

Revista de Fitoterapia

SUMARIO

-
- 97 Editorial
-
- 101-107 Evaluación clínica de la eficacia aguda de un preparado de valeriana y lúpulo en la mejora del sueño
Sleep improving effect of a single dose administration of a valerian/hops liquid preparation
 Wilfried Dimpfel, Andy Suter
-
- 109-123 Fitoterapia y salud sexual
Phytotherapy and sexual health
 M^a Concepción Navarro Moll, Estanislao Beltrán Montalbán
-
- 125-133 Exxenterol[®], un extracto con actividad hipolipemiente
Exxenterol, an extract with hypolipidemic activity
 Esther de la Fuente, Miguel Ángel Poza, José Carlos Quintela
-
- 135-146 *Ganoderma lucidum*, un hongo con propiedades inmunoestimulantes
Ganoderma lucidum, a mushroom with immunostimulant properties
 José Luis Ríos-Cañavate
-
- 149-158 Evaluación de la eficacia y seguridad de un preparado a base de lúpulo, equinácea, bardana y vitamina E en el tratamiento oral del acné leve a moderado
Evaluation of the efficacy and safety of a preparation based on hops, echinacea, burdock and vitamin E in the oral treatment of mild to moderate acne
 Eduardo A. Arroyo, Sergio García, Eduardo Arroyo
-
- 161-169 Uso medicinal de *Atractylis gummifera* en Guadiana del Caudillo (Badajoz, España), toxicidad y especies afines
Medicinal use of Atractylis gummifera L. in Guadiana del Caudillo (Badajoz, Spain): toxicity and related species
 José Ramón Vallejo Villalobos, Manuel Pardo de Santayana, Diego Peral Pacheco, M^a Consuelo Carrasco Ramos, Dolores López Crespo
-
- 171-177 Hemeroteca
 Ester Risco Rodríguez
-
- 179-180 Biblioteca
-
- 181-182 Reseña de congresos
-
- 183 Sociedad Española de Fitoterapia
-
- 185 Asociación Mexicana de Fitoterapia
-
- 186 Sociedad Chilena de Fitoterapia
-
- 187-189 Instrucciones para los autores

ÓRGANO OFICIAL



FIGURA 1. Estróbilos de lúpulo (*Humulus lupulus*). Foto cortesía de Genomma Laboratories.

Evaluación de la eficacia y seguridad de un preparado a base de lúpulo, equinácea, bardana y vitamina E en el tratamiento oral del acné leve a moderado

Eduardo A. Arroyo ^a

Sergio García ^b

^a Genomma Laboratories México. México D.F.

^b Unidad de Medicina Familiar N° 9, Instituto Mexicano del Seguro Social, Queretaro, México.

Evaluation of the efficacy and safety of a preparation based on hops, echinacea, burdock and vitamin E in the oral treatment of mild to moderate acne

Abstract

A longitudinal, prospective, open-label study was performed in order to evaluate the efficacy and safety of a preparation of extracts of hop strobile, echinacea root, burdock root and vitamin E (Asepxia[®]) in the oral treatment (8 weeks) of mild to moderate acne. 548 patients completed the study, showing a reduction average of 17 acne lesions (mean: 30,3 initial lesions versus 13 final lesions). The reduction of inflammatory lesions was, in average, 20,9% for papules and 35,7% for pustules, while the reduction of non-inflammatory lesions was 41% for open comedones and 43,4% for closed comedones. Adverse reactions during the study were shown by 1,8% of the patients, but only 1,3% were considered related to the preparation. All of them were mild reactions. The response to the treatment was evaluated as positive in the 92% of the cases by physicians and in 91% by patients.

Keywords

Hops, echinacea, burdock, *Humulus lupulus*, *Echinacea angustifolia*, *Arctium lappa*, acne.

Resumen

Se realizó un estudio abierto, prospectivo y longitudinal que evaluó la eficacia y seguridad de un preparado a base de extractos de estróbilo de lúpulo, raíz de equinácea, raíz de bardana y vitamina E (Asepxia[®]), administrado por vía oral durante 8 semanas, en el tratamiento del acné leve o moderado. Completaron el estudio 548 pacientes, observándose una disminución promedio de 17 lesiones (media de 30,3 lesiones iniciales frente a 13 lesiones finales). La disminución media de lesiones inflamatorias fue de 20,9% para las pápulas y 35,7% para las pústulas; en lesiones no inflamatorias, fue de 41% en comedones abiertos y 43,4% en comedones cerrados. El 1,8% de los pacientes presentó alguna reacción adversa durante el estudio, aunque solamente 1,3% se consideraron relacionadas con el preparado. Todas las reacciones adversas fueron clasificadas como leves. El porcentaje de casos evaluados como respuesta positiva fue del 92% por parte de los médicos y del 91% por parte de los pacientes.

Palabras clave

Lúpulo, equinácea, bardana, *Humulus lupulus*, *Echinacea angustifolia*, *Arctium lappa*, acné.

Fisiopatología y tratamiento del acné

El acné es una de las patologías dermatológicas más frecuentes: se calcula que afecta a más del 90% de la población en algún momento de su vida y que lo padecen aproximadamente un 80% de los adolescentes, con una incidencia máxima entre los 14 y 17 años en las mujeres y entre los 16 y 19 años entre varones ⁽¹⁾.

