



# Revisión sistemática del uso de trifaroteno en acné: efectividad y efectos secundarios

## Systematic review of trifarotene use in acne: effectiveness and side effects

Luis Gerardo Cruz-Gómez,\* Martha Alejandra Morales-Sánchez†

### RESUMEN

Los retinoides tópicos son ampliamente usados en dermatología. El trifaroteno es un retinoide de reciente introducción, el cual cuenta con muy pocos estudios para valorar su efectividad y tolerancia. Realizamos una revisión sistemática basados en la guía PRISMA y en la herramienta de detección de riesgo de sesgos RoB-2 para determinar la efectividad y tolerancia del trifaroteno en el tratamiento del acné. Comparado contra placebo, el trifaroteno cuenta con una mayor efectividad para el tratamiento del acné, disminuyendo la IGA basal a las 12 semanas, teniendo un riesgo relativo de 1.65 contra placebo. El trifaroteno tiene mayor efectividad en el tratamiento del acné comparado con el placebo, así como baja cantidad de eventos adversos asociados al tratamiento. Es necesario comparar la efectividad de trifaroteno contra los tratamientos de primera línea de acné para demostrar su superioridad.

**Palabras clave:** retinoide, acné, trifaroteno.

### ABSTRACT

*Topical retinoids are widely used in dermatology. Trifarotene is a recently introduced retinoid, for which there are very few studies assessing its effectiveness and tolerance. We conducted a systematic review based on the PRISMA guideline and the RoB-2 risk of bias detection tool to determine the effectiveness and tolerance of trifarotene in the treatment of acne. Compared to placebo, trifarotene is more effective in treating acne, reducing the baseline IgA at 12 weeks, with a relative risk of 1.65 compared to placebo. Trifarotene is more effective in treating acne compared to placebo, as well as having a low number of adverse events associated with treatment. It is necessary to compare the effectiveness of trifarotene against first-line acne treatments to demonstrate its superiority.*

**Keywords:** retinoid, acne, trifarotene.

### Abreviaturas:

IGA = *Investigator Global Assessment* (evaluación global del investigador)

PGA = *Physician Global Assessment* (evaluación global del médico)

QOL = *Quality of life* (calidad de vida)

RAR = receptores de ácido retinoico

RXR = receptores X de retinoides

## INTRODUCCIÓN

Los retinoides se encuentran entre los fármacos más utilizados en dermatología.<sup>1</sup> Se han empleado como

primera línea en el tratamiento de acné por más de 50 años.<sup>1-3</sup>

Existen cuatro generaciones de retinoides, creadas con el objetivo de ofrecer mayor estabilidad y menores efectos secundarios, logrando mayor adherencia al tratamiento, lo que permite obtener mejores resultados clínicos.<sup>2</sup>

Los efectos secundarios más frecuentes son la sensación de quemadura, eritema y dermatitis de contacto irritativa, los cuales varían dependiendo de la molécula usada, la edad y el sexo del paciente.<sup>1</sup>

\* Dermatólogo en el Curso de Alta Especialidad en Dermatooncología y Cirugía Dermatológica.

† Dermatóloga adscrita al Servicio de Investigación.

Centro Dermatológico «Dr. Ladislao de la Pascua», SSCDMX.

**Citar como:** Cruz-Gómez LG, Morales-Sánchez MA. Revisión sistemática del uso de trifaroteno en acné: efectividad y efectos secundarios. Rev Cent Dermatol Pascua. 2025; 34 (1): 16-24. <https://dx.doi.org/10.35366/123125>



El trifaroteno es un retinoide de cuarta generación con unión selectiva al receptor RAR- $\gamma$  localizado en la epidermis. Fue diseñado como un nuevo retinoide, con mayor estabilidad en queratinocitos y con un metabolismo rápido en caso de absorción sistémica. En 2019 fue aprobado para el tratamiento de acné facial y troncal.<sup>2,4</sup>

Debido a la reciente introducción del trifaroteno, contamos con pocos ensayos clínicos aleatorizados acerca de sus indicaciones, efectividad y efectos secundarios a corto y largo plazo. En este estudio realizamos un metaanálisis de todos los ensayos clínicos aleatorizados que evalúan el uso de trifaroteno en el tratamiento del acné.

## MARCO TEÓRICO

El acné es la dermatosis más frecuente del mundo; afecta a 9.4% de la población. Su fisiopatología involucra la unidad pilosebácea, lo que ocasiona seborrea, sebo disfuncional, alteraciones en la queratinización del folículo, inflamación exacerbada y alteraciones inmunitarias.<sup>5,6</sup>

Las clasificaciones del acné se basan en la severidad, el sitio anatómico y los procesos de cicatrización y despigmentación involucrados. La Evaluación Global del Investigador es una escala utilizada en estudios de investigación para la valoración del acné. Existe además un consenso de la Academia Americana de Dermatología de cinco puntos para valorar el grado de severidad del acné, siendo: sin lesiones (0), casi sin lesiones (1), leve (2), moderado (3) y severo(4).<sup>5</sup>

Los retinoides tópicos se derivan de la vitamina A o retinol, cuyos metabolitos incluyen retinaldehído/retinal y ácido retinoico. El ácido transretinoico y el ácido 9-cis retinoico se unen a los receptores de ácido retinoico (RARs), los cuales se dividen en RAR y RXR, provocando transcripción de genes en el núcleo de las células, y generando proliferación y diferenciación celular.<sup>3</sup>

El RAR es el sitio de unión para los retinoides sintéticos y el RXR es el sitio de unión del ácido 9-cis retinoico. Los RAR y RXR se clasifican en clase 1 y 2. Los RAR tienen tres subtipos,  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$ , este último con la mayor expresión en la piel humana.<sup>3</sup> Se han desarrollado nuevas moléculas con acción dirigida a estos receptores, tanto por vía sistémica como tópica.

