

# Trifaroteno

## en acné vulgar

▼Aklier®  
(Galderma)

Carlos Fernández Moriano

## Resumen

El **trifaroteno** es un nuevo derivado de retinóide de cuarta generación que actúa como un potente agonista del receptor y del ácido retinóico ( $RAR\gamma$ ), con una especificidad muy elevada y una afinidad 50 veces mayor que sobre  $RAR\alpha$  y 8 veces mayor que sobre  $RAR\beta$ ; no presenta, en cambio, actividad sobre receptores X de retinoides ( $RXR$ ). Así, puesto que los  $RAR\gamma$  son los receptores de retinoides más abundantes en la piel, trifaroteno será capaz de modular la expresión de genes diana implicados en el crecimiento y la diferenciación celular, la respuesta al estrés, cascadas antiinflamatorias y la apoptosis, entre otros procesos. Si bien el mecanismo exacto por el cual mejora el acné no se conoce completamente, el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento (por vía tópica en forma de crema) de acné vulgar en la cara, en el pecho y/o en la espalda en pacientes mayores de 12 años, en presencia de numerosos comedones, pápulas y pústulas.

Su eficacia y seguridad clínica han sido bien definidas en 2 ensayos pivotales de fase 3 de igual diseño, doble ciegos, de grupos paralelos y controlados por vehículo, que aleatorizaron un total de 2.420 pacientes de > 9 años de edad con acné facial y troncal moderado (grado 3). Con una aplicación tópica diaria durante 12 semanas, el fármaco demostró una superioridad significativa frente a la crema vehículo en pacientes de ≥ 12 años, evidenciada por tasas de éxito terapéutico del 29-42% en acné facial (vs. 19-26% con vehículo) y del 36-43% en acné troncal (vs. 25-30%). Además, la reducción de las lesiones inflamatorias (en un 54-66%) y no inflamatorias (en un 49-58%) en ambas localizaciones también fue significativamente superior al vehículo; el beneficio clínico era evidente incluso desde la primera-segunda semana de tratamiento. Un estudio adicional de un único brazo con datos de tratamiento durante 1 año en 342 pacientes confirmó los resultados de los estudios pivotales y el beneficio continuo del tratamiento con trifaroteno: las tasas de éxito aumentaban hasta el 65% para el acné en cara (desde el 27% a la semana 12) y hasta el 67% para el acné en tronco (desde el 39%), con una amplia proporción de pacientes (54%) que reportaban que el acné no afectaba a su calidad de vida.

Fernández Moriano C. Trifaroteno (Aklier®) en acné vulgar. Panorama Actual Med. 2020; 44(435): 792-802

Con respecto a la seguridad, su perfil toxicológico está en línea con el ya conocido para otros retinoides tópicos. Ha sido bien caracterizado y parece aceptable (tasas de discontinuación bajas, de < 2% a las 12 semanas) y clínicamente manejable con ajustes posológicos o el uso de hidratantes/limpiadores. El tratamiento con la crema de trifaroteno se asocia con la aparición signos y síntomas locales leves-moderados (eritema, descamación, sequedad y ardor/quemazón), de incidencia variable (10-30%) y transitorios; la tolerabilidad fue mejor en tronco que en cara. Las reacciones adversas más frecuentes son: irritación (7,5% vs. 0,3% con vehículo) y prurito en el lugar de aplicación (2,4% vs. 0,8%) y quemaduras solares (2,6% vs. 0,5%). Su escasa absorción sistémica y rápido metabolismo hepático hacen que carezca de eventos adversos sistémicos, permitiendo su uso en amplias áreas cutáneas del tronco. Pero se mantiene la contraindicación de su uso en embarazo por el riesgo de teratogenicidad.

En ausencia de comparaciones directas con otras alternativas de tratamiento tópico del acné en adolescentes y adultos y, en particular, frente a los otros retinoides disponibles desde hace décadas (tretinoína y adapaleno), resulta difícil su posicionamiento. Parece que trifaroteno podría situarse como una alternativa más en primera línea del tratamiento tópico del acné moderado, aportando un beneficio clínico similar o ligeramente superior a otros fármacos disponibles. Aunque no representa una innovación importante en términos mecanísticos, aporta como novedad respecto al resto de retinoides su selectividad por el receptor  $RAR\gamma$  cuya significación clínica no está del todo clara; su reducida afinidad sobre los  $RAR\beta$  dérmicos podría relacionarse con una menor incidencia de irritación cutánea, lo cual aún debe ser comprobado. Conviene subrayar que es la primera incorporación en las últimas dos décadas al grupo bien conocido de los retinoides y el primer fármaco que ha demostrado eficacia significativamente superior a placebo –en estudios bien diseñados– en acné del tronco, que hasta ahora representaba una necesidad médica no cubierta. No representa una cura del acné pero permite un buen control de los síntomas con una tolerabilidad aceptable.

# Aspectos fisiopatológicos

El **acné** es una enfermedad inflamatoria (dermatosis) de la piel de la cara y de la parte superior del tronco. Se caracteriza por la aparición de seborrea, comedones y lesiones inflamatorias tanto superficiales, pápulas y pustulas, como más profundas, nódulos y quistes, pudiendo dejar lesiones residuales como manchas y cicatrices. Se manifiesta en áreas de la piel ricas en folículos pilosebáceos, afectando sobre todo a la cara y, en menor grado, a los hombros, la parte superior del tórax y la espalda, principalmente en adolescentes.

Suele presentarse como un trastorno dermatológico leve, que generalmente no deja secuelas y que se controla o desaparece de manera espontánea. No obstante, la posibilidad real de desarrollar lesiones crónicas, inflamatorias e incluso cicatriciales en ciertas formas crónicas y agresivas, puede producir la aparición de trastornos psicológicos, de relación y de autoestima importantes.

Básicamente, se distinguen dos tipos de lesiones en el acné: inflamatorias y no inflamatorias. Entre las primeras, las **espinillas, comedones cerrados o microquistes** constituyen el elemento más característico (Figura 1), y lo que define al acné. Provienen del aumento del sustrato córneo del conducto pilosebáceo, lo que da lugar a una obstrucción del mismo. Se trata de una lesión levemente elevada, coronada por un *punto negro* de consistencia córnea, que al ser comprimido libera una masa pastosa y blanquecina, que es el sebo albergado en el folículo. Por presión de la masa retenida sobre la pared folicular, se produce la ruptura de la misma y la consiguiente invasión del material hacia la dermis, iniciándose el proceso inflamatorio,

que se traduce en la aparición de lesiones típicamente inflamatorias: **pápulas<sup>1</sup>, pustulas<sup>2</sup>, nódulos, quistes** (redondeados, formados a base de queratina) y, posteriormente, **cicatrices**. Estas últimas no siempre van ligadas a una manipulación de las lesiones ni tampoco a la gravedad del acné.

En cambio, los **comedones abiertos** no se encuentran siempre ni acostumbran a presentar cambios inflamatorios (salvo que se manipulen de forma inadecuada). Su aspecto es debido a la compactación de células foliculares en el ducto y a la oxidación del sebo y la melanina, no a la suciedad.

