

DERMATOLOGIA

Volumen 15 · Número 2 · Marzo-Abril 2007



- **Facomatosis pigmentoqueratótica**
E. Tévar, A. Torrelo y A. Zambrano
- **Displasia ectodérmica hipohidrótica de herencia ligada al cromosoma X. A propósito de un caso**
E. Martínez Ruiz, P. Muñoz Jaramillo y E. Navalón Ramón
- **Manifestaciones atípicas del pénfigo vulgar**
C. Silvente San Nicasio, M. Campos Domínguez, V.M. Leis Dosil, D. Velázquez Tarjuelo, P. Lázaro Ochaíta y R. Suárez Fernández
- **Rituximab en el pénfigo vulgar**
M. González-Carrascosa Ballesteros, E. Chavarría Mur, P. de la Cueva Dobao, M. Campos Domínguez, S. Sánchez-Ramón y R. Suárez Fernández
- **Eficacia y tolerabilidad del ácido glicirricínico para el tratamiento del acné común**
H. Zelenková, J. Rulcová, J. Stracenská, A. Nejdková, B. Holly, E. Škutilová, et al.
- **Novedades en patología cutánea por el virus del papiloma humano**
V.M. Leis Dosil, R. Cabeza Martínez, C. Silvente San Nicasio y P. Lázaro Ochaíta
- **Sarcoma epiteloide de localización digital**
M.J. Roca Estellés, E. Martínez Ruiz, P. Meseguer García, F. Sevilla Chica y Á. Gómez Castro

Estudio internacional, prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y controlado para demostrar la eficacia y la tolerabilidad de un preparado de ácido glicirricínico para el tratamiento del acné común (gravedad 1-4 en la escala de Cook)

H. Zelenková, J. Rulcová, J. Stracenská, A. Nejdková, B. Hollý, E. Škutilová, et al.

Resumen

En el año 2005 se realizó un estudio piloto en la clínica DOST de Svidník (Eslovaquia) encaminado a probar la eficacia y la tolerancia de un preparado de ácido glicirricínico (Granex®) en pacientes con acné común medio o moderado. Este estudio demostró una eficacia del 77,77% y una excelente tolerancia en un grupo de 18 pacientes.

Basándose en los resultados de este trabajo, la compañía Catalysis, S.L. decidió realizar un estudio multicéntrico internacional en el que participaron 11 clínicas y departamentos independientes de la República Checa y Eslovaquia. El objetivo era valorar la aplicación de Granex® para probar los siguientes efectos: reducción significativa en el desarrollo de comedones y lesiones inflamatorias, y una disminución de la producción de sebo superior al 20%. El estudio demostró una eficacia del 93%, con una tolerancia excelente y ausencia de efectos secundarios.

Palabras clave: acné, Granex®, eficacia y tratamiento tópico.

Introducción

Entre el 1 de febrero y el 30 de mayo de 2005, se realizó un estudio piloto en el Departamento de Dermatología DOST de Svidník (Eslovaquia) para demostrar la eficacia y la tolerabilidad de un preparado farmacéutico que contiene ácido glicirricínico en pacientes con acné común de leve a moderado (gravedad 1-4 en la escala de Cook). Se trataba de un ensayo clínico abierto de tipo IV con seguimiento de los pacientes desde el momento en el que entraron a participar en el estudio. Las conclusiones presentaron algunos resultados bastantes sorprendentes, que demuestran una eficacia del 77,77% del prepa-

rado farmacéutico citado en un grupo de 18 pacientes, e indican que la tolerabilidad fue excelente en todos los participantes.

Teniendo en cuenta que el objeto del estudio era una utilización terapéutica original de un preparado farmacéutico que contenía ácido glicirricínico basado en la experiencia práctica, y que en la literatura médica no había información sobre un grupo similar de pacientes con el mismo diagnóstico que permitiera comparar este tratamiento con otros, los laboratorios farmacéuticos Catalysis, S.L., de Madrid, decidieron realizar un estudio internacional multicéntrico extenso.

El estudio se definió como un «estudio prospectivo, aleatorizado, controlado y multicéntrico para demostrar la eficacia y la tolerabilidad de un preparado farmacéutico que contiene ácido glicirricínico en pacientes con acné común (gravedad 1-4 en la escala de Cook)».

Participaron en él un total de 11 centros médicos de Eslovaquia y de la República Checa (tabla 1). El proyecto se diseñó de tal forma que fuera posible estudiar tanto la eficacia clínica como el perfil de efectos adversos del preparado en cuestión, así como evaluar la posibilidad de emplear dicho preparado en la práctica clínica diaria.

En este estudio, el preparado cosmético repartido a los centros médicos participantes y utilizado durante el estudio fue Granex®, un producto de los laboratorios Catalysis, S.L., de Madrid.