Los retinoides actúan normalizando la descamación en el acné al incrementar el recambio epitelial folicular y acelerando el desprendimiento de corneocitos, favoreciendo la expulsión de los comedones.<sup>3</sup>

La tretinoína ha sido aprobada para su uso en acné. Este fármaco actúa en los tres subtipos de RAR, sin

embargo, la unión al RAR- $\gamma$  es clave para sus efectos.<sup>3</sup> El principal efecto secundario de la tretinoína es la irritación, sin embargo, se especulaba que la eficacia de los retinoides iba acompañada de la irritación.<sup>2</sup>

Los retinoides de segunda generación se producen mediante la modificación del grupo cíclico terminal, resultando en los fármacos sistémicos acitretina y etretinato, aprobados para su uso en psoriasis. Actualmente no existen presentaciones tópicas de retinoides de segunda generación.<sup>2</sup>

En 1996 se aprobó el adapaleno para el tratamiento del acné; fue el primer retinoide de tercera generación en ser aprobado, sustituyendo la cadena de polieno con estructuras aromáticas rígidas. Tiene unión selectiva al RAR- $\beta$  y RAR- $\gamma$ . Su absorción sistémica es menor a la tretinoína y menos irritante.<sup>2</sup>

El trifaroteno es el único retinoide de cuarta generación. Se encuentra en crema al 0.005%, cuenta con una unión selectiva al RAR- $\gamma$  localizado en la epidermis. Es indicado en acné facial y troncal debido a su baja absorción sistémica.<sup>3</sup> En los ensayos clínicos controlados PERFECT 1 y PERFECT 2 incluyeron un total de 2,420 pacientes con acné en cara y tronco, en tratamiento con trifaroteno en crema al 0.005% o placebo por 12 semanas. Detectaron una mayor reducción de lesiones, estadísticamente significativa, en el grupo del trifaroteno. El efecto secundario más común fue irritación y prurito.<sup>7,8</sup>

Se han realizado escasas series de casos y estudios que evalúen la eficacia del trifaroteno en el tratamiento de acné y otras dermatosis como manchas postinflamatorias, cicatrices atróficas, ictiosis laminar y acantosis nigricans.<sup>7-13</sup>

En los ensayos clínicos registrados en *Clinical Trials* con los números NCT02566369 y NCT02556788,<sup>7,8</sup> los pacientes recibieron tratamiento durante 12 semanas con trifaroteno en crema al 0.005% o con placebo (vehículo del trifaroteno). Incluyeron pacientes  $\geq$  9 años con acné facial moderado (grado 3 de la escala de Evaluación Global del Investigador [IGA], al menos 20 lesiones inflamatorias y 25 no inflamatorias) y acné troncal moderado (definido con un valor de 3 según la escala de Evaluación Global del Médico [PGA], al menos 20 lesiones inflamatorias y de 20 a 100 lesiones no inflamatorias). También evaluaron los eventos adversos asociados al tratamiento. En otro estudio combinaron los resultados de ambos estudios, teniendo como resultados a 1,128 pacientes, de los cuales 571 recibieron trifaroteno en crema al 0.005%. La eficacia del fármaco en el acné facial, medida mediante la disminución del IGA a 12 semanas postratamiento, fue de 30.4%, comparado contra 17.6% en el grupo placebo ( $p < 0.001$ ). La

reducción de la cantidad de lesiones inflamatorias y no inflamatorias fue mayor en el grupo de trifaroteno, con resultados estadísticamente significativos ( $p < 0.001$ ). Los efectos secundarios asociados al uso de trifaroteno fueron mayores que en el grupo control (28.3 vs 23.5%). Al finalizar las 12 semanas, los pacientes reportaron mejoría en 76.5% de los casos del grupo tratado con trifaroteno y 63.2% del grupo control.<sup>11</sup>

Otro estudio evaluó la eficacia y seguridad a largo plazo del uso de trifaroteno en acné facial y troncal.<sup>9</sup> En este estudio de 52 semanas de duración, los pacientes con acné facial y troncal moderado recibieron tratamiento con trifaroteno en crema al 0.005%. Evaluaron la IGA, PGA y calidad de vida (QOL, por sus siglas en inglés) de los pacientes. Se reportaron reacciones adversas asociadas al trifaroteno en 12.6% de los casos, siendo más común la irritación local. En la semana 12, las tasas de mejoría en el IGA y PGA fueron de 26.6 y 38.6%, respectivamente, aumentando a la semana 52 a 65.1 y 66.9%, respectivamente. En cuanto a la mejoría de la calidad de vida, en la semana 52, 53.8% de los pacientes no presentaba afección en su calidad de vida, contra 22.6% en su primera consulta.<sup>9,14,15</sup>

Debido a su reciente creación, existen pocos ensayos clínicos aleatorizados que demuestren la efectividad y efectos secundarios del trifaroteno en el acné. Para evitar el sesgo de novedad, a saber, la creencia de que el tratamiento más nuevo es el mejor existente, se realizó una revisión sistemática y un metaanálisis con el objetivo de analizar e interpretar de manera metodológica los ensayos clínicos aleatorizados disponibles y proporcionar un resultado basado en la evidencia.

