

**UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE CAMAGÜEY
HOSPITAL DOCENTE CLÍNICO QUIRÚRGICO PROVINCIAL
AMALIA SIMONI**

**Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el
paciente con acné vulgar**

Tesis en opción al título de Doctor en Ciencias Médicas

Autor: M. Sc. Edilberto Machado del Risco

Camagüey

2025

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE CAMAGÜEY
HOSPITAL DOCENTE CLÍNICO QUIRÚRGICO PROVINCIAL AMALIA SIMONI

**Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con
acné vulgar**

Tesis en opción al título de Doctor en Ciencias Médicas

Autor: M. Sc. Edilberto Machado del Risco

Especialista de Segundo Grado en Alergia. Master en Enfermedades Infecciosas.
Profesor Auxiliar. Investigador Agregado

Tutores:

Dr. C. Cira León Ramentol

Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Segundo Grado en
Laboratorio Clínico. Master en Enfermedades Infecciosas. Profesor Titular.
Investigador Titular. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Centro de
Inmunología y Productos Biológicos. Camagüey. Cuba

Dr. C. Alexis Labrada Rosado

Biotechnólogo de Primer nivel. Investigador Titular. Centro Nacional de
Biopreparados. La Habana. Cuba

CAMAGÜEY

2025

AGRADECIMIENTOS

A:

Carmen Monde Enriquez, por su colaboración incansable; profesional que desde mis inicios de especialista se ha mantenido a mi lado, cómplice en la asistencia e investigación.

M. Sc. Elizabeth Nicolau Pestana, excelente investigadora quien me abrió de forma magistral las puertas del CENIPBI y cooperó en la realización de esta investigación.

Mis tutores, por guiarme en esta difícil tarea.

M. Sc. Elena Rubio López, especialista en Bioestadística que tuvo a su haber tan importante labor en el análisis e interpretación de los datos.

El equipo de Grado Científico de la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey, que con sus orientaciones oportunas hicieron posible la culminación de la investigación.

Dr. C. Gretel Mosqueda Betancourt, por su confianza.

DEDICATORIA

A mi familia.

SÍNTESIS

El acné vulgar constituye una dermatosis de alta prevalencia que demanda estrategias terapéuticas innovadoras. Este estudio de fase 0, promovido por el investigador, evaluó el efecto y seguridad de la inmunoterapia con lisado de *Staphylococcus aureus* en pacientes con acné vulgar inflamatorio. La investigación se desarrolló en el Hospital Amalia Simoni en Camagüey durante el período 2018-2024. Se incluyeron 77 pacientes y 38 controles. Los resultados mostraron asociación significativa entre la inmunoterapia con lisado de *Staphylococcus aureus* y la reducción de lesiones en el acné (χ^2 global=42,34; $p < 0,001$). La mejoría clínica se manifestó en el 77,9 % de los casos, que representó un efecto 3,6 veces superior al grupo control. La prueba cutánea de hipersensibilidad demorada demostró disminución significativa en la sensibilización a *Staphylococcus aureus* ($\chi^2 = 32,67$; $p < 0,001$). El perfil de seguridad fue favorable, con 10,4 % eventos adversos locales y 2,6 % sistémicos leves ($\chi^2 = 64,92$; $p < 0,001$). Se concluye que la inmunoterapia con lisado de *Staphylococcus aureus* constituye una alternativa terapéutica efectiva y segura para el acné, con un mecanismo de acción basado en la modulación inmune. La prueba cutánea de hipersensibilidad demorada no solo es un marcador útil de exposición y sensibilización celular específica a *Staphylococcus aureus*, sino que también funciona como un indicador dinámico de la respuesta inmunomoduladora del tratamiento. Representa la primera

aplicación en Cuba de la inmunoterapia inmunomoduladora con lisado de *Staphylococcus aureus* como tratamiento de segunda línea, en el acné vulgar inflamatorio, con resultados clínicos satisfactorios.

TABLA DE CONTENIDO	Pág.
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Antecedentes	1
1.2. Problema de investigación	5
1.3. Justificación del estudio.....	5
1.4. Objetivo General	6
1.5. Objetivos específicos.....	6
1.6. Hipótesis de la Investigación.....	7
1.7. Diseño Metodológico de la Investigación.....	7
1.8. Beneficios esperados	7
1.9. Límites del alcance de la investigación	9
1.10. Novedad.....	9
2. DESARROLLO	10
2.1. CAPÍTULO 1. FUNDAMENTOS TEÓRICOS QUE SUSTENTAN LA INVESTIGACIÓN.	10
2.1.1. Criterios de selección bibliográfica	10

2.1.2. Epidemiología y etiología del acné vulgar.....	12
2.1.3. Manejo terapéutico del acné.....	18
2.1.4. Resistencia a los antimicrobianos en el acné	21
2.1.5. Epidemiología del <i>Staphylococcus aureus</i>	28
2.1.6. Terapias biológicas para el tratamiento del acné. Uso de los lisados bacterianos.....	33
2.1.7. Antecedentes preclínicos de los lisados bacterianos de <i>Staphylococcus aureus</i>	40
2.1.8. Efecto	42
2.1.9. Conclusiones del Capítulo 1.....	43
2.2. CAPÍTULO 2. DISEÑO METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN	45
2.2.1. Deontología médica	45
2.2.2. Características generales del estudio.....	46
2.2.3. Universo y muestra.....	46
2.2.4. Criterios de selección de casos	46
2.2.5. Diseño del estudio	48

2.2.6. Esquema de tratamiento.....	49
2.2.7. Relación de productos a administrar al grupo casos	49
2.2.8. Composición del lisado de <i>S. aureus</i>	49
2.2.9. Concentraciones usadas	50
2.2.10. Técnica de dilución.....	50
2.2.11. Pauta de administración.....	51
2.2.12. Relación de productos a administrar al grupo de control	53
2.2.13. Medidas para el control del cumplimiento.....	53
2.2.14. Prueba cutánea de hipersensibilidad demorada	54
2.2.15. Evaluación de la seguridad de la inmunoterapia	54
2.2.16. Clasificación del evento adverso según localización y severidad.....	54
2.2.17. Conducta a seguir con los eventos adversos	56
2.2.18. Clasificación de los eventos adversos según las consecuencias	57
2.2.19. Hipótesis para la consideración de eventos adversos ..	57

2.2.20. Eventos adversos pronosticados.....	58
2.2.21. Evaluación del efecto	58
2.2.22. Operacionalización de las variables.....	62
2.2.23. Recolección y procesamiento de los datos	70
2.3. CAPÍTULO 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	72
2.3.1. Resultados de la aplicación de la inmunoterapia con lisado de <i>Staphylococcus aureus</i> en el paciente con acné vulgar	72
2.3.2. Discusión de los resultados	85
3. CONCLUSIONES.....	98
4. RECOMENDACIONES.....	99
5. REFERENCIAS	
6. ANEXOS	

LISTADO DE ABREVIATURAS

- AAAll: Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología
- AOC: Anticonceptivos Orales Combinados
- ATM: Antimicrobianos
- BPO: Peróxido de Benzoílo
- CECMED: Centro para el Control Estatal de los Medicamentos (Cuba)
- CENIPBI: Centro de Inmunología y Productos Biológicos
- CMH II: Complejo Mayor de Histocompatibilidad de Clase II
- DLQI: *Dermatology Life Quality Index*
- DTR: Resistencia Difícil de Tratar
- EA: Evento Adverso
- EAACI: Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica
- EMCOMED: Empresa Comercializadora de Medicamentos de Cuba
- EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- ESKAPE: *Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp.*

- ESPTA: Escala de Satisfacción del Paciente con el Tratamiento del Acné
- GIC: Escala Global de Mejoría Percibida
- GILEA: Grupo Ibero-Latinoamericano de Estudio del Acné
- IC 95 %: Intervalo de Confianza del 95 %
- IGF-1: Factor de Crecimiento Insulínico tipo 1
- IL-1 α : Interleucina-1 alfa
- IMC: Índice de Masa Corporal
- IPL: Luz Pulsada Intensa
- IT: Inmunoterapia
- ITB: Inmunoterapia Bacteriana
- MDR: Multirresistente
- MINSAP: Ministerio de Salud Pública (Cuba)
- MR: Multirresistencia
- PAMP: Patrones Moleculares Asociados a Patógenos
- PBP2a: Proteínas Fijadoras de Penicilina 2a
- PCHD: Prueba Cutánea de Hipersensibilidad Demorada
- PDR: Panresistente
- RAM: Resistencia a los Antimicrobianos
- SARM: *Staphylococcus aureus* Resistente a Meticilina
- SARM-AC: SARM de Origen Comunitario

- SARM-AH: SARM de Origen Hospitalario
- SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*
- TLRs: Receptores Tipo Toll
- UCM-C: Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey
- XDR: Resistencia Extendida

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes

Se convive en un siglo con interesantes cambios en los paradigmas de la belleza, aspecto que motiva la búsqueda de atención médica de forma frecuente a jóvenes aquejados de acné. Enfermedad que requiere un abordaje multidisciplinar encaminado a lograr un tratamiento más eficaz.

El acné es una enfermedad inflamatoria del folículo piloso provocada por varios factores. Entre ellos destacan, el incremento de andrógenos, exceso en la producción de sebo, queratinización folicular y desequilibrio en el microbiota que incitan la respuesta inflamatoria con liberación de mediadores inflamatorios en la piel.^{1,2}

Es una dermatosis inflamatoria crónica de alta prevalencia a nivel global, que afecta aproximadamente al 90 % de la población en algún momento de su vida, en particular, a adolescentes y adultos jóvenes. Según el estudio de la Carga Global de Enfermedades, esta condición dermatológica involucra a alrededor de 650 millones de personas en todo el mundo.³

Si bien no se dispone de un dato nacional de prevalencia, la evidencia sugiere que la carga del acné en Cuba es significativa y equivalente a los patrones globales. La cifra reportada a nivel local del 89,7 % en adolescentes⁴ se alinea con las estimaciones mundiales del estudio de la Carga Global de Enfermedades. Por lo tanto, se puede sostener que el acné es una

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

dermatosis de alta prevalencia en la población cubana, entre adolescentes y adultos jóvenes.

Es una enfermedad que afecta la calidad de vida de los pacientes, sin distinción de géneros, con consecuencias psicosociales y emocionales relevantes.^{5,6,7,8} Se manifiesta en un aumento de los niveles de ansiedad y depresión, afectación de las relaciones interpersonales e incluso un deterioro conmensurable en el rendimiento académico y laboral, según han documentado diversos estudios mediante instrumentos validados como el DLQI (*Dermatology Life Quality Index*).^{9,10}

El acné es un trastorno de la unidad pilosebácea que se manifiesta con lesiones no inflamatorias (comedones) o con lesiones inflamatorias (pápulas, pústulas y nódulos). Suele localizarse en las áreas con alta densidad de glándulas sebáceas como rostro, tórax superior y espalda. Su evolución puede resolverse sin secuelas o dejar cicatrices residuales de tipo queloide, atrófico o criboso.¹¹

Es una enfermedad multifactorial cuya secuencia de eventos desencadenantes no se comprende en su totalidad y es objeto de controversia. Se postula que la colonización bacteriana folicular desequilibra la microbiota y desencadena una respuesta inflamatoria crónica.¹²

Es una entidad dermatológica que se asocia con proliferaciones bacterianas de *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*), *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) y

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

Staphylococcus epidermidis (*S. epidermidis*), además de otras bacterias que conforman la flora normal del folículo sebáceo.^{1,2,3}

La mayor relevancia en la génesis del acné corresponde a *C. acnes*, no obstante, los estafilococos actúan como cofactores inflamatorios.¹⁴ Los cambios en la microbiota (disbiosis) aumentan la colonización de *S. aureus* y reducen la diversidad bacteriana.¹⁵ La disbiosis desencadena inmunoactivación y deterioro de la barrera epitelial, lo que favorece una comunidad microbiana proinflamatoria e inflamación crónica.¹⁶

S. aureus tiene la capacidad de desencadenar tanto una respuesta inflamatoria como una respuesta adaptativa. Este mecanismo se inicia cuando la bacteria interactúa con las células presentadoras de antígenos a través del Complejo Mayor de Histocompatibilidad de Clase II (CMH II). Dicha interacción provoca una activación excesiva de macrófagos y linfocitos T, así como la síntesis de anticuerpos.^{17,18} Como consecuencia de una exposición prolongada a este patógeno, los linfocitos T pueden quedar sensibilizados. Este efecto se manifiesta mediante la prueba cutánea de hipersensibilidad retardada (PCHD).^{19,20}

Durante muchos años, el uso indiscriminado de antibióticos por parte de los profesionales de la salud ha sido la estrategia para manejar el sobrecrecimiento bacteriano en el acné. Con el tiempo, esta práctica ha generado un problema grave, pues el uso de tratamientos, dosis inadecuadas y una prescripción incorrecta no solo agrava la condición inicial,²¹ sino que

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

también contribuyen a la resistencia a los antimicrobianos.²² Este contexto deriva en una mala respuesta terapéutica y el desequilibrio de la microbiota cutánea.

Existen evidencias de que la alta incidencia de *S. aureus* y los tratamientos antibióticos favorecen el desarrollo de cepas multirresistentes (MR).^{23,24} Esta situación motiva la búsqueda de alternativas terapéuticas más efectivas dirigidas al mantenimiento de la homeostasis del microbiota de la piel.^{2,25}

Existen numerosos tratamientos para el acné, muchos sin eficacia científica comprobada. Los tratamientos exitosos suelen mostrar una leve mejoría entre la primera y segunda semana, con una mejoría máxima alrededor de los tres meses. Las terapias combinadas pueden reducir la severidad, pero conllevan un mayor riesgo de efectos secundarios. Además, requieren un control médico más estricto y suelen tener un costo elevado.^{26,27}

Si *S. aureus* actúa como un amplificador de la respuesta inflamatoria en el contexto del acné, neutralizarlo por inmunoterapia (IT) podría reducir la “carga inflamatoria general” y mejorar los síntomas. Premisa que motiva el empleo de la IT con lisado de *S. aureus* como una modalidad de tratamiento.

Al usar IT específica con lisados bacterianos se crean las condiciones para la obtención de una respuesta efectora capaz de modular el proceso inflamatorio crónico.²⁸ Estudios muestran que la inmunoterapia a base de lisados bacterianos tiene un efecto inmunomodulador y son empleados con frecuencia en la inmunoterapia alérgica como adyuvantes.^{29,30} Además,

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

los lisados bacterianos son inductores de respuestas inmunes innata y adaptativa contra infecciones bacterianas.^{31,32}

Es reconocido por el gremio alergológico que la IT con lisados bacterianos constituye una opción de tratamiento válida en la práctica clínica,^{33,34} para asegurar su efectividad y seguridad, estos deben obtenerse en condiciones de Buenas Prácticas de Fabricación.^{35,36,37,38}

1.2. Problema de investigación

¿Cuál es el papel de la respuesta inmune frente a *Staphylococcus aureus* en la patogénesis y la persistencia del acné vulgar inflamatorio, y cómo su modulación podría influir en la evolución clínica de la enfermedad?

1.3. Justificación del estudio

Los antibióticos son un elemento principal en el tratamiento del acné; sin embargo, el aumento en la resistencia a los antimicrobianos y los efectos secundarios han despertado el interés por la búsqueda de otras alternativas para su manejo. Existe, además, la necesidad de reducir los costos de la terapia.³⁹

La respuesta inflamatoria temprana en el acné inicia con un patrón similar a las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV, mediada por linfocitos T CD4+ y macrófagos. Este proceso se desencadena por un aumento de la interleucina-1 α (IL-1 α), en respuesta a la deficiencia de ácido linoleico y la alteración de la función de barrera en el folículo pilosebáceo. La liberación de

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

citocinas activa a las células endoteliales y aumenta los marcadores inflamatorios locales.^{40,41}

Nuevos cambios en la concepción del acné como enfermedad sistémica ganan terreno en el ejercicio clínico del médico. Se comprende que es una enfermedad multifactorial y, por lo tanto, involucra no solo factores genéticos sino también a factores epigenéticos relacionados con los microbiotas cutáneos.^{42,43}

El acné inflamatorio carece de tratamientos que combinen efectividad y seguridad, debido a la creciente resistencia antibiótica y efectos adversos de las terapias actuales. Esta limitación justifica investigar estrategias innovadoras como la IT con lisado de *S. aureus*, que busca modular la respuesta inmunológica frente a este patógeno. Contexto que justifica el empleo de la IT con lisado de *S. aureus* con vistas a obtener beneficios clínicos.

1.4. Objetivo General

Evaluar el efecto y seguridad de la IT con lisado de *S. aureus* en el paciente con acné vulgar.

1.5. Objetivos específicos

1. Caracterizar a los pacientes tratados según: grupos de edades, sexo, fecha de debut de la enfermedad y años de evolución.
2. Comparar la severidad de las lesiones y la respuesta inmunológica *in vivo* antes y después de aplicada la IT con lisado de *S. aureus*.

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

3. Determinar la seguridad del lisado de *S. aureus*.

1.6. Hipótesis de la Investigación

La administración subcutánea de un lisado bacteriano de *S. aureus* en pacientes con acné vulgar inflamatorio inducirá una respuesta inmunomoduladora que se manifestará como una reducción $\geq 60\%$ de la severidad en el recuento de lesiones inflamatorias a los 14 meses, con un buen perfil de seguridad.

1.7. Diseño Metodológico de la Investigación

Estudio exploratorio promovido por el investigador (Fase 0), desarrollado en el Hospital Docente Clínico Quirúrgico Provincial "Amalia Simoni". En el periodo comprendido entre enero de 2018 a diciembre de 2024.

La investigación se efectuó en dos etapas. Primera: fundamentación del soporte teórico de la investigación. Segunda: evaluación del efecto y seguridad del lisado de *S. aureus* en el tratamiento de pacientes con acné vulgar inflamatorio.

1.8. Beneficios esperados

Aportes científicos y clínicos

Esta investigación explora, por vez primera, la utilidad de la monoterapia con lisado de *Staphylococcus aureus*, como tratamiento de segunda línea en el control del acné inflamatorio resistente a los antimicrobianos, cuya racionalidad descansa en los siguientes aspectos:

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

1. Modulación inmunológica de precisión: actúa sobre el sistema inmune innato y adaptativo. Se genera una respuesta inmune más equilibrada, lo que disminuye la inflamación crónica subclínica y visible.
2. Mecanismo de acción libre de resistencia antibiótica: al ser inmunomodulador y no un agente antimicrobiano directo, no ejerce presión selectiva para generar resistencia bacteriana. Esto lo convierte en una alternativa sostenible y de largo plazo, crucial en la era de la resistencia antimicrobiana.
3. Efecto adyuvante y sinérgico: puede potenciar la eficacia de tratamientos convencionales (como retinoides o peróxido de benzoílo), al permitir reducir su concentración o frecuencia de aplicación, minimizando así los efectos adversos y mejorando la tolerabilidad.

Aportes sociales

1. Mejora el bienestar psicosocial: al controlar la inflamación y reducir la formación de las lesiones, impacta directamente en la autoestima, la imagen corporal y la ansiedad social del paciente.
2. Empoderamiento del paciente: ofrece un enfoque de tratamiento preventivo y de fondo. Los pacientes comprenden que se actúa sobre la causa inmunológica de su acné, lo que mejora la adherencia y la percepción de control sobre la enfermedad.
3. Manejo de pieles sensibles y con tendencia atópica: su excelente perfil de seguridad lo hace apto para pacientes que no toleran tratamientos más

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

agresivos, ofrece una opción terapéutica a una población frecuentemente desatendida.

Aportes económicos

1. Reducción de la carga asistencial: al disminuir la frecuencia y severidad de las recaídas, reduce el número de consultas médicas y procedimientos complementarios, descongestionando los servicios de dermatología.
2. Prevención de costos futuros: al prevenir o atenuar la formación de cicatrices, evita o reduce la necesidad de tratamientos correctivos (láser, rellenos, cirugía), que son significativamente más costosos que el manejo médico del acné activo.
3. Sostenibilidad del Sistema de Salud: representa una inversión costo-efectiva a medio y largo plazo.

1.9. Límites del alcance de la investigación

No abarca estudios sobre el mecanismo de acción a nivel molecular/celular del lisado, ya que el foco está en la respuesta clínica.

1.10. Novedad

- Aplicación por primera vez en Cuba de la IT inmunomoduladora con lisado de *S. aureus* como tratamiento de segunda línea, en el acné vulgar inflamatorio resistente a la terapia antimicrobiana, con resultados clínicos satisfactorios.
- Se llena el vacío terapéutico del *S. aureus* impuesto por la resistencia bacteriana a los antimicrobianos en el acné.

2. DESARROLLO

2. DESARROLLO

2.1. CAPÍTULO 1. FUNDAMENTOS TEÓRICOS QUE SUSTENTAN LA INVESTIGACIÓN.

El presente capítulo desarrolla una revisión crítica integral que abarca desde la patogenia inmunoinflamatoria del acné vulgar hasta los desafíos terapéuticos contemporáneos, entre los que destaca la creciente resistencia antimicrobiana de *S. aureus* asociada a lesiones cutáneas. El objetivo reside en analizar sistemáticamente la evidencia preclínica y clínica disponible sobre la inmunoterapia con lisados bacterianos como estrategia de modulación inmune, evalúa sus mecanismos de acción, efectividad/eficacia y potencial translacional dentro del emergente paradigma de la dermatología de precisión.

2.1.1. Criterios de selección bibliográfica

Estrategia de búsqueda de los resultados

- ✓ Bases de datos primarias: PubMed/MEDLINE, *Scopus*, *SciELO*, *Google Scholar* y revistas especializadas.
- ✓ Criterio de temporalidad: se priorizaron publicaciones de los últimos 10 años (2015-2025), excepto estudios fundacionales o clásicos relevantes.

Criterios de elegibilidad

Inclusión

- ✓ Estudios originales con diseño metodológico definido (preclínicos, clínicos, observacionales).

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

- ✓ Revisiones sistemáticas y meta-análisis.
- ✓ Guías clínicas y consensos internacionales.
- ✓ Normativas regulatorias (CECMED, Organización Mundial de la Salud (OMS)).
- ✓ Investigaciones sobre mecanismos inmunológicos, resistencia antimicrobiana y terapias innovadoras.

Exclusión

- ✓ Cartas al editor sin datos originales.
- ✓ Estudios de caso aislados sin relevancia estadística.
- ✓ Literatura gris no indexada o sin revisión por pares.

Verificación de calidad metodológica

Se priorizaron estudios con diseños robustos (ensayos controlados aleatorizados, revisiones sistemáticas).

Síntesis temática

1. Epidemiología y etiología del acné vulgar
2. Manejo terapéutico del acné
3. Resistencia a los antimicrobianos en el acné
4. Epidemiología de *Staphylococcus aureus*
5. Terapias biológicas para el tratamiento del acné. Uso de los lisados bacterianos
6. Antecedentes preclínicos de lisados bacterianos de *Staphylococcus aureus*
7. Efecto

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

Criterios específicos por línea de investigación

Este enfoque permitió integrar 114 referencias balanceadas entre evidencia histórica y actual (artículos originales: 70 %, revisiones y meta-análisis: 20 %, guías y normativas: 10 %), que asegura el rigor científico y relevancia para el estudio del acné y las aplicaciones de los lisados bacterianos.

2.1.2. Epidemiología y etiología del acné vulgar

El acné es la octava enfermedad con más alta prevalencia a escala mundial, frecuente entre los 15 y 17 años de edad, aunque puede manifestarse antes de la pubertad y en personas de edad adulta. Según las estadísticas tiene prevalencia estimada en el 85 % de los adultos jóvenes de 12 a 25 años, en alrededor de un 8 % en adultos de 25 a 34 años y en un 3 % en aquellos de 35 a 44 años.^{43,44,45}

El trastorno es más severo en varones que en mujeres, debido a su dependencia de los andrógenos.⁴⁶ De forma general, la gravedad de esta enfermedad puede variar desde leves imperfecciones cosméticas en la región facial hasta dolorosas lesiones supurativas en todo el cuerpo con síntomas sistémicos.⁴⁷

El acné puede clasificarse en diferentes tipos según la gravedad de las lesiones y la respuesta al tratamiento. Los tipos de acné más comunes incluyen:⁴⁶

1. Acné comedoniano: este tipo de acné se caracteriza por la aparición de comedones, que son obstrucciones de los poros causadas por la acumulación

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

de sebo y células muertas. Los comedones pueden ser abiertos (puntos negros) o cerrados (pápulas). Es más común en las primeras etapas de la enfermedad y generalmente se asocia con una menor inflamación.

2. Acné inflamatorio: se presenta cuando los comedones se infectan, lo que provoca una respuesta inflamatoria en la piel. Esto da lugar a lesiones inflamatorias, como pápulas, pústulas y nódulos. Este tipo de acné es más doloroso y puede dejar cicatrices si no se trata adecuadamente.

3. Acné quístico: es una forma grave de acné inflamatorio. Se caracteriza por la aparición de grandes quistes llenos de pus, que son dolorosos y profundos. Estos quistes pueden dejar cicatrices severas y son más difíciles de tratar. Generalmente requiere tratamiento con medicamentos orales, como antibióticos o isotretinoína, y corticoesteroides debido a su gravedad.

4. Acné conglobata: es un tipo raro y extremadamente grave de acné inflamatorio que afecta con mayor frecuencia a los hombres jóvenes. Se caracteriza por la formación de múltiples quistes interconectados, nódulos y abscesos que pueden afectar grandes áreas de la piel, como la espalda, el pecho y los hombros. Puede provocar cicatrices severas y es resistente a muchos tratamientos.

5. Acné neonatal: este tipo de acné afecta a los recién nacidos y por lo general resuelve por sí solo en unos pocos meses. Se caracteriza por la aparición de comedones, pápulas y pústulas en la cara del bebé,

Efecto y seguridad del uso de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

especialmente en la frente y las mejillas. Se cree que está relacionado con las hormonas maternas que el bebé recibe durante el embarazo.

El grado de la enfermedad se clasifica en función de la gravedad de las lesiones, el sistema más utilizado es la escala de clasificación de Lehmann, que clasifica el acné en cuatro grados:⁴⁶

Grado I (Leve): comedones (puntos negros y blancos) sin inflamación.

Grado II (Moderado): pápulas y pústulas inflamatorias.

Grado III (Severo): nódulos y quistes, con inflamación significativa.

Grado IV (Muy Severo): acné conglobata, grandes abscesos y cicatrices.

En 2014, el Grupo Ibero-Latinoamericano de Estudio del Acné (GILEA, antes GLEA), realizó una revisión de esta clasificación y estableció precisiones respecto a criterios basados en franjas etarias, lesión predominante y severidad (leve, moderada, moderada-severa y severa), esta última determinada por la cantidad de lesiones en una hemicara. Además, se agruparon cuadros conocidos como “reacciones acneiformes”, “acné cosmético”, “acné excoariado”, “acné mecánico o friccional” y “acné estival” en una categoría que los engloba como “erupciones acneiformes”.⁴⁸

En su génesis intervienen varios factores de riesgo:⁴⁹

- Pubertad: el incremento de la producción de sebo por alteración hormonal, se asocian a un mayor riesgo de presentación del acné.
- Sexo: algunos estudios estiman que las mujeres tienen mayor riesgo de padecer acné que los hombres, esto se basa en que a menor edad mayor

Efecto y seguridad del lavado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

- riesgo, lo cual se debe a que las mujeres inician la pubertad antes que los varones. Sin embargo, otros estudios de diferente país y grupo etario, asociaron que el ser hombre aumenta la presentación de acné.
- Traumatismo cutáneo: el exceso de lavado con diversos productos puede inflamar las lesiones e incluso romperlas, empeorando los cuadros de acné.
 - Nivel socioeconómico: el trabajo de oficina, incrementa el riesgo de padecer acné, por mayores exposiciones al estrés laboral.
 - Tipo de piel: las piees grasa y mixta son más asociadas al acné por presentar mayor producción de sebo.
 - Las alteraciones hormonales como el inicio de la pubertad y el embarazo aumentan el riesgo de presentación del acné.
 - Raza: los individuos de raza blanca poseen mayor riesgo.
 - Antecedentes familiares: los antecedentes familiares positivos son otro factor de riesgo.
 - Dieta: la dieta también es un factor importante a evaluar, ya que el consumo de lácteos y proteínas de la leche, dietas ricas en grasas y el consumo de chocolate, se asocian a una mayor incidencia de acné. Sin embargo, las dietas altas en fibras con un consumo elevado de frutas y verduras, así como el consumo de pescado actúan como factor protector frente al acné.
 - Resistencia a la insulina: incrementa la producción de sebo.

