



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN DERMATOLOGÍA Y SIFILOGRAFÍA  
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

**RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DEL *PROPIONIBACTERIUM ACNES* EN  
PACIENTES CON ACNE VULGAR DE TIPO INFLAMATORIO**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al Título de Especialista en  
Dermatología y Sifilografía

Ana Beatriz Betancourt Lugo  
Alexis Daniel Lara Rivero

Tutores: Francisco M. González Otero  
Ana María Sáenz de Cantele

Caracas, junio 2012

---

Dr. Francisco M. González Otero  
Tutor

---

Dra. Ana María Sáenz de Cantele  
Tutor

---

Dra. Ángela Ruiz de Rivera  
Directora del curso de Postgrado en Dermatología y Sifilografía

---

Dra. Ana María Sáenz de Cantele  
Coordinadora del curso de Postgrado en Dermatología y Sifilografía

---

Lic. Douglas Angulo  
Asesor estadístico

## ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
MÉTODOS	27
RESULTADOS	30
DISCUSIÓN	32
AGRADECIMIENTOS	39
REFERENCIAS	40
ANEXOS	47

## INTRODUCCIÓN

En la presente investigación se estudia la prevalencia de la resistencia bacteriana de *Propionibacterium acnes* en lesiones de acné vulgar de tipo inflamatorio en adolescentes y adultos jóvenes de ambos sexos, y su probable relación con la evolución clínica a los fármacos antimicrobianos usualmente empleados. Así mismo, se pretende conjugar las implicaciones de dicho fenómeno en la terapéutica de esta enfermedad.

### Planteamiento del problema

El acné es una inflamación crónica de la unidad pilosebácea de la cara y la parte superior del tronco que afecta al 85% de la población durante la adolescencia. Representa el 25% de la consulta dermatológica. Tiene mayor incidencia en la raza caucásica, y es similar en ambos sexos; sin embargo, suele ser más prolongado en las mujeres y más intenso en los varones. En algunos casos se aprecian lesiones a temprana edad, pero en general, comienza en la pubertad, siendo la edad de aparición menor en las mujeres, entre 12 ó 13 años, y en los varones entre 14 ó 15 años debido a que el inicio de la pubertad es un poco más tardío. En consecuencia, la edad de mayor incidencia es entre los 14 y 19 años. A partir de entonces, el proceso tiende a remitir <sup>(1-3)</sup>.

Aunque la causa básica se desconoce, existen una serie de factores implicados, todos ellos en relación con la unidad pilosebácea. La teoría patogénica más aceptada considera al acné un fenómeno secuencial. Los andrógenos inducen una producción excesiva de sebo, que junto con una descamación anormal del epitelio del folículo pilosebáceo provoca su obstrucción que conlleva a la formación del comedón, circunstancia que favorece la multiplicación bacteriana y especialmente del *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) y posterior quimiotaxis de células inflamatorias con la disrupción del comedón: elemento fundamental en las lesiones inflamatorias del acné. Aún existe un gran debate respecto a cuál es el desencadenante primario del acné <sup>(2,4-6)</sup>.

En cuanto a *P. acnes*, es un bacilo pleomórfico inmóvil, Gram-positivo, anaerobio, no formador de esporas, que tiene la capacidad de generar diversos

productos extracelulares e interactuar con el sistema inmune del ser humano. Sus metabolitos tienen propiedades quimiotácticas capaces de activar el complemento, e inducir la síntesis de interleucinas proinflamatorias causando daño tisular directo. Se le ha considerado como un potencial patógeno oportunista en diversas infecciones y contribuye principalmente en el desarrollo de las lesiones inflamatorias del acné. Son dos los hechos fundamentales que apoyan este rol: la correlación que existe entre la reducción del número de colonias aisladas de *P. acnes* y la mejoría clínica en pacientes tratados adecuadamente con antimicrobianos, y en segundo lugar la presencia de *P. acnes* resistente a antimicrobianos y la falla terapéutica observada en algunos pacientes <sup>(6-12)</sup>.

Por su parte, el tratamiento del acné está encaminado a corregir los factores etiológicos que contribuyen a su desarrollo, involucra, entre otros, el uso de antimicrobianos tópicos y sistémicos <sup>(1,13)</sup>, y su elección depende del cuadro clínico y de los principios generales de tratamiento:

- Regular la secreción sebácea,
- Evitar la obstrucción del folículo y la formación del comedón,
- Disminuir la población bacteriana de *P. acnes* y la generación de sus productos extracelulares proinflamatorios,
- Producir un efecto antiinflamatorio.

Los antibióticos tópicos actúan únicamente sobre las lesiones inflamatorias superficiales y se utilizan a fin de minimizar al *P. acnes*. Los principales agentes utilizados son la clindamicina en forma de fosfato o clorhidrato al 1%, eritromicina base al 2%, y en algunos países se ha comercializado una quinolona (nadifloxacina), en la que no se han demostrado resistencias hasta el momento. <sup>(3,11,14)</sup>.

El efecto colateral más importante de los antibióticos tópicos es la inducción de resistencia bacteriana y la resistencia cruzada. Se ha observado un notable incremento de la misma en los últimos 20 años. Desde entonces existen reportes en países europeos y en Estados Unidos de América (EUA) de resistencia por parte de *P. acnes* y su relación con la mayor frecuencia de recaídas y respuesta más lenta al tratamiento <sup>(12,15-17)</sup>.

## **Delimitaciones**

El estudio se realizó con pacientes que acudieron con acné inflamatorio por primera vez a la consulta del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas entre enero y octubre de 2009, sin incluir a los pacientes vistos por consulta sucesiva o por triaje. En nuestra muestra, finalizado el tratamiento, no se hizo seguimiento a los pacientes para evaluar si los índices de resistencia se mantenían estables en el tiempo o si eran susceptibles de modificación. De igual manera, no se evaluaron los retinoides tópicos como estrategia terapéutica, ya que tienen un efecto demostrado en los cambios de la composición lipídica y por ende un efecto antibacteriano de forma indirecta. Por otro lado, el tamaño de la muestra en cada grupo impidió establecer una relación entre la respuesta clínica y los hallazgos microbiológicos.

## **Justificación e importancia**

La extraordinaria frecuencia del acné, las manifestaciones clínicas y sus secuelas, con la consiguiente repercusión en la calidad de vida, y los avances terapéuticos producidos en los últimos años hacen que esta dermatosis sea un proceso merecedor de atención médica.

Es de todos conocidos, que los antibióticos tópicos han sido aplicados desde hace muchos años con el objeto de impedir el efecto del *P. acnes*. A esto, debemos añadir, que su uso prolongado puede inducir resistencia. Actualmente, cada vez más son los reportes donde se han detectado cambios en la susceptibilidad de *P. acnes*. En vista de ello, las tasas de resistencia varían para cada país y según los diferentes antibióticos empleados. Los principales antibióticos involucrados son la eritromicina y clindamicina (0 - 80%) y últimamente la tetraciclina (2 - 26%). Se han encontrado resistencias combinadas hasta en 18% de los pacientes; no obstante, hay elementos que señalan que la terapia combinada con zinc o peróxido de benzoílo intensifica el efecto antibacteriano y reduce el riesgo de resistencia. Por otra parte, se han identificado cepas multirresistentes en los familiares y médicos dermatólogos de los pacientes tratados, aunque se desconoce con claridad el significado de estos hallazgos <sup>(15,17-19)</sup>.

Hasta la fecha, existen reportes aislados de los patrones de susceptibilidad antimicrobiana de *P. acnes* en Latinoamérica, con resultados variables según el país. Aunado a ello, la mayoría de los dermatólogos tienen poco acceso a la posibilidad de realizar el cultivo de *P. acnes* y a estudiar su sensibilidad a los antibióticos <sup>(7,15,20,21)</sup>.

Considerando lo antes expuesto, y que el acné es una de las enfermedades cutáneas más frecuentes, y que si bien es cierto que en la mayoría de los casos se trata de las formas leve o moderada de la enfermedad, no es menos cierto que afecta preferentemente a individuos en una edad en que la apariencia personal resulta de especial importancia para el inicio de las relaciones interpersonales y es fuente importante de consiguientes trastornos psicosociales. Es por ello, que el propósito de este estudio es evaluar la prevalencia y patrón de resistencia antimicrobiana de las cepas de *P. acnes* aisladas de pacientes con acné vulgar de tipo inflamatorio.

### **Antecedentes**

Es importante destacar, que de todos los estudios revisados, solamente dos se asemejan a nuestro modelo de investigación, ya que se hizo la evaluación bacteriológica previa y posterior al período de intervención terapéutica.

En el trabajo de Mills *et al* en EUA en 2002; los autores analizaron con un estudio doble ciego y aleatorizado el efecto terapéutico de la eritromicina tópica al 2% en gel comparado con placebo durante un período de 12 semanas, evaluaron la condición clínica y bacteriológica al inicio y final del estudio, y evidenciaron que la resistencia total de *P. acnes* al inicio del tratamiento fue de 44% y al finalizar las 12 semanas, en los pacientes que recibieron eritromicina tópica se obtuvo una resistencia total de 52% y en los que usaron placebo un total de 40%. Posterior a 12 semanas adicionales de sólo placebo, en los pacientes tratados previamente con eritromicina tópica la resistencia total fue de 56% mientras que en los pacientes tratados sólo con vehículo la resistencia total descendió a 31%, siendo en este último caso estadísticamente significativo para los autores.

En el siguiente estudio aleatorio doble ciego controlado con placebo, publicado por Ozolins *et al* en Reino Unido en 2004, se investigaron 4 modalidades de

tratamiento durante 18 semanas: oxitetraciclina y minociclina oral, eritromicina tópica con peróxido de benzoílo en una misma preparación y en fórmulas separadas. En los grupos con tratamiento tópico, al inicio, se reporta una resistencia promedio total a eritromicina de 48% y a clindamicina de 42,5%. Al finalizar el tratamiento, disminuyó entre 9 y 12% la tasa de resistencia total a eritromicina; sin embargo, los cambios de la resistencia a clindamicina no se especifican en la publicación.

Cabe mencionar, que no se encontró en la literatura estudios con metodología similar que demuestren la resistencia de *P. acnes* a clindamicina tópica. En Venezuela, hasta la fecha no se han documentado publicaciones similares <sup>(22,23)</sup>.

### **Marco teórico**

El acné es una dermatosis crónica multifactorial de distribución mundial que afecta la unidad pilosebácea y es uno de los trastornos más frecuente en la práctica dermatológica. Clínicamente se caracteriza por comedones abiertos y/o cerrados, y lesiones inflamatorias que incluyen pápulas, pústulas, nódulos, quistes y/o abscesos que pueden aparecer al mismo tiempo o evolutivamente <sup>(1,24,26)</sup>.

Está presente en la mayoría de los adolescentes y jóvenes adultos con una prevalencia entre 12 y 24 años. La edad de comienzo varía de 12 a 13 años en las mujeres y 13 a 14 años en los varones, con un pico de severidad a los 17 a 18 años en mujeres y 19 a 21 años en los varones. A partir de entonces, el proceso tiende a remitir; aunque, en 12% de las mujeres y 3% de los hombres puede persistir hasta después de los 44 años de edad. La incidencia es relativamente similar en pacientes independientemente del grupo étnico <sup>(3,26,27)</sup>.

Se localiza en áreas de la piel en las que abundan los folículos pilosebáceos y con sensibilidad a los andrógenos, como la cara, área central del tórax y parte superior de la espalda. La piel en estas localizaciones se comporta como un órgano esteroideogénico similar a las gónadas o a la corteza suprarrenal, con todas las enzimas requeridas para la síntesis y el metabolismo de las hormonas esteroideas sexuales. Los factores cutáneos que regulan esta esteroideogénesis están determinados por genes condicionados al sexo del paciente y su expresión en el sebocito. Por tanto, en el varón y en la mujer, el control hormonal de la producción



sebácea es mediado primariamente por los andrógenos gonadales; sin embargo, la hormona activa no es la testosterona, sino un derivado de ella, que se produce en la misma piel, denominada dihidrotestosterona (reacción catalizada por la enzima 5 $\alpha$ -reductasa). En consecuencia, el desarrollo y crecimiento normal de la unidad pilosebácea requieren el estímulo androgénico y la interacción de otros factores biológicos <sup>(2,4,5,8,28)</sup>.

En la patogénesis del acné se considera que están involucrados cuatro factores básicos <sup>(2,4,5)</sup>:

1. Seborrea
2. Hiperqueratinización folicular
3. Proliferación bacteriana
4. Inflamación

En los folículos pilosos normales, los queratinocitos están laxamente adheridos y se descaman regularmente siendo eliminados a través del flujo del sebo. El sebo cuando es inicialmente secretado está compuesto por triglicéridos (60%), ésteres de las grasas (20%), escualeno (10%) y pequeñas cantidades de colesterol. Su composición es modificada por las lipasas microbianas, que por hidrólisis, dan lugar a ácidos grasos libres y glicerol. Los cambios en la composición lipídica del sebo, los metabolitos bacterianos, mediadores inflamatorios e influencias hormonales conllevan a la hiperqueratosis folicular. Es así, como en el infundíbulo de la unidad pilosebácea de los pacientes con acné se produce hiperqueratinización que genera oclusión y retiene el sebo y las células del epitelio, lo que promueve la proliferación bacteriana, en especial del *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) <sup>(4)</sup>.

El *P. acnes* produce y secreta gran cantidad de mediadores extracelulares proinflamatorios, entre los que se incluyen lipasas, neuraminidasas, fosfatasas y proteasas. Estas sustancias de quimioatracción son capaces de activar el complemento que libera citocinas proinflamatorias y estimula la respuesta inmune de las células mononucleares a través de reacciones antigénicas celulares mediadas por linfocitos T, con el posterior desencadenamiento del proceso inflamatorio. Así mismo, por medio de los receptores *toll-like* y las células dendríticas, las enzimas y los factores quimiotácticos producidos por *P. acnes* tienen una función en la

activación y perpetuación del proceso inflamatorio local y en la inducción de la hiperproliferación queratinocítica. En el acné inflamatorio, en especial en las formas más severas de tipo nódulo quístico se detecta la respuesta inflamatoria CD4 y CD8 junto a la presencia de células de Langerhans; del mismo modo, la piel produce péptidos endógenos antimicrobianos, como catelicidinas y defensinas, proporcionalmente al grado de inflamación <sup>(4,15,36-38)</sup>.

Por su parte, la inflamación representa el inicio de la respuesta inmune y los mecanismos involucrados en la reparación de ese proceso que caracterizan los diferentes tipos clínicos del acné. El infiltrado inflamatorio en las lesiones tempranas es linfocítico, y se vuelve más específico a una variedad de antígenos bacterianos; en forma secundaria, con el tiempo se desarrolla una población neutrofílica inespecífica, desencadenada por quimioatrayentes bacterianos y por la respuesta normal al daño y la reparación tisular. La duración de las lesiones, así como la progresión de éstas a otras formas más grandes y severas, dependen de la carga bacteriana en el folículo; igualmente, si se producen daños extensos en la pared folicular, éstos permiten mayor expansión del número de *P. acnes* en el folículo y más daño tisular dérmico local <sup>(4,15, 2)</sup>.

