

Acné

Conceptos actuales

Autor

Dra. Ana Giachetti

Sección Dermatología Pediátrica
Departamento de Pediatría
Hospital Italiano de Buenos Aires

Correspondencia Dra. Ana Giachetti ♦ e-mail: ana.giachetti@hospitalitaliano.org.ar

RESUMEN

El acné vulgar es una de las enfermedades cutáneas más frecuentes, que afecta especialmente a los adolescentes. Esta enfermedad genera un gran impacto psicosocial para el adolescente y su familia. El continuo avance en el conocimiento de su patogenia y el desarrollo permanente de nuevos fármacos han cambiado radicalmente el pronóstico y la duración de la enfermedad, especialmente, a expensas del uso seguro de los retinoides. En esta actualización se revisan aspectos fisiopatogénicos y terapéuticos desde un enfoque pediátrico.

Palabras clave

acné, tratamiento, acné en niños y adolescentes.

Introducción

El acné vulgar es una de las afecciones más frecuentes de los adolescentes en el mundo entero. El momento de aparición del acné es más precoz en las mujeres debido al inicio más temprano de la adolescencia, esto sucede alrededor de los 12 a 13 años de edad y en los varones entre los 13 y los 14 años. Sin embargo, es común encontrar comedones abiertos o cerrados en niños y niñas a partir de los 8 o 9 años de edad.

La prevalencia del acné entre los 11 y los 30 años es del 80 al 85%, el pico de incidencia en las mujeres es entre los 14 y los 17 años, y en los varones entre los 16 y los 19 años. Sin embargo, el acné puede presentarse desde el período neonatal hasta los 45 años y un gran porcentaje de adultos jóvenes continúan presentando signos de la enfermedad ^{1,2}.

A pesar de que la mayoría de los pacientes presentan una remisión espontánea de la enfermedad, aproximadamente un 25% de los adolescentes mostrarán evidencias de cicatrices permanentes alrededor de los 18 años de edad.

Al afectar principalmente a los adolescentes el acné genera un gran impacto psicosocial no solo para el paciente, que se encuentra atravesando una etapa difícil de su vida, en la cual su imagen y autoestima son sumamente relevantes, sino también para el grupo familiar en su esfera afectiva y económica.

Existe una predisposición genética a sufrir acné, sin embargo aún no se han identificado los genes responsables. Si ambos padres tuvieron acné grave es probable que los hijos presenten acné en la pubertad.

En las últimas décadas los avances en el conocimiento de su patogenia y el advenimiento de nuevos fármacos más efectivos han modificado sustancialmente el pronóstico, la duración de la enfermedad y las secuelas cicatrizales.

Fisiopatología

El acné es una enfermedad del folículo pilosebáceo, lo que explica su distribución especialmente en el rostro, el pecho y la espalda, que son las áreas con mayor distribución de glándulas sebáceas ³. Su etiología es multifactorial e intervienen, básicamente, cuatro factores fundamentales: la alteración de la secreción sebácea, la alteración de la queratinización del infundíbulo folicular, la colonización bacteriana por el *Propionibacterium acnes* y la respuesta inflamatoria inmune. De estos factores los dos primeros son los más importantes, ya que llevan a la producción del microcomedón a partir del cual se formarán los comedones o las lesiones inflamatorias. En la **figura 1** se observa el folículo pilosebáceo normal, donde el sebo se elimina sin obstrucciones.



Figura 1: esquema del folículo pilosebáceo normal

Alteración en la secreción sebácea

La enfermedad comienza típicamente en la pubertad debido al aumento de la producción de andrógenos que estimulan la producción de sebo. La respuesta a los andrógenos es diferente en los distintos sitios anatómicos, por lo cual no todas las áreas con folículos sebáceos desarrollarán lesiones de acné.

En el acné temprano las lesiones se localizan en el área centro facial, donde predominan las glándulas sebáceas como la frente, la nariz y las mejillas. Más tarde se extenderán por otras áreas ricas en folículos sebáceos como las orejas, el cuello, la espalda y el pecho.