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

- IMC: un IMC > 25 incrementa el riesgo de acné (incluye tanto al sobrepeso como la obesidad).
- Exposición prolongada al sol: su daño al tejido epitelial altera la barrera cutánea e incrementa el riesgo de acné.

Una vez que se resuelven las lesiones inflamatorias, pueden quedar lesiones residuales como hiperpigmentación postinflamatoria o eritema postinflamatorio y cicatrices. Las cicatrices, propiamente dichas, aparecen en aquellos pacientes que tienen una respuesta aberrante frente a la inflamación cutánea.⁵⁰

Existen tres tipos de cicatrices:⁵¹

- Cicatrices atróficas: son cicatrices hundidas con respecto a la piel circundante y con coloración rosácea o blanquecina. Se producen cuando la cantidad formada del nuevo tejido conectivo es insuficiente debido a la desorganización del proceso de curación.
- Cicatrices hipertróficas: pueden estar causadas por una hiperproducción de tejido conectivo. Son sobreelevadas con respecto a la piel circundante, están engrosadas y, en ocasiones, enrojecidas. Pueden producir prurito.
- Queloides: son proliferaciones muy engrosadas y protuberantes de tejido cicatricial, cuya causa también es una hiperproducción de tejido conectivo. Tienen tendencia a expandirse en los bordes hacia el tejido sano circundante, por lo que su tamaño es más extenso que la herida original. Son firmes e

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

irregulares, de coloración rosada, violácea o muy oscura. Suelen ser dolorosas, pruriginosas y sensibles.

Todos los tipos de cicatrices pueden aparecer tras las lesiones de acné, pero las cicatrices atróficas son las más frecuentes. Las cicatrices hipertróficas y queloides son más infrecuentes y aparecen habitualmente en la zona lateral de la cara, cuello y zona alta del tronco.^{52,53}

Prevenir la formación de cicatrices en el acné implica el abordaje temprano de las lesiones inflamatorias, en especial, las nódulo-quísticas. Es crucial prestar atención a este aspecto, ya que puede tener impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes, deriva en problemas como baja autoestima, depresión, ansiedad, dificultades académicas e incluso pensamientos suicidas.⁵⁰

El acné se considera una de las dermatosis con mayores efectos psicológicos, porque produce lesiones que conducen a alteraciones en el aspecto exterior del paciente. Aunque parezca una enfermedad que no tiene mayor trascendencia, porque la mayoría de los casos mejora antes de los 25 años de edad, las cicatrices y la repercusión psicológica que desencadena pueden ser tan importantes como las de otras enfermedades crónicas.⁵⁴

Existen evidencias científicas que el acné puede generar impactos negativos sobre la autoestima, la imagen corporal, afectar los comportamientos interpersonales de los adolescentes, generar trastornos depresivos y aislamiento social,^{55,56,57,58} así como reducción en la calidad de vida.^{59, 60, 61, 62}

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

En comparación con individuos sanos, los pacientes con acné presentan síntomas de altos niveles de ansiedad y/o depresión.⁶³

2.1.3. Manejo terapéutico del acné

Manejo terapéutico

El enfoque terapéutico depende de la gravedad, pero la tendencia actual es hacia el uso de combinaciones de tratamientos tópicos y sistémicos con mecanismos antiinflamatorios, incluso en casos moderados.

1. Tratamientos tópicos

- **Peróxido de benzoílo (BPO):** es la piedra angular del tratamiento tópico por su potente actividad antimicrobiana, su efecto queratolítico y, en especial por su capacidad para prevenir y erradicar biopelículas. No induce resistencia bacteriana, por lo que puede utilizarse en adyuvancia con los antibióticos. Formulaciones micronizadas y vehículos más suaves (geles, espumas, limpiadores) han mejorado su tolerabilidad.⁶⁴
- **Retinoides tópicos (adaptaleno, tretinoína, tazaroteno, trifaroteno):** son fundamentales por normalizar la queratinización folicular y poseer significativa actividad antiinflamatoria.⁶⁵
- **Antibióticos tópicos (clindamicina, eritromicina):** su uso en monoterapia está desaconsejado debido al alto riesgo de resistencia. Siempre deben prescribirse en combinación fija con BPO. La combinación BPO-clindamicina es extremadamente eficaz para reducir rápidamente la carga bacteriana y la inflamación.⁶⁵

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

- Ácido azelaico: es una alternativa excelente, particularmente en pieles sensibles o cuando hay máculas eritematosas postinflamatorias. Posee actividad antimicrobiana, antiinflamatoria y normalizadora de la queratinización, sin riesgo de resistencia.⁶⁶
- Dapsona tópica: posee un efecto antiinflamatorio y antioxidante potente. Es especialmente útil en el acné inflamatorio femenino y puede ser una alternativa para pacientes que no toleran los retinoides.⁶⁷

2. Tratamientos sistémicos

- Antibióticos sistémicos: las tetraciclinas de segunda generación (doxiciclina, minociclina) son el pilar para el acné inflamatorio moderado a severo. Sin embargo, el paradigma ha cambiado: se prefieren cursos cortos (3-4 meses) y se enfatiza su uso siempre en combinación con un retinodo tópico y BPO para maximizar la eficacia y minimizar la resistencia. La dosis subantimicrobiana de doxiciclina (40 mg de liberación retardada) ha ganado popularidad por su potente efecto antiinflamatorio (inhibición de quimiotaxis y metaloproteinasas) con un perfil de seguridad excelente y sin riesgo de resistencia.⁶⁸
- Isotretinoína oral: sigue siendo el tratamiento más efectivo para el acné severo, resistente o con tendencia a la cicatrización. Su eficacia radica en que actúa sobre todos los factores patogénicos del acné. Las pautas de dosis bajas (0,1-0,3 mg/kg/día) han demostrado una eficacia similar a las dosis altas a largo plazo, con un perfil de efectos secundarios significativamente mejor y

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

mayor adherencia.⁶⁹ Es el agente antiinflamatorio y sebosupresor más potente disponible.

- Terapia hormonal: el uso de anticonceptivos orales combinados (AOC) y acetato de ciproterona/etinilestradiol o espironolactona es altamente efectivo en mujeres con acné inflamatorio y signos de hiperandrogenismo. La espironolactona, en dosis de 50-100 mg/día, ha mostrado una eficacia notable como tratamiento antiandrogénico con un buen perfil de seguridad.⁷⁰

- Terapias emergentes y adyuvantes:

- Luz pulsada intensa (IPL, del inglés *intense pulsed light*) y láser: fuentes de luz como el láser de colorante pulsado (PDL, del inglés *Pulsed Dye Laser*) son adyuvantes efectivos para reducir el componente inflamatorio y el eritema residual.⁷¹

- Probióticos y prebióticos: la evidencia sobre la suplementación oral con probióticos es aún limitada, pero estudios recientes sugieren que ciertas cepas (como lactobacilo) pueden modular la inflamación sistémica y reducir la gravedad del acné. Tópicamente, los prebióticos se incorporan en formulaciones para restaurar el microbioma cutáneo.⁷²

El manejo contemporáneo del acné inflamatorio se fundamenta en un enfoque integral que prioriza el control de la respuesta inflamatoria. Además, se encauza en la prevención de resistencias antimicrobianas mediante estrategias terapéuticas combinadas. No obstante, persisten desafíos terapéuticos críticos, como la prevención y tratamiento de cicatrices, el

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

manejo de secuelas vasculares y la resistencia antibiótica. Estos problemas subrayan la necesidad de investigar nuevas dianas terapéuticas y estrategias personalizadas.

2.1.4. Resistencia a los antimicrobianos en el acné

En la actualidad existe una amplia clasificación de los antimicrobianos (ATM), entre los que constan agentes naturales, semisintéticos y sintéticos, cada uno con un mecanismo de acción distinto. No obstante, el uso inadecuado, entre otros factores, ha llevado a que estos fármacos pierdan eficacia, es decir, se desarrollen resistencias.⁷³

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) se refiere a la capacidad de los microbios (bacterias, virus, protozoos y hongos) para sobrevivir en el cuerpo o el entorno tras la exposición a un agente antimicrobiano. Este fenómeno ocurre debido a una mutación genética en los microbios, que surge principalmente por la exposición inapropiada al medicamento, o debido a su uso incorrecto, (dosis insuficiente) o abuso (automedicación).^{15,74}

En la RAM la resistencia a los antibióticos se considera un problema de salud a nivel mundial que requiere la actuación conjunta de los profesionales de la salud con otros sectores de la sociedad.^{75,76,77} El fenómeno de la resistencia a los antibióticos se puede definir como la capacidad de un microorganismo, en especial las bacterias, para sobrevivir y multiplicarse en presencia de un compuesto tóxico (antibiótico).⁷⁸

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

El rápido crecimiento del número de bacterias resistentes a los antibióticos más utilizados e incluso a los agentes antimicrobianos de último recurso es alarmante. Diversas investigaciones validan el surgimiento continuo de nuevos mecanismos de resistencia que complejizan el tratamiento de las enfermedades infecciosas.^{79,80,81}

Si bien el razonamiento más habitual es considerar que la mayoría de los gérmenes resistentes se encuentran en el ámbito hospitalario, cada año se destacan mayores tasas de infecciones por gérmenes resistentes también en el ámbito ambulatorio. Algunos autores han estimado que la RAM ocasiona a nivel global alrededor de 700 000 muertes al año, sin embargo, una evaluación exhaustiva de la carga mundial que genera la RAM estimó, a través de análisis de escenarios simulados, que 1,27 millones de muertes en 2019 fueron directamente atribuibles a las RAM.⁸²

A pesar de las diferentes acciones tomadas en las últimas décadas para abordar este problema, las tendencias de la resistencia no muestran signos de desaceleración. Muchos estudios han demostrado las desastrosas consecuencias financieras de este problema, se estima que para el año 2050, el incremento de la RAM causará un impacto clínico-económico por lo que se estiman 10 millones de muertes anuales y la reducción del producto interno bruto mundial entre 2 % y 3,5 %.^{83,84}

Es conocido que la resistencia a los antibióticos evoluciona fundamentalmente de dos formas: con las mutaciones genéticas que aparecen *de novo* y se

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

transmiten posteriormente a la descendencia (evolución vertical); y con la transferencia entre bacterias de genes de resistencia por medio de elementos genéticos móviles (evolución horizontal) por mecanismos de transducción, conjugación o transformación. La transmisión horizontal es el principal mecanismo responsable de la RAM de importancia en la clínica.^{85,86}

Los mecanismos de resistencias pueden diferir de unos microorganismos a otros y, en general, suelen ser distintos para cada grupo de antibióticos. En las bacterias gramnegativas se encuentran principalmente siete tipos de resistencia: pérdida de porinas, sobreexposición de bombas de eflujo, degradación de betalactámicos por medio de betalactamasas, mutaciones de la estructura de los liposacáridos de la pared bacteriana o mutaciones ribosómicas, expresión de enzimas modificadoras del antibiótico y modificaciones del sitio de unión del antibiótico y mecanismos de *bypass* metabólico.⁸⁷

En las grampositivas, son primordiales tres tipos de resistencia: degradación enzimática del antibiótico (por betalactamasas u otro tipo de enzimas modificadoras), disminución de la afinidad del antibiótico por su diana terapéutica (cambios en las proteínas fijadoras de penicilina, en las topoisomerasas o en ADN girasas), y sobreexpresión de bombas de expulsión o eflujo.⁸⁸

Cuando en una misma bacteria se combinan diferentes tipos de resistencia con distintos mecanismos de acción, la bacteria suele ser resistente a

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

múltiples antibióticos, lo que se conoce como multirresistencia (MR). Los microorganismos denominados como multirresistentes (MDR, en inglés *Multi-Drug Resistance*) son aquellos que presentan resistencia *in vitro* a tres o más familias de antimicrobianos; los extremadamente resistentes o con resistencia extendida (XDR, *eXtensive Drug Resistance*) son solo sensibles a dos familias de antibióticos, los panresistentes (PDR, *Pan Drug Resistance*) son aquellos resistentes a todas las familias disponibles.⁸⁹

Burnham et al.,⁹⁰ demostraron la inexistencia de grandes diferencias clínicas entre las infecciones causadas por MDR y XDR. Por lo que Kadri et al.,⁹¹ propusieron una nueva categoría de mayor utilidad clínica, la resistencia difícil de tratar (DTR, *Difficult-to-Treat Resistance*).

Estos hallazgos refuerzan la necesidad de realizar un análisis de laboratorio mediante antibiograma para identificar la sensibilidad antibiótica del patógeno. Basar el tratamiento en el resultado permite seleccionar un fármaco efectivo, mientras que el uso de antibióticos inadecuados perpetúa la descendencia resistente y su diseminación en la población humana.^{92,93}

La era dorada de los antibióticos convencionales terminó hace más de 50 años. Por lo tanto, no se pueden seguir empleando los mismos enfoques para tratar las enfermedades de hoy. Los microorganismos patógenos han ido evolucionando con el paso del tiempo y han aprendido a vivir en presencia de los antibióticos con los que en antaño se protegían de sus infecciones. Si se

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

pretende ganar la guerra contra estas enfermedades, se debería actualizar el enfoque de prevención y tratamiento.⁹³

Por lo grave de este fenómeno, se ha desarrollado un plan de acción global que se planteó por la Asamblea Mundial para la Salud de 2015. Este plan consiste en una serie de guías orientadas para reducir la resistencia antimicrobiana que se comenzaron a implementar en 2019. En 2024 se realizó una segunda reunión de alto nivel ministerial para revisar los avances de dichas medidas, y a partir de ella, 178 países desarrollan planes de acción nacionales para contener la MR.⁹⁴

Ante esta situación, Cuba orientó la formación de un grupo multisectorial coordinado por el Ministerio de Salud Pública (MINSAP), que tuvo como propósito el diseño e implementación de los mecanismos de vigilancia de todos los factores que intervienen en el desarrollo de la resistencia antimicrobiana. Se integra además en un grupo de acciones con el enfoque “Una Salud”, que enfatiza en la interrelación entre la salud de los seres humanos, los animales y los ecosistemas.⁹⁵

Se destaca que, en la actualidad, existe un grupo de patógenos bacterianos altamente virulentos y resistentes, llamado por su acrónimo ESKAPE, (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp.*). Estos microorganismos son importantes para los investigadores por su papel

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

en muchas infecciones en órganos humanos y la necesidad de buscar alternativas para su tratamiento.⁹³

De ellos destaca *S. aureus*, considerado como la principal causa de infecciones bacterianas en piel, tejidos blandos y huesos. También es una de las causas más comunes de bacteriemia asociada a hospitalización médica.⁹⁶

El papel de *Staphylococcus aureus* en la patogénesis del acné ha adquirido relevancia creciente como patógeno oportunista en pacientes bajo tratamiento antibiótico prolongado. Estudios recientes demuestran que la colonización por *S. aureus* en lesiones de acné inflamatorio oscila entre 20-35 %, con predominio de cepas resistentes a meticilina (SARM) en aproximadamente 15 % de los casos. Esta colonización secundaria complica significativamente el manejo terapéutico, en particular en pacientes con tratamientos previos fallidos y en aquellos con comorbilidades dermatológicas como dermatitis atópica.⁹⁷

Los mecanismos de resistencia en *S. aureus* asociado al acné incluyen la producción de betalactamasas, modificaciones en las proteínas fijadoras de penicilina (PBP2a) en SARM, y mutaciones en genes diana para macrólidos y clindamicina. Investigaciones de 2023 han identificado la coexistencia de *S. aureus* resistente con *C. acnes* en biopelículas mixtas, donde se produce transferencia horizontal de genes de resistencia, acelerando la diseminación de mecanismos de resistencia múltiple entre ambas especies bacterianas.⁹⁸

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

El impacto clínico de la infección por *S. aureus* resistente en el acné se manifiesta como exacerbación inflamatoria aguda, formación de pústulas y nódulos de rápida evolución, y pobre respuesta a los esquemas antibióticos convencionales. Un estudio multicéntrico de 2024 reportó que pacientes colonizados por SARM presentaban 3,2 veces mayor riesgo de desarrollar celulitis perilesional y requerían hospitalización en 12 % de los casos, complicaciones que raramente se observan en el acné no complicado.⁹⁹

Las estrategias actuales para el manejo de acné con colonización por *S. aureus* resistente incluyen la descolonización nasal y cutánea con mupirocina, baños con clorhexidina y el uso de antibióticos sistémicos dirigidos según antibiograma. La combinación de doxiciclina con trimetoprim-sulfametoxazol ha demostrado eficacia del 82 % en casos de resistencia múltiple. Guías recientes recomiendan cultivo bacteriano y prueba de sensibilidad en todos los casos de acné refractario a múltiples tratamientos, especialmente cuando existen factores de riesgo para colonización por SARM.¹⁰⁰

Las perspectivas futuras se centran en el desarrollo de vacunas dirigidas contra factores de virulencia de *S. aureus*, como la alfa-toxina y el factor de agregación B, así como en el uso de bacteriófagos específicos que han mostrado eficacia *in vitro* contra biopelículas mixtas. La terapia fotodinámica con nanopartículas cargadas con fotosensibilizantes emerge como alternativa promisorio, capaz de erradicar selectivamente *S. aureus* sin afectar el

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

microbiota cutáneo beneficioso, representa un enfoque innovador para este creciente problema terapéutico.¹⁰¹

2.1.5. Epidemiología del *Staphylococcus aureus*

Los estafilococos son bacterias esféricas, grampositivas, que suelen estar distribuidas en grupos irregulares con agrupación en forma de racimos de uvas. La mayoría de las especies de esta bacteria son anaerobios facultativos. Crecen con facilidad en muchos tipos de medios, fermentan los carbohidratos y producen pigmentos que varían desde el color blanco hasta el amarillo intenso. Algunos son miembros de la flora normal de la piel y de las mucosas del hombre; otros producen supuración, formación de abscesos, diversas infecciones piógenas e incluso septicemia mortal.^{102,103}

El género estafilococo tiene reconocidas hasta la actualidad 40 especies de las que solo son patógenas unas pocas. De ellas *S. aureus*, es la especie más virulenta, produce infecciones toxigénicas y no toxigénicas; pertenece al Dominio: Bacteria, Reino: *Eubacteria*, Phylum: *Firmicutes*, Clase: *Bacilli*, Orden: *Bacillales*, Familia: *Staphylococcaceae*, Género: *Staphylococcus*, Especie: *aureus*. Es un microorganismo positivo a la coagulasa y productor de catalasa, lo que lo distingue de los estreptococos.^{102,103,104}

Contienen polisacáridos y proteínas antigénicas en la estructura de la pared celular. El peptidoglucano, un polímero polisacárido que contiene subunidades enlazadas, es el constituyente del exoesqueleto de la pared celular. Se encuentran enlazados al peptidoglucano, ácidos teicoicos, que son

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

polímeros de glicerol del fosfato de ribitol, y pueden ser antigénicos. Contiene además proteína A (componente de la pared celular) que se fija a la porción efectora constante Fc de las inmunoglobulinas de isotipo IgG, salvo la IgG3.

102

El principal reservorio de *S. aureus* es el ser humano, se puede hallar en portadores sanos, especialmente en las fosas nasales, así como en los pacientes infectados. A tal efecto, la instauración oportuna y adecuada del tratamiento antibiótico empírico, constituye el pilar en el manejo de la bacteriemia por *S. aureus*, que en conjunto con la vigilancia de la resistencia antimicrobiana representan herramientas indispensables para crear protocolos de tratamiento que orienten al médico de asistencia en su labor sistemática.⁹⁶

Los estafilococos se encuentran entre los gérmenes más frecuentes en la actualidad, la gravedad de sus cepas varía en formas leves como las infecciones cutáneas superficiales, y otras graves como las infecciones invasivas, estas se relacionan con la gran morbilidad y riesgo de muerte. Asimismo, su incidencia y la búsqueda de tratamiento hacen que se desarrollen cepas MR.¹⁰⁵

La Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas cataloga a *S. aureus* como uno de los seis microorganismos de mayor importancia en la práctica médica. Constituye la principal especie patógena de su género y representa un problema de salud a nivel mundial. Su incidencia se ha incrementado

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

considerablemente en los últimos años y por este motivo es causa frecuente de infecciones en la comunidad y de un significativo número de infecciones relacionadas con los cuidados médicos.^{106,107}

Este agente biológico se describe como versátil, debido a los factores de virulencia y al gran poder de adaptación a los agentes antimicrobianos que adquiere paso a paso, resistencia a los antibióticos disponibles, entre ellos, los β -lactámicos, que con frecuencia, son el tratamiento de elección para las infecciones que ocasiona. El surgimiento de cepas de *S. aureus* MR es una respuesta secuencial a la presión selectiva impuesta por la excesiva terapia con antimicrobianos.^{108,109}

Entre estas destacan las cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina (SARM) que implica resistencia a casi todos los antibióticos β -lactámicos y representa un serio problema clínico, que se asocia a los ámbitos hospitalario (SARM-AH) y comunitario (SARM-AC).²¹ La aparición de otras cepas resistentes a otros grupos farmacológicos como eritromicina y la clindamicina agravan la situación.¹¹⁰

Debido a la relevancia del SARM tanto en infecciones nosocomiales como comunitarias, su tratamiento debe considerar antibióticos orales como trimetoprim-sulfametoxazol, tetraciclinas de acción prolongada (doxiciclina, minociclina) o clindamicina. No obstante, en algunas regiones se ha documentado resistencia a clindamicina, además del alto costo y la toxicidad asociados a fármacos como linezolid.^{111,112}

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

En el acné está demostrada la presencia de *S. aureus* y la disminución considerable de la riqueza y diversidad de otras comunidades bacterianas en la piel,¹ motivando el uso reiterado de antibióticos en su control con la consiguiente RM a los antibióticos que se usan con mayor frecuencia en esta enfermedad.^{113,114,115,116}

Jean Paul et al.,¹¹⁷ plantean la presencia en el acné de *Staphylococcus spp*, con alta frecuencia de *S. aureus* y *S. epidermidis* con tendencia al incremento de la RM. Totté et al.,¹¹⁸ de igual manera, en un meta-análisis, demuestran la participación activa del *S. aureus* en el acné con alta frecuencia de RM. Esta bacteria es objeto de control por reportes de resistencia a los antimicrobianos de forma reiterada.^{119,120,121}

El autor,¹²² en cultivo de muestras procedentes de lesiones de pacientes con acné, ha hallado presencia de *S. aureus* en el 77,8 %, con un patrón de resistencia a antimicrobianos frecuente expresado en un alto porcentaje de resistencia a antibióticos. Destacan por alta resistencia amoxicilina (95,2 %), penicilina (90,5 %), cefalexina (71,4 %), ceftriaxona y clindamicina (66,7 %), doxiciclina (61,9 %), gentamicina (50,0 %) y tetraciclina (47,6 %). Estos datos permiten demostrar con una confiabilidad del 95 % y una probabilidad de error inferior al 0,05 % que el *S. aureus* es el microorganismo predominante, resistente al uso de antimicrobianos en el acné (Ji-cuadrado=70,8932, $p < 0,001$).

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

El comportamiento de las infecciones bacterianas dermatológicas y la resistencia antimicrobiana ha sido abordado por diferentes investigadores.^{123,}
¹²⁴ Silvente et al.,¹²⁵ en el Hospital Militar "Carlos J. Finlay" en la Habana, reportaron la resistencia a entre cinco y nueve antibióticos en el 61,6 % de una serie de 68 muestras positivas a *S. aureus*, que presentaron además mayor sensibilidad a amikacina, cloranfenicol y ciprofloxacina. Por su parte Mila et al.,¹²⁶ en Santiago de Cuba, reportaron cepa de *S. aureus* resistentes a las penicilinas (96,6 %), eritromicina (67,8 %), kanamicina (49,5 %) y cefotaxime (48,7 %).