En síntesis, el acné comienza con el aumento de la actividad y del tamaño de las glándulas sebáceas en respuesta a las hormonas andrógenas producidas por las gónadas y las suprarrenales. Sigue con la queratinización anormal del epitelio folicular, que junto con el sebo de composición lipídica anómala, forman un tapón córneo microscópico conocido como microcomedón. La mezcla de las células con el sebo crea un ambiente ideal para la proliferación del *P. acnes*. Factores quimiotácticos liberados por las bacterias atraen linfocitos y neutrófilos, lo que genera un mayor número de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-8, IL-12, TNF $\alpha$ ) y transforma el microcomedón en comedones abiertos/cerrados o lesiones inflamatorias (pápulas, pústulas, nódulos). Seguidamente, la activación de los receptores *toll-like* localizados en los queratinocitos y glándulas sebáceas genera estímulos que también contribuyen a la liberación de las citocinas inflamatorias e influyen en la formación de cicatrices mediante la activación de metaloproteinasas <sup>(4,36)</sup>.

En otro orden de ideas, en cuanto al *P. acnes*; las especies de este género son comensales de la piel y de otros epitelios tanto queratinizados como mucosos. Son bacilos cortos e irregulares, pleomórficos, Gram-positivos, cuya pared les confiere resistencia a la desecación, choque osmótico, estrés mecánico y fagocitosis. Uno de sus productos de fermentación de diversos carbohidratos es el ácido propiónico, del cual derivan su nombre. No son anaerobios estrictos (todas las especies toleran saturaciones de oxígeno de hasta 100%, pero con una disminución de la velocidad de crecimiento) ni exclusivamente lipofílicos. Son de crecimiento lento; en cultivo sobre medios de agar forman colonias cupuliformes de color beige a rosado. Entre los medios para cultivar e identificar al *P. acnes* están: La molécula Triton X-100 que tiene un efecto bactericida, la molécula Tween 80 que es más apropiado para fomentar su crecimiento, mientras que el pH superior a 7.0 lo inhibe (6,29).

La cantidad de microorganismos varía de un individuo a otro, y en las diferentes zonas de la piel de una misma persona, es directamente proporcional al número y densidad de las glándulas sebáceas y sudoríparas así como al volumen de secreción producida. La proporción de aislamiento de *P. acnes* puede ser de 10:1 hasta 100:1; no obstante, hasta el 60% de las unidades pilosebáceas pueden no estar colonizadas por propionibacterias en algunos pacientes. En la actualidad se reconoce la colonización frecuente y en altas cantidades de *P. acnes* en las fosas nasales. No se conoce bien su importancia, como tampoco si precede a la aparición del acné o si se produce luego de su inicio, pero se considera como reservorio de cepas resistentes (7,15,30).

La especie *P. acnes* se clasifica según sus componentes de pared celular, mutaciones que confieren resistencia antimicrobiana, caracterización genómica por electroforesis y de acuerdo a sus propiedades de fermentación de sorbitol, eritritol y ribosa; los biotipos que fermentan ribosa pero no eritritol se asocian con mayor severidad del acné, aunque la explicación causal no ha sido determinada (6,11,31,32).

Por último, en estudios recientes se planteó que el *P. acnes* reside en la unidad pilosebácea en un espacio denominado *biofilm*. Una biopelícula (del inglés, *biofilm*), es un ecosistema microbiano organizado, asociado a una superficie viva o

inerte, con características funcionales y estructurales complejas para el desarrollo de una cubierta polisacárida protectora; tal y como se produciría en las unidades pilosebáceas. Las bacterias se envuelven dentro de una matriz extracelular que secretan después de adherirse a la superficie colonizada. Esta matriz extracelular comprende las dos terceras partes de la masa de la biopelícula y está compuesta por polisacáridos, agua, ADN extracelular y productos de excreción celular; actúa como un exoesqueleto protector que sirve de barrera física al entorno adverso, donde se sintetizan proteínas, aún no caracterizadas completamente, con funciones inmunogénicas. El ADN extracelular inhibe la formación de la biopelícula pero no inhibe el crecimiento bacteriano. Las bacterias protegidas del medio ambiente por las biopelículas (biofilms) son 50-500 veces más resistentes a la terapia antimicrobiana que las libres. La presencia de biopelículas podría explicar la inmunogenicidad del microorganismo así como el curso clínico de la enfermedad, además de la utilización de cursos prolongados de antibióticos. La resistencia a estos últimos no siempre es un argumento confiable respecto al resultado terapéutico, aun cuando se plantea el beneficio de la isotretinoína oral y del peróxido de benzoílo a largo plazo por alteraciones estructurales de las biopelículas formadas por *P. acnes* <sup>(33-35)</sup>.

En cuanto a la clasificación del acné; siempre ha sido motivo de grandes controversias. Las técnicas de medición de grados de acné se remontan a 1931, año en que Bloch intentó clasificarlo según el conteo de comedones, pápulas y pústulas en cara, cuello, tórax anterior y espalda. En 1950, Pillsbury *et al* establecieron una clasificación cualitativa, basada en grados de 1 al 4, de acuerdo a la lesión predominante (comedones, pápulas, pústulas o quistes). En 1976, Kligman y Plewig, propusieron una clasificación cuantitativa en una escala de severidad de I a IV, según el tipo y número de lesiones inflamatorias o no. En 1990 la Academia Americana de Dermatología concluyó que en el acné se deben considerar dos formas clínicas: no inflamatoria e inflamatoria. Dentro de las formas no inflamatorias se engloban únicamente los cuadros en los que predominan los comedones abiertos o cerrados y en el caso del acné inflamatorio, subjetivamente puede clasificarse en leve, moderado o severo dependiendo de la gravedad del proceso. Actualmente, el Grupo Latinoamericano de Estudio del Acné (GLEA), acordó una clasificación que

relaciona las características morfológicas, la presencia de lesiones de retención (acné comedónico) e inflamatorias (acné pápulo-pustuloso y acné nódulo-quístico), y la severidad de éstas <sup>(1,39,40)</sup>.

En lo referente al tratamiento del acné, en los últimos años se han producido grandes avances en la terapia tópica. Han aparecido muchos productos y se dispone de un mejor conocimiento de los existentes. Los nuevos productos han mejorado la absorción y disminuido la irritación. Igualmente, tienen características especiales, ya que actúan sobre los diferentes factores fisiopatológicos del acné, así como también se relacionan con varios parámetros, entre ellos, edad de comienzo, sexo, forma clínica y evolución. Es necesario considerar que es posible emplear diversos fármacos, tanto por vía tópica como sistémica, o por ambas, y que cada uno de ellos puede estar dirigido a distintos aspectos de la enfermedad mejorando su eficacia <sup>(1,8)</sup>.

En los casos de acné el comportamiento de los antibióticos no se desarrolla en el sentido de una infección bacteriana clásica. La acción de los antibióticos no es en primer término anti-*Propionibacterium* y el gradiente de concentración de un antibiótico a través del folículo es mayor para los antibióticos tópicos que para los orales. A parte de su efecto bacteriostático o bactericida frente a *P. acnes*, los antibióticos tópicos tienen un efecto antiinflamatorio directo. Son útiles en las formas leves y moderadas de acné inflamatorio, pero son poco eficaces en los comedones no-inflamatorios. Eritromicina al 2% y clindamicina al 1% son los antibióticos tópicos más ampliamente utilizados, pueden usarse 1 ó 2 veces al día, pero suelen obtenerse mejores resultados si se aplican 1 vez al día en combinación con peróxido de benzoílo u otros agentes queratolíticos. Por ello, lo que importa en la actividad de un antibiótico contra *P. acnes* resistente es un modo de acción variable, según la vía de administración. Los antibióticos tópicos actúan por dos mecanismos: uno es la destrucción de las bacterias; no obstante, la magnitud en la reducción del número de bacterias no siempre se correlaciona con la eficacia clínica de los agentes individuales, y el segundo es una inhibición en la producción de estímulos proinflamatorios <sup>(6,41)</sup>.

Hasta el presente, se han empleado diversos antibióticos tópicos (neomicina, cloramfenicol, bacitracina, tetraciclina, meclociclina), pero los más utilizados y efectivos en el acné papuloquístico son la eritromicina y clindamicina <sup>(41,42)</sup>.

La eritromicina, es un macrólido que inhibe la síntesis proteica bacteriana por unión reversible a las proteínas L22 y L27 de la subunidad ribosomal 50S, con acción principal sobre microorganismos Gram-positivos. La eritromicina tópica como terapia efectiva en el acné fue reportada por primera vez por Fulton *et al* en 1974, y actualmente se usa en concentraciones al 2-4%, en gel dos veces al día. Inhibe la lipasa, disminuye la concentración de ácidos grasos libres comedogénicos y suprime la quimiotaxis neutrofílica para lograr su efecto antiinflamatorio. Son raros los efectos adversos asociados a su uso <sup>(40,43-46)</sup>.

Respecto a la clindamicina, pertenece al grupo de los lincosánidos. Inhibe la síntesis de proteínas al interferir con la formación del complejo de iniciación y con las reacciones de translocación aminoacídica. El sitio de unión de la clindamicina en la subunidad 50s del ribosoma bacterial es idéntico al de la eritromicina. Actúa sobre Gram-positivos y anaerobios. En 1976, Stoughton *et al* publica el primer estudio donde demuestra el beneficio clínico del uso de clindamicina tópica en pacientes con acné vulgar. Hoy en día, se emplea en forma de fosfato clorhidrato al 1% en solución o gel. Elimina *P. acnes*, reduce la cantidad de ácidos grasos libres e inhibe la quimiotaxis de los leucocitos. La toxicidad reportada a nivel tópico es baja, en contraparte a su empleo sistémico <sup>(40,43,47-49)</sup>.

Así mismo, es de uso común los antibióticos tópicos como monoterapia o en combinación con otras medidas tópicas o sistémicas. Desde la década de 1980 se investigaron diferentes asociaciones y combinaciones con el fin de incrementar su potencia y reducir los efectos adversos. Como alternativa de tratamiento en la prevención y el manejo de resistencia se recomiendan las terapéuticas combinadas con preparados que contienen un antibiótico y otro componente no antibiótico. Hay dos formulaciones básicas de este tipo: un antibiótico (eritromicina, clindamicina) combinado con peróxido de benzoílo con amplia acción bactericida, o un antibiótico combinado con un retinoide. Descrito por William Pace en 1965 como la primera terapia tópica efectiva en el tratamiento del acné, al peróxido de benzoílo se le

conocen sus propiedades comedolíticas pero principalmente antibacterianas, por cambios físico-químicos en las características del sebo. El peróxido de benzoílo destruye las bacterias por liberación de radicales libres y de oxígeno, y altera las biopelículas formadas por las colonias bacterianas, sin que se haya demostrado hasta ahora un mecanismo efectivo de protección de la bacteria ante este fármaco. La combinación de peróxido de benzoílo permite una acción bactericida inicial, y una acción antibiótica inhibitoria secundaria igualmente activa contra cepas susceptibles y resistentes <sup>(1,19,41,45,47-50)</sup>.

Como ya hemos señalado, el uso simultáneo de antibióticos tópicos con un segundo ingrediente activo, ya sea peróxido de benzoílo, peróxido de hidrógeno o acetato de zinc, reduce el número de cepas resistentes a eritromicina de *P. acnes* y *Staphylococcus* coagulasa negativo en la superficie de la piel, y se observan mejorías clínicas en pacientes que presentan colonización con alto número de cepas resistentes antes del tratamiento. La terapia combinada y las diferentes asociaciones ejercen una mayor actividad in vivo en la disminución de la población de *P. acnes*; disminuyen el recuento de lesiones, tienen más rápido comienzo de acción y actúan en 2 o más sitios blanco del proceso fisiopatológico del acné, lo que potencia sus efectos y aumenta la penetración. Además, el uso combinado ofrece un beneficio antiinflamatorio que minimiza el riesgo de aumento de efectos irritativos en las combinaciones que contienen peróxido de benzoílo. Éste último es considerado el mejor compuesto para el manejo y la prevención de resistencia bacteriana. Utilizado en áreas de cepas resistentes, éstas desaparecen en 2 a 3 días en forma rápida y eficaz. Las cepas resistentes sólo se eliminan en las áreas de aplicación, mientras que se mantienen en los sitios de reservorio, como las fosas nasales <sup>(19,41,44,45,48,49,51,54-57)</sup>.

Muchos autores han propuesto desde hace más de dos décadas el desarrollo de pautas de prescripción y restricción de los antibióticos, tanto como el seguimiento epidemiológico cercano, métodos sencillos, accesibles y rápidos para el diagnóstico bacteriológico y por ende el desarrollo de guías individuales para cada país en el uso de estos fármacos según los hallazgos obtenidos. Del mismo modo, desde que se ha investigado el papel del *P. acnes* en la patogenia del acné, también ha surgido la

preocupación del efecto que pueda tener en la evolución de esta dermatosis la aparición de cepas resistentes a los antibióticos <sup>(6,7,12,13,15,17,18)</sup>.

Además, la flora bacteriana cutánea normal tiene un papel fundamental en la ecología y dinámica inmunológica de la piel. Bajo algunas condiciones, la flora residente considerada como flora normal puede transformarse en patógena o colonizar otros órganos, y es por ello, que el uso de antibióticos tópicos o sistémicos representa un arma terapéutica fundamental en el manejo de diversas enfermedades dermatológicas ya sea por su actividad antibacteriana o por otros efectos anti-inflamatorios *per se*. Con el tiempo, se ha demostrado que el uso indiscriminado y/o prolongado de antibióticos genera la aparición de bacterias resistentes a uno o a varios tipos de antibióticos, limitando el efecto terapéutico de estos últimos sobre las mismas <sup>(6,8,15,16)</sup>.

De la misma manera, un antibiótico puede fallar en el manejo del acné por diversas razones: dosis inapropiadas, duración inadecuada del tratamiento, malas instrucciones en relación con el uso del fármaco, incumplimiento del paciente, tasas elevadas de excreción de sebo (lo que permite menor concentración intraductal), infecciones secundarias y por último, sobrecrecimiento de cepas *P. acnes* resistentes. Cuando el acné no responde adecuadamente a un antibiótico, ya sea de forma muy lenta o más bien con empeoramiento clínico, debe sospecharse la presencia de cepas bacterianas resistentes en la flora cutánea del paciente. Si se aplica en forma correcta, el fármaco estará presente en concentración suficiente para exceder la Concentración Inhibitoria Mínima (CIM) de cepas resistentes. Por el contrario, aun en pacientes que cumplen con el tratamiento, se genera un gradiente en el que la concentración del antibacteriano declina en forma progresiva desde el centro hacia la periferia, lo que permite el desarrollo eventual de cepas resistentes en áreas donde la concentración del antibiótico es menor. Si falla el uso regular del tratamiento, los microorganismos resistentes pueden recolonizar las áreas ya tratadas. Para aquellos antibióticos tópicos cuyas concentraciones en la piel están por debajo de la CIM del fármaco para cepas resistentes, la selectividad afectará toda el área de tratamiento <sup>(12,17,42,49)</sup>.



