

Exacerbación paradójica del acné asociada a isotretinoína

Paradoxical exacerbation of acne associated with isotretinoin

María Fernanda González González¹ y Ely Cristina Cortés Peralta²

¹ Estudiante de medicina

² Profesora de cátedra, Departamento de Dermatología

Escuela de Medicina, Tecnológico de Monterrey, Campus Monterrey

RESUMEN

La isotretinoína se considera el único fármaco para el acné capaz de cambiar el curso natural de la enfermedad. Sin embargo, se han descrito brotes, o *flare up*, de las lesiones acneiformes tras la administración del fármaco, que se manifiestan por una exacerbación paradójica del acné, en particular del componente inflamatorio. Los factores de riesgo identificados son: inicio del tratamiento con dosis altas de isotretinoína, la presencia de macrocomedones o múltiples microcomedones cerrados y variantes de acné con componente inflamatorio de base. Existen opciones preventivas y terapéuticas para el tratamiento del acné que ha tenido este tipo de empeoramiento clínico, tales alternativas se han empleado cuando no se logra la remisión de la enfermedad con isotretinoína. Se exponen dos casos con presentación de un brote paradójico relacionado con isotretinoína y su consiguiente remisión con terapia antiinflamatoria.

PALABRAS CLAVE: brote, acné inflamatorio, isotretinoína, exacerbación, comedones.

ABSTRACT

Isotretinoin is considered the only acne drug capable of changing the natural course of the disease. However, outbreaks, or flare up, of acneiform lesions have been described after drug administration; patients can present a paradoxical exacerbation of acne, particularly of the inflammatory component. The risk factors identified are: initiation of treatment with high doses of isotretinoin, the presence of macrocomedones or multiple closed microcomedones, and types of acne with an underlying inflammatory component. There are preventive and alternative therapies for the treatment of acne flare ups, the latter used when remission of the disease is not achieved with isotretinoin. We present two cases with paradoxical acne outbreak associated to isotretinoin and, its consequent remission with anti-inflammatory therapy.

KEYWORDS: flare up, inflammatory acne, isotretinoin, exacerbation, comedone.

Introducción

El acné es una enfermedad multifactorial que afecta los folículos pilosebáceos de la piel y se presenta con morfología variable. El conocimiento actual de la patogenia del acné está en constante evolución, sin embargo, los factores patogénicos que tienen un papel importante en su desarrollo son: la hiperqueratinización folicular, la colonización microbiana con *Cutibacterium* (anteriormente *Propionibacterium*) *acnes*, la producción de sebo y mecanismos inflamatorios complejos que involucran tanto la inmunidad innata como la adquirida.¹

La isotretinoína se considera el único fármaco para el acné capaz de cambiar el curso natural de la enfermedad, en ocasiones de forma permanente. Se caracteriza porque contrarresta los cuatro factores etiológicos del acné: reduce el tamaño de las glándulas sebáceas, la secreción de sebo, la formación de comedones y la colonización folicular por *Cutibacterium acnes*. Si bien el mecanismo molecular exacto de acción de este fármaco no se comprende por completo, se sabe que la isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico), un derivado de la vitamina A, activa los receptores nucleares (retinoides) y regula su transcripción. Este

CORRESPONDENCIA

Dra. Ely Cristina Cortés Peralta ■ dracristinacortes@tec.mx ■ Teléfono: + (52-81) 8888 2000
Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, Av. Ignacio Morones Prieto 3000, Sertoma, C.P. 64710, Monterrey, Nuevo León, México

retinoide disminuye la proliferación, diferenciación y actividad de los sebocitos basales. Al mismo tiempo, la isotretinoína induce la apoptosis de los sebocitos por un mecanismo dependiente del receptor del ácido retinoico; además de que inhibe la síntesis de lípidos sebáceos.²