El análisis de sensibilidad antimicrobiana constituye un proceso complejo, sujeto a la influencia de múltiples factores como la procedencia de la muestra, el sitio de adquisición de la infección y el consumo previo de antimicrobianos. El uso inadecuado de estos fármacos y el tipo de antibiótico evaluado, también condicionan los resultados. Estos factores pueden inducir variaciones en los elementos de virulencia bacteriana y promover el desarrollo de cepas multirresistentes.^{123,124,125,126}

De forma general los antibióticos sistémicos son utilizados en el tratamiento del acné moderado-grave combinados con terapias tópicas para lograr una mayor eficacia y una profilaxis de la resistencia bacteriana. El uso de antibióticos orales debe estar restringido al menor tiempo posible y tras su finalización es preciso utilizar retinoides tópicos para prevenir la reaparición,

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

aspecto que incrementa la frecuencia de las reacciones adversas y encarece el tratamiento.^{113,114,115,116}

A juicio del autor, la combinación de medicamentos requerida, lo prolongado del tratamiento y su alto costo son causas de desapego o abandono al tratamiento en el acné. Situación que valida la búsqueda de otras variantes del tratamiento, donde la modulación de la respuesta inmune cobra importancia en el control de la enfermedad como alternativa a la resistencia, máximo si hay disponibilidad de un lisado de *S. aureus* obtenido bajo las buenas prácticas del laboratorio, en el Centro de Inmunología y Productos Biológicos (CENIPBI) de la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey (UCM-C).¹²⁷ (Regulación N°. 25-2000)³⁶

2.1.6. Terapias biológicas para el tratamiento del acné. Uso de los lisados bacterianos

La nomenclatura de IT bacteriana es variada, pero en el ámbito de alergólogos e inmunólogos se reconocen como sinónimos inmunoterapia bacteriana, vacunas terapéuticas bacterianas y/o modulación específica a través de lisados bacterianos; que por su origen se clasifican como autovacunas (recogidas de muestras del propio enfermo) o como extractos de cepas de recolección.^{128,129}

Según su composición, las vacunas bacterianas pueden clasificarse en: vivas, inactivadas y génicas. Las vivas consisten en microorganismos vivos atenuados por diferentes procedimientos, en las que los agentes

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

inmunizantes se replican en el huésped vacunado, al que inmunizan sin causarle la enfermedad natural. Las inactivadas contienen microorganismos enteros inactivados o sus subunidades inmunogénicas que actúan como antígenos no replicantes. En las génicas no se inyecta el microorganismo o sus fracciones inmunógenas sino el gen o material genético que codifica para la proteína inmunizante.¹³⁰

En las vacunas bacterianas inactivadas, a las que corresponden los lisados bacterianos de cuerpo completo, al no replicarse el agente infectante en el huésped, se requiere mayor masa antigénica e inyecciones repetidas (*booster*) para conseguir niveles inmunitarios protectores de larga duración. Lo que explica el uso repetido de refuerzos, conocido como dosis de mantenimiento.¹³¹ No obstante a ello, las reacciones adversas a su uso son mínimas y en gran medida responden a reacciones locales dependientes de la vía y técnica de administración.^{33,34}

A raíz del avance de la inmunología existe una tendencia a revisar este tipo de enfoque terapéutico que persigue, además, una “inmunidad entrenada” que conduce a cambios epigenéticos en las células, lo que permite que las defensas estén listas para actuar mucho más rápido ante una nueva amenaza.^{132,133} La respuesta inducida no solo es de tipo adaptativa, antígeno específica, sino en gran medida se basa en la interacción con la inmunidad innata a partir de la presencia en estos productos de sustancias que expresan patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, en inglés *Pathogen-*

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

associated molecular patterns). Entre ellos destacan los ligandos reconocidos por los receptores tipo Toll (TLRs, en inglés *Toll-Like Receptors*), sensores de membrana que reconocen características presentes en la superficie de los patógenos.^{33,34}

En este tipo de inmunidad participan células mieloides, linfoides, NK, receptores celulares y linfocinas, producidas por linfocitos T.¹³⁴ Se plantea que cuando una célula del sistema inmune innato está en contacto con un patógeno se produce una gran cantidad de cambios dentro de la célula, entre ellos los cambios epigenéticos que ocurren en los ARN no codificantes, islas de metilación del ADN y las histonas localizadas en regiones del ADN donde se encuentran los genes de la respuesta inmune innata. Una vez que pasa la exposición, estos cambios se mantienen, lo que permite que las células estén en un estado de alerta para atacar al patógeno invasor. Es por eso que, en una segunda infección, las células con memoria reconocen al enemigo y responden de manera eficaz.¹³⁵

Se sabe que estos cambios pueden heredarse de una célula madre del sistema inmune innato a su hija y se mantienen estas modificaciones durante meses. Estos avances han permitido romper el dogma de la inmunidad innata y demuestran que ésta puede “recordar al enemigo” para eliminarlo. La respuesta inmune innata entrenada es una respuesta muy compleja en la que aún faltan gran cantidad de preguntas por responder y mecanismos por descubrir. Las investigaciones en esta área podrían permitir desarrollar

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

nuevas terapias no solo contra agentes infecciosos con el uso de antibióticos, sino además para poder entender la naturaleza de enfermedades crónicas como la inflamación crónica e inclusive el cáncer.¹³⁵

El entrenamiento también puede conducir a tolerancia, en la génesis del mismo, donde participan estímulos que provienen del interior del huésped como fuera de él. Por tanto, la inmunidad innata entrenada se ha redefinido como la “reprogramación funcional prolongada de las células de la inmunidad innata evocada por estímulos exógenos y endógenos, la cual conduce a respuesta alterada hacia un reto secundario”.¹³⁶

La inmunidad entrenada es muy prometedora. Al potenciar la defensa frente a infecciones, abre la puerta a nuevas formas de mejorar la eficacia de las vacunas y prevenir enfermedades.¹³⁷ Además, es reconocida la inducción de los mecanismos efectores de la inmunidad adaptativa ante la exposición bacteriana natural o por vacunas, con respuestas ya sea de tipo humoral (mediada por anticuerpos) o de tipo celular (mediada por los linfocitos T).^{138,139}

Basados en estos fundamentos, el uso de los lisados bacterianos para IT, tradicionalmente, ha estado centrado en las infecciones recurrentes en diferentes localizaciones, en las que resaltan las respiratorias, urinarias y cutáneas.^{33,34,140} Alecsandru et al.,¹⁴¹ en un ensayo clínico unicéntrico analítico experimental, donde fueron incluidos enfermos con tres o más episodios de rinitis, faringitis, otitis, sinusitis, amigdalitis, neumonía o exacerbaciones persistentes de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

(EPOC) por infecciones de tracto respiratorio; administraron una vacuna bacteriana, diariamente, durante 6 meses y obtuvieron que el número de episodios de infecciones de vías respiratorias altas en los 12 meses posteriores a la vacuna se redujo comparado con los 12 meses previos.

Razi et al.,¹⁴² demostraron mediante un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, el efecto y seguridad de lisados bacterianos en pacientes asmáticos con infecciones respiratorias frecuentes. Los pacientes recibieron 8 sesiones de tratamiento durante 4 u 8 semanas. Los resultados obtenidos revelaron que el grupo tratado con lisados experimentó un 31,4 % de reducción de la severidad de la enfermedad.

En la actualidad, se realizan interesantes investigaciones en diferentes partes del mundo en relación con lisados bacterianos, ejemplos los estudios OMPAC (*Protection against acute respiratory infections during early childhood using OM-85*) en Australia, ORBEX (*The oral bacterial extract study*) en Estados Unidos, OMPeR (*Efficacy and safety of OM-85 in children with recurrent respiratory tract infections*) en Italia y el BREATHE (*Infection prevention and immune modulation by bacterial lysates: gaining insight into the mechanism of an old therapy in patients with asthma*) en los Países Bajos; con resultados favorables en cuanto a la reducción de las infecciones crónicas recidivantes y seguridad.¹⁴³

Naranjo et al.,³⁴ en un estudio realizado con vacunas bacterianas de *S. aureus* en enfermos con lesiones cutáneas, con demostración de su

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

presencia mediante cultivos microbiológicos, lograron el 82 % de curación, con muy bajo índice de reacciones adversas. Dichos autores concluyeron el uso de lisados está justificada en estos casos, al ser más eficaz en el tratamiento de la infección cutánea producida por *S. aureus* que los antimicrobianos.

Esta base racional ha motivado la ejecución de una variedad de investigaciones clínicas destinadas a comprobar su utilidad práctica. En la literatura científica se pueden encontrar ensayos controlados, estudios observacionales y series de casos que aportan datos valiosos. Dichos trabajos han evaluado el uso de lisados tanto por vía oral como intradérmica, de forma aislada o combinada. Las métricas de éxito comúnmente reportadas incluyen el recuento de lesiones inflamatorias y no inflamatorias, así como escalas de severidad. El siguiente apartado sintetiza los hallazgos clave de estas investigaciones pioneras y contemporáneas.

Kratky et al.,¹⁴⁴ evaluaron un lisado bacteriano combinado que incluía *C. acnés* y *Staphylococcus*. Esta combinación buscaba generar una respuesta inmunológica más amplia y eficaz contra el ecosistema bacteriano involucrado en la inflamación de los folículos. El tratamiento consistía en inyectar un preparado personalizado al paciente para modular su respuesta inmune y así reducir la severidad de las lesiones del acné. Este enfoque representa una forma temprana de inmunoterapia dirigida contra múltiples patógenos cutáneos.

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

Jung y Gloor¹⁴⁵ prepararon un lisado combinado de *C. acnes* y *S. epidermidis* obtenido de los propios pacientes. Su investigación, que incluyó un diseño doble ciego, demostró que el tratamiento era significativamente más efectivo que un placebo. Los pacientes del grupo del lisado mostraron una reducción notable en el número de pápulas y pústulas (lesiones inflamatorias). Los autores concluyeron que la inmunoterapia con este lisado bacteriano mixto era un método eficaz para tratar el acné vulgar inflamatorio.

Kresánek et al.,¹⁴⁶ investigaron el uso de un lisado autógeno, la particularidad mencionada es que era "polivalente", lo que sugiere que probablemente se dirigía a múltiples cepas o especies bacterianas asociadas al acné. Los autores concluyeron que la inmunoterapia con esta vacuna autógena mostró buenos resultados terapéuticos en el tratamiento del acné vulgar. El estudio reportó una mejoría significativa en entre el 85 % y el 90 % de los pacientes tratados, lo que sugiere una alta tasa de efectividad de este método en su cohorte de estudio.

Gueniche et al.,¹⁴⁷ demuestran que el extracto (lisado) de la bacteria probiótica *Vitreoscilla filiformis* es un ingrediente eficaz para el cuidado de la piel. El estudio concluye que su aplicación tópica no solo reestructura el microbiota cutáneo, sino que principalmente calma la respuesta inflamatoria de la piel. Esto se traduce en una mejora significativa de afecciones como la dermatitis atópica y la piel con tendencia acnéica, reduce el enrojecimiento, el prurito y la irritación. El mecanismo clave es la modulación del sistema

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

inmunitario de la piel, no la eliminación de bacterias, ofrece un tratamiento eficaz y bien tolerado para la inflamación cutánea.

A juicio del autor en la mayoría de los artículos revisados la eficacia solo mide datos obtenidos en lo referente a los episodios infecciosos antes y después de la aplicación del lisado, por lo que se necesita estandarizar la forma de medición de los resultados y estudiar la respuesta inducida en los efectores de la respuesta inmune. No obstante, la evidencia existente avala que su uso en las infecciones repetidas logra reducir la frecuencia de estas, pero es difícil asegurar con certeza en qué medida.

Desde una perspectiva de futuro, los lisados son la puerta de entrada a la dermatología de precisión. Su potencial reside en la posibilidad de diseñar cócteles específicos para modular dianas inmunitarias concretas (p. ej., para acné inflamatorio vs. rosácea) o incluso crear lisados personalizados a partir del microbioma único del paciente.

2.1.7. Antecedentes preclínicos de los lisados bacterianos de *Staphylococcus aureus*

Para comprender a fondo el potencial terapéutico de los lisados bacterianos de *S. aureus*, es fundamental recurrir a la investigación preclínica. Esta fase inicial se lleva a cabo en modelos experimentales, principalmente *in vitro* y en modelos murinos. Los siguientes estudios representan este esfuerzo para evaluar la eficacia y seguridad preliminar.

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

Huang et al.,¹⁴⁸ al estudiar un lisado de *S. aureus* concluyen que el lisado completo indujo una fuerte respuesta inmunitaria humoral y celular en los ratones. Los animales vacunados mostraron una protección significativa frente a un desafío posterior con *S. aureus* vivo, evidenciado por una mayor tasa de supervivencia y reducción significativa en la carga bacteriana en órganos como el bazo y los riñones, en comparación con el grupo de control al que no se le administró.

Kuklin et al.,¹⁴⁹ estudiaron la proteína de superficie IsdB de *S. aureus* y evaluaron la inmunogenicidad en un modelo de macacos Rhesus y en un modelo murino de sepsis por *S. aureus*. Los autores concluyeron que IsdB representa un antígeno prometedor contra *S. aureus*, lo que se basó en la inducción de una rápida producción de anticuerpos en primates no humanos y que confirió protección significativa en el modelo murino de sepsis, con aumento específico en la supervivencia. Por su parte Bagnoli et al.,¹⁵⁰ fraccionan cinco antígenos de *S. aureus* en múltiples modelos murinos de infección y demuestran protección amplia contra diferentes cepas de *S. aureus*.

El autor estudió la estabilidad de un extracto de lisado de *S. aureus*,¹²⁷ este estudio constituyó una investigación preclínica fundamental en el desarrollo de inmunoterapias basadas en lisados bacterianos. Al establecer la estabilidad del lisado de *S. aureus* durante 12 meses bajo condiciones controladas, este trabajo proporciona una base técnica indispensable para

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

garantizar la reproducibilidad y confiabilidad en estudios clínicos posteriores. Así, el estudio no solo validó las características fisicoquímicas del lisado, sino que habilita y da rigor científico a futuras investigaciones destinadas a explorar su potencial inmunomodulador en sistemas biológicos complejos.

2.1.8. Efecto

El efecto difiere conceptualmente de la eficacia al evaluar el desempeño de intervenciones terapéuticas en condiciones de práctica clínica real, se considera la variabilidad inherente de los pacientes, la adherencia al tratamiento y los contextos sanitarios específicos. Mientras la eficacia responde si una intervención "puede funcionar" en condiciones ideales, el efecto determina si "realmente funciona" en escenarios clínicos convencionales.¹⁵¹

El efecto potencial de la inmunoterapia con lisado de *S. aureus* se sustenta en mecanismos inmunomoduladores que operan incluso en entornos clínicos heterogéneos. La exposición controlada a antígenos bacterianos induce una reprogramación del sistema inmune cutáneo, promueve un cambio desde un perfil Th17/proinflamatorio hacia una respuesta T reguladora (Treg) y de tolerogenicidad. Este mecanismo, demostrado en modelos experimentales, se traduce clínicamente en reducción de la hiperreactividad específica contra *S. aureus* y disminución del inflamasoma NLRP3, lo que explica la reducción sostenida de lesiones inflamatorias observada en la práctica clínica real.¹⁵²

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

El autor considera que el acné ha experimentado una reconceptualización significativa, transita de ser considerada una dermatosis folicular localizada a ser reconocida como una enfermedad inflamatoria crónica de base inmunológica, con implicaciones y manifestaciones sistémicas. La evidencia científica contemporánea demuestra que la inflamación no es una consecuencia, sino un evento primario y fundamental en su patogénesis, mediado por una compleja interacción entre la inmunidad innata y adaptativa. Este marco es relevante para evaluar terapias innovadoras como la inmunoterapia con lisado bacteriano, donde la transferibilidad de los resultados experimentales a la práctica diaria requiere validación específica. El efecto a largo plazo de cualquier intervención dermatológica depende críticamente de su perfil de seguridad y la adherencia terapéutica que este posibilite. En inmunoterapia con lisados bacterianos, la baja incidencia de reacciones adversas sistémicas y el predominio de efectos locales autolimitados (eritema transitorio, prurito leve) crean condiciones propicias para una adherencia sostenida.¹⁵³

2.1.9. Conclusiones del Capítulo 1

1. Reconceptualización del acné: se reconoce el acné como una enfermedad inflamatoria crónica de base inmunológica, donde la inflamación es un evento primario y no una simple consecuencia de la infección bacteriana.
2. Crisis de resistencia antimicrobiana: existe una prevalencia alarmante y creciente de *S. aureus* resistente en las lesiones de acné, lo que complica el

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

manejo terapéutico y subraya la urgente necesidad de alternativas a los antibióticos.

3. Potencial de la inmunoterapia con lisados: los lisados bacterianos, especialmente los de *S. aureus*, emergen como una estrategia terapéutica prometedora y segura. Su mecanismo de acción se basa en la modulación del sistema inmune (induciendo "inmunidad entrenada") y no en la erradicación directa de bacterias, evita así generar resistencia.

4. Evidencia histórica y actual: estudios históricos (Kratky, Jung, Kresánek) y contemporáneos (Gueniche) demuestran consistentemente la eficacia de los lisados (autógenos o de cepas específicas) para reducir las lesiones inflamatorias del acné, con tasas de mejoría reportadas superiores al 70 %.

5. Base preclínica sólida: la investigación preclínica, incluido el estudio de estabilidad del autor, proporciona la base técnica indispensable para el desarrollo de estos tratamientos, garantiza la reproducibilidad y confiabilidad necesarias para avanzar hacia estudios de eficacia en modelos animales y humanos.

6. Futuro de la dermatología de precisión: los lisados abren la puerta a terapias personalizadas para el acné, donde se podrán diseñar cócteles específicos para modular la respuesta inmune según el perfil microbiano único de cada paciente.

2.2. CAPÍTULO 2. DISEÑO METODOLÓGICO DE LA INVESTIGACIÓN

2.2.1. Deontología médica

El presente estudio se desarrolló bajo el más estricto cumplimiento de los principios bioéticos fundamentales. En el Anexo 1 se incluye el formulario de consentimiento informado exhaustivo, que detalla el carácter innovador de la terapia, el mecanismo de acción inmunomodulador, posibles reacciones adversas y los derechos de los participantes, incluye la posibilidad de retirarse en cualquier momento del estudio sin penalización alguna.

La investigación cuenta con la supervisión continua del Comité de Ética del Hospital Amalia Simoni y el Centro de Inmunología y Productos Biológicos (CENIPBI) de la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey (UMC-C), responsables de evaluar y aprobar el protocolo, monitorear eventos adversos y verificar el cumplimiento de los estándares de confidencialidad según la Declaración de Helsinki.¹⁵⁴ De forma paralela, el Consejo Científico (constituido mediante Acta CC-05-2018) validó la solidez metodológica, la relación riesgo-beneficio y el análisis de los hallazgos interinos, como garantía de la integridad científica del proceso.

Los participantes fueron seleccionados bajo criterios de equidad y relevancia clínica, se priorizaron casos de acné vulgar refractario al tratamiento antimicrobiano convencional. Se estableció un protocolo de acceso post-estudio que garantiza la continuidad terapéutica en caso de efecto comprobado, lo que asegura los principios de justicia y no abandono.

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

Los resultados obtenidos se han utilizado con fines científicos con la protección de la identidad de los enfermos. En el futuro solo serán empleados con fin de publicación en revistas médicas certificadas.

2.2.2. Características generales del estudio

Estudio exploratorio promovido por el investigador fase 0, prospectivo, desarrollado en el Hospital Docente Clínico Quirúrgico Provincial Amalia Simoni en Camagüey. En el periodo comprendido entre enero de 2018 a diciembre de 2024.

2.2.3. Universo y muestra

El universo estuvo dado por 168 pacientes atendidos en este periodo con diagnóstico de acné vulgar inflamatorio y la muestra se conformó por 77 pacientes (casos) que cumplieron los criterios de selección. Se utilizaron además 38 controles para una paridad de dos casos por un control (2:1). Los casos y controles procedieron de la consulta de dermatología previa evaluación clínica especializada donde se clasificó el acné según el grado de severidad.

2.2.4. Criterios de selección de casos

Criterios de inclusión

- Diagnóstico de acné vulgar inflamatorio con grado de severidad moderado, moderado-severo y severo, refractario al tratamiento antimicrobiano convencional.

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

- Pacientes con diagnóstico de acné vulgar que presentaron pruebas de sensibilización bacteriana específica a *S. aureus* positiva (induración a las 72 horas igual o mayor a 5 mm).
- Edad comprendida entre 12 y 35 años.
- Ambos sexos.
- Residentes en el municipio Camagüey.

Criterios de exclusión

- Acné fulminante.
- Acné conglobata.
- Padecimiento de inmunodeficiencias, enfermedades neoplásicas o autoinmunidad.
- Enfermedad poliquística (páncreas, riñón y ovarios).
- Hipersensibilidad a la adrenalina o enfermedad que imposibilite su uso.
- Hipersensibilidad a cotrimoxazol.
- Hipersensibilidad a algún componente del lisado de *S. aureus*.

Criterios de salida

- Reacción sistémica severa que ponga en peligro la vida del enfermo.
- Pérdida del esquema de tratamiento.
- No asistir a consulta de seguimiento.

2.2.5. Diseño del estudio

Los pacientes incluidos se distribuyeron de forma no aleatorizada en dos grupos de tratamiento:

- Grupo 1. Casos: constituido por 77 pacientes con acné vulgar que cumplieron los criterios de selección, a los que se les aplicó la IT con *S. aureus*.
- Grupo 2. Controles: constituido por 38 pacientes con acné vulgar que cumplieron los criterios de selección a los que se aplicó el tratamiento convencional según sus necesidades terapéuticas. Estos pacientes no fueron tratados con la IT.

La paridad fue de dos casos por un control (2:1), lo que permitió una comparación estructurada. La asignación se realizó mediante un proceso de emparejamiento por criterios clínicos predefinidos, con el objetivo de maximizar la comparabilidad entre grupos. Los pacientes que aceptaron la nueva terapia conformaron el grupo intervención, y se seleccionaron controles de la misma institución que cumplieran los criterios de emparejamiento.

Las evaluaciones clínicas se efectuaron en la consulta inicial (denominada mes cero) donde se procedió al llenado de la encuesta (Anexo 2), posterior con frecuencia correspondiente al cambio a la concentración superior de la IT (cada 15 días); una vez alcanzada la dosis de mantenimiento, se establece con frecuencia bimensual hasta llegar al mes 14.

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

2.2.6. Esquema de tratamiento

Ambos grupos (casos y controles) recibieron tratamiento con Cotrimoxazol (sulfametoxazol 400 mg, trimetropin 80 mg) por vía oral, dos tabletas cada 8 horas por espacio de 14 días. A partir de su cumplimiento, se inició tratamiento con lisado de *S. aureus* en el grupo casos.

2.2.7. Relación de productos a administrar al grupo casos

1. Cotrimoxazol (sulfametoxazol 400 mg, trimetropin 80 mg)
2. Lisado bacteriano de *S. aureus*, procedente del CENIPBI de la UCM-C.

2.2.8. Composición del lisado de *S. aureus*

Lisado bacteriano de <i>S. aureus</i>	10 ⁹ UFC/mL
Fenol	4 mg
Seroalbúmina humana	0,3 mg
Cloruro de sodio	8 mg
Cloruro de potasio	0,2 mg
Fosfato de sodio dibásico	1,2 mg
Fosfato de potasio monobásico	0,2 mg
Agua para inyección	cs. para 1 mL

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

2.2.9. Concentraciones usadas

- Frasco 1: lisado de *S. aureus* diluido a 100 millones de UFC/mL
- Frasco 2: lisado de *S. aureus* diluido a 250 millones de UFC/mL
- Frasco 3: lisado de *S. aureus* diluido a 500 millones de UFC/mL

2.2.10. Técnica de dilución

La dilución se efectuó en el departamento de alergia del Hospital Docente Clínico Quirúrgico provincial Amalia Simoni, en área estéril dedicada a la dilución y preparación de lisados bacterianos, bajo las buenas prácticas de laboratorio. Actividad ejecutada por el autor de la investigación.

Procedimiento general

- Limpieza de la superficie de la meseta con fenol al 2 %.
- Uso de medios de protección individuales: bata sanitaria, sobrebata, nasobuco, guantes estériles.

Procedimiento para obtener dilución de 100 millones de UFC/mL

- Se toma el frasco base con concentración de lisado de *S. aureus* a 10^9 UFC/mL, se extraen 0,5 mL y se añaden a 4,5 mL de solución diluyente para extractos alérgicos, producido en el Centro Nacional de Biopreparados BIOCEN (No Reg. 1707).

Procedimiento para obtener dilución de 250 millones de UFC/mL

- Se toma el frasco base con concentración de lisado de *S. aureus* a 10^9 UFC/mL se extraen 1,25 mL y se añaden 3,75 mL de solución diluyente para extractos alérgicos.

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

Procedimiento para obtener dilución de 500 millones de UFC/mL

- Se toma el frasco base con concentración de lisado de *S. aureus* a 10^9 UFC/mL se extraen 2,5 mL y se añaden 2,5 mL de solución diluyente para extractos alérgicos.

El lisado quedó finalmente envasado en frascos de 5 mL suministrados por la Empresa Comercializadora de Medicamentos de Cuba (EMCOMED).

2.2.11. Pauta de administración

Se administró por vía S/C dos veces a la semana en el horario de la mañana en las dosis de incremento, se inició con la concentración de 100 millones de UFC/mL desde 0,1 mL hasta 0,5 mL, para luego ascender a la de 250 millones de UFC/mL que de igual manera se realizó el incremento de 0,1 mL hasta 0,5 mL, para llegar a la concentración máxima de 500 millones de UFC/mL; una vez alcanzada la dosis de 0,5 mL de esta concentración, se administró cada 10 días hasta completar un año de tratamiento.

Modelo individual de administración del lisado de *S. aureus* para la concentración de 100 millones de UFC/mL

Dosis	Fecha de administración	Observaciones
0,1 mL		
0,2 mL		
0,3 mL		

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

0,4 mL		
0,5 mL		

Modelo individual de administración del lisado de *S. aureus* para la concentración de 250 millones de UFC/mL

Dosis	Fecha de administración	Observaciones
0,1 mL		
0,2 mL		
0,3 mL		
0,4 mL		
0,5 mL		

Modelo individual de administración del lisado de *S. aureus* para la concentración de 500 millones de UFC/mL

Dosis	Fecha de administración	Observaciones
0,1 mL		
0,2 mL		
0,3 mL		

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

0,4 mL		
0,5 mL		

2.2.12. Relación de productos a administrar al grupo de control

1. Cotrimoxazol (sulfametoxazol 400 mg, trimetropin 80 mg)
2. Tratamiento convencional según sus necesidades terapéuticas (peróxido de benzoílo tópico, antimicrobianos tópicos, antimicrobianos sistémicos vía oral).

2.2.13. Medidas para el control del cumplimiento

Durante todo el tratamiento se verificó por un miembro de la investigación el cumplimiento de la IT y se recogieron los datos reportados por pacientes. Todas las administraciones se aplicaron en el departamento de alergia por una enfermera licenciada, con entrenamiento en la administración de IT. Las mismas se aplicaron en el horario comprendido entre 8.00 a.m. a 10.00 a.m., con observación por una hora del paciente en el local. El lisado de *S. aureus* fue rotulado con los datos del paciente y se conservaron en refrigeración de 4 ° C a 8 ° C.

Se registró en cada visita del paciente en que le fue administrada una dosis del lisado, los datos acerca de la concentración empleada, volumen, reacciones locales y/o sistémicas que se presentaron.

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

2.2.14. Prueba cutánea de hipersensibilidad demorada

La PCHD a *S. aureus* se realizó de igual manera por el autor de la investigación, en el mes cero y mes 14, con lisado de *S. aureus* a la concentración de 250 millones de UFC/mL, por técnica de tuberculina.¹⁰²

- Se procedió a la desinfección de la cara interna del antebrazo con torunda de algodón impregnada en alcohol al 76 %.
- Se inoculó por vía intradérmica 0,1 mL del lisado de *S. aureus*.
- Se mantuvo en observación durante una hora.
- La lectura se efectuó a las 72 horas, donde correspondió:
 - a) Negativo: induración menor de 5 mm
 - b) Positivo: induración entre 5 mm y 14 mm
 - c) Hiperérgico: induración mayor a 14 mm

2.2.15. Evaluación de la seguridad de la inmunoterapia

La seguridad del tratamiento se determinó a través de la localización, intensidad y consecuencia de los eventos adversos (EA) reportados. Como EA se consideraron solo los que tuvieron una relación causal con este tratamiento. Los eventos adversos notificados se registraron en los expedientes clínicos de cada enfermo. La causalidad se determinó mediante el algoritmo de Naranjo¹⁵⁵ (Anexo 3).

2.2.16. Clasificación del evento adverso según localización y severidad

1. Local leve: eritema y/o pápula entre 1 cm y 5 cm.
2. Local moderada: eritema y/o pápula entre 6 cm y 10 cm.

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

3. Local severa: eritema y/o pápula mayor 10 cm.
4. Sistémica leve: exacerbación transitoria de las lesiones cutáneas sin cambiar la severidad, síntomas generales inespecíficos (cefalea, náuseas, decaimiento).
5. Sistémica moderada: exacerbación transitoria de las lesiones cutáneas con cambios en la severidad, urticaria, edema alérgico subcutáneo.
6. Sistémica severa: reacción anafiláctica.

Se consideró la supresión del tratamiento ante reacciones sistémicas moderadas y severas. Durante toda la investigación, se notificó y registró la ocurrencia de EA.

En todos los casos la notificación incluyó:

- Datos generales del paciente (iniciales, edad).
- Producto en Investigación.
- Sitio de Investigación.
- Investigador.
- Evento adverso (fecha de ocurrido, breve descripción y acción inmediata).

En todos los casos se describió:

- Tipo de evento adverso y características. Se realizó la descripción del evento adverso reportado, intensidad, severidad, tiempo de aparición después de la administración del producto, conducta a seguir, si cedió solo o fue necesario la administración de medicación concomitante, si

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

hubo que suspender el producto en investigación y si requirió hospitalización (qué tiempo, tratamiento administrado, y otras).

- Relación de causalidad y análisis de la misma.
- Consecuencias que se producen (recuperación, mejoría, persistencia, secuelas, muerte)
- Datos del que notifica (nombre y apellidos, cargo, dirección, teléfono).

