

INVESTIGACION CLINICO-TERAPEUTICA

Debido a problemas técnicos en la edición de éste artículo en la revista anterior, hemos decidido publicar nuevamente el artículo completo con las correcciones correspondientes.

Comparación de la eficacia del trimetoprim-sulfametoxazol con el clorhidrato de tetraciclina en el tratamiento del acné nódulo-quístico

*Martha Cecilia Valbuena Mesa
Luis Arturo Gamboa Suárez*

RESUMEN

El tratamiento de elección en el acné nódulo-quístico es la isotretinoína; sin embargo, en nuestro medio muchos pacientes no pueden ser tratados con este medicamento dado su alto costo. El propósito de este estudio fue evaluar la eficacia de la combinación trimetoprim-sulfametoxazol, en comparación con el clorhidrato de tetraciclina, en la reducción del número de nódulo-quistes inflamatorios en pacientes con acné quístico. Fueron seleccionados 125 pacientes con diagnóstico clínico de acné quístico, para recibir clorhidrato de tetraciclina (Ambramicina[®]), 1 g dos veces al día, por treinta días, y posteriormente 500 mg dos veces al día, por los siguientes dos meses o Trimetoprim Sulfametoxazol, 160/800 mg dos veces al día por treinta días, y posteriormente 80/400 mg por los siguientes dos meses. 102 pacientes completaron el estudio y fueron incluidos en el análisis de datos, 51 en cada grupo de tratamiento. Ambos tratamientos fueron igualmente efectivos en la disminución de las lesiones quísticas en este tipo de pacientes (clorhidrato de tetraciclina 88.2%, trimetoprim-sulfametoxazol 85.2%, $p=0,89$), pero se encontró una mayor proporción de efectos colaterales en los pacientes que recibieron clorhidrato de tetraciclina ($RR=2,1$ $1,4 < RR < 3,1$. Límite de confianza 95%). Ningún paciente presentó efectos colaterales severos como eritema polimorfo mayor. El trimetoprim sulfametoxazol puede

ser una alternativa terapéutica eficaz y segura en el tratamiento del acné nódulo-quístico.

Palabras Clave: Acné quístico, trimetoprim-sulfametoxazol, tetraciclina.

INTRODUCCIÓN

El acné, y en especial el acné nódulo-quístico, es un problema al que se enfrenta muy frecuentemente el dermatólogo. En el Centro Dermatológico «Federico Lleras Acosta», durante el año de 1997, de 30.720 consultas de primera vez, 4.011 (13%) correspondieron a acné y de éstas 966 (24%) se diagnosticaron como acné quístico.

**Martha Cecilia Valbuena Mesa, MD, Dermatóloga, Coordinadora de Pregrado, Docente del Centro Dermatológico «Federico Lleras Acosta», E.S.E.
Luis Arturo Gamboa Suárez, Dermatólogo, Coordinador de Postgrado, Docente del Centro Dermatológico «Federico Lleras Acosta», E.S.E.
Correspondencia: Dr. Luis Arturo Gamboa Suárez.
Avda. 1 No. 13 A-61. Tels. 2461297, 2465634, Santafé de Bogotá, D.C.**

Comparación de la eficacia del trimetoprim-sulfametoxazol

El acné es una enfermedad multifactorial, en la cual se involucran los siguientes factores fisiopatogénicos: hiperqueratinización ductal, disregulación en la secreción sebácea, *Propionibacterium acnes* e inflamación.¹⁻⁴

El tratamiento del acné se ha enfocado hacia el control de los factores etiopatogénicos. Existen diferentes opciones terapéuticas cuya elección depende del tipo y la severidad del acné. El acné nódulo-quístico es considerado una de las variedades severas, por la intensidad del proceso inflamatorio y por la generación de lesiones residuales notorias que alteran la calidad de vida del paciente; por esto, su manejo adecuado es un reto para el dermatólogo.

