

Sobre el tratamiento del acné inflamatorio severo

On the Treatment of Severe Inflammatory Acne

Marcelino Espinosa Tavitas¹, Enrique Hernández Pérez², Hassan Abbas Khawaja³

¹ Residente, Cirugía Cosmética, San Salvador, El Salvador

² Director, Centro de Dermatología y Cirugía Cosmética, San Salvador, El Salvador

³ Director, Cosmetic Surgery & Skin Center International, Labore, Pakistan. Member: Meso American Academy of Cosmetic Surgery (MSAACS).

Training in Cosmetic Surgery, Center for Dermatology and Cosmetic Surgery, San Salvador. Faculty, The European College of Aesthetic Medicine & Surgery.

RESUMEN

El acné vulgar puede ser no inflamatorio (comedónico) o inflamatorio. La variedad inflamatoria admite formas muy severas. Ya que este padecimiento afecta mucho la autoestima, es necesario proceder a un tratamiento preciso y rápido con el objetivo de prevenir o minimizar las cicatrices residuales. Si bien el advenimiento de isotretinoína ha revolucionado el tratamiento del acné, debe utilizarse con precaución sobre todo en casos de gran inflamación.

PALABRAS CLAVE: acné, isotretinoína, trimetoprim/sulfametoxazol, antiandrógenos, prednisona

ABSTRACT

Acne vulgar may be non-inflammatory (comedogenic) and inflammatory, with the latter including severe forms. Since acne has deep consequences in self-esteem, it is necessary to treat rapidly and precisely to order to prevent or minimize residual scars. While the advent of isotretinoin has revolutionized acne treatment, this drug should be used with caution especially in cases of severe inflammation.

KEYWORDS: acne, isotretinoin, trimethoprim-sulfamethoxazole, antiandrogenic drugs, prednisolone.

Introducción

Si bien el acné vulgar puede manifestarse clínicamente como inflamatorio o no inflamatorio,^{1,2} el presente artículo está enfocado en el manejo de acné inflamatorio. Aunque hoy existen buenas opciones terapéuticas, las más eficaces utilizan isotretinoína (ISOT),^{2,3,4} a condición de que se tomen en cuenta todos los factores propios del paciente para producir resultados óptimos y minimizar los efectos adversos.

Utilizado desde 1982 en un número muy importante de individuos con acné,⁴ ISOT es hasta el momento el único fármaco que incide en todos los mecanismos de la génesis de la enfermedad. Es decir: disminuye el tamaño y la actividad de las glándulas sebáceas, normaliza la queratinización y adhesividad de los corneocitos en el ostium folicular, disminuye el número de *P. acnes* (al parecer, modificando su hábitat) y tiene algún efecto antiinflamatorio,³ acciones todas que podrían considerarse impresio-

nantes en un padecimiento que, hasta hace unos 30 años, carecía de tratamientos eficaces. Por supuesto, la sustancia ocasiona algunos efectos colaterales (queilitis, cefalea, artralgias, y modificaciones en algunas enzimas hepáticas)^{4,5} poco comunes y que en buena medida dependen de consideraciones geográficas y raciales, sin embargo, conlleva también una complicación muy temible, que es su potencial teratógeno.³ Con todo, el tema del presente artículo no son las complicaciones de ISOT, abordadas en infinidad de investigaciones y publicaciones al respecto. El objetivo es describir el tratamiento ISOT en pacientes con acné inflamatorio severo para lograr buenos resultados, casi desde el principio, evitando el consabido empeoramiento inicial de los cuadros que cursan con inflamación severa.

Acné inflamatorio severo

Las lesiones del acné inflamatorio son nódulos,⁵ y conceptualmente hablando, un nódulo es un granuloma que

CORRESPONDENCIA

Enrique Hernández Pérez ■ drenrique@hernandezperez.com

Villavicencio Plaza, 3er Piso No.3-1 y 3-2, Paseo General Escalón y 99 Av. Norte, Colonia Escalón, San Salvador, El Salvador
Teléfono: 503 2264-2240

tiene algún grado de necrosis.^{1,5} Eso significa que, no obstante su tamaño, pueden dejar cicatrices. Ahora bien, se entiende por quiste una lesión que tiene cápsula epitelial.⁶ Según esa definición, casi nunca encontraremos verdaderos quistes en el acné inflamatorio, ni siquiera en el mal llamado acné nódulo-quístico.⁶

