PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

CARRERA MEDICINA

ESTUDIO SOBRE LA SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DEL *Propionibacterium acnes* Y *Staphylococcus epidermidis* EN PACIENTES CON ACNE VULGARIS, ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA EN EL HOSPITAL GENERAL ENRIQUE GARCÉS, EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE JUNIO Y AGOSTO 2015.

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

MARÍA BELÉN SOLÍS MAYORGA

NADYN STEFANÍA VELASCO GAIBOR

Director de Tesis: Dra. Luz María Dressendorfer

Tutor Metodológico: Ana María Troya Zuleta, M.Sc.

QUITO, 2015

RESUMEN

ESTUDIO SOBRE LA SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DEL *Propionibacterium acnes* Y *Staphylococcus epidermidis* EN PACIENTES CON ACNE VULGARIS, ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA EN EL HOSPITAL GENERAL ENRIQUE GARCÉS, EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE JUNIO Y AGOSTO 2015.

AUTORAS:

- Solís Mayorga María Belén
- Velasco Gaibor Nadyn Stefanía

ANTECEDENTES: El acné es la enfermedad dermatológica más común, se estima que afecta al 85% de las personas en algún momento de su vida, y su alto costo anual para lograr un buen control se aproxima a 100 millones de dólares en los Estados Unidos y a los 400 millones de euros en Alemania. El aumento de la prevalencia de la resistencia de *Propionibacterium acnes* y *Staphylococcus epidermidis* a los antimicrobianos plantea un reto significativo para el éxito en el control del acné inflamatorio. A pesar de que la resistencia *P. acnes* y *S. epidermidis* se ha demostrado en todo el mundo, no hay datos disponibles de estudios anteriores sobre la susceptibilidad antimicrobiana para estos microorganismos en el Ecuador.

OBJETIVO: Determinar la prevalencia de la susceptibilidad antimicrobiana del *Propionibacterium acnes* y de *Staphylococcus epidermidis* a antibióticos en el tipo de acné vulgaris de severidad leve y moderada con morfología pápulo- pustuloso (AV.LyM.PP) en los pacientes con diagnóstico establecido atendidos en el servicio de Dermatología en el Hospital Enrique Garcés, en el periodo comprendido de Enero 2014 a Junio 2015.

MÉTODOS: La recolección de los datos relacionados a factores predisponentes de resistencia bacteriana fueron obtenidos de la revisión de historias clínicas, mientras que la muestra se realizó por punción de pápulas o pústulas de pacientes con acné inflamatorio, transportadas en medio Stuart al laboratorio y sembradas en agar Manitol Salado, PEA (feniletilalcohol) y tioglicolato. Posteriormente el crecimiento de colonias en los diferentes medios se identificaron por técnica de MALDI-TOF en busca de las dos bacterias a investigarse: *Propionibacterium acnes* y *Staphylococcus epidermidis.* Adicionalmente, se realizó antibiogramas para estos dos microorganismos con método de Kirby Bauer y equipo VITEK2, respectivamente seleccionando los antibióticos de mayor uso a nivel nacional.

RESULTADOS:

De los 129 pacientes atendidos en el Hospital General Enrique Garcés, sólo el 13.18% (17 pacientes) tuvieron una correcta prescripción para el manejo de su acné inflamatorio.

Las bacterias asiladas en las lesiones dérmicas de los pacientes acné vulgaris leve y moderado pápulo-pustuloso fueron *Propionibacterium acnes* en 62 muestras (48.6%) y *Staphylococcus epidermidis* en 54 muestras (41.86%), también se demostró la coexistencia de estas dos bacterias en un 42.59% (23 pacientes). A partir de su crecimiento se realizó antibiogramas de *P. acnes* resultando en resistencia a clindamicina en un 37.10%, tetraciclina y minociclina en un 3.23%; mientras que para *S. epidermidis;* eritromicina en el 68.52%, seguida por clindamicina y tetraciclina en el 42.59% y 40.74% respectivamente y la menor resistencia se registró a oxacilina con el 29.63%.

CONCLUSIONES: El manejo del acné inflamatorio en el Ecuador no está basado en ningún protocolo o guía debido a falta de estudios en el país. La prevalencia de los principales microorganismos implicados en el acné inflamatorio fueron: *Propionibacterium acnes* en 48.6%

y *Staphylococcus epidermidis* en 41.86%; similares a las identificadas alrededor del mundo. La investigación de los potenciales factores predisponentes y su resistencia antimicrobiana, debe tomarse como referencia para implementar estrategias con el fin de un buen manejo de esta patología y reducir su impacto económico en la salud humana.

PALABRAS CLAVE: acné; susceptibilidad antimicrobiana; *Propionibacterium acnes*; *Staphylococcus epidermidis*.

ABSTRACT

STUDY ABOUT ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY OF *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis,* IN PATIENTS WITH AN ESTABLISHED DIAGNOSIS OF ACNE VULGARIS, WHO WERE ATTENDED IN THE DERMATOLOGY UNIT OF THE HOSPITAL ENRIQUE GARCÉS, LOCATED IN THE CITY OF QUITO, ECUADOR BETWEEN JUNE AND AUGUST 2015.

AUTHORS:

- Solís Mayorga María Belén
- Velasco Gaibor Nadyn Stefanía

BACKGROUND:

Acne is the most common skin disease, affects more than 85% of people at some point in their lives, with a high annual cost to reach a correct manage of acne. In the United States the direct cost is estimated $1 million dollars per year, and in Germany patients with acne spent over 400 million (euros).

The susceptibility trends of *P. acnes*and *S. epidermidis* have gradually changed its increasing and pose a challenge for the successful control of acne. In spite of studies around the world of resistance of *P. acnes* and *S. epidermidis* there are no information from previous studies in Ecuador.

OBJECTIVE: The general objective of the study was to determine the antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis* in patients with an established diagnosis of acne vulgaris of mild-moderate severity and papulo-pustuloso

morphology (AV.L-M.PP), who were attended in the Dermatology Unit of the Hospital Enrique Garcés, located in the city of Quito, Ecuador between June and August 2015.

METHODS: A universe in time and space of 129 patients diagnosed with moderate acne, papule-pustular, aged between 13 and 38 years old was taken. The following variables were studied: susceptibility antimicrobial, age, sex, and other related resistance collected by reviewing medical records of the study population, on the other hand culture (mannitol-salt, PEA, phenylethyl alcohol, thioglycolate) and antibiograms testing results (Kirby-bauer and VITEK2). The following was also determined: associations between bacterial resistance and type of treatment received, number of schemes and treatment time, all of which were stratified by age, sex and time of illness.

During the months of June to August 2015 samples were obtained by punctures from 129 patients who had AV.L-MPP. The samples were collected using Stuart transport and transported to the laboratory where they were planted in aerobic and anaerobic cultures. All bacteria that grew were given a susceptibity test, which was performed to establish the types of resistance. The following was established for all patients: the relationship between the type of antibiotic treatment received and the number of treatments, type of monotherapy, and the number of treatments that received the antimicrobial susceptibility of *P. acnes* and *Staphylococcus epidermidis* the type of antibiotic received, antimicrobial susceptibility of type P. acnes and the type of antibiotic received. SPSS was used as the statistical method.

RESULTS: The study consisted of 129 patients , 49 men (38%) and 80 women (62 %), with an age range from 13 to 38 years, with the group of 19-24 years being the most prevalent. In our study we observed that 77.5 % of patients had received a type of tetracycline medication, with the highest prevalence being tetracycline (49.6 %). In our study we observed that the prevalent

scheme is monotherapy (68.2 %), and most of the patients received only one treatment (72.1 %). In the studied population 65.12 % of the patients received antibiotic treatment for less than 12 weeks.

In a total of 63 samples, bacterial growth compatible with *Propionibacterium acnes* was observed. Using the MALDI-TOF technique *Propionibacterium acnes* was isolated in 39.5 % of the samples. The Kirby Bauer technique was implemented for determining the resistance of P. *acnes*. In the case of clindamycin, it corresponded to 36.5 %, 3.2 % to tetracycline and 3.2% to minocycline.

Of the total of 129 samples, 91.53% of the means of planted cultures grew *Stapylococcus epidermidis* identified by MALDI - TOF. In our study we observed that the *resistance of the S. epidermidis* has oxacillin in the 29.63% %, erythromycin in 68.52%, clindamycin in 42.59% and tetracycline in 40.74%.

Pearson chi was used to determine association within variables, with subsequent reading of the remaining measures. The association between the type of antibiotic treatment received and the number of treatments was significantly weak ($p < 0.001$ and 0.039 V Cramer) . The association between the type of monotherapy and the number of treatments received had a significant association ($p < 0.001$).

In our study no dependence between the duration of treatment and number of treatments received was observed, possibly because patients, despite having had a short duration of treatment, didn’t have enough time in consultations.

The antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* to tetracyclines and the type of treatment, such as family and type of antibiotic and type of monotherapy had significant association ($p < 0.005$).

CONCLUSIONS: 39.5% of patients with moderate papule-ustular acne vulgaris presented *Propionibacterium acnes*. Although erythromycin topical combination therapy is recommended as a third line topical treatment in this study it was found that in 19.4 % of cases erythromycin was used alone. The use of tetracycline is 49.6 % in this study, but 68.2 % employs it in monotherapy, which is not recommended. Antimicrobial resistance of *Propionibacterium* acnes in our population was lower than that observed in other geographical areas. Antimicrobial resistance observed in our study was not expected, according to information collected in medical records.

Key Words: acne vulgaris; antimicrobial susceptibility; *Propionibacterium acnes*; *Staphylococcus epidermidis*.

Dedicamos este trabajo a nuestras familias,

sin su ánimo y apoyo, este camino se hubiese

vuelto soporífero y fatuo. Mis amigos, fieles en los

momentos más complicados, en especial a

Blanquita González, Jairo Sánchez

y Fernando Palacios.

AGRADECIMIENTOS

Principalmente a Dios, quien ha sido nuestra fortaleza a lo largo de este proceso. Adicionalmente a nuestras familias por el apoyo, amor y entereza, tres esencias con los cuales hemos podido salir adelante y llegar a esta meta tan ansiada, sin su soporte esto no hubiera sido posible.

A la Dra. Luz María Dressendorfer, directora de tesis, quien ha sabido acompañarnos de la mejor manera posible para que esta disertación se vuelva más llevadera.

Agradecemos la apertura y apoyo constante de Zurita & Zurita Laboratorios, en especial a la Dra. Jeannete Zurita quien siempre incentivó nuestro interés por la investigación médica y que es una de las personas que admiraremos siempre por su conocimiento y en especial por la gran persona que es.

Finalmente, a nuestra metodóloga Máster Ana María Troya, quién ha sabido guiarnos de una manera idónea en la parte estadística, además de habernos brindado su amistad y respaldo en todo este proceso enseñándonos que nunca un verdadero médico debe perder la parte humana al referirse o más aún al tratar un paciente.

TABLA DE CONTENIDOS

1. **CAPÍTULO I – INTRODUCCIÓN**…… 1
2. **CAPÍTULO II - MARCO TEÓRICO**…… 4
2.1. **ACNÉ VULGARIS**……... 4
2.1.1. DEFINICIÓN…….. 4
2.1.2. EPIDEMIOLOGÍA……. 4
2.1.3. FISIOPATOLOGÍA…… 5
2.1.3.1. *Staphylococcus epidermidis* generalidades……... 8
2.1.3.2. *Propionibacterium acnes* generalidades……... 10
2.1..3.3 *P. acnes* y el proceso inflamatorio…… 10
2.1.4. CLASIFICACIÓN Y TIPOS DE ACNÉ…… 11
2.1.5. DIAGNÓSTICO……. 12
2.1.5.1. Lesiones de retención - Acné comedónico……... 13
2.1.5.2. Lesiones inflamatorias…….. 13
2.1.5.2.1. Acné pápulo pustuloso……. 13
2.1.5.2.2. Acné nódulo quístico……... 13
2.1.6. PROGNÓSTICO Y CURSO CLÍNICO…… 13
2.1.7. COMPLICACIONES…….. 14
2.1.7.1. Cicatrices del acné……**....** 14
2.1.7.2. Tipos de cicatrices…… 14
2.1.8. TRATAMIENTO…… 15
2.1.8.1. Medidas no farmacológicas…….. 15
2.1.8.2. Tratamiento farmacológico…….. 16
2.1.8.2.1. Retinoides…… 16
2.1.8.2.2. Tratamiento antibiótico…… 18
2.1.8.2.3. Queratolítico…… 21
2.1.8.2.4. Tratamiento hormonal…….. 22
2.2. **RESISTENCIA ANTIMICROBIANA**……... 23
2.2.1. RESISTENCIA DE *Staphylococcus epidermidis*……... 24

2.2.2. RESISTENCIA DE *Propionibacterium acnes*……... 25
2.2.3. FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA……. 28
2.2.4. ESTRATEGIAS PARA LIMITAR LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA…… 32
2.2.5. USO EXCESIVO DE ANTIBIÓTICOS Y SU RESISTENCIA DERMATOLÓGICA…….. 33
2.3. **JUSTIFICACIÓN**……. 34
2.4. **PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**……. 35
2.5. **OBJETIVOS**…….. 36
2.5.1. OBJETIVO GENERAL…….. 36
2.5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS…….. 36
2.6. **HIPÓTESIS**……... 36
3. CAPÍTULO III – METODOLOGÍA……. 37
3.1. **TIPO DE ESTUDIO**……. 37
3.2. **UNIVERSO – MUESTRA**……... 37
3.2.1. PROCEDIMIENTO DIAGNÓSTICO E INTERVENCIÓN……. 38
3.2.1.1. Criterios de inclusión…… 39
3.2.1.2. Criterios de exclusión……... 39
3.3. **MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE MUESTRA**……... 40
3.3.1. TOMA DE MUESTRA…….. 40
3.4. **FASE ANALÍTICA – LABORATORIO**…… 41
3.4.1. SIEMBRA DE LA MUESTRA…….. 40
3.4.2. IDENTIFICACIÓN DE LAS BACTERIAS…….. 43
3.4.3. PRUEBAS DE SENSIBILIDAD…… 43
3.4.3.1. VITEK 2……... 43
3.4.3.2. Antibiogramas……... 44
3.5. **OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES**…….. 45
3.6. **MÉTODO DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**……... 50
3.7. **ASPECTOS BIOÉTICOS**…… 50
3.8. **ASPECTOS ADMINISTRATIVOS**…… 51

4. CAPÍTULO IV – RESULTADOS…….. 52
4.1. **ESTADISTICOS DESCRIPTIVOS**…..……... 52
4.1.1. Variables demográficas……... 52
4.1.2. Tratamientos con antibióticos…… 52
4.1.3. Tipo de esquema recibido……... 53
4.1.4. Número de tratamientos recibidos y duración del tratamiento……... 54
4.1.5. Crecimiento en caldo de cultivo tioglicolato…….. 54
4.1.6. Crecimiento en medios de agar Manitol Salado (MS) y Feniletilalcohol (PEA)…… 55
4.1.7. Identificación de cepas por técnica de MALDI-TOF……. 55
4.1.8. RESISTENCIA BACTERIANA…… 56
4.1.8.1. *Staphylococcus epidermidis*…….. 56
4.1.8.2. *Propionibacterium acnes*…….. 56
4.2. **ASOCIACIONES ENTRE VARIABLES**…….. 57
4.2.1. MANEJO TERAPÉUTICO DEL ACNE……... 57
4.2.2. RESISTENCIA BACTERIANA…… 58
5. CAPÍTULO V – DISCUSIÓN……. 63
6. CAPÍTULO VI……. 71
6.1. **CONCLUSIONES**……... 71
6.2. **FORTALEZAS DEL ESTUDIO**…… 74
6.3. **LIMITACIONES**……. 74
6.4. **RECOMENDACIONES**…… 76
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS……... 78
8. FIGURAS…….. 89
9. TABLAS…… 102
10. FOTOGRAFÍAS…….. 137
11. ANEXOS……... 142

LISTA DE ABREVIATURAS.

ACTH: Hormona adenocorticotrófica.

AD: adapaleno.

AMP: péptidos antimicrobianos

CL: Clindamicina.

CC: Coeficiente de contingencia.

DHT: Dehidrotestosterona.

ERI: Eritromicina.

***Erm* (X)**: Erythromycin ribosome methylase

FDA: Food and Drug Administration US

HT: terapias hormonales

ISO: isotretinoína.

IL 1α: interleucina 1 alfa

IL 8: interleucina 8

IL1β: interleucina 1 beta

IL6: interleucina 6

MCL: Minociclina.

MIC: concentración inhibitoria mínima

MLS: macrólido-lincosamida estreptogramina B.

MMP: metaloproteinasas

MS: Manitol Salado

OXA: Oxacilina.

PAR: receptores activados por proteinasa

PB: Peróxido de Benzoilo.

PEA: Feniletilalcohol.

RAR: receptor del ácido retinoico

RXR: receptor del ácido retinoide X

TA: Tratamiento antibiótico

TET: Tetraciclina.

TMP-SMX: trimetoprin-sulfametoxazol.

TNF α: Factor de necrosis tumoral

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Factores relacionados con la fisiopatología del acné…….. 5

Figura 2. Rol del *Propionibacterium acnes* en la fisiopatología del acné….. 11

Figura 3. Flujograma de la metodología del trabajo de campo y en el laboratorio utilizada en el presente estudio……. 38

Figura 4. Factores demográficos: sexo……... 89

Figura 5. Factores demográficos: grupo etario…….…….. 89

Figura 6. Familia de antibióticos prescritos…… 90

Figura 7. Tratamiento antibiótico prescrito a los pacientes…… 90

Figura 8. Otros tipos de tratamientos prescritos……. 91

Figura 9. Tipo de esquema prescrito a los pacientes…….. 91

Figura 10. Tipo de monoterapia prescrita……. 92

Figura 11. Número de tratamientos prescritos…….. 92

Figura 12. Duración de tratamiento antibiótico……..... 93

Figura 13. Crecimiento microbiano en cultivo manitol saldado en busca de *Staphylococcus epidermidis*..……. 93

Figura 14. Crecimiento microbiano en cultivo PEA en busca de *Propionibacterium acnes*..……. 94

Figura 15. Identificación por MALDI-TOF de cepas del cultivo manitol salado……... 94

Figura 16. Identificación por medio de la técnica de MALDI-TOF de los cultivos PEA…… 95

Figura 17. Susceptibilidad antimicrobiana a oxacilina de *Staphylococcus epidermidis*…….. 95

Figura 18. Susceptibilidad antimicrobiana a eritromicina de *Staphylococcus epidermidis*..……... 96

Figura 19. Susceptibilidad antimicrobiana a clindamicina de *Staphylococcus epidermidis*..……... 96

Figura 20. Susceptibilidad antimicrobiana a tetraciclina de *Staphylococcus epidermidis*…….. 97

Figura 21. Susceptibilidad antimicrobiana a clindamicina de *Propionibacterium acnes*..……. 97

Figura 22. Susceptibilidad antimicrobiana a tetraciclina de *Propionibacterium acnes*..... 98
Figura 23. Susceptibilidad antimicrobiana a minociclina de *Propionibacterium acnes*..... 98
Figura 24. Análisis de Correspondencia Múltiple (MCA) de las variables obtenidas desde la revisión de historias clínicas..... 99
Figura 25. Análisis de Correspondencia Múltiple (MCA) de las variables relacionadas con susceptibilidad antibiótica de *S. epidermidis*..... 100
Figura 26. Análisis de Correspondencia Múltiple (MCA) de las variables relacionadas con susceptibilidad antibiótica de *P. acnes*..... 101

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Tipos de acné…… 12

Tabla 2. Clasificación del acné inflamatorio según la severidad……... 12

Tabla 3. Tratamiento antibiótico tópico……. 19

Tabla 4. Tratamiento sistémico para el acné…….. 21

Tabla 5. Concentración mínima inhibitoria…… 31

Tabla 6. Interpretación del diámetro de la zona de inhibición……... 32

Tabla 7. Frecuencias obtenidas para la variable género (n = 129)……. 103

Tabla 8. Frecuencias obtenidas para la variable edad dividida en cuatro grupos etarios (n = 129)……..... 103

Tabla 9. Frecuencias obtenidas para la variable familia de antibióticos prescrita (n = 129)…… 103

Tabla 10. Frecuencias obtenidas para la variable tipo de antibiótico prescrito (n = 129)……... 104

Tabla 11. Frecuencias obtenidas para la variable otros tipos de tratamientos prescritos (n = 129)…….. 104

Tabla 12. Frecuencias obtenidas para la variable tipo de esquema prescrito (n = 129)……... 105

Tabla 13. Frecuencias obtenidas para la variable tipo de monoterapia prescrita (n = 129)…… 105

Tabla 14. Frecuencias obtenidas para la variable número de tratamientos prescritos (n = 129)…….. 105

Tabla 15. Frecuencias obtenidas para la variable duración del tratamiento (n = 129)……... 106

Tabla 16. Frecuencias obtenidas para el tipo crecimiento microbiano en caldo tioglicolato (n = 129)…….. 106

Tabla 17. Frecuencias obtenidas para la variable tinción Gram (n = 93)……. 106

Tabla 18. Frecuencias obtenidas para el crecimiento microbiano en agar MS…… 106

Tabla 19. Frecuencias obtenidas para el crecimiento microbiano en agar PEA (n = 129)…….. 107

Tabla 20. Frecuencias obtenidas en la identificación de cepas por técnica de MALDI-TOF del agar MS (n = 59)……. 107
Tabla 21. Frecuencias obtenidas en la identificación de cepas por técnica de MALDI-TOF del agar PEA (n = 72)…… 107
Tabla 22. Frecuencias obtenidas de cepas aerobias y anaerobias en los pacientes (n = 85)……. 108
Tabla 23. Frecuencias obtenidas en el análisis de susceptibilidad antimicrobiana del *Staphylococcus epidermidis* (n = 54)…… 109
Tabla 24. Frecuencias obtenidas en el análisis de susceptibilidad antimicrobiana del *Propionibacterium acnes* (n = 62)…… 109
Tabla 25. Resumen de la asociación entre las variables tratamiento antibiótico prescrito y duración del tratamiento (n = 129)……... 110
Tabla 26. Pruebas de significación estadística de asociación entre las variables tratamiento antibiótico prescrito y duración del tratamiento (N = 129)……... 110
Tabla 27. Resumen de la asociación entre las variables tratamiento antibiótico y número de tratamientos prescritos (n = 129)…….. 111
Tabla 28. Pruebas de significación estadística de asociación entre las variables tratamiento antibiótico y número de tratamientos prescritos…….. 111
Tabla 29. Resumen de las medidas de asociación direccionales y simétricas entre las variables tratamiento antibiótico y número de tratamientos prescritos……. 112
Tabla 30. Resumen de la asociación entre las variables tratamiento antibiótico y tipo de esquema prescrito (n = 129)…… 112
Tabla 31. Pruebas de significación estadística de asociación entre las variables tratamiento antibiótico y tipo de esquema prescrito……. 113
Tabla 32. Resumen de la asociación entre las variables monoterapia y forma de presentación el antibiótico prescrita (oral o tópica) (n = 129)… 113
Tabla 33. Pruebas de significación estadística de la asociación entre las variables monoterapia y forma de presentación el antibiótico prescrita (oral o tópica)…… 114

Tabla 34. Resumen de las medidas de asociación direccionales y simétricas entre las variables monoterapia y forma de presentación el antibiótico prescrita (oral o tópica)…….. 114
Tabla 35. Resumen de la asociación entre las variables número de tratamientos y susceptibilidad antibiótico de *S. epidermidis*…….... 115
Tabla 36. Pruebas de significación estadística de asociación entre las variables número de tratamientos prescritos y susceptibilidad antibiótico de *S. epidermidis*…… 115
Tabla 37. Resumen de las medidas de asociación direccionales y simétricas entre las variables número de tratamientos prescritos y resistencia a TET para *S. epidermidis*…… 116
Tabla 38. Resumen de la asociación entre las variables número de tratamientos prescritos y susceptibilidad antibiótica de *P. acnes*… 116
Tabla 39. Pruebas de significación estadística de asociación entre las variables número de tratamientos prescritos y susceptibilidad antibiótico de *P. acnes*……. 117
Tabla 40. Resumen de la asociación entre las variables tratamiento antibiótico prescrito y susceptibilidad antibiótico del *S. epidermidis*……... 118
Tabla 41. Pruebas de significación estadística de asociación entre las variables tratamiento antibiótico prescrito y susceptibilidad antibiótico del *S. epidermidis*……... 119
Tabla 42. Resumen de las medidas de asociación direccionales y simétricas entre las variables tratamiento antibiótico prescrito y resistencia a OXA para *S. epidermidis*……. 119
Tabla 43. Resumen de las medidas de asociación direccionales y simétricas entre las variables tratamiento antibiótico prescrito y resistencia a TET para *S. epidermidis*……... 120
Tabla 44. Resumen de la asociación entre las variables tratamiento antibiótico prescrito y susceptibilidad antibiótico de *P. acnes*….. 121
Tabla 45. Pruebas de significación estadística de asociación entre las variables tratamiento antibiótico prescrito y susceptibilidad antibiótico de *P. acnes*……. 122

Tabla 46. Resumen de las medidas de asociación direccionales y simétricas entre las variables tratamiento antibiótico prescrito y resistencia a MCL para *P. acnes*……... 123

Tabla 47. Resumen de las medidas de asociación direccionales y simétricas entre las variables tratamiento antibiótico prescrito y resistencia a TET para *P. acnes*…… 123

Tabla 48. Resumen de la asociación entre las variables tipo de esquema prescrito y susceptibilidad antibiótica del *S. epidermidis* y *P. acnes*……. 124

Tabla 49. Pruebas de significación estadística de asociación entre las variables tipo de esquema prescrito y susceptibilidad antibiótico para *S. epidermidis*……... 125

Tabla 50. Resumen de las medidas de asociación direccionales y simétricas entre las variables tipo de esquema prescrito y tetraciclina para *S. epidermidis*……... 125

Tabla 51. Pruebas de significación estadística de asociación entre las variables tipo de esquema prescrito y susceptibilidad antibiótico para *P. acnes*…… 126

Tabla 52. Resumen de la asociación entre las variables tipo de monoterapia prescrita y susceptibilidad antibiótico de *S. epidermidis*……. 127

Tabla 53. Pruebas de significación estadística de asociación entre las variables tipo de monoterapia prescrita y susceptibilidad antibiótico de *S. epidermidis*…… 128

Tabla 54. Resumen de las medidas de asociación direccionales y simétricas entre las variables tipo de monoterapia prescrita y resistencia a OXA para *S. epidermidis*……. 128

Tabla 55. Resumen de las medidas de asociación direccionales y simétricas entre las variables tipo de monoterapia prescrita y resistencia a TET para *S. epidermidis*……... 129

Tabla 56. Resumen de la asociación entre las variables tipo de monoterapia prescrita y susceptibilidad antibiótico de *P. acnes*……... 129

Tabla 57. Pruebas de significación estadística de asociación entre las variables tipo de monoterapia prescrita y susceptibilidad 130

antibiótico de *P. acnes*…….

Tabla 58. Resumen de las medidas de asociación direccionales y simétricas entre las variables tipo de monoterapia prescrita y resistencia a MCL para *P. acnes*……... 130

Tabla 59. Resumen de las medidas de asociación direccionales y simétricas entre las variables tipo de monoterapia prescrita y resistencia a TET para *P. acnes*…… 131

Tabla 60. Resumen de la asociación entre las variables otros tratamientos prescritos y susceptibilidad antibiótico de *S. epidermidis*……... 132

Tabla 61. Pruebas de significación estadística de asociación entre las variables otros tratamientos prescritos y susceptibilidad antibiótico de *S. epidermidis*…… 133

Tabla 62. Resumen de las medidas de asociación direccionales y simétricas entre las variables otros tratamientos prescritos y resistencia a oxacilina para *S. epidermidis*……... 133

Tabla 63. Resumen de las medidas de asociación direccionales y simétricas entre las variables otros tratamientos prescritos y resistencia a tetraciclina para *S. epidermidis*…… 134

Tabla 64. Resumen de la asociación entre las variables otros tratamientos prescritos y susceptibilidad antibiótico de *P. acnes*……. 135

Tabla 65. Resumen de las medidas de asociación direccionales y simétricas entre las variables otros tratamientos prescritos y susceptibilidad antibiótico de *P. acnes*……. 136

Tabla 66. Resumen de las medidas de asociación direccionales y simétricas entre las variables otros tratamientos65w prescritos y resistencia a TET para *P. acnes*…… 136

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1. La microbiota de la piel…… 142

ANEXO 2. Manejo de acné……. 143

ANEXO 3. Mecanismos de resistencia a antibióticos MLS en *P. acnes* aislados…….. 144

ANEXO 4. Mecanismos de resistencia antibiótica del *P. acnes*……. 145

ANEXO 5. Mecanismos de resistencia antibiótica del *S. epidermidis*..……. 146

ANEXO 6. Porcentaje de resistencia antibiótica del *P. acnes* aislado de pacientes con acné a diferentes antibióticos……. 147

ANEXO 7. Instrumento de revisión de historias clínicas…… 148

ANEXO 8. Consentimientos informados……. 150

ANEXO 9. Aprobación del comité de Bioética de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador …… 159

ANEXO 10. Herramienta propuesta para un buen manejo del acné vulgaris… 160

CAPÍTULO I - INTRODUCCIÓN.

El acné es un trastorno autolimitado de la unidad pilo-sebácea, se presenta en aproximadamente un rango del 35 al 90% de los jóvenes pudiendo prolongar su curso hasta la adultez [1, 2]. Este problema de salud afecta la vida emocional, social así como la economía del paciente. El consumo anual de productos para el acné se aproxima en 100 millones de dólares en Estados Unidos [3].

Fisiopatológicamente están involucrados cuatro factores: exceso de la producción de sebo, colonización bacteriana, inflamación y queratinización anormal [4]. Las bacterias que probablemente contribuyen a la inflamación son *Propionibacterium acnes* y *Staphylococcus epidermidis*, que forma parte de la microbiota habitual de la piel. Estas bacterias requieren para su desarrollo triglicéridos que los obtienen de los lípidos de la membrana celular de los queratinocitos. Sin embargo, cuando existe un sobre crecimiento de estas bacterias junto con los factores ya mencionados, se produce un aumento de neutrófilos, linfocitos, células gigantes y otros mediadores de la inflamación que contribuyen a la formación de comedones, pápulas, pústulas, quistes y cicatrices [3, 4].

El acné vulgaris, también conocido como acné común, es una enfermedad crónica inflamatoria de la piel que involucra las unidades pilo-sebáceas (folículo piloso y glándulas sebáceas), caracterizada por la formación de comedones, pápulas, pústulas, nódulos y cicatrices, que aparecen principalmente en la cara y parte superior del tronco. El diagnóstico del acné es clínico, y se clasifica de acuerdo con la morfología de las lesiones y/o severidad de las mismas. De acuerdo con la morfología se divide en comedonal, pápulo-pustuloso y nodular, y de acuerdo a la severidad en leve, moderado y severo.

Existen varios tipos de tratamiento para el acné vulgar dependiendo de su clasificación citada anteriormente. Es así que para el acné vulgar en el cual se evidencia comedones se utilizan retinoides tópicos; para el acné leve pápulo-pustuloso (mixto) se utilizan retinoides tópicos y terapia antimicrobiana tópica; para el acné moderado pápulo-pustuloso (mixto) y para el acné vulgar moderado nodular se utilizan retinoides ó peróxido de benzoilo tópico, y antibióticos orales; mientras que para el acné severo nodular también conocido como conglobata la primera elección es la isotretinoína [3, 4, 5].

El uso extendido de los antibióticos orales es un problema serio que se presenta en el tratamiento del acné vulgar y su hiperproliferación ocasiona aparecimiento de cepas de bacterias resistentes a los antibióticos, de más uso en esta patología dermatológica, como son los macrólidos y las tetraciclinas.

La primera vez que se reportó resistencia a eritromicina fue en 1979, época en la cual este antibiótico era de elección, la literatura señala que esta resistencia se ha ido incrementando de 20% en 1978 al 62% en 1996 [6]. La recomendación en la época de los ochenta era tratar el acné con monoterapia antibiótica (oral o tópica) por 12 semanas, la pobre adherencia al tratamiento así como el no cumplimiento y el abandono del mismo por sus efectos adversos probablemente condujeron a la mutación en el subunidad 50S de los ribosomas, con el aparecimiento de resistencia adquirida. Además el indiscriminado uso de antibióticos, tratamiento antibiótico por más de 12 semanas, monoterapia, combinación de antibióticos orales y tópicos, pobre adherencia al tratamiento dado por los efectos adversos de los medicamentos, falta de acceso a los antibióticos y mutaciones de las bacterias involucradas contribuyen al desarrollo de resistencia antimicrobiana.

Uno de los antibióticos más usados en el tratamiento del acné es la clindamicina, que pertenece a la familia de las lincosamidas y se usa de forma tópica en el tratamiento del

acné en forma sola o en combinación con retonoides ó queratolíticos. Se estima que el 50% de las personas atendidas en un Servicio de Dermatología tienen cepas de *P. acnes* resistentes a clindamicina y a eritromicina [3]. En el año 2001 se reportó por primera vez una alta resistencia a la misma [7].

El principal objetivo de este estudio fue determinar la resistencia de las principales bacterias involucradas en el acné vulgaris de jóvenes adultos.

CAPÍTULO II - MARCO TEÓRICO.

2.1. ACNÉ VULGARIS.

2.1.1. DEFINICIÓN.

Es uno de los desórdenes más comunes en la piel es el acné, una enfermedad inflamatoria, polimórfica, andrógeno dependiente, que afecta la unidad pilo-sebácea, en la cual múltiples factores inciden para su desarrollo [4, 8, 9]. Los principales grupos de microorganismos de la piel son varios géneros de bacterias y levaduras [10] (Anexo 1).

2.1.2. EPIDEMIOLOGÍA.

Esta patología es más frecuente en la adolescencia, con un rango de edad de 15 a 19 años. Se aproxima que afecta a más del 85% (85-100%) de jóvenes, pudiendo prolongarse hasta después de los 44 años del 3-12% de los casos [5, 4, 8]. El pico de severidad es desde los 17 (en mujeres) a los 21 años (en hombres).

En el Ecuador la prevalencia de acné es muy frecuente, así lo señalan los estudios realizados en la ciudad de Quito como el de *Prevalencia de acné en el grupo poblacional de 12 a 21 años de la ciudad de Quito,* realizada en el año 2003 señala que el 57.3% de los adolescentes tiene acné [10] y el estudio llevado a cabo en el Hospital Dermatológico "Gonzalo Gonzáles" señala que el acné vulgaris es la tercer causa de consulta [11].

2.1.3. FISIOPATOLOGÍA:

Los factores asociados con el desarrollo del acné son:

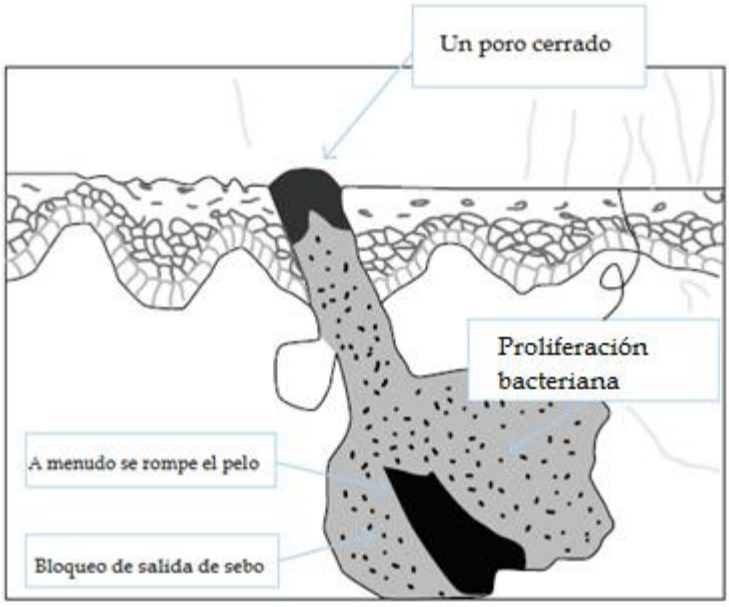


Figura 1. Factores relacionados con la fisiopatología del acné [12]. (Tomado de The Scientific World Journal. Carrier- Based Drug Delivery System for Treatment of Acne y modificado por María Belén Solís y Nadyn Stefanía Velasco).

1) **Producción excesiva de sebo:** la glándula sebácea es de tipo holócrina. La estimulación androgénica en los sebocitos lleva a la hiperplasia celular y por tanto a un aumento de la secreción sebácea [8]. A medida que el sebo avanza por el conducto pilo-sebáceo, las enzimas que escinden los lípidos, predisponen al crecimiento de *Propionibacterium acnes* como de *Staphylococcus epidermidis*. Lo que conlleva a la diferencia de composición lipídica en la glándula sebácea como en la superficie [4].

El aumento de la secreción sebácea se debe a un aumento del estímulo hormonal, o a un aumento de la expresión de la 5α-reductasa, como a una hiperreactividad de la glándula [4].

Sin embargo, el aumento de sebo no explica en su totalidad la presencia de acné porque no todos los folículos tienen un aumento de sebo, ésta es de tipo variable. En las personas

que tienen acné, existe una respuesta exagerada al estímulo androgénico en la unidad pilo-sebácea, con aumento de la secreción de sebo [13].

Además el rol de los andrógenos durante la pubertad el sulfato de dehidroepiandrosterona, el cual es el principal andrógeno de origen suprarrenal secretado por estimulación de la hormona adenocorticotrófica (ACTH). A través de la enzima 3β-hidroxiesteroide (isoenzima tipo1) deshidrogenasa la dehidroepiandrosterona (DHT) se transforma en androstenediona a nivel de la glándula sebácea. Dentro de la piel la enzima 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa puede oxidar los andrógenos como los estrógenos, lográndose la conversión a la Testosterona. Tan solo el 2% de esta hormona permanece libre en el torrente sanguíneo. En los tejidos periféricos, como en la piel, la enzima 5α-reductasa, transforma la testosterona en DHT y la isoenzima-1 es activa dentro de la glándula sebácea como en los queratinocitos de la región infrainfundibular del folículo sebáceo. En los pacientes con acné, se encontró mayor actividad de esta enzima, lo que predispone al desarrollo de esta afección [17].

Tanto la testosterona como su forma activa Dehidrotestosterona actúan sobre los receptores en la base de la glándula sebácea lo conlleva a la hiperplasia de los sebocitos y de los queratinocitos. Se ha relacionado el acné severo con valores elevados de andrógenos en el plasma [17]. En ciertos trastornos endócrinos, como en el síndrome de ovario poliquístico, hay un aumento de los niveles de los andrógenos [4].

2) **Queratinización anormal del conducto folicular:** la comedogénesis es generada como factor primario por la hiperqueratosis ductal folicular, el primer paso de este proceso es la formación del microcomedón que es la dilatación del canal pilosebáceo cuyo interior tiene una masa de células de la capa córnea descamada, bacteria y sebo, que

evoluciona a comedón cerrado. El desarrollo de los micorcomedones es el resultado de la hiperproliferación de los queratinocitos/corneocitos y retención en el conducto pilosebáceo. Estos cambios se producen por el cambio en el patrón normal de queratinización del infrainfundíbulo, dependiente de la composición lipídica del sebo y la influencia androgénica, la producción local de citoquinas y la colonización bacteriana. El resultado más común es el comedón, que también puede estar presente en la piel normal, como resultado de la exagerada proliferación. La queratinización también se ha asociado con el incremento de la tenascina (glucoproteína de la matriz) que altera la adherencia intercelular, y por tanto su proliferación [4].

El retinol o vitamina A, como sus metabolitos, favorecen la diferenciación epitelial, las reacciones inmunes, sus efectos antiinflamatorios y la regulación de la síntesis de DNA, razón por la que su uso se ha aumentado en el manejo del acné vulgar.