La modalidad terapéutica más efectiva en este tipo de acné es la isotretinoína, medicamento capaz de curar esta patología dados sus mecanismos de acción; sin embargo, su uso rutinario en nuestro medio se ve limitado debido a su alto costo. Por esta razón utilizamos otros medicamentos, como los antibióticos sistémicos que, aunque no son curativos, controlan y mejoran las manifestaciones clínicas de esta enfermedad.⁵⁻¹⁰

Se ha observado que la actividad de los antibióticos reside en sus efectos bacteriostáticos (suprimiendo la proliferación del *Propionibacterium acnes*), en la alteración de la composición del sebo (aumento de los ácidos grasos esterificados y disminución de los ácidos grasos libres) y en la disminución de la inflamación (inhibiendo la quimiotaxis de polimorfonucleares neutrófilos, sus enzimas lisosomales y la generación de radicales libres de oxígeno).^{1,5,11}

Las tetraciclinas son los antibióticos más frecuentemente utilizados en el tratamiento del acné inflamatorio debido, no sólo a su eficacia, que ha sido confirmada por la experiencia clínica, sino por su seguridad durante la administración a largo plazo.^{5, 12-15} El mecanismo de acción se basa en la inhibición de la síntesis protéica bacteriana por la unión a la subunidad 30s del RNA ribosomal, lo que le confiere propiedades bacteriostáticas sobre el *Propionibacterium acnes*¹¹; además, inhibe la quimiotaxis de neutrófilos, disminuye su producción de peróxido de hidrógeno así como de ácido hipocloroso y la capacidad de estas células para destruir microorganismos,¹⁶⁻¹⁸ aumenta los niveles de interleuquina 1a y 1b en los comedones destinados a ser inflamatorios, lo cual puede ayudar a su resolución y a promover la reparación del epitelio folicular lesionado.^{19,20} Adicionalmente, disminuye el contenido de ácidos grasos libres del sebo por inhibición de la lipasa bacteriana.^{1,11}

A pesar de lo anterior, esta terapia no siempre es efectiva; se requieren dosis mayores en los casos de acné quístico severo (2 g/día)²¹, lo cual ocasiona la aparición más frecuente de efectos colaterales que llevan al abandono del tratamiento. Por esto es necesario contar con una mejor alternativa terapéutica.

Existen estudios en los cuales se ha encontrado que la combinación trimetoprim-sulfametoxazol es efectiva en el tratamiento del acné vulgar, en aquellos pacientes que no respondieron a las tetraciclinas.²²⁻²⁴ Tanto el trimetoprim como el sulfametoxazol actúan sobre la vía biosintética del ácido fólico en las bacterias, el primero inhibe competitivamente la enzima dihidrofolato reductasa y, de esta forma, interfiere con la conversión de ácido dihidrofólico a tetrahidrofólico, y el segundo inhibe competitivamente la conversión de ácido para-aminobenzóico a ácido fólico, inhibiendo la enzima dihidropteroatosintetasa. En forma aislada cada una de estas drogas es bacteriostática, pero su acción sinérgica la convierte en bactericida.^{11,24,25} Las sulfas poseen propiedades antiinflamatorias que no están completamente esclarecidas; se ha demostrado *in vitro* que suprimen la migración neutrofílica al bloquear la función de adherencia mediada por integrinas, disminuye la formación de ácido hipocloroso lo que previene el daño tisular ocasionado por la explosión respiratoria, y tiene un efecto inhibitorio sobre las enzimas lisosomales del neutrófilo.²⁵⁻³⁰ También reduce los niveles de ácidos grasos libres del sebo, inhibiendo la actividad lipolítica de las bacterias cutáneas.³¹

A pesar de la frecuencia y severidad del acné nódulo-quístico, hay muy pocos estudios en relación con su manejo específico, exceptuando los realizados con isotretinoína.^{7,9,10} La mayoría de los trabajos evalúan la eficacia del tratamiento antibiótico para el manejo del acné inflamatorio en general, sin discriminar si éste corresponde a acné nódulo-quístico o no. Una posible explicación para la escasa literatura existente en relación con el manejo del acné con trimetoprim-sulfametoxazol es el temor a la aparición de efectos secundarios graves, como el eritema polimorfo mayor (S. de Stevens-Johnson). Sin embargo, hay artículos que informan una incidencia de esta entidad en sólo 0.25 por millón,³² la cual es muy baja y sigue siendo uno de los medicamentos más ampliamente usados en el manejo de infecciones urinarias y respiratorias.