Actualmente este medicamento está indicado en casos de: 1) acné conglobata, noduloquístico y fulminans, 2) acné que provoca cicatrización anormal, 3) seborrea intensa, 4) lesiones en la espalda, 5) recidivas frecuentes, 6) formas de acné que no mejoran con el tratamiento convencional, y 7) ante variantes de acné que predispongan a daño psicológico.³

La dosis diaria de isotretinoína recomendada es de 0.5 a 1 mg/kg de peso corporal hasta alcanzar una dosis acumulativa de 120-200 mg/kg³. No obstante, se han estudiado casos de tratamiento con dosis acumulativas de hasta 220 mg/kg, demostrando que las dosis inferiores a 220 mg/kg se relacionan con tasas más altas de recaída y reintento. La recaída se define como la necesidad de prescribir otros medicamentos para el acné después del tratamiento con isotretinoína, y el reintento es la necesidad de un curso adicional de isotretinoína.⁴

A pesar de que la isotretinoína es un medicamento útil para el tratamiento del acné, se ha descrito el surgimiento de brotes, o *flare up*, de las lesiones acneiformes tras la administración del fármaco. Esto se manifiesta por una exacerbación paradójica del acné, en particular del componente inflamatorio, y suele ocurrir durante las primeras tres a cinco semanas de iniciar la isotretinoína. Clínicamente, el brote se define como un aumento del número de las lesiones o incremento en el grado de inflamación de un 30% en comparación con la cantidad de lesiones o severidad basal. Dado que en la literatura no existe una definición cuantitativa de brote, este grado de agravamiento se debe reconocer como lo suficientemente severo para que el paciente acuda a consulta antes de lo regular o que requiera de otras intervenciones. Esta exacerbación se debe distinguir del acné fulminante, el cual se acompaña de signos sistémicos, síntomas articulares y signos bioquímicos de inflamación.⁵

Algunas teorías tratan de explicar el mecanismo por el cual sucede el brote. La más aceptada orienta a pensar que se debe a la respuesta del huésped a los antígenos y mediadores celulares y no celulares. Se ha descrito que *C. acnes* es capaz de desencadenar la respuesta inflamatoria del huésped con la descarga de una serie de factores de virulencia y mediadores biológicamente activos (citoquinas proinflamatorias, metaloproteinasas) a través de una inducción de la expresión de receptores tipo Toll dentro de la unidad pilosebácea. Lo anterior originaría una exa-

cerbación de las lesiones inflamatorias (brote), así como la transición de lesiones de acné no inflamatorias a lesiones inflamatorias. Tal es el caso de los microcomedones, que pueden evolucionar a lesiones inflamatorias visibles que incluyen la formación de pápulas eritematosas, pústulas y nódulos.²

Dicho lo anterior, se reconocen algunos factores de riesgo en la presentación clínica de los pacientes para el desarrollo de este brote: 1) presencia de múltiples microcomedones, 2) presencia de macrocomedones (más de 1 mm), 3) acné con componente inflamatorio de base como acné nodular o noduloquístico, acné conglobata y acné fulminans, y 4) dosis inicial alta de isotretinoína (más de 0.5 mg/kg de peso).^{2,5,6}

Casos clínicos

Exponemos dos casos en los que se aprecian las características clínicas de un brote durante el inicio del tratamiento con isotretinoína.

Caso 1

Se trata de una paciente de 34 años de edad, con dermatosis subaguda localizada en la cara (con predominio mandibular y submandibular), conformada por múltiples comedones cerrados, cantidad moderada de pápulas y pústulas eritematosas, cuyo tratamiento inicial consistió en isotretinoína 20 mg/día (0.3 mg/kg/día). Un mes después se observó una exacerbación de la dermatosis basal, caracterizada por la aparición de múltiples nódulos eritematosos en el tercio facial medio e inferior, compatible con un brote, por lo que se comenzó tratamiento con prednisona (0.5 mg/kg/día) durante seis semanas en dosis decreciente, se observó mejoría clínica sustancial (figura 1).