3) **Colonización bacteriana:** varios estudios han demostrado que la liberación de factores inflamatorios se ha asociado con el aumento de bacterias en el folículo sebáceo [14].

Los tres microorganismos asociados a acné son: *Propionibacterium*, *Staphylococcus* coagulasa negativos y el hongo *Malassezia* [15].

En los primeros años el principal microorganismo que coloniza la piel son: *Staphylococcus epidermidis,* durante años se completará el desarrollo de la microbiota habitual, con la colonización del *Propionibacterium acnes* y *granulosum*, llegando hasta 10^7 microorganismo/cm^2, que va a la baja en las personas adultas mayores. Sin embargo, cambios en la piel, como uso prolongado de antibióticos, permiten la supervivencia transitoria de ciertos microorganismos. Y en los paciente que tienen acné, existe

colonización de *Propionibacterium acnes y de Staphylococcus epidermidis* en el 50% de los casos [4].

El principal agente relacionado con el acné, es *Propionibacterium acnes o tipo I,* que prolifera en mayor cantidad durante la pubertad y se distribuye en las zonas con mayor número de folículos sebáceos. Es así que en más del 80% de los casos en las lesiones no inflamatorias e inflamatorias tempranas están colonizados por ésta bacteria [4].

4) **Inflamación:** Las bacterias, sus productos, o ambos, interactúan con las células que forman parte de la unidad pilo-sebácea, queratinocitos, sebocitos, que producen citocinas. Así se activan células linfoides específicas, por mecanismos antigénicos y mitogénicos [16]. La liberación de mediadores infamatorios y especialmente el aumento de la actividad de la Interleucina 1-α contribuye al desarrollo de comedones independiente del desarrollo del *P. acnes* [18].

2.1.3.1. *Staphylococcus epidermidis* generalidades.

Staphylococcus spp. son células esféricas, no móviles, no esporuladas, gram positivas que se disponen en racimos "como uvas", se desarrollan en varios medios y tiene la capacidad de fermentar carbohidratos. Este género tiene al menos 40 especies, que se clasifican de acuerdo a su actividad enzimática. Se desarrollan bajo condiciones aerobias o microaerofilicas, cuyas colonias varían de acuerdo a la especie. Se diferencian del género *Streptococcus* spp. por producir catalasa [21].

En 1884 Rosenbach llamó a las bacterias que crecieron en un medio de cultivo de color blanco como *Staphylococcus albus,* en 1891 *S. epidermidis albu*s y fue en 1916 que se lo llamó por primera vez como *S. epidermidis* por Welch et al. [22]. Es una bacteria gram positiva, coagulasa negativa, que forma parte de la microbiota normal de la piel, y se lo

aísla con frecuencia en la piel de axilas, cabeza y narinas. Al ser una bacteria Gram-positivas carece de una membrana exterior y las enzimas de inactivación de los antibióticos son típicamente secretadas por *S. epidermidis* e interactúan con el antibiótico extracelularmente [21, 22].

Las lesiones dérmicas características del acné están colonizadas por *S. epidermidis*. Se encuentran dentro de los folículos, como en su superficie. Permiten el aparecimiento de pápulas y pústulas por la inflamación e infección del extremo superficial del folículo piloso terminal, se da con mayor frecuencia en los hombres por las lesiones al afeitarse [3, 4].

Los principales factores de virulencia se relatan a continuación:

- Biofilms: con la matriz extracelular las bacterias forman una protección bacteriana contra los mecanismos de defensa y agentes antimicrobianos. Mediante los biofilms reducen la permeabilidad celular, la división celular y la síntesis proteica de las células del sistema inmune, además impide la acción de los antibióticos [22].
- Bap (proteína asociada al biofilm) o Bhp (proteína homóloga): facilita la formación de biofilms, también conocido como proteína de adhesión a la superficie [22].
- Poli-γ- ácido glutámico (PGA): evade la respuesta del sistema inmune al inhibir la fagocitosis [22].
- Toxinas: en las cadenas de *S. epidermidis* se ha descubierto islas de patogenecidad como la toxina L-tipo enterotoxina y enterotoxina C3 [22].
- Modulinas fenol solubles (PSMs): son péptidos α helicoidales que se encuentran en todas las especies de *Staphylococcus* spp., permiten la lisis de las células del torrente sanguíneo e impide así la expresión de citosinas y de las células inmunes [22].

- Clpxp: tiene actividad tipo proteasa en la formación de biofilms y actúa en la respuesta de estrés celular [22].

En las pasadas décadas fue identificado en medios de cultivo, Tinción Gram, prueba de catalasa, actividad coagulasas y fosfatasa, identificación de ácidos (D-trehalose, sucrosa, maltosa, D-manitol, D-xilosa), actividad hemolítica. Actualmente se identifica a estas bacterias por métodos diagnósticos como: API Staph-Ident, API Staph-Trac, Sceptor Gram-Positive MIC/I, Vitek GPI Card and Minitek Gram-Positive System [21, 22].

2.1.3.2. *Propionibacterium acnes* generalidades.

Es una bacteria anaerobia gram positiva, no móvil, con forma de bastón, que fermenta azúcares. *P. acnes* forma parte de la microbiota habitual de la piel. A pesar de ser una bacteria no móvil, permanece en las zonas centrales y profundas del conducto folicular [6, 19].

2.1.3.3. *P. acnes* y el proceso inflamatorio.

P. acnes desencadena la reacción inflamatoria mediante la activación de los monocitos a través de los receptores tipo Toll, péptidos antimicrobianos (AMP), receptores activados por proteinasa (PAR) y metaloproteinasas (MMP). Así se producen IL-12 (interleucina 12), IL-8 (interleucina 8) y defensina β 2 (parte de la inmunidad adaptativa que altera la migración y maduración de los neutrófilos). Al mismo tiempo, al activar el receptor de proteinasa tipo 2 en los queratinocitos, favorece la transcripción de citocina como son: IL-1-α (interleucina 1 alfa), IL1-β (interleucina beta2), IL 6 (interleucina 6), IL 8, TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa), el factor de crecimiento de granulocitos y macrófagos,

como metaloproteinasas [4, 5, 20]. Estudios respaldan su efecto sobre las dos vías del complemento [18].

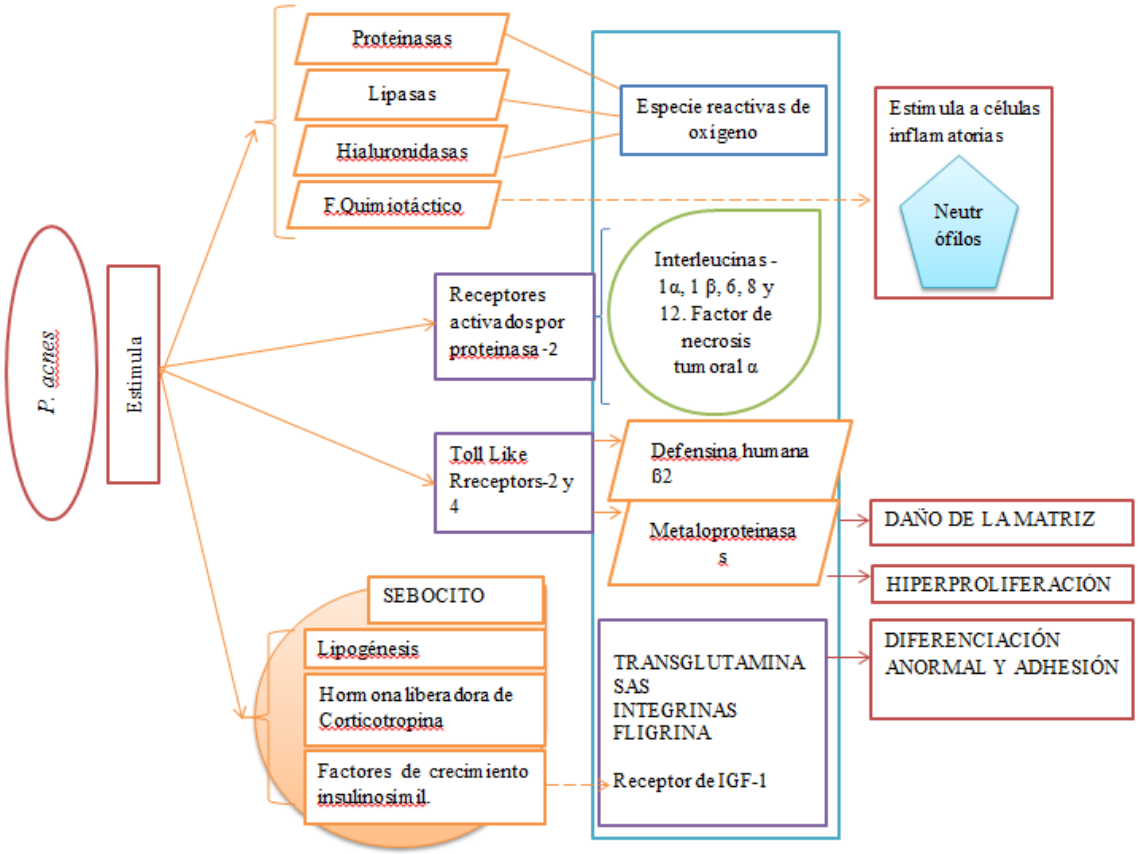


Figura 2. Rol del *Propionibacterium acnes* en la fisiopatología del acné (Realizado por Nadyn Stefanía Velasco, María Belén Solís).

2.1.4. CLASIFICACIÓN DEL ACNÉ Y TIPOS DE ACNÉ

El Grupo Latinoamericano de Estudio del Acné (GLEA) clasifica al acné según las características morfológicas, la presencia de lesiones de retención e inflamatorias, como por su severidad [4, 12]. Los tipos de acné se encuentran descritos en la tabla 1:

Tabla 1. Tipos de acné [4, 12].

Nº	Tipo de acné	Características
1	Comedonal (No inflamatorio)	CERRADO: dilatación del folículo con elementos (queratina, sebo y bacterias) que obstruyen su apertura. ABIERTO: dilatación del folículo piloso con los elementos señalados con una abertura con restos de piel
2	Pápulo-pustuloso (inflamatorio)	PÁPULA: lesión con un diámetro inferior a los 5mm PÚSTULA: lesión sobre elevada con un diámetro menor a los 5 mm
3	Nodular (inflamatorio)	NÓDULO: lesión con diámetro mayor a los 5 mm de diámetro

Tomado de Kaminsk, A. Acné: un enfoque global. 1a ed. Buenos Aires: Colegio Ibero-Latinoamericano de Dermatología; 2007 y Gidwani A. Carrier-Based Drug Delivery System for Treatment of Acne. The Scientific World Journal. 2014; 1-14.

2.1.5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en criterios clínicos establecidos. No requiere de exámenes de laboratorio en la mayoría de casos, a menos que se tenga sospecha de un trastorno endócrino.

Tabla 2. Clasificación del acné inflamatorio según la severidad [12].

Nº	Tipos de acné	Características
1	Leve	Menos de 20 comedones o menos de 15 lesiones inflamatorias, o un total de lesiones menores a 30
2	Moderado	20-100 comedones, o 15-50 lesiones inflamatorias, o un total de lesiones entre 30 y 125
3	Severo	Más de 5 nódulos, o un conteo mayor a 50 lesiones inflamatorias, o conteo total mayor a 125

Tomado de Gidwani A. Carrier-Based Drug Delivery System for Treatment of Acne. The Scientific World Journal. 2014; 1-14.

2.1.5.1. Lesiones de retención - Acné comedónico.

Conocido comúnmente como “puntos negros” y “puntos blancos”. Los primeros son comedones abiertos de color oscuro por la oxidación de melanina. Se producen por dilatación del folículo sebáceo de 1 a 2 mm. Los segundos son orificios casi imperceptibles, con superficie blanca, cubiertos de epidermis. Tienen un diámetro de 1 a 3 mm. Pertenecen las lesiones iniciales para dar paso a las características lesiones inflamatorias [4].

2.1.5.2. Lesiones inflamatorias.

2.1.5.2.1. Acné pápulo-pustuloso.

Se denomina pápula a las lesiones menores de 5 mm de diámetro, y pústulas a las lesiones con un diámetro menor a 5 mm sobre elevadas. Ambas eritematosas. Se presentan en el acné de tipo leve, moderado y severo [4].

2.1.5.2.2. Acné nódulo quístico.

Los nódulos y quistes, son lesiones inflamatorias, profundas, cuyo diámetro es mayor a los 5 mm. Se evidencian en el acné de tipo moderado, severo [4].

2.1.6. PRONÓSTICO Y CURSO CLÍNICO.

La edad de inicio depende del sexo, como del tipo de acné y/o condición asociada. En la mayoría de pacientes se da durante la adolescencia, pudiendo o no prolongarse a la edad adulta. Al ser el acné leve y moderado más frecuente, tienen en general un pronóstico

favorable. El tratamiento tiene como fin la resolución de cuadro y evitar cicatrices (físicas como psicológicas) [4, 12].

2.1.7. COMPLICACIONES.

Las complicaciones son más frecuentes en las formas severas de la enfermedad, en el acné conglobata y nódulo quístico, las cicatrices son de difícil manejo. En personas con piel oscura es frecuente la hiperpigmentación debido a la inflamación residual pudiendo ser esta permanente [4].

2.1.7.1. Cicatrices del acné

Una vez iniciado el proceso inflamatorio, con la interacción de mediadores químicas, componentes de la matriz, queratinocitos, fibroblastos y células inmunes. El resultado final es una cicatriz, que puede ser atrófica o hipertrófica [23, 24, 25]. Este proceso está formado de tres pasos:

1. Inflamación.
2. Formación de tejido granuloso.
3. Remodelamiento de la matriz.

2.1.7.2. Tipos de cicatriz[23, 24, 25].

- Atrófica distensible
- Atrófica no distensible
- Hipertrófica
- Queloide

A menudo la aparición de cicatrices se asocia a la aparición de cuadros psicológicos como ansiedad, depresión y baja autoestima [4, 26].

2.1.8. TRATAMIENTO.

El manejo del acné se resume en el Anexo 2.

2.1.8.1. Medidas no farmacológicas.

Medidas no farmacológicas incluyen todas aquellas medidas utilizadas para el manejo del acné que han mostrado evidencia de actuar como coadyuvante en la remisión del mismo. Dentro de las cuales tenemos:

- Uso de un limpiador suave como detergente sintético con los dedos, y enjuague con agua tibia (no caliente) dos veces al día [27]. Los limpiadores detergentes sintéticos poseen un pH de 5,5 a 7, que está cerca de pH normal de la piel, mientras que el jabón tiene un pH de 9 a 10. El pH inferior de detergentes sintéticos minimiza la irritación de la piel y la sequedad [28, 29, 30].

- Los pacientes no deben agresivamente frotar la piel; suave masaje con las yemas de los dedos es suficiente para la limpieza. Trauma mecánico repetitivo puede agravar el acné inflamatorio y promover el desarrollo de nuevas lesiones de acné [27].

- Las lociones a base de agua, cosméticos y productos para el cabello son menos comedogénicos que los productos a base de aceite. Los pacientes deben ser alentados a buscar cuidado de la piel y cosméticos no comedogénicos [27].

- Los pacientes deben ser advertidos de no aplastar o reventar sus lesiones de acné, ya que esto puede agravar la cicatrización [27].

2.1.8.2. Tratamiento farmacológico.

El tratamiento es individualizado, según las características de la población como del paciente, va encaminado a los agentes fisiopatológicos. Las vías de tratamiento farmacológico son [31]:

1. Tratamiento Tópico: dentro de este grupo se incluyen a los retinoides, queratolíticos, antibióticos y/o su combinación.
2. Tratamiento sistémico: incluye a retinoides, antibióticos y al tratamiento de tipo hormonal. Está indicado para el manejo del acné moderado-severo.
3. Otros tratamientos: como la dermoabrasión, químico, y transplantes.

2.1.8.2.1. Retinoides.

Son compuesto con actividades similares a la vitamina A, sus funciones principales son: regulación de la diferenciación y proliferación celular (en el epitelio), visión y defensa inmunitaria.

Tipos de retinoides [32]

- Los retinoides de primera generación son: retinol, tretinoína (ácido holo trans retinoico), isotretinína (ácido 13 cis retinoico) y alitretinína (ácido 9 cisretinoico).
- Al grupo de segunda generación o "retinoides aromáticos" pertenece la acitretina.

- Los de tercera generación u arotinoides incluye a tazaroteno y bexaroteno.

Un retinoide sintético y con menos efectos adversos, que no se ha incluido en ninguno de los grupos previos porque tiene pocos años de su aparición es el adapaleno.

En el mercado existen retinoides en sus formas tópicas (Tretinoina- Isotretinoína- Adapaleno) y oral (Isotretinoína).

Mecanismo de acción

Permiten la eliminación de comedones a través de la inhibición del proceso inflamatorio, y que facilita la penetración de otros medicamentos.

El ácido retinoico ejerce sus efectos a través de la expresión de genes y por ende de sus recetores (RAR, retinoic acid receptor) y lo del retinoide X (RXR, retinoid X receptors) [32]. Ambos receptores se dividen en subunidades: alfa, beta y gama.

Al unirse con el receptor se unen a la porción promotora de los genes para regular su expresión, y a factores de transcripción, que tiene como efecto final el crecimiento y diferenciación celular.

Isotretinoína

Se permite su uso para el manejo del acné de tipo nódulo quístico y acné moderado con mala respuesta al tratamiento. Se lo encuentra en gel (0.05%) y en crema (0.05, 0.1%). La dosis recomendada es de 0.5-1 mg/kg/día por 15-20 semanas [4, 32].

Sus efectos adversos varían según la dosis empleada. Los principales son: queilitis, sequedad de mucosas, epistaxis, eritema y xerosis. Se ha asociado además con la

replicación del *Staphylococcus aureus.* Los menos frecuentes son: aumento del tejido de granulación, fotosensibilidad, caída de cabello [32].

Durante su uso se recomienda las siguientes pruebas de laboratorio: al menos dos pruebas de embarazo, biometría hemática, pruebas de función hepática, y perfil lipídico.

Adapaleno

Es un retinoide sintético, derivado del ácido naftóico, difiere del resto de retinoides por sus características: quimioestabilidad, fotoestabilidad y rigidez estructural. Regula la queratinización y la inflamación previniendo la formación de comedones. Se la encuentra en forma de crema y loción (0.1%) [4]

2.1.8.2.2. Tratamiento antibiótico.

A. Antibióticos tópicos

Macrólidos

Son bacteriostáticos, se unen de forma reversible a la subunidad 50s del ribosoma para inhibir la síntesis proteica. Su principal representante es eritromicina que se administra en combinación con un queratolítico (esta combinación se ha asociado con la disminución de la resistencia bacteriana). Este antibiótico tiene menor actividad antiinflamatoria que tetraciclinas y sus presentaciones disponibles que se encuentran en el mercado en gel y loción. Su uso se limita a las personas que tienen alergia a los otros antibióticos empleados en el tratamiento del acné [4, 33].

Lincosamidas

La clindamicina es el principal antibiótico usado en el tratamiento del acné, este une a la subunidad ribosomal 50S de la bacteria, altera la síntesis proteica al interferir con la reacción de la transpeptidación. Altera la pared celular, y así altera su adherencia [33].

Dapsona

Dapsona (diaminodifenilsulfona; DDS) es un derivado de la anilina y como todas las sulfonas, tiene en su estructura un átomo de azufre que une a dos átomos de carbono. Su mecanismo de acción es tener un efecto bacteriostático que inhibe la síntesis de ácido fólico; no obstante, el efecto antiinflamatorio aún se encuentra en estudio, a partir del aparecimiento de la isotretinoína se ha dejado su uso[4].

Tabla 3. Tratamiento antibiótico tópico [4].

ANTIBIÓTICO	NOMBRE	DOSIS	DURACIÓN	EFECTOS ADVERSOS
Macrólido	Eritromicina	2% gel, solución, dos veces al día	3 meses	Resistencia a macrólidos
Lincosamidas	Clindamicina	1% gel, loción, solución, espuma, una o dos veces al día	3 meses	Resistencia a clindamicina, colitis pseudomembranosa (raro)
Sulfonas	Dapsona	5% de gel, dos veces al día	3 meses	Similares a los producidos por los corticoides

Tomado de Kaminsk, A. Acné: un enfoque global. 1a ed. Buenos Aires: Colegio Ibero-Latinoamericano de Dermatología; 2007

B. Antibióticos orales

Tetraciclinas

Estos antibióticos penetran a membrana celular, para unirse de forma reversible a la unidad ribosomal 30S y así inhibir la síntesis proteica, con un efecto bacteriostático. Actúan directamente sobre el P. acnes al penetrar en el folículo sebáceo. Disminuye la producción de prostaglandinas, inhibe la síntesis de óxido nítrico así como también la síntesis proteica [33].

La minociclina: es un antibiótico más lipofílico, por lo que se concentra en mayor proporción en la unidad pilosebácea. La limeciclina: es una tetraciclina de segunda generación, con mejor absorción oral, penetración tisular y eliminación más lenta que las demás tetraciclinas. Tiene una eficacia y perfil de seguridad comparable a la minociclina para el tratamiento del acné [33].

Macrólidos

La eritromicina también utilizada de forma sistémica, su mecanismo de acción descrita anteriormente.

La azitromicina es otro antibiótico que ha mostrado eficacia en el tratamiento del acné vulgaris. Sin embrago, el aumento de bacterias resistentes a macrólidos la convierte en una opción poco favorable [4, 33].

Trimetoprin-Sulfametoxazol (TMP-SMX)

Su mecanismo de acción es inhibir la producción de folato en las bacterias mediante el bloqueo de la dihidrofolato reductasa bacteriana, lo que causa la reducción en la

producción de purinas y posteriormente del DNA de la misma. TMP es 50.000 veces menos eficaz en la supresión de la actividad de la dihidrofolato reductasa en comparación a cuando se combina con TMP con la sulfonamida SMZ. La combinación TMP-SMZ es bactericida mientras solo TMP es bacteriostático. Como se ha señalado anteriormente, los recuentos de colonias de P. acnes son reducidas en aproximadamente un 1 –log con TMP – SMZ [32].

Tabla 4. Tratamiento sistémico para el acné [34].

ANTIBIÓTICO	NOMBRE	DOSIS	DURACIÓN	EFECTOS ADVERSOS
Tetraciclina	Tetraciclina	250-500 mg dos veces al día	3-4 meses	Efectos gastrointestinales, candidiasis vaginal.
	Minociclina	50-100 mg dos veces al día	3-4 meses	Síndrome tipo Lupus Eritematoso Vértigo, hiperpigmentación de la piel y mucosa oral
	Limeciclina	300mg/día	3-4 meses	Trastornos gastrointestinales, nefritis intersticial.
Macrólidos	Eritromicina Azitromicina	500 mg dos veces/ día a 1 gr una vez/ día	3-4 meses	Efectos gastrointestinales, candidiasis vaginal, resistencia del *Propionibacterium acnes*
Sulfas	Trimetoprin-Sulfametoxazol	160mg/800mg una vez a dos	3-4 meses	Síndrome Steven- Johnson, necrolisis epidérmica tóxica.

Tomado de Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. J Am Acad Dermatol. 2001; 45(1):109.

2.1.8.2.3. Queratolítico.

<u>Peróxido de benzoilo</u>

Su principal mecanismo de acción es oxidar las proteínas bacterianas con liberación de radicales libres que evitan la proliferación bacteriana, además es bacteriostático[4].

Tiene efecto citotóxico con los neutrófilos reduciendo el proceso inflamatorio. Se encuentra en presentaciones con concentraciones del 3 al 10%, pero se recomienda solo al 5% para evitar su efecto irritativo. Los efectos adversos más frecuentes son la descamación e irritación, menos frecuente es la alergia (1-3% de la población general) [4, 35].

2.1.8.2.4. Tratamiento hormonal.

Los estrógenos y los anticonceptivos estrógeno dominantes frenan la producción del sebo, disminuyendo así el substrato a las bacterias y los niveles de ácidos grasos. Los estrógenos, a dosis altas, por bloqueo de la producción de andrógenos y por un efecto directo sobre la glándula, reducen el sebo cutáneo. Actualmente, hay dos tipos principales de terapias hormonales (HT): en primer lugar, el grupo de las terapias hormonales no anticonceptivos, que incluyen las siguiente drogas: espironolactona, acetato de ciproterona, y flutamida; y segundo, los anticonceptivos hormonales, que incluyen diferentes fármacos que tienen una estructura química similar compuesta por dos moléculas: un estrógeno y un progestágeno. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (US FDA) ha aprobado las siguientes asociaciones de estrógeno y progestágeno medicamentos para el manejo del acné [36]:

- El etinil-estradiol 20/30/35 mg y noretisterona 1 mg.
- El etinil-estradiol 35 mg y norgestimato 180 / 215/250 g.
- El etinil-estradiol 20 mg y 3 mg de drospirenona.

El uso de HT en pacientes con acné no debe considerarse, sólo podría emplearse en aquellos que tienen evidencia clínica o bioquímica de hiperandrogenismo, pero otras indicaciones también incluyen casos de resistencia de la terapia convencional del acné sin

hiperandrogenemia, por ejemplo, mujeres con hipersensibilidad del receptor de andrógenos se beneficiarían de HT, incluso sin pruebas de hiperandrogenismo [36].

La evidencia sobre el perfil de seguridad y eficacia de HT apoya el uso de estos medicamentos para el acné, tanto en monoterapia o como adyuvante terapia para aquellos pacientes de sexo femenino en virtud de tratamiento convencional tales como retinoides o antibióticos sin respuesta satisfactoria [27].

2.2. RESISTENCIA ANTIMICROBIANA.

La gran mayoría de los mecanismos de resistencia pueden agruparse en tres categorías [37].

1. **Inactivación enzimática:**
    - Hidrólisis, como sucede con las betalactamasas y los betalactámicos
    - Modificaciones no hidrolíticas tales como las acetilaciones, adenilaciones o fosforilaciones inactivantes de aminoglucósidos.
2. **Modificaciones en el sitio blanco:**
    - Modificaciones en el gen que codifica el propio blanco del antibiótico, como por ejemplo las alteraciones en las PBP de Streptococcus pneumoniae que confiere resistencia a penicilina e incluso a ceftriaxona
    - La adquisición de genes que codifiquen para sustitutos de los blancos originales, como PBP2' en Staphylococcus spp. meticilinorresistentes o la dihidrofolato reductasa alternativa en las cepas resistentes a trimetoprim.
3. **Alteraciones de la permeabilidad:**
    A. Alteraciones de las membranas bacterianas como la penicilina o vancomicina.
    B. Alteraciones en la entrada de antibióticos dependiente de energía, como ocurre en la primera etapa de ingreso de los aminoglucósidos.

c. Aumento de la salida de antibióticos como betalactámicos, quinolonas, tetraciclinas y cloranfenicol.

2.2.1. RESISTENCIA DE *Staphylococcus epidermidis*

Las bacterias de la familia *Staphylococcus* spp. han desarrollado una rápida resistencia a los antibióticos posterior al descubrimiento de la penicilina, es así que en la actualidad menor del 10% de las cepas son sensibles a este antibiótico. La resistencia de *Staphylococcus epidermidis* ha sido poco estudiada, pero los mecanismos principales están resumidos en el anexo 4 y también se describen a continuación:

1. **Resistencia a penicilinas:**

   a) Enzima penicilasa (β-lactamasa): impide la acción de los antibióticos pertenecientes a la familia de penicilinas al hidrolizar el anillo β-lactámico. Este problema impulsó el desarrollo de penicilinas semisintéticas, sin embargo *Staphylococcus* spp también desarrollaron resistencia a éstas [38, 39]

   Las β-lactamasas se clasifican en cuatro grupos: A a D. A) β-lactamasas de espectro ampliado que degradan: penicilinas, cefalosporinas y en pocos casos a carbapenemicos ; B) enzimas dependientes del zinc selectivas para β-lactámicos, excepto para aztreonam; C) activas para cefalosporinas; D) degradan a cloxacilina.

   La penicilasa de los *Staphylococcus* spp. se transfiere en un plásmido por medio de un bacteriófago a otra bacteria [38, 39].

   b) Cambios en la estructura de las proteínas ligadoras de penicilinas (PBP, por sus siglas en inglés): el aumento del peso molecular de esta proteína, limita la afinidad por el antibiótico. Las bacterias tienen distintas PBPs, en las que actúan no solo las penicilinas, también otros antibióticos como las cefalosporinas.

En el caso de *Staphylococcus* coagulasa negativo los cambios en la PBP está codificada por el gen (*MecA*) [38, 39].

2. **La resistencia a macrólidos y lincosamidas:**
   a) Modificación de diana (ARNr 23S): La resistencia a macrólidos y lincosamidas se hallas asociado a:
   b) Los genes *erm*A, *erm*B, *erm*C: codifican la acción de las enzimas metilasas, y en raras ocasiones se halla codificado al gen *crf*.
   c) Cambios en la permeabilidad de la membrana.
3. **Resistencia al ácido fusídico:**
   a) Modificación de los sitios de acción de los antibióticos: a través de la modificación de las proteínas: *fusA, fusE* y las familia *fusB*(*fusB, fusC* y *fusD)*

Existen muy pocos estudios realizados sobre resistencia bacteriana de *Staphylococcus epidermidis* en pacientes con acné inflamatorio, es así que Noyon y col., observó que la resistencia de esta bacteria para tetraciclina fue de 87.5% mientras que para minociclina 30% [38, 39]. Adicionalmente Dreno B y col., reportaron resistencia a *S. epidermidis* para eritromicina en el 95% [38, 39].

2.2.2. RESISTENCIA DE *Propionibacterium acnes*

La resistencia antimicrobiana es la habilidad de las bacterias a resistir a los efectos de las drogas, y por tanto su crecimiento no se detiene, y puede clasificarse en resistencia de natural (intrínseca) y adquirida, el anexo 5 resume los mecanismos para su resistencia.

La resistencia natural es propia de cada familia, especie o grupo bacteriano. Por ejemplo, *P. acnes* como todas las bacterias tiene resistencia natural a 5-nitroimidazoles

(metronidazol, timidazol y ornidazol), aminoglucósidos y mupirocina, y a sulfonamidas como sulfametoxazol [40.]

La resistencia adquirida es variable y es adquirida por una cepa de una especie bacteriana. Así, se debe a unas pocas mutaciones puntuales, principalmente genes que actúan en el RNA ribosómico. Esta resistencia adquirida es la que estudiamos en el laboratorio e informamos al clínico. La resistencia adquirida es la que puede llevar a un fracaso terapéutico cuando se utiliza un antibiótico supuestamente activo sobre el germen que produce la infección. Diferentes estudios han demostrado que la base genética que explica, la resistencia del P. acnes a antibióticos MLS: macrólidos (anillo 14 y 16), lincosamidas y estreptograminas tipo B, tiene 3 diferentes mutaciones puntuales en genes que codifican al dominio V, conocido como el bucle peptidiltransferasa del RNAr 23S, por lo que cada una de estas mutaciones están asociadas a fenotipos de resistencia cruzada a los antibioticos MLS [40]. El anexo 3 y anexo 4 resumen los mecanismos de resistencia del P. acnes tanto las tres mutaciones encontradas y el gen de resistencia implicado, asociando el fenotipo de resistencia que presentarían.

El transposón de corynebacteria Tn 5432 (elemento móvil de resistencia) lleva genes de resistencia denominados *erm*(X) (por sus siglas en inglés *e*rythromycin *r*ibosome *m*ethylase) que ha sido detectado en las cadenas de *P. acnes* altamente resistente a antibióticos MLS. Los genes *Erm* codifican para metil transferasas, enzimas que trabajan en la posición N6 del RNAr 23S. de *Echerichia coli* (*E. coli*) A2058. Esta posición es responsable de la resistencia cruzada a estos antibióticos. El gen *Erm* (X) confiere más resistencia a altas concentraciones de antibióticos MLS que las mutaciones por sí mismas. Estudios mencionan la probabilidad de que la incidencia del transposón incremente si los antibióticos son tópicos, los cuales son ampliamente usados en la patología del acné [40]. En

general, la resistencia a tetraciclina ha demostrado estar asociada con la resistencia de eritromicina y clindamicina. Una única transición G-C en el RNAr 16S de la subunidad ribosomal pequeña de la base 1058 equivalente a *E.coli* fue encontrada ser responsable para resistencia clínica a tetraciclinas en *P. acnes*, sin embargo la resistencia a tetraciclina aislada puede tener varios grados de resistencia cruzada a minociclina y a doxicilina. [9,10].

La primero resistencia reportada de *Propionibacterum acnes* fue a eritromicina por primera vez en Estados Unidos en 1979, poco después del inicio del uso sistémico de este antibiótico para el acné [41].

Los datos de resistencia presentadas por *P. acnes* son muy variables geográficamente (Anexo 6) Así Coates et al. encontraron que la resistencia era más alta para clindamicina y eritromicina, seguido por tetraciclinas [41], mientras que Galván Pérez del Pulgar encontró en su estudio que el 50% de *P. acnes* aislados de sus pacientes eran resistentes a clindamicina y a eritromicina y el 20% resistentes a tetraciclinas [9].

La clindamicina es una lincosamida aprobada por la FDA para el tratamiento de infecciones anaeróbicas, estreptocócicas y estafilocócicas. La resistencia de la cindamicina se ha dado a la par con la resistencia a eritromicina. Sin embargo, en el años 2001 Ross et al. reportaron un alto nivel de resistencia a clindamicina [7, 42].

La minociclina es una tetraciclina de segunda generación, semi sintética. Fue introducida en 1972 en el mercado. Este antimicrobiano tiene propiedades tanto antibacterianas y anti inflamatorias. Ésta no es más efectiva que otras tetraciclinas. En comparación con tetraciclinas de primera generación tiene un mejor perfil farmacocinético, y en comparación con doxiciclina no es fototóxico. Sin embrago, tiene a su vez varios efectos adversos severos como: inducción de reacciones de hipersensibilidad que afectan a hígado,

pulmón, riñones y múltiples órganos en las primeras semanas de tratamiento. Además que su uso se asociado con un aumento de alteraciones nerviosas como temblores con mayor frecuencia que el resto de tetraciclinas. Su uso prolongado causa la hiperpigmentación de la piel. Por su costo, efectos adversos y resistencia, no se recomienda su uso como primera línea del tratamiento del acné vulgaris [43]. Las cadenas de resistencia del *P. acnes* es inferior al 5% [44].

Es importante mencionar que el hecho de encontrar *P. acnes* no significa que está provocando la lesión, sino que también podría estar colonizando la lesión al igual que el *S epidermidis*. Sin embargo parece ser que el número de bacterias es importante para el desarrollo del proceso inflamatorio [7]. Esto se debe en gran parte a la prescripción inadecuada de antibióticos, se estima que en el 50% de las personas que reciben tratamiento antibiótico, éste no es necesario [39].

El tratamiento antibiótico del acné tiene como fin disminuir la carga bacteriana y ha sido durante mucho tiempo una piedra angular de la terapia del acné. El tiempo requerido para el uso de antibióticos para el tratamiento del acné es de 3 meses lo que resulta una alta exposición a los antibióticos [40].

2.2.3. FACTORES QUE INTERVIENEN EN LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA.

La selección del tipo de antibiótico y la duración de la terapia son los factores principales que contribuyen a la aparición de resistencia [45]. Además que el bajo cumplimiento y la automedicación podrían contribuir a la resistencia [3]. Otros factores asociados son:

Factores propios de los servicios médicos[3, 17]:

- Uso inadecuado e indiscriminado de antibióticos

- Tratamiento por tiempo mayor de 12 semanas.
- Dosis menores a las recomendadas.
- Monoterapia.
- No asociación de antibiótico oral con uno tópico

Factores asociados al paciente[3, 17]:

- Pobre adherencia al tratamiento
- Toma de múltiples esquemas de antibióticos
- Fácil accesos a antibióticos (Venta libre sin prescripción).

Factores de la comunidad [3, 17]:

- Viajes o conductas que faciliten la diseminación del microorganismo.
- Tener contacto con un paciente con acné en tratamiento antibiótico, ya que esto predispone el paso de genes de resistencia de un individuo a otro.
- Tener contacto con un dermatólogo que no mantenga una adecuada bioseguridad.

La resistencia a los antibióticos pertinentes para el tratamiento del acné está asociado con los linajes evolutivos de *P. acnes* particulares, como un clon particular (ST3) que demuestra diseminación extendida geográficamente. Las personas pueden llevar una población sorprendentemente compleja de *P. acnes* con varios potenciales de virulencia y los patrones de resistencia a antibióticos. Estos resultados proporcionan una explicación adicional para las dificultades en la predicción de la eficacia del tratamiento con antibióticos en el acné. Teóricamente, la selección de un clon resistente no virulento puede dar lugar a una mejoría clínica [48].

El primero proyecto de la secuencia del genoma la resistencia antimicrobiana a una cepa del *P. acnes*, fue PRP-38, aislada de un paciente con acné en Reino Unido (MICs: tetraciclina, 32 mg/ml de eritromicina, > 256 mg/ml; clindamicina, 0,38 mg/ml). Resistencia a los antibióticos dentro de esta cepa está mediada por mutaciones puntuales específicas en el operon de rRNA [47, 48].

La resistencia a tetraciclinas fue resultado de una sola mutación una transversión 1058 G > C dentro de la subunidad pequeña ribosomal 16S rRNA, mientras que la resistencia a eritromicina y clindamicina resultó de una sola mutación dentro del dominio V, una transición 2059 → G del 23S rRNA (peptidil transferasa loop) [42]. En personas sanas que no reciben tratamiento antibiótico las cepas del *P. acnes* colonizan en un 33% de los casos. Esto se ha asociado con la permanencia de largos periodos de tiempo en el aire. La resistencia antibiótica podría ser un posible contribuidor para la falla terapéutica en pacientes con acné [49].

Existen métodos estandarizados para la determinación de la sensibilidad antimicrobiana que son el test de difusión y test de dilución.

- El test de difusión involucra el uso de una cantidad constante de antimicrobiano en un reservorio (discos de papel) aplicado sobre la superficie del agar en el cual se ha cultivado el microorganismo en cuestión. Se forma así un gradiente de concentración del antimicrobiano y la sensibilidad del microorganismo está indicada por el tamaño de la zona de inhibición del crecimiento alrededor del reservorio. El diámetro obtenido dependerá no solo de la sensibilidad del microorganismo y la carga del disco, sino también del espesor de la capa del agar, su pH y composición, de la capacidad de difusión de la droga en ese medio, la

temperatura, la velocidad de duplicación bacteriana, y el tamaño y fase de crecimiento del inóculo [21].

- Las técnicas de dilución en caldo y agar, se pueden utilizar para medir cuantitativamente la actividad in vitro de un antimicrobiano frente a un cultivo bacteriano. Estos métodos se basan en la preparación de una serie de tubos, pocillos o placas con caldo o agar respectivamente, a los cuales se les agrega el antibiótico en distintas concentraciones. Luego se inoculan cada uno de los tubos, pocillos o placas con una suspensión estandarizada del microorganismo en estudio. Las pruebas se leen después de incubar "overnight" a 35º C y se determina la concentración mínima inhibitoria (CMI) del antimicrobiano frente al microorganismo ensayado. El resultado final depende significativamente de la metodología empleada. Por ello, para obtener valores reproducibles intra/ interlaboratorios, cada detalle debe ser cuidadosamente controlado [48]. La CMI de *P. acnes* a diversos antibióticos se encuentra en la tabla 5.

Tabla 5. Concentración mínima inhibitoria [50].

ANTIBIOTICO	CMI Punto de corte, µg/ml
Eritromicina	≤ 0.5
Clindamicina	≤ 2
Doxiclina	≤ 4
Tetraciclina	≤ 4
Minociclina	≤ 4

Tomado de CLSI, 2012. Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria.

Tabla 6. Interpretación del diámetro de la zona de inhibición [50].

