

*Rev Biomed 2004; 15:101-106.*

## ***Etiología bacteriana y susceptibilidad a antibióticos en pacientes con acné.***

**Artículo Original**

Evelyn Rodríguez-Cavallini, Pablo Vargas-Dengo.

Laboratorio de Investigación en Bacteriología Anaerobia y Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, Costa Rica.

### **RESUMEN.**

**Introducción.** *Propionibacterium acnes* ha sido reconocido como parte importante en el desarrollo del acné. Se pretende con este estudio, identificar cuáles bacterias se aíslan con mayor frecuencia en los pacientes que lo padecen en Costa Rica y su perfil de sensibilidad antimicrobiana, a fin de contribuir a orientar el tratamiento.

**Material y métodos.** Se estudiaron 46 pacientes con *acne vulgaris*, cuyas lesiones se investigaron para bacterias aerobias y anaerobias. Cada aislamiento se identificó utilizando sistemas semiautomatizados (API®) y la sensibilidad a los antibióticos se determinó por pruebas de difusión en agar o por el método de dilución de discos en caldo, según fueran bacterias aerobias o anaerobias, respectivamente.

**Resultados.** En el 74% de las lesiones se encontraron infecciones mixtas; *Staphylococcus* como agente único o con otras bacterias se aisló en el 93%, en tanto que *Propionibacterium* en el 59%, aunque como especie única sólo en el 6.5%. Otros agentes

involucrados, aunque menos frecuentes, fueron *Actinomyces*, *Peptostreptococcus* y *Micrococcus*. El perfil de sensibilidad antimicrobiana demostró que el 23% de las cepas de *Propionibacterium* y el 19% de las de *Staphylococcus* fueron resistentes a clindamicina, que el 19% y el 24%, lo fueron a eritromicina y que el 19% y el 39%, respectivamente, fueron resistentes a tetraciclina, tres de los antibióticos empleados comúnmente en el tratamiento del acné.

**Discusión.** Con este estudio estamos confirmando y ampliando hallazgos anteriores respecto a la presencia de otros agentes bacterianos involucrados en las lesiones de acné. Aunque el tratamiento de acné es multifactorial, el conocimiento de la sensibilidad antimicrobiana de los principales agentes bacterianos participantes es muy importante, por lo que se espera que los datos mostrados en esta investigación contribuyan al conocimiento de esta patología.

*(Rev Biomed 2004; 15:101-106)*

**Palabras clave:** *acne vulgaris*, *Propionibacterium*,

Solicitud de sobretiros: Evelyn Rodríguez-Cavallini, Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica, C.A. Correo electrónico: [everoca@cariari.ucr.ac.cr](mailto:everoca@cariari.ucr.ac.cr)  
Recibido el 14/Enero/2004. Aceptado para publicación el 10/Febrero/2004.

Este artículo está disponible en <http://www.uady.mx/sitios/biomedic/revbiomed/pdf/rb041524.pdf>

**Vol. 15/No. 2/Abril-Junio, 2004**

*E Rodríguez-Cavallini, P Vargas-Dengo.*

*Staphylococcus*, antibióticos.

## SUMMARY.

### Bacterial etiology and antibiotic susceptibility in patients with acne.

**Introduction.** The role of *Propionibacterium acnes* has been recognized in the development of acne. The most frequent bacteria isolated from acne lesions in patients from Costa Rica and their antimicrobial susceptibility pattern was determined in this work in order to contribute for better treatment orientation.

**Material and methods.** The lesions of 46 patients with *acne vulgaris* were studied for aerobic and anaerobic bacteria. Each isolate was identified using semi-automatized systems (API®) and the antibiotic susceptibility pattern was determined using the agar diffusion method or the disk dilution in broth, for aerobic and anaerobic bacteria respectively.