Los pacientes con acné tienen mayor secreción sebácea que los controles normales y esto se relaciona con la severidad de la enfermedad. Esto se puede deber a un aumento de la estimulación hormonal, a una hiperrespuesta de la glándula, o a ambos factores ⁴.

La mayoría de los pacientes con acné tienen niveles hormonales normales o bien, niveles que se encuentran en el límite superior del rango normal.

En una minoría de los pacientes, especialmente adultos, puede detectarse niveles aumentados de andrógenos.

En la práctica, infrecuentemente, podemos encontrar pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita o con síndrome del ovario poliquístico en los cuales los dosajes hormonales serán anormales, sin embargo, estos pacientes presentan otros signos clínicos de hiperandrogenismo además del acné que nos harán sospechar el diagnóstico de la enfermedad de base ⁵.

Alteración de la queratinización del infundíbulo folicular

La descamación anormal de este conducto lleva a la acumulación de los corneocitos y a la obstrucción de la apertura del folículo pilosebáceo. De esta manera la secreción sebácea queda atrapada, lo cual lleva a la formación de los microcomedones, lesión histológica precursora del acné, que luego se transformará en el comedón (**ver Figura 2**) o en una lesión inflamatoria ².

Este proceso dependería de la producción aumentada de queratinocitos en el canal folicular y al aumento de la adhesión entre estas células, lo que lleva a una hiperqueratosis por retención.



Figura 2: infundíbulo folicular obstruido y formación del comedón

Varias teorías tratan de explicar la descamación anormal del conducto en los pacientes con acné. Estudios de inmunohistoquímica han mostrado un incremento en el índice de proliferación del queratinocito basal y una diferenciación anormal de los queratinocitos de la pared del folículo de microcomedones y comedones ². Estas anomalías serían el resultado de una disminución relativa en el ácido linoleico del sebo, un defecto androgénico a través de la 5-alfa reductasa tipo 1, el control de los retinoides, las citoquinas locales y las bacterias ductales ⁶⁻⁸. Se cree que los mismos andrógenos y los lípidos del sebo favorecen la obstrucción.

Colonización bacteriana por el *Propionibacterium acnes*

La flora de los folículos sebáceos está constituida por el *Propionibacterium acnes*, el *Staphylococcus epidermidis* y el *Pytirosporium ovale*.

El *Propionibacterium acnes* es el organismo patógeno del acné, ya que en un medio con exceso de sebo prolifera, coloniza el conducto y contribuye a su inflamación. No actúa como un agente infeccioso, pero su presencia determina el aumento de factores quimiotácticos para leucocitos polimorfonucleares, linfocitos y macrófagos. Al atraer a estas células se desencadena el proceso inflamatorio y progresan las lesiones de acné formándose pápulas. Hay una correlación entre la reducción del *Propionibacterium acnes* y la mejoría clínica del acné ^{3, 7, 8}.

Respuesta inflamatoria inmune

El proceso inflamatorio es favorecido por la alteración de la queratinización y el aumento de sebo, y es promovido por la proliferación del *Propionibacterium*.

Los glóbulos blancos rodean al folículo y liberan mediadores de la inflamación; primero lo hacen los linfocitos T CD4 y luego los neutrófilos ⁹. Esto se traduce clínicamente en la aparición de pápulas y luego pústulas (**Ver figura 3**).

Estos eventos inflamatorios son muy tempranos y no requieren la ruptura del folículo para su producción. A lo largo de la evolución de este proceso pueden aparecer lesiones noduloquisticas que, en muchas ocasiones, dejan cicatrices.



Figura 3: formación de pápulas y pústulas

La exacerbación de las lesiones de acné luego de episodios de estrés emocional es bien conocida y plantea la posibilidad de que los neuropéptidos intervengan en su fisiopatología. La sustancia P, uno de estos mediadores, promueve la diferenciación y la proliferación de las glándulas sebáceas, ésta estaría aumentada en la piel de la cara en los pacientes con acné ¹⁰.

Factores agravantes del acné

El acné puede verse agravado por una serie de factores extrínsecos como la fricción, la irritación y la manipulación de las lesiones. Muchos adolescentes creen que su acné es producido por la suciedad de la piel y utilizan cosméticos agresivos varias veces por día, agravándolo. También el uso de cosméticos con lanolina, brillantina, aceites con parafina o manteca de cacao empeoran el acné.