Acné común. Definición y tratamiento

El acné común es una de las enfermedades más frecuentes; sin embargo, es también una de las más difíciles de tratar. El número de pacientes con edades comprendidas entre los 12 y los 25 años que padecen acné común no para de crecer. Los dermatólogos se encuentran todos los días con varios casos de esta

TABLA 1. CENTROS MÉDICOS Y SERVICIOS (ESLOVAQUIA Y REPÚBLICA CHECA)

	Centro médico/servicio	N.º de centro médico
Eslovaquia	Svidník I (Dra. Hana Zelenková)	1
	Svidník II (Dra. Júlia Stracenská)	2
	Žilina I (Dra. Alena Nejdková)	3
	Žilina II (Dr. Bohdan Holly)	4
	Bratislava (Dra. Eva Škutilová)	5
República Checa	Brno I (médica asesora: Dra. Jarmila Rulcová)	6
	Brno II (Dra. Zuzana Vykutilová)	7
	Brno III (Dra. Sandra Vykutilová)	8
	Praga I (Dra. Jiřina Cabalová)	9
	Praga II (Dra. Jiřina Cabalová)	10
	Otrokovice (Dra. Anna Raková)	11

TABLA 2. FASE PRIMARIA, SECUNDARIA Y TERCIARIA DEL ACNÉ

Folículo de la glándula sebácea normal Filamento folicular en un folículo de las glándulas sebáceas	
Microcomedón Comedón cerrado Comedón abierto Pápula Pústula Nódulo indurado Nódulo con absceso Fístula con absceso	Fase primaria no inflamatoria
	Fase secundaria inflamatoria
Comedones con fístula Quiste Cicatriz vermicular Cicatriz quística Cicatriz comedoniana cerrada Cicatriz nodular pequeña Cicatriz queloide Cicatriz atrófica	Fase terciaria postinflamatoria

enfermedad, algunos leves y otros muy complicados (tabla 2).

En los últimos años se han producido cambios importantes en el tratamiento del acné común. Como es lógico, el tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad y de su extensión, y el sexo del paciente desempeña un papel muy importante. Para diseñar un plan de tratamiento personalizado que se adapte a las características de cada paciente, es necesario partir de unos principios patogénicos claros.

En el tratamiento del acné común, se utiliza siguiente esquema básico: limpieza mecánica, tratamiento tóxico (soluciones de alcohol que contienen eritromicina al 1-

TABLA 3. ESCALA 0-8 DE COOK PARA LA GRADUACIÓN DE LA GRAVEDAD DEL ACNÉ

Grado	Descripción
0	Es posible que la piel no esté totalmente limpia. En la superficie de la piel puede haber comedones o pápulas solitarios, pero son visibles sólo cuando se realiza una inspección muy minuciosa
2	Puede haber pápulas (6-12) y comedones de pequeño tamaño en aproximadamente un cuarto de la superficie facial (un número mayor de comedones o 20-30 comedones cerrados de pequeño tamaño). Se observan pústulas aisladas o pápulas prominentes
4	La mitad de la superficie facial está afectada por pápulas de pequeño tamaño y comedones grandes o pequeños. Generalmente hay unas cuantas pústulas o pápulas grandes. Cuando las lesiones son bastante extensas, se considera que el paciente está en el grado 4, a pesar de que el área afectada represente menos de la mitad de toda la superficie facial
6	Hay pápulas o comedones grandes abiertos en tres cuartas partes de la superficie facial (áreas menos extensas de la cara pueden también estar afectadas, dependiendo de la extensión de las lesiones inflamatorias). Suelen haber, además, numerosas pústulas de diferentes tamaños
8	Se observan lesiones de tipo inflamatorio elevado en toda la superficie facial. Generalmente, hay grandes pústulas fácilmente visibles. Pueden estar presentes otros tipos de acné, tales como el conglobado, el quístico y el <i>abscedens</i>

La escala 0-8 para la graduación de la gravedad del acné fue diseñada como una escala lineal, lo cual significa que la diferencia entre los grados 0 y 2 debe ser la misma que la diferencia entre los grados 2 y 4, 4 y 6, etc. Los grados 1, 3, 5 y 7 son grados intermedios. La escala tiene un extremo abierto para evaluar los casos de acné extraordinariamente graves. En casos excepcionales, al paciente se le puede atribuir el grado 9 o 10.

2% u otro antibiótico macrólido, preparados que contienen ácido salicílico, resorcinol, ictamol, ácido azelaico, retinoides y otros principios activos), terapia física o química (crioterapia, dermoabrasión, láser, escáner con láser, etc.), farmacoterapia sistémica (antibióticos, antiandrógenos, isotretinoína, vacunas), dieta individualizada (las opciones en esta materia varían de un autor a otro) y asesoramiento sobre diferentes temas.

El acné común empieza en la pubertad en el 100% de los adolescentes, y puede ser leve y transitorio o complicado, en cuyo caso da lugar a cicatrices. Durante el periodo de los cambios hormonales, aumenta la actividad de las glándulas sebáceas, lo que se acompaña de una cronificación anómala de la piel que rodea el orificio de los folículos pilosos.

El comedón provoca una restricción mecánica de la excreción excesiva de sebo o, incluso, puede hacer que

esta excreción no pueda realizarse. La presión ejercida por el sebo acumulado alrededor del folículo piloso y de la glándula sebácea actúa como un cuerpo extraño y provoca una reacción inflamatoria. La colonización por parte de la flora microbiana de crecimiento rápido puede provocar, o al menos acelerar, la descomposición del sebo. Esta flora microbiana está formada por la mayoría de las especies *Corynebacterium/Corynebacterium* (*Corynebacterium acnes* I y II, *Corynebacterium granulosum*, *Propionibacterium acnes*) y *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus pyogenes* y levaduras (*Pityrosporum ovale* y otras). Existen diferentes esquemas para clasificar la inflamación local y otras alteraciones que reflejan la intensidad de la enfermedad.

