

Nadifloxacino

RESUMEN

El nadifloxacino es una quinolona de aplicación tópica que cuenta con un amplio espectro antimicrobiano y con utilidad en diversas infecciones superficiales de la piel; tiene especial afinidad por cepas de *Propionibacterium acnes*, lo que le otorga relevancia en el manejo del acné y actualmente forma parte de la primera elección en algunos esquemas de tratamiento contra esta enfermedad. Sus beneficios y condiciones de eficacia, seguridad y tolerabilidad, como monoterapia y en combinación con otros medicamentos, se han reportado en diversos estudios; en la actualidad se ubica como una herramienta relevante en el arsenal terapéutico del dermatólogo.

Palabras clave: nadifloxacino, acné, infecciones bacterianas de la piel, antibióticos tópicos.

Leonel Fierro-Arias¹
Ingrid López-Gehrke²

¹ Cirujano dermatooncólogo. Servicio de Dermatología, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Secretaría de Salud.

² Cirujana dermatooncóloga. Práctica privada, DermaDF.

Nadifloxacino

ABSTRACT

Nadifloxacin is a topical quinolone, with a broad antimicrobial spectrum and useful in the treatment of various superficial skin infections. It has a special affinity with Propionibacterium acnes, giving it relevance in the acne treatment, thus being part of the first choices in some treating schemes for this entity. Its benefits and conditions of efficacy, safety and tolerability as monotherapy and in combination with other drugs have been reported in several studies, nowadays ranking as an important therapeutic tool for the dermatologist.

Key words: nadifloxacin, acne, bacterial skin diseases, topical antibiotics.

Recibido: 2 de septiembre 2015

Aceptado: 11 de noviembre 2015

Correspondencia: Dr. Leonel Fierro Arias
Perpetua 40, 3er piso
03900 México, DF
leofierro@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

Fierro-Arias L, López-Gehrke I. Nadifloxacino. Dermatol Rev Mex 2016;60:37-44.

ANTECEDENTES

El nadifloxacino (OPC-7251) es un antibiótico sintético de amplio espectro, perteneciente a la familia de las quinolonas de tercera generación, que tiene un radical fluorinado en la posición 9 y que la hace una fluoroquinolona. A finales del decenio de 1980 se desarrolló y aprobó para su administración en Japón como un antimicrobiano (primera quinolona) de aplicación tópica; en 1989, Ishikawa y colaboradores¹ publicaron las primeras referencias respecto de su efectividad.

Su fórmula química es: 9-fluoro-6,7-dihidro-8-(4-hidroxi-1-piperidil)-5-metil-1-oxo-1H, 5H-benzo[*l*,*j*]quinolizina-2-ácido carboxílico y su estructura molecular se muestra en la Figura 1.

Entre sus principales características farmacocinéticas destacan los escasos efectos colaterales y su baja absorción al torrente sanguíneo a través de la piel (sistema o vía transdérmica).²

Se ha descrito su utilidad en el tratamiento de infecciones cutáneas, como aquéllas en las que participan bacterias grampositivas, gramnegativas (como *Pseudomonas aeruginosa*) y anaerobias (por ejemplo *Propionibacterium acnes*). Incluso se cuenta con evidencia de buena actividad *in vitro* contra microorganismos emergentes en los últimos años, entre ellos cepas de

Staphylococcus aureus metilino-susceptibles (MSSA) y metilino-resistentes (MRSA), así como contra *S. epidermidis* y *Streptococcus pyogenes*.³

Es relevante su gran capacidad de acción contra cepas de *Propionibacterium acnes*,^{4,5} y desde los primeros estudios de su administración comparativa contra placebo se encontró un importante potencial antibacteriano en los pacientes con cuadros de acné inflamatorio, principalmente grados I y II.⁶

Mecanismo de acción y farmacocinética

Las quinolonas actúan inhibiendo la replicación, transcripción y decatenación del ADN bacteriano por interacción con el complejo ADN-ADN girasa y probablemente ADN-topoisomerasa IV.^{7,8}