2.2.17. Conducta a seguir con los eventos adversos

- Local leve: tratamiento local con compresas de solución de suero fisiológico al 0,9 % frío.
- Local moderado: interrupción temporal del tratamiento. Administración de difenhidramina 25 mg vía oral cada 8 horas hasta que desaparezca la reacción y reiniciar el tratamiento a la dosis tolerada y posteriormente reiniciar el incremento.
- Local severa: interrupción temporal del tratamiento. Difenhidramina 25 mg vía oral cada 8 horas hasta 72 horas después que desaparezca la reacción, bajar a la dosis tolerada y reiniciar el incremento.
- Sistémica leve: interrupción temporal del tratamiento. Difenhidramina 25 mg vía oral cada 6 horas hasta 72 horas después que desaparezca la reacción, bajar a la dosis tolerada y reiniciar el incremento.
- Sistémica moderada: Difenhidramina 25 mg vía oral cada 6 horas hasta 72 horas después que desaparezca la reacción. Prednisona 5 mg a

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

dosis 1-3 mg/kg, a administrar cada 8 horas. Se suspende el esquema de tratamiento de la IT.

- Sistémica severa: Difenhidramina 25 mg IV diluido en 10 mL de solución de suero fisiológico a 0,9 %, hidrocortisona (bulbo de 100 mg) administrar 100 mg IV diluido en 20 mL de solución de suero fisiológico a 0,9 %. Epinefrina 0,3 mL de una dilución 1:1000 en la cara anterolateral del muslo (vasto externo). Se difiere al servicio de emergencias. Se suspende el esquema de tratamiento de la IT.

2.2.18. Clasificación de los eventos adversos según las consecuencias

- Eventos no graves: evento adverso que no implique peligro para la vida del paciente ni requiera de un tratamiento intensivo o emergente en el transcurso de la investigación, estos no motivan la suspensión del tratamiento.
- Eventos graves: evento adverso que produzca la muerte del paciente, o amenace seriamente la vida del paciente, requiera hospitalización o prolongue una hospitalización existente, produzca una incapacidad y/o invalidez significativa o persistente (ejemplo: shock anafiláctico), motivan la suspensión del tratamiento. Se consideraron los eventos sistémicos moderado y severo.

2.2.19. Hipótesis para la consideración de eventos adversos

Hipótesis H_0 : no hay diferencias entre las frecuencias pronosticadas y obtenidas.

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

Hipótesis H₁: existen diferencias significativas entre las frecuencias pronosticadas y obtenidas.

2.2.20. Eventos adversos pronosticados

Local	30 %
Sistémicas leve y moderada	15 %
Sistémica severa	1 %

2.2.21. Evaluación del efecto

Se define una exposición diferenciada (la inmunoterapia bacteriana), lo que constituye la variable independiente principal. Se considerarán variables clínicas de respuestas: el grado de severidad de las lesiones, la respuesta cutánea en la PCHD y evolución de las lesiones. Las evaluaciones se efectuaron en el mes 0 y el mes 14.

- La variable grado de severidad de las lesiones se midió con la realización a cada paciente (casos y controles) del examen físico de las lesiones: se contempló el tipo de lesión elemental de la piel, sus características y localización. Se consideró: sin lesiones, severidad leve, moderada, moderada-severa y severa.
- La variable respuesta cutánea en la PCHD se midió con la interpretación de la misma y se consideró: negativo, positivo e hiperérgico.
- La variable evolución clínica se consideró en las categorías: resolución total de las lesiones, mejoría parcial, estable y progresión.

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

Se consideró con efecto el tratamiento si al finalizar el mismo se obtiene:

- Reducción de la severidad en el 60 % de los pacientes en el recuento de lesiones a los 14 meses (reducción significativa $p < 0,05$).
- Si el 30 % elimina la forma inflamatoria del acné.
- Si hay reducción significativa ($p < 0,05$) de respuestas positivas e hiperergias en la PCHD.

Además, se exploró la mejoría percibida por el paciente que se evaluó mediante la Escala Global de Mejoría Percibida (*Clinical Global Impressions* - GIC por sus siglas en inglés) ¹⁵⁶ para evaluación del tratamiento del acné. La misma se aplicó a casos y controles.

Instrucciones para el paciente

"Por favor, lea atentamente todas las opciones y seleccione UNA SOLA que mejor describa cómo ha cambiado el estado de su acné desde que comenzó el tratamiento hasta hoy."

Opciones de respuesta:

- () +3 - mejoría muy importante

"Mi acné ha mejorado espectacularmente. Las lesiones han desaparecido casi por completo y estoy muy contento/a con el resultado. La apariencia de mi piel ha mejorado enormemente."

- () +2 - mejoría importante

"Mi acné ha mejorado mucho. Se nota una diferencia clara y evidente. La mayoría de las lesiones han desaparecido o mejorado significativamente."

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

- () +1 - mejoría leve

"Mi acné ha mejorado un poco. Noto algún cambio positivo, pero este es pequeño y no tan evidente como esperaba."

- () 0 - sin cambios

"Mi acné está prácticamente igual que antes de empezar el tratamiento. No observo ninguna mejora ni empeoramiento importante."

- () -1 - empeoramiento leve

"Mi acné está un poco peor que antes del tratamiento. Aparecen más lesiones o estas son más inflamadas."

- () -2 - empeoramiento importante

"Mi acné está mucho peor que antes. Hay muchas más lesiones, están más inflamadas y el aspecto general de mi piel ha empeorado notablemente."

- () -3 - empeoramiento muy importante

"Mi acné ha empeorado dramáticamente. Es el peor estado que ha tenido, con lesiones extensas, muy inflamadas y posiblemente con dolor."

Criterios de Puntuación e Interpretación

Sistema de Puntuación:

- ✓ +3 = Mejoría muy importante
- ✓ +2 = Mejoría importante
- ✓ +1 = Mejoría leve
- ✓ 0 = Sin cambios
- ✓ -1 = Empeoramiento leve

Efecto y seguridad del uso de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

- ✓ -2 = Empeoramiento importante
- ✓ -3 = Empeoramiento muy importante

Interpretación Clínica:

Puntuación, interpretación y significado clínico

- ✓ +3, +2: respuesta excelente, tratamiento altamente efectivo desde la perspectiva del paciente
- ✓ +1: respuesta moderada, efecto perceptible pero limitado
- ✓ 0: sin respuesta, tratamiento inefectivo.
- ✓ -1 a -3: empeoramiento.

La satisfacción del paciente se midió mediante la Escala de Satisfacción del Paciente con el Tratamiento del Acné (ESPTA).¹⁵⁷

Instrucciones para el paciente:

"Considerando su experiencia completa con el tratamiento del acné, con los resultados obtenidos, los efectos secundarios y la facilidad de uso, ¿qué tan satisfecho/a se siente en general?"

Puntuación de la categoría y descripción

1. Muy insatisfecho/a "El tratamiento no cumplió mis expectativas en absoluto, los efectos indeseables fueron inaceptables o los resultados fueron muy pobres."
2. Insatisfecho/a "El tratamiento no cumplió la mayoría de mis expectativas, estoy decepcionado/a con los resultados."

Efecto y seguridad del uso de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

3. Neutral "El tratamiento cumplió algunas expectativas, pero no otras. No estoy ni satisfecho ni insatisfecho."
4. Satisfecho/a "El tratamiento cumplió la mayoría de mis expectativas y estoy contento/a con los resultados."
5. Muy satisfecho/a "El tratamiento superó mis expectativas, los resultados son excelentes y los efectos secundarios son aceptables o mínimos."

Criterios de Puntuación e Interpretación.

- ✓ 5 = Muy satisfecho/a (Respuesta óptima)
- ✓ 4 = Satisfecho/a (Respuesta positiva)
- ✓ 3 = Neutral (Respuesta ambivalente)
- ✓ 2 = Insatisfecho/a (Respuesta negativa)
- ✓ 1 = Muy insatisfecho/a (Respuesta muy negativa)

Interpretación Clínica

Categoría Interpretación

- ✓ Muy satisfecho (4-5) Tratamiento exitoso.
- ✓ Neutral (3) Resultados subóptimos.
- ✓ Insatisfecho (1-2) Tratamiento inadecuado.

2.2.22. Operacionalización de las variables

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Descripción	Categorización	
Edad actual	Cuantitativa	Edad	12-15 años	Frecuencias absolutas y
	Continua	biológica en	16-20 años	

Efecto y seguridad del lavado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Descripción	Categorización	
		años cumplidos al momento de la inclusión en el estudio	21-25 años 26-30 años 31-35 años	relativas
Sexo	Cualitativa Nominal	Género biológico registrado	Masculino Femenino	Frecuencias absolutas y relativas
Edad de debut	Cuantitativa Continua	Inicio de las primeras lesiones de acné	< 12 años 12-15 años 16-19 años ≥20 años	Frecuencias absolutas y relativas
Tiempo en años desde el debut hasta el momento del estudio	Cuantitativa Continua	Según el tiempo medido en años desde el inicio del acné	0-5 años 6-10 años >10 años	Frecuencias absolutas y relativas
Severidad	Cualitativa	Según el	Sin lesiones	Frecuencias

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Descripción	Categorización	
del acné	Ordinal	grado de severidad	Acné leve: la lesión principal son los comedones (lesiones no inflamatorias). Si hay pápulas o pústulas son pequeñas o escasas (menos de 10) Acné moderado: se observa un número moderado de pápulas y pústulas (10-50) y comedones (10-50). Puede aparecer con extensión leve a tronco Acné moderado a severo: pápulas y pústulas numerosas (50-100), con comedones (50-100) y a veces nódulos grandes	absolutas y relativas

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Descripción	Categorización	
			y profundos. Puede afectar cara, pecho y espalda Acné severo: Lesiones grandes y dolorosas nodulares y pustulosas asociadas a pápulas, pústulas y comedones con más de 100	
PCHD	Cualitativa Ordinal	Según el valor de la prueba	Negativo: induración <5 mm Positivo: induración 5-14 mm Hiperérgico: induración ≥ 14 mm	Frecuencias absolutas y relativas
Evolución clínica	Cualitativa Ordinal	Según la respuesta clínica Resolución total de las	Resolución total de las lesiones: cuando desaparecen todas las lesiones Mejoría parcial: cuando	Frecuencias absolutas y relativas

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Descripción	Categorización	
		lesiones Mejoría parcial Estable Progresión	las lesiones disminuyen de gravedad, pero sin pasar a leve o sin lesiones Estable: cuando las lesiones se mantienen iguales. Progresión: cuando las lesiones aumentan en número	
Eventos adversos	Cualitativa Nominal	Según reacciones o eventos adversos asociados al tratamiento	Locales Leve: eritema y/o pápula menor de 5 cm Moderada: eritema y/o pápula entre 5 y 10 cm Severa: eritema y/o pápula mayor 10 cm Sistémica leve: exacerbación transitoria de las lesiones	Frecuencias absolutas y relativas

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Descripción	Categorización	
			cutáneas sin cambiar la severidad, síntomas generales inespecíficos (cefalea, náuseas, decaimiento) Sistémica moderada: exacerbación transitoria de las lesiones cutáneas con cambios en la severidad, urticaria, edema alérgico subcutáneo Sistémica severa: reacción anafiláctica	
Gravedad del EA	Cualitativa Ordinal	No grave Grave	Eventos no graves: evento adverso que no implique peligro para la vida del paciente ni requiera de un tratamiento intensivo o	Frecuencias absolutas y relativas

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Descripción	Categorización	
			emergente en el transcurso de la investigación, estos no motivan la suspensión del tratamiento Eventos graves: evento adverso que produzca la muerte del paciente, o amenace seriamente la vida del paciente, requiera hospitalización o prolongue una hospitalización existente, produzca una incapacidad y/o invalidez significativa o persistente (ejemplo: shock anafiláctico), motivan la suspensión del tratamiento. Se	

Efecto y seguridad del lavado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Descripción	Categorización	
			consideraron los eventos sistémicos moderado y severo	
Mejoría percibida	Cualitativa Ordinal	+3 = Mejoría muy importante +2 = Mejoría importante +1 = Mejoría leve 0 = Sin cambios -1 = Empeoramiento leve -2 = Empeoramiento importante -3 =	+3, +2: respuesta excelente, tratamiento altamente efectivo desde la perspectiva del paciente +1: respuesta moderada, efecto perceptible pero limitado 0: sin respuesta, tratamiento inefectivo -1 a -3: empeoramiento	Frecuencias absolutas y relativas

Efecto y seguridad del uso de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Descripción	Categorización	
		Empeoramiento muy importante		
Satisfacción del paciente	Cualitativa Ordinal	Muy satisfecho Neutral Insatisfecho	Muy satisfecho (4-5) Tratamiento exitoso Neutral (3) Resultados subóptimos Insatisfecho (1-2) Tratamiento inadecuado	Frecuencias absolutas y relativas
Adherencia al tratamiento	Cualitativa Ordinal	Alta Moderada Baja	Alta: $\geq 80\%$ Moderada: 50-79 % Baja: $< 50\%$	Frecuencias absolutas y relativas

2.2.23. Recolección y procesamiento de los datos

Los datos provenientes de la revisión de los expedientes clínicos ambulatorios y entrevista directa con los pacientes fueron recogidos en un formulario confeccionado a propósito de la investigación y basado en la información teórica revisada. Los datos obtenidos se convirtieron en el registro primario de datos y a partir de estos se creó una base de datos que fungió como registro definitivo.

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

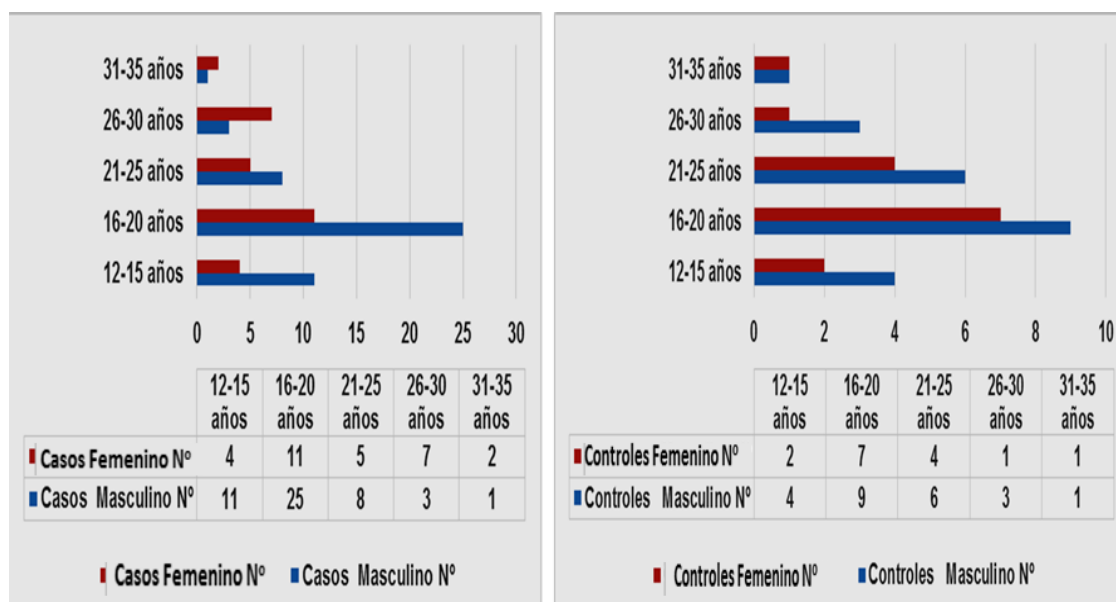
Los datos recolectados fueron procesados en *Statistical Package for Social Sciences (SPSS)* versión 25 para Windows, mediante técnicas estadísticas univariadas consistentes en determinación de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). Se utilizó para describir la distribución de la muestra según variables como edad, sexo, tiempo de evolución, edad de debut. El contraste bivariado se realizó mediante pruebas de independencia con el uso del estadígrafo Chi-cuadrado (χ^2). Este método se empleó para comparar las diferencias entre el grupo de casos (tratados con inmunoterapia) y el grupo control, tanto en la efectividad del tratamiento como en la seguridad.

Se estableció un nivel de confiabilidad del 95 % para todas las pruebas. Esto significa que un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

2.3. CAPÍTULO 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

2.3.1. Resultados de la aplicación de la inmunoterapia con lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar



Fuente: Anexo 4

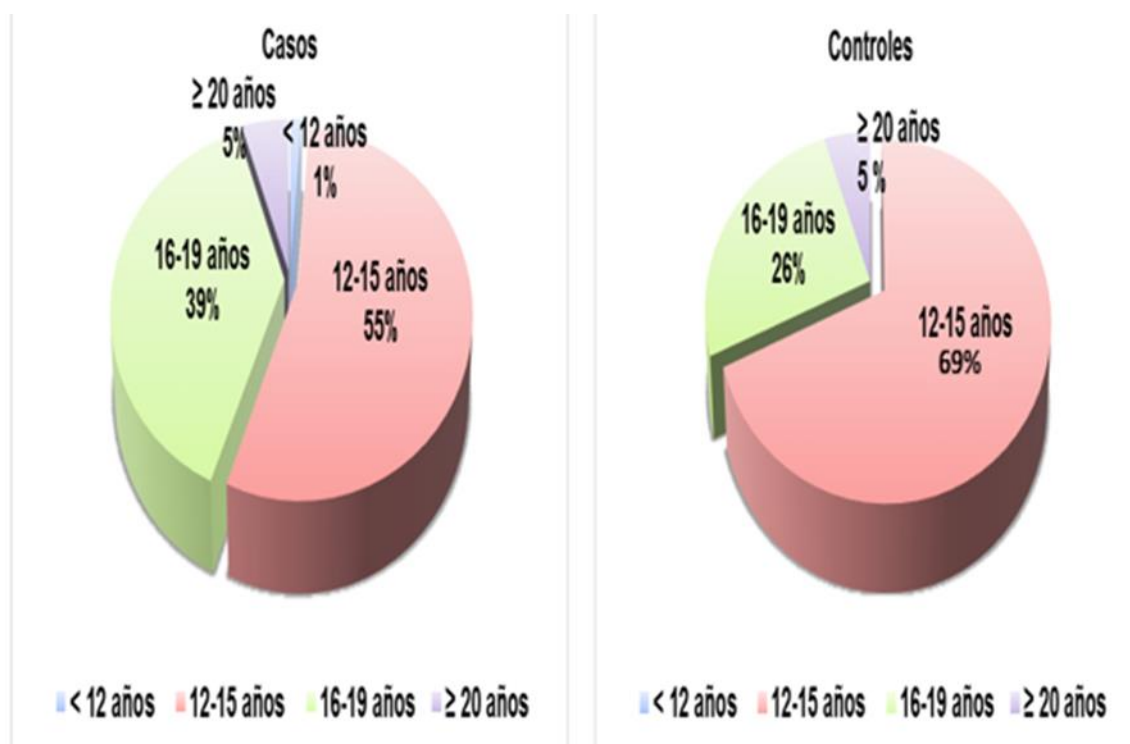
Gráfico 1. Distribución de los pacientes con acné vulgar por casos y controles según grupo de edad y sexo

Según la distribución de pacientes con acné vulgar por grupo de edad y sexo (Gráfico 1 tomado del Anexo 4: Tabla 1) en los casos la mayor parte de los pacientes se encontraban en el grupo de edades de 16 a 20 años con un 46,7 % (32,4 % del sexo masculino y 14,3 % del femenino), seguido del grupo de 12 a 15 años con 19,5 % (14,3 % del sexo masculino y 5,2 % del femenino); de forma general la media de edad fue de 19,4 años y el sexo de mayor frecuencia fue el masculino con el 62,3 %. Los controles se distribuyeron de

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

forma homogénea con media de edad de 20,3 años y predominio del sexo masculino con el 60,5 %.

La comparación de las características basales entre los grupos de estudio mostró una distribución homogénea ($p = 0,36$), lo que confirma la adecuada comparabilidad entre los grupos al inicio de la investigación.



Fuente: Anexo 5

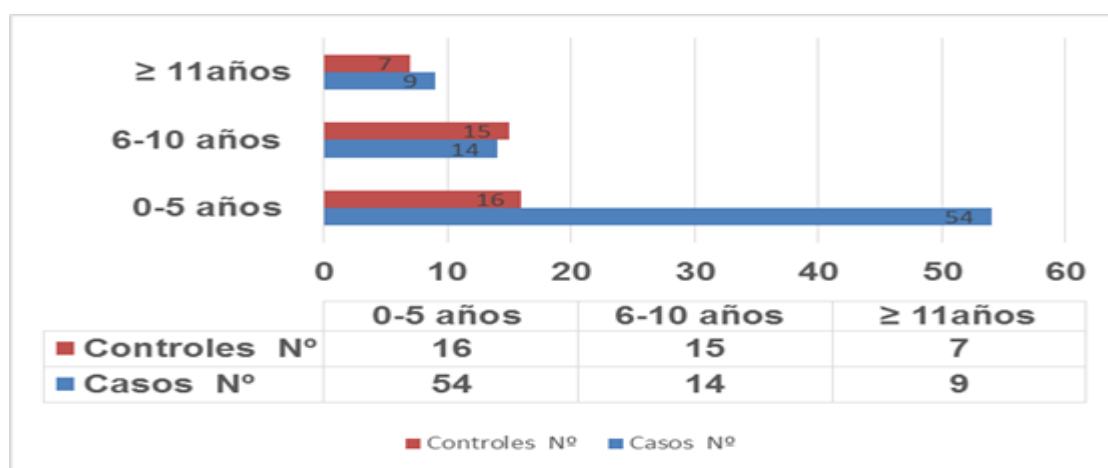
$p > 0,05$

Gráfico 2. Distribución de los pacientes con acné vulgar por casos y controles según la edad de debut de la enfermedad

La edad de debut del acné (Gráfico 2 tomado del Anexo 5: Tabla 2) que preponderó fue la de 12 a 15 años con el 54,5 % en el grupo de los casos y el 68,4 % en el de los controles, seguido por las edades comprendidas entre 16

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

a 19 años con un 39 % en el grupo de los casos y 26,3 % en el grupo de los controles. La edad de debut promedio en el grupo de los casos fue de 14,4 años y en el grupo de los controles 13,8 años. Resultado que confirma un patrón típico de inicio en la adolescencia temprana. No hay diferencia estadística significativa en la distribución de la edad de debut entre casos y controles.



Fuente: Anexo 6

Gráfico 3. Distribución de los pacientes con acné vulgar por casos y controles según años de evolución de la enfermedad

El gráfico 3 (Gráfico 3 tomado del Anexo 6: Tabla 3) muestra el tiempo de evolución del acné. Se puede apreciar que en el grupo de los casos predominó la evolución de la enfermedad entre cero y cinco años con el 70,1 %, seguido por un 18,2 % con evolución entre seis y 10 años. En los controles la mayor frecuencia respondió de igual manera a los enfermos con evolución

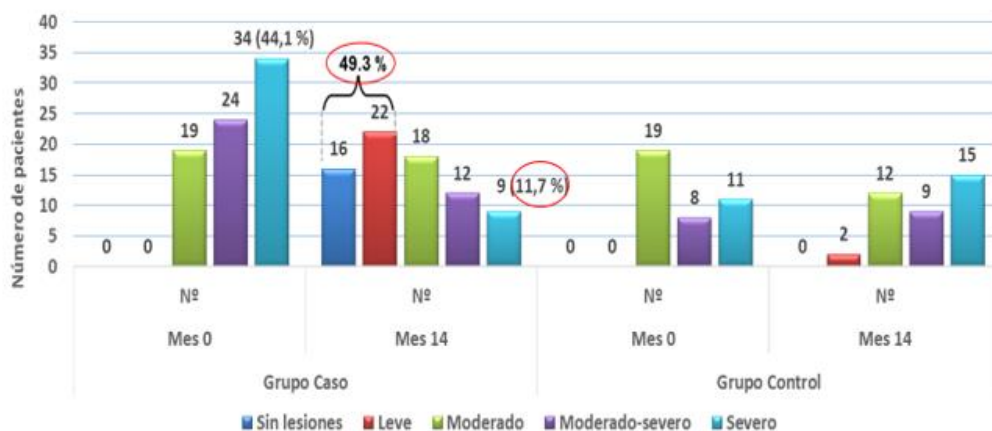
Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

del acné entre cero y cinco años con un 42,1 %, seguido por un 39,5 % con evolución entre seis y 10 años.

Tabla 4. Comparación de la severidad del acné vulgar de los pacientes antes y después de aplicada la inmunoterapia bacteriana con el lisado de *Staphylococcus aureus*

Grado de Severidad	Grupo Caso				Grupo Control			
	Mes 0		Mes 14		Mes 0		Mes 14	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Sin lesiones	0	0	16	20,8	0	0	0	0
Leve	0	0	22	28,5	0	0	2	5,3
Moderado	19	24,7	18	23,4	19	50	12	31,5
Moderado-severo	24	31,2	12	15,6	8	21,1	9	23,7
Severo	34	44,1	9	11,7	11	28,9	15	39,5
Total	77	100	77	100	38	100	38	100
Fuente: Historias Clínicas					$\chi^2= 95,1166$ $p < 0,001$			

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar



$\chi^2=95,1166$; $p<0,001$

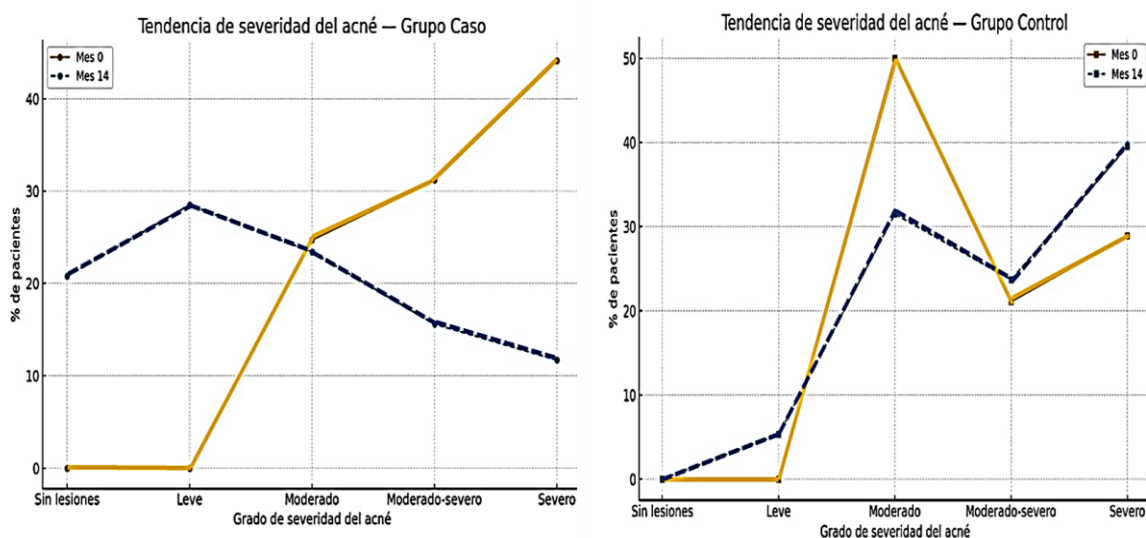
Fuente: Tabla 4

Gráfico 4. Comparación de la severidad del acné vulgar de los pacientes antes y después de aplicada la inmunoterapia bacteriana con el lisado de *Staphylococcus aureus*

Antes de aplicada la IT con el lisado de *S. aureus* (Gráfico 4 tomado de la Tabla 4), en la mayor parte de los pacientes del grupo de casos, el acné se clasificó como severo con un 44,1 %, seguido por un 31,2 % clasificado como moderado-severo y un 24,7 % como moderado, sin existir casos en la clasificación de leve y sin lesiones; después de aplicada la misma se encontró mayor número de pacientes clasificados como acné leve con un 28,5 %, seguido por los clasificados como acné moderado con un 23,4 %. Se destaca que un 20,8 % pasó a la clasificación de sin lesiones. Se pudo demostrar con una confiabilidad del 95 % y una probabilidad de error inferior al 0,05 el efecto del tratamiento aplicado a los casos ($\chi^2= 95,1166$; $p < 0,001$).