En este estudio, hemos utilizado la escala de Cook para la graduación de la gravedad del acné (tabla 3).

En las formas más graves de acné papulopustuloso, es inevitable recurrir al tratamiento por vía tópica combinado con antibioterapia sistémica. Los antibióticos más utilizados son las tetraciclinas y, cuando están contraindicadas, se suele utilizar azitromicina, eritromicina u otro macrólido, quinolonas o, en casos excepcionales, metronidazol. Los antibióticos se administran por vía oral durante semanas o, incluso, meses. Una vez que la enfermedad ha mejorado, se va disminuyendo gradualmente la dosis de ataque, hasta que, finalmente, se sustituye por una dosis de mantenimiento. La mejoría se observa aproximadamente a las 4 semanas. La isotretinoína se utiliza en el caso de los pacientes que presentan formas de acné graves. Otras opciones terapéuticas consisten en la administración de estrógenos y antiandrógenos en forma de anticonceptivos orales para las mujeres y en el empleo de los productos STAVA® y Polystafana®.

En el caso de la terapia tópica, se están buscando constantemente nuevas estrategias terapéuticas, y en los últimos años se observa la vuelta a preparados tradicionales que se habían utilizado durante siglos en la medicina tradicional. Con frecuencia, se descubren nuevas aplicaciones de preparados farmacéuticos que se habían utilizado únicamente en una serie de enfermedades dermatológicas. En este contexto, se puede afirmar que para el tratamiento de las formas leves y moderadas de acné (Cook 1-4) es posible utilizar con éxito un preparado farmacéutico que contiene ácido glicirricínico, denominado Granex®.

Información básica sobre el preparado cosmético

Granex® es un preparado cosmético producido por los laboratorios Catalysis, S.L., Madrid, España.

Descripción del producto

Los principios activos de Granex® son el extracto acuoso de ácido glicirricínico (glicirricina, GL), en una concen-

tración de 0,1 g en 100 g de excipiente, y el de aloe vera a un 5%.

Glycyrrhiza glabra (especialmente su raíz, *radix liquiritiae-radix glycyrrhizae glabrae*) se ha utilizado mucho en farmacia. El ácido glicirricínico es una sustancia de carácter glucosídico. El aglucón está representado por el ácido glicirretínico (glicirretina).

El ácido triterpeno pentacíclico glucurónido es de carácter esteroideo. El componente glúcido está representado por dos moléculas de ácido glucurónico. La consiguiente degradación del componente glúcido hace que se pierda el sabor dulce.

Una de las propiedades básicas del ácido glicirricínico es su capacidad de formar espuma y su baja actividad hemolítica. El ácido glicirricínico inhibe la prostaglandina E₂ en el tejido afectado y detiene la replicación vírica debido a la inhibición de la actividad de la cinasa P del virus. La inducción de la formación de interferón provoca la activación de los macrófagos y la potenciación de sus propiedades fagocíticas y bactericidas. Los interferones ejercen una acción antivírica y antiproliferativa. Los experimentos de laboratorio *in vitro* han demostrado su efecto inhibitorio. Los experimentos con animales han mostrado que la tasa de mortalidad es de cero, con una irritación cutáneo y ocular mínima.

Efectos de la glicirricina

- Antiulcerosos.
- Antiinflamatorios.
- Disminuye el número de comedones.
- Antivíricos (inhibe el AND y el ARN de virus como el *Varicella zoster*, los *Influenzavirus A y B*, el *Herpes simplex*, el de la hepatitis y el papilomavirus humano).

El aloe vera es un nutriente que contiene las vitaminas B₁, B₂, B₆ y C, así como amida de niacina, colina y 18 aminoácidos, además de otras muchas sustancias activas. El extracto de aloe vera se utiliza en muchos tipos de productos cosméticos (cremas, lociones, champús).

Objetivos del estudio

El estudio intentaba demostrar que la aplicación del tónico y el spray de Granex® produce los siguientes efectos:

- Reducción significativa del desarrollo de comedones y de lesiones inflamatorias.
- Reducción de más del 20% en la producción de sebo.

Tipo y características del estudio

Estudio internacional, prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y controlado.

Tipo de estudio

Ensayo clínico abierto de tipo IV, con seguimiento de los pacientes desde el momento de su entrada en el estudio.

Países y ciudades participantes

- Eslovaquia: Svidník, Žilina y Bratislava.
- República Checa: Praga, Brno y Otrokovice.

Material y métodos

Antes de comenzar el estudio, a todos los pacientes de todos los centros médicos y servicios participantes se les dio información sobre el diseño del estudio y el tratamiento de la información y de la fotodocumentación, así como sobre otros temas relevantes. Esta información fue suministrada por el coordinador principal del estudio.