El nadifloxacino actúa bloqueando la formación de la súper-espiral de ADN bacteriano sobre la acción de la ADN-girasa (una topoisomerasa), que se activa durante la replicación, reduciendo así la tensión molecular ocasionada por el súper-enrollamiento.⁷

Se ha descrito, además, que el nadifloxacino disminuye el número de aniones radicales superóxido y radicales hidroxilo generados por neutrófilos, lo que explica, junto con su capacidad antibacteriana, su eficacia clínica al reducir las lesiones oxidativas tisulares.⁹

Estudios especializados indican cierta capacidad antiinflamatoria de esta sustancia por reducción de la expresión de citocinas (algunas producidas en los queratinocitos), como interleucinas e interferones. También se ha concluido que puede inactivar otros mecanismos proinflamatorios en la piel, con insistencia en sus capacidades terapéuticas contra algunas enfermedades.¹⁰

Mediante transfección con células renales de mono (CV-1), se ha evaluado la actividad anti-

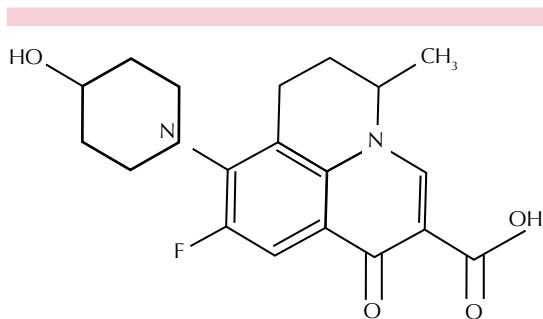


Figura 1. Estructura molecular del nadifloxacino.

androgénica de algunos fármacos prescritos para el tratamiento del acné. Los resultados indican que el nadifloxacino puede suprimir la actividad de transcripción del receptor androgénico PPAR en cerca de 30%.¹¹ Se postula que por este mecanismo podría disminuir la producción del sebo cutáneo en los pacientes con este padecimiento.

Para aplicación tópica se han desarrollado presentaciones en loción; sin embargo, por el momento en México solamente se dispone de la concentración a 1%, con un vehículo en crema hidrofílica, blanca e inodora. Su absorción depende de las condiciones de integridad del estrato córneo y no se han observado resistencias cruzadas con otras quinolonas.¹²

El fármaco en cuestión se metaboliza a través de reacciones de oxidación y conjugación, se excreta inalterado o se metaboliza por heces y por depuración renal en orina.^{3,13}

Actividad antibacteriana y resistencia

La capacidad antimicrobiana del nadifloxacino se ha analizado *in vitro* e *in vivo* en diferentes estudios. Se ha descrito su efectividad contra bacterias aerobias y anaerobias, obtenidas de procesos infecciosos cutáneos, como impétigo primario, dermatitis impetiginizada, foliculitis, psicosis vulgar y heridas con infección secundaria.³

Hay evidencia bibliográfica suficiente para considerar al fármaco un medicamento antibacteriano útil en el tratamiento del acné, debido a su efectividad con bajas concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) contra *P. acnes* y pocos índices de resistencia.^{14,15}

El acné vulgar es una enfermedad multifactorial; en su tratamiento resulta común la prescripción de antimicrobianos orales y otros de aplicación tópica. Sin embargo, los mecanismos de

resistencia bacteriana de *P. acnes* (y de otras especies) han sido motivo de preocupación y estudio desde hace varios años; en ellos está descrito que existen diferencias entre los reportes de resistencias en diferentes latitudes.^{7,16,17} De ahí que este medicamento se haya establecido como un buen elemento terapéutico contra esta enfermedad.⁵

El principal mecanismo de resistencia antibacteriana a quinolonas ocurre por la acumulación de mutaciones cromosómicas en los genes que codifican para subunidades de topoisomerasas II y IV.⁸

En un ensayo europeo reciente se estudiaron cepas de microorganismos (*P. acnes*, *Staphylococcus aureus* meticilino-susceptible y meticilino-resistente y *S. epidermidis*) obtenidas de diferentes pacientes, principalmente de España, Hungría y Alemania. Se concluyó que no existe incremento en las resistencias bacterianas tras la administración de nadifloxacino y que, además, tiene mucho mejor actividad que otros antibióticos tópicos, como eritromicina, clindamicina, etcétera.⁷