El acné es una afección de la glándula pilosebácea asociada con un aumento de la secreción de sebo (compuesto principalmente por lípidos), que junto a la descamación de las células epiteliales de las paredes del folículo, puede provocar la obstrucción del folículo pilosebáceo, y participar en la patogénesis de las lesiones inflamatorias. ⁽²⁾

Factores ligados a la aparición del acné

Se trata de una enfermedad multifactorial, probablemente ligada a una predisposición genética, sobre la que influyen una serie de factores:

- Exceso de producción de sebo. Las glándulas sebáceas son holocrinas, forman el sebo e inician su actividad después de la pubertad por acción de los andrógenos. En los pacientes con acné se han observado alteraciones en el metabolismo de los andrógenos, ya sea por un aumento en la producción de testosterona o por un aumento de la actividad local de la enzima 5 α -reductasa tipo I, que metaboliza la testosterona a dehidrotestosterona. Estos trastornos hormonales serían los responsables del aumento de la secreción sebácea.
- Sobreinfección bacteriana. En las lesiones del acné existe la presencia de microorganismos como *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus epidermis* y *Pytropsorum ovale*, que pueden aumentar el efecto irritante del sebo.
- Hiperqueratosis folicular (comedogénesis). Se visualiza clínicamente por la formación de comedones (abiertos o cerrados), que son el resultado del taponamiento del folículo por la queratina. La hiperqueratosis folicular es probablemente resultado del efecto irritante de la hipersecreción sebácea y de la infección bacteriana.
- Inflamación. Existen evidencias entre la asociación de la presencia bacteriana (*P. acnes*) y la respuesta inflamatoria.
- Estado inmunológico del huésped. Es un factor determinante para el desarrollo de la respuesta inflamatoria, así como con una mayor o menor proliferación bacteriana.

Diagnóstico y clasificación del acné

El diagnóstico del acné es clínico: se caracteriza por lesiones polimórficas, que se pueden presentar en diferentes formas (TABLA 1), y afectan a áreas de la piel ricas en folículos pilosebáceos (preferentemente en la cara y también espalda, parte alta del tronco, brazos y hombros). Normalmente cada paciente muestra predominio de algún tipo de lesión, pero pueden coexistir, tanto las inflamatorias, como las no inflamatorias ⁽²⁾:

- Comedón cerrado o punto blanco: lesión puntiforme, microquística y blanquecina o del color de la piel en la que no se aprecia el orificio folicular. Está producida por la dilatación del conducto pilosebáceo secundaria a una obstrucción del mismo. Son las lesiones acnéicas más frecuentes durante la pubertad.
- Comedón abierto o punto negro: lesión plana o levemente sobreelevada, de menos de 3 mm de diámetro, abierta al exterior, con un tapón córneo marrón o negro (por el depósito de melanina). Su contenido es duro y seco. No suele dar lugar a lesiones inflamatorias, a no ser que se manipule inadecuadamente.
- Pápula: lesión sobreelevada, eritematosa y sin acúmulo de líquido visible, de entre 1-5 mm de diámetro y ligeramente dolorosa a la palpación. Habitualmente se origina a partir de un comedón abierto y raramente de un comedón cerrado. Esta lesión puede involucionar o dar lugar a una lesión pustulosa.
- Pústula: lesión derivada de la pápula, pero más blanca y profunda, con un punto purulento central que se seca en pocos días. Se acompaña de escozor y dolor. Puede evolucionar a máculas (decoloraciones) o cicatrices residuales.
- Nódulos: lesiones inflamatorias profundas, dolorosas, recubiertas de piel normal o eritematosa. Es una lesión infiltrativa profunda, que representa la inflamación de todo el folículo y la dermis circundante, recubierta por piel normal, que evoluciona lentamente hacia la inflamación y la resolución, pero también puede dar lugar a abscesos, siendo responsable de la mayoría de las cicatrices.
- Quistes: lesiones de tamaño variable y contenido purulento, resultado de roturas foliculares previas, con inflamación y encapsulamiento. Suelen evolucionar hacia la formación de cicatrices.



- Cicatrices: pueden ser deprimidas o hipertróficas (queloides). Son típicas del acné nódulo-quístico. Habitualmente, se localizan en pecho y espalda y en el ángulo mandibular.
- Mácula: pigmentación residual de tono violáceo o pardo producida como consecuencia de la inflamación crónica de las lesiones.

En el abordaje diagnóstico del acné, se deben considerar cuatro aspectos fundamentales:

1. Tipo de lesión: de predominio inflamatorio o no inflamatorio (TABLA 1).
2. Gravedad: tipo e intensidad de las lesiones (TABLA 2).
3. Grado de extensión.
4. Posible existencia de factores asociados: acné excoriado (generalmente en mujeres con trastornos psicológicos), erupciones acneiformes por fármacos (corticoides, andrógenos, fenitoína, fenobarbital, isoniacida o rifampicina), alteraciones endocrinas (síndrome del ovario poliquístico, síndrome de Cushing), acné exógeno (por cosméticos, aceites, alquitranes, hidrocarburos clorados o traumatismos).

Tratamiento del acné

El tratamiento del acné es fundamental porque esta enfermedad afecta negativamente al desarrollo psicosocial y puede causar importantes problemas emocionales, depresión e incluso suicidio ⁽³⁾.

El tratamiento del acné debe ir dirigido a corregir los factores etiológicos implicados:

- Normalizar el patrón de queratinización folicular, que se encuentra alterado.
- Reducir la secreción sebácea.
- Disminuir la población bacteriana folicular, especialmente de *Propionibacterium acnes*.
- Reducir la inflamación.

Un control inadecuado del proceso inflamatorio del acné puede ocasionar cicatrices, una secuela indeseable, cuyo tratamiento requiere procedimientos invasivos ⁽⁴⁾.

Los tratamientos farmacológicos más habituales son:

- Antibióticos.

A pesar de su amplio uso y efectividad de los antibióticos, en aplicación tópica o administración sistémica, tienen significativas limitaciones, como

el desarrollo, cada vez más frecuente, de resistencias entre algunas cepas de *P. acnes*, que limitan en gran medida su utilización ⁽⁴⁾. Entre los efectos secundarios más comunes de los antibióticos empleados en el tratamiento del acné, destacan las afecciones gastrointestinales, erupciones cutáneas y riesgo de hepatotoxicidad asociada a largos períodos de tratamiento.

- Peróxido de benzoilo.

Es un fármaco queratolítico con actividad bacteriostática sobre *P. acnes*, que se utiliza por vía tópica. Es necesario ir aumentando su dosis a medida que la bacteria desarrolla tolerancia. Su administración puede ocasionar dermatitis de contacto, que en ocasiones puede ser muy intensa, además puede blanquear los tejidos, cabello y piel, por lo que se ha de limitar la exposición al sol durante este tratamiento.