Como a continuación se explica, el grado de resistencia de las diferentes propionibacterias varía de manera considerable para cada uno de los principales antibióticos antiacné. La mayoría de las cepas es resistente a los antibióticos del grupo Macrólidos-Lincosamina-Streptogramina (MLS). La resistencia a eritromicina es la más detectada. El promedio de CIM para eritromicina puede ser 100 veces superior en los que están en tratamiento con este antibiótico por períodos prolongados que en los otros grupos. Al correlacionar el curso clínico del tratamiento con la presencia o la ausencia de cepas resistentes (incremento de CIM para tetraciclina y eritromicina > 10 veces) se comprueba que los infectados por cepas resistentes tienen un conteo bacteriano mayor y resultados clínicos más deficientes que los infectados por cepas sensibles. La resistencia a la minociclina es rara (<2%) y los valores de CIM también son más bajos <sup>(13,15-17)</sup>.

Finalmente, Las bases moleculares de resistencia se observaron por primera vez en el Reino Unido y se producen por mutaciones que afectan a los genes que codifican el mRNA 23S para eritromicina y 16S para tetraciclina. Estas mutaciones están presentes en cepas aisladas en Europa, Australia, Estados Unidos y Japón. También, se describieron otras cepas resistentes que no presentan estas mutaciones y cuyo mecanismo de reducción de la susceptibilidad antibiótica permanece sin dilucidar. Al parecer existe la probabilidad de una transferencia de un gen de resistencia móvil, como se comprobó con la adquisición del *erm X* desde *Corynebacterium* de la piel. Las mutaciones descritas otorgan altos niveles de resistencia a todos los antibióticos MLS. La mayoría de las cepas aisladas tiene mutaciones en los sitios de unión 23S RNA, lo que conlleva a grados variables de resistencias cruzadas entre antibióticos y puede favorecer una transferencia de resistencia de eritromicina a clindamicina. Igualmente, la resistencia puede ser transmitida a otros microorganismos, en especial estafilococos <sup>(16,18)</sup>.

Entre tanto, las primeras cepas de *P. acnes* resistentes a eritromicina y clindamicina se detectaron en los Estados Unidos a finales de la década de 1970 en extractos de comedones de pacientes con acné, posterior a tratamientos tópicos con estos antibióticos. Si bien se dio poca importancia a estos resultados, en retrospectiva eran el inicio de una tendencia que llegó a niveles serios. De modo que,

las primeras cepas con resistencia elevada a la eritromicina y asociación a falla terapéutica se detectaron a partir de 1989. Desde entonces en numerosos países aparecieron publicaciones referidas a *P. acnes* resistente, que aumentaron en forma sostenida. Se ha demostrado un incremento de la resistencia desde 0% en 1976 hasta 20% en 1988, ascendiendo a 62% en 1996. La resistencia de *P. acnes* fue más común a la eritromicina, clindamicina, tetraciclina, doxiciclina y trimetoprim <sup>(17,18,42)</sup>.

Del mismo modo, publicaciones en países europeos, indican una alta prevalencia de cepas resistentes a eritromicina y clindamicina. Las cifras más elevadas se registraron en España, con 91% y 92,4%, respectivamente; en Grecia, 73,3% para ambos antibióticos, y en Italia, 59,5%. Las resistencias más bajas se detectaron en el Reino Unido, Suecia y Hungría, con cifras entre 41,5% y 51,4% <sup>(17,47)</sup>.

Otros países donde se detectó resistencia son Francia, Nueva Zelanda, Singapur, Japón, y EUA. En Chile en estudios in vitro en 53 cepas de pacientes con acné se demostraron 2 cepas de *P. acnes* resistentes a eritromicina y 1 resistente a tetraciclina/doxiciclina. Todas las cepas fueron sensibles a minociclina, penicilina, nadifloxacina <sup>(20,51,52)</sup>.

La prevalencia de cepas resistentes también se confirmó en contactos cercanos de pacientes con acné, en los que se pueden hallar colonias en proporciones significativas (desde 86% en España hasta 41% en Hungría). En otros estudios se informaron cifras cercanas al 50%. La diseminación de cepas resistentes se produce en primer término de persona a persona, por transferencia de cepas resistentes preexistentes por contacto de la piel, o de manera indirecta por medio de toallas, ropa de cama, etc., y se extiende a contactos no tratados, lo que sugiere que las cepas resistentes pueden colonizar la piel en ausencia de una presión selectiva, o que esta presión selectiva se extiende a los contactos, por ejemplo, por transferencia de antibióticos tópicos en la piel de los pacientes al contacto más cercano. Los hijos y los parientes jóvenes de pacientes con acné pueden estar colonizados de novo por cepas resistentes al nacer o durante la pubertad. Además, se comprobó que dos tercios de los médicos dermatólogos que tratan pacientes con acné presentan en su

cara colonias integradas por cepas resistentes, y en casos eventuales pueden actuar como vectores de diseminación de este tipo de cepas <sup>(17,18,51)</sup>.

El sobrecrecimiento de cepas resistentes se incrementa con la duración del tratamiento. Tanto la vía tópica como la oral pueden desencadenar resistencias. En pacientes no tratados con anterioridad las cepas resistentes emergen entre 12 y 24 semanas luego del inicio de la terapia (más de 18 semanas para tetraciclinas y de 8 a 12 semanas para eritromicina oral, así como eritromicina y clindamicina tópica en ausencia de peróxido de benzoílo). Los cursos repetidos de antibióticos orales y el uso secuencial o simultáneo de antibióticos con diferencias químicas favorecen la formación de cepas multirresistentes. Siempre es preciso recordar que *P. acnes* no se erradica después de un tratamiento antibiótico exitoso para el acné, sino que permanece como parte de la flora residente. Estas bacterias tienen una gran capacidad de adaptación y una cepa puede ser resistente a 3 antibióticos o más, o pueden seleccionarse dos o más cepas portadoras de resistencias diferentes <sup>(53)</sup>.

En una revisión realizada por Eady *et al* publicada en el año 2005, se observa que hay pacientes que obtienen cepas resistentes de *P. acnes* con carácter *de novo*, al finalizar los períodos de tratamiento establecidos, incluso al combinar el antibiótico con peróxido de benzoílo o zinc. Igualmente, los autores sugieren que la actividad del antibiótico tópico es dependiente de la concentración del fármaco y de su fórmula, que la clindamicina tópica induce crecimiento selectivo de bacterias resistentes, mientras que la eritromicina tópica puede inducir crecimiento o inhibición selectiva de bacterias resistentes según su concentración, que la resistencia a eritromicina induce la aparición de resistencia cruzada a clindamicina en más del 50% de los casos pero que la resistencia a clindamicina rara vez induce la aparición de resistencia cruzada a eritromicina, que el riesgo de resistencia se incrementa progresivamente con la duración del tratamiento (posiblemente por la falla en la adherencia al mismo), y que la selección de cepas resistentes puede disminuirse de forma notoria con el uso concomitante de peróxido de benzoílo <sup>(58)</sup>.

Como ya hemos señalado, desde la década de 1980, se han publicado diversos estudios con fórmulas que contienen zinc como coadyuvante en el manejo del acné con antibióticos tópicos; sin embargo, no se ha demostrado de forma

sistemática la efectividad de esta molécula en la prevención de la resistencia bacteriana o en la mejoría del curso clínico del acné. No obstante, no se han documentado estudios que comparen el peróxido de benzoílo y el acetato de zinc en pacientes con acné portadores de bacterias resistentes <sup>(51,54-58)</sup>.

En el estudio de meta-análisis de Simonart *et al* publicado en el año 2005, los autores demuestran que la eficacia de eritromicina tópica al 2% ha disminuido progresivamente con el tiempo de forma significativa, pero haciendo la mención que como habían sido pocos los estudios realizados con eritromicina al 4% al momento del análisis, no pudieron extender la interpretación a los estudios que utilizaron una concentración mayor. También demuestran que la clindamicina tópica no ha cambiado su eficacia con el tiempo. Los autores plantean que la disminución de la eficacia de la eritromicina al 2% pueda deberse al incremento en la tasa de resistencia bacteriana a este fármaco <sup>(40)</sup>.

Posteriormente, en la revisión de Nord *et al* publicada en el año 2006, los autores manifiestan que los retinoides deben desplazar a los antibióticos como la piedra angular del tratamiento del acné, mencionando además que no deben combinarse en simultáneo dos antibióticos de diferentes familias farmacológicas como tratamiento, y que al no obtener una respuesta adecuada con un antibiótico, se debe estudiar la resistencia antes de cambiarlo por otro antibiótico <sup>(58,59)</sup>.

No sólo la resistencia bacteriana de *P. acnes* es el motivo de preocupación principal. Los cambios en los patrones de resistencia de otras bacterias de la flora normal han sido tomados en cuenta en varios estudios. Se ha demostrado incluso incrementos en la resistencia de estafilococos coagulasa positivo y negativo, que permanecen en proporciones elevadas de forma estable hasta meses después de suspender el antibiótico empleado, ya sea oral o tópico. Margolis *et al* hacen un estudio retrospectivo en el Reino Unido publicado en el año 2005, donde observan que los pacientes con acné que recibían antibióticos eran más propensos a tener infecciones de las vías respiratorias superiores que los pacientes con acné que no recibían ese tipo de tratamientos y que otro grupo de pacientes control <sup>(40,58,60)</sup>.

Otras estrategias empleadas en el manejo de acné en pacientes con cepas bacterianas resistentes es el uso de retinoides orales y tópicos. La combinación de

antibióticos tópicos y retinoides tópicos ha sido demostrada como eficaz en diversos estudios que evalúan la condición clínica y bacteriológica del paciente; por el contrario, ha sido la isotretinoína oral la que ha demostrado fehacientemente el papel positivo en la disminución de la colonización por cepas resistentes para estos pacientes. Coates *et al*/ publica inicialmente en el año 1997 un artículo donde plantea el probable beneficio de la isotretinoína oral en la resistencia bacteriana, y posteriormente realiza una investigación publicada en el año 2005 con pacientes de EUA y Reino Unido, que tenían indicación de isotretinoína oral para el tratamiento del acné y que además eran portadores de bacterias resistentes. Los autores demostraron que después de 16 semanas de tratamiento, en más del 90% de los pacientes las cepas resistentes habían desaparecido de los pacientes, y si bien al culminar el tratamiento la población bacteriana se recuperó con la aparición de cepas resistentes, la proporción de estas últimas fue mucho menor en comparación al inicio del tratamiento, aun cuando prevaleció la presencia de cepas resistentes en las fosas nasales. Para varios autores, este es uno de los principales reservorios de *P. acnes* resistente y que debería tenerse en cuenta para consideraciones terapéuticas adicionales en un futuro <sup>(33,34)</sup>.

La isotretinoína oral reduce de manera dramática el número de *P. acnes* resistentes a eritromicina, clindamicina y tetraciclina en tratamientos con 1 mg/Kg/día. Se observa reducción de un 20-45% de cepas resistentes a distintos antibióticos a los 2 meses de iniciada y estas cifras llegan al 90% a las 20 semanas de tratamiento. La erradicación es más lenta que con peróxido de benzoílo, pero involucra la piel y otras áreas que son reservorios de *P. acnes*, y es una reducción sostenida en el tiempo. Aunque, a las 12 semanas postratamiento se encuentra recolonización en fosas nasales hasta en 10% de los pacientes estudiados <sup>(30,34,35)</sup>.

Por su parte, los retinoides tópicos, comedolíticos y anticomedogénicos por excelencia, usados en asociación o en combinación con antibióticos tópicos u orales reducen el desarrollo de cepas resistentes de *P. acnes*, pues permiten una acción sinérgica con un manejo más eficaz y rápido de las lesiones inflamatorias, que facilita la inhibición de factores quimiotácticos, la expresión del factor de transcripción AP-1,

la producción de citocinas y las funciones macrofágicas, además de permitir una mejor penetración de los agentes antimicrobianos <sup>(8,30,35)</sup>.

Basado en las observaciones de los trabajos de Coates *et al*, Tan publica una revisión en el año 2002 donde expone factores de riesgo para ser portador de cepas de *P. acnes* resistente a antibióticos. Cataloga como probable a los pacientes tratados con antibióticos por más de 24 semanas y que los han recibido de forma secuencial, que tengan poca respuesta clínica y recaídas a pesar de cumplir adecuadamente el tratamiento prescrito, que sean pacientes que cumplen tratamiento de forma irregular, que tienen familiares en su círculo que sean portadores de acné que estén recibiendo antibióticos como parte de su tratamiento, y que tengan controles de consulta dermatológica de forma frecuente durante períodos prolongados. Clasifica como posible a los pacientes manejados por atención primaria no especializada y caracteriza como poco probable a pacientes que no han sido previamente tratados, que tienen buena respuesta clínica a tratamiento y que no reciben antibióticos dentro de su plan terapéutico. De igual forma, expone las causas a considerar para una pobre respuesta a los antibióticos, tales como dosis y duración inadecuada, forma inapropiada de instruir al paciente de cómo usar el medicamento o de no asegurarse que el paciente comprendió la información expuesta, poca adherencia a tratamiento, alta tasa de excreción de sebo, foliculitis por otras bacterias (como Gram-negativos, estafilococos y *Malassezia*) y, evidentemente, la presencia de *P. acnes* resistente <sup>(48)</sup>.

De la misma manera, el autor expone algunas sugerencias para evitar la inducción o el mantenimiento de la resistencia de la bacteria en cuestión, como el uso de antibióticos si es estrictamente necesario, y si fuere el caso, indicarlo por períodos cortos, combinarlos con otros fármacos como el peróxido de benzoílo y mantener este último en los períodos de mantenimiento libre de antibiótico en conjunto con otros fármacos tales como retinoides, evitar el uso concomitante de antibióticos de familias diferentes en las formas orales y/o tópicos, y en caso tal de recaídas utilizar el mismo antibiótico con el que se trató al paciente previamente y que haya brindado resultados satisfactorios <sup>(48)</sup>.

Por consiguiente, cuando se sospecha resistencia bacteriana en un paciente en tratamiento se puede considerar <sup>(15,16,48,58,59)</sup>:

- Cambio de la vía de administración;
- Cambio a otro antibiótico de la misma clase o diferente;
- Cambio a una formulación combinada de un antibiótico con otro agente.

Teniendo en cuenta que la resistencia de *P. acnes* a clindamicina y eritromicina es más frecuente que a tetraciclinas, una posibilidad es cambiar la terapia tópica de cualquiera de estos antibióticos por tetraciclina oral. El cambio de tetraciclina a eritromicina o clindamicina no se recomienda, ya que en la mayoría de los países con detección de *P. acnes* resistentes se observó resistencia cruzada a estos antibióticos en el 50% o más de las cepas estudiadas <sup>(13,42)</sup>.

En conclusión, la resistencia bacteriana en el acné es un fenómeno en crecimiento. Al parecer en nuestros países este problema no tendría tanto alcance debido al uso de antibióticos orales por períodos más breves por razones económicas. La utilización de peróxido de benzoílo es común debido a su costo menor respecto de los antibióticos tópicos o los preparados combinados. Los recursos económicos inferiores de los países latinoamericanos al parecer desempeñaron un papel beneficioso luego del advenimiento de la resistencia bacteriana de *P. acnes* <sup>(20,21,53)</sup>.