El propósito del presente estudio es cuantificar la eficacia del trimetoprim-sulfametoxazol en comparación

Comparación de la eficacia del trimetoprim-sulfametoxazol

con el clorhidrato de tetraciclina, medido como disminución en el número de lesiones nódulo-quísticas inflamatorias, y determinar la frecuencia y el tipo de efectos adversos.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó un experimento clínico, doble ciego, para comparar la eficacia y seguridad del uso de trimetoprim-sulfametoxazol con el clorhidrato de tetraciclina en la eliminación de las lesiones nódulo-quísticas inflamatorias en los pacientes con acné, nódulo-quístico. Se seleccionaron los pacientes entre las personas que

al ingreso, ni tópico durante las dos semanas previas. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de enfermedad ácido-péptica, eritema polimorfo mayor o menor, hipersensibilidad a cualquiera de los medicamentos utilizados en el estudio o sus derivados, urticaria, eritema nodoso, eritema pigmentado fijo por drogas, púrpuras o trastornos gastrointestinales inespecíficos en forma frecuente.

Todos los pacientes fueron previamente informados sobre los objetivos y metodologías empleadas en el estudio, y la posible aparición de efectos colaterales durante el mismo, declarando la aceptación de su participación, mediante consentimiento escrito, y se presentó el proyecto al Comité de Ética Médica del Centro.



Foto 1. Acné Quístico pre-tratamiento



Foto 3. Acné Quístico post-tratamiento

En la primera consulta se realizó un conteo del número de lesiones nódulo-quísticas inflamatorias en cada uno de los pacientes, quienes fueron asignados a uno de los 2 grupos de tratamiento: un grupo recibió clorhidrato de tetraciclina (Ambramicina), 1 g dos veces al día por treinta días, y posteriormente 500 mg dos veces al día por los siguientes dos meses. El segundo grupo recibió Trimetoprim Sulfametoxazol (Trimesulfá) 160/800 mg dos veces al día por treinta días, y posteriormente 80/400 mg por los siguientes dos meses. La medicación fue administrada quincenalmente con el fin de asegurar el cumplimiento en la toma de la misma.

Los pacientes fueron evaluados mensualmente durante el curso del estudio, para registrar la aparición de algún efecto colateral. Al finalizar los tres meses de tratamiento se contaron nuevamente las lesiones nódulo-quísticas inflamatorias en cada uno de los pacientes.

Los datos se recopilaron en Dbase III y se analizaron con el programa Epi-Info 6.04. Los investigadores fueron ciegos para el tipo de tratamiento hasta que el estudio se completó, y el epidemiólogo y los pacientes hasta que se concluyó el análisis de los datos.

Para evaluar la eficacia del trimetoprim-sulfametoxazol en comparación con el clorhidrato de tetraciclina, se realizó una comparación del número de quistes antes y después del tratamiento para cada

asistieron a la consulta externa del Centro Dermatológico «Federico Lleras Acosta» durante el período comprendido entre marzo de 1993 y febrero de 1994. La asignación de los pacientes se realizó mediante un proceso aleatorio, utilizando el documento de identidad; según, si el número era par o impar se asignaba a uno u otro tratamiento.

Se incluyeron 125 pacientes de ambos sexos, mayores de 15 años, con diagnóstico de acné nódulo-quístico con un número mínimo de 5 nódulo-quistes inflamatorios, que no estuvieran en estado de embarazo, ni en etapa de lactancia, ni estuvieran recibiendo algún tratamiento sistémico para acné en los dos meses previos

Comparación de la eficacia del trimetoprim-sulfametoxazol

individuo. Se evaluaron las diferencias en el promedio de reducción mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, por cuanto las muestras no tenían varianzas homogéneas, impidiendo el uso del test de t pareado.

La frecuencia de efectos colaterales en cada grupo se comparó mediante la estimación del riesgo relativo (RR), con un intervalo de confianza del 95% (IC95%). Se utilizaron igualmente el test de χ^2 corregido de Yates y el test exacto de Fisher.

La significancia estadística de todas las pruebas se fijó en $\alpha = 0.05$ dos colas.

RESULTADOS

Ciento veinticinco pacientes se incluyeron en el estudio, 102 completaron los tres meses de tratamiento (51 recibieron clorhidrato de tetraciclina y 51 trimetoprim-sulfametoxazol). Veinticinco fueron excluidos por diferentes razones (Tabla 1). En la Tabla 2 se ilustra la distribución por sexo y edad, de acuerdo con cada grupo de tratamiento. Se puede observar que los grupos fueron comparables en todos los aspectos, excepto en el esquema de tratamiento.