Lesiones no-inflamatorias

- Comedones cerrados (puntos blancos o microquistes)
- Comedones abiertos (puntos negros o barros)

Lesiones inflamatorias superficiales

- Pápulas
- Pústulas

Lesiones inflamatorias profundas

- Nódulos
- Quistes
- Máculas

Lesiones residuales

- Hiperpigmentación
- Cicatrices

TABLA 1. Tipos de lesiones acnéicas.

Grado	Lesiones clínicas
I Leve	Comedones
II Moderado	Comedones, escasa cantidad de pápulas y pústulas superficiales
III Moderado-Severo	Pápulas y pústulas profundas
IV Severo	Nódulos, quistes y cicatrices

TABLA 2. Clasificación clínica del acné.

- Retinoides.

Los retinoides, como la isotretinoína (ácido 13 *cis*-retinoico), modifican la proliferación de la pared del conducto pilosebáceo, y determinan una mayor dehiscencia de la queratina, responsable de la obstrucción del conducto. Sin embargo, los efectos secundarios asociados con el uso de los retinoides pueden ser muy importantes: sequedad de la piel y de las mucosas, dermatitis, sequedad ocular y conjuntivitis, mialgias y artralgias, pérdida de masa ósea, edema facial y teratogenicidad, que en muchos casos impiden la continuación del tratamiento. De esta forma, el tratamiento con retinoides se reserva en casos de acné severo que no respondan a otros tratamientos ⁽⁶⁾.

- Alfa-hidroxiácidos.

Son ácidos orgánicos naturales (glicólico, láctico, cítrico, málico, etc.), que rompen la cohesión de los queratinocitos y producen un efecto "peeling" superficial. Están indicados sobre todo en el acné comedogénico. El más utilizado es el ácido glicólico al 5 y 10% en crema, gel o solución, 1-2 veces diarias. Sus efectos irritantes son escasos.

- Sustancias reductoras de la producción de andrógenos.

- Terapia hormonal anticonceptiva: se han utilizado diferentes combinaciones de anticonceptivos en el tratamiento del acné leve o moderado ⁽⁷⁾, obteniéndose resultados significativos en la reducción de las lesiones inflamatorias y de las no inflamatorias ⁽⁸⁾. Los efectos adversos asociados a esta terapia incluyen náuseas, tensión mamaria, aumento de peso corporal, desórdenes menstruales, riesgo cardiovascular, etc.
- Antiandrógenos. El más usado de los cuales es el acetato de ciproterona, que actúa inhibiendo de forma competitiva la unión de los andrógenos a los receptores de la glándula sebácea, impidiendo el paso de testosterona a 5-alfa dihidrotestosterona, con lo que se reduce de forma considerable la producción de sebo. Por su acción feminizante sólo tiene indicación en la mujer y debe emplearse en asociación con un estrógeno, como el etinilestradiol, para conseguir una acción anticonceptiva, ya que el acetato de ciproterona es teratógeno, y para minimizar los efectos secundarios sobre el ciclo menstrual.
- Estrógenos. Determinan una reducción de la producción de sebo, pero para que su efecto

terapéutico sea suficiente, necesita dosis que pueden ocasionar efectos secundarios (feminización en el varón, y posibilidad de trombosis, flebitis, enfermedad hepática, etc. en la mujer). Por ello su utilidad en monoterapia es muy restringida, quedando restringidos a la combinación con acetato de ciproterona. ^(9, 10)

- Corticoides

Se emplean por su efecto antiinflamatorio en las formas intensas y graves o en en mujeres con hiperplasia adrenal. Las dosis deben ser pequeñas, porque en dosis altas son comedogénicos y dan lugar a erupciones acneiformes. ⁽¹⁰⁾

- Otras medidas

El tratamiento farmacológico debe acompañarse de una serie de medidas generales:

- Explicar al paciente la naturaleza de la enfermedad, los posibles efectos adversos de la terapia y la duración habitualmente prolongada de los tratamientos, para evitar las expectativas a corto plazo y el abandono terapéutico.
- Detectar posibles factores agravantes o predisponentes (medicamentos, sustancias químicas, etc.).
- Desaconsejar la manipulación de las lesiones e insistir en una adecuada limpieza e higiene cutánea.
- Evitar el uso de cosméticos comedogénicos (cremas, lociones, geles, maquillajes, etc.), recomendando, en su caso el uso de cosméticos libres de grasa ("oil-free").

Asepxia® en el tratamiento del acné: justificación de la asociación

Asepxia® es una preparación en forma de cápsulas, constituida por extractos secos de estróbilo de lúpulo (*Humulus lupulus* L.), raíz de bardana (*Arctium lappa* L.), raíz de equinácea angustifolia (*Echinacea angustifolia* DC.) y vitamina E. Todos ellos contribuyen al tratamiento del acné a través de diferentes mecanismos de acción que influyen sobre la patogénesis del acné, dando lugar a la disminución de la producción de andrógenos, de la secreción de sebo, de la inflamación, del estrés oxidativo y de la proliferación bacteriana folicular, afectando también la regulación de la respuesta inmune del organismo:

- El incremento en la producción de sebo es la principal causa implicada en la patología del acné, y

está relacionada con los niveles de andrógenos. Uno de los efectos relacionados con los preparados del estróbilo de lúpulo es la reducción en la producción de andrógenos. El estróbilo de lúpulo muestra acción estrogénica y antiandrogénica, relacionada principalmente con la presencia de 8-prenil-naringenina y otros flavonoides. La disminución de la producción de andrógenos estaría relacionada con la disminución en los niveles de secreción lipídica incrementados en el acné. ⁽¹¹⁻¹³⁾

- Los ingredientes de Asepzia® actúan en diferentes vías del proceso inflamatorio asociado al acné:

- Inhibición de la producción de óxido nítrico (NO). El NO es uno de los mayores factores que contribuyen al proceso inflamatorio, principalmente por su papel como segundo mensajero celular. Tanto las chalconas y las proantocianidinas del estróbilo de lúpulo, como las alquilamidas de la raíz de equinácea angustifolia, inhiben la producción de NO en macrófagos humanos estimulados con lipopolisacárido (LPS). ⁽¹⁴⁾