**Results.** 74% of the lesions showed mixed infections; *Staphylococcus*, as a single agent or combined with other agents, was isolated in 93% of the cases, *Propionibacterium* in 59 %, although only in 6.5 % of the cases as a single agent. Other agents found, although in a lower frequency, were *Actinomyces*, *Peptostreptococcus*, and *Micrococcus*. The antibiotic susceptibility pattern showed that 23% of *Propionibacterium* strains and 19% of *Staphylococcus* were resistant to clindamycin, 19% and 24 % to erythromycin, and 19 % y 39 % to tetracycline, respectively; three of the most frequently used antibiotics in the treatment of acne.

**Discussion.** This study confirms that not only *Propionibacterium* was involved in acne lesions. Although the treatment of acne is multifactorial, the knowledge of antimicrobial susceptibility of the principal agents has great importance, we hope that the data here shown can contribute to the knowledge of this pathology. (*Rev Biomed* 2004; 15:101-106)

**Key words:** *acne vulgaris*, *Propionibacterium*, *Staphylococcus*, antibiotics.

## INTRODUCCIÓN.

El *acne vulgaris* es una enfermedad del folículo

pilosebáceo de la piel que provoca lesiones inflamatorias y no inflamatorias, localizadas en cara, espalda, cuello o en una combinación de estos sitios (1,2). Es considerada la patología cutánea más frecuente, pues afecta a más del 85% de la población de entre 11 y 30 años; aunque de mínima morbilidad, en ocasiones produce secuelas estéticas, que pueden tener repercusiones psicológicas para el individuo que lo padece (3). La etiología del acné es multifactorial, pues involucra factores endocrinológicos que provocan la estimulación de las glándulas sebáceas, gérmenes patógenos, procesos inflamatorios locales y alteraciones en la secreción sebácea y en la diferenciación del epitelio folicular (2,3). Es por esto que el mecanismo preciso por el cual se desarrolla, progresa y se trata la enfermedad, permanece sin esclarecer (4).

Existen evidencias que demuestran que *Propionibacterium acnes*, una bacteria anaerobia normal de la piel, tiene un papel importante en el desarrollo de la lesión (3, 5), pues algunos antibióticos que limitan el número de bacterias en la lesión tienen actividad terapéutica (4). Por ello, los tratamientos disponibles en la actualidad están orientados a combatir no sólo la reacción inflamatoria, la producción de sebo y la descamación epitelial anormal, sino también la proliferación bacteriana (3). En un estudio previo (2) había sido señalado que en lesiones de acné, *Propionibacterium* se encuentra frecuentemente asociado con otras bacterias, especialmente *Staphylococcus*; dichas bacterias mostraron resistencia a penicilinas y tetraciclinas y susceptibilidad a clindamicina y lincomicina. Ya que es de esperar una correlación entre la mejoría clínica y el tratamiento antimicrobiano, se pretende con este estudio, identificar cuáles bacterias se aíslan con mayor frecuencia en los pacientes con *acne vulgaris* y su perfil de sensibilidad antimicrobiana, a fin de contribuir a orientar el tratamiento de quienes lo padecen.

## MATERIAL Y MÉTODOS.

Se estudiaron 46 pacientes con *acne vulgaris* en cara, cuello o espalda, referidos por personal médico al Laboratorio de Investigación en

### Sensibilidad antimicrobiana en el acné.

Bacteriología Anaerobia de la Facultad de Microbiología de la Universidad de Costa Rica. La muestra de cada paciente se tomó después de desinfectar con alcohol el área con lesiones purulentas cerradas (espinillas) y puncionando con aguja estéril una o varias lesiones. El material drenado se recogió con torunda estéril y se prepararon frotis para tinción de Gram y cultivos anaerobios en caldos infusión cerebro y corazón (CICC) más carne picada, prerreducidos (6), que se incubaron a 37°C durante 48 a 72 hrs. A partir de cada uno de dichos caldos se rayaron dos placas de agar sangre (AS), una de las cuales se incubó con atmósfera incrementada de CO<sub>2</sub> y otra en jarra de anaerobiosis; ambas placas de AS se incubaron a 35°C durante 24 y hasta 72 hrs.