Tratamiento, eficacia, seguridad y tolerabilidad

Desde los primeros estudios efectuados en pacientes con acné, el nadifloxacino en crema a 1% demostró tener una notoria eficacia y seguridad en cuadros con lesiones inflamatorias, como pápulas y pústulas, incluso comparado con otros antimicrobianos de aplicación tópica o contra placebo, con resultados estadísticamente significativos.^{6,18,19}

Los estudios comparativos con otros antibióticos tópicos que tienen actividad contra cepas de *P. acnes* encontradas en pacientes con acné inflamatorio leve a moderado revelaron que esta quinolona tiene eficacia similar y en ocasiones superior a la obtenida con fármacos como la

eritromicina, pero con menor resistencia bacteriana.^{20,21}

Se realizaron estudios especializados con muestras importantes de pacientes con acné vulgar, como el de Schöfer y colaboradores en 2009,²² en el que reclutaron más de 550 sujetos con este diagnóstico y en los que se observaron resultados satisfactorios en el cuadro clínico, así como tolerabilidad importante al tratamiento, por lo que la calificaron entre buena y muy buena.

En 2011, Jung y colaboradores²³ comunicaron los resultados de la administración de nadifloxacino en crema a 1% en pacientes asiáticos con acné vulgar. Durante ocho semanas se realizó un estudio controlado doble-ciego, con asignación al azar, mitad-mitad de cara contra vehículo. Desde la cuarta semana se detectó eficacia clínica, con reducción de las lesiones inflamatorias y no inflamatorias, incluso, en 70%; además, tuvieron hallazgos favorables en las evaluaciones histológicas tras la administración del medicamento, con disminución inflamatoria y de la expresión de interleucina 8; no así en el factor de crecimiento transformante beta. En esta investigación los autores concluyeron que el producto es seguro, bien tolerado y con evidente eficacia en los pacientes tratados.

En México, este medicamento es un recurso antimicrobiano de primera línea de tratamiento de los pacientes con acné vulgar, lo que está registrado en las guías de diagnóstico y tratamiento del Servicio de Dermatología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga de la Secretaría de Salud.²⁴

En referencias de España y América Latina también está considerado un antimicrobiano útil para tratar distintas infecciones en la piel de origen bacteriano y acné e, incluso, como una opción contra cepas de *P. acnes* resistentes a eritromicina, clindamicina o ambas.²⁵⁻²⁷

Además de su prescripción en pacientes con acné, se ha estudiado la eficacia, seguridad y tolerabilidad de esta fluoroquinolona en otros padecimientos. A este respecto, se realizó un estudio clínico fase II para investigar la eficacia clínica y la tolerabilidad del nadifloxacino en crema a 1% para aplicación tópica en pacientes con impétigo, heridas infectadas secundarias, foliculitis, psicosis vulgar y dermatitis impetiginizada. Se identificó una reducción estadísticamente significativa en los grados de eritema, exudación, tumefacción, dolor, prurito, erosión, costras y descamación, así como la erradicación de las cepas bacterianas patógenas. Las valoraciones médicas de eficacia y tolerabilidad fueron de buenas a muy buenas en 92% de los pacientes.²⁸

Narayanan y colaboradores,²⁹ en un triple estudio muy reciente realizado en la India, comunicaron los resultados tras el análisis de 272 sujetos, de 1 a 65 años de edad, con infecciones cutáneas como: impétigo secundario, heridas infectadas, foliculitis, dermatitis atópica sobreinfectada y furunculosis. Al establecer un tratamiento comparativo de nadifloxacino contra otros antimicrobianos tópicos: mupirocina, frameticina y ácido fusídico, determinaron que el medicamento es seguro, al no encontrar efectos colaterales, y superior a las otras opciones evaluadas. En suma, y con estas referencias, este antibiótico puede ser una alternativa útil para el tratamiento no sólo del acné vulgar, sino también para el tratamiento tópico de otras dermatosis con infección bacteriana.