El uso de vinchas o cascos y prendas de lana o materiales sintéticos ajustados pueden empeorar el acné en la zona traumatizada.

La asociación con la dieta es controvertida, no está demostrado que una dieta con alto contenido de grasas empeore el acné. Algunas publicaciones asocian la dieta

“occidental” (rica en hidratos de carbono) y también los productos lácteos, sean descremados o no, con el acné ¹¹. Por eso, someter a un adolescente a una dieta estricta libre de grasas no contribuye a mejorar el acné.

Diferentes drogas pueden causar acné o empeorarlo, esto ocurre especialmente con los corticoesteroides por vía tópica o general, anabólicos, difenilhidantoína, fenobarbital, carbamacepina, progesterona, testosterona, isoniacida, rifampicina y dactinomicina, vitaminas A y B y psicofármacos. En estos casos hay monomorfismo lesional, predominando las pápulas y pústulas, que, generalmente, exceden las áreas sebóreas afectando por ejemplo las extremidades.

Aspectos clínicos

Desde el punto de vista clínico, en un paciente con acné vulgar encontraremos seborrea en la cara, el tronco y el cuero cabelludo, y lesiones de acné en las áreas sebóreas. Estas lesiones pueden ser no inflamatorias, como los comedones cerrados y abiertos, inflamatorias superficiales, como las pápulas y pústulas, o inflamatorias profundas, como los nódulos inflamatorios y las cicatrices. Según la gravedad del acné y las lesiones predominantes, la enfermedad puede dividirse en leve, moderada o grave. En el acné leve predominan los comedones, en el moderado se agregan lesiones inflamatorias superficiales (pápulas y pústulas) y en el grave hay también nódulos y cicatrices (ver figuras 4, 5, 6, 7 y 8).



Figura 4: acné leve



Figura 5: acné moderado



Figura 6: comedones y pápulas



Figura 7 : acné grave



Figura 8: nódulos y cicatrices

Existen otros tipos de acné menos frecuentes como el neonatal, el infantil, el prepuberal, el acné conglobata y el acné fulminans.

Acné neonatal

Puede verse hasta en el 20% de los recién nacidos durante los primeros tres meses de vida y es más frecuente en los varones.

Clínicamente, se trata de un acné leve comedoniano con escasas pápulas y pústulas en la cara, las lesiones profundas o cicatrizales son excepcionales. Aparentemente, en su fisiopatogenia intervienen los andrógenos maternos y los andrógenos suprarrenales, la dihidroepiandrosterona (DHEA) del recién nacido.

La resolución suele ser espontánea y en general, mejora solamente con tratamiento tópico¹².

Recientemente, se mencionó que la pustulosis cefálica benigna y el acné neonatal, que a menudo se confunden, serían la misma entidad y que en su fisiopatología intervendría la colonización por *Pytirosporium*¹³.

Acné infantil

Esta entidad poco frecuente también se ve más en los varones, aparece entre los 6 y 9 meses de vida y puede durar varios años.

Su fisiopatogenia también es hormonal. Desde el nacimiento hasta el primer año de vida en los varones hay hormona luteinizante y testosterona de valores puberales y también valores elevados de DHEA.

En general, es leve pero hay formas graves o persistentes, en las cuales hay que descartar la existencia de tumores productores de andrógenos^{14,15}.

Acné prepuberal

Generalmente, aparece en pacientes con antecedentes familiares de acné grave. Se presenta desde los 8 años en las mujeres y alrededor de los 10 años en los varones. Si hay otros signos de hiperandrogenismo deben descartarse patologías en las cuales haya aumento de andrógenos como tumores, hiperplasia suprarrenal congénita o poliquistosis ovárica¹⁶.

Acné conglobata

Es una forma grave y excepcional de acné, en la cual el paciente presenta comedones, pústulas, quistes y tractos fistulosos malolientes con formación de cicatrices atróficas y queloides. Las lesiones exceden las localizaciones habituales y aparecen en cuello, extremidades superiores, abdomen, glúteos axilas, ingles y periné.