Finalmente, con el advenimiento de la resistencia, también se han estudiado otras formas de tratamiento no antibiótico de *P. acnes* en el acné. Mayr-Kanhäuser *et al* realizan un estudio en Austria publicado en el año 2008 donde demuestran el beneficio de la octenidina hidrocloreuro combinada con 2-fenoxietanol, dos moléculas con propiedades antisépticas, en el tratamiento del acné inflamatorio leve a moderado. Fu *et al* realizan un estudio en China publicado en el año 2009, donde evidencian las propiedades antibacterianas de la esencia de aceite de ajo *in vitro* sobre *P. acnes*, y su mecanismo de acción a nivel molecular. Los autores demuestran que dicha esencia regula negativamente la expresión de la lipasa GehA de 33 kDa y la proteína de choque térmico PPA737 de 18 kDa, que han sido identificadas por Brüggerman *et al* como factores de virulencia de la bacteria. Han *et al* realizan en Corea del Sur un estudio publicado en el año 2010, donde investigan el

efecto que posee el veneno de abeja sobre *P. acnes* y sobre citoquinas inflamatorias (como IL-8 y FNT- $\alpha$ ). Los autores determinan que el veneno de abeja tiene efecto bacteriostático *per se* sobre *P. acnes* y además, que disminuye la síntesis *in vitro* de IL-8 y FNT- $\alpha$  por queratinocitos y monocitos. Nakatsuji *et al* realizan un estudio publicado en el año 2008 sobre la inmunoterapia derivada de formas inactivas de *P. acnes* en vacunas de aplicación intra-nasal en ratones. Los autores demuestran que el suero con anticuerpos anti-bacterianos atenuó la producción de IL-8 por los sebocitos sin afectar la supervivencia de las colonias bacterianas. Kim *et al* publica en el mismo año un comentario sobre la investigación previamente mencionada donde destaca el papel de la modulación de la respuesta inflamatoria en el acné y el rol que puede desempeñar la inmunoterapia específica en el control de la clínica de estos pacientes <sup>(61-66)</sup>.



## **Variables**

Variables dependientes:

- Reporte cualitativo de aislamiento de *P. acnes*
- Patrón de susceptibilidad antimicrobiana

Variables independientes:

- Edad
- Sexo
- Número de lesiones inflamatorias: previo y posterior al tratamiento
- Tiempo de diagnóstico del acné vulgar de tipo inflamatorio
- Tratamiento tópico empleado para el acné vulgar de tipo inflamatorio: eritromicina, clindamicina, peróxido de benzoílo, eritromicina y peróxido de benzoílo, clindamicina y peróxido de benzoílo

## **Objetivo general**

Evaluar la prevalencia y patrón de resistencia antimicrobiana de *P. acnes* a los antibióticos tópicos en pacientes con acné vulgar de tipo inflamatorio.

## **Objetivos específicos**

1. Caracterizar los hallazgos del acné vulgar inflamatorio según sexo y edad.
2. Conocer la frecuencia de *P. acnes* resistente en pacientes sin acné.
3. Relacionar el uso previo de antibiótico oral y/o tópico para el tratamiento de acné y la presencia de cepas resistentes de *P. acnes*.
4. Evaluar el patrón de resistencia del *P. acnes* a eritromicina y clindamicina tópica en los pacientes con acné vulgar de tipo inflamatorio, previo a tratamiento.
5. Evaluar la multirresistencia del *P. acnes* en los pacientes estudiados.
6. Determinar la aparición de resistencia del *P. acnes* a la terapia antimicrobiana utilizada a las 12 semanas de tratamiento y el efecto del peróxido de benzoílo en los patrones de resistencia.
7. Relacionar la respuesta clínica al tratamiento y los hallazgos de cepas de *P. acnes* resistentes en los pacientes estudiados.

## **Hipótesis**

Los pacientes con acné vulgar de tipo inflamatorio con *P. acnes* aislado en las lesiones cutáneas y que reciben terapia tópica antimicrobiana continua por 12 semanas, pueden presentar cepas resistentes a la misma.

## **Aspectos éticos**

El trabajo fue revisado y aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario de Caracas. A todos los pacientes que podían ser incluidos en el estudio se les explicó la investigación y a aquellos que aprobaron su participación, dejaron asentado por escrito su deseo con la firma (realizada por el paciente o por su representante legal) del consentimiento informado entregado por los autores.

La investigación contó con el financiamiento de Laboratorios Galderma Venezuela y de Laboratorios Glaxo-Stiefel Venezuela para los fármacos utilizados por los pacientes y para los exámenes bacteriológicos de las muestras tomadas. Ninguno de los autores ha tenido o tiene alguna relación de interés personal o comercial con los laboratorios que ofrecieron el financiamiento para esta investigación. De igual forma, los autores no han pretendido ni pretenden percibir compensación económica alguna de forma directa o indirecta producto de los resultados de este estudio.

## **MÉTODOS**

### **Tipo de estudio**

Se realizó una investigación clínica, prospectiva, de diseño longitudinal, muestra aleatoria sistematizada seleccionada y comparativa, aplicando un protocolo de intervención terapéutica de tipo abierto.

### **Población y muestra**

De una población inicial de 130 pacientes con acné que acudieron a la consulta de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas entre enero y octubre de 2009, se obtuvo una muestra de 71 pacientes a quienes se les tomaron hisopado cutáneo facial, constituida por dos grupos: 60 pacientes con diagnóstico de acné vulgar de tipo inflamatorio y un grupo control de 11 pacientes sin acné, una vez aplicados los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de acné inflamatorio de leve a moderado, según la clasificación propuesta por Plewig y Kligman.
- Pacientes entre 12 y 24 años de edad.
- Pacientes de ambos sexos.
- Asentamiento por escrito (del paciente o de su representante) a través del consentimiento informado, de su deseo de participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Uso de fármacos que puedan inducir erupciones acneiformes (esteroides tópicos o sistémicos, isoniazida, vitaminas del complejo B, yoduros, bromuros, ciclosporina, propiltiouracilo, anticonvulsivantes, litio, u otros) en los últimos 90 días previos al inicio del estudio.
- Uso de anticonceptivos orales ó parenterales.
- Tratamiento con inmunomoduladores tópicos o sistémicos 60 días previos al inicio del estudio.
- Embarazo o lactancia.

- Uso de otros fármacos en protocolo de investigación al momento de inicio del estudio.
- Alteración de la función mental que pueda interferir con el estudio.
- Uso de terapia antimicrobiana por cualquier otro proceso infeccioso 45 días previos al inicio del estudio.
- Acné inflamatorio severo que requiera tratamiento con isotretinoína oral.
- Presencia de otras dermatosis cuyo tratamiento pueda interferir con el estudio.

### **Procedimientos**

A cada paciente se le informó respecto al estudio a realizar (Anexo 1) y se le solicitó el consentimiento informado por escrito (Anexo 2). Posteriormente, se les llenó una ficha clínica de registro elaborada por los autores (Anexo 3) y se les indicó un limpiador facial sin efecto antibacteriano (Laboratorios Glaxo-Stiefel, Venezuela) durante 15 días.

Se tomó muestra de piel con la técnica modificada del hisopado cutáneo facial descrita por Keyworth *et al* <sup>(67)</sup>, las cuales se transportaron en medio de cultivo especial a la Unidad de Bacteriología del Laboratorio de Referencia (Laboratorio Principal – Policlínica Metropolitana, Caracas). Las cepas se incubaron en anaerobiosis durante 72 a 96 horas, y se identificaron por el método Rapid ID32A (Biomérieux – Francia). La susceptibilidad antimicrobiana se determinó por el método E-test (AB Biodisk – Suecia) para los siguientes antimicrobianos: eritromicina y clindamicina.

De los 60 pacientes estudiados, se formaron 5 grupos equitativos que recibieron tratamiento tópico con eritromicina gel 4% (Laboratorios Galderma, Venezuela), clindamicina gel 1% (Laboratorios Glaxo-Stiefel, Venezuela), peróxido de benzoílo gel acuoso 2,5% (Laboratorios Galderma, Venezuela), y por último dos grupos de eritromicina o clindamicina asociada con peróxido de benzoílo en las mismas concentraciones previamente mencionadas. Cada tratamiento fue aplicado diariamente en las noches en las áreas afectadas de la cara durante un período de 12 semanas. Luego de este tratamiento, los pacientes se reevaluaron clínicamente y

se les tomó nuevamente muestra de las lesiones con la misma técnica descrita para un nuevo cultivo bacteriano.

### **Tratamiento estadístico adecuado**

En virtud de las características de la muestra, se calcularon la media y la desviación estándar de las variables continuas; y las frecuencias y sus porcentajes de las variables nominales. Los contrastes para evidenciar cambio antes y después según el tipo de tratamiento se basaron en la prueba McNemar tanto para el patrón de sensibilidad como para el patrón de resistencia. En el caso de la mejoría clínica, en cuanto a los cambios en el número de lesiones antes y después del tratamiento se aplicó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney; por último, para evidenciar las diferencias del número de lesiones entre grupos se aplicó la prueba no paramétrica H de Kruskal-Wallis. Se consideró un valor significativo si  $p < 0,05$ .

Los datos se analizaron con el programa informático JMP-SAS versión 8.

## RESULTADOS

De los 1233 pacientes que acudieron por primera vez a la consulta del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas desde Enero a Diciembre de 2009; 130 (10,5%) consultaron por clínica de acné. De estos pacientes, una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión, 60 pacientes calificaron para ingresar al estudio, asignándose aleatoriamente en 5 grupos de similar número de pacientes para cada esquema terapéutico propuesto. De esta muestra inicial, 4 pacientes no culminaron el mismo (1 por incumplimiento de tratamiento, 3 por abandonar el estudio) y finalizaron la investigación 56 pacientes con acné inflamatorio, de los cuales, 34 (61%) fueron masculinos y 22 (39%) fueron femeninos.

Al analizar las características demográficas, en cuanto a la edad, se obtuvo una media de  $18,2 \pm 2,5$  años, sin diferencias en relación al sexo. En cuanto a la distribución por grupo de edades, la mayor frecuencia se observó entre los 17 y 19 años para ambos sexos, con una tendencia similar en las proporciones entre hombres y mujeres para cada subgrupo etáreo (Tabla 1 / Gráfico 1).

Al evaluar la presencia de *Propionibacterium acnes* en la población sana, en 9 de 11 pacientes (81,81%) el aislamiento de esta bacteria resultó positivo. De estos 9 pacientes, 2 (22,22%) tenían cepas de *P. acnes* resistente: 1 paciente (11,11%) resistencia única a eritromicina y el otro (11,11%) resistencia combinada tanto a eritromicina como a clindamicina. (Tabla 2).

Continuando el análisis del patrón de resistencia de *P. acnes*, en relación con el tipo de tratamiento previo empleado para el acné y la condición bacteriológica al momento de iniciar el estudio, en 17 (30,35%) pacientes del total de la muestra, se documentó el uso de antimicrobianos orales y/o tópicos; de éstos, 5 (29,41%) tuvieron bacterias resistentes en el cultivo inicial. En los 33 pacientes restantes se registró el uso de fórmulas cosmeceúticas o de venta libre sin prescripción dermatológica. (Tabla 3).

Analizando el patrón de resistencia a eritromicina y clindamicina en pacientes con acné inflamatorio previo al inicio del tratamiento; se observó la presencia de *P. acnes* en 50 pacientes (89,29%). De éstos, 1 (2%) resistente a eritromicina, 4 (8%)

resistentes a clindamicina, y 3 (6%) tenían resistencia combinada a ambos antibióticos (Tabla 4).

Con respecto a la resistencia de *P. acnes* posterior a cumplir el tratamiento establecido para cada grupo terapéutico; en el patrón de sensibilidad a eritromicina, hubo incremento de cepas resistentes y disminución de cepas sensibles con el uso de la misma. Con clindamicina, se incrementó el número de cepas resistentes. No hubo variación en el grupo tratado con peróxido de benzoílo. Al asociar eritromicina con peróxido de benzoílo (E+PB), aumentó el número de cepas resistentes, contrario a lo observado en el grupo de clindamicina con peróxido de benzoílo (C+PB), donde se obtuvo un incremento en las cepas sensibles sin cambios en las cepas resistentes. (Tabla 5).

Cuando se analiza el total de pacientes y el patrón de sensibilidad a eritromicina en los cultivos de *P. acnes* antes y después del tratamiento, se evidenció disminución de cepas sensibles e incremento de cepas resistentes. (Tabla 6 y Gráfico 2).

Al estudiar el patrón de sensibilidad de *P. acnes* a clindamicina posterior al tratamiento indicado, en el grupo tratado con eritromicina se observó un paciente con cepa resistente. En los que recibieron clindamicina como monoterapia o peróxido de benzoílo, no hubo cambios. Con E+PB, se incrementó el número de cepas resistentes y con C+PB, se evidenció aumento de cepas sensibles y desaparición de cepas resistentes. (Tabla 7).

Al evaluar el total de pacientes y el patrón de sensibilidad de *P. acnes* a clindamicina antes y después del tratamiento, se observa reducción de pacientes con cepas sensibles, sin variación en las cepas resistentes (Tabla 8 y Gráfico 3).

En general, posterior a la terapia tópica antimicrobiana, se redujo el aislamiento de *P. acnes* de 89,29% a 78,57%. En los cultivos positivos, se demostró descenso en la sensibilidad de 84% a 77,27% con incremento de la resistencia a los antibióticos empleados de 16,0% a 22,73% (Tabla 9. Gráficos 4 y 5).

Para todos los grupos de tratamiento, se observó mejoría clínica demostrada por la reducción del número de lesiones (comedones, pápulas y pústulas) (Tablas 10, 11 y 12).



## DISCUSIÓN

Hoy en día el acné vulgar es el problema dermatológico más frecuente en adolescentes. Sin duda alguna la incidencia del acné es elevada, se ha estimado que al menos un 80% de la población mundial presentará algún grado de acné en una edad comprendida entre los 10 a 30 años <sup>(3,26)</sup>.

La resistencia bacteriana consiste en una respuesta deficiente en el tratamiento del acné frente al uso de antibióticos, como consecuencia de la presencia de cepas resistentes de *Propionibacterium acnes* en las unidades pilosebáceas. Desde los primeros reportes hechos en 1979, la resistencia bacteriana ha sido considerada un problema que en la actualidad tiene carácter global y es una causa importante de fracaso terapéutico en el tratamiento de pacientes con acné. No obstante, no se han encontrado publicaciones nacionales al respecto <sup>(6,11,17,18,81)</sup>.

Al estudiar la casuística de la muestra evaluada, la frecuencia de acné como primera causa de consulta en nuestra institución fue de 10,5%. Al comparar este valor con la literatura, es bastante variable según la fecha del estudio y la población estudiada. Nuestra frecuencia es superior a los valores obtenidos en el primer trabajo epidemiológico de acné publicado por Fox *et al* (7,4% para caucásicos y 4,6% para afrodescendientes) en EUA en 1908. No obstante, es inferior a lo señalado por Cunliffe *et al* (15%) en el Reino Unido. Sin embargo, Gómez *et al* reportan en México que el 10,6% de las consultas por primera vez correspondían a acné; muy similar a lo obtenido en nuestra población. Es fundamental resaltar con estos hallazgos la importancia de la epidemiología local y regional en el estudio de esta dermatosis <sup>(26,68-70)</sup>.

