



ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLÓGIA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



ORIGINAL

Perfil de resistencia a la tetraciclina de *Cutibacterium acnes* en pacientes con acné vulgar en un centro dermatológico de Colombia



H.J. Castellanos Lorduy^{a,b}, H.C. Pérez Cely^b, E.J. Casadiego Rincón^{a,*},
S.C. Henao Riveros^b y C.L. Colorado^a

^a Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, Bogotá, Colombia

^b Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

Recibido el 2 de febrero de 2021; aceptado el 11 de mayo de 2021

Disponibile en Internet el 19 de mayo de 2021

PALABRAS CLAVE

Cutibacterium acnes;
Tratamiento del
acné;
Resistencia a las
ciclinas;
Resistencia a los
antibióticos

Resumen

Introducción: El acné es una enfermedad inflamatoria crónica, en cuya patogenia intervienen diferentes actores, siendo *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) uno de ellos. La resistencia de esta bacteria a los diferentes fármacos antimicrobianos utilizados en su tratamiento ha sido descrita en diferentes regiones del mundo. El objetivo de este estudio fue estimar la resistencia de *C. acnes* a las ciclinas en pacientes mayores de 18 años con acné de moderado a severo.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio transversal analítico. Se obtuvieron muestras de las lesiones inflamatorias con un extractor de comedones. Se incubó el contenido de las muestras en ambiente anaeróbico para aislar *C. acnes*. Por último, se estimó la susceptibilidad de *C. acnes* a la tetraciclina, minociclina y doxiciclina.

Resultados: Se obtuvieron muestras de 147 pacientes, observándose crecimiento de *C. acnes* en 129 de ellos, y encontrándose que el 5,43% de las cepas era resistente a tetraciclina, el 5,43% a doxiciclina, el 0,78% a minociclina, y una resistencia cruzada entre doxiciclina y tetraciclina en todos los casos. Se encontró una asociación entre resistencia y edad igual o superior a 25 años. No se encontró asociación con el uso previo de antibióticos, historia de mal uso de antibióticos orales o tópicos y otras características demográficas y clínicas evaluadas.

Conclusiones: La resistencia a las ciclinas encontrada en *C. acnes* fue menor que la reportada en otros estudios. Aunque no se encontró relación con el uso previo de antibióticos, se trata de un factor descrito en estudios previos, por lo que el uso correcto de los mismos es imperativo para evitar la aparición de resistencia.

© 2021 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: casavieja2032@gmail.com (E.J. Casadiego Rincón).

KEYWORDS

Cutibacterium acnes;
Acne treatment;
Resistance to
cyclines;
Resistance to
antibiotics

Cutibacterium Acnes Tetracycline Resistance Profile in Patients with Acne Vulgaris, in a Colombian Dermatologic Center

Abstract

Introduction: Acne is a chronic inflammatory disease, in which different events intervene in its pathogenesis, one of which is *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*). Resistance of this bacteria to different antimicrobials used in treatment has been described in different regions of the world. The purpose of the study is to estimate the resistance of *C. acnes* to cyclins in patients with moderate and severe acne over 18 years of age.

Materials and Methods: An analytical cross-sectional study was carried out. Samples were taken from inflammatory lesions with a comedone extractor. The content of the samples was incubated in an anaerobic atmosphere to grow *C. acnes*. Finally, the susceptibility of *C. acnes* to tetracycline, minocycline and doxycycline was determined.

Results: Samples were taken from 147 patients, of which 129 showed growth of *C. acnes*, finding that 5.43% of the strains were resistant to tetracycline, 5.43% to doxycycline, 0.78% to minocycline and cross resistance between doxycycline and tetracycline in all the cases. An association was found between resistance and being 25 years of age or older. No association was found with the prior use of antibiotics, a history of misuse of oral or topical antibiotics, and other demographic and clinical characteristics evaluated.

Conclusions: The resistance found of *C. acnes* to cyclines was lower than that reported in other studies. Although no relationship was found with the previous use of antibiotics, it is a factor described in previous studies, which is why the proper use of antibiotics is imperative to avoid the appearance of resistance.

© 2021 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El acné es una enfermedad inflamatoria crónica, clínicamente caracterizada por la aparición de lesiones no inflamatorias (comedones abiertos o cerrados) e inflamatorias (pápulas, pústulas y nódulos), y diversos grados de cicatrices¹⁻³. Se trata de la patología dermatológica más común a nivel mundial, y afecta principalmente a más del 80% de los adolescentes^{1,4-8}. Es una enfermedad multifactorial¹ cuyos principales mecanismos patofisiológicos, asociados al desarrollo del acné, son: incremento en la producción de sebo por parte de las glándulas sebáceas, alteración del proceso de queratinización, colonización folicular por *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*), y liberación de mediadores inflamatorios en la piel^{1,2,4}.