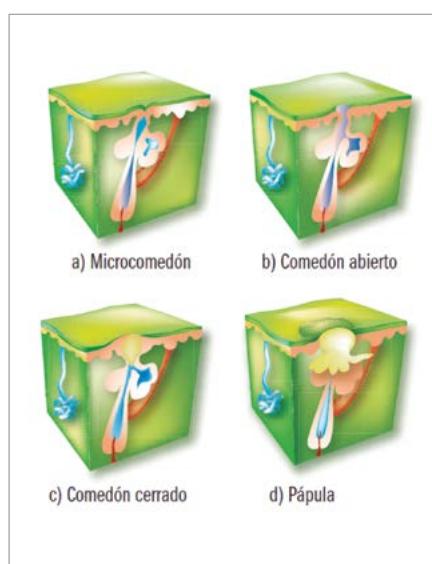
Los **nódulos** se encuentran en un plano más profundo de la piel y pueden ser fluctuantes cuando se palpan (son más palpables que visibles). Son lesiones infiltrativas que representan la inflamación de todo el folículo y la dermis circundante, recubierta por piel normal, que evoluciona lentamente hacia la inflamación y la resolución,

responsable de la mayoría de las cicatrices (que pueden ser de todo tipo: atróficas, irregulares o queloideas) e hiperpigmentación.

La presencia de unas u otras lesiones depende de la profundidad y de la intensidad de la reacción inflamatoria. Cuando ésta se produce con profundidad, el resultado es la aparición de pápulas profundas, nódulos o quistes, e incluso fistulas. En la evolución normal del proceso pueden aparecer máculas pigmentadas, que pueden persistir varios meses. Si el cuadro se desarrolla en el espesor de la dermis, aparecerán las cicatrices, deprimidas y de pequeño tamaño, o puede llegar configurar auténticos queloides, que pueden calcificarse (García et al., 2014).

Todas estas lesiones se pueden encontrar en el **acné vulgar** –también llamado polimorfo por este motivo– en diferente número, configurando variantes según el predominio de unas u otras. Así, en la forma clínica más abundante de la patología podemos diferenciar entre los siguientes tipos: i) acné vulgar comedoniano; ii) acné vulgar papulopustuloso (Figura 2); c) acné vulgar noduloquístico (Figura 3); y acné vulgar cicatricial. También se puede definir la forma clínica del

**Figura 1.** La lesión elemental del acné es el comedón, que no posee carácter inflamatorio y puede ser cerrado o abierto.



**Figura 2.** Acné vulgar papulopustuloso.



1 La **pápula** es una lesión evolutiva del comedón cerrado, en la que el comedón enrojece y aumenta de tamaño, quedando configurada una zona eritematosa, sobre-elevada, de tamaño oscilante entre 1 y 5 mm (pápula) y dolorosa. Esta lesión puede involucionar o dar lugar a una lesión pustulosa.

2 La **pustula** se define como una elevación de la piel de contenido purulento y profundidad variable, que se acompaña de escorzo y dolor. Son lesiones de contenido líquido, de color blanco, formadas por la acumulación de pus en la parte superior, que se resuelven en varios días sin cicatriz.

Figura 3. Acné vulgar noduloquístico.



acné teniendo en cuenta el mayor o el menor número de comedones frente a las lesiones inflamadas, llamándose en el primer caso acné no inflamatorio y, en el segundo, acné inflamatorio.

En cualquier caso, se distinguen grados progresivos, en función de la gravedad. Una de las **escalas** más empleadas para **valorar clínicamente la gravedad del acné** es la escala de Valoración Global del Investigador (IGA, por sus siglas en inglés) para la cara, y la Valoración Global por el Médico (PGA, por sus siglas en inglés) para el tronco; ambas determinan 5 grados (AEMPS, 2019):

- **Grado 0:** pre-acné. Piel limpia sin lesiones inflamatorias o no inflamatorias.
- **Grado 1:** leve. Unos cuantos comedones dispersos y unas cuantas pequeñas pápulas.
- **Grado 2:** medio. Fácilmente reconocible, con menos de la mitad de la superficie involucrada; algunos comedones y algunas pápulas y pustulas.
- **Grado 3:** moderado. Más de la mitad de la superficie afectada. Muchos comedones, pápulas y pustulas; puede haber algún nódulo presente.
- **Grado 4:** grave. Toda la superficie involucrada. Cubierta con comedones, numerosas pápulas y pustulas; puede haber algunos nódulos presentes.

Normalmente, un mismo enfermo puede presentar más de un tipo de

lesión, lo que hace que se establezca un cierto solapamiento entre los distintos grados.

Desde una perspectiva clínica, se han descrito otras formas de acné menos comunes:

- **Acné neonatal:** se caracteriza por la presencia de comedones cerrados en las mejillas, siendo infrecuentes las pápulas y pustulas. Suele aparecer en los primeros meses de vida y parece ser debido al paso transplacentario de andrógenos desde el organismo materno. No requiere ningún tratamiento.
- **Acné cosmético:** es una forma leve aunque persistente, que suele aparecer en mujeres de mediana edad. Es típica la presencia de comedones cerrados de escasa actividad inflamatoria. Suele ser debido a la aplicación de cremas con lanolina o manteca de cacao; con el ánimo de esconder el proceso, suelen usarse más cosméticos con estos ingredientes, lo que tiende a cronificar el cuadro.
- **Acné conglobata:** es una forma severa que suele afectar a los varones, en la que son característicos los comedones dobles o triples, los nódulos, los quistes y, en ocasiones, grandes abscesos fistulizados y muy exudativos; puede dejar como secuela importantes cicatrices queloides. Tiene un curso crónico y recidivante, que llega a afectar al tórax, la espalda, los hombros y, en ocasiones, las nalgas. El pioderma facial es una variante que suele aparecer en mujeres, con nódulos eritematosos en la cara, de inicio súbito, sin comedones. Se asocia con frecuencia a episodios de tensión emocional, pudiendo permanecer en actividad hasta 2 años.
- **Acné queloidiana:** se manifiesta en la nuca en varones y cursa con cicatrices queloides en esta región, como resultado de la inflamación crónica y recidivante.
- **Acné fulminans:** es la forma más infrecuente, quizás algo más común

en varones. Constituye una forma grave que tiende a formar úlceras y cicatrices, e incluso puede cursar con afectación del estado general del organismo, con fiebre, artralgias, leucocitosis y aumento de la velocidad de sedimentación sanguínea.

Hay también **reacciones acneiformes**, que recuerdan al acné pero que no tienen el mismo curso ni origen, ya que frecuentemente son debidas a estímulos irritantes sobre la piel. Este es el caso típico asociado al empleo de ciertos productos en la piel, tales como jabones, detergentes, filtros solares o cosméticos; a veces, pueden aparecer como manifestaciones cutáneas de enfermedades sistémicas, como, por ejemplo, el síndrome de Cushing, alteraciones adrenogenitales, casos de virilización, etc. Por otra parte, el **acné ocupacional** aparece por la acción de múltiples productos industriales, como los alquitranes de hulla y los hidrocarburos, entre otros. Dentro de este grupo están también los casos de acné producidos por estímulos mecánicos o que aparecen en zonas de roce o de presión, como en la barbilla de los violinistas.

En general, el sol tiende a mejorar el acné, independientemente del tipo, aunque existen formas raras que aparecen, se desarrollan o empeoran en verano o en primavera, desapareciendo en otoño; esos pacientes suelen presentar lesiones localizadas en las zonas expuestas al sol, como rostro, torso o espalda. En otras ocasiones, son los trastornos psiquiátricos los que llevan al sujeto a una permanente manipulación de las lesiones que hace imposible la total curación del cuadro; e incluso permite el desarrollo de grandes cicatrices.