En el grupo de sujetos estudiados en este trabajo, la edad promedio de consulta fue de 18,2 años, pero considerando que 50% de los pacientes referían más de 24 meses de evolución, se puede decir que la edad de aparición de la sintomatología fue antes de los 16 años, siendo similar a lo encontrado en Latinoamérica por Sánchez-Muñoz *et al* y a lo reportado en Europa por Belilovsky *et al*. Así mismo, Sánchez-Muñoz *et al* y Belilovsky *et al* publican que el 78% y 44% respectivamente, de los pacientes que habían tenido lesiones previas, no habían consultado por esta causa, por lo tanto no habían sido diagnosticados ni tratados

para esta dermatosis, por lo que se justifica la amplia brecha entre el tiempo de aparición de las lesiones y la edad del diagnóstico en sus respectivos estudios <sup>(70-73)</sup>.

Nuestros resultados revelan que de la muestra estudiada, 61% de los pacientes corresponden al sexo masculino, proporción mayor a lo encontrado en varios países europeos (25 – 50%) y de Latinoamérica (25 – 37%). No obstante, en un trabajo realizado en México por González *et al* reportan un 68% de pacientes del sexo masculino, similar a lo obtenido en nuestra muestra. En cuanto a la distribución por grupo de edades, la mayor frecuencia de acné se observó entre los 17 y 19 años de edad, sin diferencia estadística significativa entre hombres y mujeres, lo cual se asemeja a lo encontrado por diversos autores, pero que difieren de los hallazgos de Cunliffe *et al* y Poli *et al*, quienes expresan que en pacientes de 19 años o menos predomina el sexo masculino y en pacientes con 20 años o más predomina el sexo femenino <sup>(3,26,72,73,74-76)</sup>.

La presencia de *P. acnes* en 81,81% de los sujetos sanos se aproxima a los hallazgos de otros autores que incluso han logrado su aislamiento en el 100% de los individuos estudiados y por eso concluyen que esta bacteria forma parte de la flora normal de la piel. Sin embargo; también se ha reportado previamente que hasta el 60% de las unidades pilosebáceas del cuerpo pueden estar libres de la colonización por la misma. El porcentaje de aislamiento de *P. acnes* resistente en pacientes sanos en nuestro caso fue de 22,22%; este valor tiene un rango en la literatura revisada sumamente variable, y se ha atribuido por algunos autores al contacto con pacientes que sean portadores de este tipo de cepas (como familiares de pacientes con acné y el personal de salud que evalúa a estos pacientes). Ross *et al* publican un estudio de pacientes con acné y la presencia de *P. acnes* resistente en contactos sin acné de pacientes con esta dermatosis en varios países de Europa, con valores entre 41% y 86%. Además, reportan la presencia de bacterias resistentes en 64% de los dermatólogos de los centros donde este estudio fue llevado a cabo, comparado con 27 médicos de los mismos centros, pero en otras áreas de consulta, donde la resistencia de *P. acnes* fue nula <sup>(6,11,18,29,75,80)</sup>.

Como ya ha sido documentado en la literatura, la frecuencia de aislamiento y el número de colonias de *P. acnes* es mayor en los pacientes con acné que en los

pacientes sin esta patología. En nuestro caso fue de 89,29%, comparado a lo observado en otros países de Latinoamérica (65,5 – 92%). En otros países como EUA, lograron aislar la bacteria hasta en 97% de los pacientes con acné. En pacientes de varios países de Europa, se ha obtenido una tasa de aislamiento de *P. acnes* entre 66,67% y 98% <sup>(17,18,21,30,74,75,80,83)</sup>.

Una de las limitaciones más importantes en el análisis de la literatura para nuestra investigación es la falta de uniformidad en los criterios de evaluación tanto clínicos como de resistencia bacteriana en el acné. Una publicación de Simonart *et al* en 2005 que realiza un meta-análisis de ensayos clínicos publicados en la lengua inglesa entre los años 1966 y 2003 sobre el uso tópico de clindamicina y eritromicina en acné, identifica variables que no se encuentran presentes o no se estudian uniformemente en todos los estudios revisados, tales como el tamaño de la muestra, el conteo clínico de las lesiones, el tipo de escala de severidad utilizado, la apreciación subjetiva tanto del médico tratante como del paciente, y el tiempo de intervención terapéutica utilizado en cada trabajo. De igual manera, al analizar los patrones de resistencia bacteriana de *P. acnes* en las publicaciones de referencia para nuestro estudio, los resultados sobre resistencia individual, resistencia combinada y resistencia total no se encuentran detallados en todos los artículos revisados; como tampoco la evaluación bacteriológica previa y posterior a la intervención terapéutica, el tipo de fármacos previamente utilizados y su tiempo de empleo <sup>(40)</sup>.

Los primeros reportes en la literatura de *P. acnes* resistente a antibióticos en piel de pacientes con acné fue en EUA por Crawford *et al* en 1979 con una frecuencia total de 24,39%. En nuestra investigación, se observó una frecuencia de 16% en total. En otros países, los hallazgos son, por demás, bastante disímiles entre sí e incluso fluctuantes en el tiempo. Kurokawa *et al* reportan en Japón una tasa de resistencia de *P. acnes* de 6%. En Europa, Coates *et al* publican un estudio de seguimiento durante 10 años del comportamiento de *P. acnes*, observando una frecuencia de 55,5% en el año 2000. Ross *et al* reportan en otro estudio en países europeos un promedio de resistencia de 82,79% en pacientes con acné. En otro estudio realizado en varios países de Europa, publicado por Oprica *et al*, se encontró

un promedio de 29% en el índice de resistencia; sin embargo, en ese estudio las cepas de *P. acnes* no sólo provenían de pacientes con acné sino de otro tipo de infecciones locales y sistémicas. Para Latinoamérica, Gübelin *et al* reportan en Chile una tasa de 7,5%, y González *et al* en México un 75,52% de resistencia (17,18,20,41,75,81,82).

En cuanto a la resistencia antimicrobiana de las cepas de *P. acnes* a la eritromicina; la resistencia total en nuestro estudio fue de 8% (2% de resistencia única y 6% de resistencia combinada). Estos valores divergen a los obtenidos en Japón (4% de resistencia combinada), Francia (56,8% resistencia única y 75,1% resistencia total), Reino Unido (44% resistencia combinada y 47 – 94,4% resistencia total) Turquía (12,5% de resistencia total) y Suecia (3,8% de resistencia combinada y resistencia total en 6,3%, sin detectar resistencia única), mientras que en Latinoamérica demuestran resistencia total con un amplio rango entre 3,8 y 80,7%. Por su parte, en EUA reportan 19,04% de cepas con resistencia combinada y 44% de resistencia total. Ross *et al* reúnen 73 cepas de pacientes provenientes de Australia, Japón, EUA, Reino Unido, Alemania y Francia, obteniendo una resistencia total de 80,82% (20,22,23,29,41,51,74,75,82-85).

De igual forma, al determinar el patrón de resistencia de *P. acnes* a la clindamicina, en nuestro estudio fue de 14% (8% resistencia única y 6% resistencia combinada). Al revisar los estudios previamente mencionados, vemos que también son valores superiores a los obtenidos en Japón, que demuestran resistencia combinada de 4%, en Suecia (resistencia única de 2,5%, resistencia combinada de 3,8% y resistencia total en 6,3%); y en Turquía (resistencia total de 10%). De la misma manera, nuestros resultados fueron inferiores a lo observado en EUA que detectan resistencia única en 27,27% de los pacientes, sin embargo, en otro estudio del mismo país se reporta un considerable valor de resistencia combinada (data no especificada en el estudio). Para Latinoamérica, en España reportan resistencia total en 81,8%, en Costa Rica de 23%, en México de 36% y en Chile de sólo 1,9%. Ross *et al* demuestran resistencia total en 71,23% de 73 cepas de pacientes provenientes de Australia, Japón, EUA, Reino Unido, Alemania y Francia. En dos estudios en Reino Unido, demuestran una resistencia total entre 41 y 90,3% (con 44% de

resistencia combinada para el segundo valor mencionado). En los estudios franceses no se estudió la resistencia a clindamicina. Conociéndose que existen cepas con diversos genotipos y patrones de susceptibilidad antimicrobiana, la inferencia que las mutaciones que confieren resistencia a eritromicina lo harán también a clindamicina, puede conllevar a sesgos importantes desde el punto de vista científico (11,18,20,22,23,29,30,41,51,74,75,82-85).

El uso previo de antibióticos en nuestros pacientes fue de 30,35% (17 de 56 pacientes), y su relación con la presencia de *P. acnes* resistente se demostró en 5 de 17 pacientes (29,41%). Tan *et al* reportan que en pacientes que no habían recibido antibióticos para acné, no hubo hallazgo de cepas resistentes. Sin embargo; en pacientes con cursos cortos de antibioticoterapia (6 a 18 semanas) hubo 6,25% de cepas resistentes y con cursos más prolongados de tratamiento (más de 18 semanas) en 21,6%. Coates *et al* reportan la correlación entre el uso previo de antibióticos y la presencia de cepas resistentes en 88,57% de los pacientes estudiados, independientemente del tiempo de administración del fármaco. De igual forma, Kurokawa *et al* mencionan la relación entre el uso previo de antibióticos y la presencia de bacterias resistentes en 33,33% de los casos. Desafortunadamente, en nuestra muestra no se pudo precisar el tiempo de duración del tratamiento previo con antibióticos para hacer comparaciones específicas y de mayor valor estadístico, pero se pudo determinar que en 5 de 50 pacientes (10%) con cultivos positivos de *P. acnes*, el uso previo de antibióticos tuvo relación estadísticamente significativa con la presencia de bacterias resistentes en estos pacientes. González *et al* exponen en un grupo de pacientes con más de 3 meses sin usar antibióticos para acné una distribución de resistencia similar a pacientes que nunca habían recibido este tipo de tratamiento, sin embargo, los índices de resistencia para el primer grupo (44,4% clindamicina y 59,2% eritromicina) fueron mucho mayores que para el segundo (27,2% clindamicina y 31,8% eritromicina). Galvañ *et al* observan que el 97,3% de los pacientes que habían usado eritromicina tópica se detectaba 80,7% de resistencia a dicho antibiótico. Llama la atención que en este estudio, el uso de clindamicina tópica fue sólo en 20,4% de los casos reportándose 81,8% de pacientes con cepas resistentes a la misma. En Francia en el año 2001 obtienen 52,5% de resistencia a la

eritromicina, y de éstos, 62% refieren el uso de este antibiótico tópico. Por otra parte, en otro estudio francés del año 2010, observan cepas resistentes en 75,1% de los pacientes, de los cuales 35,9% refieren el uso de eritromicina tópica <sup>(41,52,74,75,82-85)</sup>.

Al correlacionar la respuesta clínica al tratamiento y los hallazgos de cepas de *P. acnes* resistentes, a pesar de los valores de resistencia obtenidos, nuestros pacientes tuvieron mejoría clínica estadísticamente significativa de las lesiones inflamatorias y no inflamatorias al culminar el período de tratamiento para todos los esquemas terapéuticos utilizados. La tasa de aislamientos obtenidos en nuestra muestra se redujo de 89,29% a 78,57%, sin que esto fuera estadísticamente significativo. Si bien hay estudios donde se establece la correlación entre la disminución de las colonias bacterianas viables y la mejoría clínica del acné, esto no se ha demostrado de forma sistemática en todos los estudios analizados <sup>(12,16,19,45,48,49,54)</sup>.

## Conclusiones

1. La edad promedio del paciente con acné vulgar inflamatorio fue de 18 años con predominio del sexo masculino.
2. En los pacientes sin acné se aisló *Propionibacterium acnes* en 81% de los casos, con una tasa de resistencia antimicrobiana total de 22%.
3. Un tercio de los pacientes que previo al estudio recibieron antimicrobianos orales y/o tópicos, resultaron portadores de cepas de *P. acnes* resistente.
4. En los pacientes con acné previo al tratamiento, *P. acnes* se cultivó en 89%, con una tasa de resistencia antimicrobiana total de 16%.
5. La resistencia de *P. acnes* a eritromicina aumentó posterior al tratamiento. Con el peróxido de benzoílo como monoterapia se mantuvo estable y en asociación con clindamicina disminuyó.
6. Todos los pacientes presentaron mejoría clínica respecto a su condición basal, independientemente de los hallazgos bacteriológicos.

## Recomendaciones

- Realizar estudios similares con mayor número de pacientes.
- Establecer un período de observación y control posterior a la suspensión del tratamiento antimicrobiano, para verificar la respuesta clínica y el comportamiento de los índices de resistencia de *Propionibacterium acnes* en el tiempo.
- Investigar en nuestra población el efecto de los retinoides tópicos para disminuir o evitar la aparición de cepas resistentes.
- Realizar cultivos en aquellos casos de poca respuesta terapéutica o recaídas frecuentes, para determinar la epidemiología y el comportamiento a mediano y largo plazo de *P. acnes*, y su relación con el curso clínico.
- Evitar el uso de antibioticoterapia tópica por más de 12 semanas para no inducir aumento en la resistencia, ya que se desconoce el comportamiento con cursos más largos de antibioticoterapia en nuestra población.

## **AGRADECIMIENTOS**

Al equipo de trabajo de Laboratorios Galderma y Glaxo-Stiefel cuyo apoyo fue pilar fundamental para la ejecución de nuestro proyecto.

Al Dr. Francisco González y la Dra. Ana María Sáenz, por su paciencia, su perseverancia en la excelencia y su compañía hasta la culminación de nuestro trabajo.

Al personal del laboratorio de la Policlínica Metropolitana, por su valiosa colaboración.

A todos los pacientes que participaron en nuestro estudio.

A todas las personas que con sus aportes nos permitieron finalizar esta investigación.



## REFERENCIAS

1. Strauss J, Krowchuk D, Leyden J, Lucky A, Shalita A, Siegfried E, *et al.* Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 651 – 63.
2. Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G. Pathophysiology of acne. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5: 316 – 323.
3. Rzany B, Kahl C. Epidemiology of acne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 8 – 9.
4. Toyoda M, Morohashi M. Pathogenesis of acne. *Med Electron Microsc* 2001; 34: 29 – 40.
5. Piquero J, Herane M, Naccha E, Molina M. Fisiopatología y patogenia. En, Kaminsky A. Acné. Un enfoque global. Colegio Ibero-Latinoamericano de Dermatología (CILAD) Buenos Aires, Argentina 2007. pp. 13 – 35.
6. Bojar R, Holland K. Acne and Propionibacterium acnes. *Clin Dermatol* 2004; 22: 375 – 379.
7. Perry A, Lambert P. Propionibacterium acnes. *Lett Appl Dermatol* 2006; 42: 185 – 188.
8. Cunliffe W, Gollnick H. Microbiología del acné. En: Acné: diagnóstico y tratamiento. Fascículo 1. Martin Dunitz Londres 2001. pp. 29 – 38.
9. Handa S. Propionibacterium infections. 2006. Available from: URL: <http://www.emedicine.com/med/topic1917.htm>.
10. Leyden J. The evolving role of Propionibacterium acnes in acne. *Semin Cutan Med Surg* 2001; 20: 139 – 143.
11. Higaki S, Kitagawa T, Kagoura M *et al.* Correlation between Propionibacterium acnes biotypes, lipase activity and rash degree in acne patients. *J Dermatol* 2000; 27: 519 – 522.
12. Eady E, Cove J, Holland K, Erythromycin-resistant propionibacteria in antibiotic-related acne patients: association with therapeutic failure. *Br J Dermatol* 1989; 121: 51 – 7.
13. Ochsendorf F. Systemic antibiotic therapy of acne vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4: 828 – 841.