- Inhibición de la óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), directamente relacionada con la inhibición de la producción de NO. La iNOS es capaz de producir elevadas cantidades de NO durante la inflamación. Las chalconas y proantocianidinas del estróbilo de lúpulo inhiben la expresión de la iNOS. A este efecto contribuye, además, la arctigenina, que inhibe la activación de la iNOS, inducida por LPS en macrófagos murinos, mediante la supresión de la activación del NF-κB. ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

- Inhibición del NF-κB, uno de los factores activados en la respuesta inflamatoria durante una infección bacteriana o viral, y especialmente en las lesiones del acné. También es activado como consecuencia del estrés oxidativo. Está involucrado en la producción de iNOS y de TNFα y es un factor crítico para la regulación de muchos genes de citocinas proinflamatorias. La arctigenina de la raíz de bardana suprime la activación del NF-κB, mediante la inhibición de la fosforilación del inhibidor kappa-B-alfa (IκBα) y de la translocación nuclear de p65. Las alquilamidas de la raíz de equinácea angustifolia también regulan la activación del NF-κB, mediante su interacción con el receptor CB2 ⁽¹⁸⁻¹⁹⁾.

- Modulación en la expresión de TNFα. En esta acción están implicados diferentes componentes: la arctigenina y las alquilamidas. ⁽¹⁵⁾

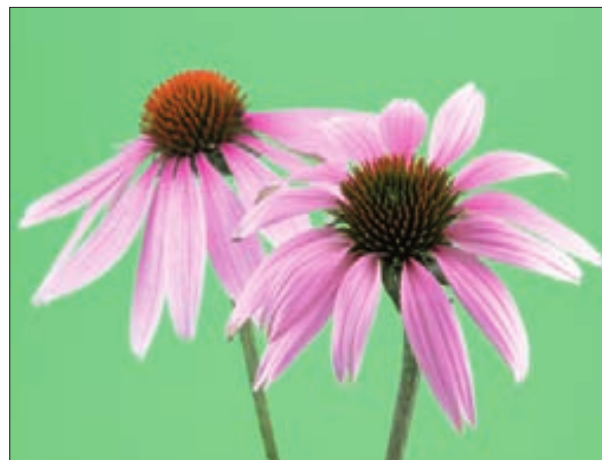


FIGURA 2. *Echinacea angustifolia*. Foto cortesía de Genoma Laboratories.

- Inhibición de la actividad de las proteín-cinasas mitógeno activadas (MAPK), relacionada con la arctigenina.
- Inactivación de la proteína activadora 1 (AP-1) que también se encuentra activada en las lesiones del acné; actividad relacionada con la arctigenina y con la inhibición de la producción de TNFα. ⁽²⁰⁾
- Modulación en la producción de otras citocinas: inhibición en la producción de IL-2, producida por las alquilamidas. ⁽²¹⁾
- Inhibición de la ciclooxigenasa y de la producción de prostaglandinas. A esta acción contribuyen los derivados del floroglucinol (principios amargos) del estróbilo de lúpulo, y los polisacáridos y alquilamidas de la raíz de equinácea angustifolia. ⁽²²⁻²⁵⁾
- Inhibición de la expresión de proteínas del estrés involucradas con la patología de la inflamación, demostrada para la arctigenina. ⁽²⁶⁾

Además, muchos genes relacionados con la inflamación están regulados por la vitamina E.

- Los ingredientes de Asepzia® presentan acción antioxidante que podría actuar de forma sinérgica para combatir el exceso de estrés oxidativo como consecuencia del proceso inflamatorio asociado al acné:

- Inhibición de la peroxidación lipídica, principalmente relacionada con la vitamina E. La inhibición de la peroxidación lipídica del sebo se contraponen a alguno de los mecanismos inflamatorios implicados en el acné. ^(27, 28)



FIGURA 3. *Arctium lappa*. Foto cortesía de Genomma Laboratories.

- Actividad queladora de radicales libres, relacionada con el xantohumul, arctiina, arctigenina, de forma sinérgica varios constituyentes de equinácea angustifolia y la vitamina E. ^(29, 30)
- La acción inmunomoduladora de Asepxia® está relacionada principalmente con el extracto de raíz de equinácea angustifolia y con la vitamina E:
 - Activación de linfocitos T y de sus funciones. ⁽³¹⁾
 - Aumento en la producción de IL-10 (necesaria para activar la respuesta inmunológica). ⁽³²⁾
 - Aumento de la activación de la proteína del estrés hsp70, importante en el proceso de presentación del antígeno. ⁽³³⁾
 - Efecto estabilizador de la membrana de las células del sistema inmune. ⁽³⁴⁾
 - Incremento en la resistencia frente a determinadas infecciones. ⁽³⁵⁻³⁷⁾
 - Estimulación de la fagocitosis y de la quimiotaxis. ^(28, 38)
- La acción antibacteriana estaría relacionada con los extractos de estróbilo de lúpulo y raíz de bardana. Una acción antibacteriana implica una acción antiinflamatoria debido a que la proliferación de *P. acnes* determina un aumento de factores quimiotácticos de neutrófilos, linfocitos y macrófagos. Estos factores quimiotácticos difunden a través de la pared folicular y ocasionan la llegada de células inflamatorias alrededor de la unidad pilosebácea antes de su ruptura. ⁽³⁹⁻⁴³⁾

- La acción anti-hialuronidasa de los preparados de raíz de equinácea angustifolia, principalmente debido a la presencia de equinacósido, favorece la acción reepitelizante ⁽⁴⁴⁾. Además, la hialuronidasa es una de los enzimas que produce *P. acnes* y contribuye a la degradación del ácido hialurónico, disminuyendo la proliferación celular y la síntesis de colágeno por los fibroblastos ^(45, 46), efecto que suprime el equinacósido presente en la formulación de Asepxia®. Además, la suplementación con vitamina E y otros micronutrientes antioxidantes han demostrado que contribuyen a mejorar la estructura de la piel, en voluntarios sanos ⁽⁴⁷⁾.