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

En el grupo de los controles en el mes cero se clasificaron como moderado el 50 %, un 21,1 % moderado-severo y un 28,9 % severos y en el mes 14 eran un 31,5 % moderado, 23,7 % moderado-severo y 39,5 % severo. Grupo en el cual la respuesta clínica se desvió hacia el incremento de la severidad.



Fuente: Tabla 4

Gráfico 5. Curva de progresión de la severidad del acné vulgar de los pacientes antes y después de aplicada la inmunoterapia bacteriana con el lisado de *Staphylococcus aureus*

El gráfico (Gráfico 5 tomado de Tabla 4) muestra como en los casos en el mes 14 las curvas superiores (sin lesiones, leves) divergen hacia arriba y las curvas inferiores (severo y moderado-severo) convergen hacia abajo. Hay una apertura en abanico que muestra dispersión hacia la mejoría. En el grupo de controles las curvas convergen hacia la gravedad. Hay un cono invertido que concentra a los pacientes en la categoría severo.

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

Tabla 5. Resumen de flujo de severidad de los pacientes con acné vulgar en el mes 14

Categoría inicial	Grupo	Se mantienen en igual categoría	Mejoran la categoría	Empeoran
Moderado	Casos	3/19 (15,8 %)	14/19 (73,7 %)	2/19 (10,5 %)
	Controles	8/19 (42,1 %)	1/19 (5,3 %)	10/19 (52,6 %)
Moderado-severo	Casos	3/24 (12,5 %)	20/24 (83,3 %)	1/24 (4,2 %)
	Controles	3/8 (37,5 %)	1/8 (12,5 %)	4/8 (50 %)
Severo	Casos	8/34 (23,5 %)	26/34 (76,5 %)	0/34(0 %)
	Controles	8/11 (72,7 %)	3/11 (27,3 %)	0 (0 %)

Fuente: Historias Clínicas

χ^2 global= 42,34; $p < 0,001$

En la Tabla 5 se muestra el flujo de gravedad de los pacientes con acné vulgar en el mes 14. Como resultado se obtiene que el tratamiento transforma la historia natural de la enfermedad. La mejoría es la regla en el grupo de los casos con el 77,9 % (χ^2 global=42,34; $p < 0,001$) resultado extremadamente significativo. El empeoramiento se reduce a una rareza (3,9 %) vs. su ocurrencia común en los controles (36,8 %). El efecto observado es tanto de promoción de mejoría como de prevención de deterioro. El análisis de flujos demuestra que el

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

tratamiento no solo es efectivo, sino que modifica fundamentalmente la dinámica de progresión de la enfermedad.

En el grupo de los casos el tratamiento actúa como impulsor activo de mejoría, moviliza pacientes desde categorías graves hacia formas leve o resolución completa (forma no inflamatoria). Se crea un flujo unidireccional hacia la mejoría que contrarresta completamente la tendencia hacia el empeoramiento.

En el grupo control la enfermedad sigue su curso natural progresivo, con pacientes que fluyen desde formas moderadas hacia categorías más severas. La mejoría espontánea es rara y limitada, ocurren como fluctuaciones menores dentro la misma categoría de severidad.

Tabla 6. Evolución clínica de los pacientes con acné vulgar en el mes 14

Evolución clínica	Grupo Caso		Grupo Control	
	Nº	%	Nº	%
Resolución total	38	49,3	2	5,3
Mejoría parcial	22	28,6	3	7,9
Estables	14	18,2	19	50
Empeoran	3	3,9	14	36,8
Total	77	100	38	100

Fuente: Historias clínicas

$\chi^2 = 46,98$; $p < 0,001$

En la Tabla 6 se muestra que el grupo de los casos tuvo mayor mejoría (77,9 % con resolución total o mejoría parcial). Se destaca que 49,3 % pasó a la forma no inflamatoria. En el grupo de los controles solo se obtuvo un 13,2 % con

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

mejoría y un 36,8 % presentó empeoramiento. Por el análisis estadístico se obtuvo que existe asociación significativa entre el grupo de tratamiento y la evolución clínica favorable ($p < 0,001$). El grupo casos muestra 23,2 veces más probabilidades de mejoría global (IC 95 %: 7,56-78,35) y 17,5 más probabilidades de resolución total (IC 95 %: 3,92-78,35), resultados altamente significativos.

Tabla 7. Distribución de pacientes con acné vulgar según la respuesta cutánea demorada *in vivo* a *Staphylococcus aureus*

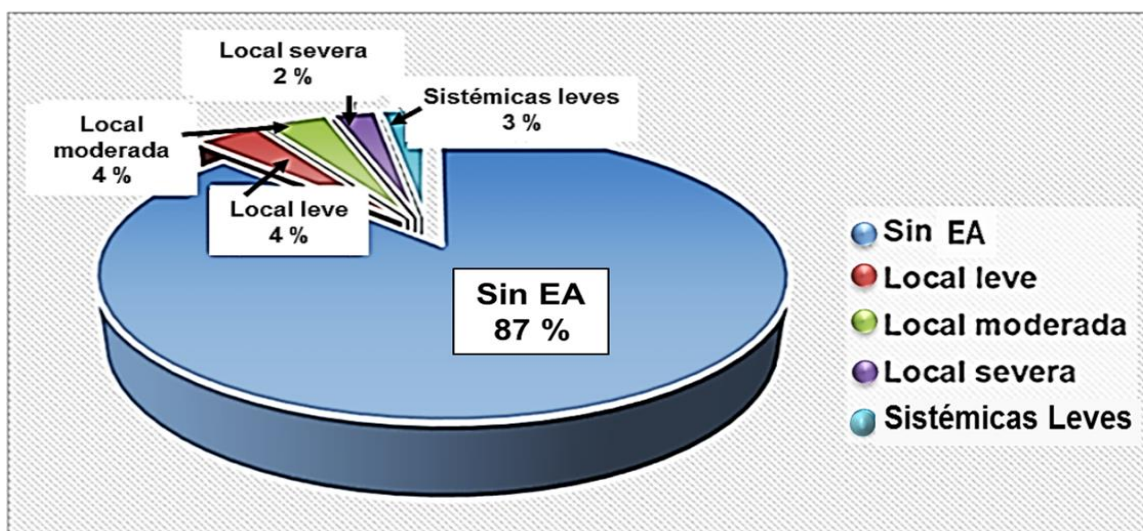
Respuesta cutánea demorada <i>in vivo</i> a <i>S. aureus</i>	Grupo Caso				Grupo Control			
	Mes 0		Mes 14		Mes 0		Mes 14	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Negativa	0	0	17	22,1	0	0	5	13,2
Positiva	65	84,4	54	70,1	31	81,6	23	60,5
Hiperegia	12	15,6	6	7,8	7	18,4	10	26,3
Total	77	100	77	100	38	100	38	100

Fuente: Historias Clínicas

$\chi^2 = 32,6711$; $p < 0,001$

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

La prueba cutánea demorada a *S. aureus* (Tabla 7) en los casos resultó mayoritariamente positiva con el 84,4 % en el mes cero y el 70,1 % en el mes 14, mientras que la reacción de hipersensibilidad de un 15,6 % en el mes cero descendió a un 7,8 % en el mes 14 y la negativización en este mes se obtuvo en un 22,1 %. En los controles de igual manera fue mayor la respuesta positiva en el mes cero con el 81,6 %, en el mes 14 fue de 60,5 %, donde se destaca el ascenso de la respuesta de hipersensibilidad a un 26,3 %. Se pudo demostrar con una confiabilidad del 95 % y una probabilidad de error inferior al 0,05, la reducción de la sensibilización demorada específica a *S. aureus* en los casos ($\chi^2= 32,6711$; $p < 0,001$), no así en los controles.



$\chi^2=64,92$ $p < 0,001$ V. Cramer 0,65

Fuente: Anexo 7

Gráfico 6. Distribución de los pacientes con acné vulgar del grupo casos según eventos adversos a la inmunoterapia bacteriana con el lisado de *Staphylococcus aureus*

En el 87 % de los pacientes con acné vulgar del grupo de los casos no se presentaron eventos adversos (Gráfico 6 tomado del Anexo 7: Tabla 8). Los eventos adversos estuvieron presentes solo en un 13 % y obedecieron con mayor frecuencia a las reacciones locales con 10,4 %, los eventos adversos sistémicos solo estuvieron presentes en un 2,6 %, resultado altamente significativo ($p < 0,001$). En resumen, se aprecia una tolerabilidad local y sistémica altas, lo que traduce un perfil de seguridad excelente.

Tabla 9. Mejoría percibida por el paciente con acné vulgar en el mes 14

Respuesta	Grupo casos		Grupo controles	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Excelente	46	59,7	5	13,2
Moderada	14	18,2	2	5,3
Sin respuesta	17	22,1	31	81,5
Total	77	100	38	100

Fuente: Encuesta

$\chi^2 = 36,93$; $p < 0,001$

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

En el grupo de los casos el 59,7 % valora la mejoría como excelente y en el grupo de los controles el 81,5 % no percibe respuesta en cuanto a la mejoría. Existe diferencia altamente significativa en la mejoría percibida entre grupos ($p < 0,001$): OR Mejoría percibida 15,62 (IC 95 %: 5,89-41,41), OR Mejoría excelente 9,74 (IC 95 %: 3,36-28,22), resultados altamente significativos.

Los resultados de mejoría percibida confirman los hallazgos objetivos de mejoría clínica, validan el efecto del tratamiento desde la perspectiva del paciente. La consistencia entre medidas objetivas y subjetivas fortalece la validez de los hallazgos del estudio. Se destaca la concordancia entre lo objetivo y lo subjetivo.

Tabla 10. Satisfacción del paciente con la evolución del acné vulgar en el mes 14

Respuesta	Grupo casos		Grupo controles	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Muy satisfecho	39	50,6	5	13,2
Neutral	20	26	8	21,1
Insatisfecho	18	23,4	25	65,7
Total	77	100	38	100

Fuente: Encuesta

$\chi^2 = 21,77$; $p < 0,001$

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

En el grupo de los casos el 50,6 % refirió estar muy satisfecho con la evolución clínica del acné, mientras que en el grupo de los controles el 65,7 % se mostró insatisfecho.

Existe diferencia altamente significativa en satisfacción entre grupos ($p < 0,001$): OR muy satisfecho 6,75 (IC 95 %: 2,38-19,14), OR satisfecho vs. insatisfecho 10,83 (IC 95 %: 3,56-32,96). Resultado que muestra alta aceptación del tratamiento.

Tabla 11. Cumplimiento de la inmunoterapia bacteriana con lisado de *Staphylococcus aureus* en pacientes con acné vulgar del grupo casos

Cumplimiento del tratamiento	Porcentaje	Frecuencia
Cumplieron el tratamiento ajustado al 100 % de la indicación	65	84,4
Cumplieron el tratamiento con cambios por indicación médica	12	15,6
No cumplieron el tratamiento	0	0
Total	77	100

Fuente: Historias clínicas

Del análisis del cumplimiento del tratamiento se obtuvo que realizaron el tratamiento ajustado al 100 % de la indicación 65 pacientes para el 84,4 % y 12 (15,6 %) hicieron cambios mínimos al tratamiento por indicación médica. No

existió incumplimiento en el tratamiento. Resultado que representa una alta adherencia al tratamiento.

2.3.2. Discusión de los resultados

El acné plantea el gran desafío de abordar una enfermedad crónica de etiopatogenia multifactorial en dos grupos etarios muy vulnerables: los adolescentes y adultos jóvenes. El tratamiento convencional busca mitigar los brotes y disminuir la cantidad y gravedad de las lesiones, aunque no siempre logra estos objetivos de manera sostenible. Esta limitación justifica la búsqueda de abordajes integrales y nuevas alternativas terapéuticas, como la IT con lisado de *S. aureus*.

La mayor frecuencia de acné en adolescentes y adultos jóvenes observada en este estudio coincide con lo reportado en la literatura internacional.^{44,45,158} Resultados similares fueron documentados en Cuba por Pascual et al.,¹⁵⁹ en La Habana, quienes encontraron una mayor prevalencia en el grupo de 15 a 19 años, con una reducción significativa a partir de los 20 años y un predominio en el sexo masculino (62 %), hallazgo que concuerda con el 62,3 % de masculinidad en la presente serie.

Pérez et al.,¹⁶⁰ en Santa Clara, muestran alta frecuencia de la enfermedad entre 16 y 18 años (61,7 %) y mayoría en el sexo masculino con el 57,4 %. Jacas et al.,⁵⁸ en Santiago de Cuba, reiteran la mayor afectación en el grupo de edades entre 18 y 24 años, pero con mayor incidencia en el sexo femenino; lo que difiere de los resultados de la presente investigación.

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

Estudios como los de Agrawal et al.,¹⁶¹ y Alshammrie et al.,¹⁶² también reportan una mayor representación de varones en las consultas dermatológicas por acné, con la mayoría de los casos concentrados entre los 15 y 20 años. Por el contrario, investigaciones como las de Contreras et al.,¹⁶³ en Colombia y Mitre et al.,¹⁶⁴ en México han documentado una mayor incidencia en el sexo femenino. Estas discrepancias pueden atribuirse a variaciones en los diseños metodológicos, los contextos socioculturales y las diferencias en la búsqueda de atención médica entre géneros.

El inicio del acné ha sido justificado en el hombre ante el estímulo que representa la testosterona, juegan un papel preponderante en su génesis las hormonas endógenas frecuentes en la adolescencia. Las principales hormonas implicadas son: andrógenos, estrógenos, progesterona, hormona del crecimiento (GH), insulina, factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), hormona liberadora de corticotropina, hormona adrenocorticotrópica, melanocortinas y glucocorticoides.¹⁶⁵

Fox et al.,¹⁶⁶ expresan que existen diferentes condiciones que predisponen e incrementan la aparición y presencia del acné los cuales han sido ratificados en diferentes estudios y grupos poblacionales. La edad juega un papel significativo en la aparición de esta condición ya que está principalmente asociada al inicio de la pubertad y durante todo el lapso de la adolescencia; no obstante, también puede presentarse en la edad adulta e incluso durante periodos específicos del ciclo vital como el proceso de embarazo.

Respecto a la edad de debut de la enfermedad, los resultados encontrados que muestran un predominio entre los 12 y 15 años, son consistentes con los de Pérez et al.,¹⁶⁷ en Granma, así como con las observaciones de Al-Talib,¹⁶⁸ Platsidaki y Dessinioti,¹⁶⁹ Latter et al.,¹⁷⁰ y otros autores,^{161,171} quienes ubican el inicio de las manifestaciones clínicas durante la adolescencia. Este patrón puede explicarse por los cambios hormonales característicos de esta etapa, en particular el incremento en la producción de andrógenos y del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), que estimulan la producción de sebo y la proliferación de queratinocitos en el folículo pilosebáceo.

Se hace preciso resaltar que en la génesis de la enfermedad los andrógenos desempeñan un papel esencial, aumentan el tamaño de las glándulas sebáceas y estimulan la producción de sebo, así como la proliferación de queratinocitos en el conducto de la glándula sebácea. El acné comienza a desarrollarse en el momento de la adrenarquia, cuando la glándula suprarrenal comienza a producir grandes cantidades de drohidroepiandrosterona sulfatada (DHEA-S), un precursor para la testosterona.¹⁷²

En la pubertad se presenta una elevación de andrógenos ováricos y testiculares, lo que ocasiona una hiperproducción de insulina y de IGF-1 circulante, que genera un estímulo en la producción de sebo, un aumento en la proliferación de queratinocitos, una alteración en la apoptosis y una disminución transitoria de la sensibilidad a la insulina con aumento de esta en el plasma. La producción de

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

sebo da inicio durante la pubertad y corresponde a los picos en los niveles de la hormona de crecimiento y de IGF-1.¹⁷³

Durante la pubertad, también hay un descenso transitorio de la sensibilidad a la insulina. El acné comienza alrededor del mismo tiempo que el aumento gradual de la insulina en plasma, en la pre-adolescencia se incrementa el índice de masa corporal (IMC) e incrementa las concentraciones de IGF-1. La incidencia del acné corresponde más estrechamente con el curso cambiante de la insulina y los niveles de IGF-1 que de los cambios en los andrógenos plasmáticos. Esto se debe a la insulina y los picos de IGF-1 durante la pubertad tardía. El acné generalmente se resuelve para este tiempo, a pesar de que los andrógenos circulantes se mantienen sin cambios.¹⁷³

Se vive en momentos que el aspecto físico es vital. Cada día el mundo de la belleza y del cuidado de la piel está más dirigido a la obtención de resultados, y se ha incrementado el número de personas interesadas en los tratamientos médicos que mejoren la estética.¹⁷⁴

El autor considera que el acné es una enfermedad con un mecanismo de producción complejo y terapéutica difícil, que requiere la participación multidisciplinaria en la búsqueda de nuevas variantes al tratamiento, las cuales han ido evolucionando, pero a costos insospechados, no solo para las industrias medicamentosas sino también para el enfermo. De forma general el tratamiento se ve dirigido a formas graves de la enfermedad en la cual el daño es alto y no

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

en pocas ocasiones se deja de atender las formas leves y moderadas, en las que solo se aplican medidas generales.

La mayor frecuencia de severidad en la muestra analizada, de alguna manera estuvo influenciada por el tipo de tratamiento a aplicar, que es indicado en las formas no leves de la enfermedad. Agüero y Samudio¹⁷⁵ reiteran que de forma general la severidad de la enfermedad está presente en un 40 % de los casos y que el mayor número que solicita atención dermatológica, por la severidad de las lesiones, son de sexo masculino.

Un aspecto a tener en cuenta al evaluar un enfermo de acné lo constituye el grado de intensidad de la misma, pero desafortunadamente no hay consenso en la clasificación al existir varias formas de evaluar la severidad de las lesiones. Se reitera que a pesar de esa dificultad la mayor frecuencia de casos son catalogados como leves y moderados, como lo demuestra la investigación efectuada por Sajami et al.,¹⁷⁶ que además no encuentran diferencias significativas entre la severidad y la edad de aparición, ni entre la severidad y el sexo.

Existe consenso en que el tratamiento del acné debe ser individualizado, se consideran una serie de factores como la edad, el sexo, la forma clínica y su intensidad, las circunstancias sociales del paciente y la repercusión de la enfermedad en su calidad de vida. La relación médico-paciente es muy importante, ya que se trata de una dermatosis de curso prolongado con brotes intercurrentes en la que la adherencia al tratamiento es fundamental para que

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

este surta efecto. Dicho tratamiento no solo debe ser precoz, sino en cierto modo agresivo para evitar cicatrices y alteraciones psicológicas secundarias.^{159,177}

El tratamiento del acné es impreciso y depende de múltiples factores, de ahí el esfuerzo por obtener una terapéutica eficaz. El enfoque del tratamiento del acné se centra en los mecanismos patogénicos relacionados con la función de las glándulas sebáceas: la queratinización folicular, la producción de sebo y la flora bacteriana. El éxito del tratamiento radica en el interés que tenga el médico en inmiscuirse en una enfermedad compleja que ocurre en un grupo etario con muchos problemas sociales y psicológicos inherentes a la adolescencia; así como en la adherencia del paciente al tratamiento adecuado.¹⁷⁸

La significativa reducción en la severidad del acné observada en el grupo de casos ($X^2 = 95,1166$; $p < 0,001$) demuestra el efecto de la IT con lisado de *S. aureus*. Este resultado es coherente con estudios históricos y contemporáneos que apoyan el uso de lisados bacterianos en dermatología.^{144,145,146}

Kratky et al.,¹⁴⁴ y Jung y Gloor¹⁴⁵ en las décadas de 1980 y 1990, ya habían reportado la efectividad con lisados bacterianos mixtos en el tratamiento del acné inflamatorio. Asimismo, investigaciones cubanas previas, como las de González et al.,³³ en Las Tunas y Naranjo et al.,³⁴ en La Habana, han mostrado resultados alentadores con el uso de IT bacteriana con lisados en infecciones crónicas por *S. aureus*, tanto en vías aéreas como en afecciones cutáneas.

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

De igual manera Mondes et al.,¹⁷⁹ en Camagüey, incursionan con este tratamiento en enfermos con cronicidad de las infecciones y reportan resultados satisfactorios. Por su parte, Juiz et al.,¹⁸⁰ con el empleo de lisados bacterianos encuentran el 62 % de curaciones, un 33 % de mejorías, y un 5 % de fracasos.

El mecanismo de acción propuesto para la IT con lisado de *S. aureus* incluye la inmunidad entrenada^{30,32} y la inducción de una respuesta inmunomoduladora que favorece un cambio desde un perfil Th17/proinflamatorio hacia una respuesta T reguladora (Treg), lo que reduce la inflamación crónica. Adicionalmente, se ha observado que la administración de lisados bacterianos estimula la síntesis de anticuerpos neutralizantes y potencia la fagocitosis, mecanismos que contribuyen a controlar la colonización por *S. aureus* y a atenuar la respuesta inflamatoria.¹⁸¹

Propuesta que se defiende basado en la evidencias como la mostrada por Chen et al.,¹⁸² quienes identifican que los queratinocitos humanos expuestos a lisados de *S. aureus* desarrollan una memoria inmune innata, con aumento de la expresión de receptores de reconocimiento de patrones (TLR2) y producción sostenida de péptidos antimicrobianos (β -defensinas). Validan el concepto de entrenamiento a nivel de la barrera epidérmica.

Dagnelie et al.,¹⁸³ en un ensayo clínico que evalúa una formulación tópica con lisado de *S. aureus* en el acné, muestran una reducción significativa en lesiones inflamatorias. Estudio en que el análisis de las biopsias cutáneas post-

tratamiento reveló un perfil de expresión génica consistente con inmunidad entrenada.

Bekkering et al., ¹⁸⁴ aseveran que tanto β -glucano (el inductor clásico de inmunidad entrenada) como los lisados de *S. aureus* comparten vías de reprogramación epigenética idénticas en monocitos humanos, refuerzan el papel de estos lisados como inductores válidos y potentes de la inmunidad entrenada. Naik et al., ¹⁸⁵ posicionan la inmunidad entrenada como un nuevo pilar terapéutico en dermatología.

Como base racional para la hipótesis del cambio de perfil de citocinas Liu et al., ¹⁸⁶ proporcionan la justificación al afirmar que si la coexistencia con *S. aureus* aumenta la IL-17 (inflamación), modular la respuesta inmune hacia este patógeno podría atenuar la inflamación general en el acné. Fyhrquist et al., ¹⁸⁷ demuestran que la exposición dérmica a componentes microbianos (incluido el *S. aureus*) polariza a las células dendríticas hacia un fenotipo tolerogénico y Huang et al., ¹⁸⁸ identifican que un componente específico de la pared de *S. aureus* (ácido teicoico) es capaz de inducir la producción de IL-10 en células dendríticas humanas, se crea un microambiente que favorece la tolerancia.

Con la administración de la IT con lisado de *S. aureus* se logra, además, desarrollar la síntesis de anticuerpos neutralizantes que permiten atenuar y finalmente eliminar el *S. aureus* y la sensibilización celular específica a los determinantes antigénicos del mismo. También puede estimular la producción de anticuerpos contra la leucocidina (toxina estafilocócica), la cual desempeña un

importante papel en relación con la resistencia a las infecciones estafilocócica. A través de esta también se logra estimular la fagocitosis, mecanismo de defensa natural por medio del cual pueden destruirse grandes cantidades de cocos piógenos y dentro de ellos, *S. aureus*.¹⁸⁹

Se destaca que en la serie se logró en más de la mitad de los casos la reducción de la severidad del acné, con muy baja progresión, resultado clínico que avala la IT con *S. aureus* como una variante de tratamiento. Respuesta superior a otras formas de tratamiento.^{190,191}

En la actualidad las academias europeas y estadounidense de alergia e inmunología clínica (EAACI y AAAAI, respectivamente) han emitido un nuevo documento de consenso que revisa el estado actual de la IT con lisados bacterianos. El documento aborda desde los aspectos novedosos en el descubrimiento de los mecanismos moleculares que explican el efecto de la IT hasta recomendaciones para su uso clínico. En primer lugar, el artículo abarca no solo la clásica inmunoterapia alérgeno-específico sino también otras modalidades de inmunomodulación que no emplean alérgenos y propone el término de inmunoterapia para referirse universalmente a los tratamientos capaces de inducir inmunotolerancia.³¹

En la evaluación de los procesos efectores de la respuesta inmune propuestos en el análisis de la serie se empleó la PCHD, técnica de diagnóstico *in vivo* que tiene aplicación médica en la identificación de la función inmunitaria celular. Prueba relativamente simple que resulta un instrumento útil para establecer un

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

diagnóstico de exposición y sensibilización, siempre que se observen los requisitos que aseguren una correcta aplicación.

La reducción significativa en la hipersensibilidad demorada específica a *S. aureus* observada en el grupo de casos ($\chi^2 = 32,6711$; $p < 0,001$) sugiere una modulación de la respuesta inmune celular. Este hallazgo es consistente con estudios previos del autor en pacientes con dermatitis atópica, donde también se documentó una alta sensibilización a *S. aureus* mediante la prueba cutánea de hipersensibilidad demorada (PCHD).¹⁹²

La PCHD se consolida así como una herramienta útil no solo para el diagnóstico de exposición y sensibilización, sino también para evaluar la respuesta inmunológica al tratamiento. Representan una prueba de utilidad en la evaluación de la inmunidad celular, especialmente en contextos de exposición crónica o inmunización.

lordache et al.,¹⁹³ señalan que, en ausencia de un defecto inmunitario, la PCHD puede proveer información de apoyo diagnóstico. En condiciones normales, una prueba negativa sugiere descartar el posible agente infeccioso. Una prueba positiva solamente indica exposición (antigua o reciente) al agente, ya sea en forma natural (con manifestaciones clínicas, o en forma subclínica, desapercibida), o artificial (inducida por vacunación). Hay una cierta correlación entre las reacciones sumamente intensas y la presencia de un proceso infeccioso activo (por ejemplo, en la tuberculosis y otras infecciones). Sin

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

embargo, esto no es una regla absoluta, ya que existen también infecciones que pueden causar una disminución de la reactividad cutánea, paradójicamente.

Otra utilidad más de estas pruebas es la evaluación de la "positivización" de poblaciones que han sido vacunadas con un determinado agente. Por su simplicidad y bajo costo, así como por su buena correlación general con las pruebas *in vitro* de respuesta linfocitaria a antígenos (mitogénesis, producción de citocinas inducida por antígenos, etc.), las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada constituyen un método conveniente y útil para la evaluación de la función inmune celular en el humano.^{102,193}

El perfil de seguridad favorable obtenido con la IT con lisado de *S. aureus*, de solo un 13 % de reacciones adversas con predominio de las locales, coincide con lo reportado por González et al.,³³ y Naranjo et al.,³⁴ quienes también observaron un bajo índice de eventos adversos con esta modalidad terapéutica. Mondes et al.,¹⁷⁹ al aplicar IT con lisados bacterianos reportan la reacción adversa en un 22,2 %, cifra superior a la encontrada en la presente serie, investigadora que recomienda para reducir estas reacciones su aplicación en los centros creados para la administración de la IT.

En la experiencia del autor ¹⁹⁴ la IT con lisados de *S. aureus* se comporta como una modalidad terapéutica efectiva con bajo índice de eventos adversos. De igual manera Valdez et al.,¹⁹⁵ en México reporta seguridad al uso de IT con lisados bacterianos.

