

**PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD Y RESISTENCIA ANTIBIÓTICA DE
CUTIBACTERIUM ACNES IDENTIFICADAS EN PACIENTES CON
ACNÉ VULGAR EN INSTITUCIÓN PRESTADORA DE SERVICIOS DE
SALUD DE BOGOTÁ D. C.**

**Marlon Yesid Barrera Montañez.
Carlos Eduardo Castellanos Cordero.
Estudiantes de Medicina semestre XI**

**Universidad El Bosque
Facultad de Medicina
Unidad de Investigación Básica Oral UIBO
Hospital Simón Bolívar
Galderma
Bogotá, Octubre de 2018**

**PATRONES DE SUSCEPTIBILIDAD Y RESISTENCIA ANTIBIÓTICA DE
CUTIBACTERIUM ACNES IDENTIFICADOS EN PACIENTES CON
ACNÉ VULGAR EN COLOMBIA**

**Marlon Yesid Barrera Montañez.
Carlos Eduardo Castellanos Cordero.
Estudiantes de Medicina semestre XI**

**Dra. Adriana Motta Beltrán.
Dra. Lili Johana Rueda Jaime
Tutoras**

**Dra. Diana Marcela Castillo Perdomo.
Dra. Nathaly Andrea Delgadillo.
Asesoras temáticas y metodológicas**

**Universidad El Bosque
Facultad de Medicina
Unidad de Investigación Básica Oral UIBO
Hospital Simón Bolívar
Galderma
Bogotá, Octubre de 2018**

Nota de aceptación

Firma del presidente del jurado

Firma jurado

Firma jurado

Bogotá, Octubre de 2018

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Agradecimiento

Nosotros, Marlon Barrera Montañez y Carlos Castellanos Cordero, queremos expresar nuestra más sincera gratitud a nuestras estimadas docentes y tutoras las doctoras Adriana Motta Beltrán y Lili Rueda Jaime, que durante la realización de este proyecto han sido unas excelentes mentoras, que con cariño y paciencia nos enseñaron en cada reunión, en cada tarea y en cada encuentro de diversos temas, aprendizajes que atesoramos celosamente. Han sido con nosotros unas personas formidables tanto en lo académico como en lo personal, por ello les damos las gracias. Las doctoras Diana Marcela Castillo Perdomo y Nathaly Andrea Delgadillo, merecen también toda nuestra gratitud, por su constancia, laboriosidad y buena disposición, sin su pericia y ayuda no sería posible esta investigación. Extendemos también nuestra inmensa gratitud a la Universidad El Bosque, nuestra querida alma máter, a la Facultad de Medicina de la Universidad El Bosque, encabezada por el Señor decano el doctor Hugo Cárdenas López, un gran maestro para nosotros. Queremos agradecer al Hospital Simón Bolívar que como institución nos abrió las puertas. Por último, queremos brindar un agradecimiento muy especial a Galderma Colombia y al Doctor Fernando Montiel Ávila, gerente general, que ha sido el patrocinador de este proyecto, brindando altruistamente los recursos para llevar a cabo este proyecto.

Guía de contenido

Resumen	8
Abstract	9
Problema de estudio	10
Justificación	11
Revisión de la literatura	12
Objetivos	22
Objetivo general	22
Metodología	23
Tipo y diseño general del estudio	23
Universo	23
Sujetos de estudio	23
Selección y tamaño de muestra	23
Criterio de inclusión y exclusión	24
Criterios de inclusión	24
Criterios de exclusión	25
Procedimiento para la recolección de información	25
Base de datos	25

Plan de análisis de los resultados	26
Aspectos éticos	27
Referencias bibliográficas	31
Experiencia de semilleros	34
Organigrama	38
Cronograma	39
Presupuesto	40
Anexos	41
Toma de la muestra	41
Cultivo para la identificación de <i>C. Acnes</i>	42
Susceptibilidad antimicrobiana (microdilución en agar)	43
Consentimiento informado	44
Galderma	49

Resumen

El acné es un motivo frecuente en la consulta dermatológica, que requiere dentro de su manejo el uso de antibióticos, principalmente tetraciclinas, macrólidos y lincosamidas, este efecto beneficioso de los antibióticos en el acné no se ejerce de forma directa exclusivamente, sino también por medio de un mecanismo indirecto, a través, de un efecto antiinflamatorio asociado. Sin embargo, es claro que los antibióticos con mejores tasas de susceptibilidad presentan mejores resultados. Debido al uso apropiado e inapropiado de las terapias antimicrobianas en el tratamiento del acné y al aumento secundario de las tasas de resistencia a los antibióticos típicos usados en este trastorno, la determinación de la susceptibilidad de *Cutibacterium acnes* (previamente *Propionibacterium acnes*) es un desafío constante. El objetivo de este estudio es determinar los patrones de susceptibilidad y resistencia antibiótica de *Cutibacterium acnes* identificadas en pacientes con acné vulgar en Bogotá D. C.

