

Uso de la inmunoterapia bacteriana con extracto de *Staphylococcus aureus* en acné vulgar

Edilberto Machado del Risco¹, Elisabet Nicolau Pestana², Carmen Monde Enrique³, Yoddali Ballester Caballero⁴, Niurka García Cruz⁵

1. Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista de II Grado en Alergia. Profesor Auxiliar. Hospital Provincial Amalia Simoni, Camagüey. Avenida Finlay Km 3 ½ Camagüey. edilberto.cmw@infomed.sld.cu.
2. Máster en Bacteriología. Profesor Asistente. Centro de Inmunología y Productos Biológicos de la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. nenicolau.cmw@ infomed.sld.cu.
3. Licenciada en Enfermería. Hospital Provincial Amalia Simoni. Avenida Finlay Km 3 ½, Camagüey. cmonde.cmw@infomed.sld.cu.
4. Especialista de I Grado en Dermatología. Profesor Instructor. Hospital Provincial Amalia Simoni. Avenida Finlay Km 3 ½, Camagüey.
5. Técnico en Microbiología. Hospital Provincial Amalia Simoni. Avenida Finlay Km 3 ½, Camagüey.

Resumen

Introducción: El acné es una enfermedad inflamatoria multifactorial que afecta la unidad pilosebácea, con diferentes grados de severidad, padecimiento frecuente que perturba la calidad de vida de los adolescentes y adultos jóvenes. **Objetivo:** Determinar la efectividad de la inmunoterapia bacteriana específica con extracto de *Staphylococcus aureus* en pacientes con acné vulgar. **Material y métodos:** Se realizó un estudio cuasi experimental en el Hospital Amalia Simoni, en el periodo comprendido entre enero de 2016 y enero de 2017. El universo estuvo constituido por 143 enfermos que asistieron a las consultas de Dermatología y Alergia, y la muestra se confeccionó de forma intencionada por los 71 que cumplieron los criterios de selección. A estos se les aplicaron extractos de *Staphylococcus aureus*. **Resultados:** Existió mayoría en el sexo masculino con el 52,1% de los casos y mayor incidencia en las edades comprendidas entre 15 y 19 años. Un 36,6% de la muestra tenía entre cinco y nueve años de evolución de la enfermedad. Una vez aplicada la inmunoterapia un 35,2% de los

afectados pasaron a un grado de severidad I y en un 25,4% se eliminaron las lesiones. Las reacciones adversas solo estuvieron presentes en un 11,3%. **Conclusiones:** El acné es frecuente entre los 15 y 24 años de edad con mayor incidencia en el sexo masculino. Al aplicar la inmunoterapia específica con extractos de *Staphylococcus aureus* en enfermos con acné vulgar se obtienen resultados satisfactorios, considerándose una terapéutica eficaz con bajo índice de respuestas adversas.

Palabras clave: inmunoterapia bacteriana; *staphylococcus aureus*; acné vulgar.

Introducción

El acné es una enfermedad inflamatoria multifactorial que afecta la unidad pilosebácea y se manifiesta clínicamente por la aparición de comedones, pápulas, pústulas, nódulos, pseudo-quistes y abscesos que pueden dejar secuelas cicatrízales; todas ellas conformando el cuadro clínico característico, el que tendrá resolución espontánea en plazos variables. Afecta áreas de la piel en las que abundan folículos pilos sebáceos como la cara y en algunas oportunidades el tórax.¹

Considerada una de las enfermedades dermatológicas más frecuente. Afecta hasta el 80% de las personas entre 11 y 30 años y hasta un 5% de adultos mayores.^{2,3} Se considera que más del 90% de los adolescentes tienen algún grado de acné, y casi en un 20%, el acné es moderado o grave.⁴

La prevalencia es difícil de estimar ya que muchas veces se considera un fenómeno fisiológico asociado al desarrollo y a la maduración sexual, más que una verdadera enfermedad y, también, porque las definiciones de acné y su severidad varían ampliamente en los diferentes estudios y textos de dermatología.⁵