En cuanto a su epidemiología, se trata de la patología **más frecuente de las que afectan a la piel**, ya que entre el 80% y el 90% de las personas la padece en mayor o menor grado a lo largo de su vida, suponiendo hasta el 25% de las consultas al dermatólogo. En Europa, se estima que hay aproximadamente 70 millones de afectados y se cree que afecta al 9,4% de la población

mundial. En España, la prevalencia del acné entre la población escolar de entre 12 y 18 años se estima en un 74% (esto es, casi 3 de cada 4 adolescentes), sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo, encontrándose la máxima prevalencia entre los 14 y los 16 años de edad. Se cree que en torno a la mitad de los pacientes con acné facial padece también manifestaciones en el tronco superior. La evolución del acné es, en general, de varios años de duración y puede dar lugar a una remisión espontánea. Aunque muchos pacientes mejoran sus lesiones alrededor de los 20 años, algunos presentan acné hasta la tercera o cuarta década de sus vidas (algunos estudios apuntan que hasta el 22% de las mujeres adultas lo padecen). No obstante, el pronóstico del acné es generalmente favorable.

Tiene una **etiopatogenia** compleja, en la que influyen la genética, alteraciones en la glándula sebácea, colonización por bacterias y los andrógenos. La teoría patogénica más aceptada considera el acné como un fenómeno secuencial, en el que los andrógenos inducen una producción de sebo (secreción lipídica) excesiva, que, junto a una anormal descamación -hipercornificación- del epitelio del folículo pilosebáceo, provoca obstrucción, circunstancia en la que se favorece la multiplicación bacteriana, especialmente del bacilo gram positivo y anaerobio *Propionibacterium acnes*, causante principal de la inflamación (dermatosis).

Los andrógenos (testosterona, androstenediona, dihidroepiandrosterona, etc.) se transforman en la piel en testosterona, que en las glándulas sebáceas, mediante la 5- $\alpha$ -reductasa, se transforma en dihidrotestosterona (DHT), más potente, que va a estimular la actividad metabólica y proliferativa de la glándula sebácea. También hormonas hipofisarias, como la ACTH y la TSH, tienen una influencia indirecta, al inducir la 5- $\alpha$ -reductasa. Las lipasas

bacterianas van a incrementar la presencia de ácidos grasos libres, irritantes para el folículo; y, junto con la actividad de proteasas y hialuronidasas, van a contribuir a modificar la queratinización del mismo, iniciando el desarrollo de la lesión característica del acné: el comedón. El *Propionibacterium* genera, además, sustancias quimiotácticas y análogos de mediadores inflamatorios que van a desencadenar el proceso. Se considera que el acné en cara y en tórax tienen una fisiopatología similar.

Más allá de la predisposición del sujeto, existen distintas sustancias que pueden favorecer su aparición. Así, se ha descrito la aparición de reacciones acneiformes tras el tratamiento con diversos fármacos, tanto de administración tópica como sistémica, tales como: tratamientos hormonales, antituberculosos, antiepilepticos, sales de litio, tratamientos inmunosupresores, corticoides<sup>3</sup>, y hasta la propia terapéutica antiacné.

## TRATAMIENTO

Los regímenes de **tratamiento** farmacológico deben iniciarse de manera temprana, especialmente para impedir la formación de cicatrices (que, en caso de producirse, también deben ser consideradas en el tratamiento). Está fundamentalmente encaminado a corregir los factores etiológicos que contribuyen a su desarrollo, regulando la secreción sebácea, evitando la obstrucción del folículo y la formación del comedón y disminuyendo la población bacteriana. Para ello se utilizan fármacos con una o varias actividades farmacológicas: antimicrobiana, queratolítica, antisborreica y antiinflamatoria. Se suele realizar un tratamiento continuado y escalonado, comenzando habitualmente con tratamientos tópicos. Debe evitarse la manipulación de las lesiones, no es necesario modificar los hábitos alimentarios (no hay

evidencias de que varíen la gravedad del proceso) y se debe aconsejar una higiene específica adecuada.

El **ácido azelaico**, disponible en crema al 20% o en gel al 15%, tiene propiedades antimicrobianas y comedolíticas. Además, es un inhibidor competitivo de la tirosinasa y disminuye de así la pigmentación; este efecto puede utilizarse en los pacientes con hiperpigmentación posinflamatoria. Por lo general, es bien tolerado, aunque puede producir una sensación de ardor transitoria, y es seguro durante el embarazo.

El **peróxido de benzoílo** es un fármaco habitualmente prescrito por los dermatólogos para el tratamiento del acné. Se trata de un poderoso agente antimicrobiano que también es queratolítico. Está disponible en forma de geles a una concentración de entre el 2,5 y el 10%, pudiendo producir una mayor sequedad e irritación a mayor concentración (la tolerancia aumenta si se emplea micronizado). Su actividad antibacteriana se atribuye a la liberación de radicales libres de oxígeno, que oxidan las proteínas bacterianas, lo que hace que carezca de riesgo de resistencias bacterianas y sea un agente sea ideal para la terapia de combinación con otros fármacos antimicrobianos.

Por otra parte, los **antibióticos tópicos** actúan únicamente sobre las lesiones inflamatorias superficiales. Al reducir la carga bacteriana (y, por tanto, la liberación de ácidos grasos libres por acción de sus lipasas), ejercen también una acción antiinflamatoria. Los principales antibióticos tópicos empleados en el tratamiento del acné son la **clindamicina** al 1% y la **eritromicina** al 2%, los cuales también se han usado en presentaciones combinadas con peróxido de benzoílo en una combinación que mejora el perfil de resistencias bacterianas (sobre todo, de *P. acnes*). La mejoría clínica con estos antibióticos suele darse en torno a las 6

<sup>3</sup> En el tratamiento con corticosteroides aparecen primero pápulas más o menos circulares, todas ellas en el mismo estado evolutivo; en 4-8 semanas se desarrollan y se abren los comedones, y suele ir acompañado de hipertricosis. Esta reacción puede permanecer tras varios meses de la retirada del esteroide, máxime si éste es fluorado.

semanas de tratamiento. El nadifloxacino es una fluoroquinolona que surge como alternativa a la eritromicina y la clindamicina en caso de resistencias.

Los **retinoides tópicos** son otro grupo de fármacos (derivados naturales o sintéticos de la vitamina A) ampliamente usados frente al acné vulgar. Actúan modificando la pared del conducto pilosebáceo y determinando una mayor dehiscencia de la queratina, responsable de la obstrucción del conducto. Básicamente, se utilizan la **tretinoína** al 0,025-0,1% y el **adapaleno** al 0,1%; la isotretinoína al 0,05% ha caído en desuso por vía tópica, y el tazaroteno, disponible en otros países, no está autorizado en España para el tratamiento del acné. Las propiedades comedolíticas y antiinflamatorias de los retinoides tópicos los hacen ideales para la terapia de mantenimiento del acné. Pueden causar irritación como efecto secundario (el que menor riesgo comporta es el adapaleno), por lo que los pacientes deben cuidarse de la exposición al sol y usar una pantalla solar; además, por su carácter teratógeno, debe aconsejarse adecuadamente a las pacientes en edad fértil sobre la adopción de medidas anticonceptivas.