Caso 2

Hombre de 21 años de edad, con una dermatosis localizada en el tercio medio e inferior del rostro, conformada por múltiples macrocomedones, escasas pápulas y nódulos eritematosos de predominio mandibular. Se inició terapia con isotretinoína en dosis de 0.2 mg/kg/día. No obstante, durante la consulta de seguimiento se observó una exacerbación conformada por múltiples nódulos eritematosos, pústulas y pocos abscesos, de predominio en el tercio inferior facial, por lo que se decidió agregar prednisona 1 mg/kg/día por ocho semanas en dosis decreciente, con posterior disminución notoria de las lesiones inflamatorias (figura 2).

A continuación se describen distintas medidas para prevenir y mejorar el pronóstico del brote con isotretinoína. Se dividen en terapias preventivas (antes de iniciar



Figura 1. A. Antes del tratamiento con isotretinoína. B. Lesiones observadas cuatro semanas después del inicio de la terapia con isotretinoína.

con isotretinoína), concomitantes (durante el tratamiento) y alternativas (en caso de falla terapéutica).

Terapias preventivas

Como se ha demostrado en los casos clínicos descritos, el brote inflamatorio durante las primeras semanas de tratamiento con isotretinoína es relativamente común. Así, para prevenirlo se sugiere comenzar la terapia con una

dosis menor de 0.2 mg/kg de isotretinoína durante las primeras cuatro semanas de tratamiento.⁶

Otro de los factores de mayor riesgo para presentar estos brotes es la presencia de macrocomedones (más de 1 mm) o múltiples microcomedones cerrados. Por lo que se recomienda retirar la mayor cantidad posible antes del tratamiento con isotretinoína o durante las visitas de seguimiento. Se han descrito diversas técnicas para retirar



Figura 2. A. Antes del tratamiento con isotretinoína. B. Lesiones observadas cuatro semanas después del inicio de la terapia con isotretinoína.

estos comedones; una opción es limpiar los comedones con un cauterio ligero o extraer mecánicamente las lesiones utilizando un extractor de comedones. Para esta extracción se sugiere asear las lesiones con alcohol, luego hacer una pequeña incisión con una aguja biselada de gran calibre o un bisturí afilado perforando de forma ligera la epidermis y aplicar una presión de ligera a media directamente sobre la lesión con el extractor de comedones hasta que se haya extraído todo el contenido.⁵

Terapias concomitantes

Uno de los principales fármacos de uso sistémico recomendado en la literatura es la prednisona oral (0,5-1 mg/kg/día). Algunos autores proponen la prescripción paralela de prednisona oral a la isotretinoína durante cuatro a seis semanas, disminuyendo la dosis paulatina y lentamente. Estos autores proponen mantener la dosis simultánea de isotretinoína oral en una dosis de 0,5 mg/kg/día, que podría aumentarse conforme se inicia la reducción de la dosis de corticosteroides.^{7,8}

Otra terapia adyuvante es la adición de azitromicina al tratamiento con isotretinoína. Desde hace relativamente poco tiempo, la azitromicina es un macrólido que se ha utilizado para tratar el acné. Su perfil farmacocinético es favorable porque permanece en los tejidos durante largos periodos, a niveles superiores de la concentración mínima inhibitoria de muchos patógenos. Por esta razón, De Kanwar y colaboradores⁹ encontraron que las dosis más bajas de isotretinoína en combinación con un agente antibacteriano son útiles incluso en el acné moderado a severo. Por ende, agregar azitromicina al tratamiento nos permitirá disminuir la dosis inicial de la isotretinoína para prevenir un brote.

Por otro lado, se ha estudiado la eficacia de añadir antihistamínicos a la terapia con isotretinoína. Lee y colaboradores¹⁰ describen las ventajas de la desloratadina, un nuevo antagonista selectivo de los receptores H₁, pues no sólo actúa como un fármaco antiinflamatorio eficaz, sino que además ha demostrado que disminuye la lipogénesis en los sebocitos. Por consiguiente, mediante la reducción de la inflamación, el antihistamínico podría limitar el riesgo de aparición de un brote. La limitación principal de este estudio es que no se realizó una evaluación de seguimiento, por lo que se necesitan estudios más grandes con un periodo de seguimiento más prolongado para respaldar este nuevo enfoque de tratamiento.