Puede aparecer de novo o ser precedido por acné vulgar y generalmente, ocurre después de los 18 años.

Estos pacientes también suelen desarrollar hidradenitis supurativa y perifoliculitis en el cuero cabelludo.

Acné fulminans

Es un tipo de acné grave que se instala agudamente y se acompaña de fiebre, mal estado general, dolores articulares y lesiones intensamente supurativas y hemorrágicas que predominan en el tronco. Se debería a una respuesta inmune exagerada al *Propionibacterium*.

Puede constituir una manifestación dermatológica del síndrome SAPHO (sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis).

Diagnóstico diferencial de acné

En general, el diagnóstico del acné no suele ofrecer dificultades, sin embargo, algunas patologías que se describen a continuación deben tenerse en cuenta para el diagnóstico diferencial en niños y adolescentes¹⁷.

-Queratosis folicular. Esta entidad sumamente frecuente en las etapas pre y postpuberales suele confundirse con el acné. Se trata de pequeñas pápulas hiperqueratósicas foliculares en las mejillas, cara externa de los brazos y cara anterior de los muslos, ásperas al tacto (**ver figuras 9 y 10**). Suele mejorar con emolientes.

-Dermatitis perioral. Se trata de pequeñas pápulas generalmente alrededor de la boca o periorificiales, levemente pruriginosas, más común en mujeres, que aparecen, a veces, en relación con el uso de corticoides en esa zona anatómica.

-Foliculitis. Corresponde a la inflamación del folículo piloso de etiología bacteriana, generalmente por estafilococo aureus. Clínicamente, hay pápulas y pústulas en la cara, el tronco o los glúteos. También puede ser producida por microorganismos gram negativos.

-Angiofibromas faciales. Estas lesiones de la esclerosis tuberosa a veces se confunden con el acné debido a su localización. Se trata de pápulas de consistencia aumentada, eritematosas o amarronadas, localizadas en la nariz o en los surcos nasolabiales. Suelen aparecer en la infancia temprana y persistir. Si se sospecha este diagnóstico se deben buscar otros estigmas de esta genodermatosis.

-Pseudofoliculitis de la barba. Es una entidad sumamente frecuente que se ve en varones. Al afeitarse se produce una reacción por cuerpo extraño en el folículo del pelo de la barba, dando lugar a la formación de pápulas y pústulas en esa zona.



Figuras 9 y 10: queratosis folicular en cara y brazo

Tratamiento

La mayoría de los adolescentes desean curar su acné en forma mágica, rápidamente y sin tratamientos complicados. Debemos dejar claro en la primera consulta que esto no es posible y explicar los resultados reales esperables sin crear falsas expectativas y que la respuesta al tratamiento se logra luego de varias semanas.

Es conveniente aconsejar sobre la forma de realizar una higiene adecuada no irritativa como complemento del

tratamiento farmacológico y evitar el uso de sustancias oleosas en la cara, como ciertos cosméticos y maquillajes. También, hay que advertir a nuestros pacientes que deben evitar la exposición solar durante el tratamiento, ya que la mayoría de las drogas utilizadas son fotosensibilizantes. El tratamiento del acné depende de tres factores: el tipo de lesión predominante, la gravedad del acné y el impacto psicológico de la enfermedad sobre cada paciente. En base a esto se elegirá el tratamiento¹⁸⁻²⁰.

Si el acné es leve será suficiente indicar un tratamiento tópico, si es moderado se agrega un antibiótico por vía general y en los casos graves o con impacto psicológico importante se utiliza, generalmente, la isotretinoína por vía oral. Cuando la isotretinoína está contraindicada puede utilizarse terapia fotodinámica¹⁸⁻²¹.

Agentes tópicos

Retinoides tópicos. Constituyen el tratamiento tópico de elección en el acné leve o moderado, especialmente comedoniano, ya que inhiben la formación de microcomedones, previenen la formación de comedones y reducen los ya existentes.

Su mecanismo de acción consiste en disminuir la producción de gránulos de queratohialina y modular la agregación de filamentos de queratina aumentando el turnover de los queratinocitos. También tienen efecto antiinflamatorio. Pueden irritar la piel. Son la tretinoína, el tazaroteno y el adapaleno. Este último es menos irritante, siempre se utilizan por la noche durante períodos prolongados.