Palabras clave: acné, antibióticos, resistencia, sensibilidad, *Cutibacterium*.

Abstract

Acne vulgaris (AV) is a common cause for dermatologist consultations, and one of its treatment requires antibiotic therapy, including tetracycline, macrolides and lincosamides. The mechanism of action of these antibiotics not only acts in a direct fashion, but also through an indirect mechanism in the anti-inflammatory pathway. Nevertheless, it has been scientifically proven that antibiotics with the highest susceptibility rates ensure the possible results. Due to the increased development of antibiotic resistance, and the appropriate and inappropriate use of antimicrobial therapies for acne, determining the susceptibility of *Cutibacterium acnes* (previously known as *Propionibacterium acnes*) poses a continuing challenge. Therefore, the purpose of this study is to determine the susceptibility patterns and antibiotic resistance of *Cutibacterium acnes* in patients presenting acne vulgaris in Bogota D.C..

Key words: Acne, antibiotics, resistance, susceptibility, *Cutibacterium*.

Problema de estudio

En el acné vulgar se han descrito para *Cutibacterium acnes* diferentes cepas, con patrones y mecanismos variables de resistencia a los antibióticos de uso común. La identificación de los patrones de resistencia y susceptibilidad de las diferentes cepas de *Cutibacterium acnes* en Bogotá D. C., es importante para generar recomendaciones basadas en la evidencia que sirvan de sustento en las guías de práctica clínica para el uso de antibióticos en el acné vulgar.

¿Cuáles son los patrones de susceptibilidad y resistencia antibiótica de *Cutibacterium acnes* identificados en pacientes con acné vulgar en Bogotá?

Justificación

Un estudio que evalué los patrones de resistencia de *Cutibacterium acnes* en el medio es importante para hacer un mejor enfoque terapéutico en pacientes con acné. Aunque ya se dispone de estudios que evalúan la resistencia de *Cutibacterium acnes* en la región y en el país, es útil hacer nuevas investigaciones al respecto, ya que los patrones de resistencia y susceptibilidad cambian rápidamente, lo que hace indispensable disponer de estudios de microbiológicos de la bacteria de manera periódica de tal manera que se pueda hacer un seguimiento adecuado del comportamiento de la susceptibilidad y resistencia de este microorganismo frente a los antibióticos más utilizados en la práctica clínica.

Revisión de la literatura

El Acné es una enfermedad dermatológica muy prevalente, afecta aproximadamente al 85-95% de los adolescentes, al 47% de adultos en la tercera década de la vida y en menor proporción a otros grupos etarios (1). Se origina de un trastorno del folículo piloso de origen multifactorial en el que interviene la colonización de *Cutibacterium acnes*, una bacteria Gram positiva y anaerobia facultativa aislada frecuentemente de la flora normal del folículo piloso. Dicha bacteria participa en el desarrollo de lesiones de tipo inflamatorio, como pápulas, pústulas y nódulos, por medio de productos directos de la bacteria como: lipasas, hialuronidasas y proteasas, y a través de la activación de diversas respuestas inmunes del huésped, dadas por un aumento en la producción de citoquinas inflamatorias por los queratinocitos, leucocitos y sebocitos por mecanismos dependientes e independientes de receptores tipo toll, además, favorece la aparición de lesiones no inflamatorias como los comedones (2, 3).