La lesión elemental clave para llegar al diagnóstico es el comedón, que resulta de la obstrucción del conducto pilo sebáceo. Las manifestaciones clínicas del acné incluyen: seborrea (exceso de grasa); lesiones no inflamatorias, que identificamos como puntos negros o comedones abiertos y puntos blancos o comedones cerrados; lesiones inflamatorias como pápulas, pústulas, nódulos y quistes; y lesiones cicatriciales. El predominio de unas u otras lesiones define cada variedad clínica del acné.⁶

Las lesiones de acné se localizan típicamente en aquellas zonas donde existe una mayor densidad de unidades pilo sebáceas; es decir, en cara especialmente en la zona “T” frente y centrofacial, cuello, tórax, hombros y espalda.⁶

El acné, aunque tiene un componente microbiano, fundamentalmente es un proceso inflamatorio. Se caracteriza por presentar comedones, pápulas y pústulas, aunque eventualmente puede haber abscesos, quistes y cicatrices.⁷

En la patogénesis confluyen fundamentalmente cuatro procesos: incremento en la producción de sebo, hiperqueratinización perifolicular y obstrucción folicular, colonización por *Propionibacterium acnes* y otras bacterias oportunistas (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*) y liberación de enzimas.⁸

La secuencia exacta de los acontecimientos y cómo estos y otros factores se interrelacionan aún se desconoce, aunque estudios recientes apoyan el papel precoz de la inflamación en todas las formas de acné, incluso en el acné comedoniano.⁹

Los linfocitos CD4+ y los macrófagos podrían estar implicados en un proceso inflamatorio inmunomediado que estimularía la vascularización pilosebácea, previa a la hiperqueratinización folicular. Los cambios cualitativos en los lípidos sebáceos, bajo influencia androgénica, inducen secreción de interleuquina 1 (IL-1) y una alteración de la queratinización, que llevaría a la formación del microcomedón.¹⁰

Las glándulas sebáceas son una parte del sistema inmune innato, produciendo varios péptidos antimicrobianos, neuropéptidos y lípidos antibacterianos que estimulan el inflamasoma, produciéndose aún más mediadores inflamatorios, sobre todo IL-1. Cada glándula sebácea funciona como un órgano endocrino independiente, estimulado por la hormona liberadora de corticotropina, lo que podría establecer el vínculo entre el estrés y las exacerbaciones del acné.⁶

La alteración cuantitativa y cualitativa de la composición lipídica, en especial, la oxidación del escualeno, podría estimular la proliferación queratinocítica y otras respuestas inflamatorias mediadas por el leucotrieno proinflamatorio B4, lo que explicaría y favorecería la aparición de comedones e inflamación clínica.

Las metaloproteinasas de matriz en el sebo, liberadas también como respuesta a la inflamación, tienen un importante papel en la inflamación, proliferación celular y cicatrización. Los folículos sebáceos que contienen un microcomedón proporcionan un

ambiente anaerobio rico en lípidos, que favorece el crecimiento bacteriano. La lipogénesis está aumentada directamente por *P. acnes*.

Las cepas distintas de *P. acnes* con diferentes perfiles de resistencias bacterianas colonizan diversas unidades pilosebáceas inducen inflamación mediante la activación de los receptores toll-like de queratinocitos y macrófagos, estos receptores tienen un papel relevante en la inmunidad innata y su estimulación desencadena cambios celulares que conducen a liberación de citoquinas inflamatorias.¹¹

Destaca, como infección oportunista concomitante, la infección por *Staphylococcus aureus* microorganismo que se ha visto implicado en procesos de hipersensibilidad demorada.¹²

Se plantea que las bacterias tienen la capacidad de secretar toxinas muchas de las cuales pueden desempeñarse como superantígenos y en estas condiciones pueden modular la síntesis de IgE y la sensibilización específica de linfocitos T.

