

Vallejos Medic Clotilde*
 Enriquez Guerra Miguel Ángel*
 López Villegas Ma. del Rosario*
 Valdés García Jesús Antonio*
 Ramírez Valverde Benito**
 Zamora Ortiz Rocío***

Acné moderado. Utilidad del tratamiento combinado con antibióticos

Moderate acne, utility of combined
 treatment with antibiotics

Fecha de aceptación: septiembre 2011

Resumen

ANTECEDENTES. El acné vulgar es la patología cutánea más frecuente a nivel mundial, ya que afecta hasta el 80% de la población en algún momento de la vida. Su etiología es multifactorial y el abanico de manifestaciones clínicas abarca desde dermatosis leves hasta formas graves.

MATERIAL Y MÉTODO. Estudio retrospectivo, mediante revisión de expedientes clínicos de pacientes diagnosticados con acné en consulta dermatológica del ISSSTEP [Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores al Servicio de los Poderes del Estado de Puebla]. En el grupo de acné leve se estudió la respuesta tópica. En el grupo de acné moderado se compararon tratamientos sistémicos.

RESULTADOS. Se estudió una población total de 280 pacientes: 132 hombres (47.1%), 148 mujeres (52.9%), 146 pacientes (52.1%) presentaban acné moderado y 134 acné leve. En los casos de acné leve, 53 de 67 pacientes (79.1%) presentaron una mejor respuesta al tratamiento tópico combinado y 29 de 67 (43.3%) a retinoides tópicos. En el grupo de acné moderado 68 de 73 pacientes (93.2%) mostraron mejoría con la terapia sistémica combinada y 44 de 73 (68.5%) respondieron a retinoides.

CONCLUSIONES. La terapéutica combinada muestra mejor resultado que la monoterapia en pacientes que han progresado de acné no inflamatorio a inflamatorio, en administración tópica como sistémica. Esto se puede explicar por la sensibilidad de *P. acnes* a los antibióticos utilizados (tetraciclinas), recordando que *P. acnes* cumple un papel fundamental en la patogenia del acné, induciendo inflamación en las lesiones comedónicas.

Palabras clave: acné, antisépticos, antibióticos.

Abstract

Acne vulgar is the most common skin disease worldwide. Its etiology is multifactorial and the clinical manifestations vary from mild to serious skin disease.

MATERIAL AND METHODS. A retrospective study was conducted reviewing clinical records of patients seen in outpatient settings. Topical treatments were evaluated in the mild acne group, and systemic treatments in the moderate acne group.

RESULTS. There were studied 280 patients: 132 men (47.1%), 148 women (52.9%), 146 patients (52.1%) had moderate acne and 134 mild acne. In cases of mild acne, 53/67 patients (79.1%) had a better response to combined topical treatment and 29/67 (43.3%) with topical retinoid. In the group of moderate acne 68/73 patients (93.2%) showed improvement combined with systemic therapy and 44/73 (68.5%) responded to retinoid.

CONCLUSIONS. Combination therapy shows better results than monotherapy in patients who progress from the non-inflammatory until inflammatory acne. This can be explained by the sensitivity of *P. acnes* to antibiotics used (tetracycline).

Keywords: acne, antiseptic, antibiotics.

*Cuerpo Académico de Ciencias de la Salud

**Colegio de Posgraduados, Campus Puebla

***Médico Pasante de Pregrado, FM, BUAP

Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México.

Correspondencia: Clotilde Vallejos Medic

Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, México.

Dirección electrónica: titavame@hotmail.com

Introducción

El acné vulgar es la patología cutánea más frecuente a nivel mundial, ya que afecta hasta el 80% de la población en algún momento de la vida. Su etiología es multifactorial, el abanico de manifestaciones clínicas abarca desde dermatosis leves hasta formas graves. Por ello es importante comprender su magnitud considerando que en ocasiones el tratamiento resulta incorrecto e inclusive contraproducente, encontrando lesiones cicatriciales prevenibles.