El tratamiento antibiótico para el acné se ha venido realizando desde hace más de 50 años y ha mostrado ser una terapia eficaz. Sin embargo, en décadas recientes la creciente resistencia bacteriana ha disminuido la efectividad de ciertos esquemas antibióticos para el tratamiento del

acné en algunas poblaciones. El primer estudio de resistencia de *Cutibacterium acnes*, se realizó en Estados Unidos en 1979, en el que un 20% de los pacientes tratados con eritromicina o clindamicina alojaba cepas resistentes, cabe destacar que estos resultados se consideran no significativos. En los años siguientes se realizaron múltiples estudios de resistencia, en caso del Reino Unido entre el año 1991 y el año 2000 aumentó significativamente el número cepas de *Cutibacterium acnes* resistentes en la población general, desde 34,5% a 55,5% respectivamente. En un estudio europeo del 2003, la tasa de resistencia en España fue del 94% y en Hungría del 54% a al menos un antibiótico. Un estudio chileno del 2008, encontró la tasa de cepas resistentes en 33,7% a al menos un antibiótico; en el caso colombiano, un estudio del 2013, encontró la tasa de cepas resistentes a al menos un antibiótico en 46% en pacientes que recibieron tratamiento antibiótico previo y 28% en pacientes no expuestos a antibióticos (1, 3, 4).

Existen ciertos factores que predisponen al desarrollo de resistencia antimicrobiana en *Cutibacterium acnes* como el consumo de antibióticos a dosis bajas y una mala adherencia a los tratamientos antibióticos. El consumo prolongado de antibióticos se ha relacionado directamente con el desarrollo de resistencia; de hecho, las cepas resistentes suelen aparecer a las 12-24 semanas de iniciado el tratamiento, todos estos factores ejercen una presión selectiva sobre la flora cutánea normal. También, el contacto con personas portadoras de cepas resistentes se ha descrito como factor de riesgo (4). Varios estudios han comparado las tasas de resistencia de las cepas en pacientes tratados y no tratados con antibióticos, encontrando mayor resistencia en los pacientes expuestos a antibióticos (1, 5). Por todo esto y debido a que el acné es una enfermedad con indicación de tratamiento antibiótico de larga duración, es labor del dermatólogo favorecer la correcta realización del tratamiento disminuyendo los factores de resistencia (4). Los

antibióticos orales y tópicos continúan siendo la piedra angular del tratamiento para el acné, a pesar de la constante preocupación de los dermatólogos por los altos índices de resistencia de la *Cutibacterium acnes*, sobretodo en algunas regiones. De hecho, exceptuado formas muy graves de acné como el acné conglobata o nodular, los antibióticos son primera línea de tratamiento, ya sea en forma tópica u oral (6).

Existen cuatro fenotipos de resistencia descritos en *Escherichia coli*, correspondientes a: un patrón salvaje (fenotipo II) y a tres mutaciones únicas en el RNAr 23S, todos con equivalentes en *Cutibacterium acnes* (grupo I: A por G, 2058; grupo III: G por A, 2057; grupo IV: A por G, 2059). El grupo I es un fenotipo que confiere resistencia cruzada a macrólidos, lincosamidas y estreptograminas del grupo B, el grupo III confiere una débil resistencia a eritromicina y el grupo IV confiere una alta resistencia a todos los macrólidos y una reducida resistencia a clindamicina y estreptograminas del grupo B. El grupo II obtiene su resistencia gracias a un transposón (Tn 5432) portador de un gen llamado erm (x), que traduce una 23S rRNA metilasa, este grupo tiene una alta resistencia a todos los macrólidos, lincosamidas y estreptograminas del grupo b. La resistencia a tetraciclinas está asociada con una mutación del RNAr 16S (equivalente al nucleótido 1058, G por C (3). Un estudio comparó la CIM (Concentración inhibitoria mínima) de tetraciclinas en cepas de *C. acnes* resistentes en presencia de reserpina, útil como inhibidor de las bombas de flujo, sin encontrar variación, por lo que es poco probable que sea un mecanismo de resistencia de *C. acnes* (7). Las cepas con mayor resistencia no han mostrado tener mayores factores de virulencia, no obstante, en ensayos clínicos se han relacionado con grados más avanzados de enfermedad posiblemente por una pobre respuesta al tratamiento (2, 8).

Con respecto a la resistencia frente a otros antibióticos, *C. acnes* mostró una resistencia intrínseca tanto al metronidazol como al sulfametoxazol, por lo tanto, es sugestivo que el tratamiento con trimetoprim/sulfametoxazol es dependiente del trimetoprim. En cuanto a las quinolonas, se estudiaron la norfloxacin y la levofloxacin usadas en algunas regiones para el tratamiento del acné, han mostrado una gran potencia in vitro, no obstante, se considera epidemiológicamente incorrecto su uso en acné, ya que son útiles en infecciones graves por MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a la metilina) y *Staphylococcus coagulans* negativos. Algo equivalente al caso de las quinolonas sucede con el ácido fusídico, aunque las tasas de resistencia a este han aumentado significativamente, el cloranfenicol se mantiene como una prescripción útil para el tratamiento del acné, este ha mostrado eficacia en diferentes ensayos clínicos, a pesar de un aumento en las tasas de resistencia (4, 8).