Existen diversos ejemplos como es el caso del *Staphylococcus aureus* quien es capaz de estimular los procesos inflamatorios mediante una activación excesiva de células T y macrófagos,¹³ lo que es evidencia de un nuevo mecanismo de estimulación inmunológica en interacción con células presentadoras de antígenos a través del MHC clase II.¹⁴

En Cuba, se viene trabajando en estos sentidos y se están haciendo esfuerzos en la obtención de extractos bacterianos para el uso alérgico en la inmunoterapia (IT), aspecto para el que se han encontrado evidencias científicas.¹⁵⁻¹⁷

Se define la IT como la rama de la inmunología que utiliza agentes inmunorreguladores o efectos naturales u obtenidos en laboratorio con el fin de modificar de manera directa o indirecta una función inmune específica del individuo con fines tanto profilácticos como curativos.¹⁸

En conformidad con ello, se decidió realizar la presente investigación con el objetivo de determinar la efectividad de la IT específica con extracto de *Staphylococcus aureus* en pacientes con acné vulgar.

Material y métodos

Se realizó un estudio cuasi experimental en el Hospital Provincial Clínico Quirúrgico docente Amalia Simoni de la Ciudad de Camagüey, en el periodo comprendido entre enero de 2016 y enero de 2017.

El universo estuvo constituido por 143 enfermos de acné vulgar que asistieron a las consultas de Dermatología y Alergia de dicho centro hospitalario. La muestra se confeccionó de forma intencionada por 71 enfermos que cumplieron los siguientes criterios de selección:

Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de acné vulgar que presenten pruebas de sensibilización bacteriana específica a *Staphylococcus aureus*.
- Para ambos sexos, edad superior a 14 años.
- Consentimiento de participación en el estudio.

Criterio de exclusión

- Padecimiento de inmunodeficiencias, enfermedades neoplásicas y autoinmunidad.

Criterios de salida.

- Reacción adversa severa o potencialmente fatal.
- Abandono voluntario del estudio.

Al total de los pacientes seleccionados se le aplicó IT bacteriana específica con extracto de *Staphylococcus aureus*, procesado en el Departamento de Alergia del hospital "Amalia Simoni" y estandarizado en el Centro de Inmunología y Productos Biológicos (CENIPBI) de la Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey (UCM-C), con pauta de administración con duración de un año.

Las consultas médicas se realizaran en la semana 0 de tratamiento, a los 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 18 meses.

Plan de procesamiento y análisis de la información: La información recopilada en la guía de evaluación se procesó en forma computarizada, para lo cual se creó una base de datos en una computadora Pentium IV, utilizando el paquete SPSS versión 10.6, lo que permitió la confección de tablas estadísticas.

Resultados

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

Grupos de edades	Sexo					
	Masculino		Femenino		Total	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
15-19	14	19,7	17	23,9	31	43,6
20-24	16	22,5	12	16,9	28	39,4
25-29	7	9,9	5	7,1	12	17
Total	37	52,1	34	47,9	71	100

Fuente: Registro de datos.

La muestra estuvo integrada por 71 pacientes con ligera mayoría en el sexo masculino con 37 para el 52,1 %, con mayor incidencia en las edades comprendidas entre 15 y 19 años con un 43,6 %; se registró una media de edades de 25,4 años.

Tabla 2. Tiempo de evolución de la enfermedad.

Tiempo de evolución de la enfermedad	Frecuencia	Porcentaje
1 a 4 años	23	32,4
5 a 9 años	26	36,6
10 y más años	22	31
Total	71	100

Fuente: registro de datos.

Un 36,6% de la muestra tenía entre cinco y nueve años de evolución de la enfermedad, seguido por un 32,4 % entre uno y cuatro años.

Tabla 3. Respuesta clínica a la IT específica con Staphylococcus aureus.

Grado de severidad	Antes de la IT		Después de la IT	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
Sin lesiones			18	25,4
Grado I			25	35,2
Grado II	17	23,9	15	21,1

Grado III	34	47,9	9	12,7
Grado IV	20	28,2	4	5,6
Total	71	100	71	100

p < 0,05

Fuente: Registro de datos.

Antes de aplicar la IT específica con *Staphylococcus aureus* predominaban los pacientes con acné en grado de severidad III con un 47,9%, seguido por un 28,2% en grado IV. Una vez aplicada la IT un 35,2% de los afectados pasaron a un grado de severidad I y en un 25,4% se eliminaron las lesiones.