Epidemiología

El acné vulgar es la dermatosis más frecuente en el mundo y se reporta así en Estados Unidos de Norteamérica, con una afección de más de 17 millones de habitantes, equivalente a más del 10% de la población que tiene contacto con el primer nivel de atención.¹ Esta afección tiene mayor prevalencia en el grupo de adolescentes y adultos jóvenes, disminuyendo su incidencia con la edad: de 43 a 51% de los 20 a 29 años, 20 a 25% de los 30 a los 39 años.² De acuerdo con el género, el acné vulgar predomina en varones adolescentes, y tiende a persistir en la mujer después de dicho periodo.³

Patogénesis

Aunque la patogenia del acné vulgar no ha sido del todo esclarecida, se reconoce la multifactoriedad en su etiología, involucrando cuatro factores principales: hiperqueratosis de retención, producción sebácea dependiente de andrógeno incrementada, inflamación del folículo piloso y sobreproducción de bacterias, principalmente *Propionibacterium acnes*, seguida de *Staphylococcus epidermidis*, *Peptostreptococcus* y *Staphylococcus aureus*.⁴

El microcomedón representa la primera lesión del acné vulgar, y resulta del primer cambio reconocido en la unidad pilosebácea: la hiperqueratinización. Ésta a su vez, es resultado del incremento sebáceo y de la disminución de la descamación de los queratinocitos en el orificio folicular, lo cual forma un tapón hiperqueratósico. El proceso de su ocurrencia es desconocido.

Estos factores causan lesiones no inflamatorias como los comedones, sin embargo, la producción sebácea incrementada facilita el medio para el crecimiento de *Propionibacterium acnes*, bacteria anaerobia componente de la flora cutánea, que al proliferar, mediante la hidrólisis de triglicéridos en ácidos grasos libres y glicerol, induce la aparición de mediadores inflamatorios, por lo que el organismo libera factores quimiotácticos que atraen neutrófilos, los cuales a su vez liberan enzimas hidrolíticas (proteasas y elastasas). Estas enzimas junto con la irritación que provoca la oxidación de los ácidos grasos libres, lesionan y debilitan la pared folicular, provocando la ruptura de su epitelio y con ello la formación de pápulas o nódulos.⁵

La hiperandrogenemia que genera la producción sebácea se sustenta en el hallazgo de niveles plasmáticos incrementados de dehidroepiandrosterona (DHEA). Esto se explica a su vez por una hiperactividad gonadal o suprarrenal. Sin embargo diversos estudios sostienen que el factor primordial subyacente no es la sobreproducción androgénica sino más bien, un fenómeno de hipersensi-

bilidad junto con una respuesta glandular exagerada a andrógenos.⁶

Dependiendo del grado de hiperqueratinización folicular, producción sebácea, y proliferación de *P. acnes*, el microcomedón se convertirá en comedón cerrado no inflamatorio. Con la distensión continua del orificio folicular, este comedón cerrado se convertirá en comedón abierto. La reacción inflamatoria que a continuación se genera junto con la ruptura y descarga de su contenido en la dermis circundante, contribuye a la formación de pápulas o pústulas inflamatorias o inclusive nódulos.⁷

Existen además otros factores relacionados con el acné, como por ejemplo la predisposición genética.⁸ Existen medicamentos como los corticoesteroides, los antidepresivos tricíclicos, fenilhidantoínas, litio y derivados de la vitamina B implicados en la patogenia del denominado acné iatrogénico. Enfermedades sistémicas, factores ambientales que producen sudoración excesiva, así como factores externos, entre los que destacan el uso de cosméticos a base de aceites, manipulación cutánea (exfoliación), estrés, entre otros, han demostrado su influencia en la exacerbación de esta dermatosis.^{9,10} El papel de la dieta en el acné vulgar sigue siendo controversial.

Formas clínicas y clasificación

Las lesiones elementales del acné se asientan sobre una piel seborreíca, en aquellas áreas corporales con mayor número de glándulas sebáceas: cara, cuello, tórax, dorso y brazos.

Las primeras lesiones del acné son las "lesiones retencionales", siendo la más precoz el microcomedón, elevación con un punto negro en su centro (corresponde al orificio del folículo pilosebáceo con queratina). A esta lesión le siguen los comedones, constituidos por sebo y queratina, se consideran lesiones no inflamatorias y pueden ser de dos tipos: comedones cerrados y comedones abiertos.