ANTIBIÓTICO	CONCENTRACIÓN (µg)	ZONA DE SUSCEPTIBILIDAD: DIÁMETRO/mm		
		S	I	R
CLINDAMICINA	2	21	15-20	14
ERITROMICINA	15	21	14-20	13
TETRACICLINA	30	19	15-18	14
DOXICICLINA	30	16	13-15	12

Tomado de CLSI, 2012. Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria. (M11-A8.). (S: Susceptibilidad, I: intermedia, R: resistente)

2.2.4. ESTRATEGIAS PARA LIMITAR LA RESISTENCIA ANTIMICROBIANA.

Existen estrategias para limitar la resistencia antibiótica, tomando en cuenta que uno de los consensos de dermatología reunido en el 2014 en Canadá [51], estableció que los antibióticos son una parte integral del tratamiento del acné no sólo debido a su efecto antibiótico por sí mismo, sino también por su acción anti- inflamatoria, además de otras mencionadas a continuación:

- No utilizar antibióticos (orales o tópicos) como monoterapia [4, 51].
- La combinación de antibióticos orales y tópicos debería no ser usada de forma simultánea para el acné porque predispone a causar resistencia. Los antibióticos orales deberían ser usados en conjunto con otros tópicos como peróxido de benzoilo o retinoides [4].
- Evitar el uso concomitante de antibióticos orales y tópicos, especialmente si son químicamente diferentes [4].
- Limitar el uso de antibióticos por periodos cortos y descontinuar cuando no hay una mejora adicional o sólo una mejoría leve [51].

- Suministrar tratamientos con antibióticos por periodos (4-6 meses), de preferencia por 3 meses con terapia combinada; es decir, un antibiótico más una tópico sea este retinoide o queratolítico [51].
- Si se requiere prolongar el tratamiento, usar el mismo antibiótico, a menos que ya no tenga eficacia [4].
- La respuesta a la terapia debe ser reevaluada a las 6-8 semanas de tratamiento frente a 12 semanas [51].
- Co-prescribir producto de peróxido de benzoilo por periodos de 5-7 días entre antibióticos [4].
- Lavado de manos por parte de los dermatólogos entre cada consulta [51].
- Implementar políticas de manejo antibiótico [52].
- No cambie antibióticos sin una justificación adecuada [4].
- Evitar los antibióticos para el tratamiento de mantenimiento; utilizar retinoides tópicos para el tratamiento de mantenimiento, añadiendo peróxido de benzoilo efecto antimicrobiano si es necesario [4].
- El uso de retinoides orales y no antibióticos como el zinc puede prevenir la resistencia y ayudar a reducir la dependencia de los antibióticos [40].
- No prescribir antibióticos a menos que sea absolutamente necesario [4].
- Explicar de forma comprensible la importancia de la adherencia al tratamiento por parte del paciente [4].
- Posterior al uso de isotretinoína no administrar antibióticos de forma inmediata [4].

En resumen, las medidas que constituyen un pilar fundamental son: una mayor conciencia del uso de retinoides para el tratamiento de mantenimiento, el uso de peróxido de benzoilo

tópico para prevenir la resistencia, y la limitación de uso de antibióticos orales por un período más breve de tiempo, para contribuir a un mejor tratamiento del acné [53].

2.2.5. USO EXCESIVO DE ANTIBIÓTICOS Y SU RESISTENCIA EN DERMATOLOGÍA

Los antibióticos tienen un papel significativo en dermatología, el tratamiento de una amplia gama de enfermedades, incluyendo el acné, la rosácea, las condiciones inflamatorias de la piel y las infecciones de la piel estructura, como la celulitis, foliculitis, ántrax, y forúnculos. Debido a su uso constante, utilidad y disponibilidad, los antibióticos son susceptibles al uso excesivo dentro de la práctica médica [54].

Resistencia a los antibióticos es un asunto de gran preocupación para el médico clínico, incluyendo el dermatólogo. Como los agentes actuales y nuevos siguen siendo utilizados, la tasa de resistencia seguirá aumentando. Los mejores métodos para disminuir el riesgo de resistencia a los antibióticos incluyen una historia cuidadosa y estudios de laboratorio y cultivos microbianos, diagnóstico, control estricto de la respuesta clínica, la terapia dirigida apropiado cuando se identifica el organismo causante, el tratamiento empírico adecuado en función de susceptibilidad a los antimicrobianos locales dentro de la comunidad, y continuando la terapia durante el tiempo necesario. Todas estas recomendaciones, así como el discontinuar los antibióticos cuando se considere innecesario, ayudarán a reducir la creciente tasa de resistencia a los antibióticos [54].

2.3. JUSTIFICACIÓN.

La resistencia a antibióticos es descrito como "un reto de salud pública mundial" y una "gran desafío de la seguridad de la salud del siglo 21" por las autoridades mundiales de salud, y hay una necesidad creciente de los dermatólogos para contrarrestar en sus tratamientos de acné.

Se habla de resistencia bacteriana en acné a los pacientes que no responden a una adecuada terapia con antibióticos luego de doce semanas de tratamiento. Los antibióticos han sido prescritos por más de 40 años para el manejo del acné, durante los últimos 25 años se ha documentado un aumento de la resistencia del *P. acnes* a todos los macrólidos y tetraciclinas utilizadas con frecuencia en el tratamiento del acné. En un estudio realizado en el Reino Unido se constató una tasa de prevalencia del 65% [52]. La resistencia global es la más alta con eritromicina y la más baja con tetracilicnas liofílicas, doxiciclina y minociclina. La resistencia menor se observó con minociclina. Para prevenir la resistencia., los profesionales deben evitar la prescripción de antibióticos como monoterapia, y siempre que sea posible combinar los antibióticos con peróxido de benzoilo [7].

Además se ha encontrado estudios que señalan que en el 50% de los pacientes colonizados por *P. acnes* existe resistencia a eritromicina y a clindamicina, y en el 20% de los mismos a tetraciclinas [3]. La resistencia antibiótica podría ser un posible contribuidor para la falla terapéutica en pacientes con acné [48]. Esto contribuiría al incremento de presupuesto empleado para el tratamiento del acné. El consumo anual de productos para el acné se aproxima en 100 millones de dólares en Estados Unidos [1]. Una revisión sistemática estima el costo anual de tratamiento con acné en Alemania que es mayo a 400 millones de euros [55].

A pesar del uso frecuente de antibióticos en las consultas dermatológicas no existen esquemas basados en evidencia en el Ecuador, y menos aún estudios que evidencien la resistencia bacteriana, por lo cual se realiza este estudio en pro de contribuir al éxito del tratamiento que va de la mano de la adherencia por parte del paciente.

2.4. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la prevalencia de resistencia de *Propionibacterium acnes* y *Staphylococcus epidermidis* a antibióticos, en pacientes con acné vulgaris de severidad leve y moderada, de morfología pápulo-pustolosa atendidos en el Hospital Enrique Garcés, en el periodo Enero 2014 a Julio 2015?

2.5. OBJETIVOS.

2.5.1. OBJETIVO GENERAL.

Determinar la prevalencia de la susceptibilidad antimicrobiana del *Propionibacterium acnes* y del *Staphylococcus epidermidis* a antibióticos en el tipo de acné vulgaris de severidad leve y moderada con morfología pápulo- pustuloso (AV.LyM.PP) en los pacientes con diagnóstico establecido atendidos en el servicio de Dermatología en el Hospital Enrique Garcés, en el periodo comprendido de Enero 2014 a Junio 2015.

2.5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Conocer la prevalencia del *P. acnes* y de las otras bacterias causantes del AV.LyM.PP.

2.Determinar los factores predisponentes para el desarrollo de resistencia antibiótica en pacientes con AV.LyM.PP.

3. Comprobar el grado de uso de antibióticos tópicos y sistémicos en una población con AV.LyM.PP.

2.6. HIPÓTESIS.

P. acnes y *S. epidermidis* aislados de los pacientes con diagnóstico de acné vulgaris de severidad leve y moderada con morfología pápulo-pustuloso presentan una alta resistencia a los antibióticos seleccionados.

CAPÍTULO III - METODOLOGÍA

3.1. TIPO DE ESTUDIO.

Se llevó a cabo un estudio de corte transversal analítico. La recolección de datos se realizó en un solo momento, de acuerdo con la disponibilidad de los pacientes.

3.2. UNIVERSO-MUESTRA.

El universo de este estudio fue 129 pacientes en base a los criterios de inclusión y exclusión propuestos en el mismo. Este universo corresponde a pacientes diagnosticados y/o tratados por acné vulgaris en el servicio de dermatología del Hospital Enrique Garcés durante el periodo Enero 2014 a Junio 2015.

3.2.1. PROCEDIMIENTO DE DIAGNÓSTICO E INTERVENCIÓN.

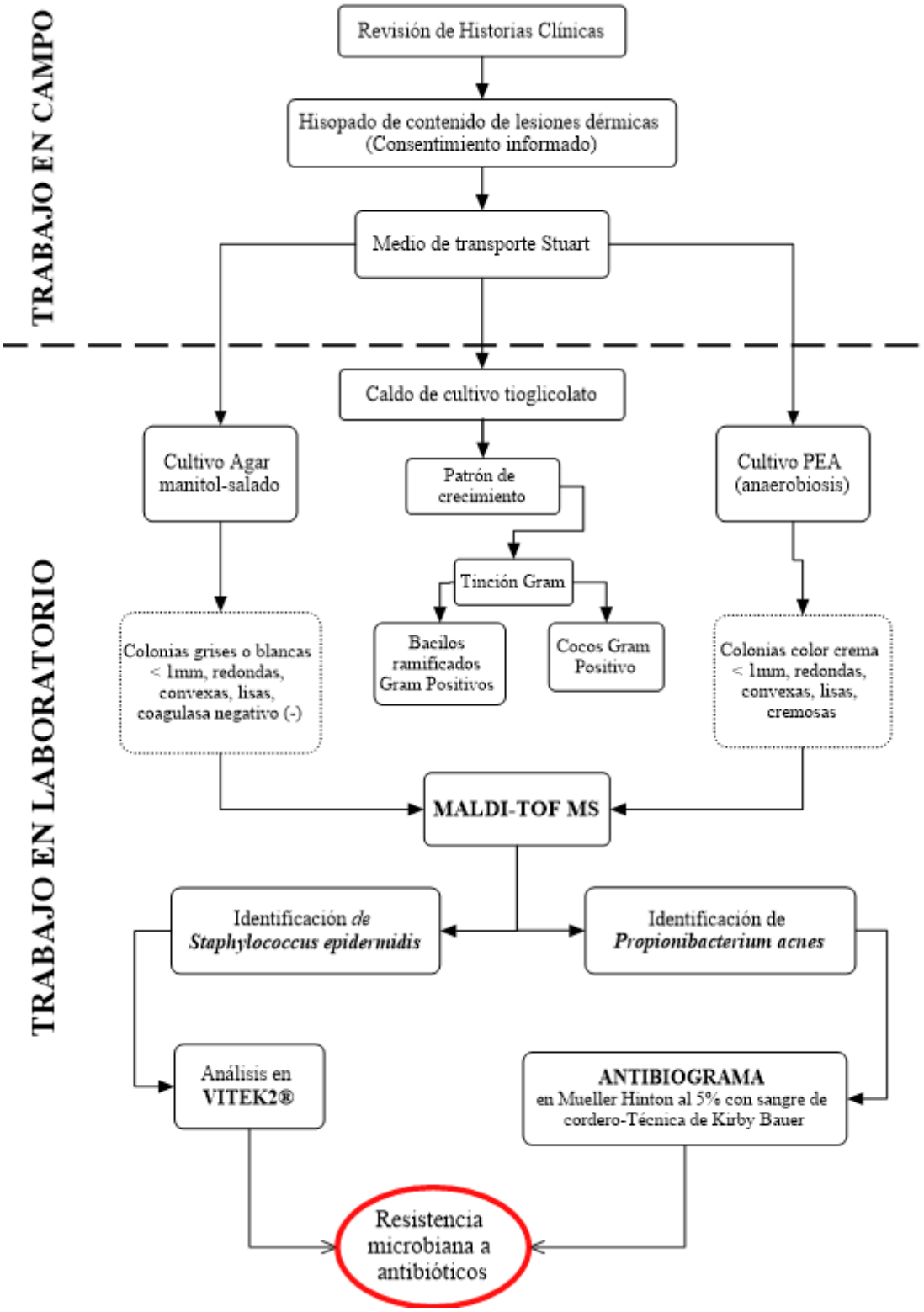


Figura 3. Flujograma de la metodología del trabajo de campo y en el laboratorio utilizada en el presente estudio. Realizado por las investigadoras.

3.2.1.1. Criterios de inclusión.

- Aquellos que acepten participar en el estudio mediante el consentimiento informado.
- Edades comprendidas entre 13 a 38 años de edad.
- Que tengan diagnóstico de acné vulgaris- severidad leve y moderada con morfología pápulo- pustuloso
- Haber recibido tratamiento antibiótico al menos una vez desde el diagnóstico de acné vulgaris.
- No tener tratamiento previo con agentes antifúngicos dentro de 2 meses previos.
- No tratamiento previo con corticoides sistémicos o tópicos dentro de 2 semanas previas.

3.2.1.2. Criterios exclusión.

- Pacientes que no deseen participar
- Estudiantes que tengan alguna alteración psicológica
- Pacientes que estén tomando medicación para la depresión
- Estudiantes menores de 13 años o mayores de 38 años
- Pacientes con diagnóstico de acné severo
- Pacientes pertenecientes a grupos vulnerables: retraso mental, embarazadas.

3.3. MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE MUESTRA.

Primeramente se recolectaron los datos demográficos de los pacientes seleccionados, como: edad, sexo. Los datos correspondientes a factores predisponentes como duración del acné, antecedente de antibióticoterapia para el acné, tipo de antibiótico y esquema prescrito, número de esquemas, y duración del tratamiento, serán recolectadas mediante una exhaustiva revisión de los historiales médicos de la población en estudio, lo cual será en primera instancia previo a la selección de 129 pacientes que fueron atendidos en el servicio de dermatología por acné vulgaris presentando una severidad leve y moderada, dentro del periodo Enero 2014 a Junio 2015 (Anexo 7). Posterior a esto, se procederá a realizar llamadas telefónicas a cada paciente seleccionado dentro del tamaño de muestra, invitándole cordialmente a las instalaciones del Hospital Enrique Garcés, área de consulta externa, donde se procederá a la toma de muestras.

3.3.1. TOMA DE MUESTRAS

Dentro de las condiciones pre analíticas que fueron confirmadas en los pacientes son: no uso de cremas 48 horas previas, no tópicas, exfoliantes o lociones o colonias, no uso de antibióticos 48 o 72 horas, ni tópicos ni por vía oral, no estar con maquillaje o bases en la zona de la toma de la muestra, haber realizado un aseo normal con agua y jabón normal (no anti bacterial) en la zona de toma de muestra.

PROCEDIMIENTO

1. Lavarse las manos previamente**.**
2. Examen físico de las lesiones de los pacientes.
3. Limpieza doble con torundas de alcohol al 70% del área seleccionada.
4. Colocación de los guantes de manejo.
5. Punción de las lesiones con agujas de media pulgada de largo.
6. Colocación de la muestra en el medio de transporte Stuart.
7. Etiquetar la muestra obtenida (Nombre, Número de muestra, fecha y hora de la toma).
8. Retiro de guantes y descartarlos apropiadamente.
9. Las muestras fueron transportados entre dos a veinte y cuatro horas.

3.4. FASE ANALÍTICA - LABORATORIO

3.4.1. SIEMBRA DE LA MUESTRA.

PROCEDIMIENTO

1. Las muestras fueron sembradas en Agar Manitol Salado, PEA (feniletilalcohol) y tioglicolato. Las cajas de agar fueron colocadas en el sistema Gas Pouch Becton Dickinson anaerobios y se incubó a una temperatura de 35º.

2. Luego del periodo de incubación se procede a abrir las bolsas de anaerobiosis y se procede a la observación del crecimiento bacteriano.

PRUEBAS BIOQUIMICAS DE IDENTIFICACIÓN

a) CALDO TIOGLICOLATO.

Es uno de los medios de cultivo de enriquecimiento que permite recuperar cantidades pequeñas de bacterias aerobias y anaerobias (gracias al suplemento de hemina y fitometadiona). En la mayor parte incluye los siguientes componentes: caseína, glucosa, extracto de levadura, cisteína y tioglicolato sódico [54,55,56].

b) AGAR MANITOL SALADO.

Es un medio de cultivo que se basa en la habilidad de fermentar el azúcar manitol, lo que lo hace selectivo para *Staphylococcus* que poseen coagulasa. Los estafilococos pueden resistir la presión osmótica creada por la concentración de NaCl (7.5%) de este agar.

El medio de cultivo Manitol Salado tiene rojo de fenol como indicador de pH (pK=7.8). A niveles menores de 6.9 (pH) el medio toma el color amarillo como en el caso de los *Staphylococcus* coagulasa positivo. En lo rangos de pH neutro (6.9-8.4) mantiene el color rojo, mientras que a niveles mayores toma el color rosa [54, 55,56].

c) AGAR FENILETIL ALCOHOL (PEA).

Es un medio selectivo que se utiliza para el aislamiento de especies bacterianas que contienen mezclas de flora bacteriana inhibiendo contaminantes comunes, como *Escherichia coli* y *Proteus* spp. Puede prepararse con o sin sangre de cordero (5%). El agar PEA con 5% de sangre de cordero se utiliza para aislar bacterias anaerobias gram positivas, con inhibición del crecimiento de bacterias gram negativos al alterar la permeabilidad de la membrana, con la fuga de grandes cantidades de potasio que interrumpe la síntesis de ADN [54, 55,56].

3.4.2. IDENTIFICACIÓN DE LAS BACTERIAS.

La identificación de las colonias se hizo a través del MALDI-TOF. Haciendo una búsqueda en PubMed de "MALDI-TOF AND *P. acnes"* existen 14 artículos al respecto. Y el artículo de Coltella del 2013 sugiere que es una técnica con sensibilidad de 94.07%, especificidad de 81.82% y concordancia del 93,15% para la detección de bacterias anaerobias, no obstante se ha observado un bajo rendimiento para la identificación específica del *Propionibacterium acnes*, es así que un estudio menciona que solo lograron la identificación de 11 colonias pese a una previa preparación para la misma [57]. Sin embargo, esta técnica de identificación de cepas anaerobias fue escogida debido al costo más accesible comparado con el resto

3.4.3. PRUEBAS DE SENSIBILIDAD

3.4.3.1. VITEK 2.

El VITEK 2 es un instrumento automatizado para la rápida identificación de las bacterias y pruebas de susceptibilidad a las mismas. Este sistema permite la obtención de rápido resultados, como le reducción de costos. Hasta el momento se conocen tres tipos de sistemas: VITEK Clásico, VITEK 2 y el Phoenix System desarrollado recientemente. El equipo fue utilizado únicamente para la susceptibilidad bacteriana de las colonias identificadas previamente con la técnica de MALDI-TOF, porque esta ofrece igual rendimiento pero menor costo que la que ocupa VITEK. [58]

3.4.3.2. Antibiogramas.

1. El antibiograma se realizó de acuerdo Fattah et al. mediante la técnica de difusión con disco (Kirby Bauer) en agar Mueller Hilton con sangre de cordero al 5% [59].
2. Se midió la susceptibilidad del *P. acnes* a clindamicina, tetraciclina y minociclina.
3. La interpretación de los resultadas fue realizada de acuerdo a las zona de inhibición para cada antibiótico, en base a los estándares establecido por las guías del CLSI.

La sensibilidad antimicrobiana se lleva cabo en forma similar de acuerdo a normas estandarizadas, que se leen con respecto a los valores de corte de sensibilidad establecidos por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI, siglas en inglés) [48].

3.5. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES.

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIONES	ESCALA/ CATEGORÍA	INDICADORES DEFINICIÓN OPERACIONAL
Resistencia antibiótica	Es la resistencia de un microorganismo a un medicamento antimicrobiano al que originalmente era vulnerable (OMS).	Cultivo de lesiones dérmicas y antibiograma	Sensible : 1 Intermedia: 2 Resistente: 3 MCL, TET y CL	Frecuencia y Porcentaje
Edad	Condición orgánica de los seres humanos	Edad del paciente recolectado en la historia clínica	13-18: 1 19-24: 2 25-30: 3 31-38: 4	Frecuencia y Porcentaje
Sexo	Tiempo que ha vivido una persona	Sexo del paciente según la historia clínica.	Masculino: 1 Femenino: 2	Frecuencia y Porcentaje
Duración del acné	Tiempo desde el inicio de la aparición de las lesiones hasta el momento.	Información obtenida por la historia clínica	Más 3 meses: 1 Menos 3 meses: 2	Frecuencia y Porcentaje
Antibiótico prescrito	Sustancia química (antimicrobiano) que tiene un mecanismo de acción específico para combatir la infección por	Información obtenida por la historia clínica	Tetraciclina: 1 Minociclina: 2 Eritromicina: 3 Clindamicina: 4	Frecuencia y Porcentaje

	P. acnes		Doxiciclina: 5 Minociclina+Eritromicina: 6 Minociclina+ Tetraciclina: 7 Minociclina+ Doxiciclina: 8 Minociclina +Tetraciclina+Doxiciclina: 9	
Familia de antibiótico prescrito	Familia a la cual pertenece el antibiótico	Información obtenida por la historia clínica	Tetraciclina: 1 Lincosamidas: 2 Macrólidos: 3 Tetraciclina + Macrólido: 4	Frecuencia y Porcentaje
Otros tratamientos utilizados	Tratamientos que no sean antibióticos utilizados durante el manejo de su acné sean solos o combinados.	Información obtenida por la historia clínica	Adapaleno: 1 Isotetrinoina: 2 Benzoilo: 3 Adapaleno+Benzoilo:4 Adapaleno+Isotetrinoina: 5 Isotetrinoina+Benzoilo: 6 Adapaleno+Isotetrinoina+Benzoilo: 7 No aplica: 8	Frecuencia y Porcentaje
Tipo de esquemas	Combinaciones de medicamentos o monoterapia antibiótica utilizados por el	Información obtenida por la historia clínica	Monoterapia: 1 Combinado: 2 Varios: 3	Frecuencia y Porcentaje

	paciente para el manejo del acné			
Uso de isotretinoína	Uso de Isotretinoína	Información obtenida por la historia clínica	Si: 1 No: 2	Frecuencia y Porcentaje
Monoterapia Antibiótica	Uso de monoterapia antibiótica durante el tratamiento del acné	Información obtenida por la historia clínica	Oral: 1 Tópico: 2 Oral y Tópico: 3 No aplica: 4	Frecuencia y Porcentaje
Número de tratamientos	Número de combinaciones de medicamentos o monoterapia utilizados por el paciente para el manejo del acné	Información obtenida por la historia clínica	Ordinal 1, 2, 3	Frecuencia y Porcentaje
Duración del tratamiento	Periodo de tiempo en el cual utilizo el ultimo esquema	Información obtenida por la historia clínica	Mas 12 semanas: 2 Menos de 12 semanas: 1	Frecuencia y Porcentaje
Manitol	Crecimiento en el medio de cultivo manitol	Información procesada en el laboratorio a partir de las muestras inoculadas en manitol a partir del medio de transporte Stuart	Nominal Negativo: 1 No creció: 2 Positivo: 3	Proporción
MALDI-TOF	Identificación de bacterias que crecieron en agar manitol	Información obtenida mediante MALDI-TOF	Nominal S. *epidermidis:* 1 *S. capitis:* 2 *B. pumillus:* 3	Proporción

			S. hominis: 4 *S. aureus*: 5 No aplica: 6	
Resistencia de *S. epidermidis* a oxacilina, eritromicina, cindamicine y tetraciclina	Es la resistencia de un microorganismo a un medicamento (OMS).	Información obtenida mediante VITEK2	Susceptible: 1 Intermedio: 2 Resistente:3 No aplica: 4	Frecuencia y Porcentaje
PEA	Crecimiento en agar PEA para anaerobios	Información procesada en el laboratorio a partir de las muestras inoculadas en el agar PEA a partir del medio de transporte Stuart	Positivo: 1 No creció: 2	Frecuencia y Porcentaje
MALDI-TOF	Identificación de microorganismos que crecieron en agar manitol por medio de la técnica del MALDI-TOF	Información obtenida de la identificación por MALDI-TOF	*P. acnes: 1* *P. granulosum: 2* *B. pumillus: 3* *P. acidifaciens: 4* *S. saccharolyticus: 5* *P. acnes+ P. granulosum: 6* *P. acnes + P. acidifaciens: 7* *S. capitis*: 8 No aplica: 9	Frecuencia y Porcentaje

Resistencia de *Propionibacterium acnes* a los antibióticos clindamicina, tetraciclina y minociclina	Antibiograma	Información obtenida mediante la técnica de Kirby Bauer en agar Mueller Hilton con sangre de cordero al 5%	Susceptible: 1 Susceptibilidad intermedia: 2 Resistente:3 No aplica: 4	Frecuencia y Porcentaje

3.6. MÉTODO DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los datos obtenidos fueron tabulados con el programa Excel de Microsoft Office 2010, para los diferentes análisis estadísticos, se utilizó el paquete estadístico SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Chicago-II) versión 22. Se realizaron observaciones estadísticas descriptivas de las variables analizadas. Al ser todas las variables nominales se generaron tablas de contingencia para lograr una valoración porcentual y en valores absolutos de las variables propuestas. Para conocer la significancia de las asociaciones se utilizó la prueba de Chi cuadrado (X^2) de Pearson y la Razón de verosimilitud. El valor de las pruebas antes mencionadas no puede ser tomado directamente como medida de asociación, ya que su valor es dependiente al tamaño de la muestra. Para reducir el efecto del tamaño de la muestra se utilizaron las siguientes medidas de asociación: Lambda, Coeficiente de Contingencia y V de Cramer.

La significancia de los datos, está determinada por parámetros internacionales, tomando como base un intervalo de confianza mayor a 95% y una $p < 0.05$.

3.7. ASPECTOS BIOÉTICOS

El estudio se realizó previo consentimiento del comité de Bioética de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador (Anexo 8 y 9) e involucra la participación de médicos con diferentes especialidades: epidemiología, dermatología, microbiología y dos estudiantes de la Facultad de Medicina que se encuentran cursando el internado rotativo, mismos que realizaran el proceso de investigación (planificación, ejecución, socialización, etc.). Los pacientes involucrados firmarán un consentimiento informado (anexo adjunto) antes de la toma de datos mediante revisión de la ficha médica, y de las pruebas (cultivo y

antibiograma) para así proceder a la recolección de información acerca del proyecto con la respectiva confidencialidad y protección de la misma (Anexo 6).

3.8. ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

Esta tesis fue posible gracias a apoyo financiero del *Zurita & Zurita* Laboratorios. Los fondos fueron utilizados en materiales para la identificación, de *Propionibacterium acnes* y *Staphylococcus epidermidis*, así como la resistencia antibiótica de cada uno.

CAPÍTULO IV- RESULTADOS

4.1. ESTADÍSTICOS DESCRIPTIVOS.

El estudio estuvo constituido por un universo de 129 pacientes, que cumplieron con los criterios de inclusión. Las muestras tomadas en el hospital fueron trasladadas al laboratorio en medio de transporte Stuart. Con los datos obtenidos de estos 129 pacientes se realizaron frecuencias y porcentajes obteniéndose los resultados estadísticos descriptivos.

4.1.1. Variables demográficas.

Dentro de la variable <<género>>, el femenino fue el de mayor frecuencia con el 62%, mientras que el 38% correspondió al género masculino (Tabla 7, Figura 4). Para la variable <<edad>> se recolectaron muestras de pacientes con las edades comprendidas entre los 13 y 38 años, la cual fue concentrada en cuatro grupos etarios, siendo el grupo I (13-18); grupo II (19-24); grupo III (25-30); grupo IV(31-38). El grupo II fue el que presentó mayor número de individuos (n= 43) mientras que el grupo IV fue el de menor número de pacientes con acné (n=17) (Tabla 8, Figura 5).

4.1.2. Tratamiento con antibióticos.

Del total de pacientes, cien (77.52%) habían recibido uno o varios antibióticos de la familia de las tetraciclinas y veinte y cinco pacientes (19.38%) recibieron macrólidos como la eritromicina y cuatro pacientes (3.1%) recibieron la combinación de ambas familias, tetraciclinas y macrólidos (Tabla 9, Figura 6).

Cuando se analizó la variable <<tipo de antibiótico recibido>>, se observó que 114 pacientes (89.15%) fueron tratados con un sólo antibiótico, mientras que a 15 pacientes (10.85%) se les prescribió más de uno. El antibiótico prescrito con mayor frecuencia fue TET (49.61%), mientras que el de menor prescripción fue la DOX (2.33%). Se pudo observar que las prescripciones del grupo de las tetraciclinas fueron las más recurrentes, siendo la de mayor prescripción la asociación de TET + MCL (5.43%) y la de menor MCL + TET + DOX (0.78%) (Tabla 10, Figura 7).

También se pudo constatar que 46 pacientes (35.66%) recibieron retinoides y/o queratolíticos, además de tratamientos antibióticos; de éstos 30 pacientes (23.26%) utilizaron exclusivamente retinoides mientras que 11 pacientes (8.53%) usaron queratolíticos y 5 pacientes (3.88%) usaron tanto retinoides como queratolíticos (Tabla 11, Figura 8).

4.1.3. Tipo de esquema recibido.

Para el análisis de la variable "tipo de esquema recibido" se dividió en tres grupos:

1) MONOTERAPIA
    a) uso de un sólo antibiótico (oral o tópico)
2) COMBINADO:
    a) Un antibiótico más retinoide
    b) Un antibiótico más queratolítico
3) VARIOS:
    a) Retinoide
    b) Queratolítico
    c) Un antibiótico + retinoides +queratolíticos

d) Más de un antibiótico + retinoides +/- queratolíticos

Se observó que la MONOTERAPIA fue el esquema de mayor uso en 88 pacientes (68.22%), seguido por VARIOS que corresponde a 24 pacientes (18.6%), y el de menor uso fue el COMBINADO utilizado en 17 pacientes (13.18%) (Tabla 12, Figura 9). Dentro de la agrupación MONOTERAPIA, se observó que la forma oral fue la más usada (Tabla 13, Figura 10).

4.1.4. Número de tratamientos recibidos y duración del tratamiento.

Al analizar la variable "número de tratamientos recibidos" se pudo observar que 93 pacientes (72.09%) recibieron un sólo tratamiento, y 36 pacientes (27.91%) recibieron más de un tratamiento (Tabla 14, Figura 11). En la variable "duración de tratamiento" se observó que 45 pacientes (34.88%) recibieron antimicrobianos más de 12 semanas, mientras que 84 pacientes (65.12%) recibieron antimicrobianos por un período menor a 12 semanas (Tabla 15, Figura 12).

4.1.5. Crecimiento en caldo de tioglicolato

De los 129 pacientes se tomaron muestras de pápulas o pústulas, y el material obtenido fue sembrado en caldo de tioglicolato. Se realizó una primera clasificación por su forma de crecimiento en: 1) bolas "de nieve cayendo", 2) turbio y 3) sin crecimiento (caldo transparente). En 36 caldos de tioglicolato (27.91%) no hubo crecimiento, mientras que en 93 caldos de tioglicolato (72.09%) presentaron crecimiento. De estos el patrón "bola de nieve" se presentó en 30 muestras (23.26%) y el patrón turbio en 63 muestras (48.84%) (Tabla 16).

Una vez obtenido el crecimiento en el caldo se procedió a realizar una "tinción Gram" a todas aquellas que presentaron crecimiento, encontrándose en 30 muestras (32.26%) bacilos Gram positivos ramificados y en 63 muestras (67.74%) se presentaron cocos Gram positivos en grupos (Tabla 17; Fotos 2 y 3).

4.1.6. Crecimiento en medios de agar Manitol Salado (MS) y agar Feniletilalcohol (PEA).

Además de la siembra en tioglicolato las 129 muestras fueron cultivadas en agares como: a) MS, agar selectivo para *Staphylococcus* y *Enterococcus,* b) Agar PEA con las condiciones anaeróbicas necesarias para el crecimiento de *Propionibacterium acnes*. De las 129 muestras sembradas en este tipo de agares, 85 muestras presentaron algún tipo de crecimiento en uno o ambos medios de cultivo. En 59 agares MS crecieron colonias sugestivas de *S. epidermidis* (45.7%) (Tabla 18, Figura 13). En 72 agares PEA crecieron colonias sugestivas de *P. acnes* (55.81%). En 57 agares PEA (10.08%) y en 70 agares MS (54.26%) no se obtuvo desarrollo (Tabla 19, Figura 14).

4.1.7. Identificación de cepas por técnica de MALDI-TOF.

Las colonias que crecieron en las 85 muestras sembradas en los agares pasaron a ser identificadas por la técnica MALDI-TOF; 54 (91.53%) fueron identificadas como *Staphylococcus epidermidis,* 4 (6.78%) como *S. capitis* y 1 colonia (1.69%) como *S. aureous* (Tabla 20, Figura 15). De las colonias que crecieron en PEA se identificaron como 62 (70.83%) *Propionibacterium acnes*, 3 *P. granulosum*, 3 *P. acidifaciens*, 1 *S. saccharolyticus.* En 11 pacientes se aislaron varias especies de *Propionibacterium* (15.28%) (Tabla 21, Figura 16).

Se compararon los resultados positivos en medios de cultivos aerobios y anaerobios, para evidenciar si los agentes bacterianos relacionados con el acné se presentaban en forma conjunta o aislada. Se observó que en 19 cultivos (35.19%) *S. epidermidis* se obtuvo como un cultivo puro, mientras que en 26 cultivos (89.66%) se obtuvo *P. acnes* como aislamiento puro. En 31 cultivos se obtuvo *P. acnes* + otra especie de *Propionibacterium.* Dentro de las 54 muestras que fueron positivas para *S. epidermidis*, se observó que el 57.4% presentaron crecimientos mixtos con *P. acnes* (Tabla 22).

4.1.8. RESISTENCIA BACTERIANA

4.1.8.1. *Staphylococcus epidermidis*

Se consideraron los antibióticos que se utilizan frecuentemente en el tratamiento del acné. Las pruebas de sensibilidad se realizaron en el equipo VITEK2 siguiendo las normas del CLSI del 2015, por lo tanto los antibióticos analizados en este caso fueron: oxacilina (OXA), clindamicina (CL), eritromicina (ERI) y tetraciclina (TET). La resistencia más elevada observada fue a ERI con el 68.52%, seguida por la CL y TET, con el 42.59% y 40.74% respectivamente, mientras que la menor resistencia se registró a OXA con el 29.63% (Tabla 23, Figuras 17-20).

4.1.8.2. *Propionibacterium acnes*.

Se utilizó la técnica de Kirby Baeur para realizar las pruebas de sensibilidad en 62 muestras, que fueron positivas para los medios de cultivo PEA y fueron identificados por MALDI-TOF como *Propionibacterium acnes* solo o asociado con otra especie. Los antimicrobianos seleccionados fueron clindamicina (CL), tetraciclina (TET) y minociclina (MCL). La mayor resistencia observada en el estudio fue del 37.10% para CL, y el 3.23%

tanto para TET como para MCL. Una categoría de susceptibilidad intermedia fue observada para CL (4.84%) y MCL (1.61%) (Tabla 24, Figuras 21-23).

4.2. ASOCIACIONES ENTRE VARIABLES.

Debido a que las variables analizadas todas eran cualitativas (nominales u ordinales), se midió las relaciones entre éstas con tablas de contingencia. Para la significancia de las mismas se realizaron pruebas de significación y asociación.

4.2.1. MANEJO TERAPÉUTICO DEL ACNÉ.

Para conocer el éxito del manejo terapéutico de acné, se utilizó la base de datos de 129 pacientes, en los cuales se realizaron las siguientes asociaciones:

i) Tratamiento antibiótico prescrito y duración del mismo, aunque no presentó significancia estadística, se pudo observar que en el 65.11% de los pacientes la prescripción fue inadecuada, mientras que el 34.89% fue adecuada, correspondiendo con las guías para el tratamiento del acné (Tablas 25 y 26).

ii) Tratamiento antibiótico y número de tratamientos recibidos, se pudo comprobar que el 27.90% recibieron más de un tratamiento, mientras que el 72.10% recibió uno solo. Esta asociación es moderada (CC=0.648) con alta significancia ($p \leq 0.001$) (Tablas 27-29).

iii) Tratamiento antibiótico y tipo de esquema recibido, donde se observó que el 13.18% de los pacientes recibió un esquema óptimo (combinado), mientras que el 86.81% recibió tratamiento no adecuado. No se observó significancia estadística (Tablas 30 y 31).

iv) Monoterapia antibiótica recibida y forma de presentación del antibiótico (oral o tópica), se evidenció una fuerte asociación (CC = 0.813, $p \leq 0.001$) la monoterapia más utilizada fue la oral con el 66.13%. (Tablas 32-34)

Además se realizó un análisis de correspondencia múltiple (MCA), donde se pudo observar las interrelaciones de las variables con respecto al manejo del acné, el cual demostró una alta fiabilidad de los datos (alfa de Cronbach=0.769) (Figura 23).

4.2.2. RESISTENCIA BACTERIANA.

Para evaluar la resistencia bacteriana del *P. acnes* y *S. epidermidis* se utilizaron tablas de contingencia, que permitieron detectar si existen asociaciones entre las diferentes variables analizadas. Para evaluar si estas asociaciones eran significativas, se aplicaron las pruebas de X^2 y razón de verosimilitud, mientras que para evaluar el grado de asociación se empleó el Coeficiente de Contingencia. En este análisis se utilizaron las poblaciones dependiendo de su crecimiento, siendo n = 62 para *P. acnes* y n = 54 para *S. epidermidis*.