El *Cutibacterium acnes*, previamente denominado *Propionibacterium acnes*, es un bacilo grampositivo anaeróbico estricto que forma parte de la flora comensal de la piel, predominantemente en las glándulas sebáceas, y representa entre el 20 y el 70% de la microflora^{9,10}. La presencia de *C. acnes* está asociada con la inducción y ampliación de la respuesta inflamatoria de la unidad pilosebácea, y a la formación de biopelícula, lo cual origina hiperqueratinización folicular, lipogénesis y microcomedogénesis, lo cual genera, a su vez, un microentorno conductivo de crecimiento y expansión del microorganismo. La respuesta inflamatoria incontrolada conduce clínicamente a lesiones cutáneas de acné más graves⁹.

El tratamiento antibiótico está asociado con dos beneficios importantes para el tratamiento del acné: en primer lugar, al suprimir el crecimiento de *C. acnes* disminuye la producción de mediadores inflamatorios sintetizados

y liberados por este microorganismo y, por otro lado, disminuye la respuesta inflamatoria causada por la presencia del microorganismo¹¹. Entre los antibióticos orales indicados para el tratamiento del acné están las ciclinas, trimetoprima/sulfametoxazol^{3,4} y macrólidos^{1,3,4,11}. En Colombia, el uso de antibióticos orales está indicado para el tratamiento del acné de moderado a grave, siendo las tetraciclinas la primera línea de tratamiento^{3,4}.

El uso frecuente, pero principalmente el mal uso de los antibióticos en diferentes patologías infecciosas, ha conducido al desarrollo de resistencia bacteriana, que constituye un problema sanitario a nivel mundial. De hecho, con arreglo al último informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS), existen altas tasas de resistencia de los microorganismos que causan las infecciones más frecuentes¹². Específicamente en el acné se ha reportado una resistencia creciente de *C. acnes* a los diferentes antibióticos orales en los últimos años¹⁰.

La primera cepa resistente de *C. acnes* fue descrita en 1979, y desde entonces diferentes publicaciones han reportado datos sobre resistencia, que se han incrementado desde el 34,5% en 1991 al 64% en 1997^{13,14}. Aunque se observó una reducción al 50,5% en 1999, en 2000 se reportó un incremento al 55%¹⁰, con variaciones entre países en cuanto a las tasas de resistencia reportadas^{5,15-19}.

La resistencia de *C. acnes* está asociada principalmente con una peor tasa de respuesta al tratamiento, y a un mayor número de exacerbaciones en los pacientes con acné⁴. Sin embargo, los diferentes estudios han reflejado que además del fallo terapéutico, la resistencia al antibiótico puede verse acompañada por la transferencia genética de este mecanismo a otros patógenos cutáneos, tales como

Staphylococcus aureus o *Streptococcus pyogenes*, incrementando las tasas de resistencia al antibiótico de estos microorganismos²⁰.

En Colombia se realizó un estudio previo entre 2005-2006 que implicó a dos centros dermatológicos. El objetivo del mismo fue determinar la susceptibilidad antimicrobiana de *C. acnes* a los antibióticos comúnmente utilizados para el acné (eritromicina, clindamicina, tetraciclina, doxiciclina, minociclina), encontrándose que el 40% de los aislados de *C. acnes* eran resistentes al menos a uno de los antibióticos probados, y que el 63% había recibido tratamiento antibiótico en los últimos seis meses. El factor de riesgo asociado con una mayor resistencia a los antibióticos fue el uso de los mismos, ya que se demostró un 46% de resistencia entre los pacientes que reportaron estos antecedentes, y sin embargo, se demostró resistencia incluso en pacientes sin historia de uso de antibióticos, reflejando una resistencia del 28%⁵.

Teniendo en cuenta que en el centro dermatológico del estudio el acné es el motivo principal de consulta, con cerca de nueve mil nuevos diagnósticos al año¹², y que existen pocos estudios de vigilancia de la resistencia de *C. acnes* a las ciclinas en Colombia, se propone estimar la frecuencia de la resistencia a las ciclinas e identificar los factores asociados entre nuestros pacientes.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo un estudio analítico transversal. Dos dermatólogos experimentados de la clínica institucional para el acné seleccionaron a los pacientes mayores de 18 años de edad con acné de moderado a grave de febrero de 2017 a mayo de 2018. Se excluyó a los pacientes con uno de los criterios siguientes: acné grave que requería tratamiento oral con isotretinoína, tratamiento antimicrobiano tópico u oral en los últimos tres meses y embarazo.

Se obtuvieron muestras de las lesiones inflamatorias (pápulas o pústulas) presentes en la cara o tronco con un extractor de comedones. El contenido de dichas muestras se situó en un tubo con una disolución de tioglicolato enriquecida con hemina y menadiona, sembrándose a continuación en dos cajas con agar de Schaedler, e incubándose en un ambiente anaeróbico a 37 °C de cuatro a seis días. Se identificó *C. acnes* por las características de sus colonias, tinción de Gram y la ayuda de un estereomicroscopio, obteniéndose las colonias para subcultivo a fin de obtener un crecimiento bacteriano puro. La identificación bacteriana fue realizada con el kit para anaerobios Thermo Scientific™ RapID™ ANA II System, (país de manufactura: EE. UU). Se utilizó la cepa ATCC 11827 como control para las pruebas. Para determinar la susceptibilidad de *C. acnes* a tetraciclina, minociclina y doxiciclina, se utilizó el rango comprendido entre 0,016 y 256 µg/mL del epsilómetro E test® BioMérieux, país de manufactura: EE. UU. El protocolo para los aislados y subcultivos subsiguientes se realizó con arreglo a las técnicas recomendadas en las directrices M100 y CLSI M11-A8 del *The Clinical & Laboratory Standards Institute* (CLSI). Las pruebas E fueron realizadas en agar de Wilkins-Chalgren. Los aislados fueron considerados resistentes a todos los antibióticos con concentraciones mínimas inhibitorias (MIC) > 0 = 16 µg/mL^{21,22}.

