

FLORA BACTERIANA, SENSIBILIDAD ANTIBIÓTICA Y FACTORES ASOCIADOS EN ACNÉ VULGAR GRADO III Y IV HOSPITAL ANTONIO LORENA DEL CUSCO

Autores **Dr. Roberto Amaru Zegarra¹, Dr. Anibal Nieto Rueda¹**
Coautores **Dr. Luis Miranda Angeles², Dra. Teresa Andía Salazar³**

RESUMEN: *METODO:* Se realizó un estudio descriptivo, transversal y explicativo sobre muestras tomadas de lesiones de acné vulgar grados III y IV en pacientes que acudieron al Hospital Antonio Lorena (103 pacientes), las mismas que fueron cultivadas en medios diferenciales para flora anaerobia y aerobia. *RESULTADOS:* La bacteria aislada en mayor frecuencia de los cultivos fue el *P. acnes* 48.5%; seguida del *S. aureus* 21.4%, en tercer lugar *S. albus* con 7.8%, finalmente flora mixta (*P. acnes* y *S. albus*) 4.9% sólo en el grado IV; resultaron cultivos negativos el 17.5%. El antibiograma demostró que existe mayor sensibilidad, sin importar terapia previa, para: Cefalotina, Minociclina, Cefaclor y Ciprofloxacino. Los antibióticos a los que estos gérmenes ofrecieron más resistencia fueron Amoxicilina y Metronidazol. Independientemente del tipo de bacteria, la sensibilidad alcanzada para Ciprofloxacino, Cefalotina y Cefaclor fue en el 100% de cultivos, si no hay el antecedente de terapia previa; pero existe disminución de casos de sensibilidad antibiótica, cuando hay antecedente de haber recibido terapia previa con Tetraciclina y/o Doxiciclina, como es el caso de la Cefalotina, Cefaclor. *CONCLUSIONES:* Los antibióticos convencionales en el tratamiento del acné como la Tetraciclina, Doxiciclina, Eritromicina y Clindamicina; no son los más indicados para el tratamiento por presentar baja sensibilidad o sensibilidad intermedia para las bacterias aisladas en los cultivos. La piel de tipo seboreica está relacionada al grado IV de acné vulgar, considerándose como factor asociado.

Palabras Clave: Flora bacteriana - Sensibilidad antibiótica - Acné vulgar grado III y IV

ABSTRACT: *METHOD:* We was carried out a descriptive, traverse and explanatory study on taken samples of lesions of acne vulgar degrees III and IV in patients that went to the Hospital Antonio Lorena (103 patients), the same ones that were cultivated in differential means for flora anaerobic and aerobic. *RESULTS:* The bacteria isolated in bigger frequency of the cultivations was the *P. acnes* 48.5%; followed by the *S. aureus* 21.4%, in third place *S. albus* with 7.8%, finally mixed flora (*P. acnes* and *S. albus*) 4.9% only in the degree IV; they were negative cultivations 17.5%. The antibiotic test demonstrated that bigger sensibility exists, without caring previous therapy, for: Cephalotin, Minocyclin, Cefaclor and Ciprofloxacine. The antibiotics to those that these germs offered more resistance were Amoxicilin and Metronidazole. Independently of the bacteria type, the sensibility reached by Ciprofloxacine, Cephalotin and Cefaclor was for 100% of cultivations, if there is not the antecedent of previous therapy; but decrease of cases of antibiotic sensibility exists, when there is antecedent of having received previous therapy with Tetracycline y/o Doxycycline, like it is the case of the Cephalotin, Cefaclor. *CONCLUSIONS:* The conventional antibiotics in the treatment of the acne like the Tetracycline, Doxycycline, Erythromycin and Clindamycin; they are not the most suitable for the treatment to present low sensibility or intermediate sensibility for the bacterias isolated in the cultivations. The skin of type seboreica is related to the degree IV of vulgar acne, considering you as associate factor.

Key Words: Bacterial flora - Antibiotic sensibility - Acne vulgar degree III and IV

¹ Médico egresado de la FMH UNSAAC, ² Docente principal en la Cátedra de Infectología FMH-UNSAAC, ³ Dermatóloga del Hospital Antonio Lorena del Cusco

INTRODUCCION

Si revisamos la literatura médica nos encontramos con que el ACNE VULGAR representa una de las afecciones sobre la que más se ha escrito, ya que es una patología muy frecuente sobre todo en la adolescencia.