En casos de acné moderado a grave estaría indicada la **terapia sistémica**. En este caso pueden emplearse antibióticos, hormonas y retinoides. Los antibióticos más utilizados son las tetraciclinas, aunque con frecuencia se necesitan varias semanas de

tratamiento. Entre los macrólidos, se utiliza la eritromicina, especialmente en mujeres embarazadas y niños, pero también se emplea la azitromicina.

El tratamiento hormonal del acné tiene como objetivo contrarrestar los efectos de los andrógenos sobre las glándulas sebáceas. Los antiandrógenos, como el **acetato de ciproterona**, bloquean los receptores androgénicos de la glándula sebácea, disminuyendo la producción de sebo. Por su acción feminizante, el acetato de ciproterona solo tiene indicación en la mujer a dosis de 50-100 mg/día; debe emplearse en asociación con un estrógeno, como el etinilestradiol a dosis de 0,03-0,05 mg/día, para conseguir una acción anticonceptiva (pues el acetato de ciproterona es teratógeno) y para minimizar los efectos secundarios sobre el ciclo menstrual.

Los **corticoides** son también beneficiosos en las formas intensas y graves. Las dosis deben ser bajas, pues en dosis altas son comedogénicos y dan lugar a erupciones acneiformes. La corticoterapia suele utilizarse por períodos de tiempo limitado y son frecuentes las recidivas postratamiento.

Por último, en cuanto al tratamiento con **retinoides sistémicos**, el efecto fundamental de la **isotretinoína** en el tratamiento del acné intenso consiste en una reducción de la secreción sebácea, que se relaciona no con el bloqueo androgénico sino con una atrofia casi

completa de las glándulas sebáceas. Además, disminuye la cohesión de los queratinocitos del orificio folicular, favoreciendo la eliminación de los comedones, y disminuye la población de *P. acnes*, ejerciendo también un efecto antiinflamatorio. Está aprobado, y es quizás el fármaco sistémico más usado, para el tratamiento de pacientes con acné nodular grave y refractario, aunque con frecuencia se utiliza en otros tipos de acné moderado-grave que no responden a otros tratamientos.

Con isotretinoína por vía oral (a dosis oscilante entre 1 y 0,05 mg/kg/día, siendo esta última mucho mejor tolerada) suele alcanzarse una remisión completa en casi todos los casos y la duración de esta remisión se prolonga durante meses o varios años en la gran mayoría de pacientes (70-90%), por lo que su introducción supuso un importante avance. Como efectos secundarios, que son dosis-dependientes, se incluyen, entre otros, sequedad de piel y mucosas, con queilitis en el 100% de los casos, elevación de los lípidos sanguíneos, alteraciones oculares, cefaleas, riesgo de depresión, náuseas y mialgias. Pero el aspecto de seguridad más importante es la teratogenicidad, influyendo sobre la organogénesis, lo cual limita su uso en la mujer fértil, debiendo, si llega a administrársele, tener un estricto control anticonceptivo (y también del hemograma y funcionalidad hepática) durante el tratamiento y hasta un mes después de suspenderlo.

## Acción y mecanismo

El **trifaroteno** es un derivado de retinóide que actúa como un **potente agonista del receptor γ del ácido retinoico** (RAR $\gamma$ ); se caracteriza por una especificidad muy elevada por este receptor, uniéndose con una afinidad 50 veces mayor que sobre RAR $\alpha$  y 8 veces

mayor que sobre RAR $\beta$ <sup>4</sup>; no presenta, además, actividad sobre receptores X de retinoides (RXR). Conviene recordar que todos los subtipos de receptores de ácido retinoico (RAR) son receptores nucleares hormonales cuya activación provoca su heterodimeriza-

ción con los RXR formando complejos que reconocen regiones específicas del ADN (elementos de respuesta a retinoides) en las regiones promotoras de genes diana, implicados en el crecimiento celular, la diferenciación y la apoptosis, cuya expresión modulan.

<sup>4</sup> Su selectividad sobre el receptor RAR $\gamma$ , de relevancia clínica incierta, se demuestra por la mayor afinidad de unión en estudios *in vitro*: la IC<sub>50</sub> fue de 7,7 nmol/l, mientras que para RAR $\alpha$  y RAR $\beta$  fue de 498 y 125 nmol/l, respectivamente. La eficacia de la activación es también mucho mayor en los receptores RAR $\gamma$  (85%) respecto a los otros dos (del 63% en RAR $\alpha$  y del 58% en RAR $\beta$ ).

Aunque el proceso exacto por el cual mejora el acné no se conoce completamente, el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento cutáneo de acné vulgar en la cara, en el pecho y/o en la espalda en pacientes mayores de 12 años, en presencia de numerosos comedones, pápulas y pústulas.

Al ser el RAR $\gamma$  el receptor de retinoides de largo más abundante en la piel, su estimulación resulta en una modulación de la expresión de los genes diana de los retinoides –relacionados con diversos procesos que incluyen la diferenciación y proliferación celular, respuesta al estrés, apoptosis y cascadas antiinflamatorias– en los queratinocitos inmortalizados (en los que es

estable más de 24 h) y en la epidermis reconstruida. Los estudios con cultivos de piel humana *ex vivo*, los modelos *in vivo* y los ensayos clínicos (administración tópica durante 4 semanas) también demostraron que modula la expresión de genes relacionados con nuevas rutas bioquímicas involucradas en el acné, como la proteólisis, la adhesión celular o la hidratación de la piel.

En modelos murinos (rino-ratón), el fármaco ha demostrado una marcada actividad comedolítica (reducción del 98% de los comedones), reduciendo numerosos comedones y aumentando significativamente el grosor de la dermis. En dicho modelo, el trifaroteno produjo el mismo efecto comedo-

lítico que otros retinoides conocidos (como tazaroteno o la tretinoína), con una concentración 10 veces menor. Además, ha demostrado tener una prometedora actividad antiinflamatoria y despigmentante (efecto visible tras 6 semanas de administración), y ser rápidamente metabolizado en microsomas hepáticos humanos, lo que permite predecir un perfil toxicológico favorable debido a bajos niveles sistémicos. Esto, unido a que la ausencia de selectividad sobre los receptores RAR $\beta$  dérmicos se ha relacionado con una posible reducción de la irritación cutánea, sugiere que el balance eficacia/seguridad de trifaroteno puede ser mejor que el de otros retinoides tópicos no selectivos (Aubert et al., 2018).

## Aspectos moleculares

En términos estructurales, los retinoides se clasificaban, hasta ahora, en 3 generaciones: el retinol, la tretinoína, la alitretinoína y la isotretinoína pertenecen a la primera generación, etretinato y acitretina a la segunda (retinoides aromáticos, generados por modificaciones en el grupo cíclico terminal), y tazaroteno y adapaleno a la tercera (estos dos, llamados arotinoides, incluyen más modificaciones moleculares que añaden a la actividad comedolítica las propiedades antiinflamatorias); algunos autores indican que adapaleno –derivado del ácido naftoico– no encaja en esa tercera generación. Para el tratamiento del acné se han autorizado los de primera y tercera generación, todos los cuales son agonistas duales de RAR $\beta$  y RAR $\gamma$  (los de primera generación también de RAR $\alpha$ ); sus propiedades antiacneicas se han atribuido a efectos antiproliferativos y antiinflamatorios y a una normalización de la diferenciación de queratinocitos.