Los antibióticos no solo actúan inhibiendo el crecimiento de *C. acnes*, sino que también actúan por medio de un mecanismo indirecto antiinflamatorio, por lo que existen regímenes de dosis sub-antimicrobianas de tetraciclinas para el tratamiento del acné, que han mostrado adecuada eficacia clínica asociada a mínimas tasas de resistencia (9). Un punto importante a tener en cuenta, es que tanto las tetraciclinas como los macrólidos y la clindamicina son antibióticos bacteriostáticos, por lo que la presión selectiva aumenta ya que ralentizan las tasas de crecimiento de la bacteria pero al tener una reducida acción bactericida, eventualmente *C. acnes* puede desarrollar resistencia, por lo que se recomienda asociar a un antibiótico con efectos bactericidas como el peróxido de benzoílo, el mejor bactericida contra *C. acnes*. El uso asociado de retinoides junto con peróxido de benzoílo tiene un efecto sinérgico y se recomienda en uso prolongado de antibióticos tópicos y orales (6). Por lo tanto, es conveniente incluir en los

esquemas de antibiótico oral para el acné el peróxido de benzoilo en forma tópica, ya que disminuye las cepas presentes y favorece la susceptibilidad bacteriana. También hay evidencia de una mejoría en el desenlace clínico cuando a un esquema de antibiótico oral se le asocia un retinoide tópico. Un estudio comparó la doxiciclina junto con adapaleno/peróxido de benzoilo versus solo la doxiciclina, encontrando mejores resultados clínicos en el primer grupo (9).

Tanto los tratamientos orales como tópicos han mostrado efectividad, los antibióticos tópicos tienen algunas ventajas con respecto a los orales, como la menor tasa de efectos sistémicos, un menor costo, una ausencia de efectos en la flora gastrointestinal y mayores concentraciones locales; no obstante, cursan con ciertas limitaciones, como el riesgo de dermatitis, la penetración incompleta en el tejido y una mayor alteración de la flora cutánea, además, cursan también con un riesgo de resistencia (9).

Una mala respuesta clínica al tratamiento antibiótico puede ser dada por resistencia antimicrobiana, pero también por una dosis inadecuada, una alta tasa de excreción de sebo (más de 2,5 mg / cm² / min), un cuadro de foliculitis por *Staphylococcus*, enterobacterias o levaduras, y frecuentemente en la práctica el fracaso terapéutico es debido a la inadecuada duración de la terapia, pues se considera que los resultados clínicos ocurren después de 4-8 semanas (4, 5).

Con respecto al uso de retinoides orales, se comparó el efecto de la tetraciclina más adapaleno tópico versus isotretinoína en 6 meses de tratamiento. El grupo tratado con isotretinoína tuvo mejores resultados, dados por mayor tiempo de remisión y mejoría clínica. Actualmente, existe una discusión acerca de la viabilidad de ampliar las indicaciones del uso de la isotretinoína, no obstante, los esquemas antibióticos actuales siguen siendo de primera línea en

pacientes con acné moderado y muestran ser una buena opción a la isotretinoína, en grados más severos de acné (4).

En Colombia, un estudio del 2013, encontró menores tasas de resistencia en comparación con los países europeos y similares a los de otros países latinoamericanos. Se encontraron cepas resistentes en pacientes con exposición previa a antibióticos y en pacientes sin exposición. De los antibióticos analizados el que presentó una mayor resistencia fue la eritromicina (35%), seguido de clindamicina (15%), doxiciclina (9%), tetraciclina (8%) y minociclina (1%) (1).

Un meta análisis del 2016, que comparó 13 estudios, buscó y realizó un análisis estadístico para determinar la sensibilidad y resistencia a la eritromicina y la clindamicina, dos antibióticos ampliamente usados en forma tópica para el manejo del acné. Este estudio comparó la razón de momios de cada uno de los estudios, así como el cálculo del límite superior y el valor estadístico de p en cada artículo. Una razón de momios (OR) superior a 1 indica resistencia y menor a 1 indica sensibilidad, la OR promedio que encontró el meta análisis fue de 1.24 lo que indica que existe una inclinación hacia la resistencia, concretamente, 7 de los artículos muestran un OR superior a 1, seis muestran un OR inferior a 1 y uno tiene un OR en 1.040. Dos de los estudios comparados en este meta-análisis reportaron una muy buena susceptibilidad a los antibióticos de uso común en acné: Song et al., en un estudio de Corea en el 2011, que encontró una resistencia nula a la eritromicina y de 3.22% a la clindamicina; y Schafer et al., en un estudio chileno del 2013, con porcentajes de resistencia de 12.50% y 7.50% para eritromicina y clindamicina respectivamente, estas bajas tasas desplazaron el promedio común hacia la sensibilidad. En términos generales la eritromicina mostró una resistencia promedio de 30% y la clindamicina de 25.5%(10).