Es frecuente que las enfermedades de la piel se consideren triviales desde el punto de vista médico, ya que no implican una gravedad extrema en cuanto a su pronóstico. Pero, paradójicamente cobran una importancia muy significativa en la esfera psicosocial del individuo. Tal puede ser el caso del ACNE VULGAR, debido a su impacto como enfermedad desfigurante.

El Acné vulgar grado III y IV, enfermedad frecuente en nuestro medio, ha sido tratado con antibiototerapia, especialmente con las tetraciclinas, esto debido a que se sabe que la bacteria más común es el *Propionibacterium* acnes, y que ésta responde al tratamiento mencionado.

En el Hospital Antonio Lorena del Cusco la experiencia en el Consultorio de Dermatología ha demostrado que el tratamiento convencional antes mencionado no es el adecuado, y se ha sugerido que en nuestro medio la bacteria más común involucrada con Acné vulgar grado III y IV podría no estar sola, sino asociada a otras, debido a que cuando se usan antibióticos de otros géneros con actividad para otro tipo de gérmenes, los resultados han mejorado.

Por todo lo expuesto la importancia de este trabajo radica en que al lograr nuevas alternativas de tratamiento en base a los resultados, lograremos un tratamiento mejor enfocado para el Acné severo, y así revalorar los tratamientos actuales que irán en beneficio directo de los pacientes.

MATERIALES Y METODOS:

1. TIPO DE INVESTIGACION

Científico - evaluativo

2. NIVEL DE INVESTIGACION

Descriptivo, transversal y explicativo.

3. DISEÑO

Diseño *no experimental correlacional*.

4. SUJETOS DE ESTUDIO

La población incluida en el estudio fueron pacientes con acné vulgar grado III y IV que acudieron al Consultorio Externo de Dermatología del Hospital Antonio Lorena del Cusco.

5. MUESTRA

De acuerdo a los Registros Estadísticos de Setiembre 2000 - Agosto 2001 (Hospital Antonio Lorena), acudieron al Consultorio Externo de Dermatología con lesiones de Acné severo (grado III y IV) un total de 138 pacientes. Para determinar el tamaño muestral se recurrió a la fórmula de Taro Yamane, que trabaja con una probabilidad del 50% que es la más alta (46).

$$n = \frac{N}{1 + Ne^2}$$

n = Tamaño muestral
N = Universo (138)
e = Error (0,05)
De donde n = 103 pacientes

6. MUESTREO

Se realizó un *muestreo sistemático*, de donde 1 = 2 (uno de cada dos elementos fue seleccionado para el estudio)

7. CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes con Acné vulgar grados III y IV diagnosticados en el consultorio de Dermatología del Hospital Antonio Lorena del Cusco.

2. Autorización de los padres o el apoderado en caso de que existan pacientes menores de edad.

8. CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes con otros tipos de acné que no sea el vulgar, y con otros grados que no sean el III y IV.
2. Pacientes que recibieron tratamiento previo con antibióticos sistémicos y/o corticoides u otro medicamento tópico que puedan modificar las lesiones o la presencia del agente causal, 7 días antes de tomarse la muestra.
3. Negación de padres o el apoderado en caso de que el paciente sea menor de edad.
4. Pacientes con el diagnóstico de Acné Vulgar grados III y IV que presentaron piodermitis asociadas, enfermedades sistémicas asociadas, infecciones en uno o más órganos o sistemas del organismo, e inmunodeficiencia de cualquier etiología.

Para la selección de los pacientes de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión se contó con el diagnóstico del experto (Dermatóloga del Hospital Antonio Lorena).

9. ASPECTOS ETICOS

Para el presente trabajo se pidió la autorización por escrito de cada paciente, indicándole los procedimientos a los que se sometió, proporcionándole la información adecuada acerca de la investigación y el propósito de realizarla, de acuerdo a la Declaración de Helsinki (29).

VARIABLES IMPLICADAS

1. Acné vulgar grado III y IV.
2. Sensibilidad antibiótica.
3. Flora bacteriana del acné.
4. Características de la piel.
5. Edad.
6. Sexo.
7. Antecedentes de los padres de acné vulgar grados III o IV.