La presencia de *P. acnes* favorece la evolución de los comedones a las llamadas "lesiones inflamatorias", las cuales se dividen en lesiones superficiales (pápulas y pústulas) y profundas (nódulos y quistes).

Las pápulas representan los primeros indicios de inflamación, ya que muestran eritema alrededor de las lesiones comedónicas. Las pústulas indican un estado inflamatorio moderado a severo y contienen pus en su interior. Los nódulos son el resultado de inflamación crónica y se manifiestan por la encapsulación del folículo piloso con formación de abscesos y reacción de cuerpo extraño. Los quistes resultan de la ruptura y necrosis de los nódulos, contienen restos de las glándulas sebáceas infectadas, células inflamatorias y tejido dérmico. Contrariamente a las lesiones inflamatorias superficiales, las profundas tienden a la evolución cicatricial.¹¹

Existen varias clasificaciones del acné, una de las más útiles y sencillas clasifica al acné en "no inflamatorio o comedónico" e "inflamatorio", el cual incluye las lesiones inflamatorias superficiales y profundas del acné. Otra clasificación de las más utilizadas se basa en una revisión metodológica por Lehmann HP realizada en el 2002, la cual

divide al acné en: "leve": más de 20 comedones, menos de 15 pápulas, con un total de menos de 30 lesiones; "moderado": 20 – 100 comedones y/o 15 a 50 pápulas o pústulas, con un total de 30 – 125 lesiones; "severo": más de 5 nódulos/quistes, más de 100 comedones o más de 50 pápulas o pústulas, con un total de más de 125 lesiones; y "muy severo": acné nódulo-quístico severo y desfigurante, cubre la mayor parte de la cara y abarca tórax y espalda. Deben considerarse además las variantes más severas de acné, llamadas "acnés feroces", dentro de las que encontramos el acné conglobata, acné fulminans, acné necrótico o de Broq, pioderma facial y acné tropical.

Respecto al acné vulgar, el sistema para clasificación más común se basa en el tipo de lesiones y se estatifica en grados; no considera el número de lesiones y difiere mínimamente en la clasificación de Lehmann:

- **Grado I: Leve.** Acné comedónico, de tipo no inflamatorio
- **Grado II: Moderado.** Acné principalmente papuloso, inflamación mínima
- **Grado III: Severo.** Acné púpulo-pustuloso con inflamación severa a moderada. Riesgo de formaciones cicatrizales
- **Grado IV: Muy severo.** Acné nódulo quístico. Suelen presentar cicatrices profundas^{12,13}

Las cicatrices son la principal complicación del acné y pueden abarcar una extensa gama de aspectos, desde las cicatrices deprimidas, hipertróficas, de bridas, quistes residuales hasta las cicatrices queloides. Otras complicaciones locales son el edema facial y los osteomas.¹⁴ Existen también complicaciones sistémicas, excepcionalmente descritas, entre las cuales la más frecuente es el llamado reumatismo acnéico, cuyo mecanismo permanece desconocido.

Evaluación diagnóstica y diagnóstico diferencial del acné

La evaluación del paciente debe iniciarse con una historia clínica completa que permita excluir patologías sistémicas como causa del acné. La anamnesis pondrá de manifiesto los antecedentes heredofamiliares así como la cronicidad de las lesiones. Así mismo excluirá los medicamentos bien conocidos que causan, como efecto secundario, lesiones acneiformes. La exploración física debe realizarse detalladamente con el fin de establecer la localización y tipo de las lesiones, además de poner de manifiesto cicatrices y pigmentaciones, o inclusive manifestaciones endocrinológicas como hirsutismo o virilización, las cuales indicarían una evaluación más profunda.¹⁵

El diagnóstico del acné juvenil es clínico y resulta difícil confundirlo con otras dermatosis, sin embargo es importante advertir algunas patologías cutáneas con las que puede confundirse. Uno de los diagnósticos diferenciales más importantes es con la rosácea, erróneamente llamada con anterioridad "acné rosácea". La diferencia radica en que esta afección no presenta comedones (lesión elemental y *sine qua non* del acné), además de los importantes aspectos inmunológicos considerados en su fisiopatología. Como diagnóstico diferencial no se puede considerar a toda lesión papulosa facial como acné; también merecen ser

señaladas las folliculitis faciales piógenas o candidásicas, dermatitis perioral granulomatosa, y en el hombre la llamada "folliculitis de la barba", ya que tienen en común con el acné las lesiones pápulo-pustulosas.