Sin duda, el mejor tratamiento para el acné inflamatorio es ISOT, fármaco que FDA aprobó en 1982 para el tratamiento de la enfermedad en Estados Unidos, y a la fecha, es la única sustancia conocida que actúa en todas las fases del acné.³ También desde 1982 se ha utilizado en nuestra clínica de El Salvador para el manejo de gran número de pacientes con este trastorno.⁴ Por ello, a lo largo de muchos años, hemos desarrollado varias pautas que deseamos compartir con nuestros colegas.

¿Cuándo iniciar ISOT?

En los primeros años, se pensó que el uso de ISOT debía limitarse a pacientes con cuadros inflamatorios muy severos; en quienes se hubieran probado otros tratamientos, durante por lo menos un año, sin lograr resultados; y que, además, presentaran cicatrices.⁷ No obstante, nuestro criterio ha cambiado. ¿Para qué aguardar a la aparición de cicatrices cuando el principio de la medicina es prevenir antes que curar? Así pues, la recomendación es administrar ISOT tan pronto como sea posible.

¿Cómo iniciar ISOT?

En casos de acné inflamatorio nodular severo, es crítico evitar el empeoramiento del cuadro, cosa que podría ocu-

rir estableciendo, inmediatamente, el tratamiento con ISOT.^{3,4,5,8} Lo recomendable es disminuir la inflamación tanto como sea factible y lo más rápido que sea posible, para prevenir o evitar las cicatrices a toda costa. ¿Cómo? Tal vez recurriendo a varias medidas simultáneas. En casos de nódulos muy grandes, es posible aplicar triamcinolona intralesional muy diluida, compresas tibias con solución de Burow, lavar con jabones y lociones astringentes suaves, e iniciar *peelings* químicos con resorcinol 24% (*Golden Peel*[®] suave).

Pero nuestro mejor esquema sistémico es el siguiente: Trimetoprima-sulfametoxazol (160/800) una tableta cada 12 horas durante 10 a 15 días, combinado con prednisona (15 a 20 mg/día) en una sola toma, inmediatamente después del desayuno y también por 10 a 15 días. Hasta ahora, no conocemos otra combinación más rápida que ésta contra el acné inflamatorio. Y una vez que haya cedido la inflamación, iniciar el tratamiento con ISOT.

Es de vital importancia proceder cuidadosamente con mujeres en edad fértil. En todos estos casos, el tratamiento debe iniciar siempre después de la última menstruación y luego de haber obtenido un examen de embarazo negativo. También en todos estos casos, se agregará siempre un anticonceptivo oral, de preferencia alguno que contenga antiandrógenos (sobre todo, ciproterona). Semejante prevención es imprescindible, no obstante la edad, profesión o naturaleza del trabajo de la paciente –incluso en el caso de las monjas–, debido al potencial teratógeno de ISOT (Figura 1 y 2).



Figura 1. Acné inflamatorio severo.



Figura 2. Despues de cuatro meses de tratamiento.

ISOT se administrará en dosis ponderales completas de 0.5 mg/kg/día o más y el esquema persistirá, por lo menos, durante 4 o 5 meses, según la respuesta terapéutica, pues los períodos más cortos o las dosis más reducidas se correlacionan con fallas terapéuticas y recaídas.

Medicamentos asociados

Por lo anterior, es conveniente realizar una breve revisión de los fármacos mencionados, a fin de recordar su mecanismo de acción y sus efectos, tanto beneficiosos como adversos.