VARIABLES NO IMPLICADAS

INTERVINIENTES DEL SUJETO

1. Antecedentes de tratamiento antibiótico.

RESULTADOS

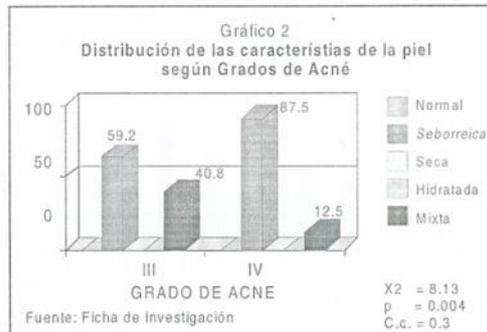
Cuadro 1

CARACTERISTICAS DE LAS VARIABLES EN EL ESTUDIO

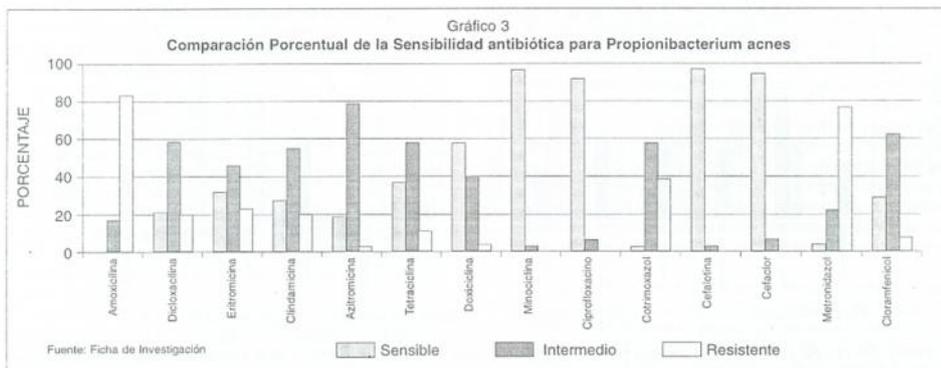
Variable	Grado III	Grado IV	Valores P
Sexo (%)			0.90
Masculino	54 (69.2)	24 (30.8)	
Femenino	17 (68)	8 (32)	
Edad (%)			0.10
12-17	8 (11.3)	4 (12.5)	
18-23	45 (63.4)	19 (54.4)	
24-29	18 (25.4)	7 (21.9)	
>30	0 (0)	2 (6.3)	
Características de la piel (%)			0.004
Seborreica	42 (60)	28 (40)	
Mixta	29 (87.9)	4 (12.1)	
Anteced. Familiares (%)			0.20
Con antecedentes	16 (59.3)	11 (40.7)	
Sin antecedentes	55 (72.4)	21 (27.6)	
Tto. Previo (%)			0.13
Con Tto.	42 (63.6)	24 (36.4)	
Sin Tto.	29 (78.4)	8 (21.6)	



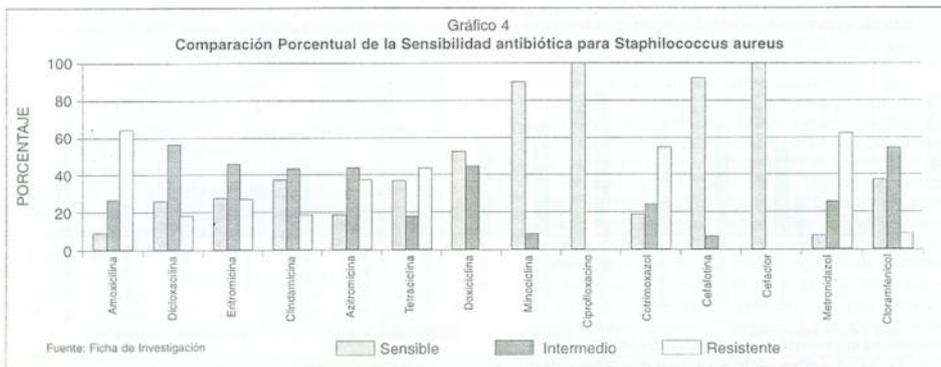
La bacteria más frecuente en ambos grados de acné fue el P. acnes. Sólo se observó flora mixta en el grado IV.