## METODOLOGÍA

El presente estudio consiste en una revisión sistemática y un metaanálisis. Se utilizó la declaración PRISMA para asegurar una revisión sistemática transparente y reproducible, en adición a la extensión PRISMA-P de preparación del protocolo para la revisión. Se registró esta revisión sistemática en PROSPERO, con el número de registro CRD42024539607.

Incluimos los ensayos clínicos aleatorizados para el tratamiento de acné con el uso de trifaroteno provenientes de las bases de datos electrónicas PubMed, Embase, Cochrane y Clinical Trials. Se utilizó el algoritmo de búsqueda: «acne» AND «trifarotene» OR «CD5789» OR «aklief».

Se incluyeron para su análisis los ensayos clínicos aleatorizados publicados y realizados hasta el 1 de mayo del 2024, sin restricción geográfica ni de idioma,

con desenlace de mejoría en el número de lesiones de acné, mejoría del IGA o PGA.

Se excluyeron los comentarios, cartas al editor, reportes de casos, series de casos, resúmenes expuestos en conferencias y revisiones bibliográficas, así como estudios realizados *in vitro* o en animales.

Utilizamos el *software* Review Manager (RevMan 5.4) de Cochrane para realizar análisis estadísticos.

## RESULTADOS

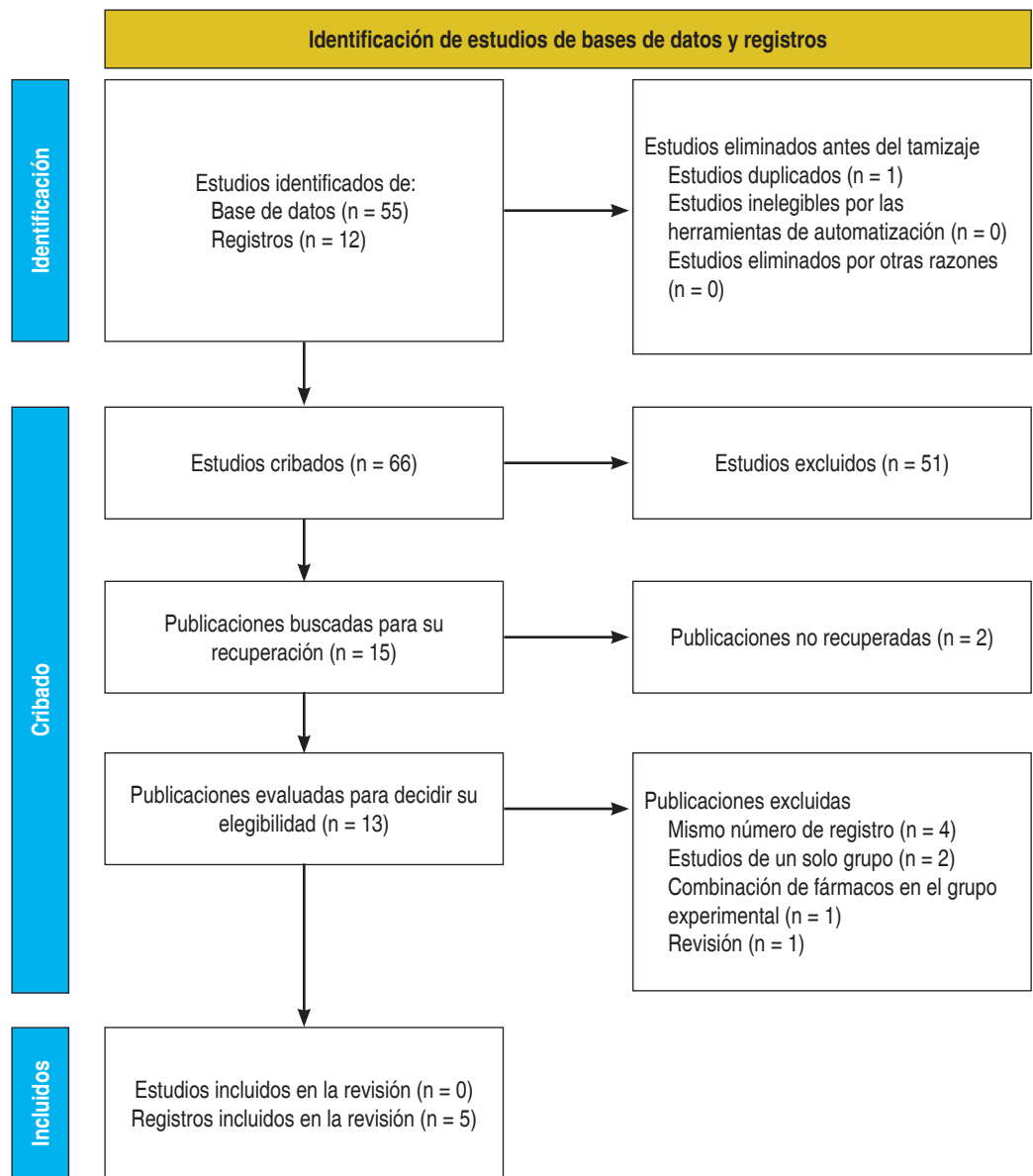
Con el algoritmo de búsqueda PRISMA, de 67 estudios identificados en un inicio, solamente cinco fueron incluidos para realizar la revisión sistemática (**Figura 1**).