Todos los centros médicos y servicios participantes en el estudio recibieron el siguiente set básico de documentos: protocolo básico de trabajo, criterios de inclusión y de exclusión, hoja de evaluación y de trabajo, número de pacientes y formulario para obtener el consentimiento informado del paciente:

- Número de pacientes en cada centro médico: 10.
- Documentación: protocolo de trabajo, tablas.
- Fotodocumentación: fotografías tomadas 2-4 veces.
- Pruebas básicas de laboratorio: realizadas a cada paciente.
- Evaluación del efecto terapéutico realizada por el médico: escala 1-5 (1: curación; 2: mejoría importante; 3: mejoría; 4: no hay mejoría; 5: agravamiento).
- Evaluación del efecto terapéutico realizada por el paciente: escala 1-5 (1: excelente; 2: muy bueno; 3: bueno; 4: sin cambios; 5: agravamiento, irritación).
- Información sobre la aplicación del preparado: dada por el médico en el momento en el que el paciente entró en el estudio, antes de la aplicación.
- Tratamiento de los resultados: cada centro médico participante representado por el coordinador nacional entregará al coordinador principal del estudio los resultados para ser tratados y publicados.

Todos los pacientes entraron en un protocolo especial en el momento de ser incluidos en el estudio. Además de los datos básicos sobre el paciente (nombre, apellido, fecha de nacimiento, estilo de vida, etc.), en el protocolo se hacían constar también los resultados de las pruebas básicas de *screening* de laboratorio, de la exploración focal de la infección o de las pruebas microbiológicas (extensiones y frotis microbiológicos tomados de las pústulas) (estos tres últimos grupos de parámetros no fueron objeto del estudio clínico), así como hallazgos de la exploración local en el momento de la inclusión en el estudio y, después, cada cierto tiempo (a intervalos prefija-

dos), la eficacia del tratamiento, la fotodocumentación, los efectos adversos y la evaluación final realizada por el médico y por el propio paciente.

El seguimiento de los pacientes se realizó en cada uno de los centros médicos y servicios participantes durante el periodo comprendido entre el 1 de febrero de 2006 y el 30 de abril de 2006. Un total de 110 pacientes participaron en el estudio (37 [33,64%] de sexo masculino, 73 [66,36%] de sexo femenino). La media de edad fue de 18,13 años para los hombres y de 20,16 para las mujeres (el paciente más joven fue un chico de 12 años y el de más edad una mujer de 46 años).

Diagnóstico comprobado

Acné común: papulopustuloso (Cook 0-4).

Evaluación de los hallazgos locales

Se realizó antes de la inclusión en el estudio y, luego, a las 4 y 8 semanas de comenzar el tratamiento. Para esta evaluación, se utilizó la escala 0-8 de Cook para la graduación de la gravedad del acné (tabla 3). La evaluación refleja la impresión que tiene del paciente una persona extraña que lo ve a una distancia de 1-2 m. En el recuento de las lesiones se incluyeron los comedones abiertos, los comedones cerrados, las pápulas y las pústulas.

En las directrices para el estudio de Granex®, se recomendaba incluir únicamente pacientes con acné de gravedad 1-4. Cualquier excepción tenía que ser justificada.

Protocolo

Lesiones típicas del acné común registradas y examinadas.

Evaluación de las manifestaciones clínicas faciales y graduación de la gravedad de la enfermedad (tablas 4 y 5)

- Número de lesiones no inflamatorias: parte derecha/ parte izquierda de la cara:
 - Comedones abiertos.
 - Comedones cerrados.
- Número de lesiones inflamatorias: parte derecha/ parte izquierda de la cara:
 - Pápulas

Granex®. Instrucciones para la aplicación del preparado

El producto utilizado fue un preparado para uso tópico (Granex®, producido por los laboratorios Catalysis, S.L., de Madrid).

TABLA 3. EVALUACIÓN DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS FACIALES

Lesiones examinadas	Estado al comenzar el tratamiento	Estado a las 2 semanas de comenzar el tratamiento	Estado a las 4 semanas de comenzar el tratamiento	Estado a las 6 semanas de comenzar el tratamiento	Estado a las 8 semanas de comenzar el tratamiento
Comedones abiertos (lado derecho/lado izquierdo de la cara)					
Comedones cerrados (lado derecho/lado izquierdo de la cara)					
Pápulas (lado derecho/lado izquierdo de la cara)					
*Pústulas (lado derecho/lado izquierdo de la cara)					
*Nódulos (lado derecho/lado izquierdo de la cara)					

*En los pacientes incluidos en el estudio, no debía haber ni pústulas ni nódulos.

TABLA 4. ESTADO UNA VEZ TERMINADO EL TRATAMIENTO SEGÚN LA ESCALA DE COOK PARA LA GRADUACIÓN DE LA GRAVEDAD DEL ACNÉ

Comedones abiertos (lado derecho/lado izquierdo de la cara)	
Comedones cerrados (lado derecho/lado izquierdo de la cara)	
Pápulas (lado derecho/lado izquierdo de la cara)	
Pústulas (lado derecho/lado izquierdo de la cara)	
Nódulos (lado derecho/lado izquierdo de la cara)	

A todos los centros médicos participantes en el estudio se les entregó 10 sets de Granex[®], compuestos de una loción y un *spray*. Los centros médicos participantes podían pedir más sets si los necesitaban.