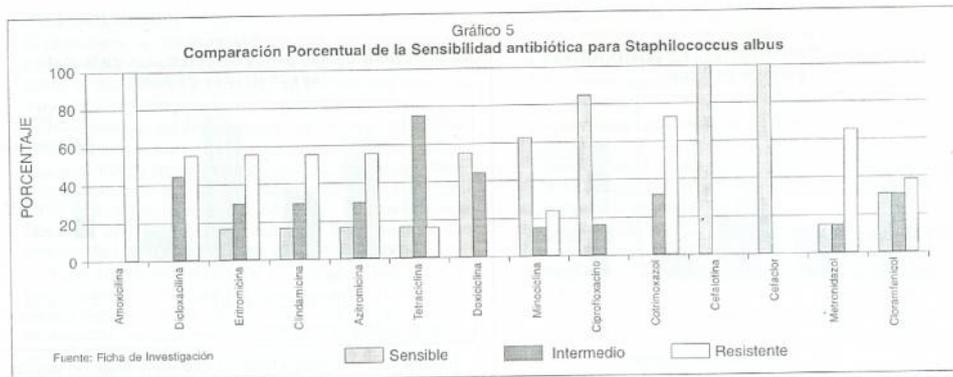
La piel tipo seborreica tuvo un alto porcentaje en ambos grados de acné, teniendo relación significativamente estadística con el grado IV de acné vulgar. También se determinó la piel tipo mixta en menores porcentajes, no así los otros tipos de piel que no se lograron determinar.



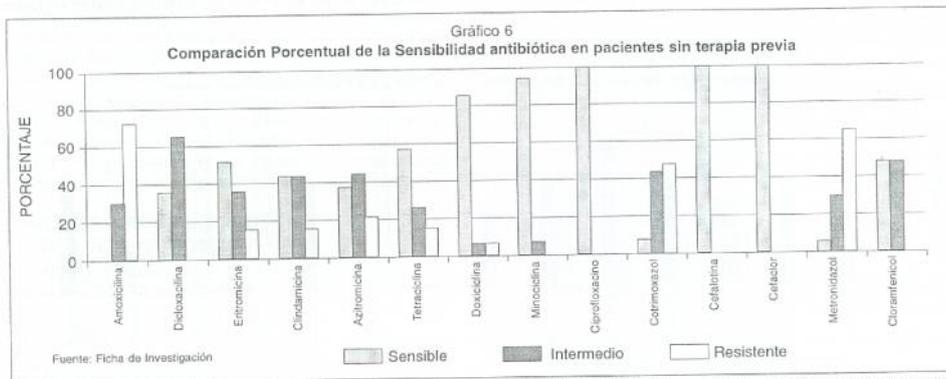
P. acnes resultó ser muy sensible a la Cefalotina y Minociclina (96,4%), junto con Ciprofloxacino y Cefaclor (92,7%). Grado intermedio más alto (78,2%) para Azitromicina. Mayor resistencia para Amoxicilina (85,5%) y Metronidazol (74,5%).



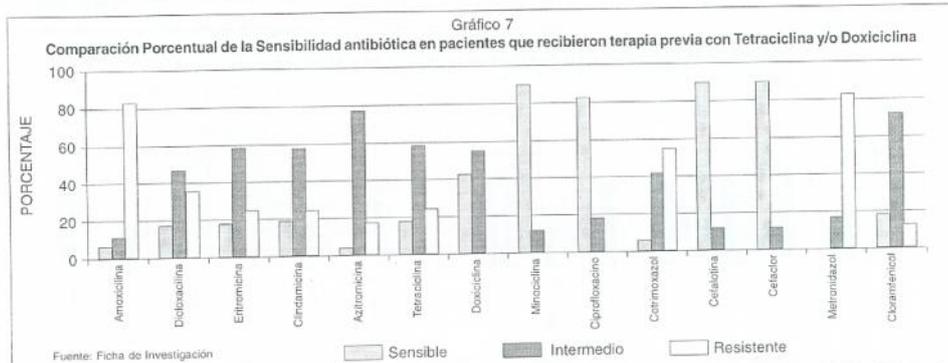
S. aureus presentó mayor sensibilidad para Ciprofloxacino, Cefaclor (100%). Grado Intermedio más alto (54,5%) para Dicloxacilina y Cloramfenicol. Mayor resistencia para Amoxicilina y Metronidazol (63,6%).