14. Yamakawa T, Mitsuyama J, Hagashi. In vitro and in vivo antibacterial activity of T-3912, a novel non-fluorinated topical quinolone. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49: 455 – 65.
15. Simpson N. Antibiotics for acne: time for a rethink. *Br J Dermatol* 2001; 144: 225 – 28.
16. Espersen F. Resistance to antibiotics used in dermatological practice. *Br J Dermatol* 1998; 139: 4 – 8.
17. Oprica C, Nord E. European surveillance study on the antibiotic susceptibility of *Propionibacterium acnes*. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11: 204 – 213.
18. Ross J, Snelling A, Carnegie E, Coates P, Cunliffe W, Bettoli V, *et al.* Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol* 2003; 148: 467 – 478.
19. Warner G, Plosker G. Clindamycin/Benzoyl peroxide gel. A review of its use in the management of acne. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 349 – 360.
20. Gubelin W, Martínez M, Molina M, Zapata S, Valenzuela M. Antimicrobial susceptibility of strains of *Propionibacterium acnes* isolated from inflammatory acne. *Rev Latinoam Microbiol* 2006; 48: pp. 14 – 16.
21. Rodríguez E, Mora J, Prendas O. Acne vulgaris: bacterias aisladas y su susceptibilidad a los antibióticos. *Rev Costarric Cienc Med* 1989; 10: 23 – 30 [abstract].
22. Mills O, Thornsberry C, Cardin C, Smiles K, Leyden J. Bacterial resistance and therapeutic outcome following three months of topical acne therapy with 2% erythromycin gel versus its vehicle. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 260 – 265.
23. Ozolins M, Eady E, Avery A, Cunliffe W, Wan A, O'Neill C, *et al.* Comparison of five antimicrobial regimens for treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 2188 – 2195.
24. Zaenglein A, Thiboutot D. Acné vulgar. En, Bologna J, Jorizzo J, Rapini R, Horn T, Mascaró J, Mancini A, *et al.* Dermatología. Elsevier Madrid, España 2004. pp. 531 – 544.
25. Herane M, Kaminsky A. Definición, historia, epidemiología, genética. En, Kaminsky A. Acné. Un enfoque global. Colegio Ibero-Latinoamericano de Dermatología (CILAD) Buenos Aires, Argentina 2007. pp. 3 – 11.

26. Gómez M, Vidaurri L. Importancia epidemiológica del acné. Resultados preliminares de un estudio epidemiológico de las principales dermatosis. *Rev Mex Dermatol* 2003; 47: 95 – 97.
27. Chen W, Yang C, Liao C, Hung C, Tsai S, Chen K, *et al.* Expression of ex-determining genes in human sebaceous glands and their possible role in the pathogenesis of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; 20: 846 – 852.
28. Marples R, Kligman A. Methods for evaluating topical antibacterial agents on human skin. *Antimicrob Ag Chemother* 1974; 5: 323 – 329.
29. Ergin Ç, Ergin Ş, Kaleli İ, Kaçar N, Şengül M, Erdoğan B. Nasal antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* carriage in acne vulgaris patients in Turkey. *J Dermatol* 2006; 33: 899 – 901.
30. Eady E, Ross J, Cove J *et al.* Macrolide-lincosamide-streptogramin B (MLS) resistance in cutaneous propionibacteria: definition of phenotypes. *J Antimicrob Chemother* 1989; 23: 493 – 502.
31. Johnson J, Cummins C. Cell wall composition and deoxyribonucleic acid similarities among anaerobic coryneforms, classical propionibacteria, and strains of *Arachnia propionica*. *J Bacteriol* 1972; 109: 1047 – 1066.
32. Burkhart CN, Burkhart CG. Microbiology's principle of biofilms as a major factor in the pathogenesis of acne vulgaris. *Int J Dermatol* 2003; 42: 925 – 927.
33. Coates P, Adams C, Cunliffe W *et al.* Does oral isotretinoin prevent *Propionibacterium acnes* resistance? *Dermatology* 1997; 195: 4 – 9.
34. Coates P, Vyakrman S, Ravenscroft J, Stables G, Cunliffe W, Leyden J, *et al.* Efficacy of oral isotretinoin in the control of skin and nasal colonization by antibiotic-resistant propionibacteria in patients with acne. *Br J Dermatol* 2005; 153: 1126 – 1136.
35. Vowels B, Yang S, Leyden J. Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of *Propionibacterium acnes*: implications for chronic inflammation acne. *Infect Immun* 1995; 63: 3158 – 3165.
36. Jugeau S, Tenaud I, Knol A, Jarrouse V, Quereux G, Khammari A, *et al.* Induction of toll-like receptors by *Propionibacterium acnes*. *Br J Dermatol* 2005; 153: 1105 – 1113.
37. Heymann W. Toll-like receptors in acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 691 – 692.

38. Ramos M, Constantini. Clasificación, formas clínicas y variantes. En, Kaminsky A. Acné. Un enfoque global. Colegio Ibero-Latinoamericano de Dermatología (CILAD) Buenos Aires, Argentina 2007. pp. 47 – 56.
39. Witkowski J, Parish L. The assesment of acne: an evaluation of grading and lesion counting in the measurement of acne. *Clin Dermatol* 2004; 22: 394 – 397.
40. Simonart T, Dramaix M. Treatment of acne with topical antibiotics: lesson from clinical studies *Br J Dermatol* 2005; 153: 395 – 403.
41. Coates P, Vyakrnam S, Eady E, Jones C, Cove J, Cunliffe W. Prevalence of antibiotic-resistant propionibacteria on the skin of acne patients: 10-year surveillance data and snapshot distribution study. *Br J Dermatol* 2002; 146: 840 – 848.
42. Kunynetz R. Systemic antibiotic therapy for acne: a review. *Skin Ther Letter* 2002; 5: 3 – 7.
43. Barrigón S, Montañés P, Lorenzo P. Tetraciclinas y cloranfenicol, macrólidos y otros antibióticos. En, Velasco A, Lorenzo P, Serrano J, Andrés-Trelles F. Velázquez. Farmacología. McGraw-Hill Interamericana. 16ª edición. Madrid 1996. pp. 976 – 997.
44. Fulton J, Pablo G. Topical antibacterial therapy for acne – study of the family of erythromycins. *Arch Dermatol* 1974; 110: 83 – 86.
45. Eady E, Farmery M, Ross J, *et al.* Effects of benzoyl peroxide and erythromycin alone and in combination against antibiotic-sensitive and – resistant skin bacteria from acne patients. *Br J Dermatol* 1994; 131: 331 – 336.
46. Stoughton B, Resh W. Topical clindamycin in the control of acne vulgaris. *Cutis* 1976; 17: 551 – 554.
47. Warner G, Plosker G. Clindamycin/Benzoyl peroxide gel. A review of its use in the management of acne. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 349 – 360.
48. Tan J. Clindoxyl® gel for the treatment of acne vulgaris. *Skin Ther Letter* 2002; 5: 1 – 2.
49. Lookingbill D, Chalker D, Lindholm J *et al.* Treatment of acne with a combination clindamycin/benzyl peroxide gel compared with clindamycin gel, benzoyl peroxide gel and vehicle gel: combined results of two double-blind investigations. *J Am Acad Dermatol*; 1997; 37: 590 – 595.
50. Cunliffe W. Evolution of a strategy for the treatment of acne. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 591 – 599.

51. Ross J, Snelling A, Eady E, Cove J, Cunliffe W, Leyden J, *et al.* Phenotypic and genotypic characterization of antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients attending dermatology clinics in Europe, the U.S.A., Japan and Australia. *Br J Dermatol* 2001; 144: 339 – 346.
52. Tan H, Goh C, Yeo M, Tan M. Antibiotic sensitivity of *Propionibacterium acnes* isolates from patients with acne vulgaris in a tertiary dermatological referral centre in Singapore. *Ann Acad Med Singapore* 2001; 30: 22 – 25 [abstract].
53. Leyden J. Current issues in antimicrobial therapy for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15 (Suppl 3): 51 – 55.
54. Leyden J, Kaidbey K, Levy S. The combination formulation of clindamycin 1% plus benzoyl peroxide 5% versus 3 different formulations of topical clindamycin alone in the reduction of *Propionibacterium acnes*: an in vivo comparative study. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 263 – 266.
55. Strauss J, Stranieri A. Acne treatment with topical erythromycin and zinc: effect on *Propionibacterium acnes* and free fatty acid composition. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 86 – 89.
56. Schachner L, Pestana A, Kittles C. A clinical trial comparing the safety and efficacy of a topical erythromycin-zinc formulation with a topical clindamycin formulation. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 489 – 495.
57. Schachner L, Eaglstein W, Kittles C, Mertz P. Topical erythromycin and zinc therapy for acne. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 253 – 260.
58. Eady E, Cove J, Layton A. Is antibiotic resistance in cutaneous *Propionibacteria* clinically relevant? *Am J Clin Dermatol* 2003; 12: 813 – 831.
59. Nord C, Oprica C. Antibiotic resistance in *Propionibacterium acnes*. Microbiological and clinical aspects. *Anaerobe* 2006; 12: 207 – 210.
60. Margolis D, Bowe W, Hoffstad O, Berlin J. Antibiotic treatment of acne may be associated with upper respiratory tract infections. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1132 – 1136.
61. Mayr-Kanhäuser S, Kränke B, Aberer W. Efficacy of octenidine dihydrochloride and 2-phenoxyethanol in the topical treatment of inflammatory acne. *Acta Dermatoven* 2008; 17: 139 – 143.
62. Fu Y, Chen L, Zu Y, Liu Z, Liu X, Liu Y, *et al.* The antibacterial activity of clove essential oil against *Propionibacterium acnes* and its mechanism of action. *Arch Dermatol* 2009; 145: 86 – 88 [correspondence].

63. Brüggerman H, Henne A, Hoster F, Liesegang H, Wiezer A, Strittmatter A, et al. The complete genome sequence of *Propionibacterium acnes*, a commensal of human skin. *Science* 2004; 305: 671 – 673.
64. Han S, Lee K, Yeo J, Baek H, Park K. Antibacterial and anti-inflammatory effects of honeybee (*Apis mellifera*) venom against acne-inducing bacteria. *J Med Plant Res* 2010; 4; 459 – 464.
65. Nakajitsu T, Liu Y, Huang C, Gallo R, Huang C. Antibodies elicited by inactivated *Propionibacterium acnes*-based vaccines exert protective immunity and attenuate the IL-8 production in human sebocytes: relevance to therapy for acne vulgaris. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2451 – 2457.
66. Kim J. Acne vaccines: therapeutic option for the treatment of acne vulgaris? *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2353 – 2354.
67. Keyworth N, Millar M, Holland K. Swab-wash method for quantitation of cutaneous microflora. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 941 – 943.
68. Taylor S, Cook-Bolden F, Rahman Z, Strachan D. Acne vulgaris in skin of color. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: S98 – S106.
69. Cunliffe W, Gollnick H. Introducción. En: *Acné: diagnóstico y tratamiento. Fascículo 1*. Martin Dunitz Londres 2001. p. 1.
70. Sánchez-Muñoz R, Cuervo J, Contador M, Lozano L, León M, Parra I. Acné vulgar en adolescentes. Foro pediátrico. Sociedad de Pediatría de Atención Primaria de Extremadura, España. 2007; 4: 11 – 14.
71. De Belilovsky C, Lehuède F, Laforest N, Berger R. The acne of current adolescents in France: CREDOC survey May 2007. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60 (Suppl 1): AB15 p712 [poster].
72. Cunliffe W, Gould D. Prevalence of facial acne vulgaris in late adolescence and in adults. *Br Med J* 1979; 28: 1109 – 1110.
73. De Belilovsky C, Lehuède F, Laforest N, Berger R. Acne – past and present: a generation of acne in France. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60 (Suppl 1): AB15 p713 [poster].
74. Galvañ J, Fernández R, Laza J, Cunliffe W. Resistencia antibiótica del *Propionibacterium acnes* en pacientes tratados por acné vulgar en Málaga. *Actas Dermosifiliogr* 2002; 93: 271 – 275.

75. González R, Welsh O, Ocampo J, Hinojosa-Robles R, Vera-Cabrera L, Delaney M, *et al.* In vitro antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients in northern Mexico. *Int J Dermatol* 2010; 49: 1003 – 1007.
76. Poli F, Dreno B, Verschoores M. An epidemiological study of acne in female adults: results of a survey conducted in France. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 541 – 545.
77. Chalker D, Shalita A, Smith G, Swann W. A double-blind study of the effectiveness of a 3% erythromycin and 5% benzoyl peroxide combination in the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 933 – 936.
78. Mcginley K, Webster G, Leyden J. Regional variations of cutaneous *Propionibacteria*. *Appl Environ Microbiol* 1978; 35: 62 – 66.
79. Marino C, Stoughton R. Clinical use of a selective culture medium for wild and antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes*. *J Am Acad Dermatol* 1982; 6: 902 – 908.
80. Rodríguez E, Vargas P. Etiología bacteriana y susceptibilidad a antibióticos en pacientes con acné. *Rev Biomed* 2004; 15: 101 – 106.
81. Crawford W, Crawford I, Stoughton R, Connell R. Laboratory induction and clinical occurrence of combined clindamycin and erythromycin resistance in *Corynebacterium acnes*. *J Invest Dermatol* 1979; 72: 187 – 190.
82. Kurokawa I, Nishijima S, Kawabata S. Antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolated from acne vulgaris. *Eur J Dermatol* 1999; 9: 25 – 28.
83. Oprica C, Emtestam L, Lapins J, Borglund E, Nyberg F, Stenlund K, *et al.* Antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* on the skin of patients with moderate to severe acne in Stockholm. *Anaerobe* 2004; 10: 155 – 164.
84. Dreno B, Reynaud A, Moyse D, Habert H, Richet H. Erythromycin-resistance of cutaneous bacterial flora in acne. *Eur J Dermatol* 2001; 11: 549 – 553.
85. Dumont-Wallon G, Moyse D, Blouin E, Dreno B. Bacterial resistance in French acne patients. *Int J Dermatol* 2010; 49: 283 – 288.