Los pacientes se aplicaban el preparado en zonas pre-determinadas, como las mejillas, la frente y la nariz. Al final, la totalidad de la superficie facial fue tratada en todos los pacientes.

Granex[®] se aplica 3 veces al día durante los primeros 10 días y, luego, 2 veces al día en toda la superficie facial: primero, se limpia la cara con la loción y, a continuación, se aplica el *spray*.

El preparado debe utilizarse todos los días hasta que los síntomas se resuelvan y se observe una mejoría sig-

nificativa de las lesiones inflamatorias y una disminución del número de lesiones no inflamatorias. Ha de aplicarse durante un mínimo de 4 semanas (el máximo es de 6 o hasta que se observe una mejoría significativa de las lesiones inflamatorias y una reducción importante en el número de comedones).

La evaluación de las lesiones faciales se realizó en el momento de entrar a participar en el estudio y, luego, a las 2, 4, 6 y 8 semanas de comenzar el tratamiento.

Los pacientes fueron seguidos durante 4 semanas después de la aplicación de Granex[®] con el fin de cerciorarse de que continuaba la mejoría del cuadro clínico.

Criterios de inclusión y de exclusión

Criterios de inclusión

- Activación de la situación básica de acné, manifestaciones clínicas de poca importancia indicativa de la presencia de una infección bacteriana (pústulas).
- Ausencia de tratamiento con antibióticos por vía oral, farmacoterapia o retinoides 1 mes antes de participar en el estudio.

Criterios de exclusión

- Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los ingredientes del preparado farmacéutico.
- Embarazo.
- Lactancia.
- Presencia de otra enfermedad grave de la piel.

Los pacientes estaban utilizando al mismo tiempo preparados tópicos de poca importancia, como aguas termales para lavarse la cara. Los productos no permitidos en este estudio eran los preparados farmacéuticos específicamente elaborados para el tratamiento del acné. Durante el tratamiento con Granex®, no se realizó ningún tipo de tratamiento físico ni químico (p. ej., dermoabrasión).

Resultados

La clasificación de los pacientes participantes en el estudio de acuerdo con la escala de Cook para la graduación de la gravedad del acné fue la siguiente: grado 0-2, 9 pacientes (8,18%); grado 3, 19 pacientes (17,27%); grado 4, 82 pacientes (74,55%). La duración media de la enfermedad fue de 16 meses (la más corta fue de 4 meses, y la más larga de 9 años). La duración media del episodio actual fue de 4,2 meses.

Evaluación de las manifestaciones clínicas faciales

El número de lesiones no inflamatorias se registró en el momento de la entrada de los pacientes en el estudio y, luego, a las 2 semanas. En 75 pacientes (68,18%) se observó una reducción del 75% en el número de lesiones no inflamatorias. El número de lesiones inflamatorias disminuyó dos tercios a los 8 días; en 79 pacientes (72,48%) se observó una desaparición total de las manifestaciones clínicas inflamatorias hacia el final del periodo de seguimiento, y 24 pacientes (22,02%) habían mejorado mucho.

Las pruebas de *screening* de laboratorio se realizaron en 96 pacientes en el momento de entrar a participar en el estudio. Los resultados indicaron que todos los parámetros monitorizados estaban dentro del intervalo normal. En 12 pacientes se observó una ligera elevación del

nivel de la antistreptolisina O (ASLO), y se detectó hipercolesterolemia en 2. Las pruebas de *screening* de laboratorio realizadas al final del periodo de seguimiento en 100 pacientes revelaron que todos los parámetros monitorizados estaban dentro del intervalo normal, aunque también se observó una elevación del nivel de la ASLO en 18 pacientes e hipercolesterolemia en 2.

En cuanto a la presencia de infección focal-otorrinolaringológica, se observó infección en 12 pacientes (9 mujeres y 3 hombres). El estudio microbiológico de las pústulas demostró 9 casos de infección por *Staphylococcus epidermidis*, 5 por *Staphylococcus aureus*, 1 por *Staphylococcus pyogenes* (2 pacientes tenían flora microbiana mixta) y 1 por *Corynebacterium*.

La tolerabilidad de Granex® fue excelente o muy buena en 109 pacientes. Un paciente interrumpió el tratamiento.

Se observaron efectos adversos de Granex® en 22 pacientes (si bien no obligaron a interrumpir el tratamiento). Los efectos adversos observados fueron eritema leve, descamación y aparición de comedones abiertos al principio del tratamiento. En una mujer, la aplicación de Granex® provocó una reacción alérgica (confirmada más tarde mediante pruebas específicas).

El resultado del tratamiento con Granex® fue valorado como muy bueno en 100 pacientes (90,91%) y bueno en 10 (9,09%) por todos los médicos participantes en el estudio (figura 1). En un paciente, el tratamiento no tuvo ningún efecto, y provocó un ligero agravamiento, por lo que se interrumpió. En los pacientes que presentaban una sobreproducción significativa de sebo, el efecto del tratamiento fue menos evidente.