Un estudio en Egipto en el 2012, buscó la resistencia In vitro de *C. acnes* y la relación que guardaba con la edad de los pacientes, la duración de la enfermedad y la previa exposición a antibióticos. Un total de 115 pacientes participaron en el estudio, pero tan sólo en 98 se aisló el microorganismo, de estos aislamientos 89 fueron susceptibles a la azitromicina, el antibiótico que mostró mayor susceptibilidad con un 90.8%, seguido por 82 cepas sensibles a la doxiciclina 83.7% y 72 a la oxitetraciclina 73.5%. La eritromicina y la clindamicina mostraron mayor resistencia, 27 de las cepas fueron susceptibles a la clindamicina y 9 a la eritromicina, es decir, 27% y 9% respectivamente. Con respecto a la diferencia de resistencia antibiótica en relación con el tratamiento antibiótico previo contra el acné, la tendencia fue hacia una mayor resistencia, estadísticamente significativa en el caso de la eritromicina y la clindamicina. La diferencia entre el grupo de pacientes menores de 20 años y el grupo de 20 años o más no mostró resultados estadísticamente significativos, así como tampoco hubo una diferencia significativa según duración de la enfermedad (11).

Un estudio en México en el 2010, buscó determinar la susceptibilidad antimicrobiana In vitro de *C. acnes* en ese medio y paralelamente en dos subgrupos dentro del estudio: uno con tratamiento antimicrobiano previo y otro sin tratamiento antimicrobiano previo. Este estudio tuvo una población de estudio de 49 pacientes, en todas las muestras se aisló el microorganismo. El estudio en general mostró unas tasas de sensibilidad esperadas para la región, 75.52% de las cepas fueron resistentes a al menos un antibiótico y 24.48% fueron sensibles a todos los antibióticos. La resistencia del grupo en general fue de 82% a la azitromicina, 68% para trimetropim/sulfametoxazol, 46% para eritromicina, 36% para clindamicina, 20% para doxiciclina, 14% para tetraciclina, 4% para levofloxacina y nula para minociclina. Entre los

subgrupos, el grupo tratado previamente con antibióticos tuvo mayores tasas de resistencia que el grupo sin tratamiento previo, aunque el patrón de resistencia fue similar entre los diferentes antibióticos. En el caso de la doxiciclina el porcentaje de resistencia en el grupo con tratamiento previo fue de 33%, mientras que en el grupo sin tratamiento previo fue de apenas 4.5% (12).

Un estudio en Grecia en el 2013, evaluó la susceptibilidad antibiótica de *C. acnes* y encontró como el antibiótico con mayor susceptibilidad a la minociclina (MIC: ≤ 0.016) y amoxicilina (MIC: 0.047), ambos con un porcentaje de inhibición del 95.6%, la eritromicina (MIC: > 256) y la clindamicina (MIC: > 256) le siguen con porcentaje de inhibición del 57.8%. En este estudio el 37.8% de las cepas aisladas presentaron resistencia cruzada a clindamicina y eritromicina y 4.4% a todos los antibióticos. El estudio destaca dos características que muestran relacionarse con la resistencia antimicrobiana: la presencia de acné conglobata y el antecedente de tratamiento antibiótico oral, no obstante, después de realizar un análisis de regresión logística se consideró que solo la historia de tratamiento oral antibiótico es un factor de riesgo significativo (13).