Los pacientes fueron seleccionados por conveniencia si cumplían los criterios de elegibilidad, calculándose un tamaño de muestra utilizando el software Epi Info™ 7 Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, teniendo en cuenta una frecuencia de resistencia esperada del 9%, un intervalo de confianza (IC) del 95%, un error del 5%, un poder estadístico del 80% y unas pérdidas del 10%. En el análisis estadístico, las variables categóricas se expresaron como frecuencias, realizándose medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas. Se realizó un análisis bivariante para encontrar la asociación entre la resistencia de *C. acnes* a las tetraciclinas (variable dependiente) y los factores sociodemográficos y clínicos de interés (variables independientes). Se estableció la hipótesis nula de que no existían diferencias entre la proporción de resistencia global entre los grupos con los factores analizados. Como criterio de rechazo de la hipótesis nula se definió un nivel de significación estadística inferior a 0,05. Las estadísticas utilizadas para las diferencias de las proporciones fueron la prueba Z y la prueba de χ^2 . Para las resistencias se estimaron intervalos al 95% de confiabilidad mediante el método binomial exacto. Se realizó un análisis estratificado de Mantel-Haenszel para evaluar los factores de confusión, y se realizó un análisis multivariante utilizando el modelo logístico, cuya variable dependiente fue la resistencia global a las ciclinas. Como esta variable tenía tres categorías (sensible, intermedia y resistente) y se recategorizó en dos: presencia o ausencia de resistencia a las ciclinas. Los análisis se realizaron utilizando el paquete estadístico Stata 13 (StataCorp 2013, Texas, EE. UU.).

El estudio fue concebido de acuerdo con las consideraciones establecidas en la Declaración de Helsinki, y cumple las directrices de la normativa colombiana establecida en la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Sanidad. Fue clasificado como una investigación con riesgo mínimo, según la definición del artículo 11 de la resolución anteriormente citada²³. Todos los pacientes accedieron a participar en el estudio voluntariamente, se les explicaron los riesgos de la toma de muestras, y firmaron a continuación el consentimiento informado. No se produjeron episodios adversos como resultado del muestreo o atención. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta y la Universidad Nacional de Colombia.

Resultados

Se recogieron 147 muestras de lesiones cutáneas de los pacientes con acné vulgar, en 14 de las cuales no se aisló *C. acnes*, y encontrándose *Propionibacterium* spp. en tres de ellas. Finalmente se incluyó para análisis a 129 pacientes debido al crecimiento de *C. acnes*.

En las características demográficas de los pacientes, se encontró que el sexo femenino era del 66,7%, la edad media de la muestra fue de 23,8 años, con un rango de 18 a 49 años, y la edad media de inicio de la enfermedad fue de 17,1 años. Bogotá fue el municipio en el que se reclutaron más pacientes (86,8%), seguido de los departamentos de Cundinamarca y Meta. La mayoría de los pacientes había completado la educación superior (64%), tenían rentas bajas (83%), y el 69% de los pacientes eran nuevos para la

Tabla 1 Variables demográficas

Variables demográficas	n (%)
Total	129 (%)
Sexo	
Varón	43 (33,33%)
Mujer	86 (66,67%)
Edad media	23,8 años (DE 5,98)
Edad al inicio	17,1 años (DE 5,5)
Origen	
Bogotá D.C.	112 (86,8%)
Cundinamarca	8 (6,2%)
Meta	3 (2,33%)
Educación	
Educación primaria	1 (0,78%)
Educación secundaria	44 (34,11%)
Grado profesional	83 (64,34%)
Sin datos	1 (0,78%)
Estatus social	
Estatus 1	10 (7,75%)
Estatus 2	56 (43,31%)
Estatus 3	52 (40,31%)
Estatus 4	11 (8,53%)
Diagnóstico de acné en el centro	
Primera vez	89 (69%)
Antiguo	40 (31%)
Clasificación GLEA	
Pápulo-pustuloso	93 (72,09%)
Nódulo-quístico	36 (27,91%)
Grado	
Moderado	86 (66,67%)
Severo	43 (33,33%)
Antecedentes familiares	
No	44 (34,11%)
Sí	85 (65,89%)

DE: desviación estándar; GLEA: Grupo Latinoamericano de Estudio del Acné.

institución. La estructura de la población de la muestra coincide con el perfil de pacientes tratados en la institución¹² (tabla 1).