No se reportaron efectos adversos graves tras la administración de nadifloxacino, tampoco en los estudios primarios realizados con pruebas de oclusión percutánea.³⁰ Los escasos efectos secundarios identificados fueron de intensidad leve, como prurito, eritema, ardor, descamación y sequedad, entre otros. No hubo correlación significativa entre la cantidad de crema aplicada

por día y la concentración plasmática de esta sustancia.²⁰

Hasta ahora, no se han descrito procesos de fototoxicidad, fotoalergia, ni potencial de fotocarcinogénesis tras la aplicación de este medicamento, aunque hay que considerar las características de los excipientes. Debe evitarse su aplicación en las mucosas por el riesgo de irritación; respecto de otras precauciones, el nadifloxacino no demostró ser teratogénico en los estudios en animales; sin embargo, aún se desconoce su efecto en mujeres embarazadas; su aplicación durante la lactancia no se recomienda, porque se excreta a través de la leche materna.^{13,31}

Asimismo, no se han descrito hasta el momento interacciones con otros medicamentos.¹³ Esto parece improbable debido a su baja absorción sistémica; sin embargo, durante su aplicación se recomienda limitar la administración de agentes quimioexfoliantes o irritantes de la superficie cutánea.

Está justificada la prescripción de este medicamento como monoterapia o, bien, de manera simultánea con otros fármacos, en periodos entre 8 y 12 semanas.³¹ Las guías y algoritmos emitidos por diversas agrupaciones especializadas, como el Grupo Ibero-Latinoamericano de Estudio del Acné y Rosácea (GILEAR), el grupo *Global Alliance to Improve Outcomes in Acne*, las Guías Europeas Basadas en la Evidencia para el Tratamiento del Acné, entre otras,³²⁻³⁵ recomiendan el tratamiento combinado (antimicrobianos más retinoides u otros antiacnéicos tópicos) en pacientes con acné mixto o pápulo-pustular, inflamatorio leve o moderado.

Los estudios experimentales recientes revelaron que el nadifloxacino es bien tolerado y causa pocos efectos adversos tras su aplicación en fórmulas combinadas con otros agentes tópicos

para el tratamiento del acné, como adapaleno, ácido azelaico, peróxido de benzoilo e isotretinoína.^{36,37}

En 2011, Kobayashi reportó un estudio efectuado en 50 pacientes japoneses con acné vulgar, en el que se compararon dos grupos de pacientes distribuidos al azar; uno recibió adapaleno en gel como monoterapia, mientras que el segundo lo aplicó en combinación con nadifloxacino en crema. Los resultados indicaron que en este último grupo las lesiones inflamatorias disminuyeron de manera relevante, en un rango estadísticamente significativo en la evaluación a las semanas 2 y 8 de tratamiento, en contraste con el primer grupo. Esta combinación no aumentó los efectos secundarios, por el contrario, disminuyó la severidad del eritema.³⁸

Otro estudio multicéntrico con distribución al azar, efectuado con grupos paralelos, también realizado en Japón por Takigawa y colaboradores, reclutó 184 individuos con acné moderado a severo en los que se evaluó la eficacia y tolerabilidad de la misma combinación de adapaleno 0.1% en gel, más nadifloxacino 1% en crema *versus* monoterapia del retinoide. Los autores observaron mayor eficacia, estadísticamente significativa, en el efecto antiinflamatorio de la combinación a partir de la cuarta semana de tratamiento; además, los pacientes revelaron un grado de satisfacción mayor que en el grupo comparativo. Se obtuvieron 76 cultivos de cepas de *Propionibacterium acnes* y ninguna tuvo resistencia antimicrobiana a esta quinolona.³⁹

En la India, Shah y colaboradores⁴⁰ describieron recientemente la efectividad y buena tolerabilidad de una combinación de nadifloxacino 1% y adapaleno 0.1% en gel para el tratamiento de cuadros de acné leve a moderado. Aunque los autores manifiestan la necesidad de que en el futuro se desarrollen más evaluaciones a este respecto, divulgaron que se identificó una

reducción progresiva y significativa mayor de 98% de los cuadros.