De igual modo, se ha observado que los dispositivos de luz pulsada intensa (IPL) de 400-1 200 nm, que producen luz roja y azul, pueden activar las porfirinas que reducen el crecimiento de *C. acnes*. Además, los cromóforos

endógenos de la piel absorben la luz de amplio espectro emitida por la IPL para dañar los vasos sanguíneos que irrigan las glándulas sebáceas, reduciendo así el tamaño y/o la función de las glándulas sebáceas. La IPL también puede ejercer un efecto antiinflamatorio. Por lo tanto, el empleo de esta terapia podría contribuir a la mejoría de las lesiones inflamatorias del acné, previniendo así el brote o aminorar la severidad de aparición.

Terapias alternativas: cuando la isotretinoína y otros tratamientos no logran la resolución de la enfermedad

El acné vulgar representa un desafío tanto para el dermatólogo como para el paciente; y aunque se cuenta con el fármaco capaz de modificar el curso de la enfermedad, en ocasiones éste no es eficaz en algunos pacientes. Por ello, exponemos procedimientos que han demostrado ser benéficos en el tratamiento del acné cuando la terapia con isotretinoína no cumple una función resolutoria de la enfermedad.

Uno de estos tratamientos alternativos es la terapia fotodinámica, la cual conlleva el uso de la luz para activar fotosensibilizadores exógenos administrados o los que se forman de manera endógena. Esto da como resultado la formación de oxígeno singulete (especie altamente oxidante) y radicales reactivos que conducen a la destrucción bacteriana (*C. acnes*). Dicha bacteria sintetiza los compuestos fotosensibilizadores protoporfirina y coproporfirina como parte de su metabolismo normal. Estas porfirinas endógenas logran una fotoexcitación óptima cuando se irradian con luz de longitud de onda de 407 a 420 nm, que corresponden a la luz azul en el espectro visible. Así, se ha demostrado que la terapia fotodinámica con luz azul reduce significativamente las lesiones del acné cuando se irradia en más de ocho a 10 tratamientos.¹²

Otra opción que se ha investigado es la terapia con dapsona oral, cuando la isotretinoína y otros tratamientos tópicos y sistémicos no logran resolver la enfermedad. La dapsona es de importancia primordial en el tratamiento de la lepra. También se ha utilizado en una amplia variedad de trastornos de la piel, por ejemplo, dermatitis herpetiforme, dermatosis neutrofílica y ampollosa autoinmune. El mecanismo de acción de la dapsona posiblemente esté relacionado con su dualidad de actuar como agente quimioterapéutico y antiinflamatorio (su mecanismo antiinflamatorio preciso sigue sin estar claro). Aunque se conoce el uso de este fármaco alternativo, existen pocos informes de casos sobre el uso de dapsona oral como tratamiento para el acné severo, muy probablemente debido a sus efectos secundarios sistémicos bien conocidos,

que incluyen anemia hemolítica y metahemoglobinemia. Sin embargo, dichos efectos secundarios se pueden prevenir conociendo los niveles de G6PD (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) antes de administrar dapsona, junto con un estrecho seguimiento del paciente mediante la realización periódica de pruebas de laboratorio de rutina y exámenes clínicos a lo largo del tiempo. Algunos autores recomiendan que la administración de dapsona durante un periodo de seis meses puede inducir mejoría de las lesiones de acné.¹³