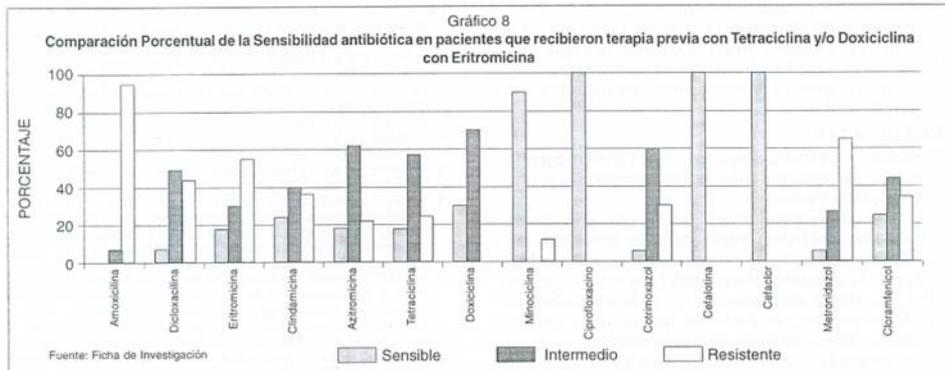
S. albus resultó ser más sensible a Cefalotina y Cefactor (100%). La resistencia más alta fue para Amoxicilina (100%), mientras que presentó sensibilidad intermedia más alta a la Tetraciclina (69,2%).



La flora aislada de pacientes sin terapia previa, presentó mayor sensibilidad (100%) para Cefalosporinas y Ciprofloxacino (en la totalidad de cultivos). Grado intermedio más alto para Dicloxacilina (64,3%). Grado de resistencia más alto para Amoxicilina (71,4%).



La flora hallada fue más sensible para las Cefalosporinas, Minociclina (88,2%) y Ciprofloxacino (82,4%); para los antibióticos convencionales (Tetraciclina, Eritromicina, Clindamicina y Doxiciclina) presentaron sensibilidad intermedia que no superan el 60%. Mayor resistencia fue hallada para Amoxicilina y Cloramfenicol.



La flora encontrada fue más sensible para Cefalosporinas y Ciprofloxacino en todos los cultivos de lesiones de pacientes que recibieron terapia previa (100%). Los antibióticos convencionales (Eritromicina, Clindamicina, Tetraciclina y Doxiciclina) no superan el 31%. Mayor resistencia se observó para Amoxicilina (91,3%). Sensibilidad intermedia más alta para Doxiciclina (69,6%).

CONCLUSIONES

1. El *P. acnes* fue la bacteria preponderante en ambos grados de acné concordante a la literatura médica.
2. La flora mixta solamente se encontró en el grado IV (*P. acnes* y *S. albus*).
3. Se demostró que los antibióticos con mayor sensibilidad (según antibiograma) para *P. acnes*, *S. aureus* y *S. albus*, sin importar terapia previa, fueron: Cefalotina, Minociclina, Cefaclor y Ciprofloxacino. Los antibióticos a los que estos gérmenes ofrecen más resistencia fueron Amoxicilina y Metronidazol.
4. Independientemente del tipo de bacteria, la sensibilidad alcanzada para Ciprofloxacino, Cefalotina y Cefaclor fue del 100% de cultivos, si no hay el antecedente de terapia previa; pero existe disminución de bacterias sensibles, cuando hay antecedente de haber recibido terapia previa con Tetraciclina y/o Doxiciclina, como es el caso para la Cefalotina, Cefaclor (disminuye a 88.2%) y Ciprofloxacino a 82.4%.
5. Se concluye que la Tetraciclina, Doxiciclina, Eritromicina y Clindamicina; indicados entre otros para la terapia contra acné según la literatura dermatológica, no son los más indicados para el tratamiento por presentar bajos porcentajes de sensibilidad o sensibilidad intermedia para las bacterias aisladas en los cultivos; no así los medicamentos alternativos considerados en nuestras hipótesis como Cefalotina, Cefaclor y Ciprofloxacino que llegan a tener sensibilidad para el 100% de cultivos de *S. aureus* y *S. albus*.
6. No se encontró relación estadísticamente significativa entre el género y el grado de acné.
7. Se observó mayor frecuencia de casos en el grupo etáreo de 18 – 23 años en ambos grados de acné, con disminución a medida que aumentaba la edad, pero sin relación estadísticamente significativa entre la edad y grado de acné.
8. La piel de tipo seboreica está relacionada al grado IV de acné vulgar (87.5%, y un valor de $p < 0.05$), considerándose como factor asociado; en el grado III, no hay diferencias estadísticamente significativas entre piel mixta y seboreica.
9. No se evidenció relación entre los antecedentes familiares (del padre y/o madre) y el grado de acné, no encontrándose predisposición familiar en la severidad

de la enfermedad.