Se obtuvieron cultivos puros de cada una de las colonias que crecieron en AS aerobio, se les hizo tinción de Gram, pruebas de oxidasa y catalasa y se identificaron seleccionando la galería semiautomatizada correspondiente (API®), siguiendo las recomendaciones de la casa fabricante. Los diferentes morfotipos coloniales presentes en AS anaerobio se rayaron nuevamente en dos placas de AS, una de las cuales se utilizó para determinar su tolerancia al oxígeno al incubarla en atmósfera incrementada de CO<sub>2</sub> y la otra se utilizó para obtener un crecimiento comparativo en anaerobiosis; se consideraron como anaerobias aquellas bacterias cuyo crecimiento fuera mejor o exclusivo bajo condiciones anaerobias y las restantes como aerobias facultativas. La identificación se realizó tal y como se describió antes para bacterias aerobias; las anaerobias se identificaron utilizando las galerías API-ID 32A® o API 20A®.

La sensibilidad a los antibióticos de las bacterias aerobias se determinó utilizando el método de Kirby y Bauer de acuerdo con las recomendaciones del Comité Nacional para Estándares de Laboratorio (7); la sensibilidad de las bacterias anaerobias se determinó por el método de discos en caldo de Wilkins y Thiel (8). Los antibacterianos usados fueron penicilina G, ampicilina, cefalotina, cloranfenicol, eritromicina, clindamicina y tetraciclina.

### RESULTADOS.

En 34 pacientes, lo que significa la mayoría de los casos (74%), las lesiones de acné demostraron tener más de un agente bacteriano; *Staphylococcus* (*aureus*, *epidermidis*, *hominis*, *auricularis*, *sciuri* o *lugduniensis*) como agente único o con otras bacterias se aisló en 43 muestras (93%), en tanto que *Propionibacterium* (*acnes* o *granulosum*) en 27 muestras (59%), aunque como especie única sólo en el 6.5% de las muestras. Otros géneros estuvieron involucrados en las lesiones con una frecuencia mucho menor y siempre acompañados de *Propionibacterium* o *Staphylococcus* (cuadro 1).

El perfil de sensibilidad antimicrobiana ante los siete antibióticos evaluados, se puede apreciar en el cuadro 2, que demuestra una mayor resistencia a drogas en *Staphylococcus* que en *Propionibacterium*. Además, la tetraciclina, antibiótico de elección para el tratamiento de los pacientes con acné, fue efectiva contra el 81% de los *Propionibacterium*, pero sólo contra el 61% de los *Staphylococcus*. La ampicilina y la penicilina fueron los antibióticos menos efectivos contra los

**Cuadro 1**  
**Bacterias involucradas en las lesiones de *acne vulgaris***

Bacterias	Especie única		Con más de una especie	
	muestras +	%	muestras +	%
<i>Staphylococcus</i>	9	19.5	43	93
<i>Propionibacterium</i>	3	6.5	27	59
<i>Actinomyces</i>	0	0	2	4
<i>Micrococcus</i>	0	0	2	4
<i>Peptostreptococcus</i>	0	0	1	2
Total	12	26	34	74

**Cuadro 2**

**Porcentajes de sensibilidad antimicrobiana de *Propionibacterium* y *Staphylococcus* aislados de casos de *acne vulgaris* ante siete antibióticos.**

<b>Antibiótico</b>	<b><i>Propionibacterium</i></b>	<b><i>Staphylococcus</i></b>
Ampicilina	73	27
Cefalotina	81	95
Clindamicina	77	81
Cloranfenicol	100	95
Eritromicina	81	76
Penicilina	69	32
Tetraciclina	81	61

dos géneros, pues, respectivamente, sólo el 73 y 69% de los *Propionibacterium* y el 27 y el 32 % de los *Staphylococcus* fueron sensibles (cuadro 2).