Ahora bien, en casos de acné inflamatorio leve y moderado, se ha descrito el uso de la terapia fotodinámica (TFD) con los fotosensibilizantes ácido 5-aminolevulínico (ALA) y con metil aminolevulinato (MAL). En este estudio el protocolo realizado fue: aplicación de ácido 5-aminolevulínico tópico, incubación de una hora y media sin oclusión, con posterior aplicación de luz azul con lámpara Waldmann. Por otro lado, al grupo tratado con metil aminolevulinato se le incubó también una hora y media sin oclusión, pero se le aplicó luz roja en lugar de azul. El resultado fue una disminución del grado de acné tanto en las lesiones inflamatorias como no inflamatorias en los dos grupos, cuatro semanas después de la última sesión.¹⁴

Conclusiones

Si bien la isotretinoína es un fármaco muy utilizado por su gran beneficio en el tratamiento del acné, no está exenta de efectos adversos. Uno de ellos es el brote, ya definido como exacerbación de las lesiones, primordialmente del componente inflamatorio. Esto puede llevar al paciente a abandonar la terapia o cambiar de médico. Así, ahora se sabe que empezar con una dosis baja durante las primeras tres a cinco semanas de tratamiento puede reducir el riesgo de evolucionar a un brote. También existen medidas que se pueden llevar a cabo durante la terapia con isotretinoína y que le dan tanto al médico como al paciente confianza para poder avanzar en el tratamiento, incluso subiendo la dosis del fármaco.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zaenglein A, Pathy A, Schlosser B, Alikhan A, Baldwin H, Berson D *et al*, Guidelines of care for the management of acne vulgaris, *American Academy of Dermatology* 2016; 74:945-73.
2. Rigopoulos D, Larios G y Katsambas A, The role of isotretinoin in acne therapy: why not as first line therapy? facts and controversies, *Clinics in Dermatology* 2010; 28:24-30.
3. Arenas R, Acné vulgar. En *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento*, México, McGraw Hill, 2019, pp. 27-38.
4. Blasiak R, Stamey C, Burkhart C, Lugo-Somolinos A y Morrell D, High-dose isotretinoin treatment and the rate of retreat, relapse, and adverse effects in patients with acne vulgaris, *JAMA Dermatology* 2013; 149:1392-98.
5. Wise E y Graber E, Clinical pearl: comedone extraction for persistent macrocomedones while on isotretinoin therapy, *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology* 2011; 4:20-1.
6. Borghi A, Mantovani L, Minghetti S, Virgili A y Bettoli V, Acute acne flare following isotretinoin administration: potential protective role of low starting dose, *Dermatology* 2008; 178-80.
7. Liu J, Shi L, Zhang L, Liu X, Zhang H, Zhang Y *et al*, Acute acne flare following isotretinoin administration successfully treated by 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* 2022; 1-3.
8. Rosa L, Gerin O y Ferreira F, Pseudo-acne fulminans associated with oral isotretinoin, *Anais Brasileiros de Dermatologia* 2014; 89:657-9.
9. De Kanwar A, Combination of low-dose isotretinoin and pulsed oral azithromycin in the management of moderate to severe acne, *Clinical Drug Investigation* 2011; 31:599-604.
10. Lee H, Chang I, Lee Y, Kim C, Seo Y, Lee J *et al*, Effect of antihistamine as an adjuvant treatment of isotretinoin in acne: a randomized, controlled comparative study, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2014; 1-7.
11. Pei S, Inamadar A, Adya K y Tsoukas M, Light-based therapies in acne treatment, *Indian Dermatology Online Journal* 2015; 6:145-57.
12. Goldberg D y Russell B, Combination blue (415 nm) and red (633 nm) LED phototherapy in the treatment of mild to severe acne vulgaris, *Journal of Cosmetic and Laser Therapy* 2006; 8:71-5.
13. Al-Kathiri R y Al-Najjar T, Severe nodulocystic acne not responding to isotretinoin therapy successfully treated with oral dapsone, *Oman Medical Journal* 2018; 5:433-6.
14. Pinto C, García-Huidobro I y Hasson A, Terapia fotodinámica con metil aminolevulinato y ácido 5-aminolevulínico en acné inflamatorio leve y moderado: experiencia clínica, *Revista Chilena de Dermatología* 2010; 26:25-9.