No solo en la dermatología, sino en toda la comunidad médica, existe una preocupación notable por el daño colateral dado por la presión selectiva que ejercen los diversos antibióticos usados en acné en otros microorganismos diferentes a *C. acnes*, especialmente en el caso del *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, aunque también, en *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus epidermidis*, de hecho, un reporte en este aspecto mostró un aumento de 15% a 40% en las cepas de *S. aureus* resistente después de 12 semanas de tratamiento, en muestras tomadas de la región anterior de las narinas. Es epidemiológicamente notable la cantidad de antibióticos que se usan en dermatología comparativamente con otras especialidades médicas. En

Estados Unidos, los dermatólogos prescriben el 5% del total de antibióticos a pesar de ser solo el 1% de los médicos, además, los tratamientos antibióticos en el acné tienden a ser de larga duración, lo que constituye un factor promotor de la resistencia, de hecho, la duración promedio de 129 días, pese a que las guías recomiendan un máximo de 3 meses. Adicionalmente, algunos de estos antibióticos útiles en el tratamiento del acné tienen un papel intrahospitalario importante en infecciones severas, como la clindamicina y la doxiciclina que también son útiles en infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, además la clindamicina posee una buena penetrancia en los tejidos por lo que es importante en algunas infecciones severas (6).

La resistencia de *C. acnes*, es una preocupación de los dermatólogos y de todas las ramas de la medicina por el daño colateral a la microbiota normal. Ya que es un fenómeno que va en aumento por el uso normal de los antibióticos en el acné y otras patologías, además del uso inadecuados por la falta de regulación en la venta y consecución de antibióticos, es importante la evaluación periódica de las tasas de resistencia y susceptibilidad.

Tabla 1 Porcentajes de resistencia de *Cutibacterium acnes* reportados en diversos estudios alrededor del mundo.

	Eritromicina	Azitromicina	Clindamicina	Lincomicina	Oxitetraciclina	Doxiciclina	Minociclina	Tetraciclina	Sulfametoxazol	Levofloxacina	Moxifloxacina
Colombia 8 (1)	35	-	15	-	-	9	1	8	-	-	-
Chile 10 (12)	46	82	36	-	-	20	0	14	68	4	-
Costa Rica 1 (11)	48	5	65	-	18	6	-	-	-	-	-
Ecuador 5 (8)	47	47	-	47	-	0.3	0	0.6	100	-	1.3
Perú 2012	30	-	26	-	-	6	10	3	-	-	-
Venezuela 3 (3)	12	-	7	-	-	0	-	0	26 (T/S)	-	-

Fuente: elaboración propia de los autores a partir de la revisión de la literatura

Objetivos

Objetivo general

Determinar los patrones de susceptibilidad y resistencia antibiótica de *Cutibacterium acnes* filogenéticamente identificadas en pacientes con acné vulgar en Bogotá.

Objetivos específicos

Determinar las concentraciones inhibitorias mínimas y resistencia de *Cutibacterium acnes* para: Doxiciclina, tetraciclina, clindamicina, trimetoprim y azitromicina. De microorganismos aislados de pacientes con acné vulgar de Bogotá.

El estudio también determinará la relación de resistencia en grupos con previo tratamiento antibiótico y sin previo tratamiento antibiótico como tratamiento para el acné.

Metodología

Tipo y diseño general del estudio

Estudio observacional descriptivo de tipo corte transversal.

Universo

Pacientes con diagnóstico clínico de acné vulgar que asisten a la consulta dermatológica institucional o particular del Hospital Simón Bolívar.

Sujetos de estudio

Pacientes mayores de 14 años con diagnóstico clínico de acné vulgar que asisten a la consulta dermatológica institucional o particular del Hospital Simón Bolívar.

Selección y tamaño de muestra

La población de referencia son los pacientes mayores de 14 años con diagnóstico clínico de acné vulgar que asisten a la consulta dermatológica institucional o particular del Hospital Simón Bolívar. El muestreo que se definió, es de tipo probabilístico, aleatorizado simple, arrojando un tamaño de muestra de 126 pacientes. Para el cálculo de tamaño de muestra se hizo mediante la página de National Statistical Service (14) teniendo en cuenta la población de

Bogotá y el porcentaje de resistencia antibiótica de *Cutibacterium acnes* a la Doxiciclina en este medio, es decir 9%, se escogió a la doxiciclina por encima de otros antibióticos por ser el de mayor uso (1).

Tabla 2 Cálculo del tamaño de la muestra

Ítem	Valor
Nivel de confianza	95%
Tamaño de la población	808100 0
Proporción	0.09
Intervalo de confianza	0.05
Límite superior	0.14000
Límite inferior	0.04000
Error estándar	0.02551
Error estándar relativo	28.35
Tamaño de la muestra	126

Fuente: elaboración propia de los autores

Criterio de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- a) Pacientes con diagnóstico de acné vulgar
- b) Pacientes de 14 años de edad en adelante
- c) Pacientes que no hayan recibido tratamiento previo para el acné o que lo hayan recibido en un periodo mayor a 1 mes para terapia antibiótica tópica u oral y de 3

meses para isotretinoína (periodo de lavado o “washout” determinado teniendo en cuenta la vida media de los medicamentos).

