

# Uso tópico del ácido glicirricínico\* en el herpes genital

Rodolfo Vick Fragoso,<sup>1</sup> Hilda Hidalgo Loperena,<sup>2</sup> Cristina Zenón Martínez,<sup>3</sup> Silvia Martínez<sup>4</sup>

## RESUMEN

El ácido glicirricínico (AG) es un glicosano triterpenoide activado a nivel de los grupos carboxilos en las posiciones 5, 10 y 20. La glicirricina se obtiene de la raíz de *Glycyrrhiza glabra*. El AG ha sido propuesto como antiviral, actuando sobre diversos virus *in vitro* e *in vivo*, impidiendo la replicación tanto de los virus ADN y ARN, Virus varicela zoster (VZV), Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), Influenza A y B, Herpes Simple (HSV) 1 y 2, Hepatitis B y C. Sin toxicidad de las líneas celulares usadas en diversos ensayos. El AG disminuye la replicación de los virus en un estadio temprano, además impide la salida del virión de su cápside y con esto su penetración a las células.

Con la finalidad de evaluar la eficacia, seguridad y la tolerabilidad del AG se diseñó un ensayo clínico multicéntrico, abierto, controlado. En este estudio se reclutaron 52 pacientes adultos de ambos sexos (Hombres 62.7%, Mujeres 37.3%) de 18 a 65 años, con un promedio de 38.8, cursando con herpes genital en periodo activo. Los pacientes fueron diagnosticados con criterios clínicos, citológicos e inmunológicos.

La forma de uso del AG fue la aplicación de solución spray sobre la zona afectada, 2 pulverizaciones 3 veces al día durante 5 días. La eficacia clínica fue evaluada en forma no paramétrica, resultando una eficacia total mayor al 95% con niveles de excelente 65%, buena 25% y regular 9%.

La evolución de la lesión se comportó en forma similar, siendo los síntomas de dolor y prurito los que evolucionaron en forma menos satisfactoria, pero mayor a 80%. La evolución seroinmunológica muestra una estrecha correlación con la evolución clínica. La tolerabilidad local fue 94.1%, no se presentaron eventos adversos graves.

**Palabras clave:** Herpes genital simple, DNA, RNA, virus de varicela zoster.

## ABSTRACT

*Glycyrrhizin acid is a glycosan triterphenoid activated in the carboxylic groups 5, 10 and 20. It is extracted from Glycyrrhiza glabra root. It have been proven to have antiviral activity against DNA and RNA virus (VZV, HIV, Influenza A and B, types 1 and 2 herpes simplex and hepatitis B and C) in vitro and in vivo. Toxicity has not been found in experimental trials on different cell lines. The Glycyrrhizin acid blocks the first steps on viral replication as well as the viron exit from the capsid. This is an open, controlled, clinical and multicentric study to evaluate the efficacy, safety and tolerability of the glycyrrhizin acid. 52 adults patients of both sexes (males 62.7%, females 37.3%) with age ranging from 18 to 65 years (mean 38.8) with active lesions of genital herpes simplex were included in this preliminary study. Patients the cases were enrolled under clinical, cytologic and immunologic criteria.*

*A local application of the spray solution on the affected area was done twice a day for 5 days. Clinical efficacy was evaluated with no parametric methods. Total efficacy was observed in 95%, it was excellent in 65%, good in 25% and mild in 9%. The natural history was the same, but not so good were the control of pain and pruritus. The immuno-serological evolution was correlated with the clinical history. Local tolerability was of 94.1% and non important adverse side events were observed.*

**Key words:** Genital herpes simplex, DNA, RNA, zoster varicella virus.

\* Epigen® Spray, Productos Medix S. A. de C.V.

<sup>1</sup> Jefe del Servicio de Infectología, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", S.S.A.

<sup>2</sup> Jefe de la Unidad de Infectología, Hospital General de México, S.S.A.

<sup>3</sup> Estudiante, Facultad de Medicina, UNAM.

<sup>4</sup> Médico adscrito, Hospital General de México, S.S.A.

Correspondencia:

Dr. Rodolfo Vick fragoso.

Departamento de Infectología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González", S.S.A.

Calzada de Tlalpán 4800, México, D.F. 14000

Las infecciones de transmisión sexual son un problema que persiste en todo el mundo. Entre ellas, las causadas por virus adquieren particular importancia debido a que siguen siendo incurables. Algunas preocupan por su gravedad y gran letalidad, en tanto que otras como las debidas al virus del herpes simple (VHS) han adquirido proporciones de pandemia. De hecho, en algunos países VHS es la causa más común de ulceraciones genitales<sup>1</sup> y aunque VHS-2 origina la gran mayoría de las infecciones genitales, parece estar aumentando la proporción de éstas que son debidas a VHS-1.<sup>2</sup> En una encuesta de salud reciente en los Estados Unidos se encontró una seroprevalencia de VHS-2 de casi 22% en individuos de 12 años de edad y mayores, lo cual significa que uno de cada cinco estadounidenses tiene infección por VHS-2; se estima que hay 45 millones de personas infectadas en ese país.<sup>1</sup>

Hay evidencias de que la frecuencia de infección por VHS-2 en México también es elevada, a pesar de las diferencias en el comportamiento sexual y los factores de riesgo que éste determina. Durante el año 2000 se notificaron alrededor de 130 casos por semana al Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica,<sup>3</sup> es decir alrededor de 6,250 casos nuevos por año. Pero un análisis del consumo de medicamentos para herpes genital permite estimar que al menos 20,000 casos son tratados anualmente en el sector privado y, por tratarse de una infección crónica de los ganglios nerviosos sensitivos, con niveles variables de expresión mucocutánea, es probable que la prevalencia total de infección por VHS-2 en México también sea una cifra con 7 dígitos en la actualidad.