En 2011, Choudhury y colaboradores comunicaron una investigación realizada en la India acerca de la administración de una combinación de peróxido de benzoilo (PBO) con nadifloxacino contra peróxido de benzoilo más clindamicina para tratar acné vulgar. Señalaron que ambas estrategias terapéuticas fueron sumamente eficaces en la disminución de lesiones y en sus capacidades antiinflamatorias, por lo que se consideran combinaciones adecuadas para su administración y concluyeron que este antimicrobiano es eficaz, seguro y bien tolerado en el tratamiento del acné leve y moderado.⁴¹

El estudio más reciente a este respecto efectuado en el mismo país lo realizaron Kaur y colaboradores en 2015;⁴² los autores describen el análisis comparativo del tratamiento de 100 pacientes con acné, distribuidos en tres grupos terapéuticos: peróxido de benzoilo 2.5% gel más clindamicina 1% gel (grupo A); peróxido de benzoilo 2.5% gel más nadifloxacino 1% crema (grupo B), y tretinoína 0.025% más clindamicina 1% gel (grupo C). Los resultados indicaron que el grupo B, que incluía nadifloxacino, demostró los mayores niveles de seguridad, desde un punto de vista estadísticamente significativo, sin eventos adversos dermatológicos, en comparación con los otros grupos evaluados.

Los análisis, hallazgos y resoluciones de estos últimos estudios abren expectativas alentadoras para el desarrollo de nuevos productos útiles en dermatología.

CONCLUSIONES

El nadifloxacino es una fluoroquinolona tópica, de amplio espectro antibacteriano, útil en el tratamiento de infecciones cutáneas de diferentes orígenes. Tiene especial relevancia

en el tratamiento del acné inflamatorio grados I y II, por su afinidad contra cepas de *Propionibacterium acnes* y por tener ciertas cualidades antiinflamatorias e incluso antiandrogénicas. No se demostraron resistencias bacterianas tras su aplicación. Presenta muy pocos efectos secundarios y baja absorción sistémica. Contribuye de manera trascendental al tratamiento dermatológico actual, ampliando la gama de antimicrobianos tópicos. Ha demostrado tener altos perfiles de efectividad, seguridad y tolerabilidad en los estudios realizados durante más de 25 años. Muestra expectativas de desarrollo al combinarse con otros fármacos.

REFERENCIAS

1. Ishikawa H, Tabusa F, Miyamoto H, et al. Studies on antibacterial agents. I. Synthesis of substituted 6,7-dihydro-1-oxo-1H,5H-benzo[*i,j*]quinolizine-2-carboxylic acids. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 1989;37:2103-2108.
2. Muto N, Mitoh Y, Yamamoto I. Development of a sensitive enzyme immunoassay for OPC-7251, a novel antimicrobial agent for percutaneous application. *J Immunoassay* 1990;11:1-16.
3. Nenoff P, Hausteil UF, Hittel N. Activity of nadifloxacin (OPC-7251) and seven other antimicrobial agents against aerobic and anaerobic Gram-positive bacteria isolated from bacterial skin infections. *Chemotherapy* 2004;50:196-201.
4. Vogt K, Hermann J, Blume U, et al. Comparative activity of the topical quinolone OPC-7251 against bacteria associated with acne vulgaris. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:943-945.
5. Vogt K, Hahn H, Hermann J, et al. Antimicrobial evaluation of nadifloxacin (OPC-7251), a new topical quinolone, in acne vulgaris. *Drugs* 1995;49:266-268.
6. Kurokawa I, Akamatsu H, Nishijima S, et al. Clinical and bacteriologic evaluation of OPC-7251 in patients with acne: a double-blind group comparison study versus cream base. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:674-681.
7. Alba V, Urban E, Angeles Dominguez M, et al. *In vitro* activity of nadifloxacin against several Gram-positive bacteria and analysis of the possible evolution of resistance after 2 years of use in Germany. *Int J Antimicrob Agents* 2009;33:272-275.
8. Takei M, Fukuda H, Kishii R, Hosaka M. Target preference of 15 quinolones against *Staphylococcus aureus*, based on antibacterial activities and target inhibition. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;45:3544-3547.
9. Akamatsu H, Sasaki H, Kurokawa I, et al. Effect of nadifloxacin on neutrophil functions. *J Int Med Res* 1995;23:19-26.