La seguridad del preparado viene avalada por la seguridad de sus componentes. No existen, además, evidencias que justifiquen que la asociación de los cuatro componentes pueda generar, por sí misma, ninguna situación de inseguridad adicional.

Estudio clínico sobre la efectividad y seguridad de Asepxia® en el tratamiento del acné

Diseño

Se llevó a cabo un estudio clínico confirmatorio, abierto, prospectivo, longitudinal, con la finalidad de evaluar la seguridad y eficacia del preparado Asepxia® (Genomma Laboratories) en el tratamiento y prevención del acné leve a moderado, en pacientes de la consulta médica de atención primaria.

Participaron 69 médicos de atención primaria y se reclutaron 683 pacientes de ambos sexos que presentaran acné vulgar leve o moderado y que cumplieran con los siguientes criterios: ambulatorios, de 14 a 40 años de edad, que presentaran lesiones acnéicas inflamatorias y no inflamatorias, sin enfermedades concomitantes y que no estuvieran usando en el momento de su inclusión o en las últimas semanas otros tratamientos para el acné que pudieran interferir con la evaluación de los resultados.

A todos los sujetos incluidos, se les indicó el tratamiento de la siguiente manera: una cápsula cada 12 horas (por la mañana y por la noche), después de los alimentos, durante 8 semanas.

En la primera visita fue practicada una evaluación clínica general durante la cual se determinó el grado del acné del paciente, se realizó el conteo de lesiones y la medición del diámetro de las lesiones inflamatorias y no inflamatorias; se obtuvo el registro fotográfico con el objeto de dar un seguimiento objetivo de la evolución del paciente. En la visita

2 y en la visita 3 (4 y 8 semanas del tratamiento respectivamente), se llevó a cabo la evaluación de la eficacia con la exploración del número y tamaño de de la lesiones inflamatorias y no inflamatorias, registrándose también la documentación fotográfica correspondiente; se controló la presencia de eventos adversos y su posible relación con el preparado, así como, el número de casos, frecuencia y tipo de evento. En la visita final (visita 3) se evaluó la eficacia del tratamiento por parte del médico y del paciente, mediante la calificación en base a una escala análoga de 4 puntos de (0 = muy pobre a 4 = muy bueno).

El cambio en el tamaño y numero de lesiones, se evaluaron a través de un análisis de medidas repetidas, determinando la posible disminución mediante una comparación de antes-después del tratamiento. Se consideró una significación estadística con un valor de $p < 0,05$ (prueba de dos colas). La seguridad fue evaluada a través del registro de los eventos adversos reportados durante el estudio, los resultados fueron interpretados con tablas de frecuencia y porcentajes.

Resultados

De los 683 pacientes que iniciaron el estudio (aquellos que recibieron al menos una dosis del preparado), solo 548 lo completaron. Por ello, la seguridad se evaluó en la población total, mientras que la eficacia se determinó solamente en los que completaron el tratamiento. La muestra estuvo conformada por individuos con una edad promedio de 21 ± 6 años, distribuidos por sexos como sigue: 286 mujeres (47,8%) y 262 hombres (52,2%).

- Eficacia

Después de 8 semanas de tratamiento se observó mejoría clínica de las lesiones de acné en la mayoría de los casos, con una disminución estadísticamente significativa ($p < 0,001$) en el número medio de lesiones acnéicas de hasta 17 lesiones (de 30,3 lesiones iniciales a 13 finales). La disminución en el número de lesiones se hizo evidente a partir de la cuarta semana de tratamiento. Cuando se evaluó la disminución en el número de lesiones en cada género, ésta también resultó ser estadísticamente significativa ($p = 0,001$), tanto en hombres como en mujeres (FIGURA 4).

Al término del tratamiento, también se pudo observar una disminución estadísticamente significativa ($p = 0,001$) en el tamaño medio de las lesiones

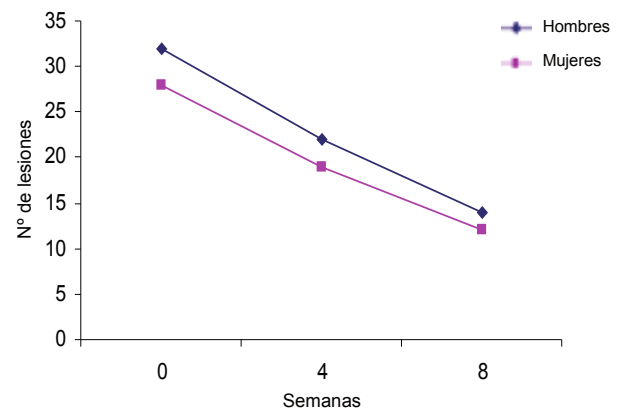


FIGURA 4. Disminución del número de lesiones acnéicas por géneros tras el tratamiento oral con Asepxia®, durante 8 semanas.

acnéicas de aproximadamente 1,6 mm de diámetro (tamaño inicial 3,8 mm a tamaño final 2,2 mm). La disminución en el tamaño de las lesiones fue observada a partir de la cuarta semana de tratamiento (FIGURA 5). En la evaluación del tamaño de las lesiones por género, se observó una disminución estadísticamente significativa ($p = 0,001$) después de las 8 semanas de tratamiento, tanto en hombres como en mujeres.

Después de 8 semanas de tratamiento, se pudo observar una disminución significativa ($p < 0,01$) en el número de individuos que manifestaban lesiones acnéicas inflamatorias (pápulas, pústulas) o no inflamatorias (comedones abiertos y comedones cerrados).

La disminución del número de pacientes afectados por lesiones inflamatorias fue en promedio del 20,9% para las pápulas y del 35,7% para las pústulas, (FIGURA 6), mientras que para los que presentaban lesiones no inflamatorias, la disminución promedio fue del 41% para los comedones abiertos y del 43,4% para los comedones cerrados (FIGURA 7).