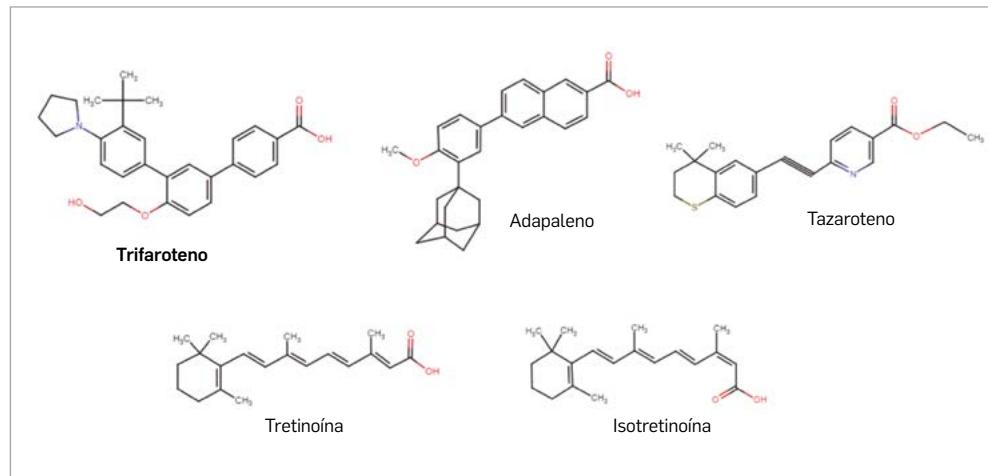
Diversos estudios de cristalográfia de rayos X de los receptores RAR permitieron describir las partes de las moléculas

que conferirían agonismo selectivo hacia un subtipo concreto de receptor. Así, se postuló que los agonistas selectivos para RAR $\gamma$  establecerían una interacción mediante puente de hidrógeno con el grupo sulfidrilo de la metionina en posición 272 del receptor (en esa posición los receptores RAR $\alpha$  y  $\beta$  tienen un residuo de isoleucina) o bien gracias a la flexibilidad intrínseca de dicho residuo de metionina, que permite interacciones en el “bolsillo” generado con su movimiento. En base a estas y otras observaciones, Thoreau y colaboradores (Thoreau et al., 2018) desarrollaron un diseño racional de síntesis de una serie de moléculas tri-

álicas con modificaciones estructurales diversas que fueran potencialmente selectivas para RAR $\gamma$ , desembocando en la selección de trifaroteno –entre 30 candidatos– para su estudio clínico.

Trifaroteno es un derivado del ácido terfenílico químicamente estable. Se trata de un retinóide de cuarta generación que conserva cierta similitud estructural con los retinoides de tercera generación usados frente al acné (en mayor medida con adapaleno), más distante de los de primera generación (Figura 4). El nombre químico de trifaroteno es el ácido 3”-tertbutil-4”-(2-hidroxi-etoxy)-4”-pirrolidin-1-

Figura 4. Estructuras químicas de los retinoides usados en el tratamiento del acné.



il-[1,1',3,3']terpenil-4-carboxílico, que se corresponde con la fórmula  $C_{29}H_{33}NO_4$  y el peso molecular de 459,58 g/mol. Se presenta como un polvo

blanco o blanquecino (o ligeramente amarillento) con una temperatura de fusión de 245°C y prácticamente insoluble en agua.

## Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y seguridad clínicas de trifaroteno por vía tópica han sido adecuadamente contrastadas en la indicación y dosis autorizadas mediante dos ensayos pivotales de fase 3 de idéntico diseño (**PERFECT1** y **PERFECT2**): aleatorizados (1:1), doble ciego, multicéntricos y multinacionales, de grupos paralelos y controlados con crema vehículo. En conjunto, evaluaron la farmacodinamia clínica del fármaco en un total de 2.420 pacientes de más de 9 años de edad (media de 19,6 años) con acné vulgar facial y troncal moderado, definido como grado 3 según las escalas IGA para el acné facial y PGA para el acné en tronco. La mitad de ellos fueron tratados con una aplicación diaria de trifaroteno durante un máximo de 12 semanas, periodo durante el cual podían utilizar un agente hidratante de su elección, pero siempre dejando un intervalo de 1 hora antes y después de la aplicación del fármaco experimental.

Las características demográficas y de la patología de los pacientes estaban bien balanceadas entre los distintos brazos en los dos estudios. A grandes rasgos, un 87% del total de los pacientes eran de raza blanca (caucásicos), el 55% eran mujeres, y los grupos etarios principales eran los adolescentes de entre 12 y 17 años (47%) y los adultos de  $\geq 18$  años (52%); solo un 1,4% de los pacientes incluidos correspondían a la población pediátrica de entre 9 y 11 años. Al inicio del estudio, los pacientes presentaban un promedio de 36 lesiones inflamatorias (rango 7-200) y 52 lesiones no inflamatorias (rango 21-305) en la cara, y una media de 38 lesiones inflamatorias (rango 0-220) y 46 lesiones no in-

flamatorias (rango 0-260) en el tronco. Se excluyeron pacientes con formas severas o secundarias de acné.

La eficacia del tratamiento se determinó, a la semana 12, mediante tres variables co-primarias en ambos estudios: la tasa de éxito en base a una mejora de 2 grados en la escala IGA (proporción de pacientes con piel facial aclarada o casi aclarada, es decir, grados 0 o 1), el cambio absoluto y porcentual respecto al estado basal en el recuento de lesiones inflamatorias y en el recuento de lesiones no inflamatorias de acné facial. Como variables secundarias de eficacia se consideraron la tasa de éxito determinada por una mejora de al menos 2 grados respecto al estado basal en el acné en tronco según la escala PGA (grados 0 o 1), así como el cambio absoluto y porcentual respecto al estado basal en el recuento de lesiones inflamatorias y no inflamatorias en esa localización.

Los principales resultados divulgados, derivados del análisis por intención de tratar e imputación múltiple, se recogen en la siguiente **Tabla 1** (Tan *et al.*, 2020). Los valores de todas las variables alcanzaron significación estadística a la semana 12 a favor de la crema de trifaroteno frente a la de vehículo; no obstante, esa superioridad significativa era ya evidente desde las semanas 4 a 8 para las tasas de éxito, e incluso antes (semanas 1 a 4) para la reducción de lesiones acneicas en cara y tronco.

Conviene destacar que, debido al bajo número de pacientes pediátricos entre 9 y 11 años que fueron evaluados en los ensayos de fase 3 (19 en **PERFECT1**

y 15 en **PERFECT2**), no pudo demostrarse de forma sólida la eficacia de trifaroteno en esa subpoblación. Sin embargo, los análisis por subgrupos de los datos obtenidos confirman que la eficacia del fármaco a las 12 semanas es consistente en pacientes adolescentes (12-17 años), cuyo número fue bastante mayor (573 en **PERFECT1** y 555 en **PERFECT2**). En esos pacientes, las tasas de éxito del tratamiento con trifaroteno para el acné facial –escala IGA– se situaron entre el 25,6-35,8% (vs. 14,7-20,4% con crema vehículo), y para el acné en tronco –escala PGA– entre el 31,8-38,7% (vs. 21,0-25,8%). De igual modo, en la comparación con la eficacia de la crema vehículo, la reducción media absoluta tanto de lesiones inflamatorias como de lesiones no inflamatorias en acné facial (diferencia media de -3,8 a -5,3 lesiones inflamatorias y de -9,6 a -11,0 lesiones no inflamatorias) y en acné de tronco (diferencia media de -3,4 a -6,2 lesiones inflamatorias y de -5,0 a -5,7 lesiones no inflamatorias) alcanzó significación estadística ( $p < 0,001$ ).