## DISCUSIÓN.

Aunque varias investigaciones señalan a *Propionibacterium* como el agente más frecuente en las lesiones de acné (3), en nuestro estudio se logró demostrar su presencia en el 59% de los casos, superado por *Staphylococcus*, que se encontró en el 93%. Al igual que *Propionibacterium*, el género *Staphylococcus* está descrito como uno de los principales habitantes en la microflora del folículo; ambos han sido involucrados como responsables de la estimulación de monocitos y células polimorfonucleares, lo que conlleva a la producción de citoquinas y otros factores inmunológicos que podrían explicar parte de la inflamación crónica del acné (1).

Algunos investigadores han encontrado una asociación entre especies de *Staphylococcus* coagulasa negativa y *Propionibacterium* en lesiones orales (9) y un sobrecrecimiento de *Staphylococcus* coagulasa negativa después de la administración de eritromicina tópica para el tratamiento del acné (10). Esto podría explicar el papel sobresaliente que parece tener *Staphylococcus* en los casos de acné, tal y como había sido señalado previamente (2), pues muchos de los pacientes referidos a nuestro laboratorio ya han recibido antibioticoterapia previa.

Algunos géneros, entre ellos *Actinomyces*,

también se aislaron a partir de las lesiones de acné en dos pacientes; en ambos casos, las lesiones estuvieron caracterizadas por ser muy inflamatorias, confluentes, endurecidas y sin drenar. También se aisló *Peptostreptococcus*, bacteria anaerobia de la flora indígena oral humana (11) y *Micrococcus*, bacteria aerobia, generalmente considerado como saprófito, habitante de la piel, mucosas y orofaringe (12). Aunque las infecciones por *Micrococcus* se han restringido a pacientes inmunocomprometidos, el hallazgo de estos nuevos géneros en casos de acné es importante de destacar, pues directamente no han sido reconocidos como parte de su etiología. Algunas especies de *Actinomyces* y de *Peptostreptococcus* han sido implicadas en abscesos de piel de cabeza (11) y cuello (13), lo que podría contribuir a explicar nuestros hallazgos.

Las alternativas terapéuticas para el tratamiento del acné están orientadas a combatir los diferentes factores responsables de la enfermedad, incluyendo la proliferación bacteriana. Es por ello que el conocimiento del patrón de susceptibilidad de las bacterias involucradas se convierte en un factor determinante para el éxito terapéutico. En este trabajo se pudo notar que, en general, los aislamientos de *Propionibacterium* fueron más sensibles a los antimicrobianos que los aislamientos de *Staphylococcus*, pues cinco de las siete drogas estudiadas (ampicilina, cloranfenicol, eritromicina, penicilina y tetraciclina) fueron más efectivas contra propionibacterias que contra los estafilococos. Sin embargo, las cepas de *Propionibacterim* fueron menos sensibles a la clindamicina y a la cefalotina, revelando un incremento en la resistencia hacia estas drogas con respecto al estudio anterior (2).

Es importante resaltar que el 23% de las cepas de *Propionibacterium* y el 19% de las de *Staphylococcus*, fueron resistentes a clindamicina, que el 19% y el 24%, respectivamente, lo fueron a eritromicina y que el 19% y el 39%, también respectivamente, fueron resistentes a tetraciclina, tres de los antibióticos empleados comúnmente en el tratamiento del acné (3).

Algunos investigadores han informado de un

### *Sensibilidad antimicrobiana en el acné.*

aumento en la aparición de cepas de *Staphylococcus* resistentes a eritromicina después de la administración tópica de este antibiótico para el tratamiento del acné (10), lo que podría explicar no sólo su presencia en las lesiones, sino también su mayor resistencia a esta droga, que puede llegar hasta 98.5% (14).