En los ensayos clínicos seleccionados encontramos una población total de 2,907 (1,398 hombres y 1,570 mujeres), de los cuales 1,456 recibieron trifaroteno y 1,451 placebo. El promedio de edad fue de 20.5 años. El ensayo con mayor cantidad de pacientes reclutó a 1,212, y el de menor, a 121. La mayoría de los estudios fueron multicéntricos; todos incluían a Estados Unidos como sede. La raza predominante en todos los estudios fue la blanca. El fototipo de Fitzpatrick predominante fue el tipo 2, reportado en dos estudios. Un estudio reportó el tipo 3, otro el tipo 4 y otro no reportó fototipos. Los resultados a detalle se muestran en la **Tabla 1**.<sup>8,13,16-18</sup>

### Efectividad

Todos los estudios incluyeron pacientes con IGA mínimo de 3. En dos estudios incluyeron pacientes con IGA basal de 3 y 4, reportado en porcentajes sólo en un estudio, con IGA de 3 en 90.1% de los casos e IGA de 4 en 9.9%.<sup>13</sup> El éxito en la mejoría del IGA se definió como la cantidad de pacientes que disminuyeron su IGA basal al menos en dos puntos de su medición basal, o pacientes que lograron un IGA de 0 o 1. Dicha tasa de éxito se midió a las 12 semanas en cuatro estudios, siendo, en el grupo del trifaroteno, de 42.6, 38, 29.4 y 14.75%, contra el grupo del placebo, el cual reportó cifras de 25.8, 20.8, 19.5 y 8.2%.<sup>8,13,16-18</sup> En dos estudios midieron la tasa de mejoría del IGA a las 24 semanas, siendo, en el grupo de trifaroteno, de 63.6 y 61.6%, contra el grupo placebo, con 39.4 y 31.4%.<sup>13,16</sup> Los detalles de los estudios analizados se observan a detalle en la **Tabla 2**.

En tres estudios se evaluó la mejoría absoluta y porcentual de la cantidad total de lesiones a las 12 semanas, comparada con la cantidad basal. La reducción de lesiones inflamatorias y no inflamatorias fue mayor en el grupo de trifaroteno contra el grupo



**Figura 1:**

Algoritmo PRISMA para la identificación de estudios de bases de datos y registros usado en la realización de esta revisión.

placebo, con una reducción máxima a las 12 semanas de 66.2%, para lesiones inflamatorias, y de 57.7%, para lesiones no inflamatorias.<sup>7,17,18</sup> En la **Tabla 3** se observa con mayor detalle el cambio en la cantidad de lesiones.

Dos estudios evaluaron lesiones troncales. El cambio porcentual de lesiones inflamatorias a las 12 semanas, comparado con la basal, fue de -65.4 y -57.4% en el grupo de trifaroteno y de -51.10 y -50.0% en el grupo placebo. El cambio porcentual de lesiones no inflamatorias a las 12 semanas, comparado con la basal, fue de

-55.2 y -49.10% en el grupo de trifaroteno y de -45.10 y -40.30% en el grupo placebo.<sup>8,17</sup>

Un estudio evaluó la mejoría en las manchas postinflamatorias mediante la escala de severidad de pigmentación, a las 12, 16 y 20 semanas, teniendo una mejoría estadísticamente significativa a las 12 semanas con el uso de trifaroteno (-34.4%) contra el uso de placebo (-23.6%).<sup>16</sup>

Otro estudio tuvo como objetivo determinar el cambio absoluto del conteo de cicatrices atróficas faciales secundarias a acné a la semana 24 contra la cantidad

**Tabla 1:** Características generales de los pacientes que participaron en los cinco estudios incluidos en esta revisión.

Autor, año	País	Media ± DE	Total hombres n (%)	Raza predominante Blanca %	Fototipo principal (Fitzpatrick)	Topografía
Tan J, 2019	EUA, Hungría, Canadá, Alemania, Puerto Rico	19.4 ± 6.41	579 (47.9)	82.1	3	Cara y tronco
Chan K, 2019	EUA, Hungría, Ucrania, España, Rusia, Rumania, Polonia, República Checa	19.7 ± 6.3	517 (42.7)	92.3	2	Cara y tronco
Schleicher S et al, 2023	EUA, Canadá, Francia	22.9 ± 5.12	33 (27.3)	80.2	2	Cara
Alexis A et al, 2024	EUA, España	22.3 ± 6.11	30 (24.4)	45.5	4	Cara
Graeber M, 2021	EUA	18.2 ± 5.03	239 (78.6)	81.9	NI	Cara

DE = desviación estándar.