10. Kuwahara K, Kitazawa T, Kitagaki H, et al. Nadifloxacin, an antiacne quinolone antimicrobial, inhibits the production of proinflammatory cytokines by human peripheral blood mononuclear cells and normal human keratinocytes. *J Dermatol Sci* 2005;38:47-55.
11. Inui S, Toshijumi N, Satoshi I. Modulation of androgen receptor transcriptional activity by anti-acne reagents. *J Dermatol Sci* 2004;36:97-101.
12. Kawabata S, Ohguro K, Mukai F, Ohmori K, et al. Bacteriological evaluation of OPC-7251, A new pyridone carboxylic acid antimicrobial agent 1. *In vitro* antibacterial activity. *Chemotherapy* 1989;37:1160-1178.
13. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Medicamentos de uso humano. CIMA: Centro de información Online de Medicamentos de la AEMPS. Ficha técnica de Nadixa 1% crema. [Consultado en agosto de 2015]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64291/FT_64291.pdf
14. Kurokawa I, Nishijima S, Kawabata S. Antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolated from acne vulgaris. *Eur J Dermatol* 1999;9:25-28.
15. Nishijima S, Kurokawa I, Kawabata S. Sensitivity of *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients: comparative study of antimicrobial agents. *J Int Med Res* 1996;24:473-477.
16. Ishida N, Nakaminami H, Noguchi N, et al. Antimicrobial susceptibilities of *Propionibacterium acnes* isolated from patients with acne vulgaris. *Microbiol Immunol* 2008;52:621-624.
17. Ross JI, Snelling AM, Eady EA, et al. Phenotypic and genotypic characterization of antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients attending dermatology clinics in Europe, the USA, Japan and Australia. *Br J Dermatol* 2001;144:339-346.
18. Asada Y. Clinical assessment of 1% OPC-7251 cream, a new topical antibacterial agent, in acne vulgaris. *Nishinihon J Dermatol* 1990;52:790-794.
19. Gollnick HPM, Vogt K, Hermann J, et al. Topical quinolone OPC-7251: a clinical and microbiological study in acne. *Eur J Dermatol* 1994;4:210-215.
20. Plewig G, Holland KT, Nenoff P. Clinical and bacteriological evaluation of nadifloxacin 1% cream in patients with acne vulgaris: a double-blind, phase III comparison study versus erythromycin 2% cream. *Eur J Dermatol* 2006;16:48-55.
21. Tunca M, Akar A, Ozmen I, Erbil H. Topical nadifloxacin 1% cream vs. topical erythromycin 4% gel in the treatment of mild to moderate acne. *Int J Dermatol* 2010;49:1440-1444.
22. Schöfer H, Göllner A, Kusche W, Schwantes U. Effectiveness and tolerance of topical nadifloxacin in the therapy of acne vulgaris (grade I-II): results of a non-interventional trial in 555 patients. *J App Res* 2009;9:44-51.
23. Jung JY, Kwon HH, Yeom KB, et al. Clinical and histological evaluation of 1% nadifloxacin cream in the treatment of acne vulgaris in Korean patients. *Int J Dermatol* 2011;50:350-357.
24. Guías de diagnóstico y tratamiento del Servicio de Dermatología, Hospital General de México: 1. Acné vulgar. Disponible en: http://www.hgm.salud.gob.mx/descargas/pdf/area_medica/derma/guias/acne_vulgar.pdf. Consultado 15 agosto 2015.
25. Gilaberte-Calzada Y. Dermatología pediátrica: ¿qué hay de nuevo en el acné?. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2009;11:S303-316.
26. Sáenz-Anduaga E, Sánchez-Saldaña L. Antibióticos tópicos. *Dermatol Peruana* 2005;15:7-20.
27. Herane MI. Actualización terapéutica en acné vulgaris. *Dermatol Pediatr Lat* 2005;3:5-19.
28. Haustein UF, Nenoff P, Hittel N. Topical quinolone nadifloxacin (OPC-7251) in bacterial skin disease: clinical evaluation in multicenter open trial and in vitro antimicrobial susceptibility testing. *J Dermatol Treat* 1997;8:87-92.
29. Narayanan V, Motlekar S, Kadhe G, Bhagat S. Efficacy and safety of nadifloxacin for bacterial skin infections: results from clinical and post-marketing studies. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2014;4:233-248.
30. Hayakawa R, Ogino Y, Arisu K, Ninagawa Y. Safety evaluation of topical OPC-7251, synthetic antibacterial agent. *Skin Res* 1990;32:217-230.
31. Nenoff P. Acne vulgaris and bacterial skin infections. Review of the topical quinolone nadifloxacin. *Expert Rev Dermatol* 2006;1:643-654.
32. Kaminsky A. Actualización del algoritmo terapéutico del acné GILEA-CILAD 2014. Sección: Capítulo del CILAD. PIEL-L Latinoamericana. [Consultado en septiembre del 2015]. Disponible en: <http://piel-l.org/blog/wp-content/uploads//2014/04/ACNE-ALGORITMO-TERAPEUTICO-2014.pdf>
33. Thiboutot D, Gollnick H, Bettoli V, et al. New insights into the management of acne: an update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne group. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:S1-50.
34. Nast A, Dréno B, Bettoli B, et al. European evidence-based (S3) guidelines for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1-29.
35. Savage LJ, Layton AM. Treating acne vulgaris: systemic, local and combination therapy. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2010;3:563-580.
36. Wigger-Alberti W, Wilhelm D, Schwantes U, Wilhelm KP. A randomized, double-blind, clinical study investigating the cumulative irritation potential of a nadifloxacin cream combined with an additional treatment of other topical anti-acne products in a 21 day open application test. Presented at the 17th European Academy of Dermatology and Venerology Congress, 17th-21th September 2008, Paris, France.
37. Wilhelm KP, Wilhelm D, Neumeister C, et al. Lack of irritative potential of nadifloxacin 1% when combined with other topical anti-acne agents. *Clin Exp Dermatol* 2011;37:112-117.