Con respecto a las características clínicas, y de acuerdo con la clasificación del Grupo Latinoamericano de Estudio del Acné (GLEA), se encontró que el acné pápulo-pustuloso era el más frecuente con un 93% de incidencia, y en términos de grado de gravedad, el moderado era el más frecuente con un 86%. La localización más común del acné fue la cara y el tronco en el 60% de los casos, seguidos del compromiso de la cara en el 36%. El antibiótico oral más frecuentemente utilizado antes del inicio del estudio fue doxiciclina en el 15,5% de los casos, en cuanto a fármacos tópicos, y peróxido de benzoilo y clindamicina fueron previamente utilizados en el 14,7 y 4% de los casos, respectivamente (tabla 1). La menor resistencia encontrada fue a minociclina con un 0,78%, seguida de doxiciclina y tetraciclina con un 5,43% cada una; la tabla 2 muestra las resistencias.

Entre los factores de riesgo evaluados para resistencia, el historial de uso de antibióticos tópicos fue del 15,5%, el historial de mal uso de antibióticos tópicos (< 8 semanas o > 12

Tabla 2 Perfil de la resistencia

Perfil de la resistencia	n (%)	IC 95%*
Doxiciclina		
Susceptible	122 (94,57)	
Resistente	7 (5,43)	(2,2-10,86)*
Minociclina		
Susceptible	128 (99,22)	
Resistente	1 (0,78)	(0,019-4,24)*
Tetraciclina		
Susceptible	122 (94,57)	
Resistente	7 (5,43)	(2,2-10,86)*
Resistencia a las ciclinas		
Susceptible	122 (94,57)	
Resistente	7 (5,43)	(2,2-10,86)*

* Intervalo de confianza del 95% por la prueba binomial exacta.

Tabla 3 Uso previo de antibióticos

Uso previo de antibióticos	n (%)
Total	129 (100)
Uso previo de antibióticos tópicos	
No	109 (84,5%)
Sí	20 (15,5%)
Mal uso de antibióticos tópicos	
Menos de 8 semanas	7 (5,4%)
Más de 12 semanas	10 (7,7%)
Uso previo de antibióticos orales	
No	112 (86,8%)
Sí	17 (13,1%)
Mal uso de antibióticos orales	
Menos de 8 semanas	11 (8,53%)
Más de 12 semanas	6 (4,65%)
Autoprescripción de antibióticos	
No	125 (96,9%)
Sí	4 (3,1%)
Uso de antibióticos para otras infecciones	
No	116 (89,92%)
Sí	12 (9,3%)
Sin datos	1 (0,78%)

semanas) fue del 13,1%, el historial de uso de antibióticos orales fue del 13,1%, el historial de mal uso de antibióticos orales (< 8 semanas o > 12 semanas) fue del 13,1%, la automedicación de antibióticos fue del 3,1%, y el uso de antibióticos para otras infecciones fue del 9,3% (tabla 3). Se reagruparon los factores evaluados para establecer asociaciones con el resultado de resistencia, que se relacionó con la edad, estrato socioeconómico, duración de la enfermedad, edad de inicio de la enfermedad, historia de uso de antibióticos e historial de mal uso de antibióticos orales y tópicos (tabla 4).

En el análisis bivariante, se encontró que los pacientes mayores de 25 años se asociaban con la resistencia a las ciclinas (tabla 4). No se encontraron asociaciones significativas con el resto de factores evaluados. Para definir los posibles

Tabla 4 Asociaciones de la resistencia

Variable	Resistencia a las ciclinas n (%)	OR (IC 95%); p*	OR ajustado (IC 95%); p*
Sexo			
Varón	2 (4,65)	1,26 (0,23 - 6,85); p = 0,784	0,77 (0,12 - 4,75); p = 0,781
Mujer	5 (5,81)		
Edad^δ			
Menos de 25 años	2 (2,35)	5,32 (0,95 - 29,73); p = 0,032	6,37 (1,02 - 39,83); p = 0,048
25 o más	5 (11,36)		
Antecedentes familiares			
No	2 (4,55)	1,31 (0,24 - 7,10); p = 0,7507	1,23 (0,211- 7,16); p = 0,817
Sí	5 (5,88)		
Estatus social			
Bajo	3 (4,55)	1,42 (0,30 - 6,67); p = 0,651	1,10 (0,21- 5,65); p = 0,908
Medio	4 (6,35)		
Duración de la enfermedad^α			
Menos de 6 años	3 (4,55)	1,42 (0,30 - 6,67); p = 0,6512	
6 años o más	4 (6,35)		
Edad al inicio^β			
Menor de 16 años	2 (3,17)	2,50 (0,46- 13,58); p = 0,2719	
16 años o más	5 (7,57)		
Clasificación clínica			
Pápulo-pustuloso	6 (6,45)	0,41 (0,04 - 3,61); p = 0,4105	0,28 (0,26 - 2,97); p = 0,293
Nódulo-quístico	1 (2,78)		
Gravedad			
Moderada	5 (5,81)	0,79 (0,145 - 4.279); p = 0,7843	1,69 (0,25 - 11,33); p = 0,586
Severa	2 (4,65)		
Historia de uso de antibióticos (infecciones, autoprescripción, tópicos u orales para tratamiento del acné)			
No	4 (4,35)	1,94 (0,40- 9,22); p = 0,3957	3,10 (0,49- 19,39); p = 0,224
Sí	3 (8,11)		
Historia de mal uso de antibióticos tópicos u orales (< 8 o > 12 semanas)			
No	6 (5,83)	0,646667 (0,07-5,67); p = 0,6917	0,345 (0,02-4,33); p = 0,410
Sí	1 (3,85)		