Es importante tener presente que la etiología del acné vulgar difiere de la del acné iatrogénico o medicamentoso y del acné secundario a patologías sistémicas (síndrome de Behcet, lupus eritematoso generalizado, síndrome de ovario poliquístico, hiperplasia suprarrenal congénita) o aquellas que presenten pseudoacné (sífilis secundaria, sarcoidosis micronodular, esclerosis tuberosa de Bourneville).

Tratamiento del acné

El tratamiento del acné incluye terapias tópicas y sistémicas y suele determinarse por el tipo, cantidad y variedad de lesiones clínicas presentes. La primera lesión del acné, el microcomedón, tarda en madurar 8 semanas, por lo tanto la evaluación de la eficacia de cualquier tratamiento sólo es posible si se le da una continuación más allá de este tiempo.

En caso de acné leve, donde sólo se encuentran comedones y no existen cambios inflamatorios, se utilizan agentes tópicos, ya sean retinoides, antibióticos o ambos.

Los retinoides tópicos son los únicos agentes que afectan la diferenciación terminal del epitelio folicular, deteniendo la progresión de comedones no inflamatorios a inflamatorios a través de la normalización en la queratinización. Evitan también la formación de nuevos comedones.¹⁶ Como principales efectos secundarios presentan irritación cutánea y fotosensibilidad, por lo que se recomienda el uso diario de protectores solares durante el tiempo de uso. Los principales retinoides tópicos usados son el ácido retinoico al 0.25% y 0.5%, el ácido 13-cis retinoico o isotretionina al 0.05%, el adaptafenol al 0.1%. Otros agentes tópicos con actividad comedolítica y útiles en pacientes que no toleran los retinoides tópicos son el ácido acetilsalicílico, el ácido azeláico, ácido glicólico.

La mayoría de los pacientes que presentan acné inflamatorio leve a moderado suelen responder a la terapia con peróxido de benzoilo o en casos necesarios a antibióticoterapia tópica. El peróxido de benzoilo ha mostrado propiedades antibacteriales y comedolíticas, pudiendo utilizarse en combinación con antibióticos tópicos.¹⁷

Los antibióticos tópicos tienen como fin eliminar la sobre población de *P. acnes* y de esta forma disminuir la inflamación folicular. Los antibióticos tópicos podrían provocar la aparición de cepas resistentes de *P. acnes*, pero esto parece reducirse cuando se combinan con peróxido de benzoilo.

Los principales antibióticos tópicos utilizados en el tratamiento del acné, debido a su efectividad y tolerancia, son la clindamicina (en forma de fosfato al 1%) y la eritromicina (al 1, 1.5 y 2% en solución y al 3% en gel. Al parecer, la combinación con peróxido de benzoilo muestra mejores resultados.

El uso de antibióticos y/o retinoides orales se reserva para aquellos casos de acné moderado que no responde a terapia tópica, o bien a acné severo o generalizado. Los antibióticos orales mejoran el acné inflamatorio a través de la inhibición del crecimiento de *P. acnes*, mostrando mejores resultados que los tópicos. Los antibióticos de elección

son las tetraciclinas, ya que han demostrado propiedades antiinflamatorias. Otros antibióticos sistémicos actualmente utilizados son la doxiciclina, minociclina, eritromicina, clindamicina y trimetoprim con sulfametoazol. Una de las mayores desventajas que muestra el tratamiento sistémico radica en el incremento de la resistencia antibiótica de *P. acnes* en pacientes con acné.¹⁸

La isotretionida, retinóide oral por excelencia, representa el tratamiento más agresivo para el acné. Sus múltiples y potencialmente graves efectos adversos, dan a este medicamento indicaciones médicas precisas, principalmente acné severo nódulo-cístico, acné cicatrizante, acné que afecte psicológicamente al individuo, acné conglobata y acné fulminante. La isotretionina disminuye la producción sebácea y con ello evita la proliferación de *P. acnes*. Es además antiinflamatorio e inhibe la comedogénesis. Si al inicio del tratamiento el acné empeora, pueden utilizarse corticoesteroides sistémicos por un periodo corto. El tratamiento dura por término medio de 6 a 8 meses.¹⁹