Además de la mejoría clínica objetiva observada en los parámetros de severidad y evolución del acné, los resultados referidos a la percepción de mejoría por parte del paciente y su satisfacción con el tratamiento aportan una dimensión fundamental para evaluar la efectividad real de la inmunoterapia con lisado de *S. aureus*. En este estudio, el 59,7 % de los pacientes del grupo casos calificó su mejoría como "excelente" según la Escala Global de Mejoría Percibida,¹⁵⁶ en contraste con solo un 13,2 % en el grupo control. Asimismo, la mitad de los pacientes tratados con IT (50,6 %) se declararon "muy satisfechos" con los resultados, mientras que en el grupo control predominó la insatisfacción (65,7 %). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$) y reflejan una coherencia entre la mejoría clínica objetiva y la experiencia subjetiva del paciente, lo que valida la relevancia clínica de la intervención desde una perspectiva centrada en el paciente.

La concordancia entre los hallazgos objetivos (reducción de lesiones, cambio en la severidad) y los instrumentos de reporte (GIC y ESPTA)^{156,157} no solo refuerza la validez de los resultados, sino que también resalta la aceptabilidad y tolerabilidad del tratamiento. En contextos crónicos como el acné, donde la adherencia al tratamiento es un desafío, la percepción positiva del paciente y su satisfacción con los resultados pueden influir directamente en la continuidad y el éxito terapéutico a largo plazo. Estos hallazgos subjetivos, por tanto, complementan y enriquecen la evidencia objetiva, que posicionan a la

inmunoterapia con *S. aureus* no solo como una opción efectiva, sino también como una alternativa bien valorada por quienes la reciben.

La alta adherencia al tratamiento (84,4 %) alcanzada en el presente estudio contrasta con las altas tasas de abandono reportadas en otras regiones, factores como la supervisión estrecha, la educación al paciente y el apoyo familiar pueden haber influido positivamente en la adherencia, especialmente en una muestra compuesta mayoritariamente por adolescentes y adultos jóvenes.

La seguridad es elemental para obtener adherencia al tratamiento, máximo en la IT con lisados bacterianos que se trata de una terapéutica que requiere un tiempo prolongado. Cardona et al.,¹⁹⁶ refieren que hay poca información sobre la adherencia a esta en América Latina; sin embargo, parece que en esta región existen los mismos problemas que se han reportado en Europa y Estados Unidos, con alta tasa de abandono.

La adherencia al tratamiento ha sido abordada en varios estudios^{197,198} en busca de esclarecer todos los factores implicados. Gómez¹⁹⁹ enfatiza que existe relación demostrada entre la confianza que el enfermo sienta ante el tratamiento impuesto, el nivel de participación y el estado de salud.

Garollo et al.,²⁰⁰ ante la problemática de los tratamientos prolongados, exponen que en la adherencia a ellos influyen en forma compleja varios determinantes sociales y da gran responsabilidad a la familia como guía para la conducta del adolescente o adulto joven. Mata et al.,²⁰¹ reitera que la adherencia a un tratamiento es influenciada además por la personalidad del enfermo; elemento

Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar

que fue necesario atender en la presente investigación ya que la muestra en su mayoría fue conformada por adolescentes y adultos jóvenes.

En conjunto, los hallazgos objetivos de efectividad clínica, unidos a la elevada percepción de mejoría y satisfacción referida por los pacientes, respaldan el valor integral de la inmunoterapia con lisado de *S. aureus*. Esta reconceptualización del acné como una enfermedad inflamatoria crónica de base inmunológica refuerza la pertinencia de estrategias terapéuticas dirigidas a modular la respuesta inmune, más allá de la simple erradicación bacteriana. En este sentido, la IT con lisado de *S. aureus* representa una alternativa promisoriosa y sostenible en el contexto actual de resistencia antimicrobiana.

3. CONCLUSIONES

3. CONCLUSIONES

1. La inmunoterapia bacteriana con lisado de *S. aureus* demostró ser un tratamiento altamente efectivo para el acné vulgar moderado a severo. Esto se confirma mediante una reducción en la severidad clínica de las lesiones con significación estadística, donde la gran mayoría de los pacientes tratados experimentó una mejoría clara, y una proporción sustancial de ellos alcanzó la resolución completa de las lesiones.
2. La prueba cutánea de hipersensibilidad demorada no solo es un marcador útil de exposición y sensibilización celular específica a *S. aureus*, sino que también funciona como un indicador dinámico de la respuesta inmunomoduladora al tratamiento. Esto se evidencia por el cambio significativo desde el punto de vista estadístico observado en las respuestas cutáneas, con una notable tendencia hacia la negativización y una clara reducción en la intensidad de la reactividad.
3. El tratamiento presenta un perfil de seguridad excelente y una alta tolerabilidad. La incidencia de reacciones adversas fue baja, lo que consolida a esta terapia como una opción segura para su uso clínico.
4. El efecto objetivo se vio consistentemente respaldado por la experiencia subjetiva del paciente. Una clara mayoría de los individuos tratados percibió su mejoría como excelente y reportó un alto grado de satisfacción con los resultados del tratamiento. Esta positiva percepción se correlacionó con una adherencia excepcional al esquema terapéutico por parte de los pacientes.

4. RECOMENDACIONES

4. RECOMENDACIONES

1. Mantener acciones de farmacovigilancia.
2. Estudiar la unión de esta forma de tratamiento con otras variantes de efectividad reconocida que van dirigidas a otros aspectos de la patogenia de la enfermedad.
3. Evaluar cambios en el estado psicológico en relación con el tratamiento.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Medina-Castillo DE, Pérez-López JA, Aguilar-Medina DA, De la Cruz-Medina R. Microbioma, acné y probióticos orales. *Dermatol Rev Mex* [Internet]. 2024 [citado 2025 Nov 17]; 68 (1): 51-63. Disponible en: <https://revisionporpares.com/index.php/Derma/article/download/9475/1786>
2. Leignadier J, Drago M, Lesouhaitier O, Barreau M, Dashi A, Worsley O, Attia-Vigneau J. Lysine-Dendrimer a New Non-Aggressive Solution to Rebalance the Microbiota of Acne-Prone Skin. *Pharmaceutics* [Internet]. 2023 [cited 2025 Nov 17]; 15 (8): 2-14. Available from: <https://www.mdpi.com/1999-4923/15/8/2083/pdf>
3. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Results [Internet]. Seattle: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME); 2020. [cited 2025 Nov 17] Available from: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>
4. Moras-Pereda L, Proveyer-Morales T. Caracterización clínico-epidemiológica del acné vulgar en adolescentes. Policlínico 'Ana Betancourt'. 2010-2012. *Rev Med Electrón* [Internet]. 2014 [citado 2025 Nov 17]; 36(6). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202014/vol6%202014/tema15.htm>
5. Zolotarev O, Khakimova A, Rahim F, Senel E, Zatsman I, Gu D. Scientometric analysis of trends in global research on acne treatment.

International Journal of Women's Dermatology [Internet]. 2023 [cited 2025 Nov 17];9:e082. Available from:

<https://journals.lww.com/ijwd/ layouts/15/oaks.journals/downloadpdf.aspx?an=02014405-202310000-00010>

6. Santiago-González M, Fuentes-Báez CE, Sánchez-Villarrea L, Escobar-Moreno KM. Acné Vulgar, Innovaciones en su Tratamiento. Ciencia Latina Internacional [Internet]. 2023 [citado 2025 Nov 17]; 7 (5): 9806-16. Disponible en:

<https://ciencialatina.org/index.php/cienciala/article/download/8542/12799>

7. Tros BG, Kemperman PMJH, Kuckulus J, Hoekzema R, Vulink NCC. Body Dysmorphic Disorder and Self-esteem in Adolescents and Young Adults with Acne Vulgaris. Acta Dermato-Venereologica [Internet]. 2023 [cited 2025 Nov 17]; 103: 6232. Available from:

<https://doi.org/10.2340/actadv.v103.6232>

8. Mavranouzouli I, Daly CH, Welton N, Deshpande S, Berg L, Bromham N, Arnold S, Phillippo DM, Wilcock J, Xu J, Ravenscroft JC, Wood D, Rafiq M, Fou L, Dworzynski K, Healy E. A systematic review and network meta-analysis of topical pharmacological, oral pharmacological, physical and combined treatments for acne vulgaris. British Journal of Dermatology [Internet]. 2022 [cited 2025 Nov 17]; 187(5): 639–649. Available from: <https://doi.org/10.1111/bjd.21739>

9. Dreno B, Bagatin E, Blume-Peytavi U, Rocha M, Gollnick H. Acne is a chronic systemic disease with significant psychosocial impact and comorbidity: A narrative review. J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2022 [cited 2025 Nov 17]; 36 (Suppl 6): 3-10. Available from: <https://doi:10.1111/jdv.18246>.
10. Sachdeva M, Al-Naqeeb H, Alshahrani A, Alshehri M, Alshahrani A, Al-Sobayel H. Psychosocial and quality of life impact of acne vulgaris: A cross-sectional study. J Cosmet Dermatol [Internet]. 2023 [cited 2025 Nov 17]; 22(2):581-588. Available from: <https://doi:10.1111/jocd.15523>.
11. Saúl A. Lecciones de dermatología. 16 ed. México, D.F: McGraw-Hill Medical. 2015 [citado 2025 Nov 17]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookid=1537>
12. Yang L, Shou YH, Yang YS, Xu JH. Elucidating the immune infiltration in acne and its comparison with rosacea by integrated bioinformatics analysis. PLoS One [Internet]. 2021 [cited 2025 Nov 17]; 16(3): [aprox. 8 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7990205/>.
13. Vaglio RF, Pérez-Céspedes N. Acné vulgaris: actualizaciones en fisiopatología y tratamiento. Revista Ciencia y Salud Integrando Conocimientos [Internet]. 2020 [citado 2025 Nov 17]; 4(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.34192/cienciaysalud.v4i4.174>

14. Díaz L, De Montijo S, Medina AL, Meléndez P, Laurence V, Marti-Mestres G. Activity of ethanolic extracts leaves of *Machaerium floribundum* against acne-inducing bacteria, and their cytoprotective and antioxidant effects on fibroblast. *Rev. peru biol.* [Internet]. 2011 Ago [cited 2025 Nov 17]; 18(2): 153-158. Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-99332011000200004&lng=es.
15. Alam MJ, Xie L, Yap YA, Marques FZ, Robert R. Manipulating microbiota to treat atopic dermatitis: Functions and therapies. *Pathogens* [Internet]. 2022 [cited 2025 Nov 17]; 11(6): 642. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-0817/11/6/642/pdf>
16. Mayer EA, Nance K, Chen S. The gut-brain axis annu. *Rev Med* [Internet]. 2022 [cited 2025 Nov 17]; 73: 439-453. Available from: <http://10.1146/annurevmed-042320-014032>.
17. Dréno B, Dagnelie MA, Khammari A, Corvec S. The Skin Microbiome: A New Actor in Inflammatory Acne. *Am J Clin Dermatol* [Internet]. 2020 [cited 2025 Nov 17]; 21(Suppl 1): [aprox. 2 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7584556/>.
18. Campell DE, Kemp AS. Proliferation and production of interferon gamma and IL 4 in response to staphylococcal superantigen and *Staphylococcus aureus* in childhood atopic dermatitis. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 1997[cited 2025 Nov 17] ; 107(2): 392-97. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9030880/>

19. Pérez-Claros Leidy Liceth, Sánchez-Muñoz Alba Idaly, Cruz-Martínez Oscar Andrés. Prueba de tuberculina en trabajadores de la salud de Bogotá. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2016 [citado 2025 Nov 17]; 42(2): 204-212. Disponible en:
http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086434662016000200004&lng=es.
20. Jawetz E, Melnick JL, Adelbert EA. El mundo microbiano. 9na ed. La Habana: Pueblo y Educación; 1985.
21. Akçınar UG, Ünal E, Doğruman AI F. Demodex spp. as a possible aetiopathogenic factor of acne and relation with acne severity and type. Postepy Dermatol Alergol [Internet]. 2018 [cited 2025 Nov 17]; 35(2): [aprox. 7 p.]. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5949547/>.
22. Mirabbos-Karimqulovich R, Ibn Sino A. Microflora of the skin of the face and sensitivity to antibiotics in acne disease. Practice and Nursing [Internet]. 2025 [cited 2025 Nov 17]; 3(6): 128-134. Available from:
<https://webofjournals.com/index.php/5/article/download/4562/4516>
23. Latorre-Barragán F, Guzmán-Chango MJ. Resistencia del *Staphylococcus aureus* a la meticilina. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas [Internet]. 2023 [citado 2025 Nov 17]; 42(e2908): Aprox.20p. Disponible en:
<https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/download/2908/1279>

24. Poblete-López T, Zarco-Rojas F, Garzón-López L, Sandoval-Fuentes M, Sandoval-Fuentes A. Aislamiento e identificación de *Staphylococcus aureus* en pacientes asintomáticos de la Primaria “Plan de Ayala” y su relación con la resistencia a diferentes antibióticos. LATAM [Internet]. 2025 [citado 2025 Nov 17]; 7(2): [Aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/10118395.pdf>
25. Chicaiza-Salazar EV, Guilcapi-Pilco DM, Cordovéz-Martínez MC. Pruebas de laboratorio en la identificación *Cutibacterium acnes*, en infecciones de piel. [Tesis]. Universidad Nacional de Chimborazo. Ecuador. 2024 [citado 2025 Nov 17]. Disponible en: <http://dspace.unach.edu.ec/bitstream/51000/12890/1/Chicaiza%20Salazar%2C%20V.%20->
26. Barrea L, Donnarumma M, Cacciapuoti S, Muscogiuri G, De Gregorio L, Blasio C, et al. Phase angle and Mediterranean diet in patients with acne: Two easy tools for assessing the clinical severity of disease. J Transl Med [Internet]. 2021 [cited 2025 Nov 17]; 19(1): [aprox. 6 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8074493/>.
27. Bettoli V, Coutanceau C, Georgescu V. A Real-Life, International, Observational Study Demonstrating the Efficacy of a Cosmetic Emulsion in the Supportive Care of Mild-To-Moderate Facial Acne. Clin Cosmet Investig Dermatol [Internet]. 2019 [cited 2025 Nov 17]; 12:

[aprox. 2 p.]. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6791409/>.

28. Larenas-Linnemann D, Ortega-Martell JA, del Río-Navarro B, Rodríguez-Pérez N, Arias-Cruz A, Estrada-Cardona A, Becerril-Ángeles M, Pietropaolo-Cienfuegos D, AmbrizMoreno MJ, Báez-Loyola C, Cossío-Ochoa E, González-Díaz SN, Hidalgo-Castro EM, Huerta-Hernández RE, Macías-Weinmann A, Oyoqui-Flores J, Stone-Aguilar H, Treviño Salinas MB, Zárate-Hernández MC. Guía Mexicana de Práctica Clínica de Inmunoterapia 2011. Rev Alergia Mex [Internet]. 2011[citado 2025 Nov 17]; 58(1): 1-52. Disponible en: <http://www.latindex.org>
29. Cianci R, Nisini R, Marzucco C, Pallone F, Monteleone G. Bacterial lysates as immunomodulators: current status and future perspectives. Immunopharmacol Immunotoxicol [Internet]. 2022[cited 2025 Nov 17]; 44(3):291-299. doi:10.1080/08923973.2022.2043826. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08923973.2022.2043826>
30. Pizzorno A, Padey B, Dubois E, Julien T, Traversier A, Dulière V, et al. In vitro evaluation of the immunomodulatory activities of bacterial lysates. Front Immunol [Internet]. 2021[cited 2025 Nov 17]; 12:643136. doi:10.3389/fimmu.2021.643136. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.643136/full>
31. Gutiérrez-Rodríguez DR, Ulloa-Benítez CA. Inmunoterapia Alergológica con lisados de bacterias como adyuvantes. Rev.CEUS

- [Internet]. 2021 [citado 2025 Nov 17]; 3(1): 25-30. Disponible en: <https://ceus.ucacue.edu.ec/index.php/ceus/article/download/50/36>.
32. Ferreira AV, Domínguez-Andrés J, Merlo Pich LM, Joosten LA, Netea MG. Metabolic Regulation in the Induction of Trained Immunity. Semin Immunopathol [Internet]. 2024 [citado 2025 Nov 17]; 46(7):1-14. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00281-024-01015-8.pdf>
33. González-Núñez EA, Ávila-Castro M, Montes de Oca-Escobar NF. Intervención con inmunoterapia específica bacteriana en pacientes con infecciones. ROCA [Internet]. 2022 [citado 2025 Nov 17]; 18(1): 79-95. Disponible en: <https://revistas.udg.co.cu/index.php/roca/article/download/2858/5813/>
34. Naranjo-Rodríguez SA, García-Menéndez R, Naranjo-Rodríguez L, Negret-Hernández M. Empleo de inmunoterapia en pacientes con infección producida por *Staphylococcus aureus*. Rev méd electrón [Internet]. 2011 [citado 2025 Nov 17]; 33(2). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rme/v33n2/spu10211.pdf>
35. Kowalski ML, Ansotegui I, Aberer W, Al-Ahmad M, Akdis M, Ballmer-Weber BK, Beyer K, et al. Risk and safety requirements for diagnostic and therapeutic procedures in allergology: World Allergy Organization Statement. World Allergy Organ J [Internet]. 2016 [cited 2025 Nov 17]; 9 (1):33. Available from:

http://www.sld.cu/sitios/alergia/verpost.php?blog=http://articulos.sld.cu/alergia/&post_id=9846&c=191&tipo=2&idblog=44&p=1&n=dc

36. Regulación No. 25-2000. Requerimientos de los estudios de estabilidad para el registro de productos biológicos y biotecnológicos. (Documento regulatorio) [Internet]. La Habana, Cuba: Centro para el Control Estatal de los Medicamentos (Cecmed); 2004 [citado 2025 Nov 17]. Disponible en: https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/Reg_25-00.pdf
37. Resolución Número. 99/2020. Buenas prácticas para la fabricación de productos biológicos Segunda Edición del Anexo No. 10 de la Regulación No. 16-2012 [Internet]. La Habana: CECMED; 2021 [citado 2025 Nov 17]. Disponible en: <https://www.cecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/ResRegBPFpb.pdf>
38. Regulación M 116- 23. Requisitos para los estudios de estabilidad de productos farmacéuticos terminados nuevos y conocidos [Internet]. La Habana, Cuba: CECMED; 2023 [citado 2025 Nov 14]. Disponible en: <https://www.cecmed.cu/file/11864/download?token=3QUGa9YS>
39. Guarín-García GG. Uso de plantas para el tratamiento del acné vulgar: revisión sistemática de la literatura. Universidad Nacional de Colombia. [Tesis]. 2023 [citado 2025 Nov 17]. Disponible en:

<https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/84634/1015457433.2023.pdf?sequence=2>

40. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. J Invest Dermatol [Internet]. 2003 [cited 2025 Nov 17]; 121: 20-7. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X15303262>

41. Huang L, Shuyun Y, Yu X, Fang F, Zhu L, Wang L, Zhang X, Yang C, Quian Q, ZhuT. Association of different cell types and inflammation in early acne vulgaris. Frontiers in Immunology [Internet]. 2024 [cited 2025 Nov 17]; 15: 1275269. Available from:

<https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2024.1275269/pdf>

42. Bonilla-González AA, Medina-Ramos A. Acné inflamatorio moderado a severo correlación: dieta-resistencia a la insulina marcadores de inflamación. Diabetes Actual [Internet]. 2024 [citado 2025 Nov 17]; 2 (1): 34-46. Disponible en:

<http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rda/article/download/28662/144814494228>

43. Martínez-Sanmartín F, Espinoza-Cárdenas C, Turra-Aimi G, Rodríguez-Di Rosa R, Parra-Cabrera M, Andrade-Iñiguez M, Criollo-Ortiz K. Papel do microbioma no desenvolvimento da acne vulgaris. Brazilian Journal of Health Review [Internet]. 2023 cited 2025 Nov 17];

6 (1): 3723-3738. Available from:
<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/download/57356/41963>

44. Alshammrie FF, Alshammari R, Alharbi RM, Khan FH, Alshammari SK. Epidemiology of Acne Vulgaris and Its Association With Lifestyle Among Adolescents and Young Adults in Hail, Kingdom of Saudi Arabia: A Community-Based Study. Cureus [Internet]. 2020 [cited 2025 Nov 17]; 12(7): [aprox. 4 p.]. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7431307/>.
45. Agrawal DA, Khunger N. A Morphological Study of Acne Scarring and Its Relationship between Severity and Treatment of Active Acne. J Cutan Aesthet Surg [Internet]. 2020 Jul-Sep [cited 2025 Nov 17]; 13(3): [aprox. 6 p.]. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7646434/>.
46. Becerra-Aineto A, Sánchez-Robles Tré C, Campos-Picontó E, Canales-Villa S, Letona-Barrios L, Martínez Mihara M. Acné vulgar: diagnóstico y tratamiento. Revista Sanitaria de Investigación [Internet]. 2025[citado 2025 Nov 17]; 6(3): [Aprox. 10p]. Disponible en:
<https://revistasanitariadeinvestigacion.com/acne-vulgar-diagnostico-y-tratamiento-articulo-monografico/>
47. Geng R, Sibbald RG. Acne Vulgar: Aspectos clínicos y tratamientos. Adv Skin Wound Care [internet]. 2024 [citado 2025 Nov 14]; 37(2):67-75. Disponible en: DOI: <https://10.1097/ASW.0000000000000089>

48. Kaminsky A, Flores-White M, Begatin E. Clasificación del acné: Consenso Ibero-Latinoamericano, 2014. Med Cutan Iber Lat Am [Internet]. 2015 [citado 2025 Nov 17]; 43 (1): 18-23. Disponible en: https://www.cilad.org/educacion/Cap_cientificos/GILEA/20142015/Consenso_GILEA_MedCut.pdf
49. Heng AHS, Chew FT. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. Sci Rep [Internet]. 2020 [cited 2025 Nov 17]; 10(1): 5754. Available from: DOI: <https://www.10.1038/s41598-020-62715-3>
50. Navarro-Blasco AC, Navarro-López V. Estudio clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar el efecto de un preparado probiótico administrado a pacientes con acné. [Tesis doctoral]. Universidad Católica de Murcia. 2024 [citado 2025 Nov 17]. Disponible en: <https://repositorio.ucam.edu/bitstream/handle/10952/9180/Tesis.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
51. Asilian A, Salem SA, Gheisari M. Updated Evidence on the Management of Acne Scars. J Clin Aesthet Dermatol [Internet]. 2021 [cited 2025 Nov 17]; 14(11):53-62. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8676331/>
52. Connolly D, Vu HL, Mariwalla K, Saedi N. Acne Scarring- Pathogenesis, Evaluation, and Treatment Options. J Clin Aesthet Dermatol [Internet]. 2017 [cited 2025 Nov 17]; 10(9):12-23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5749614/>

53. Tan J, Kang S, Leyden J. Prevalence and Temporal Trends of Acne Scarring in Patients Consulting Dermatologists: A Cross-Sectional Study. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2017[cited 2025 Nov 17]; 76(3):456-463. Available from: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.09.034>
54. Al-Talib H, Al-Khateeb A, Hameed A, Murugaiah C. Efficacy and safety of superficial chemical peeling in treatment of active acne vulgaris. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2017 Mar-Apr [cited 2025 Nov 17]; 92(2): [aprox. 6 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5429107/>
55. Szepietowska M, Dąbrowska A, Nowak B, Skinderowicz K, Wilczyński B, Krajewski PK, et al. Prevalencia y calidad de vida del acné facial: un estudio transversal en estudiantes de secundaria en Polonia. *Postep Dermatologii i Alergol* [Internet]. 2022[citado 2025 Nov 17]; 39 (6):1035–9. Disponible en: doi: <https://10.5114/ada.2021.112765>.
56. Molla A. Evaluación de la ansiedad y la depresión en pacientes con acné vulgar en Medina: un estudio de casos y controles. *Clin Cosmet Investig Dermatol* [Internet]. 2021[citado 2025 Nov 17]; (6):999–1007. Disponible en: <https://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=72343>
57. Samuels D V, Rosenthal R, Lin R, Mph DO, Do SC, Natsuaki MN. Acne vulgaris and risk of depression and anxiety: A meta-analytic review. *J Am Dermatology* [Internet]. 2020[cited 2025 Nov 17];

83(2):532–41.

Available

from:

<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.02.040>

58. Jacas-Portuondo AL, Girón-Jacas A, López-Pupo N. Factores de riesgo y comorbilidades en pacientes con acné vulgar de grados I y II. Medisan [Internet]. 2023[citado 2025 Nov 17]; 27 (6): e4618. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=368476358006>

59. Tedardi-Assis G, Aguetoni-Cambuí H, Dornellas-da Costa MC. Acne vulgar y las implicaciones en la autoestima de los adolescentes. Revista Terra & Cultura: Cadernos de Ensino e Pesquisa [Internet]. 2024[citado 2025 Nov 17]; 40: 269-90 Disponible en: <http://publicacoes.unifil.br/index.php/Revistateste/article/download/3056/2820>

60. Ortega-Pérez R, Rodríguez-Ruiz J, García-Hidalgo L. Psicodermatología: asociación piel-mente. Dermatol Rev Mex [Internet]. 2024[citado 2025 Nov 17]; 68 (1): 31-41. Disponible en: <https://revisionporpares.com/index.php/Derma/article/download/9473/1784>

61. Penayo-Aguilera TJ, González-Báez CA, Ibáñez-Franco EJ, Aldama-Caballero ABF, Rivelli de Oddone V. Acné fulminans en paciente de pueblo originario del Paraguay. Rev. Nac. (Itauguá) [Internet]. 2024[citado 2025 Nov 17]; 16(2):170-175. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/hn/v16n2/2072-8174-hn-16-02-170.pdf>
<http://dx.doi.org/10.18004/rdn2024.may.02.170.175>

62. Bejarano-Lizano BO, Quinde P, Siladrór-Utrera RR, Paredes-Rodríguez RS. La depresión como agravante del acné en estudiantes universitarios. *Minerva Journal* [Internet]. 2023[citado 2025 Nov 17]; 9(10): 40-48. Disponible en: <https://www.academia.edu/download/101701782/276.pdf>
63. Bocio-Bonet M, Corball MV, Garay IS, Valente E, Ruiz-Lascano A. Epidemiología e impacto en la calidad de vida de los pacientes con acné juvenil. *Piel* [Internet]. 2023 [citado 2025 Nov 17]; 38(2):83-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S021392512200219>
64. Eichenfield LF, Sprague J, Van B, Berson D, Cohen D, Fallon-Friedlander S, et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris: 2023 update. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2023 Jul [cited 2025 Nov 17]; 89(1):1-23. Available from: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.02.075>.
65. Gollnick HPM, Bettoli V. Management of acne: A report from a Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2019 Mar [cited 2025 Nov 17]; 80(3):719-733. Available from: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.10.043>.
66. Fox L, Csongradi C, Aucamp M, du Plessis J, Gerber M. Azelaic acid 15% foam: A review of its use in the management of acne vulgaris. *Am*

- J Clin Dermatol [Internet]. 2021 Jan [cited 2025 Nov 17]; 22(1):123-135. Available from: DOI: <https://doi.org/10.1007/s40257-020-00566-4>.
67. Lucky AW, Maloney JM, Roberts J, Taylor S, Jones T, Ling M, et al. Topical dapsone gel 7.5% in the treatment of acne vulgaris: A systematic review. J Clin Aesthet Dermatol [Internet]. 2020 Apr [cited 2025 Nov 17]; 13(4):22-26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7225440/>.
68. Moore A, Green LJ, Bruce S, Sadowski D, Menter A. Anti-inflammatory dose doxycycline for the treatment of acne vulgaris: A systematic review and meta-analysis. Dermatol Ther (Heidelb) [Internet]. 2022 Jan [cited 2025 Nov 17]; 12(1):207-223. Available from: DOI: <https://doi.org/10.1007/s13555-021-00649-y>.
69. Barbieri JS, Roe AH, Mostaghimi A, Bunya V, Margolis DJ, Laumann AE. Comparing the efficacy and safety of low-dose versus conventional-dose isotretinoin for the treatment of acne vulgaris: A systematic review and meta-analysis. JAMA Dermatol [Internet]. 2021 Oct 1[cited 2025 Nov 17]; 157(10):1172-1180. Available from: DOI: <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.2326>.
70. Grandhi R, Aldredge L. Spironolactone for the treatment of acne in women: A retrospective study of 1,125 patients. Int J Womens Dermatol [Internet]. 2021 Mar 17[cited 2025 Nov 17]; 7(3):309-313. Available from: DOI: DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijwd.2021.02.001>.