Grado de satisfacción de los pacientes

Del total de pacientes, 95 (87,16%) estaban muy satisfechos con el tratamiento debido al inicio rápido del efecto terapéutico y a lo fácil que era la aplicación del preparado, 14 (12,84%) consideraban que el resultado

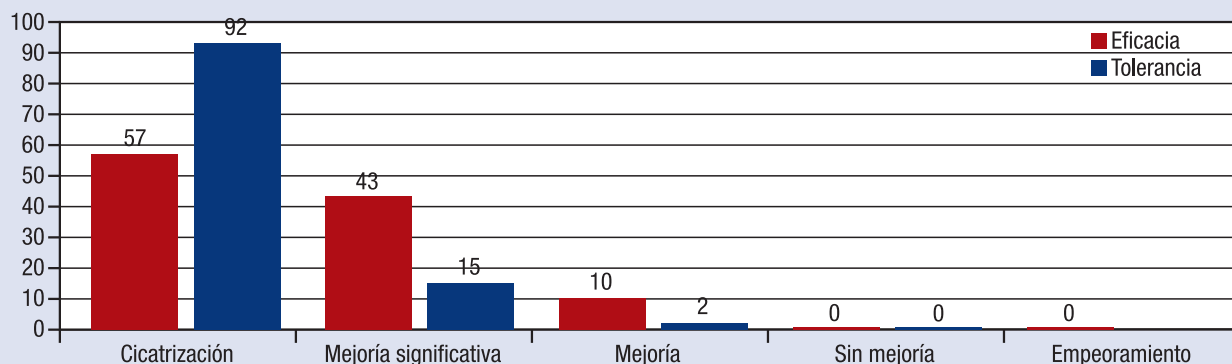


Figura 1. Valoración de la eficacia y tolerancia de Granex® según el dermatólogo

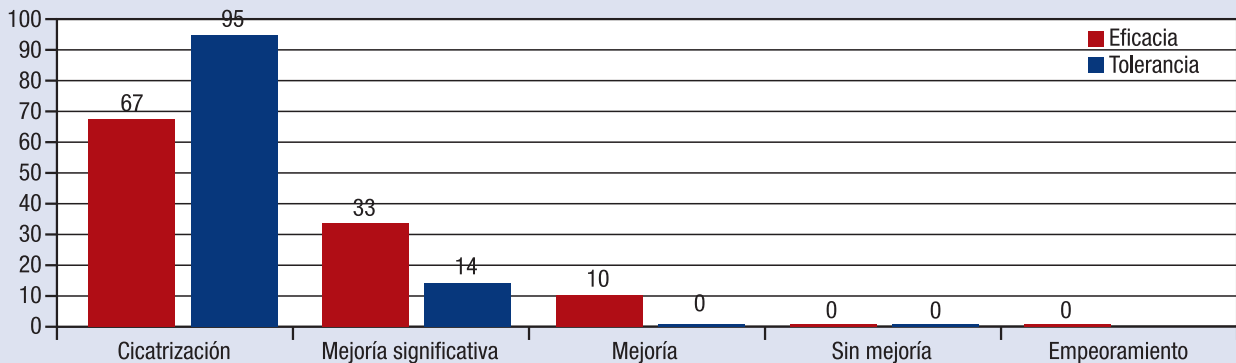


Figura 2. Valoración de la eficacia y tolerancia de Granex® según el paciente

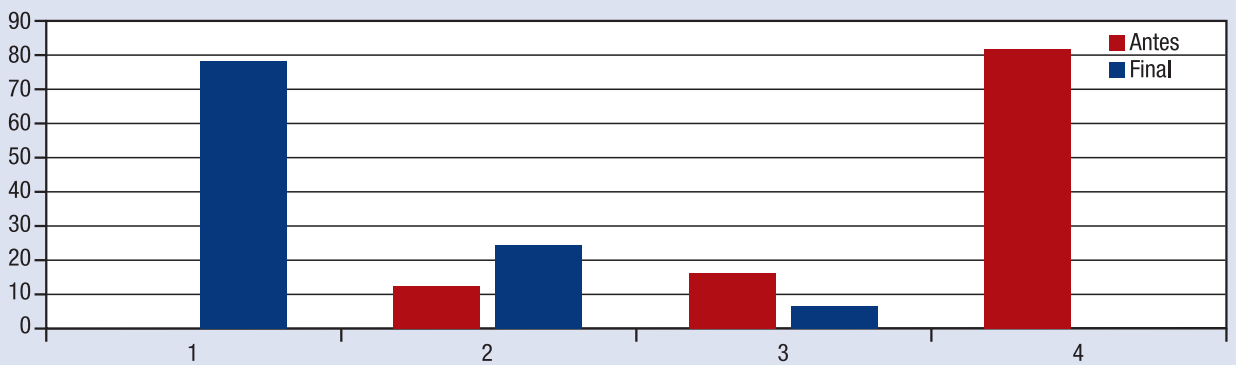


Figura 3. Comparación de la condición de acné según la escala de Cook antes de la terapia y al final de ésta

del tratamiento era satisfactorio o indiferente, y una paciente interrumpió el tratamiento. El éxito del tratamiento fue fotodocumentado. Lo que se valoró de forma más positiva fueron la calidad y la facilidad de aplicación del spray de Granex®, que, de acuerdo con las propias palabras de los pacientes, es el único producto existente en el mercado para el acné que no seca ni irrita la piel y produce una sensación agradable y suave (figura 2).

