

Eficacia y seguridad significativas del calor intermitente del nivel bajo en Pacientes con acné leve a moderado.

S. Bruce¹, C. Conrad², R.D. Peterson², R. Conrad², L.S. Arambide³, J. Thompson³, y W. Klemp²
1Suzanne Bruce y asociados, 2Tyrell inc., 3Synergos inc.

Extracto

Los pacientes con acné leve a moderado que no requieren prescripción de medicación están limitados a preparaciones OTC. Desafortunadamente, muchas de estas preparaciones son excesivamente costosas. Nosotros hemos investigado y demostrado que la aplicación de niveles bajos a moderados de calor sostenido es eficaz en la reducción del recuento de colonias de bacterias *P. acnes* en estudios pre-clínicos. Esto ha sugerido que el uso de niveles bajos de calor sostenido podría ser potencialmente beneficioso para lesiones individuales de acné. Se creó un dispositivo manejable de tamaño pequeño que permitió la administración de una dosis de calor de 121° F (49.4° C) durante 2.5 minutos y una superficie de 0.099 pulgadas². Este dispositivo se utilizó para evaluar esta técnica particular en un ensayo clínico controlado con placebo a doble ciego. 51 pacientes fueron seleccionados para este ensayo, todos ellos cumplían con los criterios del protocolo de selección, tenían acné leve a moderado y no se encontraban bajo tratamiento médico en ese momento. Los resultados demostraron que el tratamiento activo acortó perceptiblemente tanto el tiempo medio de mejora (12.8 contra 35.6 las horas, Log-Rank test $p < 0.0001$) como el tiempo medio de resolución (89.7 contra 140.1 las horas, Log-Rank test $p = 0.0020$) según lo indicado por los sujetos. Las observaciones fueron hechas por médicos cegados y por el análisis subjetivo de los pacientes que experimentaron el tratamiento. Estas evaluaciones objetivas y subjetivas tenían un alto nivel de concordancia, sugiriendo ambos consistencia interna tanto con el tratamiento así como con el diseño clínico. Además, no se observó ninguna reacción adversa de esta modalidad de tratamiento ni por los médicos de supervisión ni en los Diarios del Sujeto proporcionados por los sujetos tratados. Estos resultados sugieren que el tratamiento es eficaz y seguro para los pacientes que sufren de acné suave a moderado.

Fondo

El acné es un desorden inflamatorio crónico de la unidad pilosebácea que se ha asociado con *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) y se ha estimado que afecta aproximadamente al 85% de adolescentes y adultos jóvenes. [1, 2] Los pacientes que sufren de acné leve a moderado se tratan generalmente con limpiadores tópicos OTC, astringentes y preparaciones de peróxido de benzoyl con la prescripción ocasional de antibióticos tópicos o sistémicos cuando afloran brotes más severos. Estas preparaciones OTC resultan muy poco eficaces y los pacientes de esta categoría sufren a menudo las consecuencias psicológicas de tratamientos poco eficaces y de la persistencia crónica de la enfermedad. [3, 4] Por otra parte, la mayor parte de los pacientes no son aptos para un tratamiento más drástico con agentes tales como ácido cis-retinico (Accutane). Además, debido a requisitos más rigurosos para los médicos capaces de prescribir Accutane, esta modalidad de tratamiento se está ofreciendo a pocos pacientes. Además, parece cada vez más claro que el *P. Acnes* está desarrollando una resistencia creciente a los tratamientos con antibióticos que hacen esta modalidad menos eficaz y deseable. [5] El reconocimiento de que las compresas calientes pueden ser muy eficaces en el tratamiento de algún absceso pequeño y localizado [6], nos incitó a evaluar si el calor del nivel bajo podía ser eficaz en el tratamiento del *P. acnes* y, por lo tanto, de posibles lesiones de acné. Aunque no está exactamente claro cómo la colonización normal del *P. acnes* dentro de un folículo del pelo acciona la reacción inflamatoria patógena de una lesión de acné, la mayoría de los investigadores coinciden en que estas bacterias son, por lo menos, parcialmente, si no completamente, responsables de la patofisiología que acciona las lesiones de acné. [7] Fue este análisis razonado y la reconocida aparición de clases de *P. acnes* resistentes a los antibióticos lo que nos condujo a investigar la posibilidad de

controlar estas bacterias por otro método: calor. Postulamos que si *P. acnes* se podía eliminar o reducir dentro de una lesión de acné en formación, entonces este tratamiento podría proporcionar una resolución más rápida de este proceso.