La literatura señala que a mayor uso de antibióticos mayor presión de selección, mayor resistencia, por lo que variables como número de tratamientos, antibiótico prescrito, tipo de esquema, tipo de monoterapia y otros tratamientos utilizados en los pacientes con acné, se relacionó con resistencia de *S. epidermidis* y *P. acnes* a diferentes antibióticos.

i) Tras el análisis del "número de tratamientos antibióticos prescritos" y "resistencia de *S. epidermidis* a antibióticos", se pudo observar que al 1.85% de los pacientes se les prescribió tres tratamientos antibióticos (TA), mientras que al 70.37% y 27.78% de los pacientes, se les prescribió uno o dos TA, respectivamente. En el paciente que recibió tres TA, se observó resistencia a todos los antibióticos analizados. Dentro del grupo de pacientes que se les prescribió un solo TA, el porcentaje de resistencia varía entre el

23.68% (oxacilina) y el 65.79% (tetraciclina). Mientras que para aquellos pacientes que se les prescribió dos TA, el porcentaje de resistencia se encuentra entre el 40% a oxacilina y el 73.33% a eritromicina y tetraciclina (Tabla 35). Se evidenció que solo la asociación con tetraciclina fue significativa, siendo ésta una asociación moderadamente significativa (CC = 0.416, p = 0.003) (Tablas 36 y 37). Se realizó el mismo análisis de asociación para *P. acnes*, donde se observó que al 70.96% se le prescribió un TA, mientras que al 25.81% y 3.23% se les prescribió dos y tres TA respectivamente. Dentro del grupo de pacientes que se les prescribió un TA, se evidenció que la resistencia varía entre 0% (tetraciclina) y 29.55% (clindamicina). Para el grupo de pacientes que se les prescribió dos TA, se pudo observar que la resistencia se encuentra entre el 56.25% a clindamicina y el 6.25% a minociclina, mientras que para el grupo de pacientes que se les prescribió tres TA, solo se presentó resistencia a clindamicina (Tabla 38). Ninguna asociación demostró tener significancia (Tabla 39).

ii) Al analizar "tratamiento antibiótico prescripto" y "resistencia de *S. epidermidis* a antibióticos", se evidenció que el antibiótico de mayor prescripción es tetraciclina con 58.85%, seguido por eritromicina y minociclina, 18.52% y 16.67% respectivamente, y doxiciclina con el 5.56%, el porcentaje restante se encuentra en prescripciones de más de un antibiótico. Al asociar la prescripción de antibióticos, en general, se observó que la menor resistencia fue a oxacilina con 29.63%, seguidas por tetraciclina (40.74%) y clindamicina (42.59%), mientras que la mayor resistencia fue a eritromicina con el 68.52% (Tabla 40). Solo dos análisis de asociación presentaron significancia, oxacilina y tetraciclina (Tabla 41). El coeficiente de contingencia para ambos antibióticos fue de 0.423, reflejando una asociación moderada con una significancia menor a 0.05 (Tablas 42 y 43). El mismo análisis se efectuó con *P. acnes*, y de igual

manera se pudo observar que el antibiótico de mayor prescripción es tetraciclina con el 41.94%, seguido por minociclina con el 25.81%, eritromicina con el 20.97% y doxiciclina con el 1.61%, el porcentaje restante se encuentra en prescripciones de más de un antibiótico. En los antibiogramas realizados a los cultivos de *P. acnes* se obtuvo valores para susceptibilidad, intermedia y resistencia. Al asociar estos resultados con la prescripción de antibióticos, en general, se pudo constatar que la mayor resistencia fue a clindamicina, presentando el 37.09% resistencia y 4.84% intermedia; seguido por la resistencia a minociclina, donde se observó que el 3.23% fue resistente y el 1.61% mostró una susceptibilidad intermedia. La menor resistencia se evidenció a tetraciclina con el 3.23% de resistencia (Tabla 44). Se obtuvo valores significativos para minociclina y tetraciclina (Tabla 45). Los coeficientes de contingencia obtenidos nos indican asociaciones moderadas para ambos antibióticos (CC = 0.581 y CC = 0.452), aunque la significancia para minociclina fue menor a 0.01 y para tetraciclina menor a 0.05 (Tablas 46 y 47).

iii) En el análisis del "tipo de esquema" y "resistencia de *S. epidermidis* a antibióticos", se observó que la terapia combinada fue administrada en un 11.11%, mientras que la monoterapia es el esquema más utilizado con el 64.82%, seguido de varios con el 24.07%. Al analizar cada tipo de esquema administrado, se evidenció que dentro del tratamiento combinado la resistencia se presentó en el 66.67% a tetraciclina, el 50% a oxacilina y clindamicina, y el 100% para eritromicina. Mientras que en monoterapia la resistencia oscila entre el 25.71% (oxacilina) y el 60% (eritromicina); y dentro de varios la menor resistencia fue observada a oxacilina (30.77%), seguida clindamicina (61.54%) y el 76.92% a eritromicina y tetraciclina (Tabla 48).

iv) Al asociar la tetraciclina con la variable "tipo esquema", se encontró que el más utilizado fue el esquema que englobaba varios tipos de tratamiento con un 76.92% seguido del combinado con un 66.67% mientras que la monoterapia fue de 22.86%. Esta asociación fue moderada (CC=0.445) y tuvo alta significancia ($p<0.001$). Además se realizó la misma asociación con *P. acnes*, la misma que no tuvo significancia estadística (Tablas 48-51)

v) Al asociar la resistencia a *S. epidermidis* con la variable <<tipo de monoterapia>> se observó que las presentaciones oral y tópica fueron las más utilizadas en diferentes tiempos, es decir por un tiempo tomaron antibióticos, y por otro utilizaron de forma tópica. En tres pacientes se aisló *S. epidermidis* y en tres recibieron monoterapia, al hacer el análisis de resistencia se observó 100% de a oxacilina y 66.67% para la tetraciclina, encontrándose que la asociación es moderada y significativa (CC=0.382) ($p=0.026$) para oxacilina, y en el caso de la tetraciclina se observó una asociación moderada con alta significancia (CC=0.479) ($p<0.001$) (Tablas 52-55). Al analizar la resistencia de *P. acnes* a minocilina, de los 12 pacientes que utilizaron eritromicina tópica (monoterapia) los 12 presentaron sensibilidad a minociclina. Los que utilizaron cualquier antibiótico oral que fueron 27 pacientes, el 3.70% (1 paciente) presentaron resistencia a minociclina. Al analizar la tetraciclina los 27 pacientes que utilizaron cualquier antibiótico en forma oral, todos *P. acnes* de estos pacientes fueron sensibles a tetraciclina. Al analizar la tetraciclina los 12 pacientes que recibieron eritromicina de forma tópica todos fueron sensibles a tetraciclina. Estas asociaciones fueron altamente significativas ($p<0.001$) y moderada (CC=0.578(MCL) y CC=0.447(TET)) (Tablas 56-59).

vi) La resistencia a *S. epidermidis* para tetraciclina y otros tipos de tratamientos recibidos, las resistencias más altas son para aquellos que utilizaron isotretinoína y peróxido benzoilo en un 100%, seguido del adapaleno en un 66.7%, esta asociación fue significativa (p= 0.014) y leve (CC = 0.014) (Tablas 60-63). La misma relación se quiso investigar para *P. acnes*, donde se encontró asociación significativa (p= 0.022) y fuerte (CC=0.022), dando una susceptibilidad del 100% con el uso de queratolíticos o retinoides, en este caso esta asociación representa un factor de protección (Tablas 64-66).

Se realizó un análisis de MCA donde se pudo observar las interrelaciones de las variables con respecto a la susceptibilidad antibiótica de *Staphylococcus epidermidis* y *Propionibacterium acnes* encontrándose alta fiabilidad de los datos con un valor de alfa de Cronbach de 0.79 y 0.804 respectivamente. (Figuras 24,25)

CAPÍTULO V - DISCUSIÓN.

El acné es la enfermedad dermatológica más común, se estima que afecta al 85% de las personas en algún momento de su vida, y su alto costo anual para lograr un buen control se aproxima a 100 millones de dólares en Estados Unidos y a los 400 millones de euros en Alemania. En el Ecuador la prevalencia de acné es muy frecuente, así lo señalan los estudios efectuados en la ciudad de Quito como el de *Prevalencia de acné en el grupo poblacional de 12 a 21 años de la ciudad de Quito,* realizada en el año 2003 señala que el 57.3% de los adolescentes tiene acné [10] y el estudio llevado a cabo en el Hospital Dermatológico "Gonzalo Gonzáles" señala que el acné vulgaris es la tercer causa de consulta [11]. Las bacterias implicadas en el proceso inflamtorio del acné son el anaeróbico *Propionibacterium acnés* un bacilo Gram positivos y el *Staphylococcus epidermidis*, un cocos Gram positivos ambos son parte de a microbiota de la piel.

Como parte del tratamiento del acné entre otros están los antimicrobianos dirijidos a la eradicación o al menos bajar la carga bacteriana en las pustulas, comedones y papulas que se presentan en el acné. Por lo que estudiamos los patrones de resistencia de estas dos bacterias para evaluar si los tratamientos antimicrobianos utilizados en la práctica clínica de un hospital de Quito, era apropiada o no.

Estudiamos129 pacientes con diagnóstico de acné leve a moderado pápulo-pustuloso, en cuyas lesiones dérmicas se aisló principalmente *P. acnes* y *S. epidermidis*. El grupo de mujeres fue mayor que el de los hombres, al igual que en el estudio de Álvarez-Chávez y col., y otros estudios realizados en Perú, Irán y Australia; esto podría deberse, a: 1) las mujeres tienen mayor preocupación por la calidad de su piel, 2) el uso de cosméticos

comedogénicos incrementan las lesiones de acné vulgaris, y 3) cambios en la concentración de los andrógenos circulantes secretados por el ovario y la glándula suprarrenal que favorecen el aparecimiento de acné [4, 64, 65, 68]. Sin embargo, esto también puede depender del tamaño de la muestra así como del rango de edad seleccionado.

El rango de edad de los pacientes de estudio fue de 13 a 38 años, con mayor prevalencia del grupo II (19-24 años), pico de edad que coincide con otros estudios [8, 53, 56, 64, 68]. Al parecer esta mayor prevalencia se debe al aumento se secreción de andrógenos como de la densidad de los receptores de éstos en ese rango de edad [4, 5, 8, 13, 20].

El manejo del acné se enfoca en el control de los factores involucrados en su desarrollo los cuales son: incremento de la producción de sebo, hiperqueratinización folicular, proliferación bacteriana e inflamación. Los medicamentos recomendados de acuerdo a la evidencia son: retinoides (tópicos y orales), antibióticos (tópicos u orales), queratolíticos y, en determinados casos, tratamiento hormonal; la administración de éstos debe ser individualizada de acuerdo a las características del paciente como del cuadro clínico. El acné constituye una enfermedad autolimitada, por lo que el objetivo del tratamiento es el control de las lesiones del acné, siendo el esquema ideal aquel que provoque menos efectos adversos, para facilitar su adherencia y por tanto su eficacia [4, 7, 8, 10, 15, 24].

Considerados como los principales agentes implicados en el proceso inflamatorio del acné se estudia la resistencia de *Propionibacterium acnes*, al considerarlo como el principal causante del proceso inflamatorio según estudios revisados. En 1979 Holland y cols., proponen la asociación entre *P. acnes* y *S. epidermidis* en el aparecimiento de lesiones dérmicas [67]. En los estudios de Nishijima et al. y Dreno et al., se aislaron estas dos bacterias en el 50% de las lesiones de los pacientes con acné vulgaris de severidad leve y moderada, valor parecido al observado en nuestro estudio (57.4%) [60].

En los medios de cultivo para anaerobios, además de *P. acnes* se obtuvo otras especies de *Propionibacterium* y *Staphylococcus* spp, como son: *Propionibacterium granulosum* (4.17 %), *Bacillus pumillus* (1.39%), *Propionibacterium acidifaciens* (4.17 %), *Staphylococcus saccharlyticus* (1.39%). Las especies del género *Propionibacterium* son miembros de la microbiota habitual de la piel y de las mucosas, cavidad bucal, colon, conjuntivas y el conducto auditivo externo que se encuentran en el ser humano, como tales a menudo son contaminantes de las muestras clínicas [22].

La presencia del *P. granulosum* también conocido como tipo II, coloniza la piel durante la pubertad y prolifera rápidamente hasta los 18 años de edad, descendiendo su número progresivamente a partir de los 45 años. Esta bacteria ha sido propuesta como responsable de las lesiones del acné, en menor medida que el *Propionibacterium acnes* [4, 68,69].

En el folículo sebáceo habita por lo común un solo tipo de *Propionibacterium* se ha demostrado la coexistencia de dos especies, al contrario de estudios previos al 2013 [68,69]. En nuestro estudio, si se encontró a ambos gérmenes en las muestras tomadas.

Los estafilococos son bacterias que están presentes de forma natural en el cuerpo humano. En la piel se pueden encontrar a: 1) *S. saccharolyticus,* 2) *Staphylococcus capitis* (en especial en la piel del cuero cabelludo) [70]. *B. pumillus* es un bacilo gram positivo que tiene una actividad antifúngica por lo que es utilizado en la agricultura, y las intoxicaciones en la comida a los seres humanos puede producir lipopéptido involucrados con fistula rectal y mastitis [73]. La presencia de esta bacteria en el presente estudio se consideró como colonización de la piel porque el individuo trabaja en el campo o es una contaminación que no está implicado en el acné.

De acuerdo con los estudios realizados por Kaminsky, Oprica, Shaheen et al. y Ross et al., los principales factores asociados con la resistencia antimicrobiana en los pacientes en manejo del acné vulgaris, son: 1) el uso indiscriminado de antibióticos, 2) el uso de monoterapia, 3) administración de antibióticos en tiempo inadecuado (no se cumple con las 12 semanas recomendadas), 4) toma de múltiples esquemas de tratamientos, 5) tener contacto con un dermatólogo [3, 4, 10, 17].

El manejo de las diferentes formas de acné debe basarse en algoritmos basados en evidencia y actualizados. La falta de un protocolo establecido dentro del hospital de estudios ocasiono una variedad de tratamientos entre los grupos de pacientes atendidos, muchos de ellos sin respaldo científico. Al tratarse de una institución pública, los controles de seguimiento de cada paciente se realizan con médicos distintos. Los controles no tienen una periodicidad apropiada pues los turnos pueden ser desde quince días hasta un año. Todo esto conduce a la rotación innecesaria de los esquemas antibióticos.

En la revisión de historias clínicas de los pacientes con acné pápulo-pustuloso atendidos en el servicio de dermatología del Hospital Enrique Garcés, la monoterapia (68.2%) es el principal esquema empleado, posiblemente por la poca disponibilidad de medicamentos algunos de los cuales no se encuentran en el cuadro básico de medicamentos.

El tratamiento del AV.Mo.PP., debe durar tres meses, combinando un antibiótico con un retinoide o con un queratolítico [3,4,10]. El 34.9 % de los pacientes recibió tratamiento por un periodo mayor de 12 semanas, por factores asociados con: 1) Periodicidad de los controles médicos prolongados, 2) falta de disponibilidad de los turnos. Sin embargo este dato puede esta sesgado debido a que en las historias clínicas no se registra apropiadamente este dato.

Al revisar las historias clínicas muchos de los pacientes presentaron acné por más de tres meses lo que implicaría que estos pacientes recibieron más de un tratamiento lo que en su proceso de enfermedad tomaron varios antibióticos. Sin embargo esto no se reflejó en el estudio pues el 71% de los pacientes recibió un solo tratamiento, adecuado o inadecuado, en contraste con el 2.3 % que recibió tres tipos de tratamientos. Este hallazgo puede haberse enmascarado por el abandono de los pacientes al tratamiento dentro de este hospital y que no se registra en la historia clínica así como por el mal estado físico de las mismas lo que ocasionó pérdida de este tipo de información.

Debido a que la eritromicina ya no se recomienda en el tratamiento del acné vulgar, porque desde 1979 la resistencia reportada fue muy alta este antibiótico no fue considerado para as pruebas de sensibilidad, no obstante es necesario indicar que a pesar de esta recomendación de no uso en el hospital de estudio se sigue utilizando en su manejo [3, 4, 9, 10, 39]. De 129 pacientes, la eritromicina fue utilizada en 25 pacientes correspondiendo al 19, 4% de los cuales ninguno presentó mejoría.

La clindamicina es una de las alternativas de uso en el acné vulgar, en este estudio ningún paciente utilizó este antibiótico, las causas probables podrían ser, primero a pesar que es un medicamento que está dentro del esquema básico la disponibilidad de este antibiótico dentro de la farmacia hospitalaria, segundo no es utilizado por el servicio de dermatología, y tercero los tratamientos tópicos no se recomiendan en el manejo de acné vulgaris de morfología pápulo pustulosa.

La isotretinoína ha sido aprobada a nivel mundial para el tratamiento del acné vulgaris severo, recalcificante nodular [32]. A pesar de que todo nuestros estudio los pacientes presentaron acné inflamatorio se prescribió en el 10.1% de los pacientes isotretinoína sin una justificación científica.

De acuerdo a la revisión de historias clínicas apenas en el 34.89% de los casos la prescripción fue adecuada, correspondiendo con las guías de manejo del acné.

El análisis de la resistencia antibiótica, como de los factores asociados a ésta, se dividió en dos grupos, de acuerdo a la bacteria en estudio.

El *S. epidermidis* presento resistencia a la oxacilina de 29.63% mayor a la resistencia reportada en el estudio de Xu et al., realizado en la comunidad en el cual fue del 18% [80]. La mayoría de estudios ha ensayado la resistencia de *S. epidermidis* a nivel hospitalario registrando altos niveles de resistencia, como en el que realizó Khan et al. en el cual la resistencia fue del 93.6% [74]. En el estudio este hallazgo (29.63%) es muy bajo si se compara con los datos publicados en la red nacional de vigilancia de resistencia bacteriana, del Ecuador donde arrojan datos del 73% de resistencia a oxacilina en *S. epidermidis*. Probablemente es necesario disponer de datos de asilamiento de la comunidad como en los casos de acné pues de la red de vigilancia son cepas hospitalarias. La resistencia del 30% en *S. epidermidis* aislados de lesiones de piel de pacientes de la comunidad es un aporte importante al conocimiento de la resistencia en este tipo de bacterias. La resistencia de *S. epidermidis* presentó asociación con el tipo de monoterapia, en vista que ninguno de los pacientes recibió éste medicamento, podría estar asociado a: 1) la exposición de los pacientes a cepas hospitalarias trasmitidas por los médicos, 2) el uso indiscriminado de antibióticos de la familia de las penicilinas para otras patologías, 3) la posible transmisión de fenotipos resistentes desde los animales.

La resistencia a los fármacos (penicilinas, tetraciclinas, eritromicina) se da por la transmisión de plásmidos (por transducción o por conjugación) entre las especies de *Staphylococcus* spp. La resistencia a las tetraciclinas, identificado por PCR se debe a la expresión del factor de protección ribosomal encodado en el gen tet (M) o mediado por

tet(K) que media el flujo de salida de los antibióticos de la familia de las tetraciclinas [75]. En nuestro estudio se observó resistencia de *S. epidermidis* a tetraciclina del 40.74%, menor a los estudios realizados por Khan et al. y Noyon et al. en los que se reportó resistencia del 75% y 87.5%, respectivamente [76, 84]. Este resultado probablemente se deba a la no transmisión de plásmidos dentro de la población estudio. De acuerdo con la literatura el aparecimiento de bacterias resistentes en ambientes abiertos es importante ya que es una indicación de que éstas están circulando entre los individuos como que hay riesgo de la difusión de los marcadores genéticos esto sería objeto de un estudio futuro.

En el presente estudio hubo relación directa entre el número de tratamientos, tipo de esquema y monoterapia prescrito y la resistencia de *S. epidermidis* a minociclina y tetraciclina. Esta asociación podría deberse a que se requiere una exposición prolongada al medicamento para el desarrollo de la resistencia, en el caso de nuestros pacientes no recibieron el manejo por tiempo prolongado, sin embargo al recibir varios esquemas, en los cuales se incluía al menos a un antibiótico de la familia de las tetraciclinas *S. epidermidis* pudo desarrollar resistencia a los mismos. El uso de isotretnoina se asoció a la resistencia de *S. epidermidis* a tetraciclina, esto se debe a la prescripción inadecuada de antibióticos por parte del personal médico del hospital en estudio, que posteriormente terminó en la suministración de isotretinoína. En nuestro estudio no se realizaron pruebas hepáticas para comprobar el grado de daño hepático posible por el uso indiscriminado de medicamentos.

En nuestro estudio *P. acnes* presentó mayor resistencia a clindamicina (37.10%) a pesar de que nuestro pacientes no recibieron éste antibiótico de acuerdo con los registros de la historia clínica. Esto podría deberse a: 1) la presencia de microbiota habitual resistente a clindamicina (Un tercio de los individuos sanos existen cadenas de resistencia a eritromicina, tetraciclina y clindamicina) [10], 2) el inadecuado aseo de los médicos, por el

escaso tiempo (diez minutos por paciente), que facilita la transmisión de *P. acnes* resistentes a clindamicina y eritromicina [3,7]. La resistencia a la clindamicina fue mayor a la reportada en otros países de América del Sur, como en México (36%) y Colombia (15%) [48,57]. La prevalencia demostrada a partir de pacientes no hospitalizados promueve la hipótesis acerca del papel que tiene la población en el aparecimiento de los genes de resistencia en diferentes bacterias, promoviendo la necesidad de un estudio más detallado de los reservorios ambientales de los microorganismos y la resistencia de estos a los medicamentos más usados en el medio. Sin embrago, en relación al acné vulgaris el estudio de la susceptibilidad de *S. epidermidis* debería estudiarse una vez se encuentre una directa asociación de esta bacteria con el aparecimiento de las lesiones características al ser parte de la flora normal.

El 3.23% de las muestras positivas para *P. acnes* fueron resistentes a minociclina y a tetraciclina. Un valor bajo en comparación con los reportados en estudios en México, Colombia, Costa Rica, Francia, Reino Unido y Japón [48,57, 58, 65, 67, 68, 63]. En nuestro estudio se encontró asociación moderada y significativa entre el tipo de medicamento prescrito y la resistencia de *P. acnes* a minociclina y tetraciclina. Este valor estaría relacionado a que a la mayor parte de los pacientes se les prescribió estos dos medicamentos.

CAPÍTULO VI.

1.1. CONCLUSIONES.

- Las mujeres son más afectadas por el acné inflamatorio que los hombres. El hallazgo en este estudio fue de predominio en mujeres 80 (62%) frente a los hombres 49 (38%).
- El grupo etario con mayor predisposición a presentar acné inflamatorio es de 19 a 24 años correspondiendo al grupo etario II de nuestro estudio.
- Los factores predisponentes como: mayor número de tratamientos antibióticos recibidos, uso inadecuado de antibiótico (monoterapia) y el no uso de otros tratamientos, como peróxido de benzoilo o adapaleno, predisponen al desarrollo de resistencia bacteriana.
- La prescripción para el tratamiento de acné inflamatorio fue inadecuada. De los 129 pacientes atendidos en el Hospital General Enrique Garcés, sólo el 13.18% (17 pacientes) tuvieron una correcta prescripción para el manejo de su acné inflamatorio.
- El tiempo de duración del tratamiento fue inapropiado. Pues el 34.88% (45 casos) recibieron más de doce semanas.
- El uso de retinoides y queratolíticos fue insuficiente pues el 16.28% (21 casos) emplearon adapaleno (retinoide sintético) y 8.53% (11 casos) peróxido de benzoilo.
- El antibiótico con mayor prescripción fue tetraciclina en 49.61%.
- La forma oral de monoterapia antibiótica fue la más utilizada en el 68.22% (88 casos).
- La recomendación de tercera línea de las guías de expertos es: eritromicina tópica combinada con algún queratolítico o retinoide tópico. Sin embargo en este estudio

no se cumplió con esta recomendación, pues el 19.40% de pacientes recibió solo eritromicina tópica sin ninguna de las asociaciones encomendadas.

- Las bacterias asiladas en las lesiones dérmicas de los pacientes acné vulgaris leve y moderado pápulo-pustuloso fueron *Propionibacterium acnes* en 62 muestras (48.6%) y *Staphylococcus epidermidis* en 54 muestras (41.86%), también se demostró la coexistencia de estas dos bacterias en un 42.59% (23 pacientes).
- No solo el *Propionibacterium acnes* está implicado en el acné inflamatorio, otras bacterias anaerobias fueron aisladas: 3 (4.17%) *Propionibacterium granulosum,* 3 (4.17%) *Propionibacterium acidifaciens,* 1 (1.39%) *Staphylococcus saccharolyticus.*
- Varias especies de *Propionibacterium* fueron aisladas en una misma muestra (15.28%), encontrándose en todas ellas *Propionibacterium acnes* en asociación con otra especie de *Propionibacterium*.
- La resistencia de *P. acnes* fue: clindamicina en un 37.10%, tetraciclina y minociclina en un 3.23%, los antibióticos más utilizados en nuestro medio.
- La resistencia de *S. epidermidis* varió para los diferentes antibióticos, es así que para: eritromicina en el 68.52%, seguida por clindamicina y tetraciclina en el 42.59% y 40.74% respectivamente, mientras que la menor resistencia se registró a oxacilina con el 29.63%.
- A pesar de que la familia de antibióticos más prescrita fue la de las tetraciclinas, la mayor resistencia antimicrobiana observada en nuestro estudio no fue la esperada, según la información recolectada en las Historias Clínicas, ya que se encontró que a pesar de que la familia de antibióticos más prescrita fueron las tetraciclinas 77.52% (100 pacientes), la mayor resistencia de *P. acnes* fue a las lincosamidas

(clindamicina) en un 37.10% (23 muestras) y de *S. epidermidis* fue a los macrólidos (eritromicina) en un 68.52% (37 muestras).

- Concluimos que tanto *P. acnes* y *S. epidermidis* se encuentran implicados en el acné inflamatorio al haberse aislado en el presente estudio en mayores porcentajes que las otras especies.
- Los factores predisponentes que tuvieron asociación significativa para el desarrollo de la resistencia bacteriana fueron: más de dos tratamientos, tipo de antibiótico prescrito y su forma de administración como fue monoterapia en presentación oral así como el no uso de otros tratamientos (peróxido de benzoilo y adapaleno).

1.2. FORTALEZAS DEL ESTUDIO.

- Al comparar la muestra, la mayoría realiza el estudio con menos de 100 pacientes, este estudio se realizó en 129 pacientes. S hasta nuestro conocimiento no hay estudios en el Ecuador sobre susceptibilidad antimicrobiana de *Propionibacterium acnes* y *Staphylococcus epidermidis* en acné.
- El proponer variables clínicas que sugieran sospecha de la resistencia antimicrobiana, hace que el estudio sea más solícito y no solamente concretarse en la prevalencia, sino también poder contribuir información para futuros estudios.
- Utilizar los recursos que ofrecen los laboratorios del país sí se pudo utilizar la técnica MALDI-TOF (Guayaquil) única en el país, así se pudo contar con la técnica de MALDI-TOF y equipos automatizados como VITEK2 para la identificación de especies bacterianas, logrando determinar que están implicados tres especies de *Propionibacterium*.
- Lograr establecer un algoritmo de diagnóstico y tratamiento del acné y socializarlo para unificar su manejo.
- Conocer los patrones de resistencia en el país de los agentes implicados en el acné.

1.3. LIMITACIONES.

- La falta de información completa y clara en la revisión de historias clínicas hizo que fuese su interpretación limitada y la omisión de ciertas variables al no tener una buena fuente de información.
- Pese a la aceptación de la realización de nuestra tesis en el Hospital Enrique Garcés hubo varias limitaciones al momento de la toma de muestra debido a la falta de un espacio físico y de conocimiento de nuestra tesis por lo que la apertura necesaria fue difícil.

- Los pacientes que intervinieron en el estudio al tener un nivel promedio socioeconómico y cultural son bajos condujo a que el entendimiento del proyecto para lograr su participación sea difícil y requirió más tiempo del esperado para que el pacientes logre una correcta comprensión.
- Un factor predisponente para el incremento de la resistencia bacteriana encontrado fue la falta de un subministro constante de medicamentos por parte de la farmacia del hospital, lo cual conllevo a cambios repetitivos de tratamiento y su adecuada adherencia.
- Al tratarse de un Hospital Público la distribución y afluencia de turnos en los servicios son bastante complicadas para lograr un seguimiento. Esto hace que la duración del tratamiento sea generalmente menor al esperado para la obtención de un buen resultado.
- No hay seguimiento por el mismo dermatólogo pues en cada turno solicitado interviene uno diferente, lo que ocasiona que el paciente se vea sometido a diversos criterios o conocimientos por parte del prescriptor.
- La dificultad de encontrar en nuestro medio un laboratorio que realice técnicas para anaerobios.
- Debido a las regulaciones del ARZO no todos los reactivos Durante el periodo de realización de la tesis nos vimos afectadas hubo dificultades para obtener los reactivos necesarios (no contaban con el registro sanitario) motivo por el cual las pruebas de sensibilidad se hicieron por el método de Kirby Bauer y no por CMI.

1.4. RECOMENDACIONES.

- No usar antibióticos en monoterapia (monoterapia en acné significa usar un antibiótico sin asociarlo a un queratolítico o a un retinoide).
- Los pacientes con acné vulgaris deben ser educados sobre la importancia de la duración y cumplimiento de la terapia seleccionada; así como de la no automedicación; esto debería ser realizado en los centros salud como nivel de atención primaria e incluso en los hospitales de tercer nivel donde esta patología se atiende con menor frecuencia.
- Los médicos deben tener un conocimiento amplio y actualizado del acné, para poder brindar un tratamiento acertado y óptimo, individualizando el tipo de pacientes.
- Recomendamos el manejo de Historias Clínicas virtuales, para evitar la pérdida de su información, como deterioro físico, sin embargo por el tiempo que llevaría esta implementación en los hospitales públicos, hemos planteado una herramienta útil para un buen manejo de acné (Anexo 10). Es importante señalar que la presencia de la computadora en la consulta no deteriore la relación médico paciente.
- Consideramos al realizar una revisión bibliográfica exhaustiva la fomentación del lavado de manos en los 5 momentos en los cuales la OMS recomienda para la evitar diseminación de cepas resistentes que pueden colonizar la piel en ausencia de una presión selectiva o que esta presión selectiva se extienda a los contactos.
- No existen estudios en el Ecuador sobre la susceptibilidad antimicrobiana de las bacterias implicadas en el acné, por lo que la realización de nuevos estudios como este en nuestra población, es de gran importancia como punto de partida para modificar estrategias de tratamiento que llevara a mejores resultados en el tratamiento del acné y a su vez implementar protocolos para un uso nacional.

- Sugerimos la realización de nuevos estudios con respecto a factores relacionados con la resistencia microbiana para añadir nuevas recomendaciones fáciles de implementar en nuestro sistema de salud.
- Facilitar y agilitar por parte de las autoridades nacionales el ingreso al país de reactivos, equipos y materiales de laboratorio de microbiología a través de regulaciones menos tediosas tanto de los organismos reguladores como de las aduanas.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ataseven A, Ugur Bilgin A. Effects of Isotretinoin n the Platelet Counts and the Mean Platelet Volume in Patients with Acne Vulgaris. The Scientific World Journal 2014; 1-4.
2. Collier CN, Harper JC, Cafardi JA, Cantrell WC, Wang W, Foster KW, Elewski BE. The prevalence of acne in adults 20 years and older. Journal of the American Academy of Dermatology 2008 Jan ; 58 (1):56-59.
3. Oprica C, Zouboulis C, Katsambas A, Kligman A. Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea. Springer 2014; 459-464.
4. Kaminsky A. Acné : un enfoque global. Colegio Ibero-Latinoamericano de Dermatología, Buenos aires; 2007.
5. Tanghetti E. The Role of Inflammation in the Pathology of Acne. The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology. 2013 Sep; 6(9): 27-35.
6. Humphrey S. Antibiotic Resistance in Acne Treatment. Skin Therapy Letter. 2012 Oct; 17(9): 1-3.
7. Ross JL. Antibiotic resistant acne: lessons from Europe. Br J Dermatol. 2003 Mar; 148 (3): 467-78.
8. James W. Acne. The New England Journal of Medicine. 2005 Oct 6; 352: 1463-72.
9. Galván Perez J. Resistencia antibiótica del Propionibacterium acnes en pacientes tratados por acné vulgar en Málaga. Actas Dermosifiliogr. 2002; 93: 271-5.
10. Oprica C. Characterization of antibiotic-resistant Propionibacterium acnes from acne vulgaris and other diseases. Stockholm, Karolinska Institutet: 2006.

11. Santofinio M. Prevalencia de acné en la poblacional de 12 a 21 años de la ciudad de Quito (Tesis de grado). Quito: Instito Superior de Posgrado, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador 2003.

12. Gidwani A. Carrier-Based Drug Delivery System for Treatment of Acne. The Scientific World Journal. 2014; 1-14.

13. Hughes B, Morris C, Cunliffe W, Leigh I. Keratin expression in pilosebaceous epithelia in truncal skin of acne patients. British Journal of Dermatology. 1996 March; 134 (2): 247-56.

14. Nast A, Dréno B, Bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay A. Ganceviciene, R, Haedersdal M, Layton A, López - Estebaranz J, Ochsendorf F, Oprica C, Rosumeck S, Rzany B, Sammain A, Simonart T, Veien N, Zivkovic M, Zouboulis C, Gollnick H. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2012 February;126: 1-29.

15. Jappe U. Pathological mechanisms of acne with special emphasis on Propionibacterium acnes and related therapy. Acta Derm Venereol. 2003; 83: 241-48

16. Perry A, Lambert P. Propionibacterium acnes: infection beyond the skin. Expert Review of Anti infective Therapy. 2011 Dec; 9(12) : 1149-56.

17. Thielitz G. Topical retinoids in acne vulgaris: update on efficacy and safety. American Journal of Clinic Dermatology. 2008;9(6):369-81.

18. Braconi D, Bernardini G, Santucci A. Post - genomics and Skin Inflamation. Mediators of Inflamation. 2010; 1-12.

19. Mc Dowell A, Patrik S. Propionibacterium acnes in Human Health and Disease. BioMed Research International. 2013; 1-3.

20. Beylot C, Auffret N, Claudel JP, Leccia MT, Del Giudice P, Dreno B. Propionibacterium acnes: an update on its role in the pathogenesis of acne. European Academy of Dermatology and Venereology. 2013 Mar; 28(3): 271-8.
21. Brooks G, Carroll K. Sección III Bacteriología. In: Brooks G, Carroll K, Butel J, Morse S, Mietzner T. Microbiología Médica. 25 ed. México D.F. Ms Graw Hill. 2011.
22. Ebrahimzamendek N, Bastarahang S, Abbasi N, Sheikhi G, Farhadbakhtiarian S, Arezi P, Hosseini M, Zaeemi S, Jokar Z, Ganji S. Clinical characteristics of Staphylococcus epidermidis: a systematic review. GMS Hygiene and Infection Control. 2014; 9(3): 1-10.
23. Fabbrocini G, Annuziata M.C, D'Arco V, De Vita V, Lodi G, Mauriello M.C., Pastore F, Monfrecola G. Acne Scars: Pathogenesis, Classification and Treatment. Dermatology Research and Practice. 2010 Oct 14.
24. Jacob CI, Dover JS, Kaminer MS. Acne scarring: a classification system and review of treatment options. J Am Acad Dermatol. 2001; 45(1):109.
25. Rivera AE. Acne scarring: a review and current treatment modalities. J Am Acad Dermatol. 2008 Oct; 59(4):659-76.
26. Papageorgiou P, Katsambas A, Chu A. Phototherapy with blue (415 nm) and red (660 nm) light in the treatment of acne vulgaris. Br J Dermatol. 2000; 142: 973-8.
27. Gollnick H., Cunliffe W, Berson D, Dreno B, Finlay A., Leyden J.J. et al, Management of acne: a report from Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. J Am Acad Dermatol. 2003 Jul; 49 (1): S1–37.
28. Draelos ZD, Dover A. Cosmeceuticals. 3rd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008.

29. Draelos ZD. Cosmetic therapy. In: Comprehensive Dermatologic Drug Therapy, 2nd ed, Wolverton SE. Elsevier Inc, 2007; 761.

30. Subramanyan K. Role of mild cleansing in the management of sensitive skin. Dermatol Ther. 2004; 17: 26-34.

31. Lehmann HP, Robinson KA, Andrews JS, Holloway V, Goodman SN. Acne therapy: a methodologic review. J Am Acad Dermatol. 2002; 47(2):231.

32. Merk, L. Farmacología Dermatológica. In G. Gilman, Las bases farmacológicas de la Terapeútica. . Mc Graw Hill Interntional, México D.F. 2006; 1683-87.

33. Chambers, H. Antibióticos β lactámicos y otros inhibidores de la síntesis de la pared celular. Farmacología básica y clínica. 9na edición. Editorial El Manual Moderno. 2005,731-748.

34. AMber Vyas A.Carrier-Based Drug Delivery System for Treatment of Acne. The Scientific World Journal. 2014; 1-14.

35. J., P. (2000). Peróxido de Benzoilo. In F. R. Fernández-Vozmediano JM, Acné manejo racional (pp. 361-2). Caracas: Corpográficas.

36. Reza G, Saadatjoo A, Ghaderi F. Evaluating of Life Quality in Patients with Acne Vulgaris Using Generic and Specific Questionnaires. Dermatology Research and Practice. 2013; 1-6.

37. Center of Disease Control and Prevention (CDC). About Antimicrobial Resistance. Retrieved Septiembre 8, 2015, (Cited 2015, Septiembre 20). Available from: http://www.cdc.gov/drugresistance/about.html.

38. Noyon V, Legallou F, Richet H, Dreno B. The resistance of Propionibacterium acnes and Staphylococcus epidermidis to cyclines. The Research and Study Group on Acne. Ann Dermatol Venereol. 1998 Dec;125(12):885-7.

39. Dreno B, Reynaud A, Moyse D, Habert H, Richet H. Erythromycin-resistance of cutaneous bacterial flora in acne. Eur J Dermatol. 2001 Nov-Dec;11(6):549-53

40. Sardana K, Gupta T, Gupta V, Ghunawat S. Antibiotic resistance to Propionibacterium acnes: worldwide scenario, diagnosis and management. Expert Rev Anti Infect. 2015; 1-14.

41. Crawford WW, Crawford IP, Stoughton RB, et al. Laboratory induction and clinical occurrence of combined clindamycin and erythromycin resistance in Corynebacterium acnes . J Invest Dermatol. 1979; 72: 187–90..

42. Ross J, Eady E, Cove J, Jones C, Ratyal A, Miller Y, Vyakrnam S, Cunliffe W. Clinical resistance ti erythromycin and clindamycin in cutaneous propionibctria isolated from acne patients is associated with mutations in 23S rRNA. Antimicrob Agents Chemother. 1997 May; 41(5): 1162-1165.

43. I Aslam, A. Emerging drugs for the treatment of acne. Expert Opin Emerg Drugs. 2015; 91-101.

44. Maffeis L, Veraldi S. Minocycline in the treatment of acne: latest findings. G Ital Dermatol Venereol. 2010 Jun; 145 (3): 425-9.

45. Adawijah J, Priya G, Roshidah B. Oral Antibiotic in Acne Vulgaris: Theraputic Respose Over 5 Years. Malays Fam Physician. 2011; 5(3): 130-133.

46. Lomholt H, Kilian M. Clonality and Anatomic Distribution on the Skin of Antibiotic Resistant and Sensitive Propinobacterium acnes . Acta Derm Venerol. 2014; 534-538.

47. Ross JI, Eady EA, Cove J, Cunliffe WJ. 16S rRNA Mutation Associated with tetracycline Resistance in a Gram- Positive Bacterium. Antimicrob Agents Chemother. 1998 Jul; 42(7): 1702-1705.

48. Javey et al. Resolution of pigmented keratic preipitates following treatment of pseudophatic endophthalmitis caused by Propinobacteriumm acnes. Ophthalmic Surg Lasers Imaging. 2010; 1-3.
49. Simpson R, Grindlay D, Williams H. What's new in acne an analysis of systematic reviews and clinically significant trials published in 2010-11. Clinical and Experimental Dermatology. 2011 Dec; 36(8): 840-844.
50. CLSI Publishes Revised Standard on Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria (M11-A8). Wayne, Pensilvania: Clinical and Laboratory Standards Institute: 2012 Mar.
51. Andriessen A, Lynde CW. Antibiotic resistance: shifting the paradigm in topical acne treatment . J Drugs Dermatol. 2014 Nov; 13(11):1358-64.
52. Dreno B, T. D. Antibiotic stewardship in dermatology: limiting antibiotic use in acne . Eur J Dermatol. 2014 May; 24(3):330-4.
53. Kinney, MA, Yantzer BA, Fleischer AB Jr, Feldman SR. Trends in the treatment of acne vulgaris: are measures being taken to avoid antimicrobial resistance? J Drugs Dermatol. 2010 May; 9(5); 519-24.
54. Chon SY, Don HQ, Mays RM, Singh SM, Gordon RA, Tyring SK. Antibioic overuse and resistance in dermatology. Dermatol Ther. 2012 jan-Feb; 25(1): 55
55. Fattah A, Darwish Y. In vitro antibiotic susceptibility patterns of *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients: an Egyptian university hospital-based study. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.2013; 27, 1546–1551.
56. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Microbiología médica. . 7ª edición. Barcelona: Elsevier Saunders; 2014.