Criterios de exclusión

- a) Todo paciente que curse con alguna enfermedad que condicione al paciente a usar terapia antibiótica en el momento del estudio.

Procedimiento para la recolección de información

Para la recolección de los datos se diligenciará un formato desde el momento de la consulta que incluirá los siguientes datos: fecha de consulta, documento de identificación, edad, sexo, antecedente de terapia antibiótica, vía de administración de la terapia antibiótica y nombre de terapia antibiótica.

Base de datos

Todos los datos serán recolectados en una base de datos en microsoft excel.

Plan de análisis de los resultados

Para las variables cualitativas se determinarán frecuencias y porcentajes y para las variables cuantitativas medidas de tendencia central y dispersión.

Posteriormente se determinará de forma global en la población estudiada los patrones de susceptibilidad antibiótica y de resistencia bacteriana para cada uno de los *Cutibacterium* acnes filogenéticamente identificados y luego se compararán estos patrones en relación con la edad y el antecedente de terapia previa. Los subgrupos a tener en cuenta serán los siguientes: edad de 14 a 24 años y mayores de 25 años y con respecto al antecedente de terapia previa los subgrupos serán: no terapia previa, terapia antibiótica tópica previa, terapia antibiótica oral previa, uso previo de isotretinoína. La comparación entre grupos se realizará usando las pruebas Chi-cuadrado y test de Fisher.

Como pruebas de significancia estadística se tendrán en cuenta un valor de $p < 0.05$ y un intervalo de confianza del 95%.

Para el análisis estadístico se usará el software Stata 13.1

Aspectos éticos

Según la resolución 8430 de 1993 este estudio se clasifica como un estudio de riesgo mínimo debido a que emplea datos de procedimientos comunes consistente en: "Colección de secreciones externas... investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico y registrados en este Ministerio o su autoridad delegada, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos que se definen en el artículo 55 de esta resolución."

Valorando nuestro estudio desde los 4 principios bioéticos, podemos hacer un análisis riguroso que nos permite apartarnos de la deliberación y del simplismo. Respecto a la Autonomía, consideramos se cumple cabalmente al dar a escoger libremente a los pacientes aleatorizados la participación o la no inclusión en el proyecto, a través, de una invitación sin coerciones ni condicionamientos. Para asegurar esto, se da una explicación verbal, con un el respaldo físico que constituye el consentimiento informado. Debido a que en el proyecto incluiremos jóvenes de 14 años en adelante, usaremos también un asentimiento informado junto al consentimiento autorizado por un acudiente legal. El lenguaje verbal usado para los menores de edad será acorde con su grado de comprensión así como lo consignado en el asentimiento. En ambos documentos, aclaramos los derechos del participante, la no punición por el retiro voluntario en cualquier momento de la investigación, sin necesidad de explicar la causa, la no compensación por su participación, ni la pérdida de ningún beneficio o derecho por la no inclusión o por el retiro voluntario de esta. Los pacientes invitados a la investigación serán elegidos de acuerdo a un proceso de aleatorización por lo que evitamos una escogencia que pueda favorecer cualquier tipo imposición voluntaria.

Asimismo, se acata con el principio de beneficencia, si consideramos que el estudio busca el beneficio de la población y del individuo aquejado de acné, al ser el principal objetivo del estudio la búsqueda de las mejores opciones terapéuticas para su manejo. Teniendo en cuenta que es un estudio de riesgos mínimos al tomar la muestra de una secreción externa y que los

resultados serán beneficiosos para todos los pacientes con un acné susceptible de ser tratado con antibióticos; es razonable, que los riesgos son menores que los beneficios y que se garantiza el respeto de este principio bioético.