Primero evaluamos las respuestas de cultivos anaeróbicos de *P. Acnes* a varias gamas de calor y variedad de tiempos de exposición para determinar si se podían encontrar niveles de calor y tiempos de exposición tolerables que mataran a las bacterias, pero al mismo tiempo, fueran tolerables para la piel del paciente. Estas investigaciones continuaron con la producción de un dispositivo prototipo, el cual podía irradiar calor a una zona pequeña de manera muy controlada y exacta. El dispositivo fue probado en los investigadores para determinar subjetivamente qué intensidades de calor eran tolerables. De manera interesante, las intensidades de calor que se probaron tolerables y aparentemente seguras, estaban dentro del rango capaz de reducir el recuento de colonias en el cultivos anaeróbicos tratados de *P. acnes*. Finalmente, los niveles elegidos de temperatura, tiempo de exposición y frecuencia de tratamiento fueron probados en un ensayo clínico controlado con placebo a doble ciego. Los resultados de este ensayo están expuestos aquí y demuestran una eficacia clínica significativa sin ninguna reacción adversa. Tenemos experiencia en la determinación de la supervivencia de la bacteria *P. Acnes* cuando está expuesta a varias fuentes de calor en varios períodos de tiempo. Esta información es clave en la determinación de la tolerancia al calor del tejido humano contra la tolerabilidad del *P. Acnes* bajo exposición termal. Basándonos en la investigación para evaluar estos parámetros, hemos podido dotar a Zeno™ con el óptimo calor y características de tiempo para tratar con eficacia la causa subyacente del acné y de la erupciones pustulosas con irradiación de calor localizada.

Materiales y métodos

Cultivos

Las cepas de bacterias *P. acnes* fueron compradas la American Type Culture Collection ATCC (No. 11827,

Lote 419571, Manassas, VA). Los cultivos fueron almacenados en preparaciones liofilizadas KWIK-STIK.

Procedimientos in vitro

Las células liofilizadas (*P.acnes*) fueron rehidratadas según las recomendaciones del fabricante e inicialmente depositadas en una placa de Petri para aislar colonias individuales en condiciones anaerobias y con salino estéril y posteriormente estriadas usando una técnica estéril, con un anillo en las placas TSA. Estas placas se incubaron entonces durante una noche a 37° C en un compartimiento anaerobio. Se aislaron las colonias individuales y se inocularon en medios de crecimiento TSB con agitación media durante la noche. De estas partes alícuotas de 0.1 ml de TSB, el caldo de cultivo fue agregado a 0.9 ml de solución estéril de PBS. Esta mezcla fue transferida entonces a tubos Eppendorf de paredes delgadas de 1.5 ml y colocada en un bloque de calor durante diversos tiempos y a diversas temperaturas. Los cultivos, después de tiempos de incubación específicos, fueron eliminados y 0.1 ml del material se colocaron sobre las placas TSA. Esta mezcla fue separada entonces con una varilla estéril en forma de bastón de hockey e incubada a 37° durante cinco (5) días en condiciones anaerobias. Posteriormente, se quitaron las placas y se contaron y registraron las colonias.

Dispositivo prototipo

Los detalles específicos de la ingeniería y construcción del dispositivo están fuera del alcance de este manuscrito. Esencialmente el dispositivo fue diseñado y construido para mantener una temperatura exacta controlada en una superficie de tratamiento de aproximadamente 3/8 de pulgada de diámetro. Esto se lograba mediante la regulación de la energía aplicada a un elemento de calefacción usando un sistema de regeneración. El dispositivo utilizaba cálculos proporcionales, integrales y diferenciados (PID) para la determinación de la energía necesaria aplicada al elemento de calefacción para alcanzar rápidamente la temperatura al punto deseado, mientras que reducía al mínimo cualquier exceso de la temperatura objetivo. El sistema de PID también fue utilizado para mantener la regulación de tempe-

ratura de la superficie a tratar dentro de 1° C del punto de ajuste, permitiendo así una temperatura exacta constante que se aplicaría a la lesión durante el período de tratamiento.

Ensayo clínico

El ensayo clínico fue diseñado como estudio clínico controlado con placebo a doble ciego e incluyó pacientes con acné leve a moderado que no se encontraban bajo medicación prescrita.

Este estudio a doble ciego con selección al azar fue controlado en cada sujeto. Los sujetos recibieron tratamientos tanto con los dispositivos activos como con placebo. Después de haber comprobado que un sujeto cumplía con los criterios de selección y éste hubiera firmado el Consentimiento, dos (2) lesiones similares, clínicamente emparejadas eran seleccionadas para el tratamiento, una (1) con el dispositivo Zeno y una (1) con el dispositivo placebo. El dispositivo placebo era idéntico en aspecto al dispositivo Zeno pero no irradiaba ningún calor. Un administrador no cegado administraba los tratamientos con los dispositivos activos y placebo de manera idéntica. Ni el sujeto ni el médico involucrados en las valoraciones relativas al estudio sabían a qué tratamiento era asignada cada lesión.