57. Lal A, Cheeptham N. Phenylethyl Alcohol Agar Protocol (Internet). American Society for Microbiology- Microbe Library;2011 Nov 01 (updated 2013 Apr 01). Available from: http://www.microbelibrary.org/library/laboratory-test/3653-phenylethyl-alcohol-agar-protocol.
58. Shields P, Tsang AY. Mannitol Salt Agar Plates Protocols (Internet). American Society for Microbiology-Microbe Library; 2006 Oct 09 (updated 2013 Jul 22). Available from: http://www.microbelibrary.org/library/laboratory-test/3034-mannitol-salt-agar-plates-protocols.
59. Gonzalez R, Welsh O, Ocampo J et al. In vitro antimicrobial susceptibility of Propionibacterium acnes isolated from acne patients in northern Mexico. Int J Dermatol 2010; 49: 1003–1007.
60. Rodríguez-Cavallini E, Vargas-Dengo P. Bacterial etiology and antibiotic susceptibility in patients with acné. Rev Biomed 2004; 15:101-6.
61. Schafer F, Fich F, Lam M, et al. Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of *Propionibacterium acnes* isolated from patients with acne. Int J Dermatol 2013; 52(4): 418-25.
62. Luk NM, Hui M, Lee HC et al. Antibiotic-resistant Propionibacterium acnes among acne patients in a regional skin centre in Hong Kong. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011
63. Zandi S, Vares B, Abdollahi H. Determination of microbial agents of acne vulgaris and Propionibacterium acnes antibiotic resistance in patients referred to dermatology clinics in Kerman, Iran. Jundishapur J Microbiol 2011; 4: 17–22.
64. Tan HH, Tan AWH, Barkham T. Community-based study of acne vulgaris in adolescents in Singapore. Br J Dermatol 2007; 157: 547–551.

65. Nishijima S, Kurokawa I, Katoh N, Watanabe K. The Bacteriology of Acne Vulgaris and Antimicrobial Susceptibility of Propionibacterium acnes and Staphylococcus epidermidis Isolated from Acne Lesions. The Journal of Dermatology. 2000; 27: 318-323.
66. Moon SH, Roh HS, Kim YH, et al. Antibiotic resistance of microbial strains isolated from Korean acne patients. J Dermatol 2012; 39(10): 833-7.
67. Dumont-Wallon G, Moyse D, Blouin E et al. Bacterial resistance in French acne patients. Int J Dermatol 2010; 49: 283–288.
68. Ross JI, Snelling AM, Carnegie E et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. Br J Dermatol 2003; 148: 467–478.
69. Toyne H, Webber C, Collignon P, et al. *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) resistance and antibiotic use in patients attending Australian general practice. Australas J Dermatol 2012; 53(2): 106-11.
70. Álvarez-Chávez AE, Brito-Luna CP. Evaluación de las creencias y percepciones que tienen los pacientes con acné en el Centro de la Piel (CEPI), en un periodo comprendido entre diciembre 2011 a marzo 2012 (Tesis de grado). Quito: Instituto de Pregrado, Facultad de Ciencias Médicas, Pontificia Universidad Católica del Ecuador 2012.
71. Nast A, Drèno B, bettoli V, Degitz K, Erdmann R, Finlay A, Ganceviciene R, Haerdersdal M, Layton A, López-Estebaranz JL, Ochsendorf F, Oprica C, Rosumeck S, Rzany B, Smmain A, Simonart T, Veien NK, Zivkovic MV, Zouboulis CC, Gollnick H. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2012; 26(1): 1-29. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04374.x.

72. Graber E. Treatment of acne vulgaris. UpToDate (Internet). 2015 Sep (cited Oct 18); Available from: http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acne-vulgaris?source=search_result&search=acne+vulgaris&selectedTitle=1~150.
73. Solórzano S, Contreras G, Pérez C. Aspectos epidemiológicos y percepciones del acné vulgar en escolares de secundaria del Cono Sur de Lima- Perú. Folia Dermatológica Peruana 2005; 16(3): 113-118.
74. Mendoza N, Hernández PO, Tyring SK, Haits K, Motta A. Antimicrobial susceptibility of Propinobacterium acnes isolates from acne patients in Colombia. International Journal of Dermatology. 2013 Jun; 52(6): 688-692.
75. Holland, K.T, Cunliffe, W, Eady, E. Intergeneric and Intrageneric inhibition between strains of Propionibcterium acnes and Micrococcaceae, particularly Staphylococcus epidermidis, isolated from normal skin and acne lesions. J. Med. Microbiol. 1978 June 18; 12: 71-82.
76. Jahns AC, Oprica C, Vassilaki I, Golovleva I, Palmer RH, Alexeyev OA. Simultaneous visualization of *Propionibacterium acnes* and *Propionibacterium granulosum* with immunofluorescence and fluorescence in situ hybridization. Anaerobe. 2013 Oct; 23:48-54.
77. Higaki S, Kitagawa T, Morohashi M, Yamagishi T. Minocycline effectivey reduces acid producted by *Propionibacterium granulosum* J Dermatology. 2002 Jan; 29(1):20-2.
78. Sikora A, Koziol-Montewka M, Boqut A. The characteristics of Gram-positive bacteria from skin lesions observed in ambulatory patients and the assessment of their susceptibility to antimicrobial drugs. Przegląd lekarski. 2011; 68(4): 196-201.

79. Obata, J, Takeshita, T, Shibata, Y, Yamanaka, W, Unemori, M, Akamine, A, Yamashita, Y. Identification of the Microbiota in Carious Dentin Lesions Using 16S rRNA Gene Sequencing. PLoS One. 2014 Aug; 9(8): e103712. 10.1371/journal.pone.0103712.

80. Lemriss, H, Simoes, M, Lemriss, S, Butin, M, Ibrahimi, A, El Kabbaj, S, Rasigade, JP, Lurent, F. Non-contiguous finished genome sequence of Staphylococcus capitis CR01 (pulsetype NRCS-A). Stand Genomic Sci. 2014 Jun 15; 9(3): 1118-1127. doi: 10.4056/sigs.5491045.

81. Gutiérrez-Mañero, FJ, Ramos-Solano, B, Probanza, A, Mehouachi, J, Tadeo, FR, Talon, M. The plant-growth-promoting rhizobacteria Bacillus pumilus and Bacillus licheniformis produce high amounts of physiologically active gibberellins. Physiologia Plantarum. 2001 Feb; 111(2): 206-211.

82. Khan MM, Faiz A, Ashshi AM. Clinically significant Coagulase Negative Staphylococci and their antibiotic resistance pattern in a tertiary care hospital. 2014 Oct 6; 64(10): 1171-4.

83. Vitali L, Petrelli D, Lamikanra A, Prenna M, Akinkunmi EO. Diversity of antibiotic resistance genes and staphylococcal cassettechromosome mec elements in faecal isolates of coagulase-egativestaphylococci from Nigeria. BioMedCentral Microbiology. 2014 Ap 26; 14: 106. doi: 10.1186/1471-2180-14-106.

84. Abidi, SH, Ahmed, K, Sherwani, SK, Kazmi, SU. Synergy between antibiotics and natural agents results in increased antimicrobial activity against Staphylococcus epidermidis. The Journal of Infection in Developing Countries. 2015 Sep 27; 9(9): 925-9. doi: 10.3855/jidc.5164.

85. Xu Z, Mkrtchyan HV, Cutler RR. Antibiotic resistance and mecA characterization of coagulase-negative staphylococci isolated from three hotels in London, UK. Front Microbiol. 2015 Sep 9; 6:947. doi: 10.3389/fmicb.2015.00947.

86. Noyon V, Legallou F, Richet H, Dreno B. The resistance of *Propionibacterium acnes* and *Staphylococcus epidermidis* to cyclines. The Research and Study Group on Acne. Ann Dermatol Venereol. 1998 Dec; 125 (12): 885-7.

8. FIGURAS.

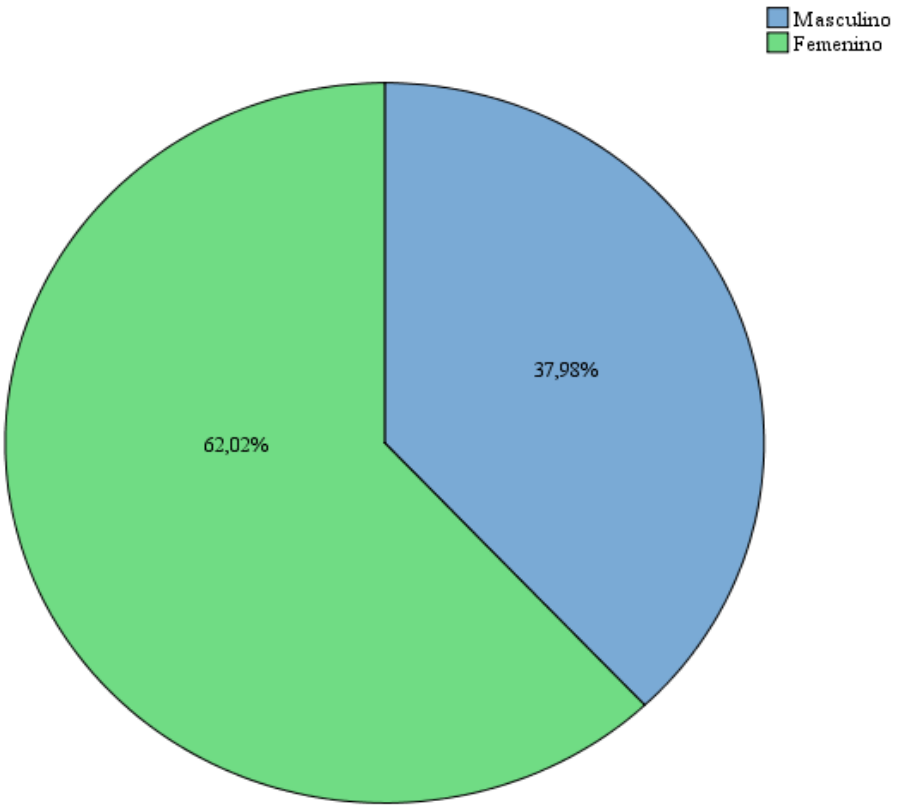


Figura 4. Factores demográficos: sexo.

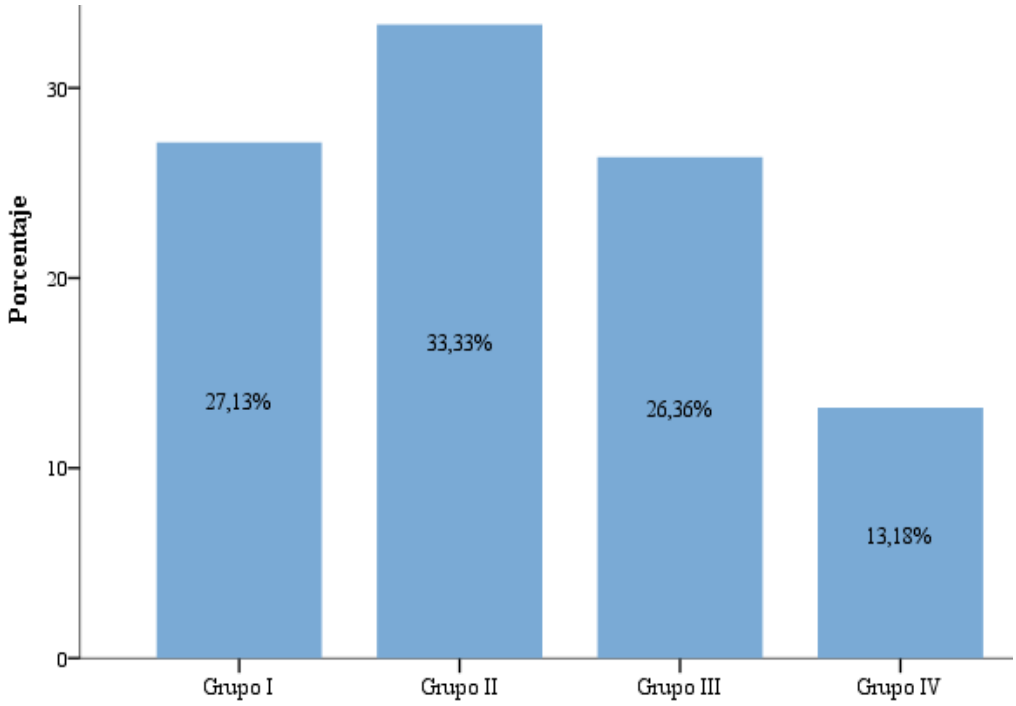


Figura 5. Factores demográficos: grupo etario.

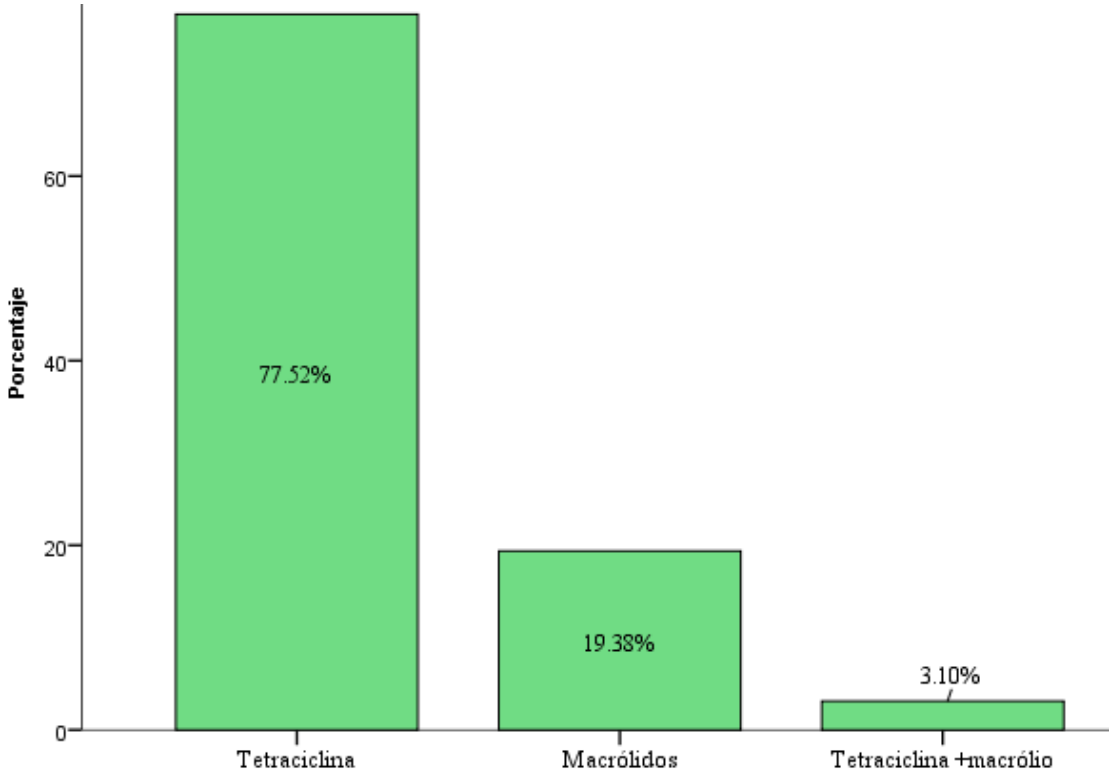


Figura 6. Familia de antibióticos prescrito.

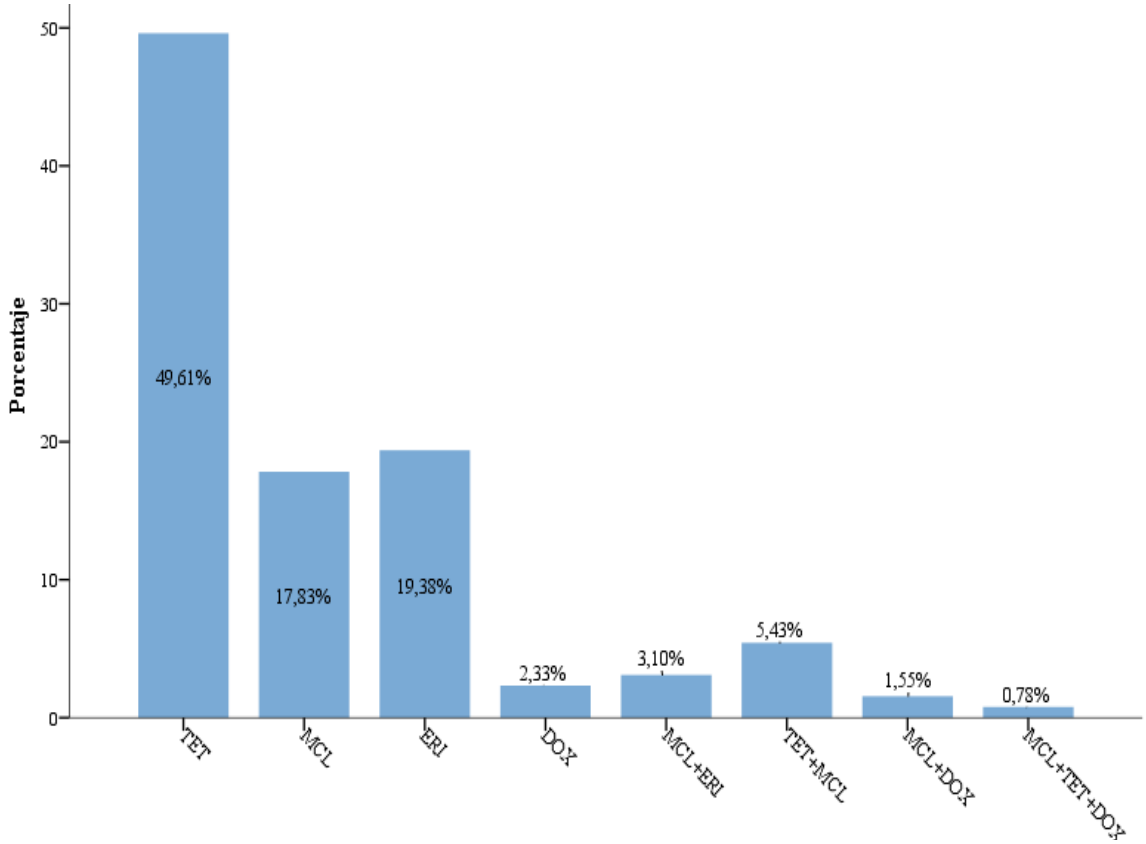


Figura 7. Tratamiento antibiótico prescrito a los pacientes.
(TET: tetraciclina, MCL: minociclina, ERI: eritromicina, DOX: doxiciclina)

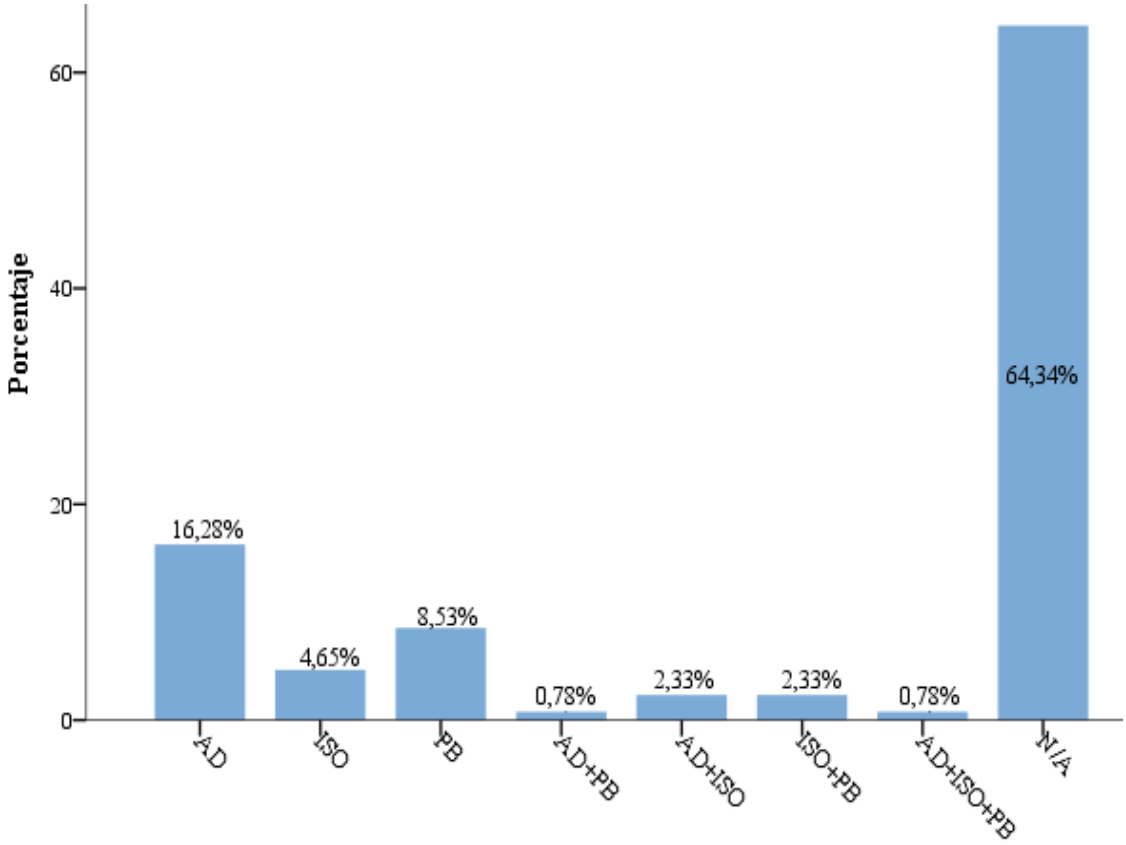


Figura 8. Otros tipos de tratamientos prescritos.
(AD: Adapaleno, ISO: Isotretinoína, PB: Peróxido de Benzoilo, N/A: no aplica)

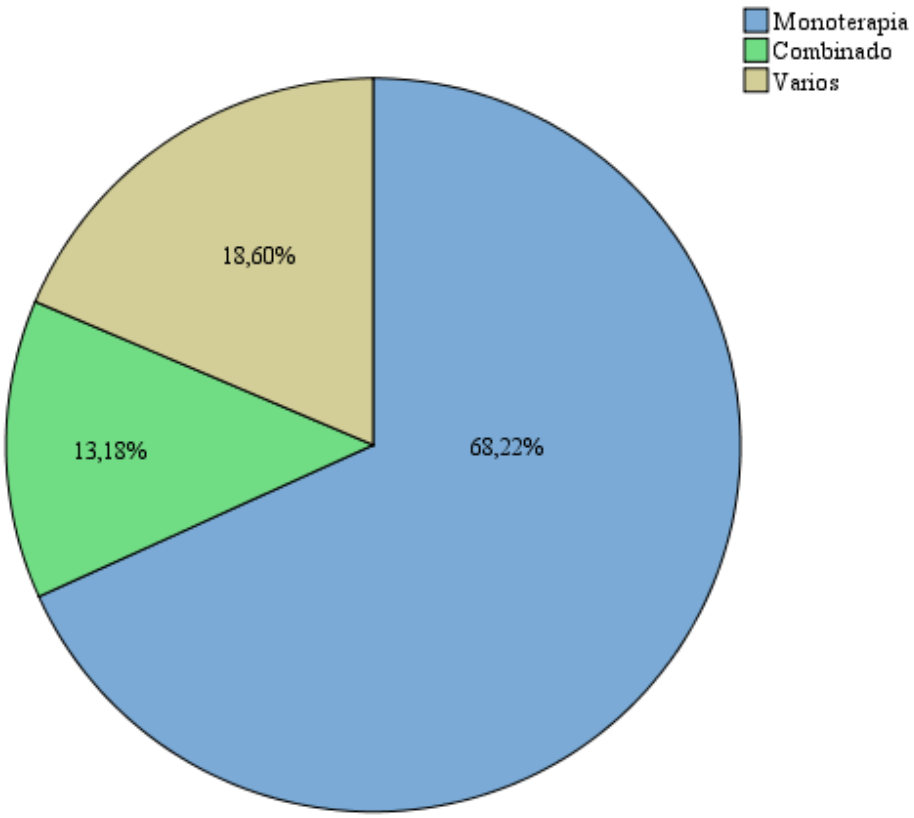


Figura 9. Tipo de esquema prescrito al paciente.

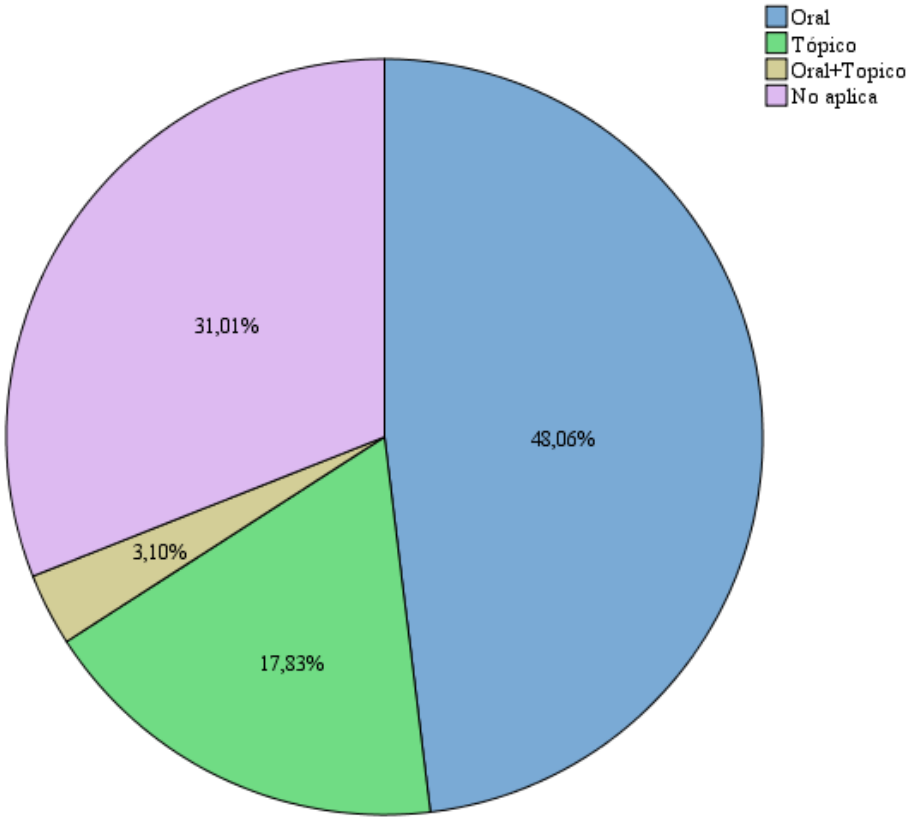


Figura 10. Tipo de monoterapia prescrita.

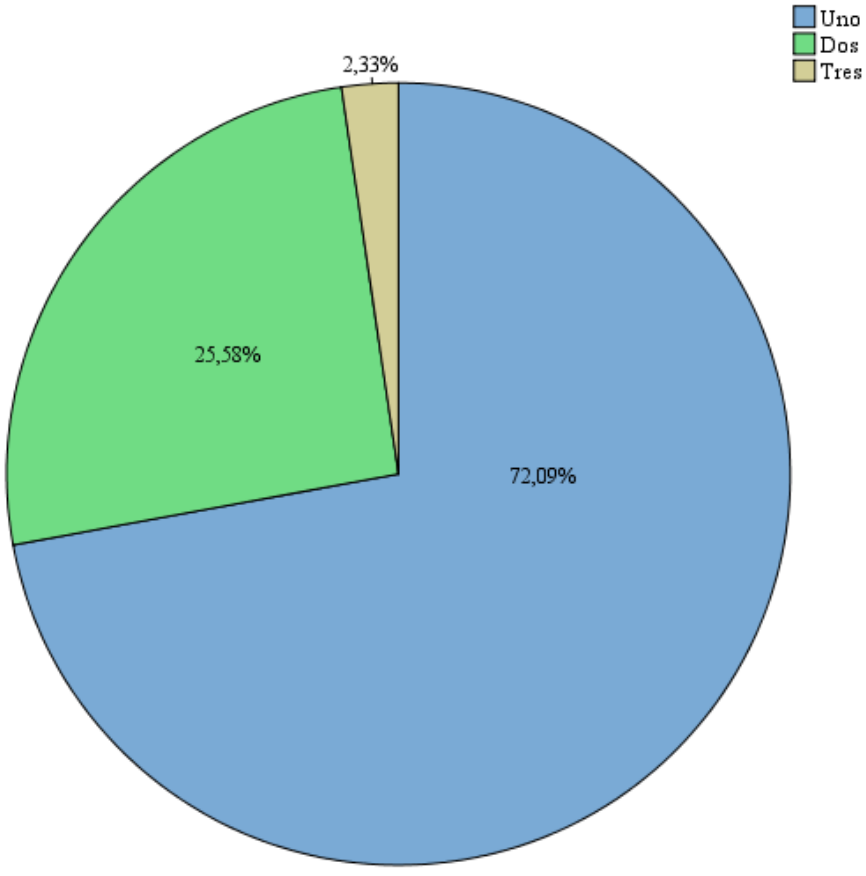


Figura 11. Número de tratamientos prescritos.

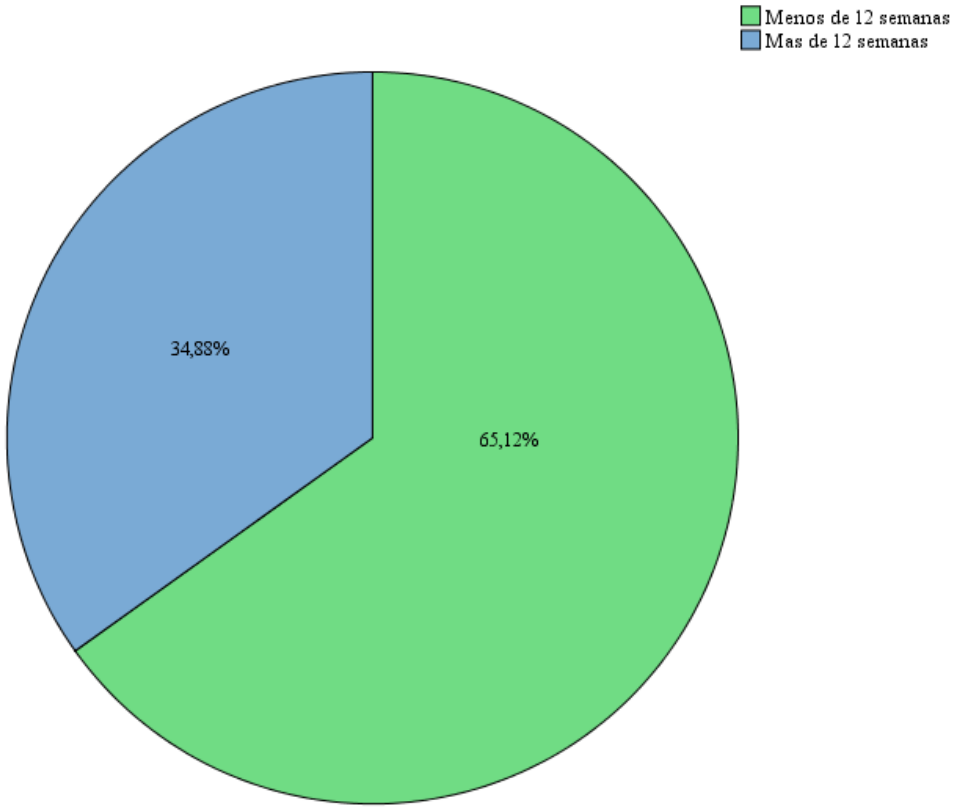


Figura 12. Duración de tratamiento antibiótico.

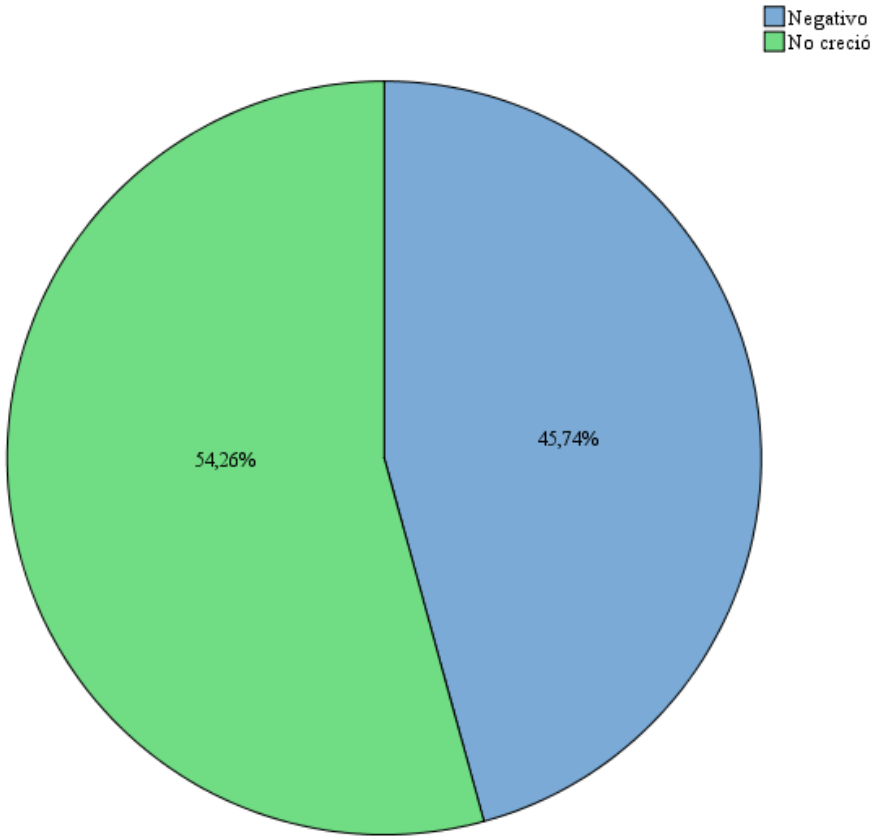


Figura 13. Crecimiento microbiano en cultivo manitol en busca de *Staphylococcus epidermidis*

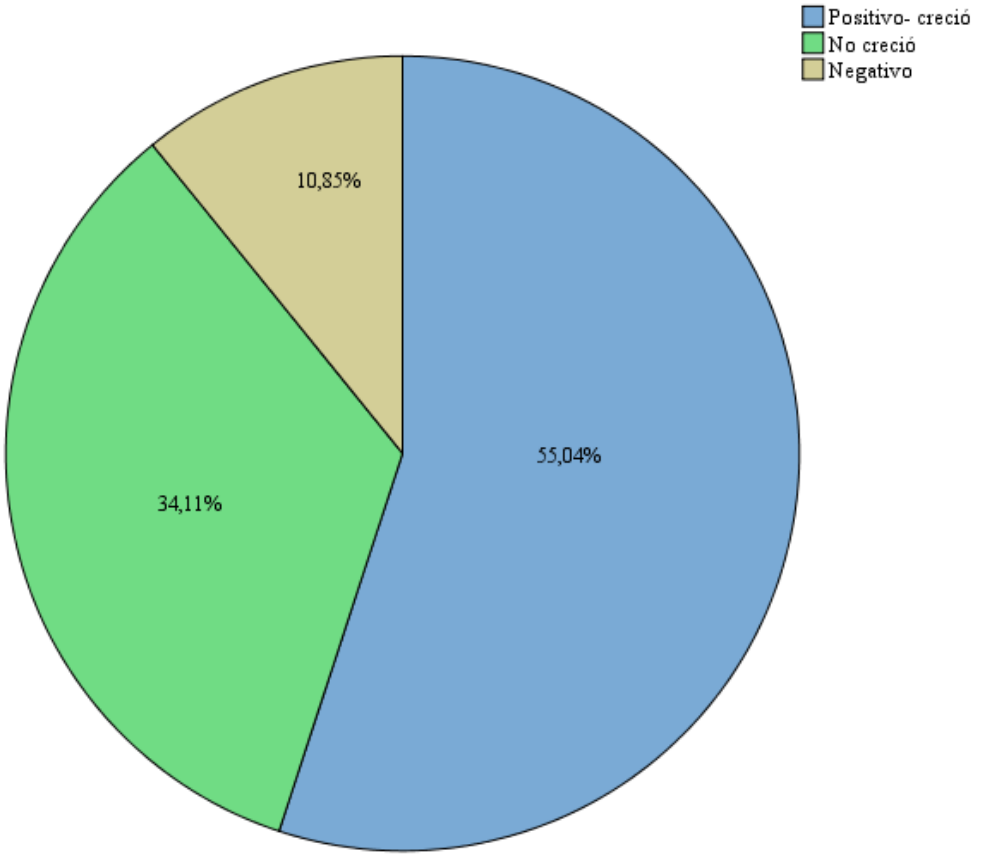


Figura 14. Crecimiento microbiano en cultivo PEA en busca de *Propionibacterium acnes.*

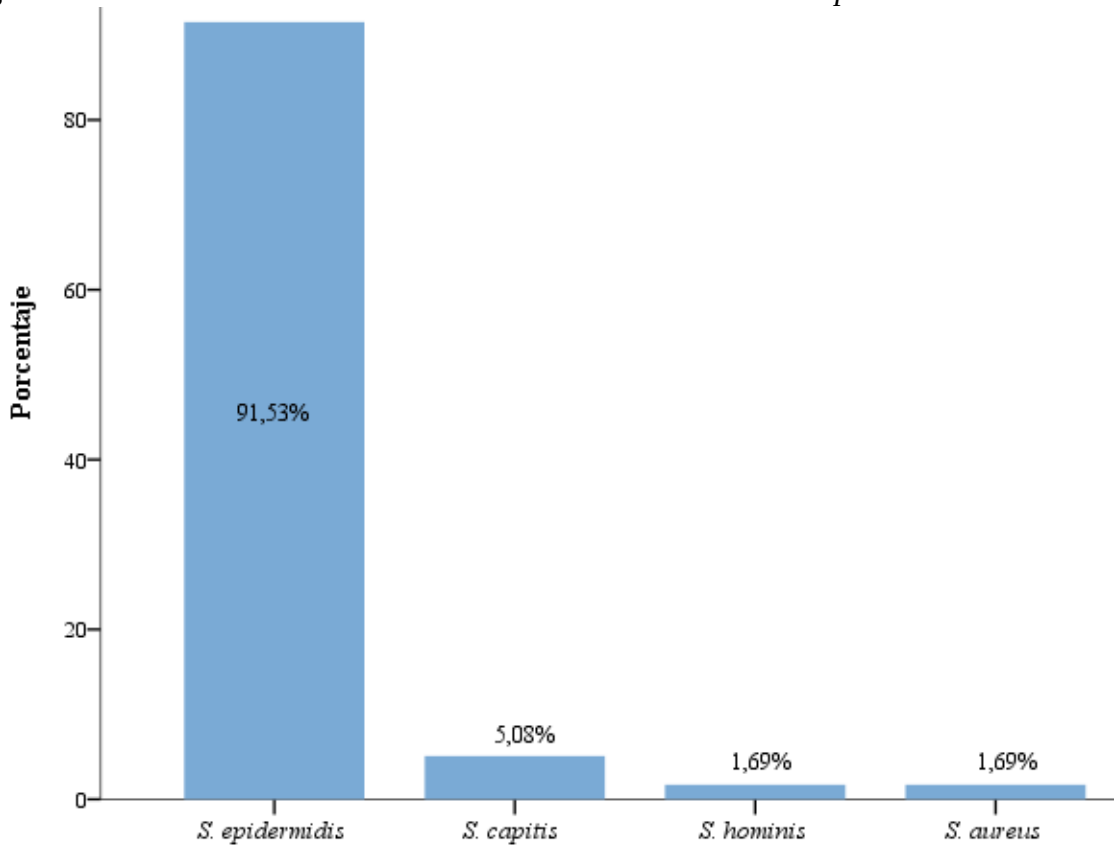


Figura 15. Identificación por MALDI-TOF de cepas del cultivo manitol salado.