La evaluación de la respuesta al tratamiento, resultó en porcentajes de satisfacción muy similares en médicos y pacientes, siendo calificadas como "algo de mejoría" o "gran mejoría" en un 92% de los casos por parte de los médicos y un 91% por parte de los pacientes (FIGURA 8).

- Seguridad

Sólo el 1,76% de los pacientes (12/683) presentaron eventos adversos, el 98,24% restantes (671/683) toleró bien el tratamiento, sin reportar reacciones adversas.

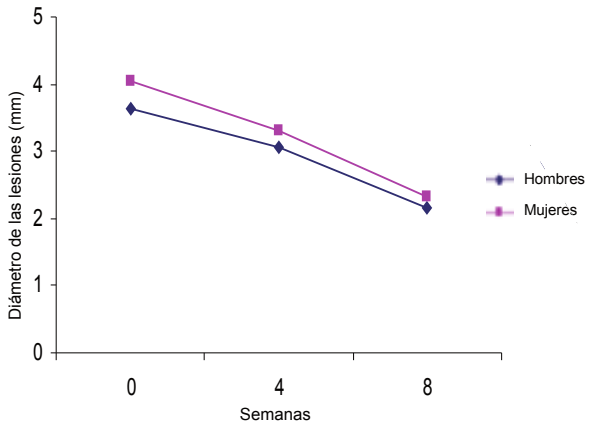


FIGURA 5. Disminución del tamaño de las lesiones, por géneros, tras el tratamiento oral con Asepxia®, durante 8 semanas.

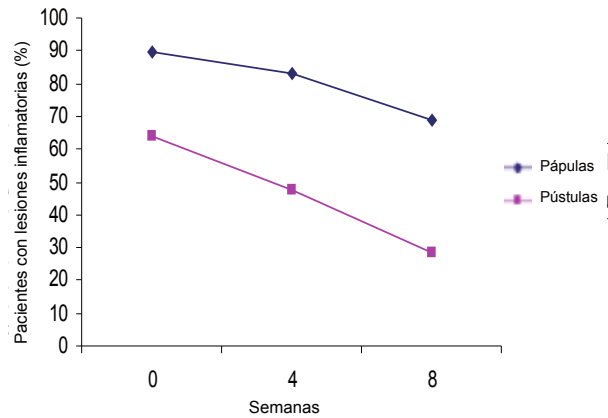


FIGURA 6. Disminución del porcentaje de pacientes con lesiones inflamatorias, tras el tratamiento oral con Asepxia®, durante 8 semanas.

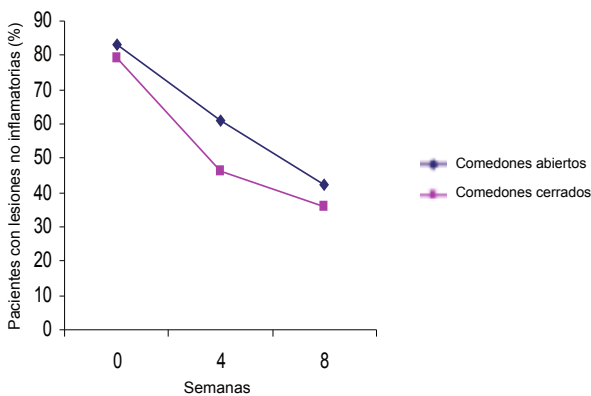


FIGURA 7. Disminución del porcentaje de pacientes con lesiones no inflamatorias tras el tratamiento oral con Asepxia®, durante 8 semanas.

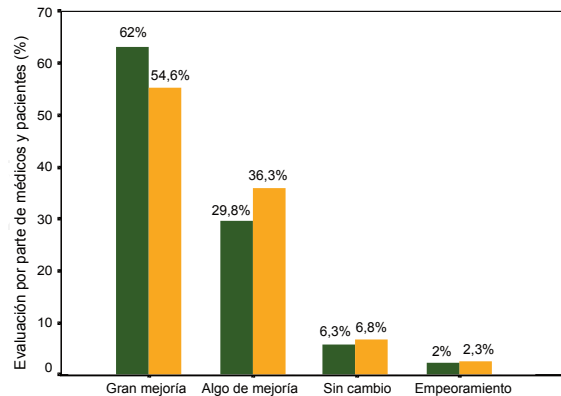


FIGURA 8. Evaluación de la mejoría por parte de los médicos (verde) y de los pacientes (naranja), tras el tratamiento oral con Asepxia®, durante 8 semanas.

De los 12 pacientes que presentaron eventos adversos, diez reportaron haber manifestado sólo un evento adverso, mientras que 2 individuos, manifestaron haber presentado dos y tres eventos.

Solamente el 1,3% de los pacientes reportaron efectos adversos probablemente relacionados con el preparado en estudio, siendo los más frecuentes: malestar abdominal (gastritis), cefalea y manifestaciones de hipersensibilidad. En todos los casos, se recuperaron sin secuelas al suspender el tratamiento.

- Conclusiones

Los resultados obtenidos durante el estudio después de las ocho semanas de tratamiento permiten concluir que:

- El grupo poblacional evaluado es amplio por lo que los resultados resultan estadísticamente significativos y ampliamente confiables.
- El preparado utilizado en el presente estudio ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del acné leve o moderado tanto en caso de presencia de lesiones inflamatorias como no inflamatorias.
- La reducción en el número de lesiones no muestra diferencias importantes en relación con el sexo de los pacientes, por lo que el tratamiento es igualmente útil tanto para hombres como para mujeres con acné leve o moderado.
- La combinación de las plantas medicinales y vitamina E de la fórmula del preparado evaluado es bien tolerada y no presenta efectos secundarios severos.



Los efectos adversos presentados aparecen en un pequeño porcentaje de la población tratada y desaparecen al suspender la administración del el preparado, sin dejar ninguna clase de secuelas.

- La posología y duración del tratamiento utilizadas en el estudio resultan ser adecuadas para la mayoría de los casos evaluados en el estudio. Tanto médicos como pacientes coincidieron en calificar la respuesta al tratamiento de de mejoría a gran mejoría en más del 90% de los casos.

- El preparado estudiado ha demostrado ser útil como tratamiento único, presentando amplia efectividad y seguridad significativas.