Trimetoprima/sulfametoxazol

Las sulfonamidas se cuentan entre las primeras sustancias usadas en procesos infecciosos, aunque con el advenimiento de la penicilina cayeron prácticamente en desuso. A principios de la década de 1970 se introdujo la combinación trimetoprima/sulfametoxazol, que ocasionaba inhibición selectiva de enzimas bacterianas utilizadas en la síntesis de ácidos nucleicos.^{9,10} Igual que otros antibióticos para tratar el acné, este dúo actúa bloqueando los factores que promueven la comedogénesis.³

La actividad antimicrobiana está dirigida contra cocos aeróbicos Gram positivos, entre ellos *S. aureus*, *S. pyogenes* y *S. Viridans*, y estudios *in vitro* con *P. acnes* revelan su eficacia contra esta bacteria.³ Sin embargo, es menos eficaz contra microorganismos anaeróbicos.⁹

El fármaco es bien absorbido en el tracto gastrointestinal y su vida media en pacientes con función renal normal oscila entre 9 y 11 horas. En el campo de la dermatología se utiliza como segunda o tercera línea de tratamiento antibiótico en algunas piodermatitis; en casos de acné vulgaris, puede administrarse a pacientes con resistencia a las tetraciclinas.

Respecto de las interacciones medicamentosas, cabe recordar que el uso concomitante con warfarina puede prolongar el tiempo de protrombina y en pacientes tratados con metotrexato, puede modificar el metabolismo del ácido fólico.⁹ Las reacciones adversas más frecuentes son gastrointestinales y de hipersensibilidad, principalmente, exantemas maculopapulares.^{9,12} Existen inquietudes en cuanto a diversos informes sobre síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y otras reacciones de hipersensibilidad, así como casos de anemia aplástica, trombocitopenia y neutropenia, sobre todo en pacientes con SIDA.^{11,12,13}

Pese a ello, al menos en nuestra experiencia, trimetoprima/sulfametoxazol es muy bien tolerado y no hemos observado efectos adversos graves. Aun así, conscientes de esos reportes, hemos utilizado el fármaco en pacientes jóvenes y sanos, con acné como única patología.

Esteroides

Los esteroides, tanto orales como intralesionales, son uno de los aportes más importantes al tratamiento del acné inflamatorio moderado a severo.¹ No obstante, evitamos las formas intramusculares sistémicas de depósito debido a que esta vía es capaz de provocar brotes de acné monomorfo en pacientes jóvenes. La conocida capacidad antiinflamatoria de los glucocorticoides se debe a su acción sobre los mediadores inflamatorios y vasculares, que bloquea la liberación de enzimas lisosómicas, inhibe la respuesta de los neutrófilos a las prostaglandinas y disminuye la interacción celular con el endotelio vascular, entre otras cosas.¹⁴

La prednisona se absorbe muy bien por vía oral y tiene una biodisponibilidad de 70 a 80%.¹⁵ Los corticoides intralesionales, como triamcinolona, son otra excelente opción. En concentraciones bajas de 2.5 mg/ml producen respuesta en alrededor de 48 a 72 horas,^{1,16,17} y a esa concentración, rara vez ocasionan atrofia cutánea.

Hormonales

Administrada conjuntamente con ISOT, una terapia hormonal que combine un antiandrógeno y un progestágeno (como espironolactona y etinilestradiol) es de gran utilidad en mujeres. Acetato de ciproterona (2 mg) y etinilestradiol (35 µg) reducen los niveles de andrógenos ocasionando la subsecuente disminución en la producción de sebo,^{1,3,15} y administrados conjuntamente con ISOT su efecto se potencia. El mecanismo de acción de los fármacos hormonales consiste en disminuir la producción de hormona luteinizante y la disponibilidad de testosterona libre.^{1,3} La respuesta a la terapia hormonal, por sí sola, se observa después de 2 a 4 meses de uso ininterrumpido.¹ Es raro que se manifiesten efectos colaterales como cefalea, aumento de peso corporal, melasma, depresión y congestión mamaria, pero cuando ocurren suelen ser transitorios, de manera que no es necesario suspender el tratamiento.³ En nuestra experiencia, menos de 3 por ciento de nuestra población tratada ha presentado incremento o demora del sangrado menstrual, y el cuadro mejoró después de un mínimo ajuste de la dosis.³ El riesgo de tromboembolismo es muy raro en dosis tan pequeñas y períodos tan cortos.