El número promedio de nódulo-quistes inflamatorios al ingresar al estudio, para el grupo que recibió clorhidrato de tetraciclina fue $12 \pm 5,9$ y para el grupo que recibió trimetoprim-sulfametoxazol fue $13,5 \pm 8,9$. La diferencia entre estos promedios no fue estadísticamente significativa (test Kruskal-Wallis = 0,18, grado de libertad = 1, $p = 0,67$). La mediana del número de quistes al inicio del estudio fue de 11,0 para ambos grupos.

Se realizó una comparación del número de quistes para cada individuo, antes y después del tratamiento, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en el promedio de reducción del número de quistes en ambos grupos de tratamiento. Al finalizar el tratamiento, la diferencia promedio de quistes, comparando la cifra inicial con la final para el grupo que recibió clorhidrato de tetraciclina fue $10,7 \pm 6,2$, y para el grupo que fue tratado con trimetoprim sulfametoxazol fue $11,4 \pm 8,4$. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (test Kruskal-Wallis = 0,018, grado de libertad = 1, $p = 0,89$).

El clorhidrato de tetraciclina redujo en promedio un 88,2% las lesiones nódulo-quísticas al terminar el tratamiento y el trimetoprim-sulfametoxazol las redujo en un 85,2%. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

TABLA 1. Distribución de los pacientes excluidos del estudio

	TETRACICLINA	%	TMP-S	%
INASISTENCIA	Sep-64	14,1	Sep-61	14,7
INTOLERANCIA	Abr-64	6,3		
AGRAVACIÓN			Ene-61	1,6

TMP-S: Trimetoprim-sulfametoxazol

TABLA 2. Distribución por edad, sexo y número de quistes de los pacientes del estudio

		TETRACICLINA	TMP-S	TEST	VALOR P
SEXO	M	47	41	Chi2	0,15
	F	4	10		
EDAD	μ	19,4	19,3	Kruskar-Wallis	0,54
# QUISTES AL INICIO		$12 \pm 5,9$	$13,5 \pm 8,9$	Kruskar-Wallis	0,66

Comparación de la eficacia del trimetoprim-sulfametoxazol

Dado que se desconoce el desenlace de los pacientes inasistentes, se realizó un análisis para determinar el impacto de los posibles resultados del estudio al incluirlos teniendo en cuenta dos escenarios. Si suponemos que los pacientes excluidos por inasistencia del grupo que recibió tratamiento con clorhidrato de tetraciclina disminuyó el número de nódulo-quistes, y los del grupo que recibió trimetoprim-sulfametoxazol no. Al hacer el análisis no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, puesto que en el primer grupo el promedio de diferencia de quistes iniciales y finales fue 10,9 y en el segundo grupo fue 10,1 (test Kruskal-Wallis = 0,92, grado de libertad = 1, $p = 0,34$).

Si, por el contrario, suponemos que los pacientes excluidos por inasistencia del grupo que fue tratado con clorhidrato de tetraciclina no disminuyó el número de quistes y el tratado con trimetoprim-sulfametoxazol sí lo hizo, al realizar el análisis estadístico tampoco se encontraron diferencias significativas, puesto que el promedio de la diferencia de quistes iniciales y finales en el primer grupo fue 9,2 y en el segundo fue 11,8 (Test de Kruskal-Wallis = 2,38, grado de libertad 1, $p = 0,12$).

Se concluye que los resultados no cambiarían si los inasistentes hubieran finalizado el tratamiento.

La mejoría subjetiva se presentó en el 92,2% (47/51) de los pacientes que tomaron clorhidrato de tetraciclina y en el 86,3% (44/51) de los que recibieron tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Chi^2 corregido de Yates = 0,41, grado de libertad 1, $p = 0,52$). Solamente un paciente de este último grupo refirió empeorar con el tratamiento.

En el grupo que recibió tratamiento con clorhidrato de tetraciclina 46/64 (71,9%) pacientes presentaron algún efecto colateral, mientras que en el grupo tratado con trimetoprim sulfametoxazol sólo se presentaron en 23/61 (37,7%) de los pacientes. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (Chi^2 corregido de Yates = 14,75, $p = 0,0003$). El riesgo relativo para que se presenten efectos secundarios fue de 2,1, lo que significa que la frecuencia de eventos adversos en el grupo que

recibió tetraciclina fue 2,1 veces mayor que en el grupo que recibió trimetoprim-sulfametoxazol para un límite de confianza del 95%, el intervalo de confianza del riesgo relativo fue de $1,4 < \text{RR} < 3,1$. Obsérvese que el límite inferior es > 1 .