Cegamiento

Al inicio de cada fase, se proporcionaba una lista aleatoria al personal no cegado del estudio. Esta lista señalaba qué tratamiento, activo o placebo, debía recibir cada lesión. El investigador indicaba al personal del estudio dónde se encontraban en la cara las lesiones seleccionadas. Ambas lesiones a tratar se fotografiaban y etiquetaban como "lesión 1" o "lesión 2", junto con la fecha en que las fotografías se tomaban, para asegurar que cada administración del tratamiento y las valoraciones de las áreas tratadas fueran asociadas a la lesión de acné y tratamiento correctos. Cada sujeto recibió tres (3) tratamientos en cada lesión de 2.5 minutos cada uno. Los dos (2) tratamientos del día 1 debían estar separados por un mínimo de una (1) hora y un máximo de doce (12). El tercer tratamiento era realizado en el segundo día, un mínimo de 18 horas y no más de 48 horas des-

pués del primer tratamiento. Se fotografiaban las lesiones de los sujetos tratadas tanto activamente como con placebo a efectos de documentación. La evaluación del investigador de los defectos tratados activamente y con placebo se realizaba antes del tratamiento, en los días 1 y 2 y en el día 5, visita de seguimiento. Los sujetos valoraron sus lesiones utilizando un Diario del Sujeto y una escala VAS dos veces al día (am/pm) hasta la resolución de ambas lesiones, o el día 14, lo que primero tuviera lugar.

Tamaño de la muestra

El estudio fue planeado para un total de 50 sujetos. Cada sujeto debía haber tenido dos (2) lesiones similares tratadas y determinadas, una (1) tratada con el dispositivo (activo) Zeno y una (1) tratada con un dispositivo placebo. El tamaño de la muestra se basó en consideraciones de seguridad y probabilidad de experimentar reacciones adversas. Una muestra de 50 permitía la correcta detección de incidencia de reacciones adversas raras. Una muestra de 50 sujetos arrojaba una probabilidad del 95% de que el estudio revelara por lo menos una (1) ocurrencia de todos los acontecimientos que suceden en un índice de 5.8% o mayor. Este tamaño muestral era el adecuado para demostrar que el dispositivo Zeno era seguro y eficaz.

Consideraciones estadísticas

Se emplearon métodos estadísticos estándares para analizar todos los datos. Las técnicas siguientes fueron utilizadas: estadística descriptiva, distribución T, distribución de Fisher, técnicas de Kaplan-Meier, test de McNemar, test de Bowker y representaciones gráficas. Se probaron las asunciones de normalidad y homogeneidad de la varianza con el test de Shapiro-Wilks. Si las asunciones distribucionales no se cumplían, se emplearon técnicas no paramétricas, tales como el test de Wilcoxon de los rangos asignados. Todas las pruebas se declararon estadísticamente significativas si el valor p calculado era inferior o igual 0.0500. En resumen, las estadísticas consistían en números y porcentajes de respuesta en cada categoría, para medidas discretas, medias, medianas, desviaciones típicas, intervalos de confianza del 95%, y valores máximos y mínimos para las medidas

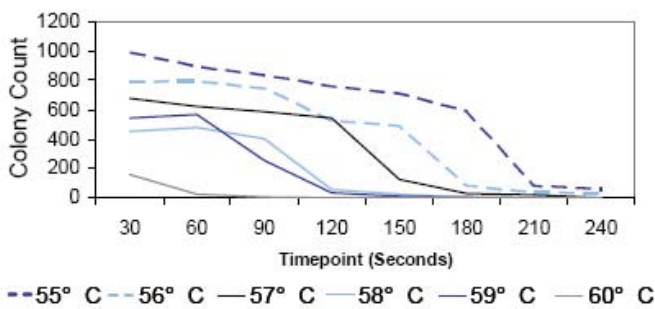
continuas, y se presentan para cada grupo de tratamiento, cuando sea aplicable. Se utilizó la versión 8.0 o mayor del paquete de software estadístico de SAS® para realizar todos los análisis estadísticos.

Resultados

Pre-clínicos

El análisis de la temperatura mortal demostró claramente que *P. acnes* es sensible a temperaturas en aumento. Había una tendencia general a la reducción del tiempo necesario para reducir los recuentos de colonias en incubaciones a temperatura más alta. El cuadro 1 demuestra la rápida reducción de *P. acnes* en respuesta a varias temperaturas y duración del tratamiento. También se debe resaltar lo que parece ser una temperatura temporal umbral, en tanto que el número de colonias viables desciende de manera vertiginosa. Usando las curvas generadas por tales experimentos se puede extrapolar el óptimo de salida termal y el tiempo para cada temperatura para un dispositivo de calor localizado.