38. Kobayashi M, Nakwaga T, Fukamachi K, et al. Efficacy of combined topical treatment of acne vulgaris with adapalene and nadifloxacin: a randomized study. *J Dermatol* 2011;38:1163-1166.
39. Takigawa M, Tokura Y, Shimada S, et al. Clinical and bacteriological evaluation of adapalene 0.1% gel plus nadifloxacin 1% cream *versus* adapalene 0.1% gel in patients with acne vulgaris. *J Dermatol* 2013;40:620-625.
40. Shah BJ, Sumathy TK, Dhurat RS, et al. Efficacy and tolerability of topical fixed combination of nadifloxacin 1% and adapalene 0.1% in the treatment of mild to moderate acne vulgaris in Indian patients: a multicenter, open-labelled, prospective study. *Indian J Dermatol* 2014;59:385-389.
41. Choudhury S, Chatterjee S, Sarkar DK, Dutta RN. Efficacy and safety of topical nadifloxacin and benzoyl peroxide versus clindamycin and benzoyl peroxide in acne vulgaris: A randomized controlled trial. *Indian J Pharmacol* 2011;43:628-631.
42. Kaur J, Sehgal VK, Gupta AK, Singh SP. A comparative study to evaluate the efficacy and safety of combination topical preparations in acne vulgaris. *Int J Appl Basic Med Res* 2015;5:106-110.

**XXII SEMINARIO INTERNACIONAL
CLÍNICO-PATOLÓGICO DE DERMATOPATOLOGÍA**

Fecha: Sábado 20 de agosto de 2016
de las 08:00 a las 16:00 horas

Sede: Auditorio Dr. Abraham Ayala González,
Hospital General de México

Profesor invitado:
Prof. Dr. Jaime Eduardo Calonje
Instituto de Dermatología St. John, Hospital St. Thomas
Londres, Inglaterra

Informes
Sociedad médica: Tel. 5578-5222, tel./fax: 5578-0505
Dra. Patricia Mercadillo: tel./fax: 5004-3845

Dirigir correspondencia: Sociedad Médica Dr. Abraham Ayala González,
Hospital General de México
Dr. Balmis 148, col. Doctores, CP 06726, México, DF