Los esteroides y la terapia hormonal mediante estrógenos o antiandrógenos ofrecen una alternativa a la terapia sistémica con isotretionina en aquellas mujeres cuyo acné no responde a otros métodos de tratamiento. En el caso de tratamiento hormonal se requiere mínimamente un periodo de 3 a 6 meses de terapia para evaluar la eficacia.

Existen otros métodos para el tratamiento del acné, como la terapia con luz azul, aprobada por la FDA en el caso de acné inflamatorio moderado, o la terapia con láser, cuya eficacia aún se encuentra en discusión.^{20,21}

En este estudio se evaluó la respuesta de la terapia combinada con antibióticos y retinoides contra monoterapia a base de retinoides, tanto tópica como sistémica, en pacientes con acné leve y moderado, en el periodo de enero a diciembre de 2010 en pacientes atendidos en consulta externa.

Material y método

Estudio retrospectivo, descriptivo, comparativo y observacional mediante revisión de expedientes clínicos, en el Servicio de Dermatología del Hospital ISSSTEP durante el periodo de un año (enero a diciembre 2010). Se seleccionaron 280 expedientes clínicos con diagnóstico de acné, pidiéndose autorización a los pacientes para ser incluidos en el estudio. Se les clasificó en dos grupos según el tipo de acné de acuerdo a su severidad en leve y moderado. No se incluyó el grupo de acné severo, puesto que los pacientes fueron tratados con diferentes esquemas, todos ellos consistentes en terapia combinada.

A los pacientes con acné leve se les dividió a su vez en dos grupos de 67 pacientes cada uno, de los cuales uno recibió únicamente tratamiento con retinoides tópicos (adapalene) y otro recibió tratamiento tópico combinado (adapalene y clindamicina).

El grupo de pacientes con acné moderado también se subdividió en dos grupos de 73 pacientes cada uno. A quienes se les indicó tratamiento sistémico con isotretinoína de 10 - 20 mg, o bien, además del tratamiento con isotretinoína se les indicó antibioticoterapia sistémica

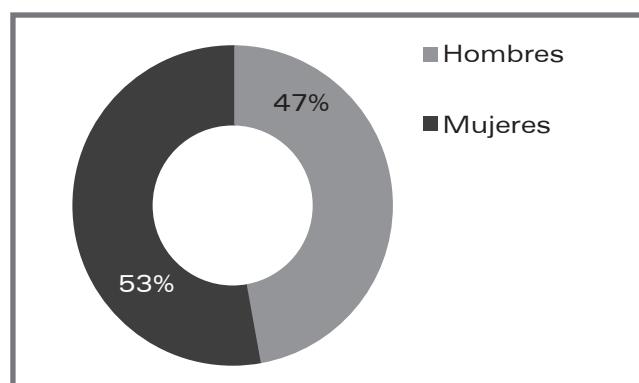
a base de minociclina 50 y 100 mg dosis diaria y limeciclina 150 y 300 mg dosis diaria.

Se realizaron revisiones mensuales de los pacientes y su respuesta al tratamiento, la evolución fue reportada en la historia clínica.