# ANEXOS



## ANEXO 1 INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Estamos realizando una investigación en el Hospital Universitario de Caracas titulada “RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DEL *PROPIONIBACTERIUM ACNES* EN PACIENTES CON ACNE VULGAR DE TIPO INFLAMATORIO”, cuya finalidad es conocer la sensibilidad a los antimicrobianos de las bacterias del género *Propionibacterium acnes* que se encuentran normalmente en la piel del ser humano, y que su proliferación excesiva ha sido asociada con el acné de tipo inflamatorio. El tratamiento con antimicrobianos en el acné inflamatorio, asociado con otras terapias específicas indicadas por el dermatólogo, constituye una indicación fundamental para la mejoría de esta enfermedad. La importancia de este estudio radica en que se ha descubierto que los pacientes portadores de cepas de *Propionibacterium acnes* resistentes a los antimicrobianos indicados en la práctica dermatológica tienen una respuesta mas lenta al tratamiento, inclusive con una mayor frecuencia de recaídas. En vista de un incremento a nivel mundial de las cepas resistentes de esta bacteria y la ausencia de datos con respecto a esta situación en nuestro país, es que se decide la ejecución de esta investigación.

En nuestra investigación pretendemos estudiar los efectos de tres antimicrobianos (agentes para destruir microorganismos, entre ellos las bacterias) sobre la susceptibilidad de la bacteria del acné (*P. acnes*) a los mismos. Para ello, a usted se le entregará un limpiador facial especial que usará a diario durante 15 días y posteriormente se le tomará una muestra de la piel del rostro con una sencilla técnica de frotar un hisopo sobre una lesión de acné para obtener las bacterias que deseamos estudiar. Luego será asignado a uno de estos cinco grupos de tratamiento:

1. Eritromicina en gel al 4%
2. Clindamicina en gel al 1%
3. Peróxido de benzoílo al 2,5%
4. Eritromicina + Peróxido de benzoílo
5. Clindamicina + Peróxido de benzoílo

La preparación deberá ser aplicada en la noche, diariamente, (luego de haber utilizado el limpiador facial que le fue suministrado) sobre las áreas afectadas del rostro, durante un período de 12 semanas (aproximadamente 3 meses). Luego de este tratamiento, usted será examinado nuevamente y se le tomará otra muestra de piel con la misma técnica, para un nuevo cultivo bacteriano.

El tratamiento le será suministrado de forma gratuita por parte de los investigadores, y de igual forma, nosotros nos encargaremos de los costos relacionados con el procesamiento de las muestras de la piel.

Los efectos secundarios relacionados con la aplicación de eritromicina en la piel son poco frecuentes, pero puede presentarse enrojecimiento, picazón, descamación y sequedad al inicio del tratamiento. Estos síntomas suelen ser leves y bien tolerados sin ameritar la suspensión del medicamento. Otros síntomas asociados a eritromicina como dolor abdominal, alteraciones del ritmo del corazón, náuseas, diarrea, coloración amarilla (ictericia) y dolor de cabeza, son muy raros con el uso de este medicamento en gel, debido a que la cantidad que se absorbe por la piel es muy baja.

La clindamicina aplicada sobre la piel puede producir picazón, sequedad, sensación de quemazón, descamación y enrojecimiento. Al igual que la eritromicina en gel, dichos síntomas suelen ser leves y bien tolerados sin ameritar la suspensión del medicamento. Algunos pacientes pueden presentar náuseas y/o vómitos, diarrea, reacciones de hipersensibilidad (especialmente si se exponen a la luz solar posterior a su aplicación), aparición de pústulas, e incluso formas severas de colitis. Estos síntomas han sido descritos en pacientes que requieren grandes cantidades del producto y se han aplicado sobre áreas extensas de la piel. Como el tratamiento será utilizado sólo en la cara no deberían presentarse efectos fuera de los mencionados en la piel.

El peróxido de benzoílo aplicado sobre la piel puede producir enrojecimiento, picazón y en ocasiones eczema (picazón, con formación de burbujas y enrojecimiento). El eczema es infrecuente y los otros síntomas suelen ser tolerados.

Nosotros deseamos que usted participe en esta investigación y para ello debe tener en conocimiento los siguientes aspectos:

1. Se revisarán sus datos personales a través de una breve entrevista.
2. La participación de su persona es completamente voluntaria y puede negarse a participar en la misma o abandonar el estudio en cualquier momento con sólo manifestarlo, sin que esto le traiga algún problema.
3. Los datos que obtendremos serán tratados con absoluta confidencialidad, en ningún momento aparecerá su nombre en publicaciones o escritos provenientes de este estudio.
4. Los médicos pueden dar por terminada su participación en el estudio independientemente de su consentimiento, en caso de ser necesario.
5. No se le ha ofrecido ni se pretende ofrecerle algún beneficio económico producto de los hallazgos de esta investigación y su participación es sólo para contribuir con el avance de la ciencia médica.
6. En caso de cualquier eventualidad como resultado del estudio, la atención y el tratamiento médico serán canalizados por los investigadores y proporcionados preferentemente en esta institución.
7. Si necesita saber alguna información adicional, puede dirigirse a nosotros quienes gustosamente responderemos sus inquietudes.

Si usted está de acuerdo en participar en esta investigación, por favor firme la hoja anexa de Consentimiento Informado.

Gracias por su colaboración,

Atentamente,

Dra. Ana Beatriz Betancourt L.  
Dr. Alexis D. Lara Rivero.

**ANEXO 2**  
**CONSENTIMIENTO DE PARTICIPACION EN EL TRABAJO ESPECIAL DE INVESTIGACIÓN**

Yo \_\_\_\_\_, con fecha de nacimiento \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_\_, portador de la C.I. \_\_\_\_\_, hago constar que he leído la información adjunta referente al estudio titulado “RESISTENCIA ANTIMICROBIANA DEL *PROPIONIBACTERIUM ACNES* EN PACIENTES CON ACNE VULGAR DE TIPO INFLAMATORIO” y he tenido la posibilidad de formular las preguntas que hubiera tenido. Si tuviera alguna pregunta estoy informado que puedo contactar a la Dra. Ana B. Betancourt o al Dr. Alexis Lara en cualquier momento. Mi participación en este estudio es voluntaria y puedo dejar sin efecto mi consentimiento, al abandonar mi participación en cualquier momento. Entiendo mis derechos y responsabilidades como participante en el estudio y estoy de acuerdo en cooperar. Estoy de acuerdo en que el equipo de investigación pueda tener acceso a mis datos personales y a la evaluación sabiendo que tomarán medidas adecuadas para garantizar la confidencialidad y que dicha información no será utilizada para ningún propósito no autorizado.

Nombres y apellidos del paciente: \_\_\_\_\_

C.I.: \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

En caso de ser menor de edad:

Nombres y apellidos del representante: \_\_\_\_\_

C.I.: \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

Nombres y apellidos del testigo: \_\_\_\_\_

C.I.: \_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

En caso de cualquier eventualidad comunicarse con la Dra. Ana B. Betancourt L. o con el Dr. Alexis Lara a los números telefónicos 0212-6067303/6067299/6067297

**ANEXO 3**  
**FICHA CLÍNICA DE RECOLECCION DE DATOS**

Número de registro: \_\_\_\_\_

Nombres y apellidos: \_\_\_\_\_

C.I.: \_\_\_\_\_

Fecha y lugar de nacimiento: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Procedencia: \_\_\_\_\_

Teléfono (s): \_\_\_\_\_

Sexo: M\_\_\_\_\_ F\_\_\_\_\_

¿Paciente con acné vulgar de tipo inflamatorio? Si\_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_

Tiempo de evolución con las lesiones: \_\_\_\_\_

Tratamientos previos empleados: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Tiempo de tratamientos previos: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Antecedentes personales de importancia: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Otros datos pertinentes al interrogatorio: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Examen físico: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Descripción de las lesiones y patrón de distribución:

Número de cultivo: \_\_\_\_\_

¿Cultivo inicial positivo? Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Hallazgo de cultivo:

¿Positivo para *Propionibacterium acnes*? Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

¿Positivo para otra especie de *Propionibacterium*? Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

¿Positivo para otra especie bacteriana? Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Patrón de resistencia: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Tratamiento asignado:

Eritromicina \_\_\_\_\_

Clindamicina \_\_\_\_\_

Peróxido de benzoílo \_\_\_\_\_

Eritromicina y Peróxido de benzoílo \_\_\_\_\_

Cindamicina y Peróxido de benzoílo \_\_\_\_\_

¿Cumplió tratamiento a cabalidad? Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

¿Cultivo posterior positivo? Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Hallazgo de cultivo:

¿Positivo para *Propionibacterium acnes*? Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

¿Positivo para otra especie de *Propionibacterium*? Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

¿Positivo para otra especie bacteriana? Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Patrón de resistencia: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Observaciones: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

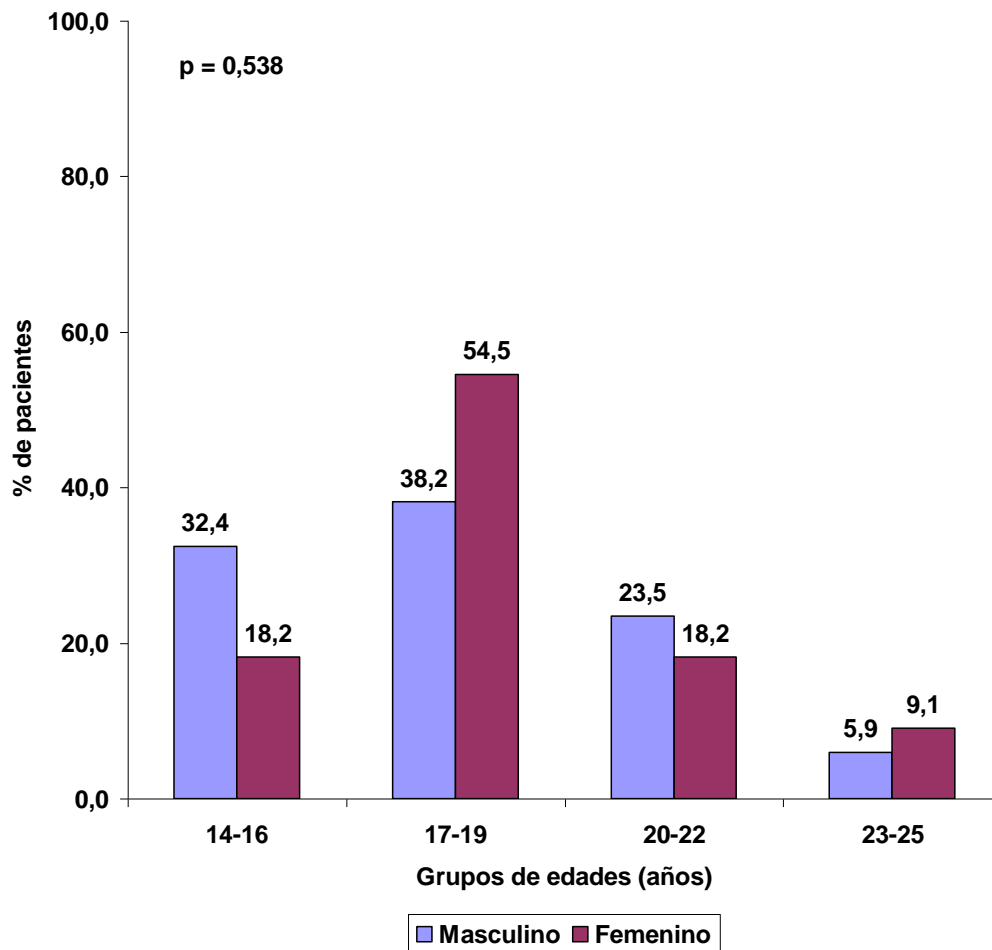
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Tabla 1.**  
**Distribución de la muestra según edad y sexo.**

Sexo	n	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Masculino	34	14	25	18,0	2,6
Femenino	22	14	24	18,4	2,6
<b>Total</b>	<b>56</b>	<b>14</b>	<b>25</b>	<b>18,2</b>	<b>2,5</b>

**p = 0,538**

**Gráfico 1.**  
**Distribución de la muestra según edad y sexo.**



**Tabla 2.**  
**Patrón de resistencia a eritromicina y clindamicina en pacientes control.**

<b>Aislamiento de <i>P. acnes</i></b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Negativo	2	18,18
Positivo	9	81,81
<b>Patrón de resistencia</b>		
Resistencia única	1	11,11
Eritromicina	1	11,11
Clindamicina	0	0
Resistencia combinada	1	11,11
Sensible	7	77,78

**Tabla 3.**  
**Patrón de resistencia de *P. acnes* previo inicio de tratamiento y uso previo de antimicrobianos (orales y/o tópicos)**

<b>Uso previo de antimicrobianos</b>	<b>Resistencia bacteriana pre-tratamiento</b>		
	<b>Si</b>	<b>No</b>	
<b>Si</b>	5	12	17
<b>No</b>	2	31	33
	7	43	50

**p = 0,0129**

**Tabla 4.**  
**Patrón de resistencia a eritromicina y clindamicina en pacientes con acné inflamatorio previo al inicio del tratamiento.**

<b>Aislamiento de P. acnes</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Negativo	6	11,72
Positivo	50	89,28
<b>Patrón de resistencia*</b>		
Resistencia única	5	10
Eritromicina	1	2
Clindamicina	4	8
Resistencia combinada	3	6
Sensible	42	84

\* Porcentaje respecto al total de cultivos positivos



Tabla 5.

Patrón de resistencia de *Propionibacterium acnes* a eritromicina antes y después del tratamiento.