Figure 1. Temperature Death Curves for *P. acnes*

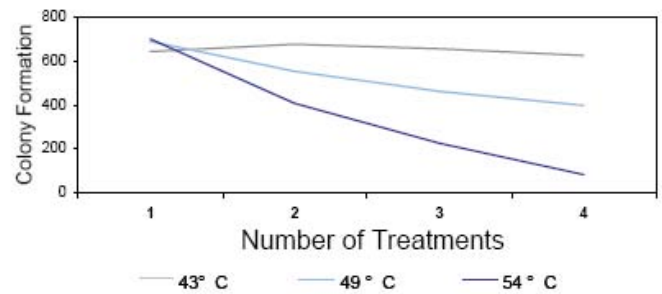


Para algunas de las temperaturas más altas, o períodos de tiempo muy largos, el número de colonias cae por debajo de los límites de detección de este análisis particular. Cabe resaltar que se consideran mayores descensos probables y diluciones múltiples en serie que podrían ser útiles para definir estas curvas en temperaturas más altas y tiempos más largos de incubación.

Seguidamente, se investigaron los efectos de tratamientos múltiples. Los cultivos fueron establecidos como antes. No obstante, el tratamiento con calor se repitió para cuatro (4) puntos de tiempo en momen-

tos separados para evaluar si existía un efecto aditivo.

Figure 2. Multiple in Vitro Heat Treatments



El cuadro 2 muestra una diferencia clara en la viabilidad de la formación de colonias de *P. acnes* con el aumento del número de tratamientos realizados. Los datos proporcionados representan cuatro (4) tratamientos realizados en los cultivos individuales. Estos resultados sugieren que el tratamiento de pulsación pueda ser muy eficaz en la reducción del recuento de colonias de *P. acnes*. En resumen, los datos in vitro proporcionados demuestran la sensibilidad significativa de las células bacterianas *P. acnes* a los efectos de niveles bajos de calor sostenido así como tratamientos térmicos de pulsación. Estos tratamientos proporcionan la base conceptual para esta modalidad de tratamiento local.

Debido a estos resultados, se inició un ensayo clínico para confirmar que esta estrategia de tratamiento se puede trasladar con éxito al tratamiento in vivo.

Resultados de los ensayos clínicos

Resultados de eficacia

Se seleccionaron 51 pacientes para este estudio. La demografía de los pacientes se recoge en la Tabla 1 y representa un leve predominio de las mujeres sobre los hombres (30 contra 21) y una edad media de 20.0. Las lesiones tratadas con Zeno se resolvieron más rápido que las tratadas con placebo. Las diferencias en el tiempo de mejora entre el tratamiento activo y el placebo se observan fácilmente representando gráficamente el tiempo de mejora y/o la resolución de las lesiones mediante Curvas de Kaplan-Meier (cuadros 3 y 4). En los casos en que las lesiones no fueron resueltas completamente en 14 días, los datos fueron eliminados. El tiempo medio de resolución para las lesiones tratadas con el disposi-

tivo Zeno fue de 96.7 horas, comparado con 151.8 horas para las lesiones tratadas con el dispositivo placebo (Tabla 2), siendo ésta una diferencia estadística significativa (Log-Rank test $p = 0.0001$).

Las lesiones tratadas con el dispositivo Zeno mostraron también una mejora más rápida que las lesiones tratadas con placebo. El tiempo medio de resolución o mejora para las lesiones tratadas con el dispositivo Zeno era 12.8 horas, comparado a 35.6 horas (Tablas 3 y 4) para las lesiones tratadas con el dispositivo pla-

cebo, también una diferencia estadística significativa (Log-Rank test $p < 0.0001$). Se muestran en el cuadro 5 gráficos de barras compuestos (el color claro muestra la mejora de la lesión y el color oscuro muestran la resolución), que se basan en la evaluación de los investigadores cegados. En el cuadro 6 se muestran las evaluaciones de los sujetos según lo recogido en el Diario del Sujeto. Según las indicaciones del cuadro 5, el 29.4% de las lesiones tratadas con Zeno se resolvieron o mejoraron con sólo un (1)