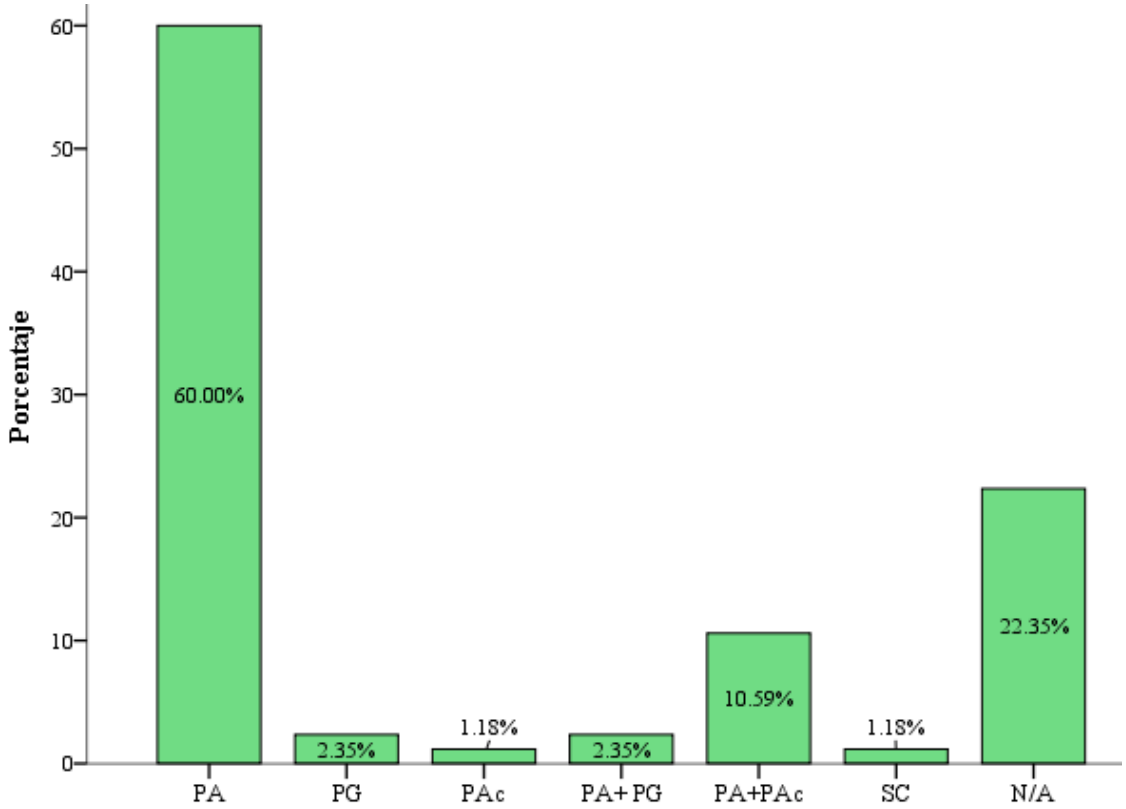


Figura 16. Identificación por medio de la técnica de MALDI-TOF de los cultivos PEA (feniletilalcohol). (PA: *Propinobacterium acnes*, PG: *Propinobacterium granulosum*, PAc: *Propinobacterium acidifaciens*, SC: *Staphylococcus capitis*, N/A: no aplica)

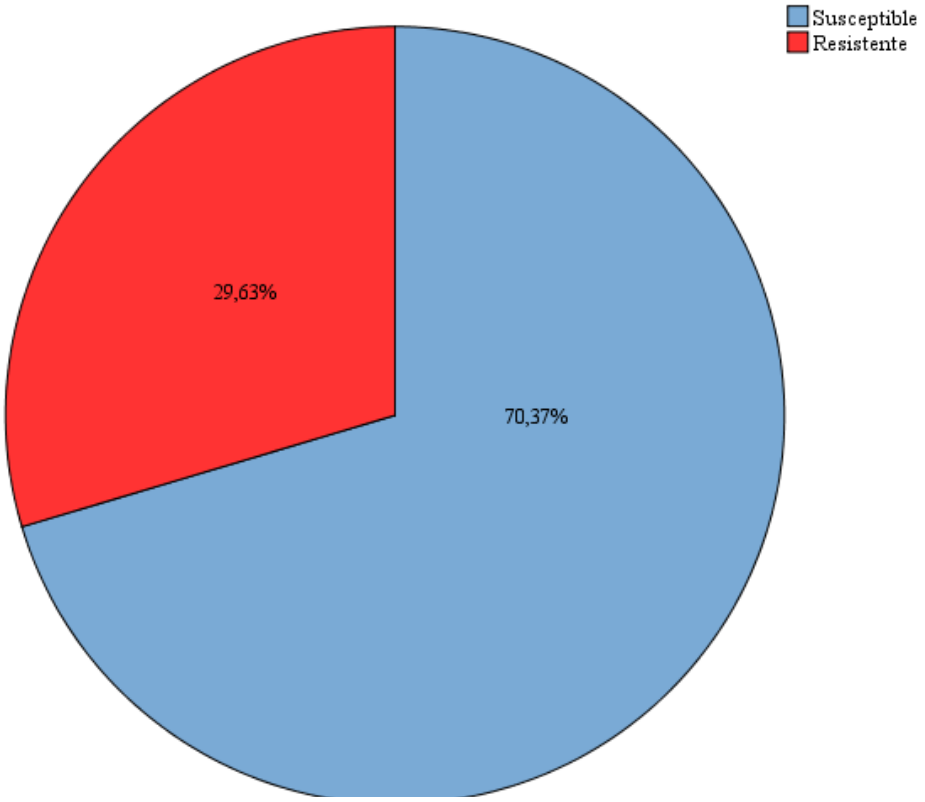


Figura 17. Susceptibilidad antimicrobiana a oxacilina de *Staphylococcus epidermidis.*

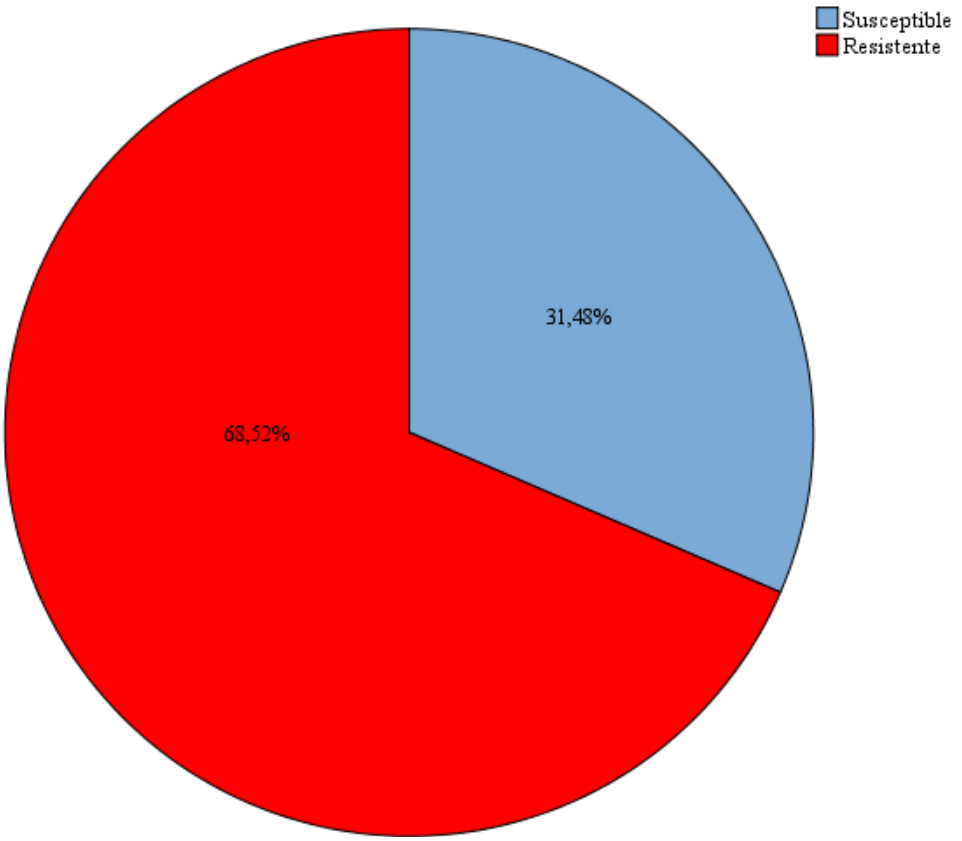


Figura 18. Susceptibilidad antimicrobiana a eritromicina de *Staphylococcus epidermidis.*

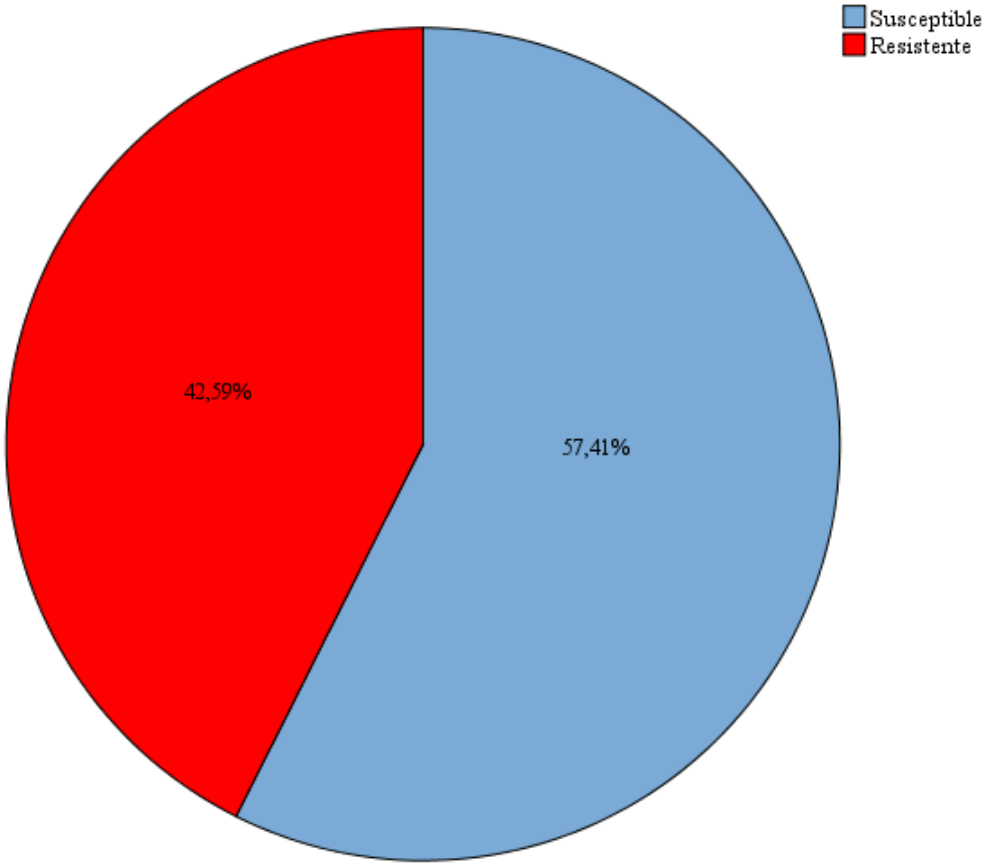


Figura 19. Susceptibilidad antimicrobiana a clindamicina de *Staphylococcus epidermidis.*

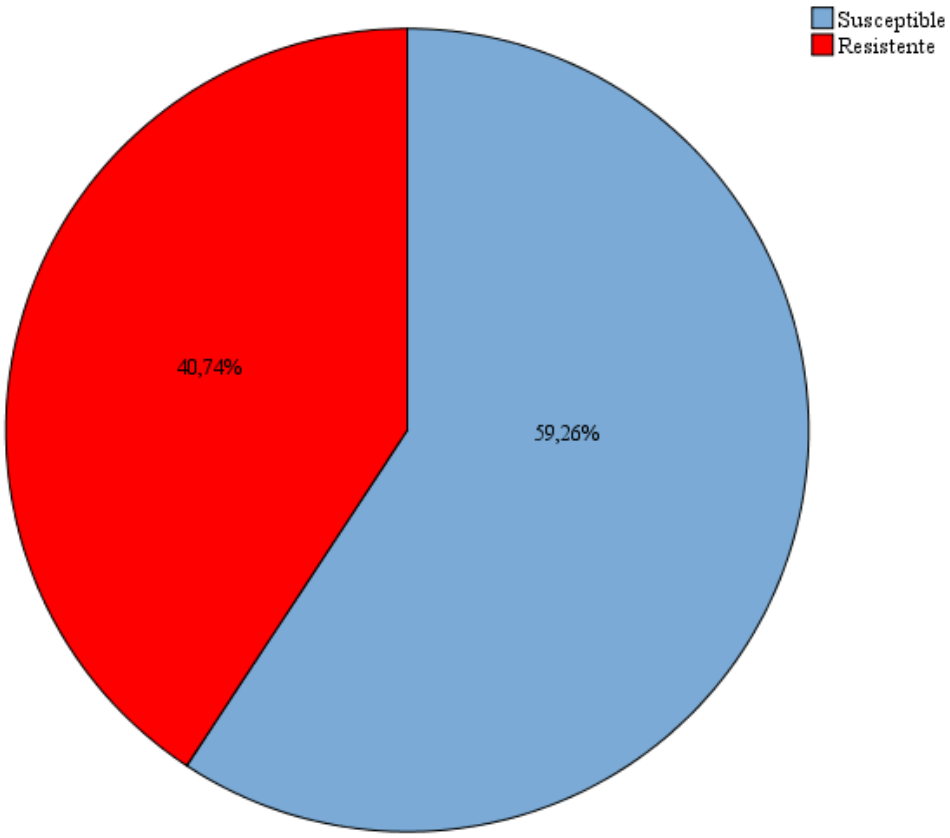


Figura 20. Susceptibilidad antimicrobiana a tetraciclina de *Staphylococcus epidermidis.*

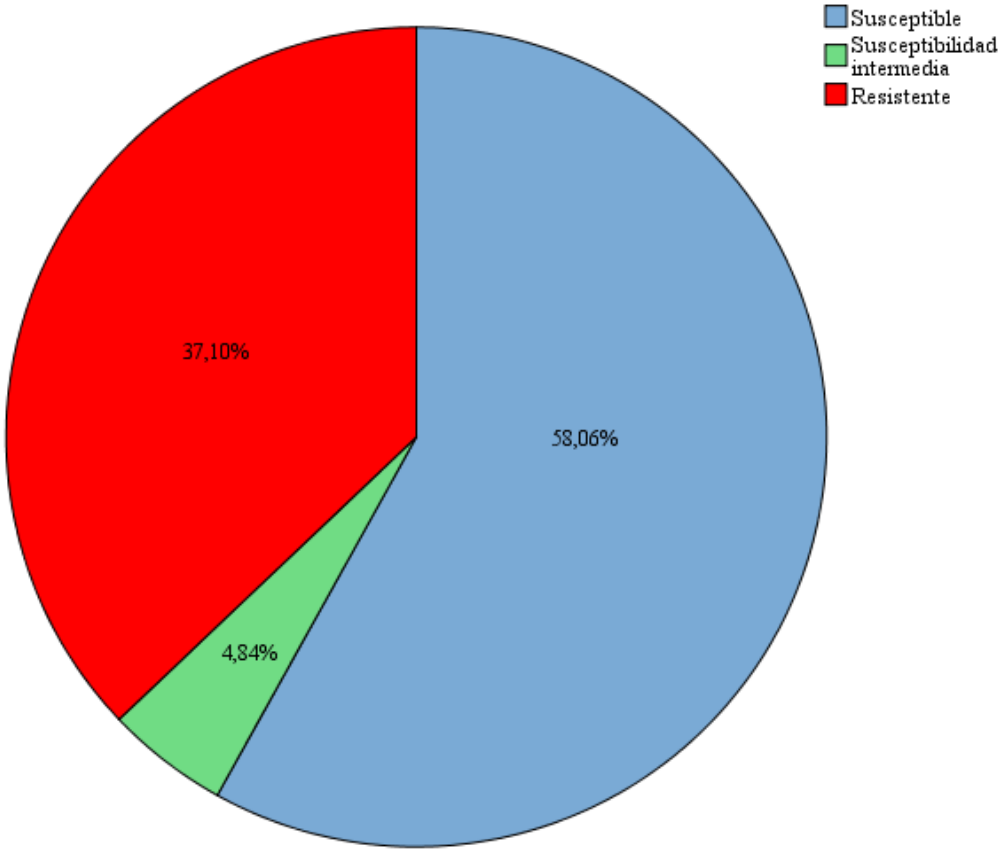


Figura 21. Susceptibilidad antimicrobiana a clindamicina de *Propionibacterium acnes.*

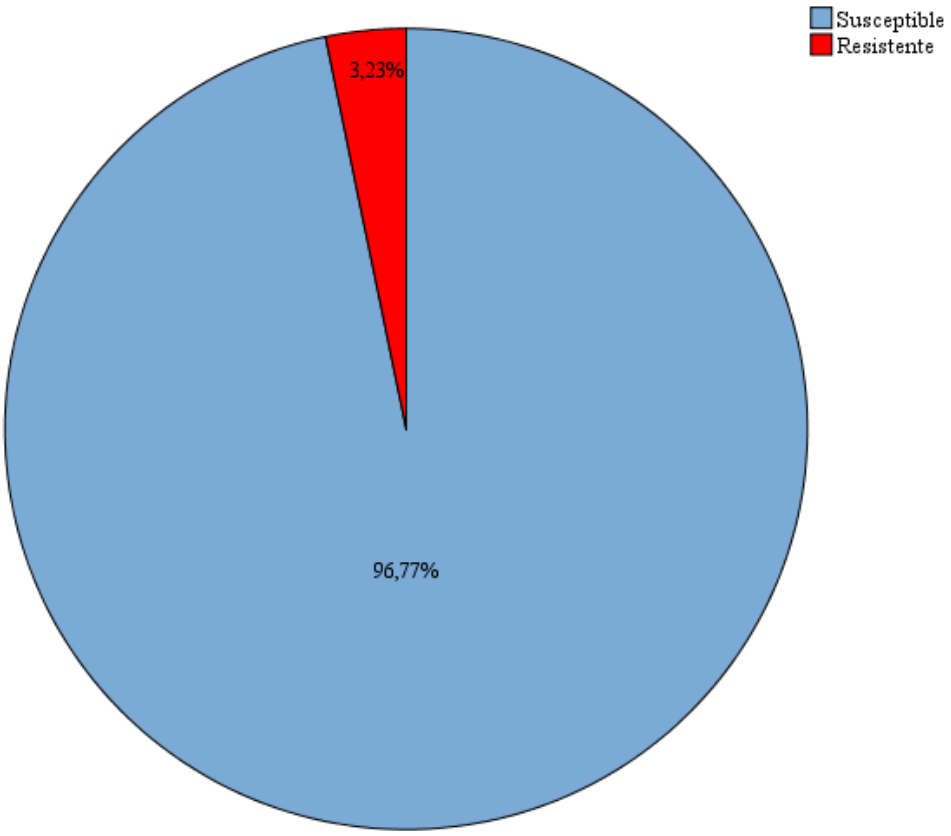


Figura 22. Susceptibilidad antimicrobiana a tetraciclina de *Propionibacterium acnes*.

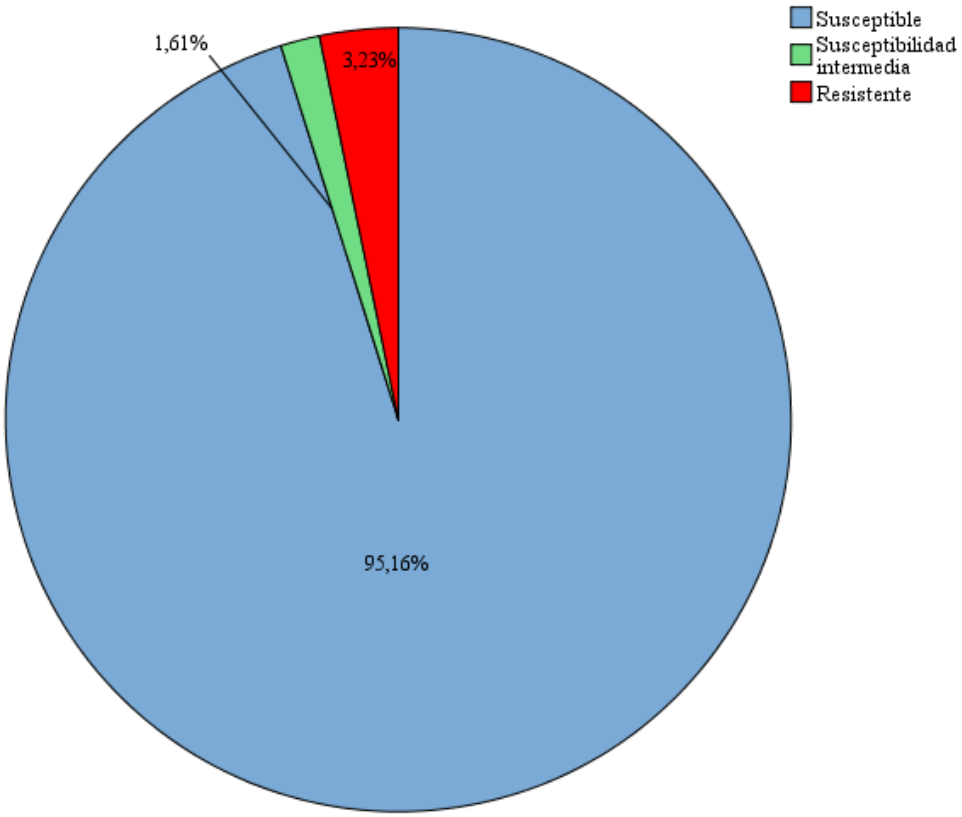


Figura 23. Susceptibilidad antimicrobiana a minociclina de *Propionibacterium acnes*.

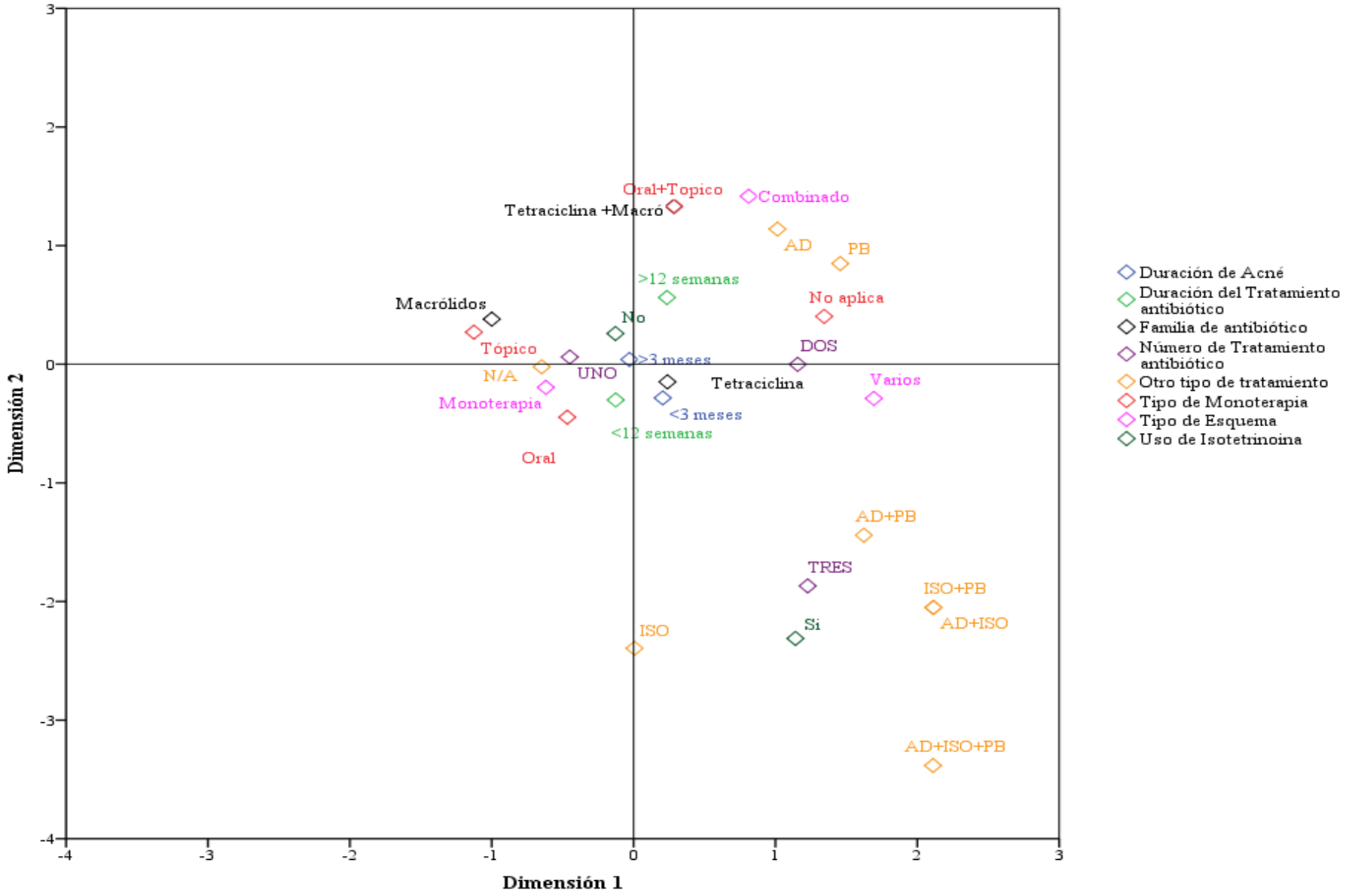


Figura 24. Análisis de Correspondencia Múltiple (MCA) de las variables obtenidas desde la revisión de historias clínicas.

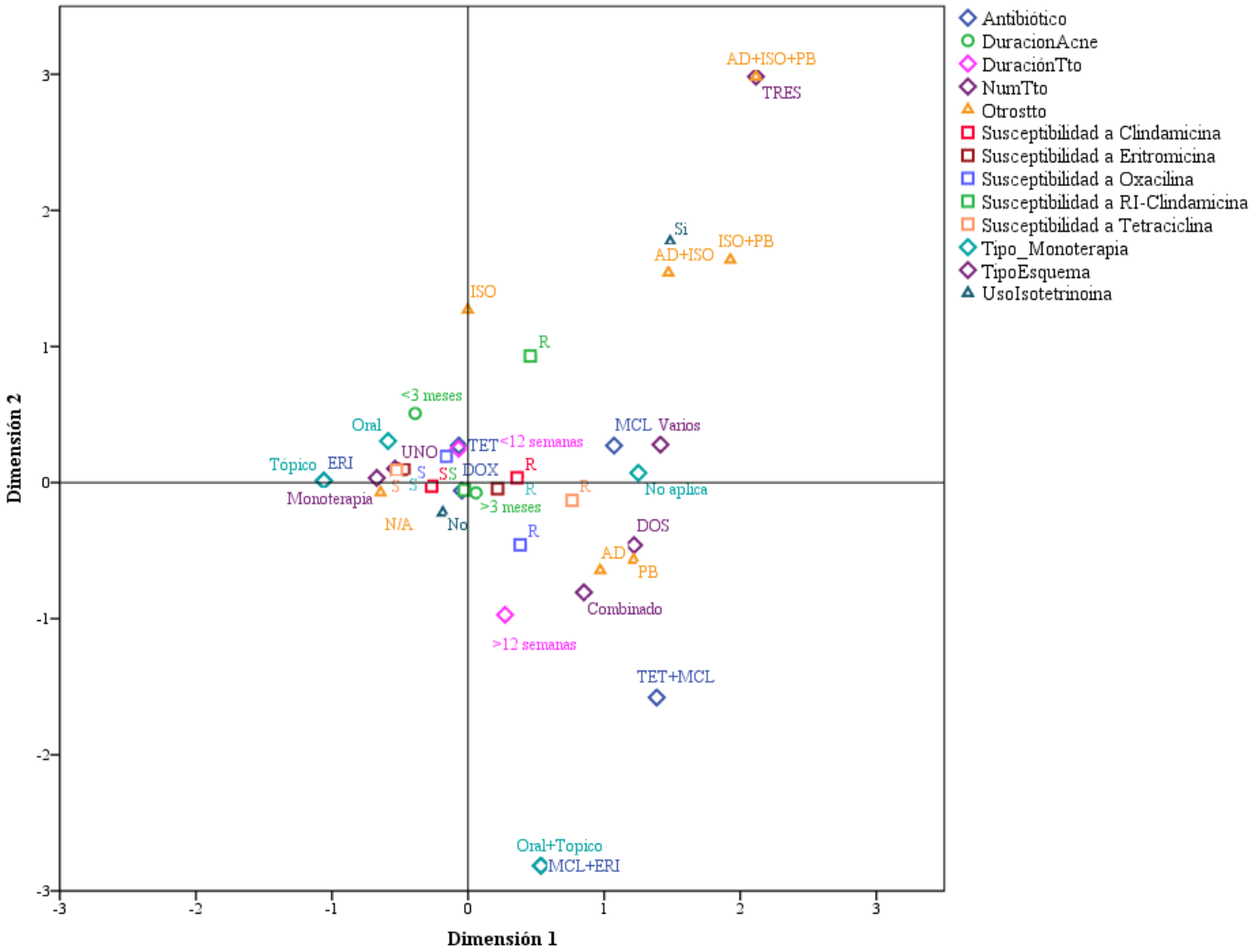


Figura 25. Análisis de Correspondencia Múltiple (MCA) de las variables relacionadas con susceptibilidad antibiótica de *S. epidermidis*.

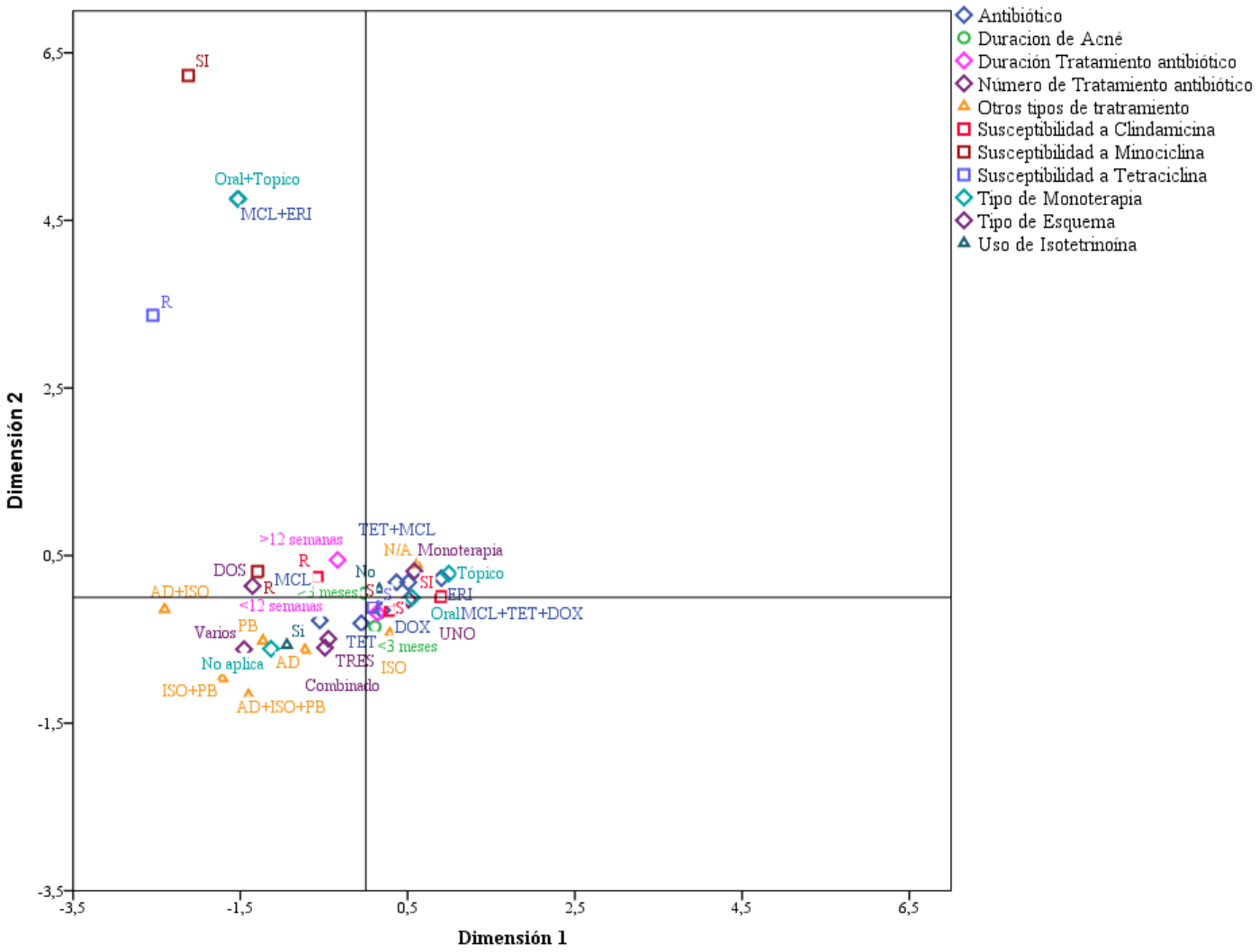


Figura 26. Análisis de Correspondencia Múltiple (MCA) de las variables relacionadas con susceptibilidad antibiótica de *P. acnes.*

9. TABLAS

Tabla 7. Frecuencias obtenidas para la variable género (n = 129).

Género	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	49	38
Femenino	80	62
Total	**129**	**100**

Tabla 8. Frecuencias obtenidas para la variable edad dividida en cuatro grupos etarios (n = 129).

Grupos etarios*	Frecuencia	Porcentaje
Grupo I	35	27.13
Grupo II	43	33.33
Grupo III	34	26.36
Grupo IV	17	13.18
Total	**129**	**100**

* Grupo I: 13 a 18 años, Grupo II: 19 a 24 años, Grupo III: 25 a 30 años, Grupo IV: 31 a 38 años

Tabla 9. Frecuencias obtenidas para la variable familia de antibióticos prescrito (n = 129).

Familia de Antibióticos	Frecuencia	Porcentaje
Tetraciclina	100	77.52
Macrólidos	25	19.38
Tetraciclina + Macrólido	4	3.10
Total	**129**	**100**

Tabla 10. Frecuencias obtenidas para la variable tipo de antibiótico prescrito (n = 129).

Antibiótico*	Frecuencia	Porcentaje
TET	64	49.61
MCL	23	17.83
ERI	25	19.38
DOX	3	2.33
MCL+ERI	4	3.10
TET+MCL	7	5.43
MCL+DOX	2	1.55
MCL+TET+DOX	1	0.78
Total	**129**	**100**

* TET: Tetraciclina, MCL: Minociclina, ERI: Eritromicina, DOX: Doxiciclina

Tabla 11. Frecuencias obtenidas para la variable otros tipos de tratamientos prescritos (n = 129).

Otros tratamientos	Frecuencia	Porcentaje
AD	21	16.28
ISO	6	4.65
PB	11	8.53
AD+PB	1	0.78
AD+ISO	3	2.33
ISO+PB	3	2.33
AD+ISO+PB	1	0.78
NA	83	64.34
Total	**129**	**100**

* AD: Adaptaleno, ISO: Isotetrinoína, PB: Peróxido de benzoilo, NA: No aplica

Tabla 12. Frecuencias obtenidas para la variable tipo de esquema prescrito (n = 129).

Tipo de esquema	Frecuencia	Porcentaje
Monoterapia	88	68.22
Combinado	17	13.18
Varios	24	18.60
Total	**129**	**100**

Tabla 13. Frecuencias obtenidas para la variable tipo de monoterapia (n = 129).

Tipo de monoterapia	Frecuencia	Porcentaje
Oral	62	48.06
Tópica	23	17.83
Oral+Tópica	4	3.10
No aplica	40	31.01
Total	129	100

Tabla 14. Frecuencias obtenidas para la variable número de tratamientos prescritos (n = 129).

Número de tratamientos prescritos	Frecuencia	Porcentaje
Uno	93	72.09
Dos	33	25.58
Tres	3	2.33
Total	**129**	**100**

Tabla 15. Frecuencias obtenidas para la variable duración del tratamiento prescrito (n = 129).

Duración del tratamiento	Frecuencia	Porcentaje
Menos de 12 semanas	84	65.12
Más de 12 semanas	45	34.88
Total	**129**	**100**

Tabla 16. Frecuencias obtenidas para el tipo crecimiento microbiano en caldo tioglicolato (n = 129).

Tipo de crecimiento	Frecuencia	Porcentaje
Bolas	30	23.26
Turbio	63	48.84
No creció	36	27.91
Total	**129**	**100**

Tabla 17. Frecuencias obtenidas para la variable tinción gram (n = 93).

Tinción Gram	Frecuencia	Porcentaje
Bacilos ramificados negativos	30	32.26
Cocos positivos	63	67.74
Total	**93**	**100**

Tabla 18. Frecuencias obtenidas para el crecimiento microbiano en agar MS.

Crecimiento en Cultivo MS	Frecuencia	Porcentaje
Positivo	59	45.74
No creció	70	54.26
Total	**129**	**100**

Tabla 19. Frecuencias obtenidas para el crecimiento microbiano en agar PEA (n = 129).

Crecimiento en Agar PEA	Frecuencia	Porcentaje
Positivo	72	55.81
Creció otra especie	44	34.11
Negativo	13	10.08
Total	**129**	**100**

Tabla 20. Frecuencias obtenidas en la identificación de cepas por técnica de MALDI-TOF del agar MS (n = 59).

Cepas	Frecuencia	Porcentaje
Staphylococcus epidermidis	54	91.53
Staphylococcus capitis	4	6.78
Staphylococcus aureus	1	1.69
Total	**59**	**100**

Tabla 21. Frecuencias obtenidas en la identificación de cepas por técnica de MALDI-TOF del agar PEA (n = 72).

Cepas	Frecuencia	Porcentaje
Propionibacterium acnes	51	70.83
Propionibacterium granulosum	3	4.17
Bacillus pumillus	1	1.39
Propionibacterium acidifaciens	3	4.17
Staphylococcus saccharolyticus	1	1.39
P. acnes + P. granulosum	2	2.78
P. acnes + P. acidifaciens	9	12.50
Staphylococcus capitis	2	2.78
Total	**72**	**100**

Tabla 22. Frecuencias obtenidas de cepas aerobias y anaerobias en los pacientes (n = 85).

Cepas Aerobias	**Cepas Anaerobias**															
	P. acnes		***P. acnes* + *P. granulosum***		***P. acnes* + *P. acidifaciens***		***P. granulosum***		***P. acidifaciens***		***S. capitis***		***No aplica***		***Total***	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%
S. epidermidis	23	42,59	2	3,70	6	11,11	2	3,70	1	1,85	1	1,85	19	35,19	54	100
S. capitis	1	100	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	100
S. aureus	1	100	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	1	100
No aplica	26	89,66	0	0,00	3	10,34	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00	29	100

Tabla 23. Frecuencias obtenidas en el análisis de susceptibilidad antimicrobiana del *Staphylococcus epidermidis* (n = 54).

Resistencia a antibióticos*		Frecuencia	Porcentaje
Oxacilina	Susceptible	38	70.37
	Resistente	16	29.63
	Total	54	100
Tetraciclina	Susceptible	32	59.26
	Resistente	22	40.74
	Total	54	100
Eritromicina	Susceptible	17	31.48
	Resistente	37	68.52
	Total	54	100
Clindamicina	Susceptible	31	57.41
	Resistente	23	42.59
	Total	54	100.0
Resistencia Inducida a Clindamicina	Susceptible	51	94.44
	Resistente	3	5.56
	Total	54	100

* Análisis de la resistencia con el equipo VITEK2 mediante la técnica del CLSI del 2015.

Tabla 24. Frecuencias obtenidas en el análisis de susceptibilidad antimicrobiana del *Propionibacterium acnes* (n = 62)

Resistencia a antibióticos*		Frecuencia	Porcentaje
Clindamicina	Susceptibilidad	36	58.06
	Intermedio	3	4.84
	Resistente	23	37.10
	Total	62	100
Minociclina	Susceptible	59	95.16
	Intermedio	1	1.61
	Resistente	2	3.23
	Total	62	100
Tetraciclina	Susceptible	60	96.77
	Resistente	2	3.23
	Total	62	100

*Análisis de resistencia con antibiogramas mediante la técnica Kirby Baeur .

Tabla 25. Resumen de la asociación entre las variables tratamiento antibiótico prescrito y duración del tratamiento (n = 129).