Tratamiento	Pre-tratamiento				Post-tratamiento				p-Sen	p-Res
	Sen		Res		Sen		Res			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
E	11	23,9	0	0,0	5	14,3	2	22,2	1,000	<b>0,002</b>
C	9	19,6	1	25,0	6	17,1	2	22,2	1,000	1,000
PB	10	21,7	1	25,0	8	22,9	1	11,1	1,000	<b>0,024</b>
E + PB	9	19,6	1	25,0	7	20,0	3	33,3	1,000	0,094
C + PB	7	15,2	1	25,0	9	25,7	1	11,1	<b>0,002</b>	<b>0,024</b>
<b>Total</b>	<b>46</b>	<b>100,0</b>	<b>4</b>	<b>100,0</b>	<b>35</b>	<b>100,0</b>	<b>9</b>	<b>100,0</b>	-	-

E: eritromicina

C: clindamicina

PB: peróxido de benzoílo

Sen: sensibilidad

Res: resistencia

p-Sen: valor "p" asociado al cambio de patrón en la sensibilidad antes y después del tratamiento

p-Res: valor "p" asociado al cambio de patrón en la sensibilidad antes y después del tratamiento

Cambios en el patrón de resistencia (comparación entre grupos):

E vs C: p = 1,000

E vs PB: p = 0,622

E vs E+PB: p = 0,736

E vs C+PB: p = 0,622

C vs PB: p = 0,622

C vs E+PB: p = 0,736

C vs C+PB: p = 0,622

PB vs E+PB: p = 1,000

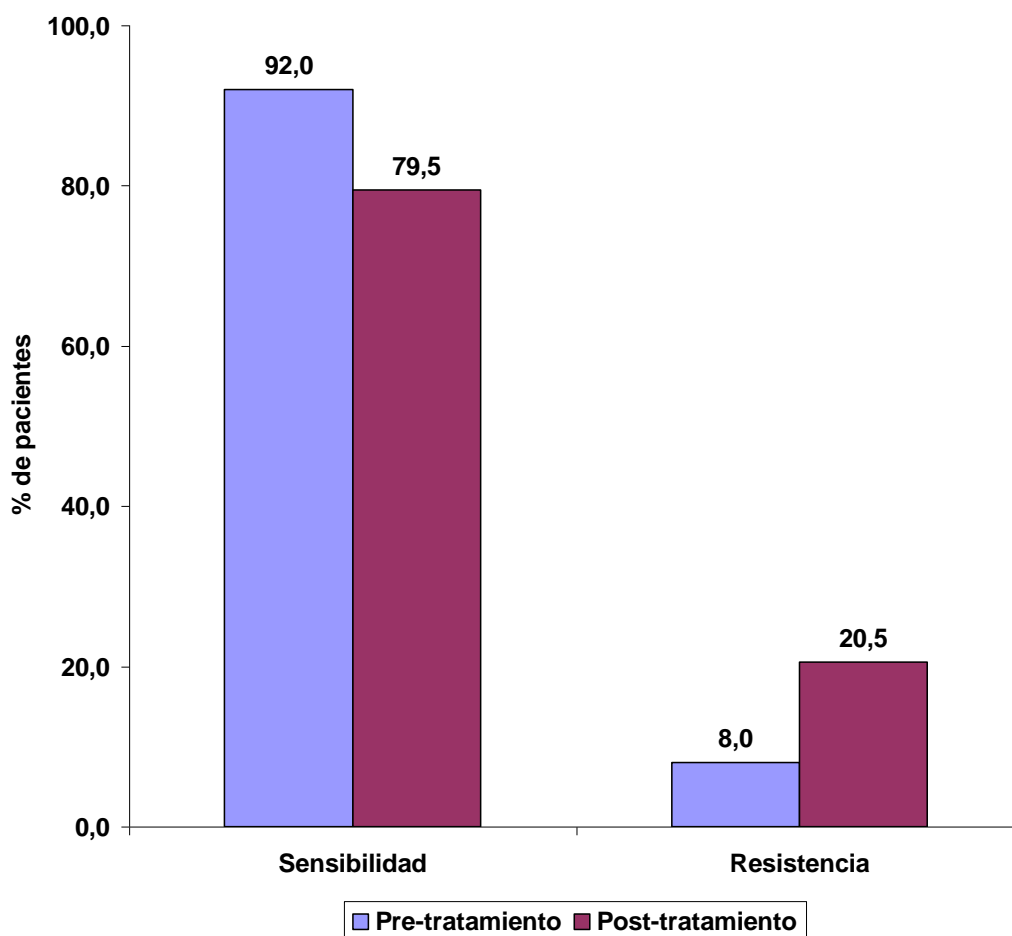
PB vs C+PB: p = 1,000

E+PB vs C+PB: p = 0,736

**Tabla 6.**  
**Cambio del patrón de resistencia a eritromicina antes y después del tratamiento.**

Patrón	Pre-tratamiento		Post-tratamiento		p
	n	%	n	%	
Sensible	46	92,0	35	79,5	<b>0,027</b>
Resistente	4	8,0	9	20,5	<b>0,034</b>

**Gráfico 2.**  
**Patrón de resistencia total de la eritromicina antes y después del tratamiento.**



**Tabla 7.**  
**Patrón de resistencia de *Propionibacterium acnes* a clindamicina antes y después del tratamiento.**

Tratamiento	Pre-tratamiento				Post-tratamiento				p-Sen	p-Res
	Sen		Res		Sen		Res			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
E	11	25,6	0	0,0	6	16,2	1	14,3	0,736	<b>0,033</b>
C	9	20,9	1	14,3	7	18,9	1	14,3	0,875	1,000
PB	10	23,3	1	14,3	8	21,6	1	14,3	1,000	1,000
E + PB	7	16,3	3	42,9	6	16,2	4	57,1	1,000	1,000
C + PB	6	14,0	2	28,6	10	27,0	0	0,0	<b>0,045</b>	<b>0,045</b>
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>100,0</b>	<b>7</b>	<b>100,0</b>	<b>37</b>	<b>100,0</b>	<b>7</b>	<b>100,0</b>	-	-

E: eritromicina

C: clindamicina

PB: peróxido de benzoílo

Sen: sensibilidad

Res: resistencia

p-Sen: valor "p" asociado al cambio de patrón en la sensibilidad antes y después del tratamiento

p-Res: valor "p" asociado al cambio de patrón en la sensibilidad antes y después del tratamiento

Cambios en el patrón de resistencia (comparación entre grupos):

E vs C: p = 1,000

E vs PB: p = 1,000

E vs E+PB: p = 0,003

E vs C+PB: p = 0,083

C vs PB: p = 1,000

C vs E+PB: p = 1,000

C vs C+PB: p = 0,083

PB vs E+PB: p = 0,003

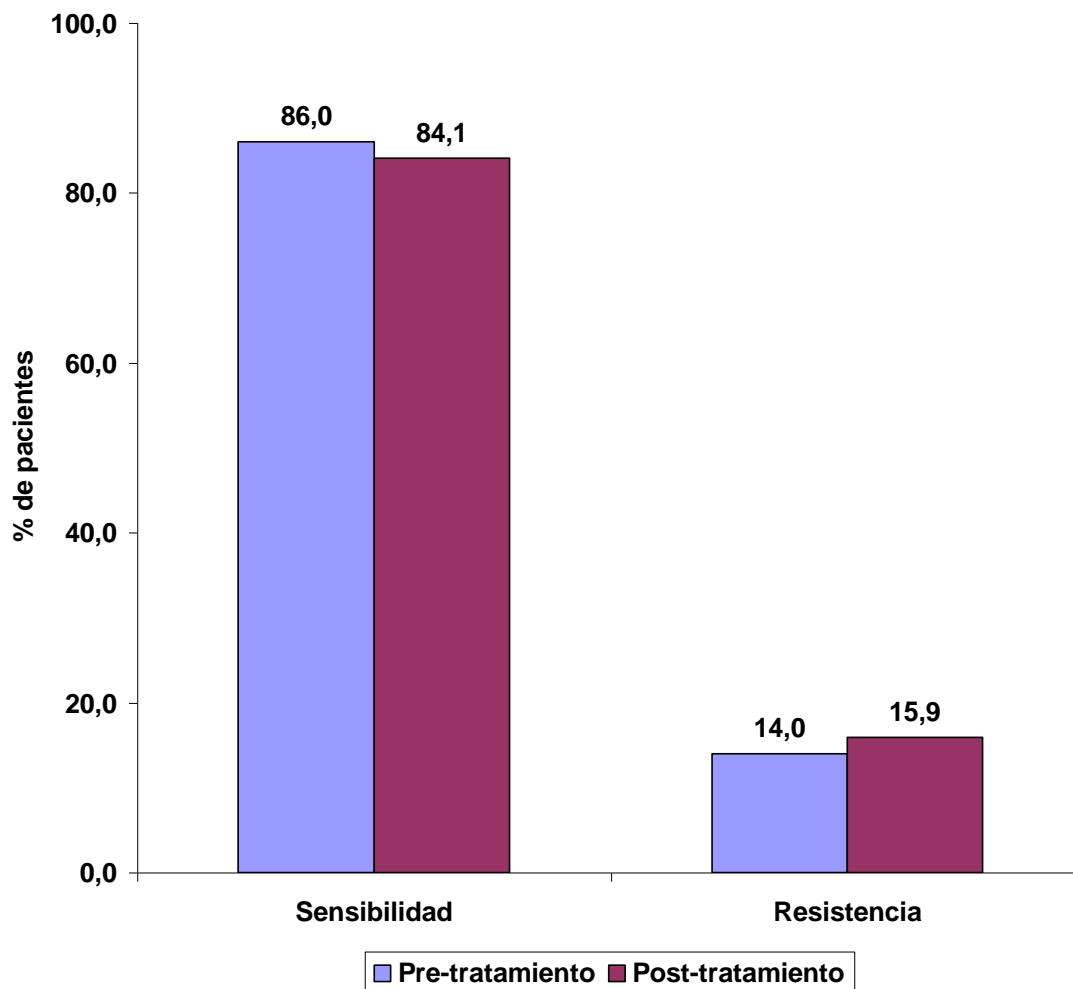
PB vs C+PB: p = 0,083

E+PB vs C+PB: p = 0,034

**Tabla 8.**  
**Cambio del patrón de resistencia a clindamicina antes y después del tratamiento.**

Patrón	Pre-tratamiento		Post-tratamiento		p
	n	%	n	%	
Sensible	43	86,0	37	84,1	0,226
Resistente	7	14,0	7	15,9	0,979

**Gráfico 3.**  
**Patrón de resistencia total de la clindamicina antes y después del tratamiento.**

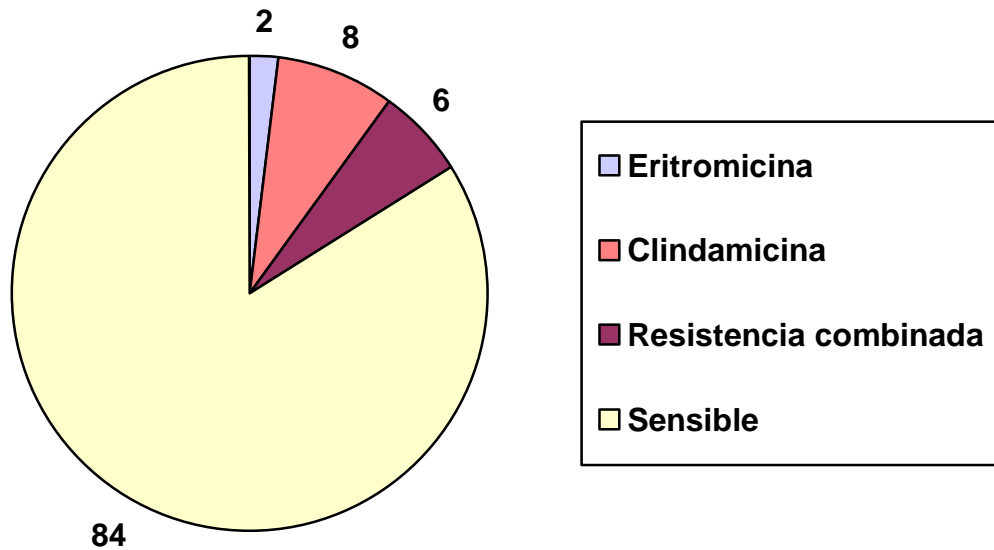


**Tabla 9.**  
**Aislamiento de *Propionibacterium acnes* y su patrón de resistencia a los antibióticos estudiados antes y después del tratamiento.**

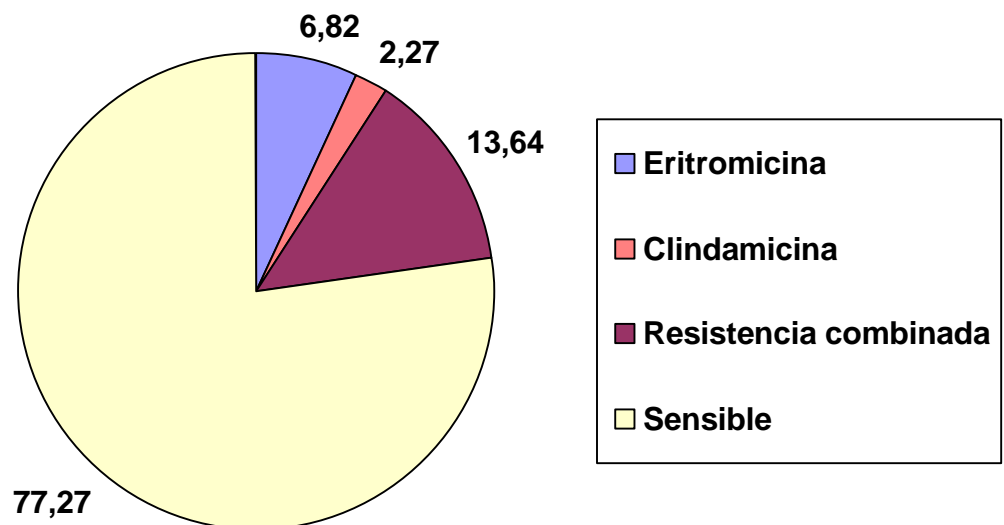
Variables*	Pre-tratamiento		Post-tratamiento		P
	n	%	n	%	
Resistencia única	5	10,0	4	9,09	0,875
Eritromicina	1	2,0	3	6,82	0,062
Clindamicina	4	8,0	1	2,27	0,393
Resistencia combinada	3	6,0	6	13,64	0,710
Resistencia total	8	16,0	10	22,73	0,856
Sensible	42	84,0	34	77,27	<b>0,049</b>
Sin crecimiento	6	10,71	12	21,43	0,056
Total de cultivos positivos	50	89,29	44	78,57	0,499
Total de pacientes	56	100,0	56	100,0	-

\* Los porcentajes de sensibilidad y resistencia fueron realizados con respecto al total de cultivos positivos

**Gráfico 4.**  
**Aislamiento de *Propionibacterium acnes* y su patrón de resistencia a los antibióticos estudiados antes del tratamiento.**



**Gráfico 5.**  
**Aislamiento de *Propionibacterium acnes* y su patrón de resistencia a los antibióticos estudiados después del tratamiento.**



**Tabla 10.**  
**Variación del número medio de lesiones (comedones) antes y después del tratamiento.**

<b>Tratamiento</b>	<b>Pre-tratamiento</b>	<b>Post-tratamiento</b>	<b>p</b>
E	80 ± 33	63 ± 37	0,003
C	71 ± 25	53 ± 22	0,003
PB	81 ± 46	68 ± 40	0,002
E + PB	57 ± 23	47 ± 20	0,002
C + PB	51 ± 16	39 ± 17	0,005

E: eritromicina

C: clindamicina

PB: peróxido de benzoílo

Valores expresados como media ± desviación estándar de la media de lesiones

p de comparaciones entre grupos solo en post-tratamiento = 0,087

**Tabla 11.**  
**Variación del número medio de lesiones (pápulas) antes y después del tratamiento.**

<b>Tratamiento</b>	<b>Pre-tratamiento</b>	<b>Post-tratamiento</b>	<b>p</b>
E	13 ± 11	7 ± 6	0,003
C	18 ± 8	8 ± 6	0,003
PB	15 ± 13	9 ± 7	0,002
E + PB	10 ± 8	3 ± 2	0,002
C + PB	11 ± 5	3 ± 2	0,005

E: eritromicina

C: clindamicina

PB: peróxido de benzoílo

Valores expresados como media ± desviación estándar de la media de lesiones

p de comparaciones entre grupos solo en post-tratamiento = 0,182

**Tabla 12.**  
**Variación del número medio de lesiones (pústulas) antes y después del tratamiento.**

Tratamiento	Pre- tratamiento	Post- tratamiento	p
E	28 ± 13	18 ± 11	0,003
C	36 ± 21	22 ± 16	0,003
PB	28 ± 23	20 ± 18	0,002
E + PB	17 ± 10	7 ± 5	0,002
C + PB	18 ± 8	9 ± 7	0,005

E: eritromicina

C: clindamicina

PB: peróxido de benzoílo

Valores expresados como media ± desviación estándar de la media de lesiones

p de comparaciones entre grupos solo en post-tratamiento = 0,144