Figure 3. Hours to Resolution in the Subject Diary

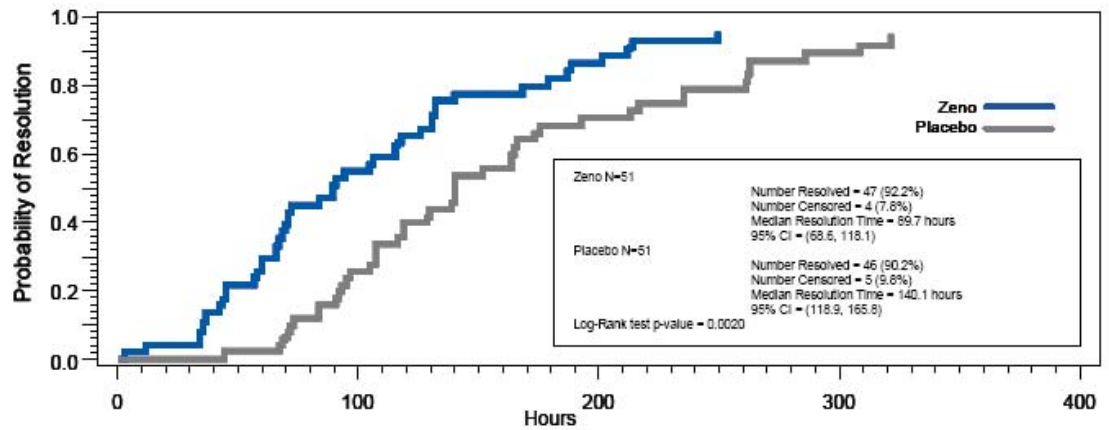


Figure 4. Hours to Improvement or Resolution as Reported in the Subject Diary

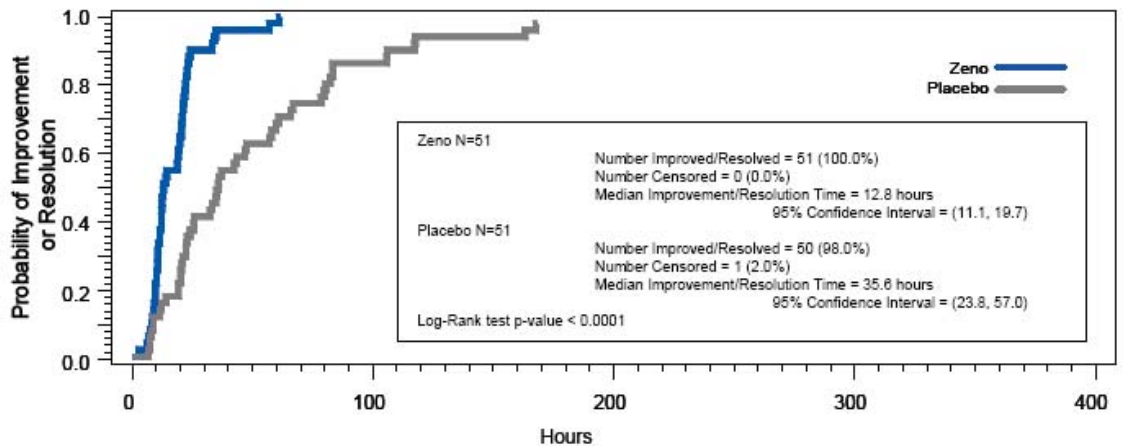


Table 1. Demographic Information

Attribute	Mean ± SD or N (%) (N=51)
Age (years)	20.0 ± 6.3
Gender	
Male	21 (41.2%)
Female	30 (58.8%)
Ethnicity	
White	33 (64.7%)
Black or African American	12 (23.5%)
Hispanic or Latino	4 (7.8%)
Asian	1 (2.0%)
Persian (Asian)	1 (2.0%)

tratamiento contra el 11.8% de las lesiones tratadas con placebo. Con sólo dos (2) tratamientos, el 84.3% de las lesiones tratadas con Zeno se resolvieron o mejoraron contra el 31.4% de las lesiones tratadas

Table 2. Summary of Time to Resolution for Resolved Blemishes as Reported in the Subject Diary

Time	Zeno (N [*] =47) Mean ± SD	Placebo (N [*] =46) Mean ± SD	Paired Difference ⁺ (N [*] =46) Mean ± SD
Days	3.9 ± 2.5	6.3 ± 3.0	2.3 ± 2.8
Hours	96.7 ± 58.5	151.8 ± 71.5	53.7 ± 65.6

^{*} N corresponds with the Number of Blemishes Resolved
⁺ Paired difference was calculated as Zeno subtracted from Placebo, thus a positive difference indicates that the Zeno treated blemish resolved faster than the Placebo treated blemish.