Ross y colaboradores (4) informan la aparición de cepas de *Propionibacterium* provenientes de acné con resistencia simultánea a clindamicina y eritromicina en varios países, situación que se amplía a Costa Rica con este estudio. Además, se ha informado de susceptibilidad *in vitro* para la clindamicina, los macrólidos y los beta lactámicos e inconsistencias en el tratamiento para combatir a *Propionibacterium* (15, 16). Sin embargo, muchos de los aislamientos de propionibacterias de otro origen, continúan reportándose como sensibles (16-18), por lo que el uso de esos antibióticos en el tratamiento del acné debería ser más racional.

En nuestro estudio anterior (2), había sido demostrada, a través del tiempo, la variación en el patrón de susceptibilidad hacia la tetraciclina y ampicilina, tanto de *Propionibacterium* como de *Staphylococcus*; aunque los porcentajes de susceptibilidad ahora son mayores, su uso debería continuar restringido, ya que muchos de los aislamientos continúan siendo resistentes (cuadro 2). Aunque los porcentajes de sensibilidad a la penicilina fueron bajos (cuadro 2), su uso en el tratamiento de acné no debería descartarse, especialmente en los casos en los que puedan estar involucrados otros agentes, como *Actinomyces* o *Peptostreptococcus*, pues estos aislamientos continúan reportándose como sensibles (19-22). A pesar de que los porcentajes de sensibilidad al cloranfenicol continúan siendo altos, su uso sigue estando limitado, debido a los efectos secundarios que puede causar en médula ósea.

Tradicionalmente, se ha restringido la etiología bacteriana del acné a *P. acnes*, quizá por la dificultad intrínseca del manejo de las muestras por bacterias aerobias y anaerobias. Con este estudio, estamos confirmando y ampliando los hallazgos anteriores (2) respecto a la presencia de otros agentes bacterianos que pueden estar involucrados en esta enfermedad.

Aunque los factores a considerar en el tratamiento del acné son varios, debería existir una correlación entre la mejoría clínica y el comportamiento *in vitro* de los principales agentes bacterianos participantes en su etiología, por lo que se espera que los datos mostrados en esta investigación contribuyan al conocimiento y tratamiento de esta patología.

#### REFERENCIAS.

- 1.- Vowels BR, Yang S, Leyden JJ. Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of *Propionibacterium acnes*: Implications for chronic inflammatory acne. *Infect Immun* 1995; 63:3158-65.
- 2.- Rodríguez E, Mora JR, Prendas O. *Acne vulgaris*: bacterias aisladas y su susceptibilidad a los antibióticos. *Rev Cost Cienc Med* 1989; 10:23-30.
- 3.- Leyden JJ. Therapy of acne vulgaris. *N Engl J Med* 1997; 336:1156-62.
- 4.- Ross JI, Eady EA, Cove JH, Jones CE, Ratyal AH, Miller IW, *et al.* Clinical resistance of erythromycin and clindamycin in cutaneous propionibacteria isolated from acne patients is associated with mutations in 23S RNA. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1162-5.
- 5.- Holland KT, Ingham E, Cunliffe WJ. A review. The microbiology of acne. *J Appl Bacteriol* 1981; 51:195-215.
- 6.- Holdeman LV, Cato EP, Moore WE (ed). *Anaerobe Laboratory Manual*. 4<sup>th</sup> ed. Blacksburg: Virginia Polytechnic Institute and State University; 1977. p. 56-9.
- 7.- Jorgensen JH, Turnidge JD, Wahington JA. Antibacterial susceptibility tests: Dilution and disk diffusion methods. En: Murray PR (ed). *Manual of Clinical Microbiology* 7<sup>th</sup> ed. Washington: ASM Press; 1999. p. 1526-43.
- 8.- Wilkins TD, Thiel T. Modified broth-disk method for testing the antibiotic susceptibility of anaerobic bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 1973; 3:350-6.
- 9.- Paster BJ, Falkler WA Jr, Enwonwu CO, Idigbe EO, Savage KO, Levanos VA, *et al.* Prevalent bacterial species and novel phylotypes in advanced noma lesions. *J Clin Microbiol* 2002; 40:2187-91.
- 10.- Vowels BR, Feingold DS, Sloughfy C, Foglia AN, Konnikov N, Ordoukhanian E, *et al.* Effects of topical erythromycin on ecology of aerobic cutaneous bacterial flora.