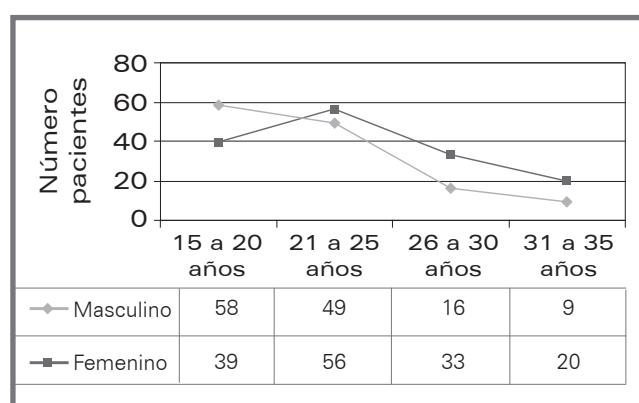
Resultados

La población total fue de 280 pacientes, 132 hombres (47.1%) y 148 mujeres (52.9%). (Gráficas 1 y 2). Según grupos de edad, se encontraron 97 pacientes de 15 a 20 años (34.6%), 39 mujeres (40.2%), 58 hombres (59.8%); 105 pacientes de 21 a 25 años (37.5%), 56 mujeres (53.3%) y 49 hombres (46.7%); 49 pacientes de 26 a 30 años (17.5%), 33 mujeres (67.3%) y 16 hombres (32.7%) y únicamente 29 pacientes (3.9%) con edad comprendida entre 31 y 35 años, 20 mujeres (69.0%) y 9 hombres (31.0%), teniendo como resultado la mayor afección entre el grupo de adultos jóvenes, donde predominó el género femenino, seguido de los adolescentes, en el cual predominó el género masculino. (Gráfica 2)

Gráfica 1
ACNÉ: distribución según género.

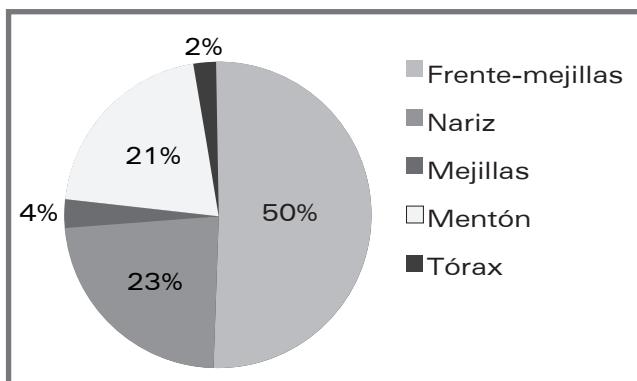


Gráfica 2
ACNÉ: distribución según grupo etáreo y género.



La mayor frecuencia de la afección se encontró en frente y mejillas con 50.4%, seguida de afección nasal con un 22.9% y mentón con 21.1%. El porcentaje de afección en que únicamente se involucraron mejillas fue de 3.6% y aquel en que el tórax se vio implicado con mayor intensidad (sin afección facial significativa) fue de 2.1%. (Gráfica 3)

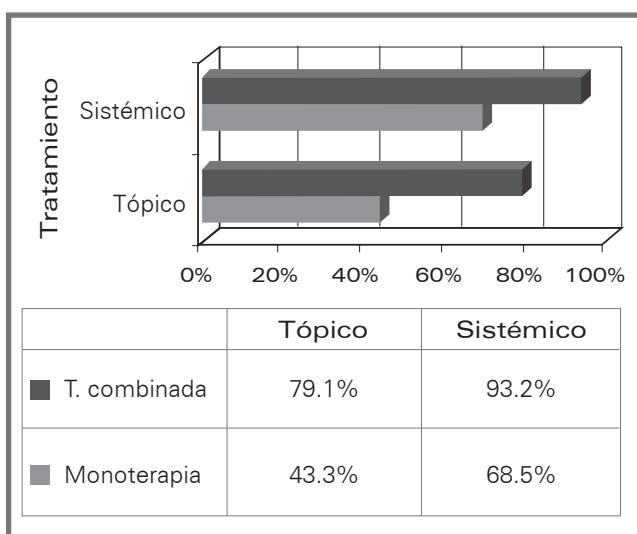
Gráfica 3
ACNÉ: localización corporal predominante.



De acuerdo con el tipo de acné, el moderado fue el que con mayor frecuencia afectó a nuestra población estudiada en 146 pacientes (52.1%).