Table 3. Kaplan-Meier Time to Resolution as Reported in the Subject Diary

Treatment	Blemishes Resolved (%)	Blemishes Censored (%)	Median Resolution Time (Hours) (95% CI)	Log-Rank p-value
Zeno (N=51)	47 (92.2%)	4 (7.8%)	89.7 (68.6, 118.1)	< 0.0001
Placebo (N=51)	46 (90.2%)	5 (9.8%)	140.1 (118.9, 165.8)	

Table 4. Summary of Time to Improvement or Resolution for Improved Blemishes as Reported in the Subject Diary

Time	Zeno (N [*] =51) Mean ± SD	Placebo (N [*] =50) Mean ± SD	Difference ⁺ (N [*] =50) Mean ± SD
Days	0.5 ± 0.6	1.8 ± 1.7	1.3 ± 1.6
Hours	17.2 ± 11.2	48.0 ± 39.1	30.8 ± 36.5

^{*} N corresponds with the Number of Blemishes Resolved
⁺ Difference was calculated as Zeno subtracted from Placebo, thus a positive difference indicates that the Zeno treated blemish resolved faster than the Placebo treated blemish.

con placebo. En la visita de seguimiento del día 5, el 100.0% de las lesiones tratadas con Zeno se habían resuelto o mejorado, comparado a solamente el 76.5% de las lesiones tratadas con placebo. La proporción de lesiones que se resolvieron o mejoraron es

Figure 5. Percentage of Blemishes Resolved or Improved as Reported by the Investigator

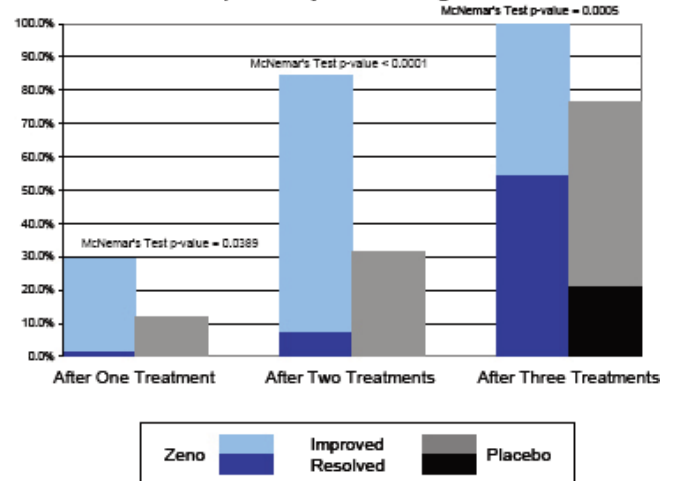
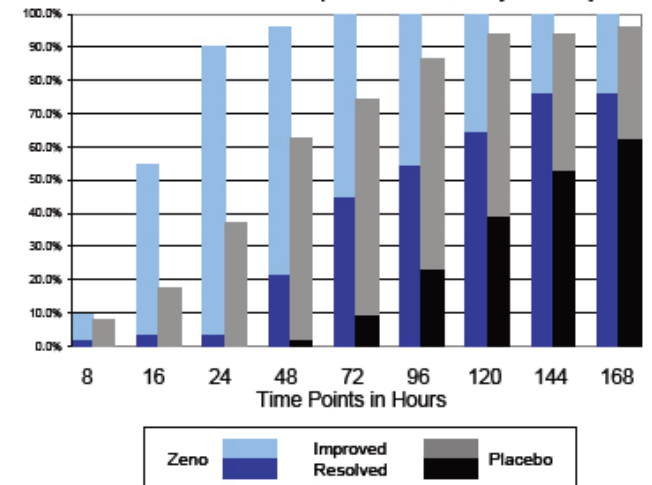


Figure 6. Percentage of Blemishes Resolved or Improved at Each Time Point As Reported in the Subject Diary



estadísticamente significativa en cada uno de estos puntos de tiempo (cada valor de p < 0.05, test de McNemar). Una serie de fotografías (cuadro 7 y cuadro 8) se muestran también para demostrar el efecto sobre cuatro (4) de los sujetos durante el tratamiento. Todos los análisis de las valoraciones de las lesiones por parte del investigador cegado y de los Diarios de los Sujetos apoyan que las lesiones tratadas con Zeno mejoran y se resuelven más rápidamente que las lesiones clínicamente emparejadas tratadas con placebo.