Por otro lado, la **seguridad** clínica de trifaroteno por vía tópica, definida fundamentalmente a partir de los datos de los ensayos pivotales (en que recibieron el fármaco 1.220 pacientes durante 12 semanas), se caracteriza por frecuentes eventos adversos cutáneos que aparecen localmente en la zona de aplicación, la mayoría pasajeros y gravedad leve-moderada<sup>5</sup>. En la cara, se notificaron reacciones cutáneas leves, moderadas y graves en hasta un 39%, 29,7% y 6,2% de los pacientes, respectivamente; y en el tronco, en un 32,9%, 18,9% y 5,2% de los pacientes,

5 De los eventos adversos graves, solo se consideraron relacionados con el tratamiento en 9 pacientes tratados con trifaroteno (vs. ninguno en el grupo control), destacando la irritación cutánea en 5 casos.

Tabla 1. Resumen de los resultados de eficacia a la semana 12 de tratamiento en los ensayos pivotales con crema de trifaroteno.

Estudio	PERFECT1		PERFECT2	
Brazo de tratamiento	Trifaroteno 50 µg/g	Crema vehículo	Trifaroteno 50 µg/g	Crema vehículo
<b>ACNÉ FACIAL – Variables co-primarias</b>				
Pacientes (N)	612	596	602	610
Tasa de éxito <sup>a</sup> en escala IGA (%)	29,4%*	19,5%	42,3%*	25,7%
Diferencia porcentual respecto a vehículo (IC <sub>95%</sub> )	9,8 (4,8-14,8)	-	16,6 (11,3-22,0)	-
<b>Lesiones inflamatorias</b>				
Variación media absoluta respecto al estado basal (nº lesiones)	-19,0*	-15,4	-24,2*	-18,7
Variación media porcentual respecto al estado basal (%)	-54,4%*	-44,8%	-66,2%*	-51,2%
<b>Lesiones no inflamatorias</b>				
Variación media absoluta respecto al estado basal (nº lesiones)	-25,0*	-17,9	-30,1*	-21,6
Variación media porcentual respecto al estado basal (%)	-49,7%*	-35,7%	-57,7%*	-43,9%
<b>ACNÉ EN TRONCO – Variables co-secundarias</b>				
Pacientes (N)	600	585	598	609
Tasa de éxito <sup>a</sup> en escala PGA (%)	35,7%*	25,0%	42,6%*	29,9%
Diferencia porcentual respecto a vehículo (IC <sub>95%</sub> )	10,7 (5,4-16,1)	-	12,7 (7,2-18,2)	-
<b>Lesiones inflamatorias</b>				
Variación media absoluta respecto al estado basal (nº lesiones)	-21,4*	-18,8	-25,5*	-19,8
Variación media porcentual respecto al estado basal (%)	-57,4%*	-50,0%	-65,4%*	-51,1%
<b>Lesiones no inflamatorias</b>				
Variación media absoluta respecto al estado basal (nº lesiones)	-21,9*	-17,8	-25,9*	-20,8
Variación media porcentual respecto al estado basal (%)	-49,1%*	-40,3%	-55,2%*	-45,1%

\* Significación estadística definida por un valor de  $p < 0,001$  en comparación con la crema vehículo.

<sup>a</sup> La tasa de éxito viene definida por una mejora de al menos 2 grados en las escalas IGA o PGA, alcanzando valores de piel aclarada (grado 0) o casi aclarada (grado 1).

respectivamente. La gravedad máxima se alcanzó habitualmente en la semana 1 en la cara y de la semana 2 a 4 en el tronco, disminuyendo con el uso continuado del fármaco.

La incidencia de signos y síntomas de tolerabilidad local durante el tratamiento difirió ligeramente según la zona de aplicación del fármaco. En el caso del acné facial, destaca la frecuencia de eritema (24-33%, grave en el 3-10% de pacientes), descamación (21-33%, grave en 3-7%), sequedad (23-36%, grave en 3-7%) y ardor/quemazón (16-25%, grave en 4-7%); en el tronco, se observó una menor frecuencia de eritema (15-23%, grave en el 3-7% de pacientes), descamación

(11-17%, grave en 0-3%), sequedad (11-21%, grave en 1-3%) y ardor/quemazón (9-13%, grave en 3-6%). Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con trifaroteno fueron irritación en el lugar de aplicación (7,5% vs. 0,3% con crema vehículo), prurito en el lugar de aplicación (2,4% vs. 0,8%) y quemaduras solares (2,6% vs. 0,5%). En cualquier caso, parece un fármaco bien tolerado, habida cuenta de que las tasas de discontinuación por eventos adversos (sobre todo, irritación cutánea y dermatitis alérgica) fueron muy bajas (< 2%) entre los pacientes de los brazos de tratamiento.

Estudios previos en el desarrollo clínico del fármaco demostraron que la ab-

sorción sistémica del fármaco es muy baja, incluso cuando se aplica diariamente a concentraciones más elevadas de las autorizadas (Wagner *et al.*, 2020). Esto explica que en los ensayos pivotales no se observaran cambios relevantes en los signos vitales (incluyendo función cardiovascular), en parámetros de laboratorio ni en el examen físico de los pacientes. También se descartó una posible interacción farmacológica con el uso de anticonceptivos orales en mujeres susceptibles de embarazo. No obstante, aunque la EMA considera que la absorción sistémica de retinoides por vía tópica es *a priori* residual, mantiene la contraindicación de su uso, por el riesgo de teratogenicidad, en mujeres embarazadas o que estén

planificando un embarazo, al no haberse estudiado rigurosamente los efectos de estos fármacos por vía tópica sobre el embarazo (EMA, 2018).

Finalmente, hay que destacar los resultados de un reciente ensayo clínico que ha evaluado la eficacia y seguridad de trifaroteno a más largo plazo, en tratamiento de 1 año de duración (Blume-Peytavi *et al.*, 2020). Este estudio de fase 3, multicéntrico y multinacional, abierto y no controlado (no comparativo), incluyó también pacientes (N= 453) de  $\geq 9$  años de edad (media de 18,3 años) con acné vulgar facial o troncal moderado (grado 3). Todos ellos fueron tratados con una aplicación diaria de trifaroteno a fin de evaluar la tolerabilidad local, la seguridad y la eficacia del tratamiento, así como la influencia sobre la calidad de vida. Un total de 376 pacientes (83%)

completaron al menos 6 meses de tratamiento y 342 (75,5%) finalizaron el año de tratamiento.

Los resultados de seguridad y eficacia a 1 año confirman los hallazgos de los estudios pivotales. Se reportaron eventos adversos relacionados con el fármaco en el 12,6% de pacientes, ninguno de ellos severo, asociados a una tasa de discontinuación de < 3% de pacientes. La práctica totalidad eran reacciones cutáneas (prurito - 4,6%, irritación - 4,2%, y quemaduras solares - 1,8%) que ocurrieron durante los 3 primeros meses; la incidencia de irritación local aumentó durante la primera semana en la cara y hasta las semanas 2 a 4 en el tronco, decreciendo posteriormente. En términos de eficacia, el tratamiento con trifaroteno confirmó la mejoría clínica del acné, que fue más relevante al año

de tratamiento en comparación con períodos más cortos: la tasa de éxito en la escala IGA (acné facial) aumentó desde el 26,6% en la visita de la semana 12 hasta el 65,1% en la visita de la semana 52, y la tasa de éxito en la escala PGA (acné troncal), desde el 38,6% en la visita de la semana 12 hasta el 66,9% en la visita de la semana 52; además, el éxito global (en IGA y PGA) experimentado por el mismo sujeto se incrementó desde un 22,0% en la semana 12 hasta un 57,9% en la semana 52. Además, el 54% de los pacientes que completaron el tratamiento de 1 año reportaron valores de 0 a 1 en un cuestionario validado de calidad de vida dermatológica (DLQI) –indicativo de que el acné no afectaba a su calidad de vida–, en comparación con el 22,6% de los pacientes en la visita inicial.