Referente al principio de no maleficencia, garantizamos la protección a los participantes mediante una técnica segura y no invasiva. El investigador principal y los coinvestigadores que tienen contacto con los pacientes cuentan con certificados actualizados de buenas prácticas clínicas, que proveen una validación de conocimiento para evitar daños al paciente. Por otra parte, al ser un estudio que no implica ningún grado de experimentación, de intervención o de riesgo biológico, cuyo objetivo principal es la obtención de datos fiables de la resistencia antibiótica de la *C. acnes*, no se aumenta el riesgo del paciente comparado con una consulta dermatológica de rutina. En relación con el principio de justicia, consideramos que se asegura el buen cumplimiento de este principio al ser un estudio que respeta los derechos del paciente, y además, es aleatorizado, en el que no existe compensación, ni punición por la participación, o la no participación. En síntesis, consideramos que el estudio no incumple ninguno de los principios de la bioética, ni resulta éticamente ambiguo ya que sus objetivos y su justificación están plenamente sustentados en una búsqueda científica in-vitro de mejores tratamientos en el acné.

Consentimiento informado. El dermatólogo tratante explicará al participante la justificación, los riesgos, los beneficios, los derechos y los deberes que implica participar en dicha investigación, además, entregará el consentimiento informado al paciente para su lectura y estará atento a resolver las dudas que el paciente tenga. El paciente de 14 años en adelante en pleno uso de sus facultades cognitivas firmará el consentimiento informado en caso de que acepte participar en el estudio. Para los pacientes que tienen entre 14 y 17 años se utilizará un consentimiento informado, que tendrá que ser firmado tanto por el menor como por un tutor legal o familiar.

Referencias bibliográficas

1. Mendoza N, Hernandez PO, Tying SK, Haitz KA, Motta A. Antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolates from acne patients in Colombia. *Int J Dermatol.* 2013; 52(6):688-92.
2. Moon SH, Roh HS, Kim YH, Kim JE, Ko JY, Ro YS. Antibiotic resistance of microbial strains isolated from Korean acne patients. *J Dermatol.* 2012; 39(10):833-7.
3. Schafer F, Fich F, Lam M, Gárate C, Wozniak A, Garcia P. Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of *Propionibacterium acnes* isolated from patients with acne. *Int J Dermatol.* 2013; 52(4):418-25.
4. Nord CE, Oprica C. Antibiotic resistance in *Propionibacterium acnes*. Microbiological and clinical aspects. *Anaerobe.* 2006; 12(5-6): 207-10.
5. Oprica C, Emtestam L, Lapins J, Borglund E, Nyberg F, Stenlund K, et al. Antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* on the skin of patients with moderate to severe acne in Stockholm. *Anaerobe.* 2004; 10(3): 155-64.

6. Walsh TR, Efthimiou J, Dréno B. Systematic review of antibiotic resistance in acne: an increasing topical and oral threat. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(3):e23-33.
7. Oprica C, Löfmark S, Lund B, Edlund C, Emtestam L, Nord CE. Genetic basis of resistance in *Propionibacterium acnes* strains isolated from diverse types of infection in different European countries. *Anaerobe.* 2005;11(3):137-43.
8. Fan Y, Hao F, Wang W, Lu Y, He L, Wang G, et al. Multicenter cross-sectional observational study of antibiotic resistance and the genotypes of *Propionibacterium acnes* isolated from Chinese patients with acne vulgaris. *J Dermatol.* 2016; 43(4): 406-13.
9. Chon SY, Doan HQ, Mays RM, Singh SM, Gordon RA, Tying SK. Antibiotic overuse and resistance in dermatology. *Dermatol Ther.* 2012; 25(1):55-69.
10. Alvarez-Sánchez M, Rodríguez-Ayala E, Ponce-Oliviera RM, Tirado-Sánchez A, Arellano-Mendoza MI. ¿Resistencia en el acné? Un metaanálisis a propósito de la controversia. *Cir Cir.* 2016; 84(3):190-5.
11. Abdel Fattah NS, Darwish YW. In vitro antibiotic susceptibility patterns of *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients: an Egyptian university hospital-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27(12):1546-51

12. González R, Welsh O, Ocampo J, Hinojosa-Robles RM, Vera-Cabrera L, Delaney ML, et al. In vitro antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients in northern Mexico. *Int J Dermatol*. 2010; 49(9):1003-7.

13. Grech I. Susceptibility profiles of *Propionibacterium acnes* isolated from patients with acne vulgaris. *J Glob Antimicrob Resist*. 2014; 2(1):35-38.

14. National Statistical Service (NSS). Sample Size Calculator. Disponible en: <http://www.nss.gov.au/nss/home.nsf/pages/Sample+size+calculator>

15. Dahlén G, Pipattanagovit P, Rosling B, Möller AJ. A comparison of two transport media for saliva and subgingival samples. *Oral Microbiol Immunol*. 1993; 8(6):375-82.