Figure 7. Patient Study Photographs

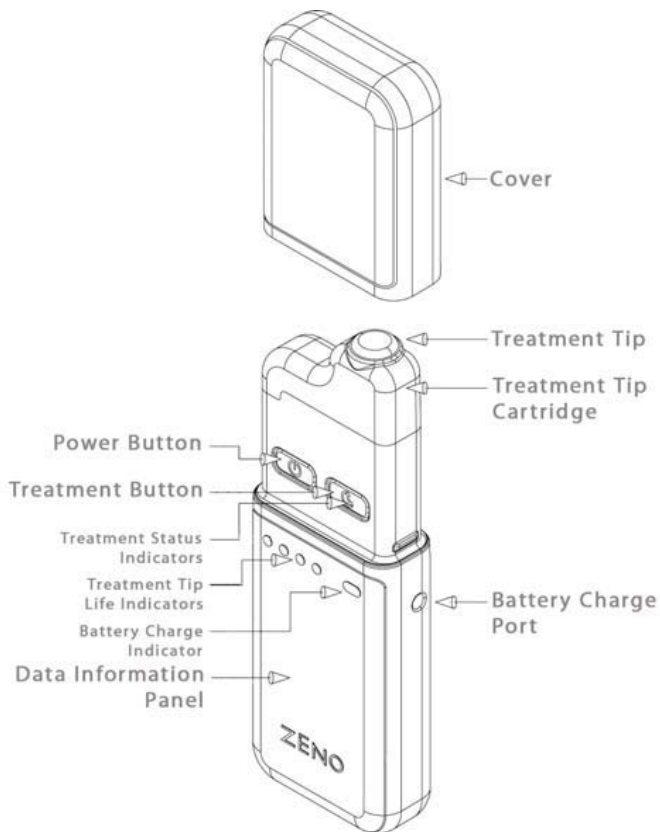


Figure 8. Patient A Comparison of Active and Placebo Treatments



Resultados de seguridad

Los sujetos no experimentaron ninguna reacción adversa o complicación severa durante este estudio, supervisado desde el momento del primer tratamiento con el dispositivo hasta el día 5 del estudio. No se informó sobre complicaciones del dispositivo durante este estudio. Tanto las preguntas de los investigadores como las evaluaciones subjetivas proporcionadas por los diarios individuales están en completo acuerdo con las otras. No se informó específicamente de ninguna reacción adversa.



Debate

Lo que aquí se proporciona es una alternativa a las estrategias actualmente disponibles para tratar brotes de acné leve a moderado con un dispositivo simple y manejable que irradia una temperatura controlada en los tiempos predefinidos.

El dispositivo Zeno (mostrado en la Figura 9) fue evaluado en un ensayo clínico controlado a doble ciego y demostró una mejora significativa en el tiempo de resolución de lesiones individuales de acné de los dispositivos activos contra los de placebo. Tanto medidas objetivas como subjetivas de mejora o resolución de la lesión fueron observadas perceptiblemente en horas y días. Es importante señalar que no se dieron reacciones adversas a este tratamiento ni surgió ninguna complicación con el dispositivo. Aunque las P. acnes son muy sensibles a los tratamientos con calor, el mecanismo exacto que acciona esta respuesta de la muerte no está claramente definido. Es bien sabido que diversas proteínas de choque térmico aumentan en las células sometidas a cualquier tipo de estrés tal como la exposición al calor. [8-12] Al aumentar el número de estas proteínas de choque térmico, las células pueden experimentar una muerte en cascada. No está claro si estas respuestas son las causantes de la muerte después de la exposición al calor o si éstas son respuestas meramente adaptativas e inefectivas en la prevención de la muerte de las células bacterianas. Se deduce que estos cambios moleculares están asociados a la muerte de la célula bacteriana después de la aplicación del tratamiento térmico. Esta modalidad de tratamiento es simple, no tóxica y eficaz contra lesiones individuales de acné y representa una herramienta adicional para los pacientes que sufren brotes de acné leve a moderado.

Leyenda

Cuadro 1. Representa la reducción del recuento de colonias de *P. acnes* tras la exposición a la temperatura en los puntos de tiempo que varían. Las temperaturas se dan en grados Celsius de 55° hasta 60° para los diversos puntos de tiempo en intervalos de 30 segundos. Como se puede observar parece existir un umbral dependiente del tiempo y de la temperatura donde el número de colonias no se puede contar exactamente en este esquema particular.

Cuadro 2. Representa el número de recuentos de colonias obtenidos a tres temperaturas diferentes de 43° C, de 49° C y de 54° C con múltiples tratamientos (4) de 2 ½ minutos aplicados. El número de tratamientos se considera en el eje X hasta cuatro tratamientos de 2 ½ minutos. Como se puede observar, el número de tratamientos en los diversos rangos de temperatura reduce perceptiblemente el recuento y la viabilidad de la colonia.

Cuadro 3. Representa una curva de Kaplan-Meier que muestra el tiempo de resolución según lo registrado en el Diario del Sujeto para el tratamiento activo y el tratamiento de placebo. El número de pacientes resueltos con el tratamiento activo es 47 (el 92%) con el número de casos censurados en 4 (7.8%) con un tiempo medio de resolución de 89.7 horas. Para el grupo del placebo, se informó de un 46% de casos resueltos (90.2%) con el número de casos censurados en 5 (9.8%), con un tiempo medio de resolución de 140.1 horas.