Tabla 4. Reacciones adversa con el uso de la IT específica.

Reacción adversa	Frecuencia	Porcentaje
Leve	6	8,5
Moderada	2	2,8
Total	8	11,3

Fuente: Registro de datos.

Las reacciones adversas solo estuvieron presentes en un 11,3% con mayor número en las leves con un 8,5%.

Discusión

Durante años los alergólogos han utilizado vacunas bacterianas para IT como terapia alternativa en la modulación de la respuesta inmune.^{16,17} Sin embargo, existen muchos aspectos no resueltos con relación a la IT alérgeno específico. Las razones, entre otras, se deben a insuficientes publicaciones que abarquen el tema a profundidad y a la ausencia de extractos bien estandarizados que respondan a las Buenas Prácticas Clínicas y Buenas Prácticas de Laboratorio.

Con el propósito de encontrar la vacuna adecuada, se ha avanzado en la producción industrial de extractos alérgicos. En igual sentido, se han desarrollado las técnicas de alergia molecular diferenciando aquellas moléculas responsables de los síntomas, para lograr el manejo apropiado de los pacientes.¹⁹

Es reconocido por el gremio alergológico el uso de las vacunas bacterianas desensibilizantes en el tratamiento de la sensibilización bacteriana específica²⁰, pero para su confección se requiere un proceso de estandarización que garantice la inmunogenicidad del producto, estabilidad, reproductividad y buena respuesta clínica; oportunidad que se halla en el CENIPBI, de la UCM-C; centro de investigación científica que posibilita la confección y estandarización del extracto de *Staphylococcus aureus*.

Se destaca que con la aplicación de la IT bacteriana específica en la acné se obtuvieron resultados favorables puesto que de un predominio de severidad en los grados III y IV antes de aplicar la misma se obtuvo una vez aplicada esta, reducción significativa de la severidad pasando el mayor número de casos al grado I y a la ausencia de lesiones, con un mínimo de respuestas adversas al proceder.

Resultados similares en cuanto a efectividad se reportan el estudio desarrollado por Naranjo et al²⁰, en pacientes con sensibilización específica a *Staphylococcus aureus*.

Con la administración de la IT, se logra desarrollar la síntesis de anticuerpos neutralizantes que permiten atenuar y finalmente eliminar el agente causal de su enfermedad en este caso el *Staphylococcus aureus* y eliminar la sensibilización celular específica, también puede estimular la producción de anticuerpos contra la leucocidina (toxina *estafilocócica*), la cual desempeña un importante papel con relación a la resistencia a las infecciones estafilococcica.²¹

Conclusiones

- El acné es frecuente entre los 15 y 24 años de edad con mayor incidencia en el sexo masculino.
- Al aplicar la IT específica con extractos de *Staphylococcus aureus* en enfermos con acné vulgar se obtienen resultados satisfactorios, considerándose una terapéutica eficaz con bajo índice de respuestas adversas.

Referencias bibliográficas.

- 1- Sanchez Saldaña L. El acné. Dermatol Perú. 2012; 22 (2):1-10.
- 2- Morales N, Aristizábal A. Cicatrices de acné, un reto terapéutico. Rev. Asoc. Colomb. Dermatol. 2013; 21: 328-36.