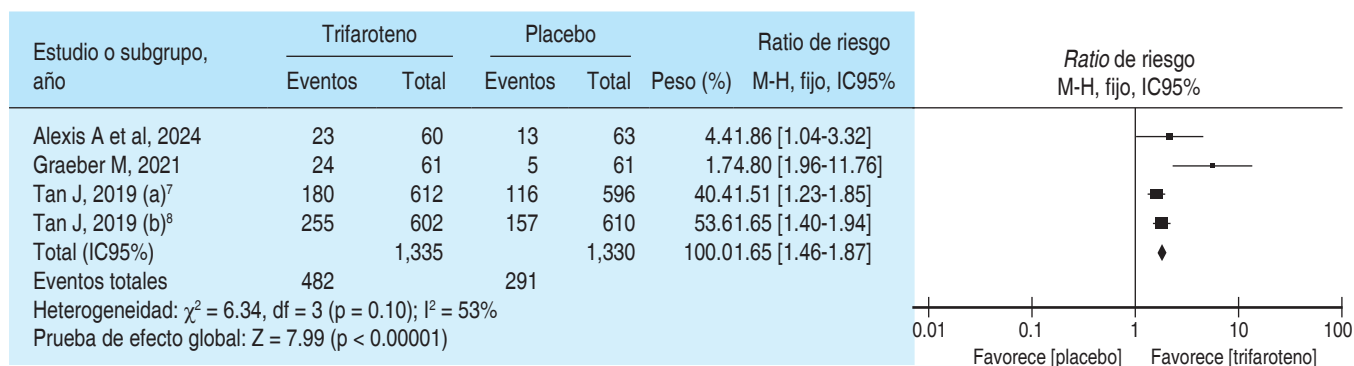
**Tabla 2:** Porcentaje de éxito en la mejoría de la evaluación global del investigador a las 12 y 24 semanas.

Autor, año	Total n	Mejoría del IGA							
		Pacientes		IGA basal		12 semanas		24 semanas	
		Trifaroteno n	Placebo n	Trifaroteno n (%)	Placebo n (%)	Trifaroteno n (%)	Placebo n (%)	Trifaroteno n (%)	Placebo n (%)
Tan J, 2019	1,208	612	596	IGA 3: 612 (100.0)	IGA 3: 596 (100.0)	180 (29.4)	116 (19.5)	NI	NI
Chan K, 2019	1,212	602	610	IGA 3: 602 (100.0)	IGA 3: 610 (100.0)	255 (42.6)	157 (25.8)	NI	NI
Schleicher S et al, 2023	121	121	121	IGA 3: 109 (90.1) IGA 4: 12 (9.9)	IGA 3: 109 (90.1) IGA 4: 12 (9.9)	NI	NI	77 (63.6)	38 (31.3)
Alexis A et al, 2024	123	60	63	IGA 3: 123 (100)	IGA 3: 123 (100)	23 (38.0)	13 (20.8)	37 (61.1)	25 (39.4)
Graeber M, 2021	304	61	61	NI	NI	9 (14.75)	5 (8.2)	NI	NI

IGA = evaluación global del investigador.

**Tabla 3:** Cambio absoluto y porcentual de la cantidad total de lesiones a las 12 semanas, comparado con la cantidad basal.

Lesiones faciales	Tan J, 2019		Chan K, 2019		Graeber M, 2021	
	Trifaroteno N = 612	Placebo N = 596	Trifaroteno N = 602	Placebo N = 610	Trifaroteno N = 61	Placebo N = 61
Lesiones inflamatorias:						
Promedio del cambio absoluto del basal	-19	-15.4	-24.2	-18.7	-21.11	-17.74
Promedio del cambio porcentual del basal (%)	-54.40	-44.80	-66.20	-51.20	-53.14	-41.70
Lesiones no inflamatorias:						
Promedio del cambio absoluto del basal	-25	-17.9	-30.1	-21.6	-18.69	-17.70
Promedio del cambio porcentual del basal (%)	-49.70	-35.70	-57.70	-43.90	-45.26	-38.2



**Figura 2:** Análisis de forest plot de la mejoría del IGA a las 12 semanas.

IC95% = Intervalo de confianza de 95%. IGA = Evaluación Global del Investigador (Investigator Global Assessment).

basal. Detectaron una disminución promedio de -5.9 en el grupo de trifaroteno, contra -2.7 en el grupo placebo.<sup>10</sup>

Con los datos obtenidos de la tasa de mejoría del IGA a las 12 semanas, realizamos un análisis de *forest plot*, que demuestra un riesgo relativo de 1.65 (1.46, 1.87) ( $p < 0.00001$ ), mostrando ventaja del trifaroteno contra el placebo. En la **Figura 2** observamos el análisis de *forest plot*.

### Evaluación de la calidad de la evidencia

Se analizaron los ensayos clínicos mediante la herramienta de análisis Cochrane (RoB-2) para la detección de riesgo de sesgo en estudios aleatorizados. Todos los artículos tuvieron bajo riesgo de sesgo, excepto el estudio de Tan J, donde encontramos algunas consideraciones para el riesgo de sesgo en el proceso de aleatorización. En la **Tabla 4** y la **Figura 3** se encuentran detallados los resultados.

### Eventos adversos

Los eventos adversos más comunes relacionados con el uso de trifaroteno fueron irritación en el sitio de aplicación (10.78%), quemadura solar (4.41%) y prurito (3.92%).<sup>7,8,17</sup> La incidencia total de los eventos secundarios cutáneos y generales se observa en la **Tabla 5**.