Cuadro 4. Representa el tiempo de mejora o resolución de las lesiones según lo recogido en los Diarios del Sujeto, como se representa en las curvas de Kaplan-Meier. El número de sujetos que experimentaron lesiones mejoradas o resueltas con el tratamiento activo es 51 (100%). El número de pacientes que experimentaron la mejora o resolución con el placebo era 50 (el 98%). El período medio de resolución o mejora para la parte activa del tratamiento es 12.8 horas mientras que el período medio de mejora o resolución para el grupo del placebo es 35.6 horas.

Cuadro 5. Representa el porcentaje de lesiones mejoradas o resueltas después de un tratamiento, dos tratamientos o en la evaluación del seguimiento de 5 días. Los colores claros representan la porción de lesiones que habían mejorado y los colores oscuros representan la porción de lesiones que se habían resuelto para el tratamiento activo o el tratamiento de placebo.

Cuadro 6. Representa el porcentaje de lesiones mejoradas o resueltas en cada punto de tiempo de la observación según lo recogido en los Diarios del Sujeto. Una vez más, los colores claros representan la porción de lesiones que habían mejorado, y los colores oscuros representan la porción de lesiones que se habían resuelto para los grupos de tratamiento activo y de placebo.

Cuadro 7. Fotografías de pacientes reales (4) durante el ensayo clínico, que muestran la mejora de las lesiones desde el punto de partida, en 4 horas, 24 horas y en el día 5. Tabla 1. Muestra las características demográficas de los pacientes implicados en el estudio. La edad media era de 20.0 años. Había un predominio femenino de un 58.8% contra un 41.2% de varones. La tabla también muestra una mezcla de pertenencias étnicas con un predominio caucásico.

Tabla 2. Representa el tiempo medio de resolución del tratamiento activo y el tratamiento de placebo y la diferencia entre el tiempo de resolución dado en días y horas. Estos resultados dieron un valor de p significativo de menos de 0.0001 en pruebas-t para muestras apareadas.

Tabla 3. Representa el tiempo de mejora o la resolución, según lo recogido en los Diarios del Sujeto dado en horas. El tiempo medio en horas de mejora o resolución es 12.8 horas para el grupo del tratamiento activo con respecto a 35.6 horas para el grupo del placebo.

Tabla 4. Representa el tiempo de mejora o resolución para las lesiones que, en efecto mejoraron según los Diarios del Sujeto para los tratamientos activos y de placebo y la diferencia según lo recogido en días y horas. La diferencia media en horas entre los dos grupos de tratamiento son 1.3 días y 30.8 horas, respectivamente.

Referencias

1. Krowchuk, D.P., Managing acne in adolescents. *Pediatric Clinics of North America*, 2000. 47(4): p. 841-57.
2. Jansen, T. and G. Plewig, Advances and perspectives in acne therapy. *Eur J Med Res*, 1997. 2(8): p. 321-34.
3. Hanna, S., J. Sharma, and J. Klotz, Acne vulgaris: more than skin deep. *Dermatology Online Journal*, 2003. 9(3): p.
4. Aktan, S., E. Ozmen, and B. Sarli, Anxiety, depression, and nature of acne vulgaris in adolescents. *International Journal of Dermatology*, 2000. 39(5): p. 354-7.
5. Cunliffe, W.J., et al., Comedogenesis: some new aetiological, clinical and therapeutic strategies. *Br J Dermatol*, 2000. 142(6): p. 1084-91.
6. Shamblin, W.R., The diagnosis and treatment of acute infections of the hand. *Southern Medical Journal*, 1969. 62(2): p. 209-12.
7. Chen, Q., et al., Propionibacterium acnes-induced IL-8 production may be mediated by NF-kappaB activation in human monocytes. *Journal of Dermatological Science*, 2002. 29(2): p. 97-103.
8. Segal, G. and E.Z. Ron, Regulation of heat-shock response in bacteria. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1998. 851: p. 147-51.
9. Bugl, H., et al., RNA methylation under heat shock control. *Molecular Cell*, 2000. 6(2): p. 349-60.
10. Narberhaus, F., et al., A novel DNA element that controls bacterial heat shock gene expression. *Molecular Microbiology*, 1998. 28(2): p. 315-23.
11. Tomoyasu, T., et al., Levels of DnaK and DnaJ provide tight control of heat shock gene expression and protein repair in *Escherichia coli*. *Molecular Microbiology*, 1998. 30(3): p. 567-81.
12. Watanabe, Y.H., et al., Heat-inactivated proteins managed by DnaKJ-GrpE-ClpB chaperones are released as a chaperonin-recognizable non-native form. *Journal of Biological Chemistry*, 2000. 275(17): p. 12388-92.