## Aspectos innovadores

El **trifaroteno** es un nuevo derivado de retinóide que actúa como un potente agonista del receptor  $\gamma$  del ácido retinoico (RAR $\gamma$ ), con una eficacia de activación y una especificidad muy elevadas por este receptor, uniéndose con una afinidad 50 veces mayor que sobre RAR $\alpha$  y 8 veces mayor que sobre RAR $\beta$ ; no presenta, en cambio, actividad sobre receptores X de retinoides (RXR). Así, habida cuenta que los RAR $\gamma$  son los receptores de retinoides más abundantes en la piel, trifaroteno será capaz de modular la expresión de genes diana implicados en el crecimiento y la diferenciación celular, la respuesta al estrés, cascadas antiinflamatorias y la apoptosis, entre otros procesos. Si bien el proceso exacto por el cual mejora el acné no se conoce completamente, el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento cutáneo (en forma de crema) de acné vulgar en la cara, en el pecho y/o en la espalda en pacientes mayores de 12 años, en presencia de numerosos comedones, pápulas y pústulas.

La evidencia de la eficacia y seguridad de trifaroteno conducente a su aprobación deriva de dos amplios ensayos clínicos de fase 3 de idéntico diseño: doble ciego, de grupos paralelos y controlado por crema vehículo. Estos aleatorizaron un total de 2.420 pacientes de  $\geq 9$  años de edad con acné vulgar facial y troncal moderado (grado 3 según las escalas IGA para el acné facial y PGA para el acné en tronco). A las 12 semanas de tratamiento con una aplicación diaria, la crema de trifaroteno fue significativamente superior al vehículo en los dos estudios, tanto respecto a las tasas de éxito terapéutico como a la reducción de las lesiones acneicas en cara (variables co-primarias) y en tronco (variables secundarias).

Así, la tasa de éxito en acné facial según la escala IGA fue de 29,4% y 42,3% en los dos ensayos (vs. 19,5% y 25,7% para el vehículo;  $p < 0,001$ ), mientras que la reducción del recuento de lesiones inflamatorias fue de 19,0 y 24,2 (vs. 15,4 y 18,7;  $p < 0,001$ ) y la de lesiones no inflamatorias de 25,0 y 30,1 (vs. 17,9

y 21,6;  $p < 0,001$ ). Adicionalmente, las variables secundarias confirman la eficacia de trifaroteno en acné en tronco, con una tasa de éxito según la escala PGA de 35,7% y 42,6% en los dos ensayos (vs. 25,0% y 29,9% para el vehículo;  $p < 0,001$ ), una reducción del recuento de lesiones inflamatorias de 21,4 y 25,5 (vs. 18,8 y 19,8;  $p < 0,001$ ) y de lesiones no inflamatorias de 21,9 y 25,9 (vs. 17,8 y 20,8;  $p < 0,001$ ). De manera interesante, el beneficio clínico con trifaroteno presentó un inicio rápido, evidenciado por la reducción de las lesiones acneicas desde la primera y la segunda semana en la cara y en el tronco, respectivamente; las tasas de éxito superaban a las del vehículo entre las semanas cuarta (acné facial) y octava (acné troncal). A pesar de que el análisis por subgrupos de edad no pudo confirmar la eficacia de trifaroteno en pacientes pediátricos de entre 9 y 11 años (que se excluyeron de la indicación autorizada) por el bajo número de participantes, la magnitud del efecto fue similar en adultos y en población adolescente (entre 12 y 17 años).

Cabe destacar, además, que un ensayo clínico abierto de un solo brazo a largo plazo confirmó la consistencia del continuo beneficio clínico con una administración diaria de trifaroteno: 342 pacientes completaron 1 año de tratamiento, en quienes se confirmaron tasas de éxito crecientes con el tiempo, que alcanzan valores del 65,1% para el acné facial (vs. 26,6% en la semana 12) y del 66,9% para el acné troncal (vs. 38,6% en la semana 12). Se verificó también una marcada mejoría temporal en el mismo paciente, de manera que se reportaban altas tasas de satisfacción con el tratamiento prolongado; más de la mitad de los pacientes (54%) confirmaba al año de tratamiento que el acné no afectaba a su calidad de vida.

En términos de seguridad, trifaroteno por vía tópica ha sido adecuadamente caracterizado con datos de más de 1.500 pacientes que han recibido el fármaco durante al menos 3 meses. Presenta un perfil toxicológico aceptable (en línea con el conocido para otros retinoides clásicos), con tasas de discontinuación bajas (< 2%), y clínicamente manejable con ajustes posológicos o el uso de hidratantes no comedogénicos o limpiadores suaves. Se caracteriza por la aparición de signos y síntomas locales leves-moderados (eritema, descamación, sequedad y ardor/quemazón) de incidencia variable entre el 10 y el 30%, que aparecen con mayor gravedad en las primeras semanas de tratamiento para luego disminuir; la tolerabilidad fue mejor en tronco que en cara. Las reacciones adversas más frecuentemente relacionadas con trifaroteno fueron irritación (7,5% vs. 0,3% con vehículo) y prurito en el lugar de aplicación (2,4% vs. 0,8%) y quemaduras solares (2,6% vs. 0,5%). Los resultados del estudio de seguridad a largo plazo concuerdan y confirman los hallazgos de los ensayos pivotales. Además, su escasa absorción sistémica y su rápido metabolismo hepático hacen que carezca de eventos adversos sistémicos, lo que permite su uso en amplias áreas cutáneas del tronco; sin embargo, se mantiene la contraindicación de su uso en emba-

razo (o planificación del mismo) por el riesgo de teratogenicidad propia de los retinoides.

Aunque los estudios pivotales se ven limitados por la ausencia de regímenes posológicos adecuadamente establecidos y por la no evaluación de tratamientos tópicos o sistémicos adyuvantes (por ejemplo, la combinación de trifaroteno con peróxido de benzoilo o antibióticos tópicos, que en principio podría ser más eficaz), el principal hándicap es la ausencia de comparador activo. Ello impide posicionar trifaroteno frente a otras alternativas de tratamiento tópico del acné en adolescentes y adultos y, en particular, frente a los otros retinoides como tretinoína y adapaleno, disponibles desde hace décadas.