## DISCUSIÓN

Con los resultados obtenidos en esta revisión sistemática, podemos observar que el trifaroteno en crema a 50  $\mu\text{g/g}$  presenta mejoría significativa en el IGA, comparado con placebo, a las 12 y 24 semanas. Dicha mejoría fue descrita como una reducción del IGA basal de al menos

2 puntos o haber logrado un IGA de 1 o 0 a las 12 o 24 semanas de uso de trifaroteno.<sup>7,8,13,16-18</sup>

El metaanálisis realizado nos muestra un riesgo relativo de 1.65 (1.46, 1.87) ( $p < 0.00001$ ) del uso de trifaroteno contra placebo para la mejoría del IGA a las 12 semanas, mostrando que el trifaroteno es 65% superior al placebo en la reducción del IGA a las 12 semanas. Debido a que sólo dos artículos mostraban la mejoría del IGA a la semana 24, no se pudo realizar un metaanálisis con los datos encontrados.<sup>13,16</sup>

Otros parámetros para medir la eficacia del tratamiento en el acné son mediante la reducción de la cantidad de lesiones, sin embargo, no todos los estudios analizados las reportaron, por lo que no fue posible realizar un metaanálisis de los resultados.

En todos los estudios seleccionados se definió el placebo como el vehículo del trifaroteno, por lo que no es posible extrapolar estos resultados a la práctica diaria y deducir que el trifaroteno es mejor que otros fármacos en el tratamiento del acné.<sup>7,8,13,16-18</sup>

Idealmente, se debió de comparar al trifaroteno contra las primeras líneas de tratamiento contra el acné, principalmente retinoides como adapaleno, solo o en combinación con peróxido de benzoilo o tretinoína,<sup>5</sup> ya que, al compararlo con el vehículo, es poco probable que sea peor que el placebo.

En un ensayo clínico aleatorizado donde valoraron la efectividad de diversos tratamientos para acné moderado encontraron mejoría del IGA a las 12 semanas de 37.9% usando adapaleno al 0.1% combinado con peróxido de benzoilo al 2.5%. Además, se reportó la mejoría del IGA de 26.7% usando peróxido de benzoilo al 2.5% en monoterapia, y de 21.8% usando adapaleno al 0.1% en monoterapia.<sup>19</sup> Otro estudio encontró mejoría del IGA de 26.3% usando adapaleno al 0.1% como mo-

noterapia.<sup>20</sup> Estos valores son menores a los resultados máximos del trifaroteno, con mejoría máxima de 42.6% del IGA a las 12 semanas.<sup>17</sup>

Las guías para el tratamiento de acné del 2024 recomiendan el tratamiento tópico combinado para poder erradicarlo, mediante múltiples mecanismos de acción.<sup>5</sup> Por el momento no existen estudios, publicados o en desarrollo, donde combinen el trifaroteno con otro fármaco tópico.

En cuanto al tratamiento oral, un estudio evaluó la efectividad del trifaroteno combinado con doxiciclina en cápsulas de 120 mg vía oral por tres meses, encontrando mejoría del IGA de 31.7% contra 15.8% del grupo placebo.<sup>10</sup> Sin embargo, un estudio previo tratando acné severo usando doxiciclina en dosis de 200 mg vía oral + adapaleno combinado con peróxido de benzoilo al 0.1/2.5% en gel, encontró mejoría del

IGA de 73.7%, mucho mayor que la encontrada en el grupo del trifaroteno.<sup>21</sup>

Al analizar los estudios incluidos en esta revisión para detectar la presencia de sesgos mediante la herramienta RoB-2, detectamos que la calidad de la evidencia es muy elevada, ya que todos los estudios son consistentes con su protocolo, siendo todos patrocinados por Galderma, la compañía farmacéutica que patentó el trifaroteno. A pesar de haber reportado los resultados de sus objetivos primarios, omitieron algunos de los resultados de los objetivos secundarios descritos en sus protocolos, por lo que pueden presentarse sesgos por selección.

El máximo seguimiento que se les proporcionó a los pacientes fue de 24 semanas. Sería beneficioso conocer la eficacia del trifaroteno en estudios aleatorizados a largo plazo, así como sus posibles efectos secundarios, tasa de recaídas o recidivas.

Tabla 4: Riesgo de sesgo evaluado por RoB-2.

Número	Registro	Riesgo de sesgo					Total
		Proceso de aleatorización	Desviación de las intervenciones planeadas	Pérdida de datos	Medición del resultado	Selección de los resultados para el reporte	
1	Tan J, 2019	Algunas consideraciones	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Algunas consideraciones
2	Chan K, 2019	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
3	Schleicher S et al, 2023	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
4	Alexis A et al, 2024	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
5	Graeber M, 2021	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo



Figura 3: Riesgo de sesgo en los ensayos clínicos de mejoría de IGA a las 12 semanas. IGA = Evaluación Global del Investigador (Investigator Global Assessment)