DISCUSION Y COMENTARIOS

1. En relación al sexo, se observó la predominancia del género masculino sobre el femenino en una relación proporcional de 3:1; según la literatura médica, hay mayor predisposición para el acné vulgar en el sexo masculino que en el femenino.
2. El antecedente de haber recibido terapia previa con Tetraciclina - Eritromicina, Doxiciclina - Eritromicina, o la combinación de los tres; no disminuye el porcentaje de cultivos sensibles para Ciprofloxacino, Cefalotina y Cefaclor, pero sí para los demás antibióticos; en contraposición a resultados de otros estudios que indican un aumento de resistencia bacteriana si existe tratamiento previo.
3. La Minociclina es el único antibiótico del grupo de las Tetraciclinas que presenta mejor sensibilidad para los cultivos (92.9%) en el grupo que no recibió tratamiento previo, mientras que disminuye a 88.2% en el grupo de terapia previa con Doxiciclina y/o Tetraciclina, y aún más si se utilizó también Eritromicina en que desciende a 87%. Estudios como el de Kurukawa y colab. no muestran resistencia de *P. acnes* para Minociclina (21).
4. Antibióticos convencionales para terapia como: Eritromicina, Clindamicina, Tetraciclina y Doxiciclina presentan una sensibilidad menor al 86% de los casos, porcentaje que disminuye si hubo terapia previa en rangos que fluctúan entre 47.1% y 17.6%.
5. Tetraciclina, Eritromicina, Clindamicina y Azitromicina presentan una resistencia de por lo menos 14% de los cultivos en pacientes sin tratamiento previo, porcentaje que aumenta si existe el antecedente de terapia anterior con Tetraciclina y/o Eritromicina y/o Doxiciclina, siendo más resistentes a la Eritromicina, alcanzando un 52%.
6. Azitromicina, antibiótico alternativo según estudios recientes (30), presenta cultivos sensibles en 35,7% en el grupo sin terapia previa, disminuyendo más si recibió terapia previa oscilando valores entre 17,4% y 5,9%.
7. La terapia previa del paciente no guarda relación significativa en la severidad del acné, por consiguiente, no influiría en la progresión de la enfermedad contrariamente a los resultados de otros estudios (19, 11, 31).
8. En cuanto al tiempo de duración de la terapia previa, el mínimo lapso fue de 1 semana y el máximo intervalo

de tiempo de 10 semanas, con un promedio de 4 semanas; estudios previos determinan que hay resistencia bacteriana incluso con tratamiento por corto tiempo y aumenta por tratamientos prolongados (2 a 6 meses) (11,19).

SUGERENCIAS

1. Realizar un estudio previo de cultivo y antibiograma en todo paciente que halla recibido terapia previa y no responda al tratamiento.
2. No indicar los mismos antibióticos que el paciente recibió durante tratamientos anteriores; principalmente ante falta de respuesta o empeoramiento del cuadro.
3. Valorar la indicación terapéutica para acné vulgar de los antibióticos alternativos como: Cefaclor, Cefalotina y Ciprofloxacino, en pacientes que no respondan al tratamiento con antibióticos convencionales.
4. Los antibióticos convencionales tales como la Doxiciclina, Tetraciclina, Eritromicina y Clindamicina podrían seguir usándose a dosis más altas de las indicadas para el tratamiento de acné, por su sensibilidad intermedia.
5. Realizar estudios periódicos de sensibilidad antibiótica en nuestro medio, puesto que el comportamiento de los mecanismos de resistencia de las bacterias son variables en el tiempo y las regiones (tal como lo demuestran los antecedentes de nuestro trabajo), para así tratar de determinar el intervalo de tiempo en el que las bacterias desarrollen resistencia a un determinado antibiótico.
6. Desarrollar estudios prospectivos de ensayos terapéuticos y valorar la sensibilidad de los antibióticos alternativos con buenos resultados en nuestro estudio.
7. Realizar estudios de resistencia cruzada entre los diferentes grupos de antibióticos, ya que nuestro estudio insinúa un aumento de resistencia para la Clindamicina, si hubo el antecedente de uso previo de Eritromicina y/o Doxiciclina con Tetraciclina.
8. Agregar terapia antiséptica como coadyuvante al tratamiento antibiótico, para evitar la progresión del cuadro a estados más severos.