***E Rodríguez-Cavallini, P Vargas-Dengo.***

Antimicrob Agents Chemother 1996; 40:2598-604.

11.- Rodloff AC, Hillier SL, Moncla BJ. *Peptostreptococcus*, *Propionibacterium*, *Lactobacillus*, *Actinomyces*, and other non-spore-forming anaerobic gram positive bacteria. En: Murray PR, editor. Manual of Clinical Microbiology. 7<sup>th</sup> ed. Washington: ASM Press; 1999. p. 672-89.

12.- Kloos WE, Bannerman TL. *Staphylococcus* and *Micrococcus*. En: Murray PR, editor. Manual of Clinical Microbiology. 7<sup>th</sup> ed. Washington: ASM Press; 1999. p. 264-282.

13.- Clarridge JE, Zhang Q. Genotypic diversity of clinical *Actinomyces* species: phenotype, source, and disease correlation among genospecies. J Clin Microbiol 2002; 40:3442-8.

14.- Martineau F, Picard FJ, Lansac N, Ménard C, Roy PH, Ouellete M, *et al.* Correlation between the resistance genotype determined by multiplex PCR assays and the antibiotic susceptibility patterns of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis*. Antimicrob Agents Chemother 2000; 44:231-8.

15.- Smith MA, Alperstein P, France K, Vellozzi EM, Isenberg HD. Susceptibility testing of *Propionibacterium acnes* comparing agar dilution with E test. J Clin Microbiol 1996; 34:1024-6.

16.- Dali P, Giugliano ER, Vellozzi EM, Smith MA. Susceptibilities of *Propionibacterium acnes* ophthalmic isolates to moxifloxacin. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45:2969-70.

17.- Pankuch GA, Jacobs MR, Appelbaum PC. Susceptibilities of 428 gram-positive and negative anaerobic bacteria to bay y3118 compared with their susceptibilities to ciprofloxacin, clindamycin, metronidazole, piperacillin, piperacillin-tazobactam, and ceftioxin. Antimicrob Agents Chemother 1993; 37:1649-54.

18.- Citron DM, Merriam CV, Tyrrell KL, Warren YA, Fernandez H, Goldstein EJC. In vitro activities of ramoplanin, teicoplanin, vancomycin, linezolid, bacitracin, and four other antimicrobials against intestinal anaerobic bacteria. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:2334-8.

19.- Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV, Warren Y, Tyrrell K. Activities of telithromycin (HMR 3647, RU 66647) compared to those of erythromycin, azithromycin, clarithromycin, roxithromycin, and other antimicrobial agents against unusual anaerobes. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43:2801-5.

20.- Goldstein EJC, Citron DM, Merriam CV, Warren Y, Tyrrell K, Fernandez HT. In vitro activities of dalbavacin and nine comparator agents against anaerobic gram-positive species and corynebacteria. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:1968-71.

21.- Aldridge KE, Ashcraft D, Cambre K, Pierson CL, Jenkins SG, Rosenblatt JE. Multicenter Survey of the changing in vitro antimicrobial susceptibilities of clinical isolates of *Bacteroides fragilis* group, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, and *Peptostreptococcus* species. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45:1238-43.

22.- Citron DM, Appleman MD. Comparative in vitro activities of ABT-773 against 362 clinical isolates of anaerobic bacteria. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45:345-8.