La respuesta clínica puede verse en 15 días pero, en general, es evidente recién al mes de tratamiento, por lo cual es muy importante dar esta información al paciente. El tazaroteno no está disponible en Argentina.

Se utilizan en gel o crema en diferentes concentraciones. No se recomienda su uso en pacientes embarazadas.

Peróxido de benzoilo. Es la mejor opción para el acné inflamatorio leve o complemento del tratamiento sistémico en el moderado. Es bacteriostático y aparentemente, bactericida. No genera resistencia bacteriana. Combinado con eritromicina y clindamicina contribuye a evitar la generación de resistencia bacteriana a los antibióticos tópicos. Puede irritar la piel. Es blanqueador. Se utiliza en gel al 5 y al 10% y se aplica por la noche. Se recomienda combinar retinoides y peróxido para mejorar los resultados²².

Antibióticos. Son la eritromicina y la clindamicina, tienen similar eficacia. Actúan evitando la proliferación del *Propionibacterium acnes*. Como monoterapia no son muy efectivos, se recomienda utilizarlos en combinaciones con peróxido de benzoilo o con tretinoína, también de esta forma se genera menos resistencia bacteriana²³. Generalmente se toleran bien. Existen casos excepcionales de colitis pseudomembranosa asociadas con uso de clindamicina.

Tratamiento sistémico

Se indica en el acné inflamatorio moderado y grave únicamente. Son los antibióticos como la tetraciclina, la minociclina y la doxiciclina, los anticonceptivos orales y la isotretinoína.

Antes se utilizaba la eritromicina pero actualmente no resulta efectiva debido al aumento de la resistencia bacteriana²³.

Antibióticos. Las tetraciclinas y sus derivados son los

antibióticos por vía oral preferidos. Los tratamientos deben durar aproximadamente 6 meses para obtener buenos resultados terapéuticos. No se recomienda su uso en menores de 8 años, ni en embarazadas. Son activos frente al *Propionibacterium acnes*, de los tres antes mencionados, la tetraciclina es la que puede generar mayor resistencia bacteriana. También en la literatura se describe el uso de la limeciclina y la azitromicina.

Las tetraciclinas se utilizan en dosis de 500 mg dos veces por día en ayunas.

La doxiciclina es otra opción muy útil en dosis de 50 a 100 mg, una o dos veces por día. El efecto adverso más importante es la fotosensibilidad.

La minociclina debe considerarse de segunda línea, ya que a pesar de ser muy efectiva y no generar resistencia bacteriana, puede producir efectos adversos muy serios, si bien infrecuentes. Entre estos figuran: hepatitis tóxica, hepatitis autoinmune, estados confusionales, síndrome "lupus like", pigmentación de la piel, pseudotumor cerebral, poliarteritis nodosa, enfermedad del suero y síndrome de hipersensibilidad por drogas grave. Se indica en dosis de 50 a 100 mg diarios, una o dos veces por día^{24, 25}.

Los efectos adversos más frecuentemente observados con el uso de los antibióticos son los trastornos gastrointestinales, la candidiasis vaginal, la fotosensibilidad y la pigmentación de piel y mucosas.

Anticonceptivos orales. Son especialmente útiles en adolescentes con trastornos menstruales y que requieren anticoncepción. Actúan antagonizando el efecto de los andrógenos circulantes reduciendo las lesiones de acné. Nunca deben prescribirse en prepúberes.

También debe tenerse en cuenta que están contraindicados en pacientes hipertensas, tabaquistas, con estados de hipercoagulabilidad y en embarazadas.

Isotretinoína. En la actualidad, es la droga más efectiva para el tratamiento del acné. Es un retinoide sistémico que se caracteriza por actuar sobre los cuatro factores que contribuyen a la patogenia del acné^{26, 27}.

Sus indicaciones son precisas. La droga es sumamente efectiva sin embargo, puede producir efectos adversos graves, entre los cuales la teratogenia es el más serio, por lo cual debemos ser muy cuidadosos eligiendo a los pacientes adecuados para recibir este tratamiento.