* OR (odds ratio), p = probabilidad de rechazo con prueba Z para la diferencia de proporciones; * OR ajustado y probabilidad de rechazo con el modelo logístico; ^α Se definió la duración de la enfermedad como un punto de corte de cinco años, ya que es la mediana; ^β Se definió la edad de inicio de la enfermedad a los 16 años, ya que es la mediana; ^δ En la edad del paciente se utilizó el punto de corte de 24 años porque utilizar la mediana en los 22 años como criterio impedía el cálculo del OR, pues existían ceros en las casillas de la resistencia.

factores de confusión que afectaban a la asociación entre la variable de edad y la resistencia a las ciclinas, se realizó un análisis estratificado de Mantel-Haenszel, obteniendo generalmente unos intervalos de confianza muy amplios para el odds ratio (OR) estratificado. En este análisis, las variables de edad al inicio de la enfermedad y duración de la enfermedad modificaron significativamente el OR bruto de la relación estudiada, por lo que se excluyeron del modelo multivariante. Con estos resultados, se realizó un modelo logístico seleccionando aquellos factores que no modificaron significativamente el OR bruto del efecto de la edad en la resistencia al estratificar el resto de cofactores. Sin embargo, el modelo logístico que reflejó el mejor desempeño al estimar el efecto de la edad en la resistencia incrementó significativamente el valor de la significación estadística. De igual modo, las evaluaciones postestimación del modelo seleccionado reflejaron que no era un modelo significativo. Se presentan los resultados del OR ajustado a los intervalos de confianza y la significación estadística obtenida con el modelo en la última columna de la [tabla 4](#).

Discusión

En dermatología, los antibióticos son de los principales fármacos utilizados en una amplia variedad de patologías, aunque se utilizan principalmente para acné y rosácea, de los cuales dos tercios de las formulaciones antibióticas orales corresponden al acné^{24,25}.

La resistencia de *C. acnes* a uno o más antibióticos es un problema documentado en diversos estudios a nivel mundial. Las tasas han fluctuado a lo largo de los años del 34,5% en 1991 al 64% en 1997, del 50,5% en 1999 al 55,5% en 2000, siendo la resistencia a eritromicina la más frecuente, vinculándose la última de ellas a la generación de la resistencia a clindamicina¹⁰.

A nivel mundial, es bien sabido que India y Reino Unido tienen altas tasas de resistencia a tetraciclina^{19,26,27}, con tasas altamente variables de resistencia a doxiciclina y tasas bajas a minociclina, excepto en Singapur y Hong Kong^{6,17}. Nuestros resultados muestran consistencia con los hallazgos de seis años atrás en el país⁵, en los que la resistencia a

Tabla 5 Resistencia al acné a nivel mundial

Estudio	Localización	Prevalencia de la resistencia a los antibióticos para el acné					
		Resistencia a los antibióticos de <i>C. acnes</i> (%)					
		Latinoamérica	Eri	Clin	Tet	Doxi	Mino
Rodríguez-Cavallini et al. (2004) ²⁸	Costa Rica	19	23	19	-	-	-
González et al. (2010) ²⁹	México	46	36	14	20	0	-
Schafer et al. (2013) ³⁶	Chile	12,5	7,5	0	0	-	26,3
Mendoza et al. (2013) ⁵	Colombia	35	15	8	9	1	-
Solís et al. (2018) ⁴⁰	Ecuador	29,5	11,2	9,8	-	2,8	-
Castellanos et al. (Current)	Colombia	-	-	5,43	5,43	0,78	-
Europa							
Coates et al. (2002) ²⁷	Reino Unido	94,4	90,3	52,8	-	-	-
Galván Pérez et al. (2002) ⁴¹	España	55,8	51,8	4,5	-	2,3	-
Ross et al. (2003) ¹⁸	España	90	90	5	-	0	-
	Grecia	75	75	7	-	-	-
	Hungría	45	40	0	-	-	-
	Italia	58	58	0	-	-	-
	RU	50	50	25	-	-	-
	Suecia	45	45	15	-	-	-
Bettoli et al. (2006) ⁴²	Italia	50,5	37,6	2,2	-	1,1	-
Dumont-Wallon et al. (2010) ¹⁸	Francia	75,1	-	9,5	9,5	-	-
Asia							
Tan et al. (2007) ⁶	Singapur	69,2	50	11,5	23	11,5	38,5
Ishida et al. (2008) ⁴³	Japón	10,4	8,3	0	-	0	-
Zandi et al. (2011) ³⁵	Irán	15,5	43	6,9	-	-	-
Luk et al. (2013) ¹⁷	Hong Kong	20,9	53,5	16,3	16,3	16,3	-
Sardana et al. (2016) ²⁶	India	98	90,4	30,8	44,2	1,9	-
Nakase et al. (2017) ³⁸	Japón	44,3	38,6	-	4,3	0	-
Toyne et al. (2012) ¹⁵	Australia	6	-	3,72			0,46