En la mayoría de los casos los médicos pudieron advertir, no solo una mejoría en las variables evaluadas, sino también observaron cambios positivos en las condiciones generales de la piel.

Por otro lado cabe destacar que, aunque se pudo observar una mejoría significativa en los pacientes al final del tratamiento durante 8 semanas, otros pacientes reportaron un incremento en el número de lesiones entre la tercera y cuarta semanas de tratamiento, con una mejoría posterior. Por ello, se recomienda terminar el tratamiento hasta las 8 semanas, a pesar de que pueda llegar a presentarse un incremento transitorio en las lesiones. También cabe señalar que para obtener mejores resultados, puede ser recomendable combinar el tratamiento oral con productos de acción tópica, y complementar con medidas de higiénico-dietéticas adecuadas, incrementando el consumo de agua y evitando la exposición al sol.

Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento al Dr. Xavier Lozoya, Director Médico y de Investigación de Genomma Laboratories México, S.A. de C.V. y al Dr. Alberto Frati Munari, médico adscrito del Hospital Médica Sur, por su apoyo en la revisión y análisis del texto.

Dirección de contacto

Eduardo Arroyo
Genomma Laboratories México
Edificio Corporativo Zentrum
Av. Santa Fé 495, piso 6
Col. Santa Fé, Cruz Manca.
C.P. 05349 México, D.F.
Tel (52) (55) 50810000, Ext. 4809
earroyo@genommalab.com
doceduardoarroyo@gmail.com

Sergio García

Unidad de Medicina Familiar No. 9, Instituto Mexicano del Seguro Social
Av. Gpe. Victorio N° 100
Col. Felipe Carrillo Puerto
Querétaro
Estado de Querétaro, México

Referencias bibliográficas

1. Purdy S. Clinical review: Acne. *BMJ* 2006; 333 (7575): 949-953.
2. De Hoyos López MC, Pascual Pérez JM. Acné: orientación diagnóstico-terapéutica. *Pediatr Integral* 2004; 8 (3): 235-242.
3. Koo J, Smith L. Psychologic aspects of acne. *Pediatr Dermatol* 1991; 8: 185-188.
4. Kang S, Cho S, Chung JH, Hammerberg C, Fisher GJ, Voorhees JJ. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors nuclear factor- κ B and activator protein-1 in inflammatory acne lesion in vivo. *Am J Pathol* 2005; 166 (6): 1691-1699.
6. Layton AM, Dreno b, Golinick HPM, Zouboulis. A review of the European Directive for prescribing systemic isotretinoin for acne vulgaris. *JEADV* 2006; 20: 773-776.
7. Lemay A, Poulin Y. Oral contraceptives as anti-androgenic treatment of acne. *J Obstet Gynaecol* 2002; 24 (7): 559-567.
8. Huber J, Walch K. Treating acne with oral contraceptive: use of lower doses. *Contraception* 2006; 73: 23-29.
9. Harper JC. Hormonal therapy for acne using oral contraceptive pills. *Semin Cutan Med Surg* 2005; 24: 103-106.
10. Shaw JC. Acne: effect of hormones on pathogenesis and management. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3 (8): 571-578.
11. Possemiers S, Heyerick A, Robbens V, de Keukeleire D, Verstraete W. Activation of proestrogens from hops (*Humulus lupulus* L.) by intestinal microbiota; conversion of isoxanthohumol into 8-prenylnaringenin. *J Agric Food Chem* 2005; 53 (16): 6281-6288.
12. Zierau O, Morrissey C, Watson RWG, Schwab P, Kolba S, Metz P, et al. Antiandrogenic activity o the phytoestrogens naringenin, 6-(1,1-dimethylallyl) naringenin and 8-prenylnaringenin. *Planta Med* 2003; 69: 856-858.
13. Monteiro R, Becker H, Azevedo I, Calhau C. Effect of hop (*Humulus lupulus* L.) flavonoids or aromatase (estrogen synthase) activity. *J Agric Food Chem* 2006; 54 (8): 2938-2943.
14. Cho MK, Park JW, Jang YP, Kim YC, Kim SG. Potent inhibition of lipopolysaccharide-inducible nitric oxide synthase expression by dibenzylbutyrolactone ligands through inhibition of I-kappaBalpha phosphorylation and of p65 nuclear translocation in macrophages. *Int J Immunopharmacol* 2002; 2 (1): 105-116.
15. Cho JY, Kim AR, Yoo ES, Baik KU, Park MH. Immunomodulatory effect of arctigenin, a lignan compound, on tumour necrosis factor-alpha and nitric oxide production, and lymphocyte proliferation. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51 (11): 1267-1273.
16. Zhao F, Nozawa H, Daikonnya A, Kondo K, Kitanaka S. Inhibitors of nitric oxide production from hops (*Humulus lupulus* L.). *Biol Pharm Bull* 2003; 26 (1): 61-65.