Tratamiento antibiótico*	Duración del tratamiento					
	Menos de 12 semanas		Más de 12 semanas		Total	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%
TET	41	64,06	23	35,93	64	100
MCL	14	60,87	9	39,13	23	100
ERI	20	80.00	5	20.00	25	100
DOX	3	100	0	0.00	3	100
MCL+ERI	1	25.00	3	75.00	4	100
TET+MCL	4	57.14	3	42.86	7	100
MCL+DOX	1	50.00	1	50.00	2	100
MCL+TET+DOX	0	0.00	1	100	1	100
Total	**84**	**100**	**45**	**100**	**129**	**100**

* TET: Tetraciclina, MCL: Minociclina, ERI: Eritromicina, DOX: Doxiciclina.

Tabla 26. Pruebas de significación estadística de asociación entre las variables tratamiento antibiótico prescrito y duración del tratamiento (N = 129).

Pruebas de significación estadística	Valor	Grados de libertad	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	9.357[a]	7	0.228
Razón de verosimilitud	10.622	7	0.156
N de casos válidos	129		

[a]. 10 casillas (62.5%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 0.35.

(Significancia = * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$).

Tabla 27. Resumen de la asociación entre las variables tratamiento antibiótico y número de tratamientos prescritos (n = 129).

Tratamiento antibiótico*	Número de tratamientos recibidos							
	UNO		DOS		TRES		Total	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%
TET	51	54.84	11	33.33	2	66.67	64	49.61
MCL	15	16.13	8	24.24	0	0.00	23	17.83
ERI	25	26.88	0	0.00	0	0.00	25	19.38
DOX	2	2.15	1	3.03	0	0.00	3	2.33
MCL+ERI	0	0.00	4	12.12	0	0.00	4	3.10
TET+MCL	0	0.00	7	21.21	0	0.00	7	5.43
MCL+DOX	0	0.00	2	6.06	0	0.00	2	1.55
MCL+TET+DOX	0	0.00	0	0.00	1	33.33	1	0.78
Total	**93**	**100**	**33**	**100**	**3**	**100**	**129**	**100**

* TET: Tetraciclina, MCL: Minociclina, ERI: Eritromicina, DOX: Doxiciclina.

Tabla 28. Pruebas de significación estadística de asociación entre las variables tratamiento antibiótico y número de tratamientos prescritos.

Pruebas de significación estadística	Valor	Grados de libertad	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	93.546[a]	14	0.000***
Razón de verosimilitud	63.103	14	0.000***
N de casos válidos	129		

[a.] 14 casillas (77.8%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 0.11. (Significancia = * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$).

Tabla 29. Resumen de las medidas de asociación direccionales y simétricas entre las variables tratamiento antibiótico y número de tratamientos prescritos.

Medidas de Asociación			Valor	Aprox. Sig.
Direccionales	Lambda	Simétrico	0.139	0.000***
		Número de tratamiento dependiente	0.389	0.000***
		Tratamiento antibiótico dependiente	0.000	.[a]
Simétricas	V de Cramer		0.602	0.000***
	Coeficiente de contingencia		0.648	0.000***
Número de casos válidos			129	

[a.] No se puede calcular por el valor es igual a cero. (Significancia = * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$).

Tabla 30. Resumen de la asociación entre las variables tratamiento antibiótico prescrito y tipo de esquema (n = 129).

Tratamiento antibiótico*	Tipo de esquema							
	Monoterapia		Combinado		Varios		Total	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%
TET	41	46.59	10	58.82	13	54.17	64	49.61
MCL	11	12.50	4	23.53	8	33.33	23	17.83
ERI	23	26.14	2	11.76	0	0.00	25	19.38
DOX	2	2.27	0	0.00	1	4.17	3	2.33
MCL+ERI	3	3.41	0	0.00	1	4.17	4	3.10
TET+MCL	5	5.68	1	5.88	1	4.17	7	5.43
MCL+DOX	2	2.27	0	0.00	0	0.00	2	1.55
MCL+TET+DOX	1	1.14	0	0.00	0	0.00	1	0.78
Total	**88**	**100**	**17**	**100**	**24**	**100**	**129**	**100**

* TET: Tetraciclina, MCL: Minociclina, ERI: Eritromicina, DOX: Doxiciclina.

Tabla 31. Pruebas de significación estadística de asociación entre las variables tratamiento antibiótico y tipo de esquema prescrito.

Pruebas de significación estadística	Valor	Grados de libertad	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	15.606[a]	14	0.338
Razón de verosimilitud	21.339	14	0.093
N de casos válidos	129		

[a.] 19 casillas (79.2%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 0.13. (Significancia = * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$).

Tabla 32. Resumen de la asociación entre las variables monoterapia prescrita y forma de presentación el antibiótico (oral o tópica) (n = 129).

Tratamiento antibiótico	Tipo de Monoterapia									
	Oral		Tópico		Oral+Tópico		No aplica		Total	
	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%
TET	41	66.13	0	0.00	0	0.00	23	57.50	64	49.61
MCL	11	17.74	0	0.00	0	0.00	12	30.00	23	17.83
ERI	0	0.00	23	100	0	0.00	2	5.00	25	19.38
DOX	2	3.23	0	0.00	0	0.00	1	2.50	3	2.33
MCL+ERI	0	0.00	0	0.00	4	100	0	0.00	4	3.10
TET+MCL	5	8.06	0	0.00	0	0.00	2	5.00	7	5.43
MCL+DOX	2	3.23	0	0.00	0	0.00	0	0.00	2	1.55
MCL+TET+DOX	1	1.61	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	0.78
Total	**62**	**100**	**23**	**100**	**4**	**100**	**40**	**100**	**129**	**100**

* TET: Tetraciclina, MCL: Minociclina, ERI: Eritromicina, DOX: Doxiciclina.

Tabla 33. Pruebas de significación estadística de la asociación entre las variables monoterapia prescrita y forma de presentación el antibiótico (oral o tópica).

Pruebas de significación estadística	Valor	Grados de libertad	Sig. asintótica (2 caras)
Chi-cuadrado de Pearson	251.004[a]	21	0.000***
Razón de verosimilitud	150.067	21	0.000***
N de casos válidos	129		

[a.] 25 casillas (78.1%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 0.03. (Significancia = * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$).

Tabla 34. Resumen de las medidas de asociación direccionales y simétricas entre las variables monoterapia prescrita y forma de presentación el antibiótico (oral o tópica).

Medidas de Asociación			Valor	Aprox. Sig.
Direccionales	Lambda	Simétrico	0.417	0.000***
		Tipo de monoterapia dependiente	0.418	0.000***
		Tratamiento antibiótico dependiente	0.415	0.000***
Simétricas		V de Cramer	0.805	0.000***
		Coeficiente de contingencia	0.813	0.000***
Número de casos válidos			129	

[a.] No se puede calcular por el valor es igual a cero. (Significancia = * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$).

Tabla 35. Resumen de la asociación entre las variables número de tratamientos y susceptibilidad antibiótico de *S. epidermidis*.

Susceptibilidad[△]		**Número de Tratamiento**							
		UNO		DOS		TRES		**Total**	
		Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Oxacilina	S	29	76.32	9	60.00	0	0.00	38	70.37
	R	9	23.68	6	40.00	1	100	16	29.63
	Total	38	100	15	100	1	100	54	100
Eritromicina	S	13	34.21	4	26.67	0	0.00	17	31.48
	R	25	65.79	11	73.33	1	100	37	68.52
	Total	38	100	15	100	1	100	54	100
Clindamicina	S	24	63.16	7	46.67	0	0.00	31	57.41
	R	14	36.84	8	53.33	1	100	23	42.59
	Total	38	100	15	100	1	100	54	100
Tetraciclina	S	28	73.68	4	26.67	0	0.00	32	59.26
	R	10	26.32	11	73.33	1	100	22	40.74
	Total	38	100	15	100	1	100	54	100

[△] S: Suceptible. R: Resistente

Tabla 36. Pruebas de significación estadística de asociación entre las variables número de tratamientos y susceptibilidad antibiótico de *S. epidermidis*.

Antibiótico	**Pruebas de significación estadística**	**Valor**	**Grados de libertad**	**Sig. asintótica (2 caras)**
Oxacilina	Chi-cuadrado de Pearson	3.793[a]	2	0.150
	Razón de verosimilitud	3.837	2	0.147
	N de casos válidos	54		
Eritromicina	Chi-cuadrado de Pearson	0.752[b]	2	0.687
	Razón de verosimilitud	1.052	2	0.591
	N de casos válidos	54		
Clindamicina	Chi-cuadrado de Pearson	2.569[c]	2	0.277
	Razón de verosimilitud	2.926	2	0.232
	N de casos válidos	54		
Tetraciclina	Chi-cuadrado de Pearson	11.330[d]	2	0.003**
	Razón de verosimilitud	11.798	2	0.003**
	N de casos válidos	54		

a. 3 casillas (50.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 0.30. b. 3 casillas (50.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 0.31. c. 2 casillas (33.3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 0.43. d. 2 casillas (33.3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 0.41. (Significancia = * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$).

Tabla 37. Resumen de las medidas de asociación direccionales y simétricas entre las variables número de tratamientos y resistencia a TET para *S. epidermidis*.

Medidas de Asociación			**Valor**	**Aprox. Sig.**
Direccionales	Lambda	Simétrico	0,237	0,235
		Número de tratamiento dependiente	0,063	0,827
		Tetraciclina dependiente	0,364	0,038*
Simétricas	V de Cramer		0,458	0,003**
	Coeficiente de contingencia		0,416	0,003**
Número de casos válidos			54	

(Significancia = * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$).

Tabla 38. Resumen de la asociación entre las variables número de tratamientos y susceptibilidad antibiótica de *P. acnes*.

Susceptibilidad[⌂]		**Número de Tratamiento**							
		UNO		DOS		TRES		Total	
		Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Clindamicina	S	28	63.64	7	43.75	1	50.00	36	58.06
	I	3	6.82	0	0.00	0	0.00	3	4.84
	R	13	29.55	9	56.25	1	50.00	23	37.10
	Total	44	100	16	100	2	100	62	100
Minociclina	S	43	97.73	14	87.50	2	100	59	95.16
	I	0	0.00	1	6.25	0	0.00	1	1.61
	R	1	2.27	1	6.25	0	0.00	2	3.23
	Total	44	100	16	100	2	100	62	100
Tetraciclina	S	44	100	14	87.50	2	100	60	96.77
	R	0	0.00	2	12.50	0	0.00	2	3.23
	Total	44	100	16	100	2	100	62	100

[⌂] S: Suceptible. I: Intermedio. R: Resistente.

Tabla 39. Pruebas de significación estadística de asociación entre las variables número de tratamientos y susceptibilidad antibiótico de *P*. *acnes*.

Antibiótico	Pruebas de significación estadística	Valor	Grados de libertad	Sig. asintótica (2 caras)
Clindamicina	Chi-cuadrado de Pearson	4.398[a]	4	0.355
	Razón de verosimilitud	5.099	4	0.277
	N de casos válidos	62		
Tetraciclina	Chi-cuadrado de Pearson	5.942[b]	2	0.051
	Razón de verosimilitud	5.614	2	0.060
	N de casos válidos	62		
Minociclina	Chi-cuadrado de Pearson	3.651[c]	4	0.455
	Razón de verosimilitud	3.468	4	0.483
	N de casos válidos	62		

[a]. 5 casillas (55.,6%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 0.10. [b]. 4 casillas (66.7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 0.06. [c]. 7 casillas (77,8%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 0.03. (Significancia = * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$, *** $P \leq 0.001$).

Tabla 40. Resumen de la asociación entre las variables tratamiento antibiótico prescrito y susceptibilidad antibiótico del *S. epidermidis*.

Susceptibilidad[⌂]		**Tratamiento Antibiótico**													
		TET		MCL		ERI		DOX		MCL+ERI		TET+MCL		Total	
		Caso	%	Caso	%	Caso	%	Caso	%	Caso	%	Caso	%	Caso	%
Oxacilina	S	19	67.86	8	88.89	9	90.00	2	66.67	0	0.00	0	0.00	38	70.37
	R	9	32.14	1	11.11	1	10.00	1	33.33	3	100	1	100	16	29.63
	Total	28	100	9	100	10	100	3	100	3	100	1	100	54	100
Eritromicina	S	9	32.14	1	11.11	5	50.00	1	33.33	1	33.33	0	0.00	17	31.48
	R	19	67.86	8	88.89	5	50.00	2	66.67	2	66.67	1	100	37	68.52
	Total	28	100	9	100	10	100	3	100	3	100	1	100	54	100
Clindamicina	S	17	60.71	4	44.44	7	70.00	1	33.33	1	33.33	1	100	31	57.41
	R	11	39.29	5	55.56	3	30.00	2	66.67	2	66.67	0	0.00	23	42.59
	Total	28	100	9	100	10	100	3	100	3	100	1	100	54	100
Tetraciclina	S	16	57.14	3	33.33	10	100	2	66.67	1	33.33	0	0.00	32	59.26
	R	12	42.86	6	66.67	0	0.00	1	33.33	2	66.67	1	100	22	40.74
	Total	28	100	9	100	10	100	3	100	3	100	1	100	54	100

[⌂] S: Suceptible. R: Resistente /* TET: Tetraciclina. MCL: Minociclina. ERI: Eritromicina. DOX: Doxiciclina.

Tabla 41. Pruebas de significación estadística de asociación entre las variables tratamiento antibiótico prescrito y susceptibilidad antibiótico del *S. epidermidis*.

Antibiótico	Pruebas de significación estadística	Valor	Grados de libertad	Sig. asintótica (2 caras)
Oxacilina	Chi-cuadrado de Pearson	12.933[a]	5	0.024*
	Razón de verosimilitud	13.866	5	0.016**
	N de casos válidos	54		
Eritromicina	Chi-cuadrado de Pearson	3.796[b]	5	0.579
	Razón de verosimilitud	4.328	5	0.503
	N de casos válidos	54		
Clindamicina	Chi-cuadrado de Pearson	3.556[c]	5	0.615
	Razón de verosimilitud	3.929	5	0.560
	N de casos válidos	54		
Tetraciclina	Chi-cuadrado de Pearson	11.791[d]	5	0.038*
	Razón de verosimilitud	15.659	5	0.008**
	N de casos válidos	54		

a. 8 casillas (66.7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 0.30. b. 8 casillas (66.7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 0.31. c. 8 casillas (66.7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 0.43. d. 8 casillas (66.7%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 0.41. (Significancia = * $P \leq 0.05$. ** $P \leq 0.01$. *** $P \leq 0.001$).

Tabla 42. Resumen de las medidas de asociación direccionales y simétricas entre las variables tratamiento antibiótico prescrito y resistencia a OXA para *S. epidermidis*.

Medidas de Asociación			Valor	Aprox. Sig.
Direccionales	Lambda	Simétrico	0.095	0.038*
		Oxacilina dependiente	0.000	.[a]
		Tratamiento antibiótico dependiente	0.250	0.038*
Simétricas	V de Cramer		0.467	0.024*
	Coeficiente de contingencia		0.423	0.024*
Número de casos válidos			54	

[a.] No se puede calcular por el valor es igual a cero. (Significancia = * $P \leq 0.05$. ** $P \leq 0.01$. *** $P \leq 0.001$).

Tabla 43. Resumen de las medidas de asociación direccionales y simétricas entre las variables tratamiento antibiótico prescrito y resistencia a TET para *S. epidermidis*.

Medidas de Asociación			Valor	Aprox. Sig.
Direccionales	Lambda	Simétrico	0.104	0.158
		Tetraciclina dependiente	0.227	0.158
		Tratamiento antibiótico dependiente	0.000	.[a]
Simétricas	V de Cramer		0.467	0.038*
	Coeficiente de contingencia		0.423	0.038*
Número de casos válidos			54	

Tabla 44. Resumen de la asociación entre las variables tratamiento antibiótico prescrito y susceptibilidad antibiótico de *P. acnes*.

Susceptibilidad[⌂]			Tratamiento Antibiótico							
			TET	MCL	ERI	DOX	MCL+ERI	TET+MCL	MCL+TET+ DOX	Total
Minociclina	S	Casos	25	15	13	3	1	1	1	59
		%	42.37	25.42	22.03	5.08	1.69	1.69	1.69	100
	SI	Casos	0	0	0	0	1	0	0	1
		%	0.00	0.00	0.00	0.00	100	0.00	0.00	100
	R	Casos	1	1	0	0	0	0	0	2
		%	50.0	50.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	100
	Total	Casos	26	16	13	3	2	1	1	62
		%	41.94	25.81	20.97	4.84	3.23	1.61	1.61	100
Clindamicina	S	Casos	15	8	10	1	0	1	1	36
		%	41.67	22.22	27.78	2.78	0.00	2.78	2.78	100
	SI	Casos	2	0	0	1	0	0	0	3
		%	66.67	0.00	0.00	33.33	0.00	0.00	0.00	100
	R	Casos	9	8	3	1	2	0	0	23
		%	39.13	34.78	13.04	4.35	8.70	0.00	0.00	100
	Total	Casos	26	16	13	3	2	1	1	62
		%	41.94	25.81	20.97	4.84	3.23	1.61	1.61	100
Tetraciclina	S	Casos	26	15	13	3	1	1	1	60
		%	43.33	25.00	21.67	5.00	1.67	1.67	1.67	100
	R	Casos	0	1	0	0	1	0	0	2
		%	0.00	50.00	0.00	0.00	50.00	0.00	0.00	100
	Total	Casos	26	16	13	3	2	1	1	62
		%	41.94	25.81	20.97	4.84	3.23	1.61	1.61	100

[⌂] S: Susceptible. SI: Susceptibilidad Intermedia. R: Resistente * TET: Tetraciclina. MCL: Minociclina. ERI: Eritromicina. DOX: Doxiciclina.

Tabla 45. Pruebas de significación estadística de asociación entre las variables tratamiento antibiótico prescrito y susceptibilidad antibiótico de *P. acnes*.

Antibiótico	Pruebas de significación estadística	Valor	Grados de libertad	Sig. asintótica (2 caras)
Minociclina	Chi-cuadrado de Pearson	31.609[a]	12	0.002**
	Razón de verosimilitud	9.112	12	0.693
	N de casos válidos	62		
Clindamicina	Chi-cuadrado de Pearson	14.464[b]	12	0.272
	Razón de verosimilitud	14.252	12	0.285
	N de casos válidos	62		
Tetraciclina	Chi-cuadrado de Pearson	15.952[c]	6	0.014*
	Razón de verosimilitud	7.417	6	0.284
	N de casos válidos	62		

a. 18 casillas (85.7) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 0.02. b. 16 casillas (76.2) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 0.05. c. 11 casillas (78.6) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 0.03. (Significancia = * $P \leq 0.05$. ** $P \leq 0.01$. *** $P \leq 0.001$).

Tabla 46. Resumen de las medidas de asociación direccionales y simétricas entre las variables tratamiento antibiótico prescrito y resistencia a MCL para *P. acnes*.

Medidas de Asociación			Valor	Aprox. Sig.
Direccionales	Lambda	Simétrico	0.026	0.313
		Minociclina dependiente	0.000	.[a]
		Tratamiento antibiótico dependiente	0.028	0.313
Simétricas	V de Cramer		0.505	0.002**
	Coeficiente de contingencia		0.581	0.002**
Número de casos válidos			62	

[a.] No se puede calcular por el valor es igual a cero. (Significancia = * $P \leq 0.05$. ** $P \leq 0.01$. *** $P \leq 0.001$).

Tabla 47. Resumen de las medidas de asociación direccionales y simétricas entre las variables tratamiento antibiótico prescrito y resistencia a TET para *P. acnes*.

Medidas de Asociación			Valor	Aprox. Sig.
Direccionales	Lambda	Simétrico	0.026	0.313
		Tetraciclina dependiente	0.000	.[a]
		Tratamiento antibiótico dependiente	0.028	0.313
Simétricas	V de Cramer		0.507	0.014*
	Coeficiente de contingencia		0.452	0.014*
Número de casos válidos			62	

[a.] No se puede calcular por el valor es igual a cero. (Significancia = * $P \leq 0.05$. ** $P \leq 0.01$. *** $P \leq 0.001$).

Tabla 48. Resumen de la asociación entre las variables tipo de esquema y susceptibilidad antibiótica del *S. epidermidis* y *P. acnes*.

Bacteria	Susceptibilidad[△]		Tipo de Esquema							
			Monoterapia		Combinado		Varios		Total	
			Caso	%	Caso	%	Caso	%	Caso	%
S. epidermidis	Oxacilina	S	26	74.29	3	50.00	9	69.23	38	70.37
		R	9	25.71	3	50.00	4	30.77	16	29.63
		Total	35	100	6	100	13	100	54	100
	Eritromicina	S	14	40.00	0	0.00	3	23.08	17	31.48
		R	21	60.00	6	100	10	76.92	37	68.52
		Total	35	100	6	100	13	100	54	100
	Clindamicina	S	23	65.71	3	50.00	5	38.46	31	57.41
		R	12	34.29	3	50.00	8	61.54	23	42.59
		Total	35	100	6	100	13	100	54	100
	Tetraciclina	S	27	77.14	2	33.33	3	23.08	32	59.26
		R	8	22.86	4	66.67	10	76.92	22	40.74
		Total	35	100	6	100	13	100	54	100
P. acnes	Clindamicina	S	26	63.41	4	57.14	6	42.86	36	58.06
		I	3	7.32	0	0.00	0	0.00	3	4.84
		R	12	29.27	3	42.86	8	57.14	23	37.10
		Total	41	100	7	100	14	100	62	100
	Minociclina	S	39	95.12	7	100	13	92.86	59	95.16
		I	1	2.44	0	0.00	0	0.00	1	1.61
		R	1	2.44	0	0.00	1	7.14	2	3.23
		Total	41	100	7	100	14	100	62	100
	Tetraciclina	S	40	97.56	7	100	13	92.86	60	96.77
		R	1	2.44	0	0.00	1	7.14	2	3.23
		Total	41	100	7	100	14	100	62	100

[△] S: Suceptible. I: Intermedio. R: Resistente

Tabla 49. Pruebas de significación estadística de asociación entre las variables tipo de esquema y susceptibilidad antibiótico para *S. epidermidis*.

Antibiótico	Pruebas de significación estadística	Valor	Grados de libertad	Sig. asintótica (2 caras)
Oxacilina	Chi-cuadrado de Pearson	1.460[a]	2	0.482
	Razón de verosimilitud	1.362	2	0.506
	N de casos válidos	54		
Eritromicina	Chi-cuadrado de Pearson	4.360[b]	2	0.113
	Razón de verosimilitud	6.117	2	0.051
	N de casos válidos	54		
Clindamicina	Chi-cuadrado de Pearson	3.031[c]	2	0.220
	Razón de verosimilitud	3.025	2	0.220
	N de casos válidos	54		
Tetraciclina	Chi-cuadrado de Pearson	13.356[d]	2	0.001***
	Razón de verosimilitud	13.686	2	0.001***
	N de casos válidos	54		

a. 3 casillas (50.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1.78. **b**. 3 casillas (50.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1.89. c. 2 casillas (33.3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2.56. d. 2 casillas (33.3%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 2.44. (Significancia = * $P \leq 0.05$. ** $P \leq 0.01$. *** $P \leq 0.001$).

Tabla 50. Resumen de las medidas de asociación direccionales y simétricas entre las variables tipo de esquema y tetraciclina para *S. epidermidis*.

Medidas de Asociación			Valor	Aprox. Sig.
Direccionales	Lambda	Simétrico	0.268	0.137
		Tratamiento Antibiótico dependiente	0.105	0.367
		Tipo de esquema dependiente	0.409	0.031*
Simétricas	V de Cramer		0.497	0.001***
	Coeficiente de contingencia		0.445	0.001***
Número de casos válidos			54	

(Significancia = * $P \leq 0.05$. ** $P \leq 0.01$. *** $P \leq 0.001$).

Tabla 51. Pruebas de significación estadística de asociación entre las variables tipo de esquema y susceptibilidad antibiótico para *P. acnes*.

Antibiótico	Pruebas de significación estadística	Valor	Grados de libertad	Sig. asintótica (2 caras)
Clindamicina	Chi-cuadrado de Pearson	4.554[a]	4	0.336
	Razón de verosimilitud	5.382	4	0.250
	N de casos válidos	62		
Minociclina	Chi-cuadrado de Pearson	1.508[b]	4	0.825
	Razón de verosimilitud	1.883	4	0.757
	N de casos válidos	62		
Tetraciclina	Chi-cuadrado de Pearson	1.003[c]	2	0.606
	Razón de verosimilitud	1.063	2	0.588
	N de casos válidos	62		

(Significancia = * $P \leq 0.05$. ** $P \leq 0.01$. *** $P \leq 0.001$

Tabla 52. Resumen de la asociación entre las variables tipo de monoterapia y susceptibilidad antibiótico de *S. epidermidis*.

Susceptibilidad[⌂]		**Tipo de Monoterapia**									
		Oral		Tópico		Oral+Tópico		No aplica		Total	
		Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Oxacilina	S	17	73.91	9	90.00	0	0.00	12	66.67	38	70.37
	R	6	26.09	1	10.00	3	100	6	33.33	16	29.63
	Total	23	100	10	100	3	100	18	100	54	100
Eritromicina	S	8	34.78	5	50.00	1	33.33	3	16.67	17	31.48
	R	15	65.22	5	50.00	2	66.67	15	83.33	37	68.52
	Total	23	100	10	100	3	100	18	100	54	100
Clindamicina	S	15	65.22	7	70.00	1	33.33	8	44.44	31	57.41
	R	8	34.78	3	30.00	2	66.67	10	55.56	23	42.59
	Total	23	100	10	100	3	100	18	100	54	100
Tetraciclina	S	16	69.57	10	100	1	33.33	5	27.78	32	59.26
	R	7	30.43	0	0.00	2	66.67	13	72.22	22	40.74
	Total	23	100	10	100	3	100	18	100	54	100

[⌂] S: Suceptible. R: Resistente

Tabla 53. Pruebas de significación estadística de asociación entre las variables tipo de monoterapia y susceptibilidad antibiótico de *S. epidermidis*.

Antibiótico	Pruebas de significación estadística	Valor	Grados de libertad	Sig. asintótica (2 caras)
Oxacilina	Chi-cuadrado de Pearson	9.230[a]	3	0.026*
	Razón de verosimilitud	9.812	3	0.020*
	N de casos válidos	54		
Eritromicina	Chi-cuadrado de Pearson	3.542[b]	3	0.315
	Razón de verosimilitud	3.651	3	0.302
	N de casos válidos	54		
Clindamicina	Chi-cuadrado de Pearson	3.170[c]	3	0.366
	Razón de verosimilitud	3.183	3	0.364
	N de casos válidos	54		
Tetraciclina	Chi-cuadrado de Pearson	16.111[d]	3	0.001***
	Razón de verosimilitud	19.641	3	0.000***
	N de casos válidos	54		

[a]. 3 casillas (37.5) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 0.89. [b]. 3 casillas (37.5) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 0.94. [c]. 3 casillas (37.5) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1.28. [d]. 3 casillas (37.5) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 1.22.
(Significancia = * $P \leq 0.05$. ** $P \leq 0.01$. *** $P \leq 0.001$).

Tabla 54. Resumen de las medidas de asociación direccionales y simétricas entre las variables tipo de monoterapia y resistencia a OXA para *S. epidermidis*.

Medidas de Asociación			Valor	Aprox. Sig.
Direccionales	Lambda	Simétrico	0.064	0.075
		Tipo de Monoterapia dependiente	0.000	.[a]
		Oxaciclina dependiente	0.188	0.075
Simétricas	V de Cramer		0.413	0.026*
	Coeficiente de contingencia		0.382	0.026*
Número de casos válidos			54	

[a.] No se puede calcular por el valor es igual a cero. (Significancia = * $P \leq 0.05$. ** $P \leq 0.01$. *** $P \leq 0.001$).

Tabla 55. Resumen de las medidas de asociación direccionales y simétricas entre las variables tipo de monoterapia y resistencia a TET para *S. epidermidis*.

Medidas de Asociación			Valor	Aprox. Sig.
Direccionales	Lambda	Simétrico	0.283	0.058
		Tipo de Monoterapia dependiente	0.194	0.172
		Tetraciclina dependiente	0.409	0.042*
Simétricas	V de Cramer		0.546	0.001***
	Coeficiente de contingencia		0.479	0.001***
Número de casos válidos			54	

(Significancia = * $P \leq 0.05$. ** $P \leq 0.01$. *** $P \leq 0.001$).

Tabla 56. Resumen de la asociación entre las variables tipo de monoterapia y susceptibilidad antibiótico de *P. acnes*.

Susceptibilidad[△]		**Tipo de Monoterapia**									
		Oral		Tópico		Oral+Tópico		No aplica		Total	
		Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%	Casos	%
Clindamicina	S	17	62.96	9	75.00	0	0.00	10	47.62	36	58.06
	I	3	11.11	0	0.00	0	0.00	0	0.00	3	4.84
	R	7	25.93	3	25.00	2	100	11	52.38	23	37.10
	Total	27	100	12	100	2	100	21	100	62	100
Minociclina	S	26	96.30	12	100	1	50.00	20	95.24	59	95.16
	I	0	0.00	0	0.00	1	50.00	0	0.00	1	1.61
	R	1	3.70	0	0.00	0	0.00	1	4.76	2	3.23
	Total	27	100	12	100	2	100	21	100	62	100
Tetraciclina	S	27	100	12	100	1	50.00	20	95.24	60	96.77
	R	0	0.00	0	0.00	1	50.00	1	4.76	2	3.23
	Total	27	100	12	100	2	100	21	100	62	100

[△] S: Suceptible. I: Intermedio. R: Resistente

Tabla 57. Pruebas de significación estadística de asociación entre las variables tipo de monoterapia y susceptibilidad antibiótico de *P. acnes*.

Antibiótico	Pruebas de significación estadística	Valor	Grados de libertad	Sig. asintótica (2 caras)
Clindamicina	Chi-cuadrado de Pearson	10.986[a]	6	0.089
	Razón de verosimilitud	12.55	6	0.051
	N de casos válidos	62		
Minociclina	Chi-cuadrado de Pearson	31.086[b]	6	0.000***
	Razón de verosimilitud	8.475	6	0.205
	N de casos válidos	62		
Tetraciclina	Chi-cuadrado de Pearson	15.475[c]	3	0.001***
	Razón de verosimilitud	6.857	3	0.077
	N de casos válidos	62		

[a]. 7 casillas (58.3) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 0.10. [b]. 9 casillas (75.0) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 0.03.[c]. 5 casillas (62.5) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 0.06 .
(Significancia = * $P \leq 0.05$. ** $P \leq 0.01$. *** $P \leq 0.001$).

Tabla 58. Resumen de las medidas de asociación direccionales y simétricas entre las variables tipo de monoterapia y resistencia a MCL para *P. acnes*

Medidas de Asociación			Valor	Aprox. Sig.
Direccionales	Lambda	Simétrico	0.026	0.313
		Tipo de Monoterapia dependiente	0.029	0.313
		Minociclina dependiente	0.000	.a
Simétricas	V de Cramer		0.501	0.000***
	Coeficiente de contingencia		0.578	0.000***
Número de casos válidos			62	

[a.] No se puede calcular por el valor es igual a cero. (Significancia = * $P \leq 0.05$. ** $P \leq 0.01$. *** $P \leq 0.001$).

Tabla 59. Resumen de las medidas de asociación direccionales y simétricas entre las variables tipo de monoterapia y resistencia a TET para *P. acnes*.

Medidas de Asociación			Valor	Aprox. Sig.
Direccionales	Lambda	Simétrico	0.027	0.313
		Tipo de Monoterapia dependiente	0.029	0.313
		Tetraciclina dependiente	0.000	.[a]
Simétricas	V de Cramer		0.500	0.001***
	Coeficiente de contingencia		0.447	0.001***
Número de casos válidos			62	

[a.] No se puede calcular por el valor es igual a cero. (Significancia = * $P \leq 0.05$. ** $P \leq 0.01$. *** $P \leq 0.001$).

Tabla 60. Resumen de la asociación entre las variables otros tratamientos prescritos y susceptibilidad antibiótico de *S. epidermidis*.

Resistencia Antibiótica[⌂]		**Otros tipo tratamiento***															
		AD		ISO		PB		AD+ISO		ISO+PB		AD+ISO+PB		N/A		Total	
		Caso	%	Caso	%	Caso	%	Caso	%	Caso	%	Caso	%	Caso	%	Caso	%
Oxacilina	S	4	44.44	0	0.00	4	100	2	100	2	100	0	0.00	26	74.29	38	70.37
	R	5	55.56	1	100	0	0.00	0	0.00	0	0.00	1	100	9	25.71	16	29.63
	Total	9	100	1	100	4	100	2	100	2	100	1	100	35	100	54	100
Eritromicina	S	1	11.11	1	100	1	25.00	1	50.00	0	0.00	0	0.00	13	37.14	17	31.48
	R	8	88.89	0	0.00	3	75.00	1	50.00	2	100	1	100	22	62.86	37	68.52
	Total	9	100	1	100	4	100	2	100	2	100	1	100	35	100	54	100
Clindamicina	S	5	55.56	1	100	2	50.00	1	50.00	0	0.00	0	0.00	22	62.86	31	57.41
	R	4	44.44	0	0.00	2	50.00	1	50.00	2	100	1	100	13	37.14	23	42.59
	Total	9	100	1	100	4	100	2	100	2	100	1	100	35	100	54	100
Tetraciclina	S	3	33.33	0	0.00	0	0.00	1	50.00	1	50.00	0	0.00	27	77.14	32	59.26
	R	6	66.67	1	100	4	100	1	50.00	1	50.00	1	100	8	22.86	22	40.74
	Total	9	100	1	100	4	100	2	100	2	100	1	100	35	100	54	100

[⌂] S: Suceptible. R: Resistente / * AD: Adaptaleno. ISO: Isotetrinoína. PB: Peróxido de benzoilo. NA: No aplica

Tabla 61. Pruebas de significación estadística de asociación entre las variables otros tratamientos prescritos y susceptibilidad antibiótico de *S. epidermidis*.

Antibiótico	Pruebas de significación estadística	Valor	Grados de libertad	Sig. asintótica (2 caras)
Oxacilina	Chi-cuadrado de Pearson	11,277[a]	6	0.080
	Razón de verosimilitud	13,362	6	0.038*
	N de casos válidos	54		
Eritromicina	Chi-cuadrado de Pearson	6,202[b]	6	0.401
	Razón de verosimilitud	7,543	6	0.274
	N de casos válidos	54		
Clindamicina	Chi-cuadrado de Pearson	5,358[c]	6	0.499
	Razón de verosimilitud	6,807	6	0.339
	N de casos válidos	54		
Tetraciclina	Chi-cuadrado de Pearson	16,012[d]	6	0.014*
	Razón de verosimilitud	18,367	6	0.005**
	N de casos válidos	54		

a. 11 casillas (78.6%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 0.30. **b**. 11 casillas (78.6%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 0.31. **c**. 11 casillas (78.6%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 0.43. **d**. 11 casillas (78.6%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 0.41. (Significancia = * $P \leq 0.05$. ** $P \leq 0.01$. *** $P \leq 0.001$).

Tabla 62. Resumen de las medidas de asociación direccionales y simétricas entre las variables otros tratamientos prescritos y resistencia a oxacilina para *S. epidermidis*.

Medidas de Asociación			Valor	Aprox. Sig.
Direccionales	Lambda	Simétrico	0.086	0.362
		Otros tratamientos dependiente	0.000	.[a]
		Tetraciclina dependiente	0.188	0.362
Simétricas	V de Cramer		0.457	0.080
	Coeficiente de contingencia		0.416	0.080
Número de casos válidos			54	

[a.] No se puede calcular por el valor es igual a cero. (Significancia = * $P \leq 0.05$. ** $P \leq 0.01$. *** $P \leq 0.001$).

Tabla 63. Resumen de las medidas de asociación direccionales y simétricas entre las variables otros tratamientos prescritos y resistencia a tetraciclina para *S. epidermidis*.

Medidas de Asociación			Valor	Aprox. Sig.
Direccionales	Lambda	Simétrico	0.220	0.014*
		Otros tratamientos dependiente	0.000	.[a]
		Tetraciclina dependiente	0.409	0.014*
Simétricas	V de Cramer		0.545	0.014*
	Coeficiente de contingencia		0.578	0.014*
Número de casos válidos			54	

[a.] No se puede calcular por el valor es igual a cero. (Significancia = * $P \leq 0.05$. ** $P \leq 0.01$. *** $P \leq 0.001$).

Tabla 64. Resumen de la asociación entre las variables otros tratamientos prescritos y susceptibilidad antibiótico de *P. acnes*.

Otros Tratamientos Prescritos*		Resistencia Antibiótico[⌂]										
		Clindamicina				Minociclina				Tetraciclina		
		S	I	R	Total	S	I	R	Total	S	R	Total
AD	Casos	7	0	4	11	11	0	0	11	11	0	11
		63.6	0.0	36.4	100	100.0	0.0	0.0	100	100.0	0.0	100
ISO	Casos	3	0	1	4	4	0	0	4	4	0	4
		75.0	0.0	25.0	100	100.0	0.0	0.0	100	100.0	0.0	100
PB	Casos	2	0	3	5	5	0	0	5	5	0	5
		40.0	0.0	60.0	100	100.0	0.0	0.0	100	100.0	0.0	100
AD+ISO	Casos	0	0	2	2	1	0	1	2	1	1	2
		0.0	0.0	100.0	100	50.0	0.0	50.0	100	50.0	50.0	100
ISO+PB	Casos	1	0	1	2	2	0	0	2	2	0	2
		50.0	0.0	50.0	100	100.0	0.0	0.0	100	100.0	0.0	100
AD+PB+ ISO	Casos	0	0	1	1	1	0	0	1	1	0	1
		0.0	0.0	100.0	100	100.0	0.0	0.0	100	100.0	0.0	100
NA	Casos	23	3	11	37	35	1	1	37	36	1	37
		62.2	8.1	29.7	100	94.6	2.7	2.7	100.0	97.3	2.7	100
Total	Casos	36	3	23	62	59	1	2	62	60	2	62
		58.1	4.8	37.1	100	95.2	1.6	3.2	100	96.8	3.2	100

[⌂] S: Suceptible. I: Intermedio. R: Resistente /* AD: Adaptaleno. ISO: Isotetrinoína. PB: Peróxido de benzoilo. NA: No aplica

Tabla 65. Resumen de las medidas de asociación direccionales y simétricas entre las variables otros tratamientos prescritos y susceptibilidad antibiótico de *P. acnes*.

Antibiótico	Pruebas de significación estadística	Valor	Grados de libertad	Sig. asintótica (2 caras)
Eritromicina	Chi-cuadrado de Pearson	9.133[a]	12	0.692
	Razón de verosimilitud	10.875	12	0.540
	N de casos válidos	62		
Clindamicina	Chi-cuadrado de Pearson	15.500[b]	12	0.215
	Razón de verosimilitud	6.737	12	0.875
	N de casos válidos	62		
Tetraciclina	Chi-cuadrado de Pearson	14.816[c]	6	0.022*
	Razón de verosimilitud	5.704	6	0.457
	N de casos válidos	62		

[a]. 18 casillas (85.7) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .05. [b]. 19 casillas (90.5) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .02. [c]. 12 casillas (85.7) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es .03.
(Significancia = * $P \leq 0.05$. ** $P \leq 0.01$. *** $P \leq 0.001$).

Tabla 66. Resumen de las medidas de asociación direccionales y simétricas entre las variables otros tratamientos prescritos y resistencia a TET para *P. acnes*.