- 3- Garem Y, Ghabrial E, Embaby M. Chemical reconstruction of skin scars (CROSS) technique using trichloroacetic acid 50% in different types of atrophic acne scars, Egypt. J. Dermatol. Venerol 2013; 33:37-41.
- 4- Eichenfield LF, Krakowski AC, Piggott C. Evidence based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. Pediatrics 2013; 131: S163-86.
- 5- Revol O, Milliez N, Gerard D. Psychological impact of acne on 21st century adolescents: decoding for better care. British Journal of Dermatology 2015; 172: 52-58.
- 6- Lagunas L. Acné. Pediatr Integral 2016; 20 (4):227–33.
- 7- Matiz Melo GE, León Méndez G, Osorio Fortich María. Actividad antibacteriana in vitro de diecinueve aceites esenciales frente a bacterias asociadas al acné. Rev Cubana Farm [Internet]. 2015 Mar [citado 2017 Ene 16]; 49(1): 103-16. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152015000100011&lng=es.
- 8- Degitz K, Placzek M, Borelli C, Plewig G. Pathophysiology of acne. J Dtsch Dermatol Ges. 2007; 5: 316-23.
- 9- Kurokawa I, Danby FW, Ju Q. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. Exp Dermatol. 2009; 18: 821-32.
- 10-Dreno B, Gollnick HPM, Kang S. Understanding innate immunity and inflammation in acne: implications for management. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2015; 29: 3-11.
- 11-Wang KC, Zane LT. Recent advances in acne vulgaris research: insights and clinical implications. Adv Dermatol. 2008; 24: 197-209.
- 12-Machado del Risco E, Romero González A, Nicolau Pestana E. Sensibilidad celular a bacterias en pacientes con diagnóstico de dermatitis atópica. AMC [Internet]. 2009 [citado 2017 Ene 16], 13 (2): [aprox. 10 p.]. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552009000200003&lng=es&nrm=iso.
- 13-Campbell DE, Kemp AS. Proliferation and production of interferon gamma and IL 4 in response to staphylococcal superantigen and staphylococcus aureus in childhood atopic dermatitis. Clin. Exp Immunol 1997; 107(2): 392-97.

- 14-Andrew J, Walter N. Circulating Adhesion molecule in disease. *Immune today* 2003; 14: 504-12.
- 15-Naranjo Rodríguez SA, García Menéndez R, Naranjo Rodríguez L, Negret Hernández M. Empleo de inmunoterapia en pacientes con infección producida por *Staphylococcus aureus*. *Rev méd electrón [Internet]* 2011 [citado 2017 Ene 16]; 33(2): [aprox. 10 p.]. Disponible en URL:<http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202011/vol2%202011/>.
- 16-Machado del Risco E, Nicolau Pestana E, Monde Enrique C. Estandarización de extractos bacterianos para el uso en los servicios alergológicos. En: *Tecnosalud 2016*. [Internet]. Camagüey; 2016 May 19-20 [citado 2017 En 16]; Camagüey: FT. UCM-C; 2016. Disponible en: <http://www.tecnosalud2016.sld.cu/index.php/tecnosalud/2016/paper/view/85/42>.
- 17-Monde Enrique C, Machado del Risco E, Nicolau Pestana E. Inmunoterapia bacteriana en pacientes asmáticos con componente infeccioso. En: *Tecnosalud 2016*. [Internet]. Camagüey; 2016 May 19-20 [citado 2017 En 16]; Camagüey: FT. UCM-C; 2016. Disponible en: <http://www.tecnosalud2016.sld.cu/index.php/tecnosalud/2016/paper/view/105/52>.
- 18-Gutiérrez Rodríguez N. La inmunoterapia con anticuerpos monoclonales y sus derivados. [tesis]. Cantabria: Universidad de Cantabria; 2016 [citado 2017 Ene 16]. Disponible en: <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/8771/GutierrezRodriguezN.pdf?sequence>.
- 19-Frati F, Cecchi L, Scala E, Ridolo E, Dell'Albani I, Makrí E et al. New product development with the innovative biomolecular sublingual immunotherapy formulations for the management of allergic rhinitis. *Biologics* 2014; 8: 221-6.
- 20-Naranjo Rodríguez SA, García Menéndez R, Naranjo Rodríguez L, Negret Hernández M. Empleo de inmunoterapia en pacientes con infección producida por *Staphylococcus aureus*. *Rev méd electrón [Internet]*. 2011 [citado 2017 Ene 16]; 33(2): [aprox. 10 p.]. Disponible en <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202011/vol2%202011/tema10.htm>.

21-Reddin KM, Easterbrook TJ, Eley SM. Comparison of the immunological and protective responses elicited by microencapsulated formulations. *Vaccine*. 2007;16(8):761-7.