17. Stevens JF, Miranda CL, Frei B, Buhler DR. Inhibition of peroxynitrite-mediated LDL oxidation by prenylated flavonoids: the alpha, beta-unsaturated keto functionality of 2'-hydroxylchalcones as a novel antioxidant pharmacophore. *Chem Res Toxicol* 2003; 1277-1286.
18. Gertsch J, Schlopp R, Kuenzle U, Suter A. Echinacea allylamides modulate TNF- κ gene expression via cannabinoid receptor CB2 and multiple signal transduction pathways. *FEBS Lett* 2004; 577: 563-569.
19. Woelkart K; Xu W, Pei Y, Makriyannis A, Picone RP, Bauer R. The endocannabinoid system as a target for alkaloids from *Echinacea angustifolia* roots. *Planta Med* 2005; 71: 701-705.
20. Cho MK, Jang YP, Kim YC, Kim SG. Arctigenin, a phenylpropanoid dibenzylbutyrolactone lignan, inhibits MAP kinases and AP-1 activation via potent MKK inhibition: the role in TNF- α inhibition. *Int J Immunopharmacol* 2004; 4 (10-11): 1419-1429.
21. Sasagawa M, Cech NB, Gray DE, Elmer GW, Wenner CA. Echinacea alkylamides inhibit interleukin-2 production by Jurkat T cells. *Int J Immunopharmacol* 2006; 6: 1214-1221.
22. Yamamoto K, Wang J, Yamamoto S, Tobe H. Suppression of cyclooxygenase-2 gene transcription by humulone. *Adv Exp Med Biol* 2002; 507: 73-77.
23. Yamamoto K, Wang J, Yamamoto S, Tobe H. Suppression of cyclooxygenase-2 gene transcription by humulone of beer hop extract studied with reference to glucocorticoid. *FEBS Lett* 2000; 465: 103-106.
24. Bohr G, Gerhauser C, Kanuft J, Zapp J, Becker H. Anti-inflammatory acylphloroglucinol derivatives from hops (*Humulus lupulus*). *J Nat Prod* 2005; 68 (10): 1545-1548.
25. Hougee S, Faber J, Sanders A, Berg WB, Garssen J, Smit HF, et al. Selective inhibition of COX-2 by a standardized CO₂ extract of *Humulus lupulus* in vitro and its activity in a mouse model of zymosan-induced arthritis. *Planta Med* 2006; 72 (3): 228-233.
26. Shihara K, Yamagishi N, Saito Y, Takasaki M, Konoshima T, Hatayama T. Arctigenin from *fructus arctii* is a novel suppressor of heat shock response in mammalian cells. *Cell Stress & Chaperones* 2006; 11 (2): 154-161.
27. Ayres S, Mihan R. Acne vulgaris: therapy directed at pathophysiological defects. *Cutis* 1981; 28 (1): 41-42.
28. Izgüt-Uysal VN, Tan R, Bülbül M, Derin N. Effect of stress-induced lipid peroxidation on functions of rat peritoneal macrophages. *Cell Biol Int* 2004; 28: 517-521.
29. Nikolic D, Li Y, Chadwick LR, Pauli GF, van Breemen RB. Metabolism of xanthohumol and isoxanthohumol, prenylated flavonoids from hops (*Humulus lupulus* L.) by human liver microsomes. *J Mass Spectrom* 2005; 40 (3): 289-299.
30. Guo J, Nikolic D, Chadwick LR, Pauli GF, van Breemen RB. Identification of human hepatic cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of 8-prenylnaringenin and isoxanthohumol from hops (*Humulus lupulus* L.). *Drug Metab Dispos* 2006; 34 (7): 1152-1159.
31. Morazzoni P, Cristoni, Di Pierro F, Avanzini C, Ravarino D, Stornello S, et al. In vitro and in vivo immune stimulating effects of a new standardized *Echinacea angustifolia* roots (Polinacea™). *Fitoterapia* 2005; 76: 401-411.
32. Senchina DS, Wu L, Flinn GN, Konopka DN, McCoy JA, Widrelechner MP, et al. Year-and-half old, dried Echinacea roots retain cytokine-modulating capabilities in an in vitro human older adult model of influenza vaccination. *Planta Med* 2006; 72: 1207-1215.
33. Agnew LL, Guffogg SP, Matthias A, Lehmann RP, Bone KM, Watson K. Echinacea intake induces an immune response through altered expression of leucocyte hsp70, increased white cell counts and improved erythrocyte antioxidant defences. *J Clin Pharm Ther* 2005; 30: 363-369.
34. Luostarinen R, Siegbahn A, Saldeen T. Effects of dietary supplementation with vitamin E on human neutrophil chemotaxis and generation of LTB₄. *Ups J Med Sci* 1991; 96 (2): 103-111.
35. Coquette A, Vray B, Vanderpas J. Role of vitamin E in the protection of the resident macrophage membrane against oxidative damage. *Arch Int Physiol Biochim* 1986; 94: 529-534.
36. De la Fuente M, Victor VM. Anti-oxidants as modulators of immune function. *Immunol Cell Biol* 2000; 78 (1): 49-54.
37. Meydani SN, Han SN, Wu D. Vitamin E and immune response in the aged: molecular mechanism and clinical implications. *Immunol Rev* 2005; 205: 269-284.
38. De la Fuente M, Carazo M, Correa R, Del Río M. Changes in macrophage and lymphocyte functions in guinea-pigs after different amounts of vitamin E ingestion. *Br J Nutr* 2000; 84: 25-29.
39. Vowels BR, Yang S, Leyden JJ. Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of *Propionibacterium acnes*: implications for chronic inflammatory acne. *Infect Immun* 1995; 63 (8): 3158-3165.
40. Graham GM, Farrar MD, Cruse-Sawyer JE, Holland KT, Ingham E. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* and *P. acnes* GroEL. *Br J Dermatol* 2004; 150 (3): 421-428.
41. Zouboulis CC. Acne and sebaceous gland function. *Clin Dermatol* 2004; 22: 360-366.
42. Holland DB, Jeremy AHT. The role of inflammation in the pathogenesis of acne and acne scarring. *Semin Cutan Med Surg* 2005; 24: 79-83.
43. Nagy I, Pivarcsi A, Kis K, Koreck A, Bodai L, McDowell a, Seltmann H, Patrick S, Zouboulis CC, Kemény L. *Propionibacterium acnes* and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. *Microbes Infect* 2006; 8: 2195-2205.
44. Carretero ME. Compuestos fenólicos. *Panorama actual del medicamento* 2000; 24 (232): 340-344.
45. Mast BA, Diegelmann RF, Krummel TM, Cohen IK. Hyaluronic acid modulates proliferation of collagen and protein synthesis in cultured fibroblasts. *Matrix* 1993; 13: 441-446.
46. Bauer R. Chemistry, analysis and immunological investigations of Echinacea phytopharmaceuticals. En Wagner H. *Immunomodulatory agents from plants*. Birkhäuser 1999: 41-53.
47. Heinrich U, Tronnier H, Stahl W, Bejot M, Maurette JM. Antioxidant supplements improve parameters related to skin structure in humans. *Skin Pharmacol Physiol* 2006; 19 (4): 224-231.