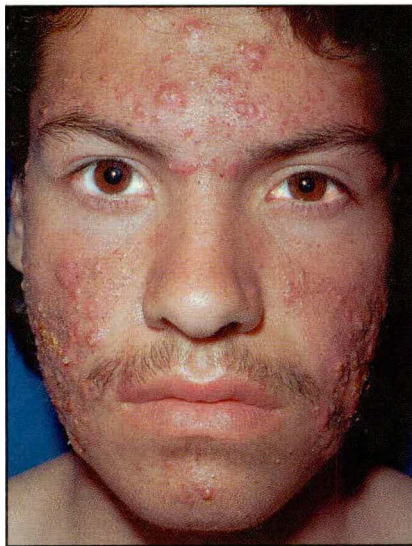


Foto 2. Acné Quístico pre-tratamiento

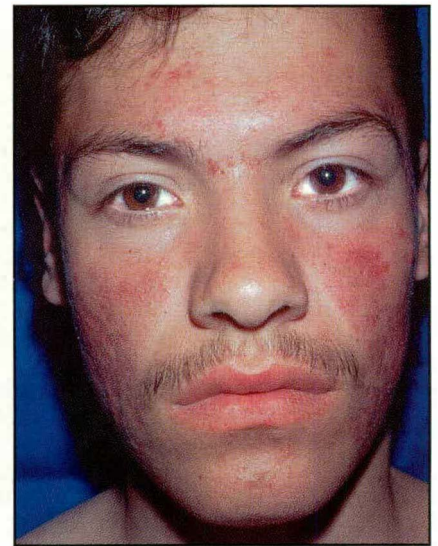


Foto 4. Acné Quístico post-tratamiento

La mayoría de los efectos colaterales correspondió a síntomas gastrointestinales (náuseas, pirosis, dolor abdominal, vómito y diarrea) y a veces cefalea.

DISCUSIÓN

A pesar del potente efecto antiinflamatorio de la combinación trimetoprim-sulfametoxazol, no encontramos experimentos clínicos realizados en acné quístico en la literatura revisada; sólo hay algunos estudios en acné vulgar con buenos resultados, como lo demuestran los estudios de Coterill et al²² y Gibson et al²³, en los que se observó que esta asociación es tan eficaz como las tetraciclinas en el manejo del acné vulgar inflamatorio.

La combinación trimetoprim-sulfametoxazol posiblemente no se ha utilizado con frecuencia por temor a los efectos colaterales de gravedad, como el Síndrome de Stevens-Johnson y la necrosis epidérmica tóxica, aunque esta incidencia es muy baja (0.25 por millón).³²

Comparación de la eficacia del trimetoprim-sulfametoxazol

Dado que las dosis de tetraciclina usadas para el control del acné quístico son mayores²¹ y por tiempos pro-longados, es frecuente que los pacientes no toleren esta medicación y suspendan el tratamiento. Además, este medicamento, a pesar de ser seguro y de utilización frecuente, ocasionalmente puede causar efectos secundarios mayores como colitis pseudomembranosa, enterocolitis estafilocócica, eritema multiforme, hepato y nefrotoxicidad²¹; por su potencial para quelar cationes, puede ser incorporado tanto en hueso como en dientes deciduos y permanentes, lo cual limita su uso en menores de 12 años.^{11,21}

Los resultados de nuestro estudio muestran que los pacientes mejoraron independientemente del tipo de tratamiento utilizado; esto se reflejó en el promedio de la diferencia entre el número de nódulo-quistes al inicio y al final de tratamiento (Clorhidrato de tetraciclina 10,7 y trimetoprim-sulfametoxazol 11,4). Este hallazgo confirma clínicamente la acción antiinflamatoria del trimetoprim sulfametoxazol propuesta por otros estudios.^{22,23,26}

Por lo anterior, podemos afirmar que son igualmente efectivos los tratamientos con clorhidrato de tetraciclina o trimetoprim-sulfametoxazol, en la disminución del número de lesiones nódulo-quísticas inflamatorias de los pacientes con acné nódulo-quístico. Sin embargo, encontramos diferencia en cuanto a la presencia de efectos colaterales en los dos grupos; 71,9% de los pacientes manejados con clorhidrato de tetraciclina presentó algún efecto colateral durante el tratamiento, y en tres de ellos fueron tan severos que se justificaron suspender la medicación y ser excluidos del estudio, mientras que sólo el 37,7% de los pacientes que recibieron trimetoprim-sulfametoxazol presentó algún efecto colateral, y ninguno de ellos tuvo que ser excluido del estudio por esta razón.