De acuerdo con la evaluación de los casos de acné leve, 53 de 67 pacientes (79.1%) presentaron una mejor respuesta al tratamiento tópico combinado, y 29 de 67 pacientes (43.3%) a la monoterapia basada en retinoides tópicos. En el grupo de acné moderado 68 de 73 pacientes (93.2%) mostraron mejoría con la terapia sistémica combinada, mientras 50 de 73 pacientes (68.5%) respondieron adecuadamente a retinoides. (Gráfica 4)

Gráfica 3
ACNÉ: Monoterapia vs. Terapia combinada



Conclusiones

El acné es una enfermedad frecuente entre los adolescentes y los adultos jóvenes, por lo que siempre se está innovando con nuevos tratamientos. Como se ha documentado, la terapéutica combinada suele mostrar mejores resultados que la monoterapia. Esto se puede explicar con la posible sensibilidad de *P. acnes* a los tratamientos utilizados. No olvidemos que *P. acnes* es el organismo predominante de la flora de la piel, y cumple un papel fundamental en la patogenia del acné, induciendo inflamación en las lesiones comedónicas.

Es así que concluimos que la terapia combinada resulta más efectiva que la monoterapia en pacientes que han progresado de acné comedónico no inflamatorio a lesiones inflamatorias.

Referencias

1. Kaminer, MS, Gilchrest, BA. "The many faces of acne". *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:S6.
2. Collier, CN, Harper, JC, Cantrell, WC, et al. « The prevalence of acne in adults 20 years and older ». *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:56.
3. Goulden, V, Clark, SM, Cunliffe, WJ. "Post-adolescent acne: a review of clinical features". *Br J Dermatol* 1997; 136:66.
4. Nielsen, ML, Raahave, D, Stage, JG, Justesen, T. "Anaerobic and aerobic skin bacteria before and after skin-disinfection with chlorhexidine: an experimental study in volunteers". *J Clin Pathol* 1975; 28:793.
5. Puhvel, SM, Sakamoto, M. "The chemoattractant properties of comedonal components". *J Invest Dermatol* 1978; 71:324.
6. Stoll, S, Shalita, AR, Webster, GF, et al. "The effect of the menstrual cycle on acne". *J Am Acad Dermatol* 2001; 45:957.
7. Fern A Wirth, Robert P Dellavalle, Moise L Levy, Abena O Ofori. "Approach to acne vulgaris". *Up to Date* 2009, 17.1 v 1.2.
8. Voorhees JJ, Wilkins JW y Hayes E. XXY "Chromosomal complement and Nodulocystic acne". *Annals of Internal Medicine*. 1972, 73(2): 271-275.
9. Rasmussen, JE, Smith, SB. "Patient concepts and misconceptions about acne". *Arch Dermatol* 1983; 119:570.
10. Yosipovitch, G, Tang, M, Dawn, AG, et al. "Study of psychological stress, sebum production and acne vulgaris in adolescents". *Acta Derm Venereol* 2007; 87:135.
11. White GM. "Recent findings in the epidemiologic evidence, classification, and subtypes of acne vulgaris". *J Am Acad Dermatol* 1998; 39 (Suppl):S34-7.
12. Simpson NB & Cunliffe WJ. *Disorders of the Sebaceous Glands*. Rook's Textbook of Dermatology. 2004; 7: 43.1-43.75.
13. *Disorders of Sebaceous and Apocrine Glands*. Fitzpatrick's Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology, Fifth Ed, 2005.
14. Suei, Y, Taguchi, A, Tanimoto, K, et al. "Case report. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis (SAPHO) syndrome". *Dentomaxillofac Radiol* 1996; 25:287.
15. Goldstein, BG, Goldstein, AO. *Diagnostic procedures in*

Practical Dermatology. 2nd ed, Mosby-year Book, Inc, 1997; p. 26.

16. Leyden, JJ. "Therapy for acne vulgaris". *N Engl J Med* 1997; 336:1156.

17. Lookingbill, DP, Chalker, DK, Lindholm, JS, *et al.* "Treatment of acne with a combination clindamycin/benzoyl peroxide gel and vehicle gel: Combined results of two double-blind investigations". *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:590.

18. Cooper, AJ. "Systematic review of *Propionibacterium acnes* resistance to systemic antibiotics". *Med J Aust* 1998; 169:259.

19. Ortonne, JP. "Oral isotretinoin treatment policy. Do we all agree?" *Dermatol* 1997; 195:34.

20. "Blue Light (Clearlight) for Acne Vulgaris". *Med Lett Drugs Ther* 2003; 45:50.

21. Webster, GF. "Laser treatment of acne". *Lancet* 2003; 362:1342.