Las indicaciones de la isotretinoína incluyen: el acné noduloquístico que no responde a otro tratamiento, cualquier tipo de acné que deje cicatrices y el acné en pacientes con trastornos psicológicos graves o dismorfofobia. También se utiliza en el acné fulminans y en el acné por microorganismos gram negativos.

Los efectos adversos de la tretinoína son dosis dependiente, salvo la teratogenicidad y la hepatotoxicidad.

El efecto adverso más importante, como se comenta más arriba, es la teratogenicidad que se ve en el 50% de los casos, por lo cual se recomienda realizar una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento junto con el resto de la evaluación de laboratorio habitual e indicar dos métodos anticonceptivos para minimizar los riesgos. La anticoncepción debe mantenerse hasta un mes después de terminado el tratamiento.

Un efecto adverso potencialmente serio es la depresión, aunque es controvertido si este es un efecto directo del tratamiento, ya que no se ha podido demostrar fehacientemente. Sin embargo, es prudente evaluar signos de depresión al elegir el tipo de tratamiento para el paciente y estar atentos a la aparición de síntomas relacionados en el tiempo²⁸⁻³⁰.

Otros efectos adversos son: mialgias, hiperostosis, queilitis,

xerosis, epistaxis, alteraciones del pelo, síndrome de pseudotumor cerebral, alteraciones en la visión, aumento de colesterol y triglicéridos y trastornos hematológicos como leucopenia y trombocitopenia. No está demostrado que la isotretinoína produzca alteraciones en el crecimiento. Su efecto sobre la densidad ósea es controvertido³¹.

En general, un solo curso de isotretinoína a 120 o 150 mg/kg (dosis acumulativa total) por vía oral logra la remisión prolongada en el 60% de los pacientes. Solamente un 20 a 25% de los pacientes requerirá un segundo curso de isotretinoína.

La isotretinoína es una droga sumamente efectiva que ha cambiado la historia del acné definitivamente, constituye una herramienta que bien utilizada dará grandes beneficios a nuestros pacientes²⁶⁻²⁷.

Terapia fotodinámica: Este tratamiento utiliza un agente fotosensibilizante que se aplica localmente sobre la piel y una fuente de luz, al producirse la reacción se liberan derivados del oxígeno que destruyen las lesiones cutáneas a tratar. Para el acné se utiliza el ácido 5-aminolevulínico como fotosensibilizante y como fuente de luz un laser de luz pulsada. El tratamiento es efectivo, seguro y es una alternativa en pacientes con acné grave que no pueden recibir retinoides por vía sistémica.

Conclusión

Dada la frecuencia del acné en los adolescentes y en la etapa prepuberal es importante para el pediatra conocer los lineamientos básicos de la enfermedad y los tratamientos actuales. La enfermedad no es grave, pero puede ser la causa de un trastorno estético permanente cuando deja cicatrices o constituir una fuente de depresión y de trastornos psicológicos en los pacientes afectados. A pesar de que la fisiopatología completa del acné aun no se conoce, la investigación en los últimos años ha aclarado varios de sus aspectos, lo cual permite poder indicar el tratamiento en forma más racional. En la mayoría de los casos la enfermedad será leve o moderada y responderá a un tratamiento tradicional. Únicamente el acné grave o recalcitrante requerirá tratamientos sistémicos que, en general, indicará el especialista.