Dentro de los efectos secundarios del clorhidrato de tetraciclina predominaron los gastrointestinales, como ya ha sido informado en estudios previos^{11,12,14,20}, y en el presente trabajo pueden ser atribuidos en parte a las altas dosis utilizadas. En relación con el trimetoprim sulfametoxazol, también se encontró predominio de efectos secundarios gastrointestinales, pero en una proporción significativamente menor. Cabe resaltar que ningún paciente presentó efectos colaterales graves, a pesar de que el tamaño de la muestra fue un número significativo (61).

Una ventaja del tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol es la comodidad para su dosificación, puesto que existen presentaciones que contienen 800 mg de sulfametoxazol y 160 mg de trimetoprim por tableta, requiriéndose sólo dos tabletas al día para alcanzar las dosis que se consideran terapéuticas. La presentación

máxima del clorhidrato de tetraciclina son cápsulas de 500 mg, por lo que deben administrarse cuatro diarias; además, deben ingerirse lejos de las comidas,¹¹ y esto dificulta la adherencia al tratamiento.

En conclusión, tanto el clorhidrato de tetraciclina como el trimetoprim sulfametoxazol son igualmente efectivos para disminuir el número de lesiones nódulo-quísticas inflamatorias en pacientes con acné nódulo-quístico; sin embargo, los pacientes tratados con trimetoprim-sulfametoxazol presentaron una menor frecuencia de efectos colaterales gastrointestinales, y en ninguno se observó la aparición de efectos colaterales graves como eritema polimorfo mayor.

SUMMARY

Isotretinoin is the best treatment for nodulocystic acne; however, many of our patients can not afford this type of treatment. A study was carried out to assess the efficacy of trimethoprim sulphamethoxazole vs. tetracycline in the reduction of the number of inflammatory nodulocysts in patients with nodulocystic acne. 125 patients with clinical diagnosis of nodulocystic acne were treated with tetracycline 1 g, bid for thirty days, and 500 mg bid for the next two months or trimethoprim-sulphamethoxazole 160/800 mg, bid for thirty days and 80/400 mg for the next two months. 102 completed the trial and were included in the data analysis, 51 in each treatment group. There were not statistically significant differences between the treatment groups at the end of therapy ($p=0.89$), but side effects were higher in tetracycline group ($RR=2,1$ $1,4 < RR < 3,1$). None of the patients experienced severe side effects such as Stevens-Johnson Syndrome. Trimethoprim-sulphamethoxazole can be a safe and effective therapy for nodulocystic acne.