Clin: clindamicina; Doxi: doxiciclina; Eri: eritromicina; Mino: minociclina; Tet: tetraciclina; TMP: trimetoprim/sulfametoxazol

las ciclinas fue baja, especialmente en lo relativo a minociclina, como en el resto de Latinoamérica, exceptuando Costa Rica y México, que cuentan con la tasa más elevada de la zona^{28,29}. Una vez aclarado lo anterior, al no evaluar la resistencia a eritromicina y clindamicina, no podremos evaluar todas las cepas de *C. acnes* resistentes a otros grupos antibióticos (tabla 5).

La edad media de nuestra población fue de 24 años, que es más alta que la normalmente reportada entre los 15 y los 20 años³⁰⁻³⁴. Esto se debe al hecho de que el grupo de estudio no incluye a niños. La predominancia femenina del estudio ha estado también reflejada en otras cohortes, como la de Kilkenny et al.³³ y las incluidas en la revisión de Tan et al.³⁰

La población de estudio no cuenta con pacientes con enfermedad leve, predominando aquella con enfermedad moderada, al contrario de lo reportado en la literatura mundial en la que aproximadamente dos tercios de los pacientes tienen enfermedad leve^{30,31,33}, esto es debido probablemente al hecho de que los pacientes seleccionados deben tener pápulas, pústulas o nódulos para el muestreo, a fin de obtener más material de cultivo, aunque esto puede introducir un sesgo de selección. Un hallazgo importante fue encontrar un 100% de resistencia cruzada entre doxiciclina y tetraciclina, al igual que los hallazgos del estudio realizado en Francia¹⁸ y en otros estudios en menor medida¹⁷.

El factor de riesgo asociado con mayor frecuencia con la resistencia a los antibióticos es el uso de antibióticos tópicos, que estuvo asociado con la resistencia de *C. acnes* en Australia (mayor tasa de resistencia con el uso de antibióticos tópicos [50%], en comparación con los pacientes sin historia de uso de antibióticos [3,6%] y uso de antibióticos orales [17,5%])¹⁵. El uso de antibióticos orales estuvo asociado con una mayor resistencia en México (los pacientes con historia de tratamiento antibiótico presentaron mayor resistencia: azitromicina [92,5%], trimetoprim/sulfametoxazol [77,7%], eritromicina [59,2%], doxiciclina [33%], en comparación con los pacientes sin historia con respecto a azitromicina [72,7%], trimetoprim/sulfametoxazol [59%] y eritromicina [31,8%])²⁹. Sin embargo, un estudio realizado en Irán no detectó diferencias significativas en cuanto a resistencia a los antibióticos en los pacientes con y sin historia de uso de antibióticos³⁵. Estos resultados indican que los antibióticos utilizados para tratar el acné pueden contribuir a la formación de cepas resistentes de *C. acnes*.

En el análisis bivariable se encontró una asociación entre las variables de edad y resistencia, lo cual significa que cuanto mayor es la edad, mayor es la probabilidad de exposición a los antibióticos y, por tanto, mayor el riesgo de resistencia a los mismos, según los hallazgos de Luk et al., y Schafer et al.^{17,36}

Sin embargo, no se encontró relación con la exposición previa a los antibióticos, al contrario de los hallazgos

de muchas publicaciones relativas a la resistencia en el acné^{5,15,18,37}.

Una de las mayores dificultades inherentes en los estudios retrospectivos depende de la información declarada por el paciente. Ello puede explicar los resultados paradójicos que encontramos con la variable antecedente de mal uso de los antibióticos tópicos u orales, en la que se obtuvo mayor resistencia en aquellos pacientes que no registraron este antecedente. Se observó que con las variables clasificación y gravedad, los grupos no estaban equilibrados. Es posible que, debido a la baja prevalencia de la resistencia en nuestra población, se requiera un mayor tamaño de muestra para captar las diferencias en los grupos.

C. acnes es una bacteria que juega un papel importante en la producción de acné, habiéndose utilizado los antibióticos para controlar la enfermedad debido a sus propiedades antiinflamatorias, inmunomoduladoras y antimicrobianas. Sin embargo, su uso ha generado la aparición e incremento de resistencia tanto a *C. acnes* como a otros microorganismos, y no solo en los pacientes, sino incluso en sus contactos cercanos y dermatólogos³⁸, esto nos invita a hacer un uso racional de los antibióticos cuando sea estrictamente necesario, y bajo la prescripción debida. La práctica actual de la dermatología tiende a buscar alternativas al uso y abuso de los antibióticos en el tratamiento del acné. Los tratamientos como isotretinoína, retinoides tópicos, y en el futuro los inhibidores de 5 alfa-reductasa, constituyen alternativas válidas para evitar el uso de los antibióticos, así como el tratamiento del acné femenino con anticonceptivos orales y espirolactona. Los resultados del estudio reflejan la alta sensibilidad al uso de las ciclinas, que puede estar relacionado con los filotipos de la población estudiada y al patrón del uso de antibióticos para el acné. No obstante esto último podría no corroborarse en nuestra institución, dado que a pesar de la adherencia a las directrices sobre el uso de antibióticos del 37,1%, se encontró una baja resistencia³⁹. En un futuro cercano, la caracterización de los filotipos de *C. acnes* podría responder a estas cuestiones.