71. Kang A, Orringer JS. Laser and light-based therapies for acne vulgaris. Semin Cutan Med Surg [Internet]. 2020 Jun [cited 2025 Nov 17]; 39(2):57-62. Available from: DOI: <https://doi.org/10.12788/j.sder.2020.02.002>.
72. Kober MM, Bowe WP. The effect of probiotics and prebiotics on the skin microbiome and its application in acne vulgaris. J Cosmet Dermatol [Internet]. 2020 Nov [cited 2025 Nov 17]; 19(11):2809-2815. Available from: DOI: <https://doi.org/10.1111/jocd.13654>.
73. Gavin, P. Estrategia de prevención para disminuir posibles complicaciones causadas por resistencia bacteriana en el Centro de Especialidades Médicas Salvadore Universidad De Las Américas, Ecuador. [Tesis]. 2023 [citado 2025 Nov 17] Disponible en: <http://dspace.udla.edu.ec/handle/33000/14726>
74. Simon S, Labandera M. Resistencia antimicrobiana, una pandemia silenciosa. Salud Mil [Internet]. 2023 [citado 2025 Nov 17]; 42(1):1-8. Disponible en: <https://revistasaludmilitar.uy/ojs/index.php/Rsm/article/view/394/846>
75. González-Hernández RM, Romero-Martínez V, Hernández-Nariño A, Morales Pérez M. Susceptibilidad antibacteriana in vitro de *Staphylococcus aureus* frente a extractos etanólicos de *Rosmarinus officinalis* y *Menta arvensis* cultivadas en Cuba. Revista Cubana de Plantas Medicinales [Internet]. 2023 [citado 2025 Nov 17]; 28(2):e1433. Disponible en:

<https://revplantasmedicinales.sld.cu/index.php/pla/article/download/1433/520>

76. Álvarez-Pérez M, Demosthene-Sterling A, Llanes-Caballero R. Factores asociados a la resistencia antimicrobiana en *Helicobacter pylori*. Investigaciones Medicoquirúrgicas [Internet]. 2025 [citado 2025 Nov 17]; 16: e970. Disponible en: <https://revcimeq.sld.cu/index.php/img/article/download/970/984>
77. González-Romero AC, Cuenca-Arteaga MA, Cruz-Tenempaguay RA, Araujo-Baptista LM. Patrones de susceptibilidad de uropatógenos aislados de pacientes con infección en el Hospital General Docente Ambato. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas [Internet]. 2024[citado 2025 Nov 17]; 43:e2199. Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/download/2199/1556>
78. Lebeaux, D.; Ghigo, J. M. Beloin, C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. Microbiol. Mol. Biol. Rev [Internet]. 2014[cited 2025 Nov 17]. 78(3):510-43. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4187679/>
79. Martínez-Ortiz M, Sigüenza-Pacheco M, Toalongo-Salto J. Evolución de la resistencia antibiótica de *Pseudomonas aeruginosa* en Latinoamérica. Una revisión de alcance. VIVE [Internet]. 2025[citado 2025 Nov 17]; 8(23): 608-632. Disponible en: <http://www.scielo.org.bo/pdf/vrs/v8n23/2664-3243-vrs-8-23-608.pdf>

80. Alban-Pinzón J. Resistencia a los antibióticos: Estrategias para combatir y prevenir la resistencia bacteriana. Revista Social Fronteriza [Internet]. 2024[citado 2025 Nov 17]; 4(4): e334. Disponible en: <http://www.revistasocialfronteriza.com/ojs/index.php/rev/article/download/334/598>
81. Giono-Cerezo S, Santos-Preciado JI, Morfín-Otero M del R, Torres-López FJ, Alcántar-Curiel MD. Resistencia antimicrobiana. Importancia y esfuerzos por contenerla. Gac. Méd. Méx [Internet]. 2020 [citado 2025 Nov 17]; 156(2): 172-180. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S001638132020000200172&lng=es.
82. Ranjbar R, Alam M. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Evidence Based Nursing [Internet]. 2022 [cited 2025 Nov 17]; 27(1), 16-16. Available from: <https://ebn.bmj.com/content/27/1/16.abstract>
83. Yagui M. Resistencia antimicrobiana: nuevo enfoque y oportunidad. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública [Internet]. 2018[citado 2025 Nov 17]; 35(1):7-8. Disponible en: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.351.3594>
84. Dadgostar P. Antimicrobial Resistance: Implications and Costs. Infection and Drug Resistance [Internet]. 2019 [cited 2025 Nov 17]; 12: 3903. Available from: <https://doi.org/10.2147/IDR.S234610>

85. Beatson SA, Wallker MJ. Microbiology. Tracking antibiotic resistance. Science. 2014[cited 2025 Nov 14]; 345: 1454-5. Available from: <https://citeseerx.ist.psu.edu/document?repid=rep1&type=pdf&doi=df7a2187241946a3f97b0818cbe4b152baf507a>
86. Sommer MOA, Munck C, Toft-Kehler RV, Andersson DI. Prediction of antibiotic resistance: time for a new preclinical paradigm? Nat Rev Microbiol [Internet]. 2017 [cited 2025 Nov 17]; 15: 689-96. Available from: <https://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:1194721/FULLTEXT01.pdf>
87. Peleg AY, Hooper DC. Hospital-acquired infections due to gram-negative bacteria. N Engl J Med [Internet]. 2010[cited 2025 Nov 17]; 362: 1804-13. Available from: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra0904124>
88. Karaman R, Jubch B, Breijyech Z. Resistance of gram-positive bacteria to current antibacterial agents and overcoming approaches. Molecules [Internet]. 2020 [cited 2025 Nov 17]; 25: 2888. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/12/2888/pdf>
89. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect [Internet]. 2012[cited 2025 Nov 17]; 18: 268-81. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X14616323>

90. Burnham JP, Lane MA, Kollef MH. Impact of sepsis classification and multi-drug resistance status on outcome among patients treated with appropriate therapy. Crit Care. Med [Internet]. 2015[cited 2025 Nov 17]; 43: 1580-6 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4672994/>
91. Kadri SS, Adjemian J, Lai YL, Spaulding AB, Ricotta E, Prevots DR, National Institutes of Health. Difficult to treat resistance in gram negative bacteremia at 173 US hospitals: Restrospective cohort analysis of prevalence, predictors, and autcome of resistance to all first line agents. Clin Infect Dis [Internet]. 2018[cited 2025 Nov 17]; 67: 1803-14. Available from: <https://academic.oup.com/cid/articlepdf/67/12/1803/26827181/ciy378.pdf>
92. Caballero-Torres ME, Alvarenga-Tanii AF, Bruno-Aquino FJ, Cáceres-Santacruz SM, Ocampos-Mamani CC, Servín-Espinoza PV, Zaputovich Filippi JJ. Monoterapia versus terapia combinada como tratamiento de infecciones por *Acinetobacter baumannii* multirresistente. Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int. [Internet]. 2024 [citado 2025 Nov 17]; 11(1): e11122413. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2312-38932024000100011&lng=en. Epub June 20, 2024. <https://doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2024.e11122413>.

93. Bertrand B, Morales-Martínez A, Hernández-Adame PL, Muñoz-Garay C. Multirresistencia a antibióticos y alternativas para resolver esta crisis. Rev Dig Univ [Internet]. 2023[citado 2025 Nov 17]; 2(3): 1.10. Disponible en: https://www.revista.unam.mx/wp-content/uploads/v24_n3_a1.pdf
94. Camacho-Carranza R, Calderón-Salinas JV. La resistencia bacteriana, una larga historia y un reto moderno. Revista de Educación Bioquímica [Internet]. 2023[citado 2025 Nov 17]; 42(4): 182-186. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2023/reb234a.pdf>
95. Quiñones-Pérez D. Resistencia antimicrobiana: Evolución y perspectivas actuales ante el enfoque "Una salud". Rev Cubana Med Trop [Internet]. 2017[citado 2025 Nov 17]; 69(3):1-17. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S037507602017000300009&lng=es.
96. Estrada-Cherres JP, Ulloa-Castro AF, Donoso-Tobar WE. Origen Hospitalario de Cepas de *Staphylococcus Aureus* Resistentes a Meticilina. Dom. Cien [Internet]. 2022; [citado 2025 Nov 17]; 8(2):1519-29. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.23857/dc.v8i2.2721>
97. Chen Y, Wang C, Liu R. *Staphylococcus aureus* colonization in inflammatory acne: prevalence and clinical impact. J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2024[cited 2025 Nov 17]; 38(3):567-575. Available from: DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.19567>

98. Gonzalez T, Martinez J, Kim D. Interspecies transfer of antibiotic resistance genes between *Cutibacterium acnes* and *Staphylococcus aureus* in acne lesions. *Front Microbiol* [Internet]. 2023[citado 2025 Nov 17]; 14:1123456. Available from: DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2023.1123456>
99. Lee SM, Park H, Choi J. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in acne patients: risk factors and clinical outcomes. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2024[cited 2025 Nov 17]; 90(1):123-130. Available from: DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2023.08.045>
100. Global Acne Consortium. Management of *Staphylococcus aureus* colonization in acne vulgaris: clinical guidelines. *Dermatol Ther* [Internet]. 2025[cited 2025 Nov 17]; 16(1):45-58. Available from: DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s13555-024-01245-4>
101. Rodriguez M, Thompson K, White S. Novel approaches for targeting *Staphylococcus aureus* in acne treatment. *Exp Dermatol* [Internet]. 2025[cited 2025 Nov 17]; 34(2):234-245. Available from: DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/exd.15234>
102. Jawetz E, Melnick JL, Adelbert EA. Microbiología médica. 14 ed. La Habana: Editorial ciencias Médicas; 2006: pp 207.
103. Portillo M, Del Pozo J. Infecciones por estafilococo. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. Science Direct [Internet]. 2018[citado 2025 Nov 17]; 12, (49): 2890-94.

Disponible

en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541218300210>

104. Koneman, Elmer. Koneman Diagnóstico Microbiológico. 6ta ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2008: pp1696.
105. Ferrer-Bergua LG, Borrull-Senra AM, Pérez-Velasco C, Montero-Valladares C, Collazo-Vallduriola I, Moya-Villanueva S. Rate of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in pediatric emergency departments in Spain. An Pediatr [Internet]. 2022 [cited 2025 Nov 17]; 97(2):95-102. Available from: <https://10.1016/j.anpede.2021.07.002>.
106. Reyes-Galarza IV, Banegas-Palacio AS, Arreaga-Moran A, Coello-Vera AM, Plúas-Vera AA, Pin-Ponce RM, et al. Revisión bibliográfica: infección del sitio quirúrgico. Braz J Hea Rev [internet]. 2023 [citado 2025 Nov 17]; 6(1): [aprox. 12p.]1806-17. Disponible en: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/56676/41576>
107. Stagnaro JP, Lisarrague S, Bernstein JC, Schell C, Fortunato E, Santolin C, et al. Características clínicas y microbiológicas de infecciones de piel y partes blandas en pacientes pediátricos de dos hospitales de Buenos Aires. Actual Sida Infectol [internet]. 2022 [citado 2025 Nov 17]; 30(108): [aprox. 10 p]. Disponible en: <https://revista.infectologia.info/index.php/revista/article/view/109/156>
108. Más M, Tórtora S, Morosini F, Hernández K, Benítez MA, Dall'Orso P, et al. Infecciones de piel y partes blandas tratadas en forma

ambulatoria en un hospital pediátrico en Uruguay luego de diez años de la epidemia de SAMR. Arch Pediatr Urug [internet]. 2018 [citado 2025 Nov 17]; 89(4): [aprox. 5 p.] Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S168812492018000500251

109. Torres-Tovar PR, Ruíz-Cometa C, Pérez-Mendoza LA, Hernández-Valenzuela ME. Resistencia genética del *Staphylococcus aureus* meticilino resistente: una revisión. Rev Navar Médica [internet]. 2020 [citado 2025 Nov 17]; 6(2): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://journals.uninavarra.edu.co/index.php/navarramedica/article/view/229/115>
110. Aguilar-Gamboa F, Tene-Vargas F, Guadalupe-Vásquez J, Moreno-Mantilla M, Failoc-Rojas V. *Staphylococcus spp.* resistente a meticilina y *Enterococcus spp.* resistente a Vancomicina aislados de pacientes del servicio de Medicina y emergencia de un hospital al norte del Perú. Rev Cubana Investig Bioméd [Internet]. 2021 [citado 2025 Nov 17]; 40(4): [aprox.13 p.] Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v40n4/1561-3011-ibi-40-04-e895.pdf>
111. Murray, P, Rosenthal, K, Pfaller M. Microbiología médica. 7 ma edición. Barcelona, España: ELSEVIER; 2014: pp 984.
112. Cano-Rangel MA, Cruz-Loustanunau UD, Dórame-Castillo R, Durazo-Arvizu MA. Epidemiología de las infecciones del torrente sanguíneo por *Staphylococcus spp.*, en pacientes pediátricos

- hospitalizados. Bol Clin Hosp Infant Edo Son [Internet]. 2024[citado 2025 Nov 17]; 41 (1); 20-23. Disponible en: <http://www.hies.gob.mx/img/boletin/b41-1.pdf#page=20>
113. Oge' LK, Broussard A, Marshall MD. Acne Vulgaris: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician [Internet]. 2019 [cited 2025 Nov 17]; 100 (8): 475-84. Available from: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2019/1015/p475.pdf>
114. Mohsin N, Hernandez L, Martin M, Vander-Does A, Nouri K. Acne treatment review and future perspectives. Dermatologic Therapy. 2022 [cited 2025 Nov 17]; 35:e15719. Available from: <https://renaissance.stonybrookmedicine.edu/system/files/Acne%20Vulgaris%20Treatment.pdf>
115. Balut C, Avendaño M, Hernández M, Giglio M, Fuentes N, Portilla P. Evidencias del uso de retinoides en el tratamiento del acné. Rev And [Internet]. 2025 [citado 2025 Nov 17]; 1(2). Disponible en: <https://doi.org/10.5281/zenodo.15831312>
116. De Abreu A, Martins-Pereira MA, Pérez-Olivera M del R, Jimenez C. Acné fulminans. Salud Mil [Internet]. 20 de abril de 2025 [citado 2025 Nov 17]; 44(1):e402. Disponible en: <https://revistasaludmilitar.uy/ojs/index.php/Rsm/article/view/448>.
117. Jean-Paul Claudel, Nicole Auffret, Marie-Thérèse Leccia, Florence Poli, Stéphane Corvec, Brigitte Dréno. Staphylococcus epidermidis: A Potential New Player in the Physiopathology of Acne? Dermatology

- [Internet]. 2019 [cited 2025 Nov 17]; 235:287–294. Available from:
<https://karger.com/drm/articlepdf/235/4/287/2663736/000499858.pdf>
118. Totté JE, Van der Feltz WT, Bode LG, Van Belkum A, Van Zuuren EJ, Pasmans SG. A systematic review and meta-analysis on *Staphylococcus aureus* carriage in psoriasis, acne and rosacea. Eur J Clin Microbiol Infect Dis [Internet]. 2016 [cited 2025 Nov 17]; 35:1069–1077 Available from:
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s10096-016-26473.pdf>
119. Sánchez-Zambrano AG, Orellana-Bravo P, Andrade-Tacuri C. Vigilancia epidemiológica de *Staphylococcus aureus* y resistencia antibiótica en ambientes nosocomiales. Vive Rev. Salud [Internet]. 2022 [citado 2025 Nov 17]; 5(13): 233-244. Disponible en:
<http://www.scielo.org.bo/scielo.php>.
120. Cruz-Hernández P, Fiterre-Lancís I, Simón-Fis D, Candelaria-Brito J, Aldana-Pérez M, Velázquez-Blanco G. Caracterización clínica y microbiológica de la infección asociada al catéter de hemodiálisis. Revista Cubana de Nefrología [Internet]. 2024 [citado 2025 Nov 17]; 2:e34. Disponible en:
<https://revnefrologia.sld.cu/index.php/nefrologia/article/download/34/19>
121. Villasanti-Torales U, Méndez J, Servín J, Rodríguez M, Villalba A, Ortiz A, Franco P. Antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from the oral cavity of paraguayan participants from Coronel Oviedo, year 2021. Mem. Inst. Investig.Cienc.Salud. 2024[cited 2025

Nov 17]; 22(1): e22162402. Available from:
http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S181295282024000100020&lng=en.

122. Machado-del Risco E, León-Ramentol C, Nicolau-Pestana E, García-Cruz N. Sensibilidad y resistencia antimicrobiana de estafilococos procedentes de lesiones cutáneas de pacientes con acné vulgar. Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. [Internet]. 2025 [citado 2025 Nov 17]; 41:e2105. Disponible en:

<https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/2105>

123. Camacho-Silvas LA. Resistencia bacteriana, una crisis actual. Rev Esp Salud Pública [Internet]. 2023 [citado 2025 Nov 17]; 97: e202302013. Disponible en:

<https://www.scielosp.org/pdf/resp/2023.v97/e202302013/es>

124. Araujo-de Oliveira L, Goncalves-Vitorio A, Duque-Mascarenhas L, Matos-Andrade L. La trivialización del uso de antibióticos en Brasil. Revista DELOS, Curitiba [Internet]. 2025 [citado 2025 Nov 17]; 18(67): 1-17. Disponible en:

<https://ojs.revistadelos.com/ojs/index.php/delos/article/download/5033/2903>

125. Silvente-Alarcón JM, González-Pérez Y, Pérez-López H. Comportamiento de las infecciones bacterianas dermatológicas y resistencia antimicrobiana en Hospital Carlos J. Finlay. Folia

- Dermatológica Cubana [Internet]. 2020[citado 2025 Nov 17]; 14(3):e234. Disponible en: <http://revfdc.sld.cu/index.php/fdc/article/download/234/270>
126. Milá-Pascual MC, López-González DH, Aties-López L. Evaluación de la resistencia antimicrobiana del estafilococo coagulasa positiva en el Hospital Clínico Quirúrgico "Dr. Ambrosio Grillo Portuondo". Rev Cub Tecnología de la Salud [Internet]. 2017[citado 2025 Nov 17]; 8(4): 27-33. Disponible en: <http://www.revtecnologia.sld.cu/index.php/tec/article/download/895/7>
127. Machado-del Risco E, Labrada-Rosado A, León-Ramentol C, Nicolau-Pestana E. Estabilidad de un lisado de *Staphylococcus aureus* para uso inmunomodulador. Arch méd Camagüey [Internet]. 2025 [citado 2025 Nov 17]; 2025; 29:e10861. Disponible en: <https://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/10861/5127>
128. Dehnhardt Walter Ledermann. Vaccine production at the ancient Bacteriological Institute of Chile. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2022 Oct [cited 2025 Nov 17]; 39(5): 659-666. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182022000500659&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182022000500659>.
129. Minsap. Normas y procedimientos de la especialidad Alergia. La Habana. Cuba. 2002.

130. Salleras L. Tecnologías de producción de vacunas (II). Vacunas inactivadas. Vacunas [Internet]. 2002 [citado 2025 Nov 17]; 3(2):78-84. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/sdfe/pdf/download/eid/1s2.0S1576988702702835/first-page-pdf>
131. Gutiérrez-Rodríguez DR. Las bacterias y la modulación del sistema inmune en Alergología. RevCEUS [Internet]. 2021 [citado 2025 Nov 17]; 3(2):17-22. Disponible en: <https://ceus.ucacue.edu.ec/index.php/ceus/article/download/52/40>
132. Ochando J, Mulder WJM, Madsen JC, Netea MG, Duivenvoorden R. Trained immunity — basic concepts and contributions to immunopathology. Nat Rev Nephrol [Internet]. 2023[cited 2025 Nov 17]; 19(1): 23-37. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9575643/>
133. Martínez-Villarreal A, Múnera M. La inmunidad entrenada y su papel prometedor en la inmunoterapia del cáncer. Archivos de Alergia e Inmunología Clínica [Internet]. 2022[citado 2025 Nov 17]; 53(3):88-92. Disponible en: http://adm.meducatium.com.ar/contenido/articulos/30700880092_2347/pdf/30700880092.pdf
134. Kantor I.N, Barcat J.A. Efecto inespecífico de las vacunas, tipos de inmunidad y las variantes del SARS-CoV-2. MEDICINA (Buenos Aires) [Internet]. 2022 [citado 2025 Nov 17]; 82: 292-296. Disponible en:

<https://www.scielo.org.ar/pdf/medba/v82n2/1669-9106-medba-82-02-292.pdf>

135. Báez-Magaña M, Salgado-Garciglia R, López-Meza J. Inmunidad innata entrenada. Milenaria, Ciencia y Arte [Internet]. 2018 [citado 2025 Nov 17]; 8(1)3: 3-5. Disponible en: <http://www.milenaria.umich.mx/ojs/index.php/milenaria/article/download/4/1>
136. Netea MG, Domínguez-Andrés J, Barreiro LB, Chavakis T, Divangahi M, Fuchs E. Defining trained immunity and its role in health and disease. Nat Rev Immunol [Internet]. 2020 [cited 2025 Nov 17]; 20(6):375–88. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41577-020-0285-6.pdf>
137. Covián C, Fernández-Fierro A, Retamal-Díaz A, Díaz FE, Vasquez AE, Lay MK, et al. BCG-Induced Cross-Protection and Development of Trained Immunity: Implication for Vaccine Design. Front Immunol [Internet]. 2019 [cited 2025 Nov 17]; 10: 1-14. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2019.02806/pdf>
138. Gálvez-Romero José Luis, Loranca-González Natali, Meraz-Portilla Ángel Ethian, Hernández-Briones Gabriela Odette, Olivos-Rodríguez Rosaura, Pérez-Romero Enrique. Hipersensibilidad retardada frente a patógenos y su relación con el estado nutricional en mujeres adultas mayores. Rev. alerg. Méx. [Internet]. 2025 Mar [citado 2025 Nov 17]; 72(1): 28-34. Disponible en:

http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-

91902025000100028&lng=es.

Epub

13-Jun-2025.

<https://doi.org/10.29262/ram.v72i1.1436>.

139. Cabanillas D, Tahuil MN, Bouso C, Schellnast Faure A, Bellardinelli G, Del Pino L, et al. Desafíos en la evaluación de pacientes con errores innatos de la inmunidad ante la implementación de la vacuna antineumocócica conjugada 20-valente. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2025 [citado 2025 Nov 17]; e20241063. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2025/v123n6a03.pdf>
140. Di Gioacchino M, Santilli F, Pession A. Is There a Role for Immunostimulant Bacterial Lysates in the Management of Respiratory Tract Infection? Biomolecules [Internet]. 2024 [cited 2025 Nov 17]; 14(10):1249. Available from: <https://doi.org/10.3390/biom14101249>
<https://www.mdpi.com/2218-273X/14/10/1249>
141. Alecsandru D, Valor L, Sánchez-Ramón S, Gil J, Carbone J, Navarro J, Rodríguez J, Rodríguez-Sainz J, Fernández-Cruz E. Sublingual therapeutic immunization with a polyvalent bacterial preparation in patients with recurrent respiratory infections: immunomodulatory effect on antigen-specific memory CD4 T cells and impact on clinical outcome. Clin Exp Immunol [Internet]. 2011 Apr [cited 2025 Nov 17]; 164(1): 100–107. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3074222/>

142. Razi C, Harmancı K, MD, Abacı A, Özdemir O, Hızlı S, Renda R, Keskin F. The immunostimulant OM-85 BV prevents wheezing attacks in preschool children. J Allergy Clin Immunol [Internet]. 2010[cited 2025 Nov 17]; 126(4): 163-9. Available from: <https://www.jacionline.org/action/showPdf?pii=S00916749%2810%2901189-9>
143. Zenteno D, Díaz J, Quezada A. Rol de los lisados bacterianos en asma, evidencia y proyección con especial referencia a OM-85. Rev. chil. enferm. respir [Internet]. 2019 [citado 2025 Nov 17]; 35 (3): [Aprox. 10 p]. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S071773482019000300219&script=sci_arttext
144. Kratky Z, Jandová D. Léčba akné autogenní vakcínou [Treatment of acne with an autogenous vaccine]. Ceska Slov Dermatol [Internet]. 1991[cited 2025 Nov 17]; 66(2):51-4. PMID: 1910182 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1910182/>
145. Jung J, Gloor M. The autogenous vaccine treatment of acne vulgaris. A double-blind study. Hautkr [Internet]. 1980 Feb 15[cited 2025 Nov 17]; 55(4):259-68. PMID: 7368827. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7368827/>
146. Kresánek M, Vávrová M, Drotová E. [Autogenous vaccine therapy in acne vulgaris]. Cesk Dermatol [Internet]. 1981[cited 2025 Nov 17];

56(6):382-6. PMID: 7346112. Available from:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7346112/>

147. Gueniche A, Castaing M, Beylot C, Blasco V, Reynès J, Vié K, Rawadi G, Pitollat B, Dalko-Csiba M, Brétilon L, Nicolas JF. Vitreoscilla filiformis extract for topical skin care: a review. J Eur Acad Dermatol Venereol [Internet]. 2021 Mar [cited 2025 Nov 17]; 35 Suppl 1:10-16. Available from: doi: <https://10.1111/jdv.16947>.
148. Huang X, Li J, Li D, Wang J, Li Y. [A novel bacterial lysate vaccine confers protection against *Staphylococcus aureus* in a murine model]. Microb Pathog [Internet]. 2022 [cited 2025 Nov 17]; 173(Pt A):105851. Available from: doi: <https://10.1016/j.micpath.2022.105851>
149. Kuklin NA, Clark DJ, Secore S, Cook J, Cope LD, McNeely T, et al. A novel *Staphylococcus aureus* vaccine: iron surface determinant B induces rapid antibody responses in rhesus macaques and specific increased survival in a murine *S. aureus* sepsis model. Infect Immun [Internet]. 2006[cited 2025 Nov 17]; 74(4):2215-23. Available from: doi: <https://10.1128/IAI.74.4.2215-2223.2006>
150. Bagnoli F, Fontana MR, Soldaini E, Mishra RP, Fiaschi L, Cartocci E, et al. Vaccine composition formulated with a novel TLR7-dependent adjuvant induces high and broad protection against *Staphylococcus aureus*. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2015[cited 2025 Nov 17]; 112(12):3680-5. Available from: <https://10.1073/pnas.1424924112>

151. Thorlacius L, Ingram JR, Garg A, Villumsen B, Esmann S, Kirby JS, et al. Effectiveness versus efficacy in dermatology: a pragmatic approach to treatment decision-making. *J Eur Acad Dermatol Venereol* [Internet]. 2023[cited 2025 Nov 17]; 37(5):945-953. Available from: doi: <https://doi.org/10.1111/jdv.18942>
152. Kim H, Park CW, Lee YS, Jang YH, Lee SJ. Bacterial lysate-based immunotherapy modulates cutaneous IL-17/ROR γ t pathway in acne vulgaris: real-world clinical evidence. *Front Immunol* [Internet]. 2024[cited 2025 Nov 17]; 15:1348291. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1348291>
153. Del Rosso J, Webster G, Thiboutot D, Dreno B, Kang S, Kircik L, et al. Treatment adherence and safety profile of topical immunomodulators in acne management: a prospective real-world study. *Dermatology and Therapy* [Internet]. 2024 Mar [cited 2025 Nov 17]; 14(3):678-92. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13555-024-01127-x>
154. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects [Internet]. Helsinki: WMA. 2024 [cited 2025 Nov 17]. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>
155. Naranjo C.A, Busto U, Sellers E.M, Sandor P, Ruíz I, Roberts E.A, Janecek E, Domecq C, Greenblatt D.J. A method for estimating the

- probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology Therapeutics* [Internet]. 1981 Mar [cited 2025 Nov 17]; 30(2), 239-245. Available from: <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>
156. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Revised. Rockville, MD: US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service Alcohol, Drug Abuse and Mental Health Administration; 1976. [Sitio web oficial]. [cited 2025 Nov 17]. Available from: <https://rctportal.niph.go.jp/en/glossary/exp/C/CGI-I>
157. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes*. [Internet] 2004[cited 2025 Nov 17]; 2:12. [Artículo con DOI].]. Available from: <https://doi.org/10.1186/1477-7525-2-12>
158. Meza-Elizondo, AM, Quesada-Arguedas D, Hernández-Gaitán RJ, Sevilla-Sevilla TA, Meza-Elizondo K. Revisión bibliográfica: La isotretinoína y su papel en el tratamiento del acné. *LATAM Revista Latinoamericana de Ciencias Sociales y Humanidades* [Internet]. 2025 [citado 2025 Nov 17]; 6 (4), 597-607. Disponible en: <https://doi.org/10.56712/latam.v6i4.4315>
159. Pascual-Pérez Noharis, Cuello-Ávila Jesús, Gómez-Guerra Diana Belkis. Efectividad del tratamiento con laserpuntura en pacientes con acné vulgar. *Rev Ciencias Médicas* [Internet]. 2018 Feb [citado 2025

Nov 17]; 22(1): [aprox. 10p]. Disponible en:
http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942018000100007&lng=es.