Discusión

Teniendo en cuenta la situación clínica de los pacientes, así como los resultados terapéuticos obtenidos, se evaluó la eficacia, la tolerabilidad y el perfil de los efectos adversos del producto Granex®.

Hallazgos clínicos

Los resultados obtenidos son importantes. En el momento de entrar a participar en el estudio, la exploración reveló que 9 pacientes (8,18%) padecían acné de grado

0-2, y el grado 3-4 se observó en 101 pacientes (91,82%). La evaluación realizada al terminar la aplicación del producto (figura 3) reveló que había 103 pacientes (94,5%) con acné de grado 0-2 y 6 (5,5%) con acné de grado 3. En comparación con la situación que se observó en el momento de entrar a participar en el estudio, las manifestaciones clínicas evaluadas (según la escala de Cook para la graduación de la gravedad del acné), estaban en proceso de curación 79 pacientes (72,48%), y habían mejorado significativamente 24 (22,02%). Se observó una ligera mejoría en 6 pacientes (5,50%). En uno de ellos se produjo un ligero agravamiento de las manifestaciones clínicas locales debido a una reacción alérgica. Con respecto a las manifestaciones clínicas de la enfermedad, 6 pacientes padecían acné con una gravedad de grado 5-6 y, con el fin de conseguir resultados clínicos satisfactorios, fue necesario utilizar un tratamiento sistémico, que comenzó en el momento en el que fueron excluidos del estudio, y se consiguió una mejoría de las manifestaciones clínicas locales de la enfermedad. Es importante destacar que estos pacientes tuvieron que ser tratados también con Granex®, incluso una vez terminado el estudio.

En 79 pacientes (72,48%) se observó una remisión extensa de las lesiones inflamatorias, y en 24 (22,02%) se produjo una reducción significativa de las manifestaciones clínicas, y quedaron sólo residuos de pequeño tamaño.

En 6 pacientes que presentaban una sobreproducción significativa de sebo, el efecto del tratamiento fue menos evidente, y en estos casos habría sido necesario utilizar agentes sistémicos para conseguir mejores resultados. La reducción promedio en el número de lesiones inflamatorias fue de más de las tres cuartas partes.

Dado que los pacientes fueron tratados únicamente con el preparado de uso tópico (Granex®), atribuimos la mejoría observada a la aplicación de este producto. Las extensiones y los frotis microbiológicos de control tomados de los focos residuales de las lesiones pustulosas y papulopustulosas revelaron infección por *Staphylococcus epidermidis* sólo en un caso. En el resto de los pacientes, no se observó colonización microbiana.

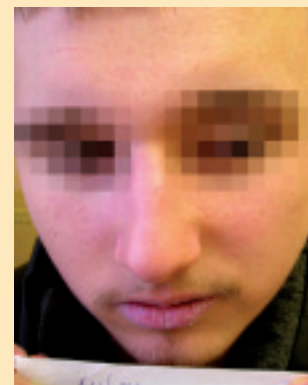
El tratamiento fue bien tolerado por los pacientes, y los efectos adversos fueron sólo de naturaleza transitoria (eritema leve, sensación de quemazón en la piel y descamación) y no fueron de gravedad suficiente como para tener que interrumpir el tratamiento, punto en el que estaban de acuerdo los propios pacientes. Sólo una paciente tuvo que interrumpir el tratamiento, por lo que fue excluida de la serie.

En todos los centros médicos, en todos los servicios y en todos los pacientes participantes en el estudio se observó una mejoría rápida y una reducción significativa de las lesiones no inflamatorias de la fase primaria, especialmente de los comedones cerrados. Al principio del tratamiento, se produjo en algunos casos un ligero aumento en el número de comedones abiertos; sin embargo, esto se siguió de una mejoría significativa de la enfermedad y de la curación de las lesiones.

Después de 1 mes (6 semanas) de tratamiento, había algunos focos residuales en la cara de algunos pacientes. Estos focos no cambiaron de forma significativa a las 8 semanas de tratamiento (tabla 4), y se observó una ligera activación de la enfermedad en 22 pacientes (20,18%).

Todos los médicos que participaron en el estudio fueron unánimes a la hora de señalar que Granex® es un preparado cosmético complementario de uso tópico válido para el tratamiento de los casos más graves de acné que requieren la utilización de terapia sistémica con antibióticos o retinoides. Esto también fue señalado por la Dra. Jarmila Rulcová, que actuó como médica especialista asesora del estudio.

Casi todos los pacientes manifestaron que el tratamiento era cómodo, sencillo y rápido, y producía un efecto estético muy satisfactorio. Muchos de ellos habían probado antes otros preparados en tratamientos de larga duración, por lo que consideraban que la terapia con Granex® era muy eficaz; de hecho, le dijeron al médico que querían seguir el tratamiento con este



Antes y después del tratamiento



Antes y después del tratamiento



Antes y después del tratamiento

producto cuando el estudio terminase. Lo único que tanto los pacientes como los médicos consideraron una desventaja es la desproporción entre el contenido de los dos componentes del set de Granex®, y recomendaron que el del *spray* se ajustará más al de la loción (200 mL).