**Tabla 5:** Prevalencia de eventos adversos relacionados a trifaroteno.

Autor, año	Población con trifaroteno	Eventos adversos relacionados al uso de trifaroteno (%)	
		Cutáneos	Generales
Tan J, 2019	612	Irritación en el sitio de aplicación (10.78%), quemadura solar (4.41%), prurito (3.92%) e irritación cutánea general (1.31%)	Nasofaringitis (3.92%), infección de vías respiratorias superiores (1.63%), influenza (0.98%), sinusitis (0.98%), cefalea (0.98%), mononucleosis infecciosa (0.16%), celulitis (0.16%), fractura de huesos faciales (0.16%), mareo post-procedimiento (0.16%)
Chan K, 2019	602	Irritación en el sitio de aplicación (2.49%), prurito (0.83%), dolor en el sitio de aplicación (0.66%), sequedad en el sitio de aplicación (0.50%), quemadura solar (0.33%), irritación de la piel (0.33%), fisuras cutáneas (0.17%), erosión en el sitio de aplicación (0.17%), eritema en el sitio de aplicación (0.17%)	Linfadenopatía (0.17%), depresión (0.17%), intento de suicidio (0.17%), esguince de ligamento (0.17%), exfoliación de párpados (0.17%), edema de párpados (0.17%), queilitis (0.17%), infección por virus de herpes simple (0.17%), tiña versicolor (0.17%), insomnio (0.17%)
Schleicher S et al, 2023	121	Prurito (0.83%), sequedad en el sitio de aplicación (0.83%), laceración (0.83%)	No
Alexis A et al, 2024	60	No	COVID-19 (5%), influenza (3.33%), nasofaringitis (3.33%), espasmos musculares (1.67%), vómito (1.67%), TDAH (1.67%), dolor orofaríngeo (1.67%)
Graeber M, 2021	61	Sensación de quemazón cutánea (1.64%), rash (1.64%), eczema (1.64%)	Bloqueo AV primer grado (1.64%), bradicardia (1.64%), hipertrofia ventricular derecha (1.64%), disconfort abdominal (1.64%), rinitis (1.64%), absceso subcutáneo (1.64%), infección de vías urinarias (1.64%), desgarro muscular (1.64%), dolor en extremidades (1.64%), trastorno desafiante por oposición (1.64%), hipertensión (1.64%), cefalea (3.28%), depresión (3.28%), infección de vías respiratorias superiores (4.92%)

AV = auriculoventricular. COVID-19 = enfermedad por coronavirus 2019 (*COronaVirus Disease 2019*). TDAH = trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

Los eventos adversos asociados al uso de retinoides son un reto, ya que se han asociado a un menor apego al tratamiento.<sup>5,22-25</sup> En nuestra revisión, los eventos adversos más comunes asociados al trifaroteno fueron irritación en el sitio de aplicación (10.78%), quemadura solar (4.41%) y prurito (3.92%). En un estudio evaluaron los eventos adversos de adapaleno al 0.3% + peróxido de benzoilo al 2.5% y adapaleno al 0.1% + peróxido de benzoilo al 2.5%. En el primer grupo encontraron eritema (9.3%), sensación de quemadura (8.9%) y descamación (7.9%); en el segundo grupo encontraron eritema (7.0%), sensación de quemadura (6.6%) y xerosis (6.1%).<sup>26</sup> Estos eventos son mayores al inicio del tratamiento, con posterior disminución, y son proporcionales a la concentración del retinoide empleado y su frecuencia de uso. Se recomienda el uso de emolientes, limpiadores suaves y disminuir su

frecuencia de aplicación para aminorar los efectos adversos.<sup>5</sup>

Los retinoides son uno de los fármacos más usados en el tratamiento del acné. Valdría la pena realizar ensayos clínicos aleatorizados para determinar la eficacia del trifaroteno en otras patologías como acantosis nigricans, psoriasis, ritides faciales, estrías, fotoenvejecimiento, entre otras.

## CONCLUSIONES

Debido a que todos los estudios que encontramos tenían bajo riesgo de sesgo, al ser elaborados por el mismo grupo de estudio, podemos concluir que, basados en los resultados obtenidos en esta revisión sistemática y metaanálisis, el trifaroteno, comparado contra placebo, es un medicamento eficaz para el tratamiento del acné,

con mejoría del IGA a las 12 semanas, con buena tolerancia del paciente.

Se deben realizar ensayos clínicos aleatorizados para poder abordar su eficacia contra los medicamentos actuales para el tratamiento del acné como adapaleno, tretinoína y peróxido de benzoilo. La incidencia de los eventos adversos cutáneos en el uso de trifaroteno es mayor en comparación con la primera línea de tratamiento.