Medidas de Asociación			Valor	Aprox. Sig.
Direccionales	Lambda	Simétrico	0.000	.[a]
		Otros tratamientos dependiente	0.000	.[a]
		Tetraciclina dependiente	0.000	.[a]
Simétricas	V de Cramer		0.489	0.022*
	Coeficiente de contingencia		0.439	0.022*
Número de casos válidos			62	

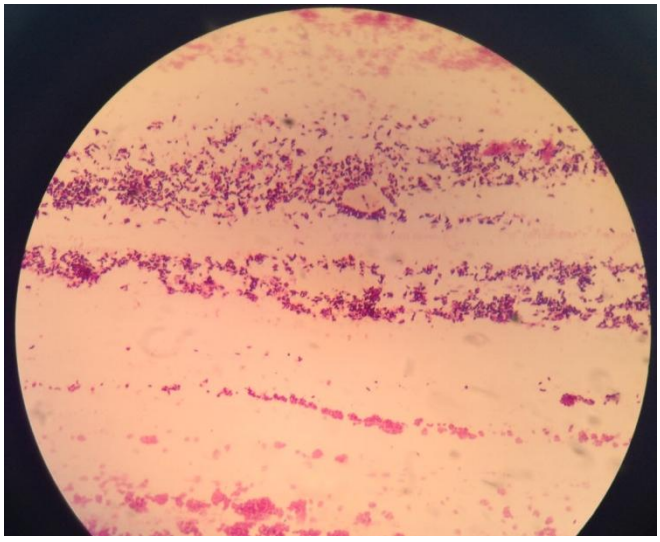
[a.] No se puede calcular por el valor es igual a cero. (Significancia = * $P \leq 0.05$. ** $P \leq 0.01$. *** $P \leq 0.001$

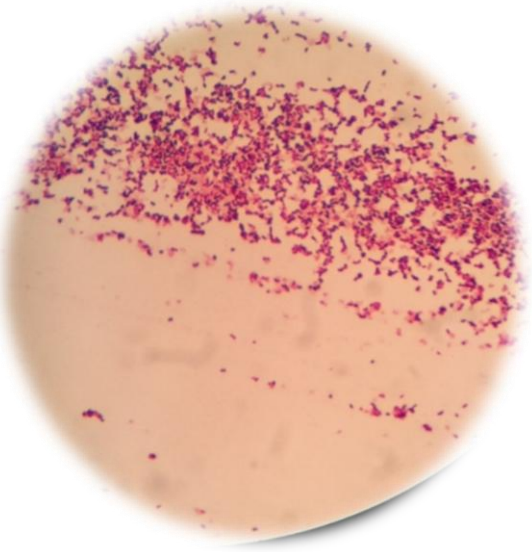
10. FOTOGRAFÍAS.

1. MEDIO DE TRANSPORTE STUART.



2. VISUALIZACIÓN DE *Propionibacterium acnes* – TINCIÓN GRAM.



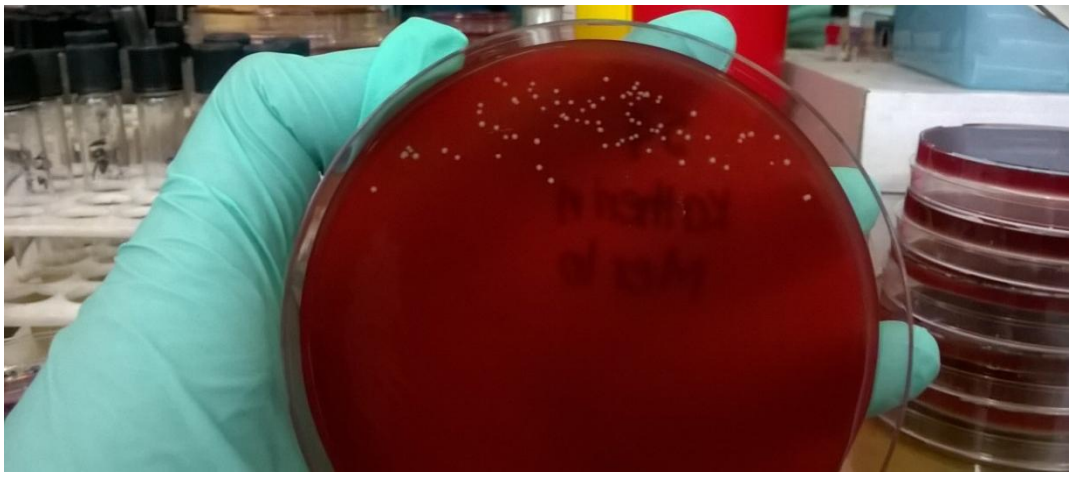


3. COLONIAS DE *Staphylococcus epidermidis* EN MEDIO MANITOL SALADO

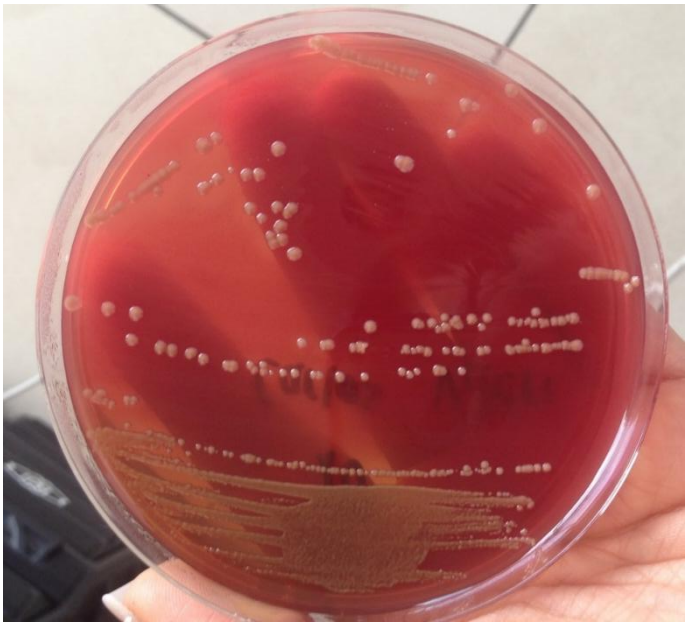




4. COLONIAS DE *Propionibacterum acnes* EN MEDIO PEA



5. COLONIAS HEMOLÍTICAS DE *Propionibacterium acnes.*

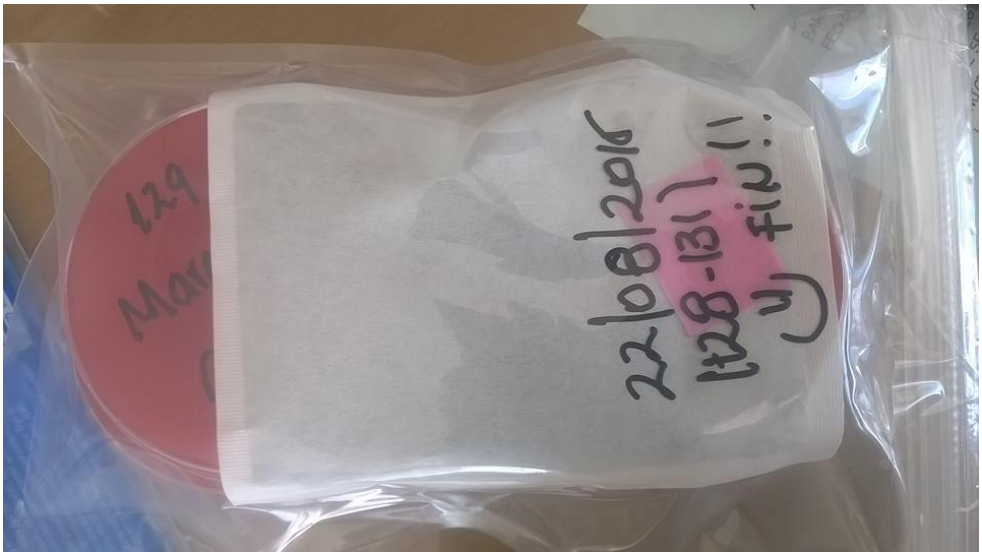


6. CRECIMIENTO DE *Propionibacterium acnes* y *Staphylococcus epidermidis*.



7. ANTIBIOGRAMAS PARA ANAEROBIOS (*Propionibacterium acnes.*)





8. ANTIBIOGRAMAS REALIZADO POR VITEK 2 PARA GRAM POSITIVOS COAGULASA POSITIVOS (*Staphylococcus epidermidis*)



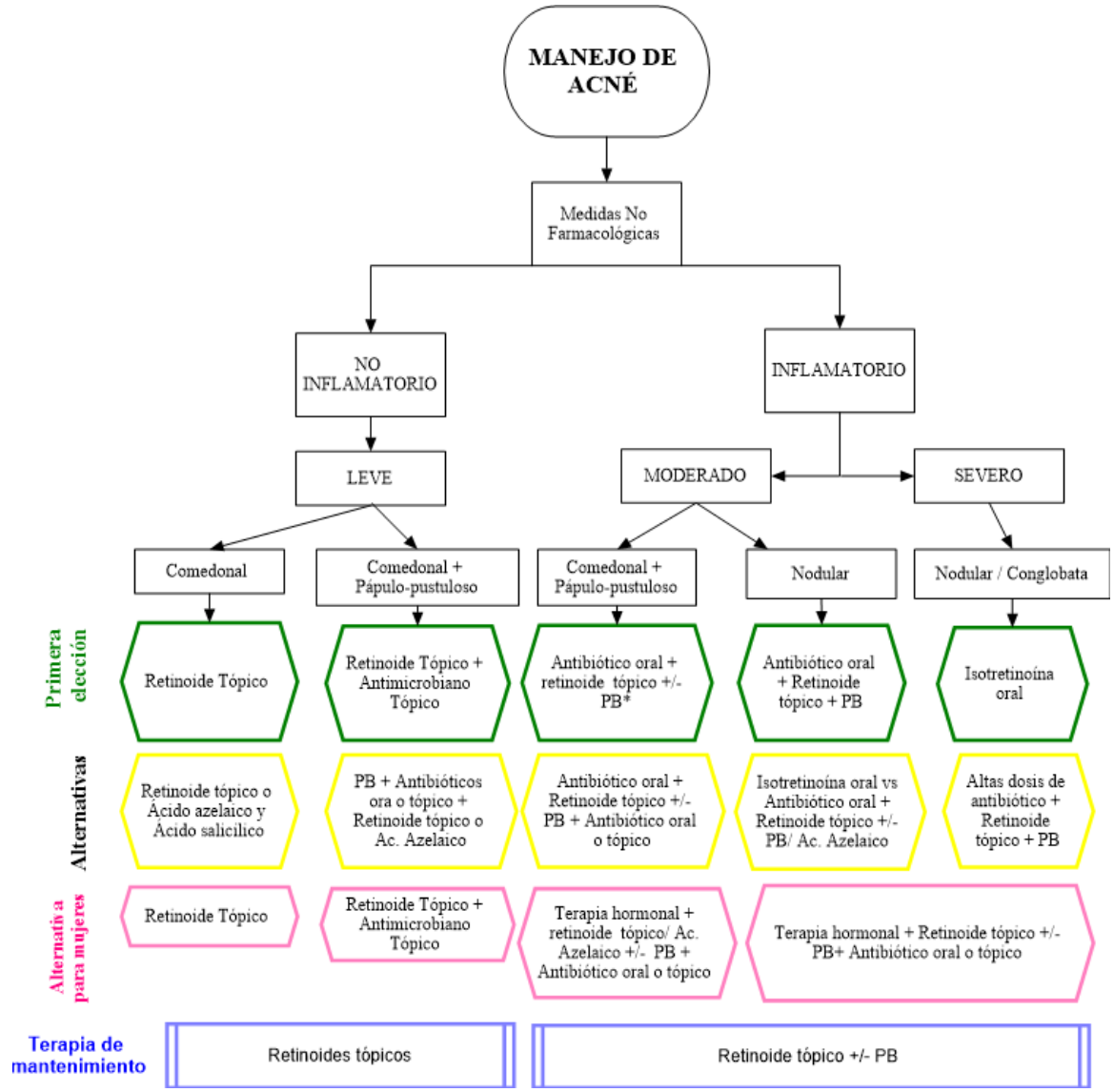
11. ANEXOS:

Anexo 1. La microbiota de la piel.

GÉNERO	CARACTERÍSTICAS	ESPECIES MÁS PREVALENTES
Staphylococcus	Coco gram positivo, anerobio facultativo	*S. hominis, S. haemolyticus, S. epidermidis, S. capitis, S. saccharolyticus.*
Micrococus	Coco gram positivo, aeróbico	*M. luteus, M. varians*
Corynebacterium	Bastones pleomorficos gram positivo, aeróbico/ facultativo anaeróbico,	*C. jeikeium, C. urealyticum* *C. bovis, C. minutissimum*
Propionibacterium	Bastones gram positivos, anaeróbicos	*P. acnes, P. granulosum, P. avidum*
Acinetobacter	Cocos bacilos gram negativos, aeróbicos	*A. calcoaceticus var.lwoffi and var.anitratus*
Brevibacterium	Bastones gram positivos, aeróbicos	*B. epidermidis, B. otitidis, B. Mcbrellneri, B. casei*
Dermabacter	Bastones gram positivos	*D. hominis*
Malassezia	Levaduras lipofílicas	*M. restrita, M. globosa, M. sympodialis*

Tomado de Oprica C. Characterisation of antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* from acne vulgaris and other diseases. Karolinska Institutet. Stockholm 2006.

Anexo 2. Manejo de acné.



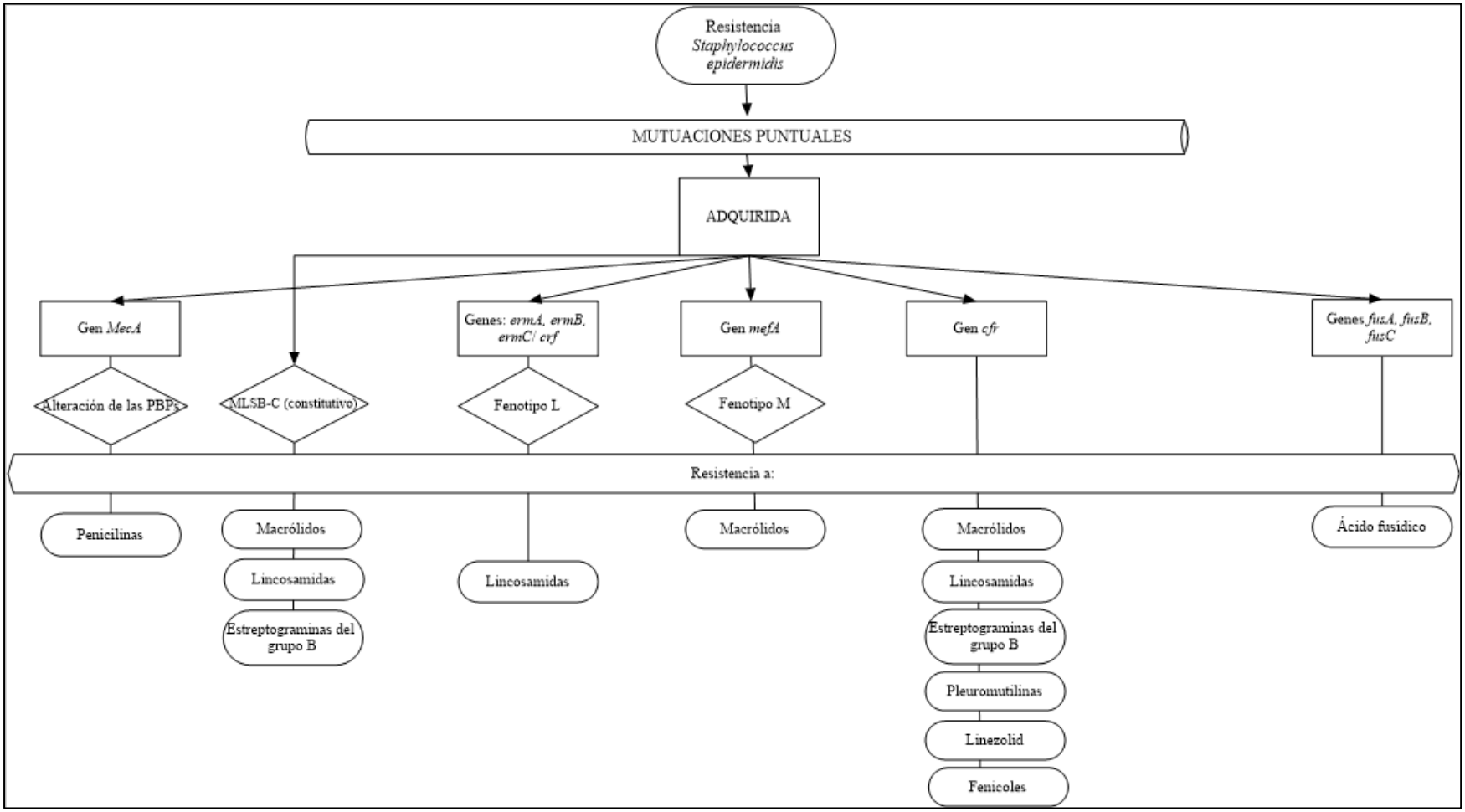
Tomado de Nast A et al. European Evidence-based (S3) Guidelines for the Treatment of Acne. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2012; 26(1): 1-29 y Graber E. Treatment of acne vulgaris. UpToDate (Internet). 2015 Sep (cited Oct 18)

Anexo 3. Mecanismos de resistencia a antibióticos MLS en *P. acnes* aislados.

Grupo	Base de la mutación del RNAr 23S / Gen de resistencia	Fenotipo de resistencia
I	Transición de A-->G en la base equivalente a *E.coli* 2058	Resistencia a MLS
II	Gen *erm* (X)	Alto nivel de resistencia a MLS, especialmente a telitromicina y clindamicina
III	Transición de G-->A en la base equivalente a *E.coli* 2057	Bajo nivel de resistencia al anillo 14 de los macrólidos y susceptibilidad al anillo 16 de los macrólidos
IV	Transición de A-->G en la base equivalente a *E.coli* 2059	Resistencia a anillos tanto 14 y 16 de los macrólidos; elevada pero resistencia variable a lincosamidas

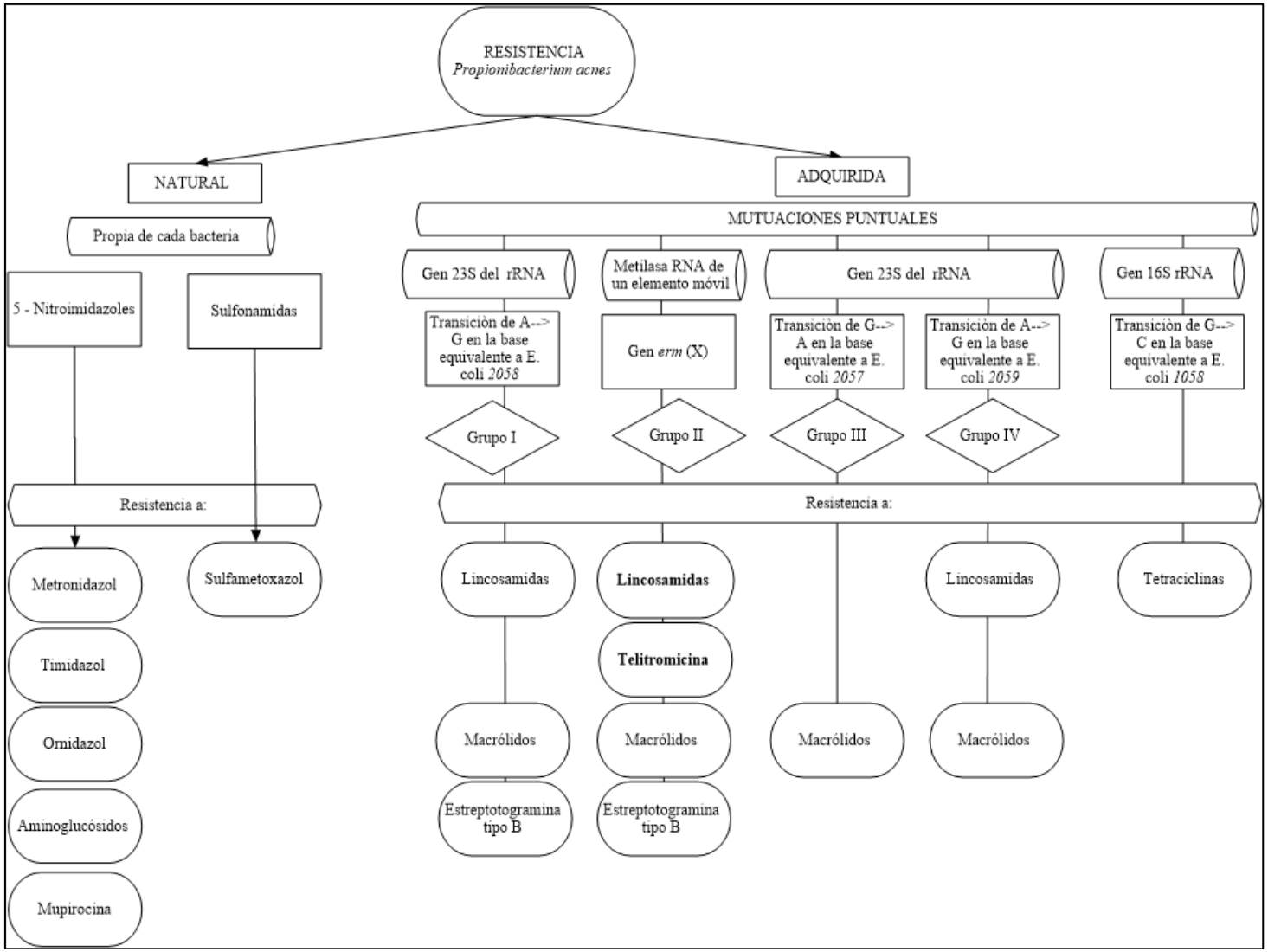
Zouboulis, C, Katsambas, A, Kligman A. Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea. Springer; 2014. Chapter 61, The Antibiotic Resistance in Acne; 459-464.

Anexo 4. Mecanismos de resistencia antibiótica del *S. epidermidis* [22, 73, 82].



Tomado y modificado en base a: Ebrahimzamendek N et al. Clinical characteristics of Staphylococcus epidermidis: a systematic review. GMS Hygiene and Infection Control. 2014; 9(3): 1-10.

Anexo 5. Mecanismos de resistencia antibiótica del *P. acnes*.



Tomado y modificado en base a: Oprica C. Characterisation of antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* from acne vulgaris and other diseases. Stockholm, Karolinska Institutet: 2006.

Anexo 6. Porcentaje de resistencia antibiótica del *P. acnes* aislado de pacientes con acné a diferentes antibióticos.

AÑO	PAÍS	CL	ERI	OXI	DOX	TET	MCL	AZI	TMP/SX
AMÉRICA LATINA									
2010[54]	MÉXICO	36	46	14	20	-	0	82	-
2004[55]	COSTA RICA	23	19	-	-	19	-	-	-
2013[56]	CHILE	7.5	12.5	-	0	0	-	-	26.3
2013[48]	COLOMBIA	15	35	-	9	8	1	0	-
ASIA									
2011[57]	HONG KING	53.5	20.9	16.3	16.3	-	16.3	-	-
2011[58]	IRÁN	50	52	35	-	-	-	-	-
2007[59]	SINGAPUR	>50	>50	>11.5	>11.5	-	-	-	-
2000[60]	JAPÓN	4	4	2	2	-	-	-	-
2012[38]	INDIA	90.4	98	-	44.2	30.8	1.9	100	-
2013[61]	KOREA	26.7	30	-	6.7	3.3	10	6.7	-
EUROPA									
2010[62]	FRANCIA	-	75.1	9.5	9.5	-	-	-	-
2003[63] 2002[64]	REINO UNIDO	55.5	55.5	26.4	-	-	0	-	-
2003[63]	GRECIA	75	75	7	-	-	0	-	-
2003[63]	HUNGRÌA	45	45	0	-	-	0	-	-
2003[63]	ITALIA	58	58	0	-	-	0	-	-
2003[63]	ESPAÑA	91	91	5	-	-	0	-	-
2003[63]	SUIZA	45	45	15	-	-	0	-	-
2003[63]	SUECIA	45	45	-	-	15	-	-	-
OCEANÍA									
2012[65]	AUSTRALIA	-	6	-	-	-	-	8.8	-

ANEXO 7. Instrumento de revisión de historias clínicas.

ESTUDIO TRANSVERSAL SOBRE LA SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DEL *Propionibacterium acnes* EN PACIENTES CON ACNE DE SEVERIDAD MODERADA ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA EN EL HOSPITAL GENERAL ENRIQUE GARCÉS, EN UN PERIODO COMPRENDIDO ENTRE JUNIO Y SEPTIEMBRE DEL 2015.

NÚMERO:

HISTORIA CLÍNICA

NOMBRE

APELLIDO

DIAGNOSTICO

EDAD

SEXO

Femenino	Masculino

ANTECEDENTE DE ACNE

SI	NO

DURACION DE ACNE

<3Meses	>3Meses

ANTECEDENTE DE ANTIBIOTICOTERAPIA

SI	NO

TIPO DE ANTIBIOTICO USADO

MINO	ERI	CLARI	DOXI	OXA	TETRA	BENZOILO	LIME	ADAP	ISO

TIPO DE ESQUEMA

Monoterapia	Solo oral	Solo tópico	Oral y Tópico

NÚMERO DE ESQUEMAS

1	2	3

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

>12 semanas	<12 semanas

TELÉFONO…….

CONFIRMA ASISTENCIA- Día de Cita en HEG

SI	NO

ANEXO 8. Consentimientos informados.

ESTUDIO TRANSVERSAL SOBRE LA SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DEL *Propionibacterium acnes* EN PACIENTES CON ACNE DE SEVERIDAD MODERADA ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA EN EL HOSPITAL GENERAL ENRIQUE GARCÉS, EN UN PERIODO COMPRENDIDO ENTRE JUNIO Y SEPTIEMBRE DEL 2015.

PROPÓSITO:

Consentimiento informado dirigido a hombres y mujeres mayores con edades comprendidas entre 13 y 30 años de edad, con diagnóstico de acné de severidad moderada que hayan sido atendidos en el Hospital Enrique Garcés, en el Servicio de Dermatología. Se les invita a participar en el proyecto de investigación "ESTUDIO TRANSVERSAL SOBRE LA SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DEL *Propionibacterium acnes* EN PACIENTES CON ACNE DE SEVERIDAD MODERADA ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA EN EL HOSPITAL GENERAL ENRIQUE GARCÉS, EN UN PERIODO COMPRENDIDO ENTRE JUNIO Y SEPTIEMBRE DEL 2015".

Investigadores principales:

- Solís Mayorga María Belén (Pontificia Universidad Católica del Ecuador-PUCE)
- Velasco Gaibor Nadyn Stefanía (Pontificia Universidad Católica del Ecuador-PUCE)

Organización:

- Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador

En vista que Ud. Tiene entre 13 a 30 años de edad, y es paciente del Servicio de Dermatología en el Hospital Enrique Garcés, ha sido seleccionado para invitarle a participar en una investigación sobre la resistencia de los antibióticos en contra del microorganismo causante del acné, *Propionibacterium acnes* . Este estudio incluye revisión de historias clínicas seleccionadas previamente de la base de datos de dermatología y exámenes a los pacientes como son cultivo y antibiograma de las muestra obtenidas del paciente. Esto servirá para formular recomendaciones encaminadas a mejorar el manejo del acné vulgaris. Su decisión de participar es totalmente voluntaria y puede hablar con quién usted tenga más confianza de entre los investigadores para solicitarle cualquier información adicional acerca del estudio.

CONFIDENCIALIDAD:

La información que Usted nos proporcione y que se recogerá durante la investigación solamente la revisarán los investigadores. El personal del laboratorio tendrá acceso a los resultados de su cultivo y antibiograma de piel. En la base de datos de este estudio usted tendrá un número asignado como participante, y no constará su nombre ni su cédula de ciudadanía, para mantener su anonimato. La información será guardada en una computadora, asegurada con clave y codificada. Solo el equipo de investigación tendrá acceso a los datos del estudio. Las encuestas serán guardadas en un archivador bajo llave. El equipo de investigación hará todo lo posible para proteger su confidencialidad.

COMPONENTES DEL ESTUDIO

Realizaremos una encuesta o revisión de historias clínicas que incluirá datos sobre su edad, duración desde el diagnóstico del acné, además, le preguntaremos sobre el antecedente del

uso de antibióticos para acné como duración del tratamiento, cantidad y tipo de esquemas utilizados, para lo cual contamos con la autorización de las autoridades respectivas. Usted puede decidir no contestar alguna de las preguntas o terminar la entrevista si desea.

Estos datos se guardaran en un archivo electrónico asegurado. Al final de la fase activa del estudio, borraremos este archivo para mantener su confidencialidad.

Las investigadoras serán encargadas de tomar la muestra en un hisopo de algodón previo a la extracción de la espinilla con una aguja estéril #22 (más delgada), el hisopo se colocará en un medio de transporte llamado STUART, las muestras serán llevadas por las investigadoras al laboratorio el mismo día de la recolección y las mismas serán procesadas de manera gratuita. Los resultados serán publicados por la misma institución y enviados a su correo electrónico si es que desea.

RIESGOS SOBRE SU SALUD: Puede presentar hematoma (es decir un morado) y/o dolor en el sitio de extracción de la muestra o malestar al momento de la toma, estos riesgos no son mayores a los que Usted tiene durante su control de rutina médico.

TIEMPO DE PARTICIPACIÓN: Hemos calculado que su participación en este estudio durará entre 15-25 minutos aproximadamente. Su participación en este estudio será sólo por una vez.

LOS RESULTADOS: Los resultados de la investigación los informaremos al final del estudio, en Septiembre del 2015, a todos los interesados. La información sobre los resultados de este estudio será publicada, más NO sus datos personales.

COSTOS, INCENTIVOS Y BENEFICIOS: Su participación en este estudio no tiene ningún costo, al igual que los exámenes que se realicen, no recibirá ningún incentivo económico por participar en este estudio. El beneficio que Usted recibirá por su

participación será conocer el resultado de los exámenes realizadas en el Laboratorio a través del Servicio de Dermatología del Hospital Enrique Garcés, además que ayudará a mejorar la atención que se brinda a nivel nacional en los servicios de Dermatología.

Si usted decidiera no participar, no le afectará de ninguna manera en la atención que usted recibe en esta institución, y puede dejar de participar en el momento que desee sin perder sus derechos como paciente.

Si tiene dudas sobre cualquier aspecto puede ponerse en contacto con las directoras de la investigación, Nadyn Stefanía Velasco Gaibor y María Belén Solís Mayorga. Si tiene dudas sobre asuntos éticos en relación a esta investigación, puede ponerse en contacto con el Comité de Bioética de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, que ha aprobado esta investigación.

Nadyn Stefanía Velasco Gaibor
Pontificia Universidad Católica del Ecuador
12 de Octubre y Roca
Quito, Ecuador
Cel: 0992757872
nadx.99@gmail.com

María Belén Solís Mayorga
Pontificia Universidad Católica del Ecuador
12 de Octubre y Roca
Quito, Ecuador
Cel: 0999744488
maria.belen04@hotmail.com

Comité de Bioética de la PUCE
Dra. Laura Arcos
12 de Octubre y Roca
Quito, Ecuador
02-299-1533

Página de firma del consentimiento

He sido invitado a participar en la investigación sobre la resistencia de los antibióticos en contra del microorganismo causante del acné vulgaris, *Propionibacterium acnes*.

Entiendo que tomarán en cuenta a las personas que tienen lesiones dérmicas compatibles a acné vulgaris, de severidad moderada. Me tomaran una muestra de las lesiones para realizar un cultivo y antibiograma.

Estoy informado de los riesgos que puede tener esta investigación, y de que no tendrá ningún costo para mí o mi familia, además se me informará sobre los resultados. Este estudio contribuirá a identificar problemas y proponer soluciones para mejorar la atención a las personas con acné. Entiendo que este estudio no me dará ningún incentivo para participar. El beneficio directo que recibiré del estudio, es el resultado del cultivo y antibiograma que se realizará en el laboratorio.

Conozco el número de teléfono y el correo electrónico de las personas que me puede informar sobre las preguntas o inquietudes que pueda tener sobre la investigación.

He leído (o me han leído) la información proporcionada. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y me han contestado en forma sencilla y satisfactoria las preguntas que he tenido.

Acepto voluntariamente participar en esta investigación y entiendo que tengo el derecho de no realizarme el cultivo sin que afecte de manera alguna mí cuidado médico.

Si ____ No ____ Quisiera ser informado de los resultados de este estudio.

Firmo, Acepto libre y voluntariamente participar en esta investigación.

Firma (o huella dactilar): _____Fecha _____

Número del teléfono celular: _____ casa: _____

Número de identificación: _____Fecha de nacimiento: _____

Testigo(a): _____Firma: _____

Datos del Investigador que toma la muestra:

Nombre y apellidos: _____ Firma: _____

Asentimiento informado para adolescentes

Entiendo que la investigación consiste en medir la resistencia de los antibióticos en contra del microorganismo causante del acné vulgaris, *Propionibacterium acnes*.

Entiendo que tomarán una muestra de mis espinillas. "Sé que puedo elegir participar en la investigación o no. Sé que puedo retirarme cuando quiera. He leído esta información (o se me ha leído la información) y la entiendo. Me han respondido las preguntas y sé que puedo hacer preguntas más tarde si las tengo. Entiendo que cualquier cambio se discutirá conmigo.

Acepto participar en la investigación.

Solo si el niño/a asiente:

Nombre del niño/a _____

Firma del niño/a:_____

Fecha: _____ Día/mes/año

"Yo no deseo participar en la investigación y no he firmado el asentimiento que sigue". _____(iniciales del niño/menor)

Si es analfabeto: Una persona que sepa leer y escribir debe firmar (si es posible, esta persona debería ser seleccionada por el participante, no ser uno de los padres, y no debería tener conexión con el equipo de investigación). Los niños analfabetos deberían incluir su huella dactilar también.

"He sido testigo de la lectura exacta del documento de asentimiento al participante potencial y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas.

Confirmo de que ha dado su asentimiento libremente".

Nombre del testigo (diferente de los padres)_____

Y Huella dactilar del niño/menor Firma del testigo _____

Fecha _____ Día/mes/año

Copia dada al participante _____ (iniciales del investigador/asistente)

El Padre/madre/apoderado ha firmado un consentimiento informado _Si _No (iniciales del investigador/asistente)

Consentimiento informado menores

Sr._____
mayor de edad, con domicilio en _____C/ _____, padre del/la menor _____ Y Sra_____
mayor de edad, con domicilio en _____C/ _____ madre del/la citado/a menor MANIFIESTAN Que consienten en la participación en la investigación sobre la resistencia de los antibióticos en contra del microorganismo causante del acné vulgaris, *Propionibacterium acnes* donde participará su hijo/hija _____ de ___ años de edad, llevado a cabo por las dos investigadoras mencionadas anteriormente.

Hemos sido informados de que la información y la muestra de las espinillas de mi hijo/hija a las investigadoras está sujeta a secreto profesional y que, por lo tanto, no puede ser divulgada a terceras personas sin nuestro consentimiento expreso. Hemos sido informados que las investigadoras están obligadas a revelar ante las instancias oportunas información confidencial en aquellas situaciones que pudieran representar un riesgo muy grave para nuestro hijo/hija, terceras personas o bien porque así le fuera ordenado judicialmente. En el supuesto de que la autoridad judicial exija la revelación de alguna información, las investigadoras estarán obligadas a proporcionar sólo aquella que sea relevante para el asunto en cuestión manteniendo la confidencialidad de cualquier otra información.

Aceptamos que como padres seremos informados de los aspectos relacionados a los resultados del cultivo y antibiograma, manteniendo como confidenciales los datos que así hayamos acordado previamente entre nosotros, nuestro hijo/a y las investigadoras. Hemos sido informados y consentimos en que nuestro hijo/hija participe en el estudio.

----------	----------	--------
Firma del padre del menor Nombre:	Firma de la madre Nombre:	Firma Nombre:

ANEXO 9. Aprobación del comité de Bioética de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Pontificia Universidad Católica del Ecuador

Facultad de Medicina
Oficina de Educación Médica

Av. 12 de Octubre 1076 y Roca
Apartado postal 17-01-2184
Fax: 2509-584
Telf: 2509-582
Quito - Ecuador

SUBCOMITE DE BIOETICA DE LA INVESTIGACION

Quito, 22 de octubre de 2015

OEM-00109-2015

Srtas. Estudiantes
Belén Solís
Nadyn Velasco

Alumnas de la PUCE
Presente.-

De nuestra consideración:

Por medio de la presente el Subcomité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador emite una ***Aprobación*** al proyecto titulado "ESTUDIO SOBRE LA SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE Propionibacterium acnes Y Staphylococcus epidermidis EN PACIENTES CON ACNEVULGARIS, ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL ENRIQUE GARCÉS, EN EL PERIODO COMPRENDIDO ENTRE JUNIO Y AGOSTO 2015."

Esta nueva aprobación se emite debido a una solicitud de evaluación por cambio del título de la investigación, después de la evaluación se concluye que no hay cambios en la metodología, consentimiento informado ni instrumentos de recolección de datos.

Atentamente,

Dra. Ruth Jimbo
Subcomité de bioética de la Investigación
Facultad de Medicina PUCE

ANEXO 10. Herramienta propuesta para un buen manejo del acné vulgaris.

HISTORIA CLÍNICA DIRIGIDA A PACIENTE CON ACNÉ					
Número de historia clínica:					
Nombre completo:					
Teléfono:					
Dirección:					
Sector:					
Alergia a algún medicamento:					
Medicamentos tópicos		Fecha de inicio	Fecha finalización	Razón de cambio	Efectos adversos
Peróxido de benzoilo	BID/ QD				**Eritema** + ++ +++ **Alergia:**
Clindamicina	BID				**Xeroderma:** **Eritema:** **Prurito:** **Colitis**
Eritromicina	BID				**Eritema:** **Prurito:** **Urticaria:** **Irritación ocular:** **Descamación**
Adapaleno	QD al acostarse				**Eritema:** **Quemadura:** **Irritación:** **Descamación:** **Angioedema:**
Tretinoína	QD al acostarse				**Irritación:** **Dermatitis:** **Descamación:**
Cite los medicamentos que usó anteriormente:					
Antibióticos orales					
Minociclina	50 to 100 mg BID				**Vértigo:** **Hiperpigmentación de la piel y/o mucosas:**

					Síndrome símil a Lupus eritematoso sistémico: Eritema multiforme: Disfunción tiroidea:
Tetraciclina	250-500 mg BID				**Pericarditis: Dermatitis exfoliativa: Fotosensibilidad: Pigmentación de uñas: Prurito: Hepatotoxicidad:**
Doxiciclina	50 to 100 mg BID o 100 mg QD				**Dolor de cabeza: Hipoglicemia: Vaginitis: Eritema multiforme: Rash eritematoso: Dermatitis exfoliativa:**
Limeciclina	300mg QD				**Erupción: Diarrea: Colitis: Dermatitis:**
Eritromicina	500 mg BID o 1 gr QD				**Arritmia ventricular: Temblor: Eritema multiforme: Rash: Hepatitis:**
Trimetroprin-sulfametoxazol	160mg/800mg QD o BID				**Alergia: Apatía: Eritema multiforme: Prurito: Hipoglicemia. Diarea:**

					Cristaluria: **Urticaria:** **Hepatotoxicidad** **Tinitus:**
Azitromicina	500 mg BID o 1 gr QD				**Vómito:** **Diarrea:** **Temblor:** **Fatiga:** **Vertigo:** **Rash:** **Dermatitis:** **Fotosensibilidad:**

Retinoide sistémico				
Pruebas de función hepática		**Prueba de embarazo**	**Positiva/Negativa**	**Efectos adversos**
AST		beta HCG cualitativa		
ALT		beta HCG cuantitativa		
GGT		Perfil lipídico:		

Isotretinoína	0.5 mg/kg/día, incrementando a 1 mg/kg/día en una o 2 dosis divididas igualmente; dosis total 120 a 150 mg/kg durante 20 semanas.				**Dolor de pecho:** **Edema:** **Palpitaciones:** **Fatiga:** **Letargo:** **Alteración de perfil lipídico:** **Alteraciones de enzimas hepáticas:**