Bibliografía

1. Gollnick H, Cunliffe WJ et al. *Management of acne*. J Am Acad Dermatol 2003; 49:S1-13.
2. Cunliffe WJ, Holland DB. *Comedogenesis: Some aetiological, clinical and therapeutic strategies*. Brit J Dermatol 2000; 40:142, 184.
3. Leyden JJ. *New understandings of the pathogenesis of acne*. J Am Acad Dermatol 1995; 32: S15-S25
4. Cunliffe WJ, Simpson NB. *Disorders of the sebaceous gland*. In Textbook of dermatology. Champion RH, Burton JL, Burns DA et al eds 6th ed. Oxford. Blackwell Science; 1998. p 1927-84.
5. Thiboutot D. *Hormones and acne pathophysiology, clinical evaluation and therapy*. Semin cutan Med Surg 2001; 20:144-53
6. Hughes BR, Morris C, Cunliffe WJ, Leigh IM. *Keratin expression in pilosebaceous epithelia in truncal skin of acne patients*. Br J Dermatol 1996; 134:247-56.
7. Guy R, Green MR, Kealey T. *Modeling acne in vitro*. J invest Dermatol 1996; 106:176-82.
8. Guy R, Green MR, Kealey T. *Modeling the infundibulum in acne*. Dermatology 1998; 196: 32-7
9. Norris JF, Cunliffe WJ. *A histological and immunocytochemical study of early acne lesions*. Br J Dermatol 1988; 118:651-9
10. Toyoda M, Morohashi M. *Pathogenesis of acne*. Med Electron Microsc 2001; 34:29-40.
11. Adebamowo CA, Spiegelman D, Danby FW, et al. *High school dietary intake and teenage acne*. J Am Acad Dermatol 2005; 52:207-14.
12. Katsambas A, Katoulis A, Stavropoulos P. *Acne neonatorum. Study of 22 cases*. Int J Dermatol 1999; 38:128-30.
13. Kang S, Jee M, Choi J et al. *A case of infantile acne due to pytirosporium*. Ped Dermatol 2003; 20: 68-70.
14. Cunliffe WJ, Baron SE, Coulson IH. *A clinical and therapeutic study of 29 patients with infantile acne*. Br J Dermatol 2001; 145: 463-466.
15. Lucky AW. *A review of infantile and pediatric acne*. Dermatology 1998; 41:195-97
16. Lucky AW, Biro FM, Huster GA. *Acne vulgaris in premenarchal girls: an early sign of puberty associated with rising levels of DHEA*. Arch Dermatol 1994; 130:308-314.
17. Yan A. *Current concepts in acne management*. Adolesc Med 2006; 17: 613-637.
18. *Consenso sobre acné*. Publicado por la Sociedad Argentina de Dermatología en 2005, disponible en: www.sad.org.ar.
19. Chan JJ, Rohr. *Acne vulgaris: Yesterday, today and tomorrow* Austr J Dermatol 2000; 41:69- 75.
20. Schachner LA, Hansen RC. *Acne* in Textbook of Pediatric Dermatology. Third Edition. Mosby 2003: 589-608.
21. Gold MH, Biron JA, Bridges TM et al. *Treatment of moderate to severe acne vulgaris: Photodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and a novel advanced fluorescence technology pulsed light source*. J Drugs Dermatol 2007; 6:319-22.
22. Tanghetti EA. *Combination therapy is the standard of care*. Cutis 2005; 76:8-14.
23. Ross JI, Snelling AM, Carnegie E et al. *Antibiotic resistant acne. Lessons from Europe*. Br J Dermatol 2003; 148:467-478.
24. Somech R, Arav Berger R, Ayala A et al. *Complications of minocycline therapy for acne vulgaris: case reports and review of the literature*. Ped Dermatol 1999; 16:469-472.
25. Tehrani R, Nash A, Adams A et al. *Minocycline -induced cutaneous polyarteritis nodosa*. J Clin Rheumatol 2007; 13:146-9.
26. Cooper AJ. *Treatment of acne with isotretinoin. Recommendations based on Australian experience*. Austr J Dermatol 2003; 44:97-107.
27. Goulden V, Cunliffe WJ. *Current indications for isotretinoin as a treatment for acne vulgaris*. Dermatology 1995; 190: 284-287.
28. Kellett SC, Gawkrödger DJ. *The psychological and emotional impact of acne and the effect of treatment with isotretinoin*. Br J Dermatol 1999; 12:273-282
29. Chia C, Lane W, Chibnall J et al. *Isotretinoin therapy and mood changes in adolescents with moderate to severe acne*. Arch Dermatol 2005; 141:557-560.
30. Hull PR, Darcy C. *Acne depression and suicide*. Dermatol clin 2005; 20:665-74.
31. Di Giovanna JJ, Langman CB, Tschen EH et al. *Effect of a single course of isotretinoin therapy on bone mineral density in adolescent patients with severe, recalcitrant nodular acne*. J Am Acad Dermatol 2004; 51:709-17.