## REFERENCIAS

- Alomary SA, Pei M, Lipner SR. Retinoids and risk: a FAERS database study of topical retinoids. *J Cutan Med Surg.* 2024; 28: 393-394
- Baldwin H, Webster G, Stein Gold L et al. 50 years of topical retinoids for acne: evolution of treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2021; 22: 315-327. doi: 10.1007/s40257-021-00594-8.
- Motamedi M, Chehade A, Sanghera R, Grewal P. A Clinician's guide to topical retinoids. *J Cutan Med Surg.* 2022; 26: 71-78. doi: 10.1177/12034754211035091.
- Aubert J, Piwnica D, Bertino B et al. Nonclinical and human pharmacology of the potent and selective topical retinoic acid receptor- $\gamma$  agonist trifarotene. *Br J Dermatol.* 2018; 179: 442-456.
- Reynolds RV, Yeung H, Cheng CE et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2024; 90: 1006.e1-1006.e30. doi: 10.1016/j.jaad.2023.12.017.
- Bhate K, Williams HC. Epidemiology of acne vulgaris. *Br J Dermatol.* 2013; 168: 474-485. doi: 10.1111/bjd.12149.
- Tan J. Identifier NCT02566369, efficacy and safety of CD5789 (trifarotene) 50  $\mu$ g/g cream versus vehicle cream in *Acne vulgaris*. 2019. Available in: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02566369?term=NCT02566369&rank=1>
- Tan J, Thiboutot D, Popp G 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: 1691-1699.
- Blume-Peytavi U, Fowler J, Kemény L 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: 166-173. doi: 10.1111/jdv.15794.
- Del Rosso JQ, Johnson SM, Schlesinger T et al. A randomized, controlled trial of trifarotene plus doxycycline for severe *Acne vulgaris*. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2022; 15: E53-E59.
- Eichenfield L, Kwong P, Lee S, Krowchuk D, Arekapudi K, Hebert A. Advances in topical management of adolescent facial and truncal acne: a phase 3 pooled analysis of safety and efficacy of trifarotene 0.005% cream. *J Drugs Dermatol.* 2022; 21: 582-586. doi: 10.36849/JDD.6778.
- Lee WG, Koh YG, Shin SH, Park KY, Lee HW. Case series of acanthosis nigricans treated with topical trifarotene cream. *J Cosmet Dermatol.* 2023; 22: 2862-2864. doi: 10.1111/jocd.15777.
- Schleicher S, Moore A, Rafal E et al. Trifarotene reduces risk for atrophic acne scars: results from a phase 4 controlled study. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2023; 13: 3085-3096. doi: 10.1007/s13555-023-01042-7.
- Fabbrocini G, Cacciapuoti S, Monfrecola G. A qualitative investigation of the impact of acne on health-related quality of life (HRQL): development of a conceptual model. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2018; 8: 85-99. doi: 10.1007/s13555-018-0224-7.
- Mallon E, Newton JN, Klassen A, Stewart-Brown SL, Ryan TJ, Finlay AY. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. *Br J Dermatol.* 1999; 140: 672-676. doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02768.x.
- Alexis A, Del Rosso JQ, Forman S et al. Importance of treating acne sequelae in skin of color: 6-month phase IV study of trifarotene with an appropriate skincare routine including UV protection in acne-induced post-inflammatory hyperpigmentation. *Int J Dermatol.* 2024; 63: 806-815. doi: 10.1111/ijd.17189.
- Chan K. Identifier NCT02556788, double-blind efficacy and safety of CD5789 (trifarotene) 50  $\mu$ g/g cream versus vehicle cream in *Acne vulgaris*. 2019. Available in: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02556788?term=NCT02556788&rank=1>
- Graeber M. Identifier NCT01616654, dose range study of CD5789 in *Acne vulgaris*. 2021. Available in: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01616654?term=NCT01616654&rank=1>
- Gollnick HP, Draelos Z, Glenn MJ et al. Adapalene-benzoyl peroxide, a unique fixed-dose combination topical gel for the treatment of acne vulgaris: a transatlantic, randomized, double-blind, controlled study in 1670 patients. *Br J Dermatol.* 2009; 161: 1180-1189. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09209.x.
- Eichenfield LF, Jarratt M, Schlessinger J et al. Adapalene 0.1% lotion in the treatment of acne vulgaris: results from two placebo-controlled, multicenter, randomized double-blind, clinical studies. *J Drugs Dermatol.* 2010; 9: 639-646.
- Tan J, Humphrey S, Vender R et al. A treatment for severe nodular acne: a randomized investigator-blinded, controlled, noninferiority trial comparing fixed-dose adapalene/benzoyl peroxide plus doxycycline vs. oral isotretinoin. *Br J Dermatol.* 2014; 171: 1508-1516. doi: 10.1111/bjd.13191.
- Culp L, Moradi Tuchayi S, Alinia H, Feldman SR. Tolerability of topical retinoids: are there clinically meaningful differences among topical retinoids? *J Cutan Med Surg.* 2015; 19: 530-538. doi: 10.1177/1203475415591117.
- Kolli SS, Pecone D, Pona A, Cline A, Feldman SR. Topical retinoids in acne vulgaris: a systematic review. *Am J Clin Dermatol.* 2019; 20: 345-365. doi: 10.1007/s40257-019-00423-z.
- Leyden J, Grove G, Zerweck C. Facial tolerability of topical retinoid therapy. *J Drugs Dermatol.* 2004; 3: 641-651.
- Thielitz A, Gollnick H. Topical retinoids in *Acne vulgaris*: update on efficacy and safety. *Am J Clin Dermatol.* 2008; 9: 369-381. doi: 10.2165/0128071-200809060-00003.
- Stein Gold L, Weiss J, Rueda MJ, Liu H, Tanghetti E. Moderate and severe inflammatory acne vulgaris effectively treated with single-agent therapy by a new fixed-dose combination adapalene 0.3%/benzoyl peroxide 2.5% gel: a randomized, double-blind, parallel-group, controlled study. *Am J Clin Dermatol.* 2016; 17: 293-303. doi: 10.1007/s40257-016-0178-4.

### Correspondencia:

**Dra. Martha Alejandra Morales-Sánchez**

**E-mail:** marthamoralessanchez@gmail.com