Conclusión

Los pacientes que sufren de acné inflamatorio son, en general, saludables. Sin embargo, como han sido tratados con antibióticos durante períodos prolongados, a menudo presentan resistencia bacteriana a múltiples antibióticos. Diversos estudios demuestran que *P. acnes* y otros es-

tafilococos coagulasa negativos desarrollan, rápidamente, resistencia a las tetraciclinas y a la eritromicina.^{18,19}

Los autores antes de iniciar la isotretinoína inician con esquema combinado de medicamentos tópicos y alguna tetraciclina oral (minociclina o doxiciclina). Antes de iniciar cualquier tratamiento, todos los exámenes de laboratorio deben ser normales. En el caso de mujeres en edad fértil, en todos los casos y sin excepción, siempre se añade un anticonceptivo con antiandrógeno (ciproterona). De no observar mejoría al término de un mes de tratamiento convencional y confirmado el hecho de que no hay gestación, se establece la terapia con ISOT.

BIBLIOGRAFÍA

1. Newman M, Bowe W, Heughebaert C, Shalita A. "Therapeutic consideration for severe nodular acne". *Am J Clin Dermatol* 2011; 12: 7-14.
2. Khawaja HA, Hernández Pérez E, Meda-Alvarez TY. "Acne therapy in San Salvador". *Int J Cosmet Surg* 1999; 7: 92-97.
3. Katsambas A, Papakonstantinou A. "Acne: Systemic treatment". *Clin Dermatol* 2004; 22: 412-418.
4. Hernández-Pérez E, Henríquez A, Marroquin-Burgos R. "Isotretinoin en el acné vulgar. Experiencia en 4,000 casos". *Dermatol Rev Mex* 1994; 38: 263-266.
5. Burgos G, Hernández-Pérez E. "Isotretinoína oral en el acné y sus posibles efectos adversos: ¿Cuáles son los realmente observados?" *Act Terap Dermatol* 2005; 28: 356-363.
6. Hernández-Pérez E, Khawaja HA, Seijo-Cortés J. "Cystic and nodulocystic acne: Clarifying a misconception". *Cosmet Dermatol* 2008; 21: 216-218.
7. Rademaker M. "Adverse effects of isotretinoin: A retrospective review of 1743 patients started on isotretinoin". *Australas J Dermatol* 2010; 51: 248-253.
8. Charakida A, Mouser PE, Chu AC. "Safety and side effects on the acne drugs, oral isotretinoin". *Expert Opin Drug Saf* 2004; 3: 119-129.
9. Epstein ME, Amadio-Groton M, Sadick NS. "Antimicrobial agents for the dermatologist. II. Macrolides, fluoroquinolones, rifamycins, tetracyclines, trimethoprim-sulfamethoxazole, and clindamycin". *J Am Acad Dermatol* 1997 Sep; 37: 365-81; quiz 382-384.
10. Rubin RH, Schwartz MN. "Trimethoprim-sulfamethoxazole". *N Engl J Med* 1980; 303: 426-432.
11. Tan HH. "Antibacterial therapy for acne. A guide to selection and use of systemic agents". *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 307-314.
12. Jen SP, Sharma R. "Trimethoprim-Sulfamethoxazole –associated rhabdomyolysis in HIV- infected patient". *Int J Std Aids* 2011; 22: 411-412.
13. Jick H. "Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in hospitalized patients". *Rev Infect Dis* 1982; 4: 426-428.
14. Johnson LK, et al. "Glucocorticoid action: a mechanism involving nuclear and non-nuclear pathways". *Br J Dermatol* 1982; 107 Suppl 23: 6-23.
15. Jackson S, Gilchrist H, Nesbitt LT Jr. "Update on the dermatologic use of systemic glucocorticosteroids". *Dermatol Ther* 2007; 20: 187-205.
16. Katsambas A, Stefanaki C, Cunliffe W. "Guidelines for treating acne". *Clin Dermatol* 2004; 22: 439-444.
17. Levine RM, Rasmussen JE. "Intralesional corticosteroids in the treatment of nodulocystic acne". *Arch Dermatol* 1983; 119: 480-481.
18. Leyden JJ, McGinley KJ, Cavalieri S, Webster GF, Mills OH, Kligman AM. "Propionibacterium acnes resistance to antibiotics in acne patients". *J Am Acad Derm* 1983; 8: 41-45.
19. Levy RM, et al. "Effect of antibiotics on the oropharyngeal flora in patients with acne". *Arch Dermatol* 2003; 139: 467-471.