BIBLIOGRAFÍA

1. ACOSTA, J.; CABRERA, N.; TEJAS, I. Efecto de una política de control de antimicrobianos en la susceptibilidad de los microorganismos. Vol. 3, No. 4 Mayo 27, 1998 ISSN 1028-4362.
2. ALBESI, A. Capa córnea, humectación cutánea y ceramidas. Act. Terap. Dermatol. 1994; 17.
3. ALOMAR, A.; GUERRA, A.; SANCHEZ, J. Guía Práctica Actualizada del Uso de Roaccutan. Permanyer Publications. Barcelona. España, 2000. Pp. 7-9; 17-29.
4. ATLAS, R.M. Principles of Microbiology. Ed Mosby First edition. St Louis Missouri. 1995.
5. CABALLERO, A. Metodología de la Investigación Científica. Edit. Técnico Científica S.A. 1ª edición. Lima Perú. 1987. Pp. 98-120.
6. CANALES, B. Metodología de la Investigación. Noriega Editores. Honduras. 1995. Pp. 71 - 85.
7. DE ALMEIDA, F. A. Boletín Informativo. Pele & cabelos. Edit. Johnson & Johnson. Brasil. 1989. Pp. 11 - 16.
8. DE LA ROSA, S. Acné Juvenil y Homeopatía. Revista electrónica Medspain <http://www.medspain.com/p7/nov99/>
9. DERMALUX AV. Nuevas alternativas terapéuticas en el tratamiento del Acné. Revista electrónica.
10. DOMINGUEZ, L.; SAUL, A. Programa de Actualización Continua para Médicos Generales (PAC MG- 1). Acné Vulgar y Juvenil. Edit. Educación Médica Continua. 1ª edición. 1996. México. Libro 4. Pp. 3 - 6.
11. DRENO, B.; REYNAUD, A.; MOYSE, D. Erythromycin - resistance of cutaneous bacterial flora in acne. European Journal of Dermatology. Vol 11. Issue 6. Nov. - Dec. 2001; 549 - 53.
12. FALABELLA, R.; ESCOBAR, C. Dermatología. Edit. CIB. 5ª edición. 1998. Colombia. Pp. 41 - 47.
13. FARRERAS, P.; ROZMAN, C. Medicina Interna. Edit. Mosby Doyma. 13ª edición. 1995. España. Volumen II. Pp. 2226 - 2234.
14. FITZPATRICK, T.B.; EISEN, A.; WOLFF, K. Dermatología en Medicina General. Edit. Médica Panamericana. 4ª edición. 1997. Argentina. Tomo 3. Pp. 745 - 761; 2964 - 2965.
15. GONZALEZ, A. Medicina Cutánea. La Patogénesis del acné. Edit. Garsi S.A. Vol. XXIV - Nº1 - 1996. Pp. 12 - 25.
16. HERANE H., M. I. Estudio abierto de evaluación de la eficacia clínica y tolerancia de Adapaleno gel al 0,1%. Rev. Chilena Dermatol. 1998; 14(4).
17. HERANE H., M. I. Acné severo, clínica y patogenia. Rev. Chilena Dermatol. 1997; 13(2).
18. HERANE H., M. I. Efectos adversos de la terapia antiacné. Rev. Chilena Dermatol. 1996; 12(2).
19. HIOK, T.; YEO, M. C.; TAN, M. L. Antibiotic Sensitivity of Propionibacterium acnes in Patients with Acne Vulgaris in a Tertiary Dermatological Referral Center in Singapore. Annals Academy of Medicine Singapore. 2001 30: 22 - 5. http://www.annalsmed.org/pdf_0101/tanh.pdf
20. INSALUD. Boletín Informativo de Servicios Farmacéuticos del Insalud de Cantabria. Uso de agentes sistémicos en el acné vulgar. Am Fam Physician 2000; 62: 1823-30, 1835-6 www.humv.es/funciones/servicios/centrales/FAR/INDEX.htm
21. KURUKAWA, I.; NISHIJIMA, S.; KANABATA, S. Antimicrobial Susceptibility of Propionibacterium acnes isolated from Acne vulgaris. European Journal of Dermatology. Vol. 9 Issue 1 Jan. - Feb. 1999.
22. LEYDEN, S.; LOWE, N.; KAKITA, L. Comparison of treatment of acne vulgaris with alternate-day applications of Tazarotene 0,1% gel and once-daily applications of Adapaleno 0,1% gel: a randomized trial. Cutis 2001. Jun.; 67 (6 Suppl.) 10 - 6.