Key words: Nodulocystic acne, trimethoprim-sulphamethoxazole, tetracycline.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer de manera muy especial la colaboración recibida por parte de nuestros asesores científicos, doctores Mariano López López y Luisa Porras de Quintana, a los asesores epidemiológicos, doctores Manuel Cortés, Gabriel Lago, Maritza Rey y Sandra Muvdi. A las doctoras Martha Pérez, Claudia Lozada y Adriana Abuchar por su apoyo en el trabajo de campo. Igualmente agradecemos a los laboratorios Legrand S.A y Kressfor de Colombia por haber suministrado los medicamentos utilizados en este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ebling E and Cunliffe W. Disorders of the Sebaceous Glands. En: Rook et al. Blackwell Science. Textbook of Dermatology. 1998, págs. 1940-1971.
2. Strauss J. Sebaceous Glands. En: Fitzpatrick et al. McGraw Hill. 1999, Págs. 769-780.
3. Leyden J. New Understandings of the Pathogenesis of Acne. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32:s15-s25.
4. Cunliffe W. The Sebaceous Gland and Acne -40 Years On, *Dermatology* 1998; 196:9-15.
5. Meynadier J and Alirezai M. Systemic Antibiotics for Acne. *Dermatology* 1998; 196:135-139.
6. Drake L, et al. Guidelines of Care for Acne Vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22 :676-680.
7. Prendiville J et al. A Comparison of Dapsone with 13-cis retinoic acid in the treatment of Nodular Cystic Acne. *Clin Exp Dermatol* 1988; 13:67-71.
8. Sporn M, et al. Mechanism of action of retinoids. *J Am Acad Dermatol* 1986; 15:756-764.
9. Peck G, et al. Isotretinon versus Placebo in the treatment of Cystic Acne. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6:735-745.
10. Lester R, et al. Isotretinoin and Tetracycline in the Management of Severe Nodulocystic Acne. *Int J Dermatol* 1985; 24:252-257.
11. Bruce S and Wolf J. Antibacterial Agents. En: Wolverton S and Wilkin J. Systemic Drugs for Skin Diseases. W. B. Saunders Company. Philadelphia. 1991; pags. 147-185.
12. Hubbel C, et al. Efficacy of Minocycline Compared With Tetracycline in Treatment of Acne Vulgaris. *Arch Dermatol* 1982; 118:989-992.
13. Juhlin L and Liden S, A Quantitative Evaluation of the Effect of oxytetracycline and Doxycycline in Acne Vulgaris. *Br J Dermatol* 1969; 81:154-158.
14. Stern R, et al. Topical vs Systemic Agent Treatment for Papulopustular Acne. A Cost-Effectiveness Analysis. *Arch Dermatol* 1984; 120:1571-1578.
15. Poulos E and Tedesco F. Acne Vulgaris. Double Blind Trial Comparing Tetracycline and Clindamycin. *Arch Dermatol* 1976; 112 :974-976.
16. Burton N, et al. Neutrophil Chemotaxis in Patients with Acne Receiving Oral Tetracycline Therapy. *Arch Dermatol* 1989; 120:1308-1313.
17. Esterly N, et al. The Effect of Antimicrobial Agents on Leukocyte Chemotaxis. *J Invest Dermatol* 1978; 70:51-55.
18. Halliwell B. et al. Scavenging of Hypochlorous Acid by Tetracycline, Rifampicin and some other Antibiotics; A Possible Antioxidant Action of Rifampicin and Tetracycline?. *Bioch Pharm* 1988;37:775-778
19. Ingham E. et al. Pro-Inflammatory Levels of Interleukin-1 α -Like Bioactivity are Present in the Majority of Open Comedones In Acne Vulgaris. *J Invest Dermatol* 1992; 98:895-901.
20. Eady E, et al. Modulation of Comedonal Levels of Interleukin-1 in Acne Patients Treated with Tetracyclines. *J Invest Dermatol* 1993; 101:86-91.
21. Baer R, et al. High-Dose Tetracycline therapy in Severe Acne. *Arch Dermatol* 1976; 112:479-481.
22. Cotteril J, et al. A Comparison of Trimethoprim-Sulphamethoxazole with Oxytetracycline in Acne Vulgaris. *Br J Dermatol* 1971; 84:366-369.
23. Gibson J, et al. oral Trimethoprim versus Oxytetracycline in the Treatment of Inflammatory Acne Vulgaris. *Br J Dermatol* 1982;107:221-224.
24. Strauss J and Pochi P. The Effect of Sulfisoxazole-Trimethoprim Combination on Titratable Acidity of Human Sebum. *Br J Dermatol* 1970; 82:493-496.
25. Coleman M. Dapsone. Modes of Action, Toxicity and Possible Strategies for Increasing Patient Tolerance 1993; 129:507-513.
26. Lang P. Sulfones and Sulfonamides in Dermatology Today. *J Am Acad Dermatol* 1979, 1:479-492.
27. Barranco V. Dapsone- Other indications. *Int J Dermatol*. 1982. 21: 513-515.
28. Kaminsky C, et al. Acne: Treatment with Diaminodiphenylsulfone. *Cutis* 1984;13:869-872.
29. Thuong-Nguyen V, et al. Inhibition of Neutrophil Adherence to antibody by Dapsone: A Possible Therapeutic Mechanism of Dapsone in the Treatment of IgA Dermatoses. *J Invest Dermatol* 1993, 100:34 9-355.
30. Barranco V. Inhibition of Lysosomal Enzymes by Dapsone. *Arch Dermatol* 1974; 110:563-566.
31. Cotteril J, et al. The Effect of Trimethoprim-Sulphamethoxazole on Sebum Excretion rate and Biochemistry in Acne Vulgaris. *Br J Dermatol* 1971; 85:130-133.
32. Strom B, et al. A Population Based Study of Stevens-Johnson Syndrome. *Arch Dermatol* 1991:127:831-838.