Financiación

Entidades financiadoras: Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta y la Universidad Nacional de Colombia, sede Bogotá.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. *Lancet*. 2012;379:361–72. Available from: [10.1016/S0140-6736\(11\)60321-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60321-8).
- Dessinioti C, Katsambas AD. The role of *Propionibacterium acnes* in acne pathogenesis: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28:2–7. Available from: [10.1016/j.clindermatol.2009.03.012](https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2009.03.012).
- Shalita AR. Acne: Clinical presentations. *Clin Dermatol*. 2004;22:385–6.
- Orozco B, Campo M, Anaya L, Atuesta J, Ávila M, Balcázar L, et al. Guías colombianas para el manejo del acné: una revisión basada en la evidencia. *Rev Aso Colomb Dermatol*. 2011;19:129–58.
- Mendoza N, Hernandez P, Tying S, Haitz K, Motta A. Antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolates from acne patients in Colombia. *Int J Dermatol*. 2013;52:688–92.
- Tan H, Tan AWH, Barkham T, Yan X, Zhu M. Community-based study of acne vulgaris in adolescents in Singapore. *Br J Dermatol*. 2007;157:547–51.
- Ghodsí SZ, Orawa H, Zouboulis CC. Prevalence, Severity, and Severity Risk Factors of Acne in High School Pupils: A Community-Based Study. *J Invest Dermatol*. 2009;129:2136–41. Available from: <https://doi.org/10.1038/jid.2009.47>.
- Yahya H. Acne vulgaris in Nigerian adolescents – prevalence, severity, beliefs, perceptions, and practices. *Int J Dermatol*. 2009;48:498–505.
- Beylot C, Auffret N, Poli F, Claudel J, Leccia M, Giudice P, et al. *Propionibacterium acnes*: an update on its role in the pathogenesis of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:271–8.
- Aubin GG, Portillo ME, Trampuz A, Corvec S. *Propionibacterium acnes*, an emerging pathogen: From acne to implant-infections, from phylotype to resistance. *Med Mal Infect*. 2014;44:241–50. Available from: [10.1016/j.medmal.2014.02.004](https://doi.org/10.1016/j.medmal.2014.02.004).
- Leyden JJ. Current issues in antimicrobial therapy for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2001;3 15 Suppl:51–5.
- Casadiago Rincón EJ. Perfil epidemiológico. Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta. 2013:1–17 [Consultado el 26 de abril de 2018]. Disponible en: <https://www.dermatologia.gov.co/comunicaciones/boletines-publicaciones/perfil-epidemiologico>.
- Cooper AJ. Systematic review of *Propionibacterium acnes* resistance to systemic antibiotics. *Med J Aust*. 1998;169:259–61.
- Leyden JJ, McGinley KJ, Cavalieri S, Webster GF, Mills OH, Kligman AM. *Propionibacterium acnes* resistance to antibiotics in acne patients. *J Am Acad Dermatol*. 1983;8:41–5.
- Toyne H, Webber C, Collignon P, Dwan K, Kljakovic M. *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) resistance and antibiotic use in patients attending Australian general practice. *Australas J Dermatol*. 2012;53:106–11.
- González R, Welsh O, Ocampo J, Hinojosa-Robles RM, Vera-Cabrera L, Delaney ML, et al. In vitro antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients in northern Mexico. *Int J Dermatol*. 2010;49:1003–7.
- Luk NMT, Hui M, Lee HCS, Fu LH, Liu ZH, Lam LY, et al. Antibiotic-resistant *Propionibacterium acnes* among acne patients in a regional skin centre in Hong Kong. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:31–6.
- Dumont-Wallon G, Moysé D, Blouin E, Dréno B. Bacterial resistance in French acne patients. *Int J Dermatol*. 2010;49:283–8.
- Ross J, Snelling A, Carnigie E, Coates P, Cunliffe WJ, Bettoli V, et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol*. 2003;148:467–78.
- Patel M, Bowe W, Heughebaert C, Shalita A. The development of antimicrobial resistance due to the antibiotic treatment of acne vulgaris: a review. *J Drugs Dermatology*. 2010;9:655–64.
- CLSI. Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria. 9th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2018.
- CLSI. M11-A8: Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard—Eighth Edition. 8th ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
- República de Colombia/Ministerio de Salud. Resolución No 008430 DE 1993. 4 de octubre de 1993 [Consultado el 3 de julio