23. LYNCH, M.; RAPHAEL, S. Métodos de Laboratorio. Editorial Interamericana. 2ª edición. México. 1987. Tomo II. Pp. 916- 923; 930 - 931; 978 - 979.
24. MANDELL, G. L.; BENNET, J. E.; DOLIN, R. Principles and Practice of Infectious Diseases. Edit. Graph. 4ª edición. Cambridge. 1995. Pp. 1045 - 1048.
25. MERCK. Manual de Medios de Cultivo. Editorial Merck. Alemania. 1994. Pp. 72 - 73; 121 - 123; 150; 192.
26. MIMS, C. A.; PLAYFAIR, J. Microbiología Médica. Editorial Mosby. 1ª edición. España. 1995. Pp. 3.28; 28.8 - 28.9.
27. MOLINA, M. T. Antiandrógenos Tópicos. Rev. Chilena Dermatol. 1997; 13(3).
28. MORENO, C.; PLANTE, G.; STENGEL, F. Medical MAG. Acné, una enfermedad con serias implicancias sociales. Edit. PLM S.A. Perú. Vol.2 Nº23. Feb. 1998. Pp. 6 - 10.
29. MORMONTOY, W. Elaboración del Protocolo de Investigación. Edit. Boehringer Ingelheim. 1ª edición. Lima Perú. 1993. Pp. 36-78.
30. MURRAY, G. Microbiología Médica. Edit. El Manual Moderno. 3ª edición. México D.F. 1997 Pp. 160 -165; 175 -177; 292.
31. NORD, C. E. Boletín Informativo. Recomiendan ser cautos en el uso de antibióticos para tratar acné. <http://www.trinamédica.com/>
32. OLAECHEA, B. Investigación científica aplicada a la Gastroenterología. Diseño de la Investigación. Edit. Instituto de Gastroenterología Boliviano - Japonés. 1ª edición. 1999. Pp. 27-35.
33. PAREDES, A. Infectología y Piel. Bacteriología y Piel. Sociedad Peruana de Dermatología. 1ª edición. Lima - Perú. 2000. Pp. 11-18.
34. PARSAD, D.; PANDHY, R.; NAGPAL, R. Azithromycin monthly pulse vs daily Doxycycline in the treatment of acne vulgaris. Journal of Dermatology 2001. Jan.; 28(1): 1 - 4.
35. PFIZER. Monografía Clínica. Zitromax - Azitromicina. Editores Pfizer Perú 2000.
36. PIQUERO, J. Acné. Edit. Jaime Piquero Martín. 2ª edición. Bogotá - Colombia. 1995. Pp.11-17; 63 - 85; 89-95.
37. ROSSETTI, M. L. Monografía acerca de Acné Vulgar. Revista electrónica. www.yio.com.ar/acne
38. SAMPAIO, S.; RIVITTI, E. A. Dermatología. Editora Artes Médicas. 1ª edición. São Paulo - Brasil. 1998. Pp. 291 - 301 6.
39. SANCHEZ, H.; REYES, C. Metodología y Diseños en la Investigación Científica. Edit. Repro - Offset. 3ª edición. Lima Perú. 1994. Pp. 99 - 110.
40. SILVA, S. Acné en el adolescente. Revista electrónica del Departamento de Dermatología. Pontificia Universidad Católica de Chile. Módulo 3 Lección 11. <http://www.esuela.med.puc.cl/ops/>
41. STENGEL, F.; PLANTE, G.; CALIGARIS, V. Medical MAG. Acné, comedogénesis y algo más. Edit. PLM S.A. Perú. Vol. 2. Nº12. Feb. 1997. Pp. 7 - 11.
42. TELLO, J. G.; MALDONADO, O. L. Guía para Proyectos de Investigación Educativa. 1ª edición. Edit. UNSAAC. Cusco Perú. 1997. Pp. 21; 37 - 47; 65 - 72.
43. VANDEPITTE, J.; ENGBAEK, K. Métodos Básicos de Laboratorio en Bacteriología Clínica. Edit. OMS. Ginebra, Suiza. 1993. Pp. 62-94.
44. VILLASANTE, M. Diseño de un Proyecto de Investigación. Edit. Instituto de Investigación Universitaria y Región - IUIR. 2ª edición. Cusco Perú. 1996. Pp. 36 - 45.
45. VIZCARRA, C. Elementos de investigación. Edit. INIDE. 1ª edición. Lima. Perú. 1985. Pp. 47 - 57.
46. YAMANE, T. Estadística. Editorial Harfa S.A. 3ª edición. México 1979. Pp.92 - 99.