Conclusiones

El estudio ha demostrado la eficacia terapéutica y la tolerabilidad del preparado Granex® cuando se utiliza para el tratamiento tópico del acné común de leve a moderado. Los resultados confirman los obtenidos en el estudio piloto realizado en 2005, y representan datos más válidos, fiables y significativos, al tratarse de un estudio realizado con un número mayor de pacientes.

Teniendo en cuenta el número de pacientes y el hecho de que en este estudio participaron 11 centros médicos (servicios de dermatología de ciudades grandes, ciudades pequeñas y pueblos), afirmamos que la eficacia terapéutica observada del 93% puede considerarse extraordinariamente satisfactoria.

Granex® representa un preparado cosmético moderno que aprovecha las ventajas de la medicina tradicional. En lo que respecta al tratamiento del acné común, representa una forma nueva y alternativa para el tratamiento de un grupo muy amplio de pacientes que padece acné de leve a moderado (0-4 en la escala de Cook). Recomendamos que este preparado se utilice como tratamiento complementario de uso tópico en pacientes con acné papulopustuloso grave tratados sistémicamente con antibióticos o retinoides. La forma de aplicación de la loción y el *spray* es bien tolerada. En casos excepcionales, provoca una irritación mínima de naturaleza transitoria, pero no tiene efectos adversos. La reacción alérgica que observamos en una paciente debe considerarse un caso excepcional.

Es posible aplicar el preparado al mismo tiempo que se administran agentes sistémicos, y sirve para mejorar los resultados obtenidos con la terapia mecánica, física y química.

Se observaron resultados excelentes, especialmente en los pacientes con características atópicas, por lo que sería interesante aprovechar esta observación en el futuro, especialmente en lo que respecta al posible uso de los preparados farmacéuticos que contienen ácido glicirricínico y aloe vera como tratamiento tópico complementario o principal del eccema atópico.

Bibliografía

- Doll R, Hill ID, Hutton C, Underwood DL. Antiviral activity of glycyrrhizic acid. *Lancet*. 1979; 11: 793-796.
- Fadrhoncová A. Farmakoterapie kožních nemocí (Pharmacotherapy of skin diseases). Grada Publishing. 1999; 297-302.
- Hegyi E, Stodola I, Hegyi V. Moderná terapia dermatovenerologických chorôb v lekárskej praxi (Modern therapy of dermatovenereal diseases in medical practice). Bratislava: Hegprof, 1993; 269-273.
- Jarčuškova J, Jarčuškova D, Benečova K. Terapeutický prístup ku kombinovanej forme acné tetradu – rhinophyma (Therapeutic approach to the combined form of acne tetradu – rhinophyma). *Prakt Lék*. 1995; 75(5): 219-220.
- Jautová J, Jarčuškova D, Benečova K, Dubivská M, Petrovičova J. Imunomodulačný a klinický efekt prípravku polystafana inj. u pacientov s acné vulgaris. *Klinická imunológia a alergológia (Immunomodulatory and clinical effect of the preparation polystafana in patients with acne vulgaris)*. *Clin Immunol Allergol*. 1996; 6(4): 26-30.
- Jautová J, Jarčuškova D, Ficová M, Dubivská M. Imunomodulačný a terapeutický efekt prípravku STAVA inj. u acné vulgaris (Immunomodulatory and therapeutic effect of the preparation STAVA inj. in acne vulgaris). *Epidemiol Mikrobiol Immunol*. 1995; 44(1): 29-32.
- Kolibášová K, Hegyi V, Hegyi E. Ošetrovanie a liečenie kožných a pohlavných chorôb (Treatment and therapy of skin and venereal diseases). Bratislava: Hegprof, 1994; 304-307.
- Korting HCh, Arenberger P. Dermatologická terapie (Dermatologic therapy). Praha. 1998; 119-121.
- Lamp KC, Bailey EM, Rybak MJ. Ofloxacin Clinical Pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 1992; 22(1): 32-46.
- Lewin CS, Smith JT. Bactericidal mechanism of ofloxacin. *J Antimicrob Chemother*. 1988; 22 (Supl 1): 1-3.
- Litt ZJ, Pawlak AW Jr. *DERM 1997*. Nueva York-Londres: The Parthenon Publishing Group, 1997; 313-314.
- Ohtsuki K, Iahida H. Inhibitory effect of glycyrrhizin on polypeptide phosphorylation by polypeptide-dependent protein kinase (Kinase P) in vitro. *Biochem Biol Res Commun*. 1988; 157(2): 597-604.
- Zelenková H. The use of preparations containing glycyrrhizinic acid in dermatology practice. Congress of the Yugoslav Association of Dermatology and Venerology. 2002 Nov 10; Belgrado, Yugoslavia.
- Zelenková H. Clinical study of Granex® in the treatment of acne vulgaris. Pilot study performed for the company Catalysis. Madrid, 2005.
- Zelenková H, Stracenská J. Zastosowanie preparatów zawierających kwas lukrecyjowy w praktyce dermatologicznej – leczenie trądzika zwykłego. *V jubileuszowa Konferencja Stowarzyszenia Lekarzy Dermatologów w Estetycznych (The use of preparations containing glycyrrhizinic acid in dermatology practice to treat acne vulgaris)*. Congress of the Association of Aesthetic Dermatology). 2006 Mar 31-Apr 4; Varsovia, Polonia. Abstracts p. 19.