- de 2019]. Disponible en: https://urosario.edu.co/Escuela-Medicina/Investigacion/Documentos-de-interes/Files/resolucion_008430_1993.pdf.
24. Del Rosso JQ, Webster GF, Rosen T, Thiboutot D, Leyden JJ, Gallo R, et al. Status Report from the Scientific Panel on Antibiotic Use in Dermatology of the American Acne and Rosacea Society: Part 1: Antibiotic Prescribing Patterns, Sources of Antibiotic Exposure, Antibiotic Consumption and Emergence of Antibiotic Resistance, Impact of Alterations in Antibiotic Prescribing, and Clinical Sequelae of Antibiotic Use. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2016;9:18–24.
 25. Del Rosso JQ. Oral doxycycline in the management of acne vulgaris: Current Perspectives on Clinical Use and Recent Findings with a New Double-scored Small Tablet Formulation. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2015;8:19–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26029331>.
 26. Sardana K, Gupta T, Garg VK, Ghunawat S. Antibiotic resistance to *Propionibacterium acnes*: worldwide scenario, diagnosis and management. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13:883–96.
 27. Coates P, Vyakrnam S, Eady EA, Jones CE, Cove JH, Cunliffe WJ. Prevalence of antibiotic-resistant propionibacteria on the skin of acne patients: 10-year surveillance data and snapshot distribution study. *Br J Dermatol*. 2002;146:840–8.
 28. Rodríguez-Cavallini E, Vargas-Dengo P. Etiología bacteriana y susceptibilidad a antibióticos en pacientes con acné. *Rev Biomédica*. 2004;15:101–6.
 29. González R, Welsh O, Ocampo J, Hinojosa-Robles RM, Vera-Cabrera L, Delaney ML, et al. In vitro antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients in northern Mexico. *Int J Dermatol*. 2010;49:1003–7.
 30. Tan JKL, Bhate K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol*. 2015;172(S1):3–12.
 31. Shen Y, Wang T, Zhou C, Wang X, Ding X, Tian S, et al. Prevalence of acne vulgaris in Chinese adolescents and adults: A community-based study of 17,345 subjects in six cities. *Acta Derm Venereol*. 2012;92:40–4.
 32. Augustin M, Herberger K, Hintzen S, Heigel H, Franzke N, Schäfer I. Prevalence of skin lesions and need for treatment in a cohort of 90 880 workers. *Br J Dermatol*. 2011;165:865–73.
 33. Kilkenny M, Merlin K, Plunkett A, Marks R. The prevalence of common skin conditions in Australian school students: 3. acne vulgaris. *Br J Dermatol*. 1998;139:840–5.
 34. Freyre EA, Rebaza RM, Sami DA, Lozada CP. The prevalence of facial acne in peruvian adolescents and its relation to their ethnicity. *J Adolesc Health*. 1998;22:480–4.
 35. Zandi S, Vares B, Abdollahi H. Determination of microbial agents of acne vulgaris and *Propionibacterium acnes* antibiotic resistance in patients referred to dermatology clinics in Kerman, Iran. *Jundishapur J Microbiol*. 2011;4:17–22.
 36. Schafer F, Fich F, Lam M, Ga C, Wozniak A, Garcia P. Antimicrobial susceptibility and genetic characteristics of *Propionibacterium acnes* isolated from patients with acne. *Int J Dermatol*. 2013;52:6–13.
 37. Nakase K, Nakaminami H, Takenaka Y, Hayashi N, Kawashima M. *Propionibacterium acnes* is developing gradual increase in resistance to oral tetracyclines. *J Med Microbiol*. 2018;2017:8–12.
 38. Nakase K, Hayashi N, Akiyama Y, Aoki S, Noguchi N. Antimicrobial susceptibility and phylogenetic analysis of *Propionibacterium acnes* isolated from acne patients in Japan between 2013 and 2015. *J Dermatol*. 2017;44:1248–54.
 39. Pérez H, Casadiego EJ, Castellanos H. Acne antibiotic prescription pattern in Colombia. *G Ital Dermatol Venereol*. 2019;154:533–8.
 40. Solís MB, Zurita J, Velasco N, Dressendorfer LM. Antimicrobial Susceptibility of *Cutibacterium acnes* Isolated from Ecuadorian Patients with Acne Vulgaris. *Skinmed*. 2018;16:159–65.
 41. Galván Pérez del Pulgar J, Nebreda RF, Laza-García JM, Cunliffe WJ. Resistencia antibiótica del *Propionibacterium acnes* en pacientes tratados por acné vulgar en Málaga. *Actas Dermosifiliogr*. 2002;93:271–5. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0001-7310\(02\)76573-3](https://doi.org/10.1016/S0001-7310(02)76573-3).
 42. Bettoli V, Borghi A, Rossi R, Ferroni M, Rigolin F, Virgili A. Antibiotic Resistance of Propionibacteria. *Dermatology*. 2006;212:206–7.
 43. Ishida N, Nakaminami H, Noguchi N, Kurokawa I, Nishijima S, Sasatsu M. Antimicrobial susceptibilities of *Propionibacterium acnes* isolated from patients with acne vulgaris. *Microbiol Immunol*. 2008;52:621–4.