in refractory acne? *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(5):628-32.
 74. Gao Z, Perez-Perez GI, Chen Y, Blaser MJ. Quantitation of major human cutaneous bacterial and fungal populations. *J Clin Microbiol*. 2010;48(10):3575-81.
 75. Özel Şahin G, Toka Özer T, Durmaz S. Investigation of fungus at stratum corneum of patients with acne vulgaris. *Microb Pathog*. 2023 Feb;175:105982.
 76. Stuart B, Maund E, Wilcox C, Sridharan K, Sivaramakrishnan G, Regas C, et al. Topical preparations for the treatment of mild-to-moderate acne vulgaris: systematic review and network meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2021 Sep;185(3):512-25.
 77. Reynolds RV, Yeung H, Cheng CE, Cook-Bolden F, Desai SR, Druby KM, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 2024 May;90(5):1006.e1-1006.e30.
 78. Walsh TR, Efthimiou J, Dréno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. *Lancet Infect Dis*. 2016 Mar;16(3):e23-33.
 79. Corcoran L, Muller I, Layton AM, Rucinski G, Venkatesh V, Sufray A, et al. Systematic review of clinical practice guidelines for acne vulgaris published between January 2017 and July 2021. *Skin Health Dis*. 2023 May 23;3(4):e240.

80. Mavranouzouli I, Daly CH, Welton NJ, Deshpande S, Berg L, Bromham N, et al. A systematic review and network meta-analysis of topical pharmacological, oral pharmacological, physical and combined treatments for acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 2022;187(5):639-49.
81. Faergemann J, Fredriksson T. Propylene glycol in the treatment of tinea versicolor. *Acta Derm Venereol*. 1980;60(1):92-3.
82. Paichitrojjana A, Chalermchai T. The prevalence, associated factors and clinical characterization of *Malassezia* folliculitis in patients clinically diagnosed with acne vulgaris. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022;2647-54.
83. Barbieri JS, Bhate K, Hartnett KP, Fleming-Dutra KE, Margolis DJ. Trends in Oral Antibiotic Prescription in Dermatology, 2008 to 2016. *JAMA Dermatol*. 2019 Mar 1;155(3):290-7.
84. Cunliffe WJ, Holland DB, Jeremy A. Comedone formation: etiology, clinical presentation, and treatment. *Clin Dermatol*. 2004;22(5):367-74.
85. Brook I, Frazier EH, Cox ME, Yeager JK. The aerobic and anaerobic microbiology of pustular acne lesions. *Anaerobe*. 1995;1(6):305-7.
86. Jappe UT. Pathological mechanisms of acne with special emphasis on *Propionibacterium acnes* and related therapy. *Acta Derm Venereol*. 2003;83(4).
87. Lavker RM, Leyden JJ, McGinley KJ. The relationship between bacteria and the abnormal follicular keratinization in acne vulgaris. *J Invest Dermatol*. 1981;77(3):325-30.
88. Holland KT, Aldana O, Bojar RA, Cunliffe WJ, Eady EA, Holland DB, et al. *Propionibacterium acnes* and acne. *Dermatology*. 1998;196(1):67-8.
89. Burkhart CN, Burkhart CG. Microbiology's principle of biofilms as a major factor in the pathogenesis of acne vulgaris. *Int J Dermatol*. 2003;42(12):925-7.
90. Gerlinger C, Schmelter T. Determining the non-inferiority margin for patient reported outcomes. *Pharm Stat*. 2011 Sep-Oct;10(5):410-3. doi: 10.1002/pst.507. Epub 2011 Sep 19. PMID: 21932298.