Así pues, parece evidente que en un futuro se requieren ensayos clínicos que comparan directamente la eficacia y tolerabilidad de trifaroteno con los retinoides clínicamente establecidos u otras opciones como peróxido de benzoilo o antibióticos. Hasta entonces, el nuevo fármaco podría situarse como una alternativa más en primera línea del tratamiento tópico del acné moderado. Algunos autores apuntan a que no está muy claro cuál de los retinoides es más eficaz. Una comparación indirecta no ajustada (que carece de robustez sacar conclusiones) a la vista de los resultados de eficacia de tretinoína y adapaleno sugiere que trifaroteno aporta un beneficio clínico similar o ligeramente superior. Por ejemplo, un meta-análisis de los datos de 900 pacientes demostró una reducción media de las lesiones acneicas en un 57% con adapaleno y en un 53% con tretinoína, ambos en monoterapia; adapaleno demostró un inicio del efecto más rápido y mejor tolerabilidad cutánea (Kassir et al., 2020). Con trifaroteno, la reducción de lesiones acneicas en cara y tronco se sitúa en el rango de 49-66%.

Aunque no representa una innovación importante en términos mecanísticos, la principal novedad que aporta trifaroteno, y que lo diferencia del resto de

retinoides tópicos (agonistas duales de RAR $\beta$  y RAR $\gamma$ ), en su selectividad por el receptor mayoritario en la piel, RAR $\gamma$ . Si bien no está del todo clara la significación clínica de dicha selectividad, el reducido agonismo sobre los receptores RAR $\beta$  dérmicos podría relacionarse con una menor incidencia de la irritación cutánea (Bell et al., 2020); en todo caso, esa mejor tolerabilidad teórica debe ser comprobada en estudios comparativos.

Conviene destacar que los aquí comentados son los primeros estudios comparativos y bien diseñados que, hasta la fecha, han evaluado rigurosamente un tratamiento del acné del tronco (hombros, espalda y pecho), que afecta a una amplia proporción de pacientes con acné facial (> 50%) y se considera una necesidad médica no cubierta, habiendo sido tratado hasta la fecha con las mismas alternativas usadas en acné facial, a pesar de la falta de evidencia. En definitiva, estamos ante el primer retinóide (de cuarta generación) desarrollado en las últimas dos décadas, siendo el tercero aprobado en España para el tratamiento del acné por vía tópica (tras tretinoína y adapaleno) y el primero que ha demostrado eficacia notable en ensayos clínicos frente al acné en tronco. No representa una cura de la patología pero permite un buen control de los síntomas con una tolerabilidad aceptable.

## Valoración

# Trifaroteno

### ▼ Aklief® (Galderma)

**Grupo Terapéutico (ATC):** D10AD. RETINOIDES PARA USO TÓPICO EN ACNÉ.

**Indicaciones autorizadas:** tratamiento cutáneo de acné vulgar en la cara, en el pecho y/o en la espalda en pacientes mayores de 12 años, en presencia de numerosos comedones, pápulas y pústulas.

### INNOVACIÓN MODERADA (\*\*)

Apporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

## Fármacos relacionados registrados en España

Fármaco	Medicamento®	Laboratorio	Año
<b>Tretinoína</b>	Neocare	Industrial Farmaceutica Cantabria	1975
<b>Adapaleno</b>	Differine	Galderma	1996
<b>Isotretinoína</b>	Dercutane	Industrial Farmaceutica Cantabria	2003

## Bibliografía

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica Aklief® (trifaroteno). 2019. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/85017/FT\\_85017.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/85017/FT_85017.html).

**Aubert J, Piwnica D, Bertino B, Blanchet-Réthoré S, Carlan I, Déret S et al.** Nonclinical and human pharmacology of the potent and selective topical retinoic acid receptor- $\gamma$  agonist trifarotene. *Br J Dermatol.* 2018; 179(2): 442-56. DOI: 10.1111/bjd.16719.

**Bell KA, Brumfiel CM, Haidari W, Boger L.** Trifarotene for the Treatment of Facial and Truncal Acne. *Ann Pharmacother.* 2020; 1060028020934892. DOI: 10.1177/1060028020934892.

**Blume-Peytavi U, Fowler J, Kemény L, Draelos Z, Cook-Bolden F, Dirschka T et al.** Long-term safety and efficacy of trifarotene 50  $\mu$ g/g cream, a first-in-class RAR- $\gamma$  selective topical retinoid, in patients with moderate facial and truncal acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(1): 166-73. DOI: 10.1111/jdv.15794.

**Cuéllar Rodríguez S.** Acné. *Panorama Actual Med.* 2011; 35(343): 452-9.

**European Medicines Agency (EMA).** Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Assessment report - Referral under Article 31 of Directive 2001/83/EC resulting from pharmacovigilance data: Retinoids containing medicinal products. 2018. EMA/254364/2018. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/ referrals/retinoid-containing-medicinal-products>.

**García Hernández MJ.** Antiacneicos y antialopélicos. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos dermatológicos, oftalmológicos y otológicos. Agentes farmacológicos de diagnóstico.* Madrid: Consejo

General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2014. p. 41-56.

**Johnson SM, Chavda R, DuBois JC.** Subject Satisfaction with Trifarotene 50  $\mu$ g/g Cream in the Treatment of Facial and Truncal Acne Vulgaris: A Case Series. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2020; DOI: 10.1007/s13555-020-00417-4.

**Kassir M, Karagaiah P, Sonthalia S, Katsambas A, Galadari H, Gupta M et al.** Selective RAR agonists for acne vulgaris: A narrative review. *J Cosmet Dermatol.* 2020; 19(6):1278-1283. DOI: 10.1111/jocd.13340.

**Navarro Vidal B, Sabio García E, Gómez González del Tánago, Panadero Carlavilla FJ.** Acné. *Panorama Actual Med.* 2009; 33(328): 1015-9.

**Scott LJ.** Trifarotene: First Approval. *Drugs.* 2019; 79(17): 1905-9. DOI: 10.1007/s40265-019-01218-6.

**Tan J, Thiboutot D, Popp G, Gooderham M, Lynde C, Del Rosso J et al.** Randomized phase 3 evaluation of trifarotene 50  $\mu$ g/g cream treatment of moderate facial and truncal acne. *J Am Acad Dermatol.* 2019; 80(6): 1691-99. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.02.044.

**Thoreau E, Arlabosse JM, Bouix-Peter C, Bouix-Peter C, Chambon S, Chantalat L et al.** Structure-based design of Trifarotene (CD5789), a potent and selective RAR $\gamma$  agonist for the treatment of acne. *Bioorg Med Chem Lett.* 2018; 28(10): 1736-41. DOI: 10.1016/j.bmcl.2018.04.036.

**Wagner N, Benkali K, Alió Sáenz A, Poncet M, Graeber M.** Clinical Pharmacology and Safety of Trifarotene, a First-in-Class RAR $\gamma$ -Selective Topical Retinoid. *J Clin Pharmacol.* 2020; 60(5): 660-8. DOI: 10.1002/jcph.1566.

Nuevas fechas

# Sevilla

## Capital Mundial de la Farmacia

14 al 16 de septiembre de 2021



En septiembre de 2021 Sevilla acogerá por primera vez y en la misma sede el **80º Congreso Mundial de la Federación Internacional Farmacéutica** y el **22º Congreso Nacional Farmacéutico**.

En el Palacio de Congresos FIBES II:

**+5.000** personas

**+100** países

5 días para conocer un interesante contenido científico.



SEVILLE 2021  
FIP WORLD CONGRESS  
12-16 September



Sevilla  
**22 CONGRESO NACIONAL  
FARMACÉUTICO**  
14 - 16 SEP 2021  
Consejo General de Colegios Farmacéuticos

**Inscríbete y reserva tu plaza:**  
[www.congresonacionalfarmaceutico.com](http://www.congresonacionalfarmaceutico.com)