160. Pérez-Rigal Yamilet, Chamizo-Cabrera María Guadalupe, Barroso-Mesa Lourdes María, Blanco-Ramos Claristel. Láser de baja potencia en el tratamiento del acné juvenil en pacientes con edades pediátricas. Acta méd centro [Internet]. 2022 Sep [citado 2025 Nov 17]; 16(3): 525-540. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2709-79272022000300525&lng=es.

161. Agrawal DA, Khunger N. A Morphological Study of Acne Scarring and Its Relationship between Severity and Treatment of Active Acne. J Cutan Aesthet Surg [Internet]. 2020 Jul-Sep [cited 2025 Nov 17]; 13(3): [aprox. 6 p.]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7646434/>.

162. Alshammrie FF, Alshammari R, Alharbi RM, Khan FH, Alshammari SK. Epidemiology of Acne Vulgaris and Its Association With Lifestyle Among Adolescents and Young Adults in Hail, Kingdom of Saudi Arabia: A Community-Based Study. Cureus [Internet]. 2020 [cited 2025 Nov 17]; 12(7): [aprox. 4 p.]. Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7431307/>.

163. Contreras-Patiño LC, Olivares-Calderón LM, Puentes-Santos LS, Cañón-Villamil JP, García-Torres IC, Velandia-Siabato DF, Acosta-

Pérez CA, Vargas-Rodríguez LJ. Nivel de autoestima del adolescente y su relación con el acné. *Dermatol Rev Mex* [Internet]. 2023[citado 2025 Nov 17]; 67 (1): 18-25. Disponible en: <https://www.revisionporpares.com/index.php/Derma/article/download/8548/1319/36148>

164. Mitre-Solórzano GR, Guevara-Gutiérrez E, Salazar-Torres FJ, Tlacuilo-Parra A. Calidad de vida en pacientes adultos con acné y sus factores clínico-epidemiológicos asociados. *Dermatol Rev Mex* [Internet]. 2024[citado 2025 Nov 17]; 68 (Supl. 1): S14-S27. Disponible en: <https://revisionporpares.com/index.php/Derma/article/download/10129/2117>

165. Del Pino Flores, ME. La unidad pilosebácea y su relación con la resistencia a la insulina en pacientes con acné. *Dermatol Rev Mex* [Internet]. 2013 [citado 2025 Nov 17]; (57):362-370. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&profile=ehost&scope=site&authtype=crawler&jrnl=01854038&AN=91515237&h=T70JMdFzY2sbd1%2B4WK5xQtCPh4mmwfPdpBaJOxQBeaZloFazd6m15LQRIVzrHav1zr1%2FJs%2FnxAd58NyMxo%2FA%3D%3D&crl=c>

166. Fox L, Csongradi C, Aucamp M, du Plessis J, Gerber M. Treatment Modalities for Acne. *Molecules* [Internet]. 2016 [cited 2025 Nov 17]; 21(8): [aprox. 3 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6273829/>.

167. Pérez-Armas R, Calaña-Ramírez A. Acné polimorfo: tratamiento con Implacen. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 1995 Jun [citado 2025 Nov 17]; 11(3): [aprox. 14p]. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21251995000300008&lng=es.
168. Al-Talib H, Al-Khateeb A, Hameed A, Murugaiah C. Efficacy and safety of superficial chemical peeling in treatment of active acne vulgaris. An Bras Dermatol [Internet]. 2017 Mar-Apr [cited 2025 Nov 17]; 92(2): [aprox. 6 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5429107/>.
169. Platsidaki E, Dessinioti C. Recent advances in understanding *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*) in acne. F1000Res [Internet]. 2018 [cited 2025 Nov 17]; 7: [aprox. 7 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6305227/>.
170. Latter G, Grice JE, Mohammed Y, Roberts MS, Benson HAE. Targeted Topical Delivery of Retinoids in the Management of Acne Vulgaris: Current Formulations and Novel Delivery Systems. Pharmaceutics [Internet]. 2019 [cited 2025 Nov 17]; 11(10): [aprox. 6 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6835300/>.
171. Al-Natour SH. Acne vulgaris: Perceptions and beliefs of Saudi adolescent males. J Family Community Med [Internet]. 2017 Jan-Apr

[cited 2025 Nov 17]; 24(1): [aprox. 5 p.]. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5248432/>.

172. Zouboulis, CC. Eady, A. Philpott, M. et al. What is the pathogenesis of acne? Experimental Dermatología [Internet]. 2005[cited 2025 Nov 17]; (14): [aprox. 9p]. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.09066705.2005.0285a.x>

173. Ilknur Balta. Ozlem Ekiz, et al. Insulin resistance in patients with post-adolescent acne. International Journal of Dermatology [Internet]. 2015 [cited 2025 Nov 17]; (54): [aprox. 5p]. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/ijd.12426>

174. Anido Javier, Félix Sandra, Jarne Carlos, Milotich Alicia, Moreu Carlos, Ruíz-de-Cueto Sofía et al. Reunión de consenso para recomendaciones sobre la gama de productos Restylane Skinboosters®. Cir. plást. iberolatinoam. [Internet]. 2016 Jun [citado 2025 Nov 17]; 42(2): [aprox. 8p]. Disponible en:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S037678922016000200013&lng=es

175. Agüero de Zaputovich F. Samudio, M. Clinical and epidemiological characteristics of patients with acne. Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud [internet] 2015[citado 2025 Nov 17]; 13(1): [Aprox.9p]. Disponible en:
[http://dx.doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2015.013\(01\)07-016](http://dx.doi.org/10.18004/Mem.iics/1812-9528/2015.013(01)07-016)

176. Sajami-Puertas J, Zamora-Talaverano E. Calidad de vida con escala cadi y su relación con la severidad del acné vulgar mediante escala gags, hospital regional Lambayeque. Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo. [Tesis]. 2017 [citado 2025 Nov 17]. Disponible en: <http://repositorio.unprg.edu.pe/bitstream/handle/UNPRG/939/BC-TES-5720.pdf?sequence=1>
177. Horcajada-Reales C, Conde-Montero E. Acné juvenil: intervención psicoeducativa en 334 adolescentes. Piel [internet]. 2017[citado 2025 Nov 17]; 32(8): [aprox. 10p]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213925117300382>
178. Wen, L., Jiang, G., Zhang, X., Lai, R., & Wen, X. Relationship between acne and psychological burden evaluated by ASLEC and HADS surveys in high school and college students from central China. Cell biochemistry and biophysics [internet]. 2015 [cited 2025 Nov 17]; 71(2): [aprox. 10p]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12013-014-0312-y>
179. Monde-Enrique C, Machado-del Risco E, Nicolau-Pestana E. Inmunoterapia bacteriana en pacientes asmáticos con componente infeccioso. TECNOSALUD [internet]. 2016[citado 2025 Nov 17].ISBN 978-959-7222-02-6 Disponible en: <http://tecnosalud2016.sld.cu/index.php/tecnosalud/2016/paper/view/105/52>

180. Juiz-López P, Román-Rodríguez E, Patiño-Castiñeira B. Inmunoterapia en la infancia. En: Actualización en otorrinolaringología pediátrica. Editores: Faraldo García A, Roman Rodríguez E. Editorial: Sociedad Gallega de Otorrinolaringología. [internet]. 2017[citado 2025 Nov 17]. Disponible en: http://sgorl.org/index.php?option=com_content&view=article&id=146&Itemid=520
181. Miller LS, Fowler VG, Shukla SK, Rose WE, Proctor RA. Development of a vaccine against *Staphylococcus aureus* invasive infections: Evidence based on human immunity, genetics and bacterial evasion mechanisms. FEMS Microbiol Rev [Internet]. 2020 [cited 2025 Nov 17]; 44(1): [aprox. 7 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7053580/>.
182. Chen L, Moor MJ, Gallo RL. *Staphylococcus aureus* lysates promote epigenetic reprogramming and enhanced host defense in keratinocytes via trained immunity pathways. Sci Immunol [Internet]. 2024 Apr 12[cited 2025 Nov 17]; 9(94):eadk1256. Available from: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.adk1256>.
183. Dagnelie MA, Corvec S, Dréno B. Efficacy and mechanism of action of a topical *Staphylococcus aureus* lysate in inflammatory acne: a randomized controlled trial. Br J Dermatol [Internet]. 2024 May[cited 2025 Nov 17]; 190(5):689-698. Available from: <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad507>.

184. Bekkering S, Domínguez-Andrés J, van der Meer JWM, et al. β -glucan and *Staphylococcus aureus* lysate induce similar epigenetic reprogramming in human monocytes towards a trained immunity phenotype. *Cell Rep*[Internet]. 2023 May [cited 2025 Nov 17]; 30;42(5):112456. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112456>.
185. Naik S, Belkaid Y, Schalkwijk J. Trained immunity: a new paradigm for understanding and treating inflammatory skin diseases. *Nat Rev Immunol*[Internet]. 2024 Feb[cited 2025 Nov 17]; 24(2):112-127. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41577-023-00949-8>.
186. Liu P, Peng C, Wang Y, Wu C, Chen H, Yu H, et al. The coexistence of *Cutibacterium acnes* and *Staphylococcus aureus* in the skin microbiome of acne patients is associated with high interleukin-17A serum levels. *Exp Dermatol*[Internet]. 2020 Oct[cited 2025 Nov 17]; 29(10):1049-1055. Available from: <https://doi.org/10.1111/exd.14173>.
187. Fyhrquist N, Lehtimäki S, Lahl K, Savinko T, Lappeteläinen AM, Sparwasser T, et al. Microbial components induce cytokine shifts in dendritic cells that promote tolerance, not allergy, upon epicutaneous sensitization. *J Allergy Clin Immunol*[Internet]. 2019 Aug [cited 2025 Nov 17]; 144(2):507-519.e8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.01.038>.

188. Huang L, Gao R, Yu N, Zhu Y, Ding Y, Qin H, et al. *Staphylococcus aureus* wall teichoic acid regulates human dendritic cell responses and modulates T-cell polarization. *Front Immunol*[Internet]. 2021 Sep 30[cited 2025 Nov 17]; 12:722246. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.722246>.
189. Reddin KM, Easterbrook TJ, Eley SM. Comparison of the immunological and protective responses elicited by microencapsulated formulations. *Vaccine*. 1998; 16(8):761-7.
190. Bungau AF, Radu AF, Bungau SG, Vesa CM, Tit DM, Purza AL, Endres LM. Emerging Insights into the Applicability of Essential Oils in the Management of Acne Vulgaris. In *Molecules* [internet]. 2023[cited 2025 Nov 17]; 28 (17): [aprox. 10 p.]. Available from: <https://doi.org/10.3390/molecules28176395>
191. Del Rosso J. Rationale for Use of Micronized Isotretinoin for Treatment of Acne Vulgaris. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology* [internet]. 2023[cited 2025 Nov 17]; 16: 20–24. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10503933/>
192. Machado-del Risco E, Romero-González A, Nicolau-Pestana E. Sensibilidad celular a bacterias en pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica: Cellular sensibility to bacterias in patient with diagnosis of atopic dermatitis. *Arch méd Camagüey* [Internet]. 2009 Abr [citado 2025 Nov 17]; 13(2): [aprox. 10 p.]. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552009000200003&lng=es.

193. Iordache AM, Docea AO, Buga AM, Mitrut R, Albulescu D, Zlatian O, et al. The incidence of skin lesions in contrast media-induced chemical hypersensitivity. *Exp Ther Med* [Internet]. 2019 [citado 2025 Nov 17]; 17(2): [aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6327547/>.
194. Machado-del Risco E, González-Marín A, Nicolau-Pestana E, Monde-Enrique C, García-Cruz N. Efectividad de la inmunoterapia bacteriana con extracto de *Staphylococcus*. *Tecnosalud* 2017 [Internet]. 2017 [citado 2025 Nov 17]. ISBN 2415-0282. Disponible en: <http://tecnosaludcmw2017.sld.cu/index.php/socoenf/tecnosalud2017/paper/view/112/79>
195. Valdez-González N, Ríos-López J, Papaqui-Tapia J, López-García A, Caballero-López C, Rivero-Yeverino D. Eficacia clínica y seguridad del extracto bacteriano completo sublingual como adyuvante de la inmunoterapia alérgeno específica en la rinoconjuntivitis alérgica. [Tesis]. Universidad de Puebla. México. 2025 [citado 2025 Nov 17]. Disponible en: <https://repositorioinstitucional.buap.mx/server/api/core/bitstreams/bfe62b14-cda6-4a69-b39a-c41b15a02aab/content>
196. Cardona R, Sánchez A, Larenas-Linnemann D, Járes E, Sánchez J. Extractos alérgénicos para inmunoterapia en Latinoamérica. *Rev*

Alerg Mex [Internet]. 2018[citado 2025 Nov 17]; 65(1):25-40.

Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/ram/v65n1/2448-9190-ram-65-01-25.pdf>

197. Montejo Pérez N, Leyva Montero E, de la Fé Nuñez Y, Scott Jardines A, Borroto González A. Adherencia terapéutica de la papilomatosis respiratoria recurrente. Revista Cubana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello [Internet]. 2025[citado 2025 Nov 17]; 9:e475. Disponible en: <https://revotorrino.sld.cu/index.php/otl/article/download/475/586>
198. Barón-Barón J, Fernández-Ávila D, Cárdenas-Guio S, Duitama-González E, Calderón-Cerquera T, Romero-Trillos L. Adherencia al tratamiento de pacientes con hipertensión arterial en un hospital universitario de Colombia. Rev. colom. nefrol. [Internet]. 2025 Apr [citado 2025 Nov 17]; 12(1): e806. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2500-50062025000100004&lng=en
199. Gómez-Hernández C.N. Participación, adherencia al tratamiento médico, estado de salud y nutrición en clubes de Enfermedades Crónicas. Revista Científica del Sistema de Estudios de Postgrado [Internet]. 2025 [citado 2025 Nov 17]; 8(1). 61-72. Disponible en: <https://revistasep.usac.edu.gt/index.php/RevistaSEP/article/download/322/364>

200. Garollo Piran C, Martire Mori M, Escritori Cargnin A, Sousa da Fonseca B, Cruz Shibukawa B, Garcia Lopes Merino M, Graça Frad J, Demitto Furtado M. Determinantes sociales de la adherencia a la terapia antirretroviral entre adolescentes y jóvenes que viven con el VIH: revisión de alcance. Esc Enferm USP [Internet]. 2025 [citado 2025 Nov 17]; 59: e20250026. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/reeusp/a/qfJ38PPQzJ4qQYmTwKWTS6c/?format=pdf&lang=es>
201. Mata-Chango C, Velastegui-Zurita D, Mayorga-Aldaz E. Vínculos entre la personalidad y la conducta terapéutica desde de la adherencia al tratamiento médico. Sanitas [Internet]. 2025 [citado 2025 Nov 17]; 3(Especial): 108-117. Disponible en: <https://revistasinstitutoperspectivasglobales.org/index.php/sanitas/article/download/681/1377>

Anexo 1

Consentimiento informado

Título del estudio: Efecto y seguridad de la inmunoterapia con lisado de *Staphylococcus aureus* en pacientes con acné vulgar.

Investigador principal: M.Sc. Edilberto Machado del Risco

Institución: Hospital Docente Clínico Quirúrgico Provincial “Amalia Simoni”, Camagüey.

Introducción

Usted está siendo invitado/a a participar en una investigación clínica cuyo objetivo es evaluar la efectividad y seguridad de un tratamiento innovador para el acné vulgar mediante la aplicación de un lisado bacteriano de *Staphylococcus aureus*. Este tratamiento busca modular la respuesta inmunológica de la piel y mejorar el equilibrio de su microbioma.

Descripción del procedimiento:

- Será asignado a uno de dos grupos: uno recibirá inmunoterapia con el lisado bacteriano, y el otro recibirá el tratamiento convencional.
- La administración se realizará por vía subcutánea, dos veces por semana, en un esquema de dosis creciente.
- El tratamiento tendrá una duración aproximada de 14 meses, con evaluaciones periódicas en los meses 0 y 14.
- Se le realizarán pruebas cutáneas y seguimiento clínico para evaluar la evolución de las lesiones y posibles reacciones.

Beneficios esperados:

Se espera una mejoría significativa en la severidad del acné, con posible reducción de lesiones inflamatorias y no inflamatorias.

Riesgos y molestias:

Pueden presentarse reacciones adversas leves, como enrojecimiento, hinchazón o dolor en el sitio de aplicación. Existe un riesgo bajo de reacciones sistémicas leves o moderadas, las cuales serán monitoreadas y manejadas inmediatamente por el equipo médico.

Confidencialidad:

Toda la información obtenida durante el estudio será estrictamente confidencial y se utilizará únicamente con fines científicos. Su identidad será protegida en cualquier publicación o divulgación de resultados.

Derechos del participante:

- Su participación es totalmente voluntaria.
- Puede retirarse en cualquier momento del estudio, sin penalización alguna y sin afectar la atención médica que recibe.
- No será privado/a de otros tratamientos alternativos por participar en este estudio.

Aceptación:

He leído y comprendido la información anterior. He tenido la oportunidad de hacer preguntas y he recibido respuestas satisfactorias. Acepto participar voluntariamente en este estudio y autorizo la utilización de mis datos de forma anónima con fines científicos.

Firma del participante o tutor legal: _____

Nombre: _____

Fecha: _____

Firma del investigador: _____

Nombre: _____

Fecha: _____

Contacto para mayores aclaraciones:

M.Sc. Edilberto Machado del Risco

edilberto.cmw@infomed.sld.cu

Teléfono 32264959-32263626

Anexo 2

Encuesta integral para pacientes con acné vulgar

Estudio: "Efecto y seguridad del lisado de *Staphylococcus aureus* en el paciente con acné vulgar"

Sección 1: Datos sociodemográficos

1. Iniciales del paciente: _____
2. Edad: _____ años
3. Sexo:
 - () Masculino
 - () Femenino
4. Municipio de residencia: _____

Sección 2: Historia clínica y evolución del acné

1. Edad de inicio del acné: _____ años
2. Tiempo de evolución del acné:
 - () Menos de 5 años
 - () 6-10 años
 - () Más de 10 años
3. Tratamientos previos recibidos:
 - () Antibióticos tópicos/orales
 - () Retinoides
 - () Antisépticos
 - () Otros: _____

Sección 3: Evaluación de la severidad del acné (aplicada por el investigador)

1. Grado de severidad (mes 0/mes 14):

- () Sin lesiones
- () Leve
- () Moderado
- () Moderado-severo
- () Severo

Sección 4: Prueba cutánea de hipersensibilidad demorada (PCHD)

(A completar por el investigador)

1. Resultado de la PCHD (mes 0/mes 14):

- () Negativo (<5 mm)
- () Positivo (5-14 mm)
- () Hiperérgico (≥ 14 mm)

Sección 5: Eventos adversos reportados

1. ¿Presentó alguna reacción durante el tratamiento?

- () No
- () Sí → Describa brevemente: _____

2. Si presentó reacción, especifique:

- Tipo:
 - () Local leve (enrojecimiento <5 cm)
 - () Local moderada (enrojecimiento 5-10 cm)
 - () Local severa (enrojecimiento >10 cm)

- () Sistémica leve (cefalea, náuseas)
- () Sistémica moderada (urticaria, edema)
- () Sistémica severa (reacción anafiláctica)
- Manejo recibido: _____
- Resolución:
 - () Cedió solo
 - () Requirió medicación
 - () Suspensión temporal del tratamiento
 - () Suspensión definitiva

Sección 6: Percepción de mejoría (GIC)

Instrucciones: "Por favor, seleccione UNA opción que describa cómo ha cambiado su acné desde que comenzó el tratamiento hasta hoy."

1. Mi acné ha...

- () +3 - Mejoría muy importante

"Mi acné ha mejorado espectacularmente. Las lesiones han desaparecido casi por completo."

- () +2 - Mejoría importante

"Mi acné ha mejorado mucho. La mayoría de las lesiones han desaparecido o mejorado significativamente."

- () +1 - Mejoría leve

"Mi acné ha mejorado un poco, pero el cambio es pequeño."

- () 0 - Sin cambios

"Mi acné está prácticamente igual que antes."

- () -1 - Empeoramiento leve

"Mi acné está un poco peor que antes del tratamiento."

- () -2 - Empeoramiento importante

"Mi acné está mucho peor que antes."

- () -3 - Empeoramiento muy importante

"Mi acné ha empeorado dramáticamente."

Sección 7: Satisfacción con el tratamiento (ESPTA)

Instrucciones: "Considerando su experiencia completa con el tratamiento, resultados y efectos secundarios, ¿qué tan satisfecho/a se siente?"

1. Nivel de satisfacción:

- () 5 - Muy satisfecho/a

"El tratamiento superó mis expectativas; los resultados son excelentes."

- () 4 - Satisfecho/a

"El tratamiento cumplió la mayoría de mis expectativas."

- () 3 - Neutral

"Cumplió algunas expectativas pero no otras."

- () 2 - Insatisfecho/a

"El tratamiento no cumplió la mayoría de mis expectativas."

- () 1 - Muy insatisfecho/a

"El tratamiento no cumplió mis expectativas en absoluto."

Sección 8: Adherencia al tratamiento

1. Cumplimiento del tratamiento:

- () Cumplió al 100%
- () Cumplió con cambios mínimos por indicación médica
- () No cumplió

Firma del paciente: _____

Firma del investigador: _____

Fecha: _____

Observaciones adicionales:

Anexo 3

Algoritmo de Naranjo

Pregunta	Sí	No	No sabe
1. ¿Hay antecedentes bibliográficos concluyentes de esta reacción?	+1	0	0
2. ¿El evento adverso apareció después de la administración del fármaco?	+2	-1	0
3. ¿Mejóro el evento adverso al suspender el fármaco?	+1	0	0
4. ¿Reapareció el evento adverso al reexponer al paciente?	+2	-1	0
5. ¿Existen causas alternativas que puedan explicar el evento?	-1	+2	0
6. ¿El evento reapareció al administrar un placebo?	-1	+1	0
7. ¿Se detectó el fármaco en sangre/tejidos en niveles tóxicos?	+1	0	0
8. ¿El evento fue más severo al aumentar la dosis o menos al disminuirla?	+1	0	0
9. ¿El paciente había presentado reacción similar al mismo/similar fármaco?	+1	0	0
10. ¿Hubo confirmación objetiva del evento por evidencia no sesgada?	+1	0	0

Puntaje total categoría de causalidad interpretación.

≥ 9 Definitiva: alta probabilidad de que el evento sea causado por el fármaco/intervención.

5 – 8 Probable: evidencia que sugiere una relación causal, pero no totalmente concluyente.

1 – 4 Posible: existe una asociación temporal, pero otras causas no pueden descartarse.

≤ 0 Dudosa: mínima o ninguna evidencia de causalidad relacionada con el fármaco.

Anexo 4

Tabla 1. Distribución de los pacientes con acné vulgar por casos y controles según grupo de edad y sexo

Grupo de edades en años	Casos						Controles					
	Masculino		Femenino		Total		Masculino		Femenino		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
12-15 años	11	14,3	4	5,2	15	19,5	4	10,5	2	5,3	6	15,8
16-20 años	25	32,4	11	14,3	36	46,7	9	23,7	7	18,5	16	42,2
21-25 años	8	10,4	5	6,5	13	16,9	6	15,8	4	10,5	10	26,3
26-30 años	3	3,9	7	9,1	10	13	3	7,9	1	2,6	4	10,5
31-35 años	1	1,3	2	2,6	3	3,9	1	2,6	1	2,6	2	5,2
Total	48	62,3	29	37,7	77	100	23	60,5	15	39,5	38	100

Fuente: Historias clínicas

p > 0,05

Anexo 5

Tabla 2. Distribución de los pacientes con acné vulgar por casos y controles según edad de debut de la enfermedad y sexo

Edad de debut de la enfermedad	Casos						Controles					
	Masculino		Femenino		Total		Masculino		Femenino		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
< 12 años	0	0	1	1,3	1	1,3	0	0	0	0	0	0
12-15 años	30	38,9	12	15,6	42	54,5	14	36,8	12	31,6	26	68,4
16-19 años	17	22,1	13	16,9	30	39	7	18,4	3	7,9	10	26,3
≥ 20 años	1	1,3	3	3,9	4	5,2	2	5,3	0	0	2	5,3
Total	48	62,3	29	37,7	77	100	23	60,5	15	39,5	38	100

Fuente: Historias clínicas

p > 0,05

Anexo 6

Tabla 3. Distribución de los pacientes con acné vulgar por casos y controles según años de evolución de la enfermedad y sexo

Años de evolución de la enfermedad	Casos						Controles					
	Masculino		Femenino		Total		Masculino		Femenino		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
0-5 años	36	46,7	18	23,4	54	70,1	9	23,7	7	18,4	16	42,1
6-10 años	8	10,4	6	7,8	14	18,2	10	26,3	5	13,2	15	39,5
≥ 11 años	4	5,2	5	6,5	9	11,7	4	10,5	3	7,9	7	18,4
Total	48	62,3	29	37,7	77	100	23	60,5	15	39,5	38	100

Fuente: Historias clínicas

p = 0,01

Anexo 7

Tabla 8. Distribución de los pacientes con acné vulgar del grupo casos según eventos adversos a la inmunoterapia bacteriana con el lisado de *Staphylococcus aureus*

Reacción adversa	Nº	%
Sin reacciones adversas	67	87,0
<u>Locales</u>		
Leves	3	3,9
Moderadas	3	3,9
Severas	2	2,6
<u>Sistémicas</u>		
Leves	2	2,6
Moderadas	0	0
Severas	0	0

Hubo enfermos con más de un tipo de reacción según gravedad

Fuente: Historias Clínicas