Por otro lado, debido a que la eliminación VHS-2 de las neuronas ganglionares no es posible, el tratamiento del herpes genital tiene por objeto controlar las manifestaciones mucocutáneas del padecimiento. Aunque los antivirales, como aciclovir y sus congéneres, administrados por vía oral, pueden acortar la duración de las erupciones herpéticas primarias o recurrentes, no tienen ningún efecto sobre la latencia, la gravedad o la frecuencia de las recurrencias<sup>1</sup> y no se recomienda su aplicación tópica sobre las mucosas. Por lo tanto, se consideró importante valorar el tratamiento tópico del herpes genital con nebulizaciones de una solución al 1% de ácido glicirricínico (**Epigen® Spray**).

El ácido glicirricínico es uno de los componentes del extracto acuoso de la raíz de *Glycyrrhiza glabra* L, usada en medicina tradicional por sus propiedades antiinflamatorias y mejor conocida como regaliz u orozus. Una

molécula de ácido glicirricínico y 2 moléculas de ácido glucurónico forman la glicirricina, una saponina que también se encuentra en el extracto acuoso de *G. glabra*. Las acciones biológicas de ambos compuestos, ácido glicirricínico y glicirricina, han sido ampliamente estudiadas y se han informado efectos antiinflamatorios,<sup>4</sup> antiulcerosos,<sup>5</sup> de inducción de interferón<sup>6</sup> y antivirales.<sup>7</sup> Pompei y col.<sup>7</sup> demostraron que ácido glicirricínico inhibe la replicación viral y la citopatología producida en cultivos celulares por los virus vaccinia (VV), herpes simplex tipo 1 (VHS-1) y los de enfermedad de Newcastle (VND) y estomatitis vesicular (VEV), sin tener efecto alguno sobre poliovirus 1 (PV). Observaron además que el ácido glicirricínico inactiva las partículas de virus herpes simplex de manera irreversible. Otros investigadores han demostrado actividad antiviral *in vitro* del ácido glicirricínico contra los virus de varicela zoster (VVZ),<sup>8</sup> inmunodeficiencia humana (VIH-1)<sup>9</sup> y hepatitis B entre otros.<sup>10</sup>

Se ha observado que la glicirricina se une a la cinasa P viral inactivándola.<sup>11</sup> Por lo tanto, se cree que interfiere con la replicación viral en un estadio temprano impidiendo la adsorción de las partículas virales a la superficie de las células o la salida del virión desde su cápside y con esto su penetración a la célula. En estudios de toxicología aguda en ratones se encontró que la administración intraperitoneal de dosis elevadas de hasta 2.5 g/kg no causaron mortalidad a los 14 días de observación, ni produjo lesiones significativas en los órganos y tejidos.

Luego de la demostración de los efectos benéficos del ácido glicirricínico y la glicirricina en pacientes con herpes bucofacial, se llevaron a cabo varios ensayos clínicos patrocinados por el fabricante de **Epigen® Spray** en pacientes con herpes genital que produjeron resultados satisfactorios de eficacia y tolerabilidad. Este es un informe de la valoración clínica del producto realizada en forma sistemática.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se admitieron al estudio pacientes de ambos sexos con diagnóstico clínico de herpes genital, sin condiciones asociadas que pueden alterar la capacidad de respuesta a la infección viral, como las inmunodeficiencias de cualquier causa. El tratamiento consistió en la administración local, 3 veces al día, de 2 nebulizaciones de **Epigen® Spray** en la zona afectada durante 5 días. Cada caso fue evaluado en 3 visitas y la observación del

paciente duró en total 21 días. Se obtuvo la historia clínica, se examinó al paciente en cada visita y se tomaron muestras basales y después del tratamiento para control de laboratorio clínico que incluyó química sanguínea, biometría hemática, examen general de orina, prueba de VIH y determinación de IgG e IgM para VHS-1 y VHS-2.

## RESULTADOS

El estudio se llevó a cabo siguiendo un protocolo uniforme en 2 hospitales de la Ciudad de México. Este es un informe de los resultados obtenidos en 51 pacientes tratados en el Servicio de Infectología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González". Fueron 32 hombres de 24 a 62 años de edad y 19 mujeres de 18 a 77 años de edad. La edad promedio de los 51 pacientes fue 38.8 años. Se encontraban en estado de salud general aceptable, tenían pruebas de VIH negativa, resultados basales dentro de límites normales de química sanguínea, biometría hemática y examen general de orina y firmaron su consentimiento para participar en el estudio.

Sólo 9 de los pacientes (17.6%) refirieron que presentaban la lesiones genitales por primera vez, en tanto que los 42 restantes (82.4%) indicaron haber tenido lesiones semejantes previamente; 13 dos veces, 5 tres veces y 2 cuatro veces. En todos se observaron lesiones típicas de herpes en los genitales externos y en la región inguinal en 1, región anorrectal en 5, región glútea en 4 y otras regiones en 2 (tórax y abdomen).

Los títulos de anticuerpos fueron compatibles con el diagnóstico de infección genital primaria por VHS-2 en 2 pacientes. Uno presentó un título basal alto de VHS-2-IgM de 62 unidades, con un nivel menos elevado de VHS-2-IgG de 38 unidades. El segundo, con lesiones genitales típicas, presentó títulos de inmunoglobulinas contra VHS-1 y VHS-2 que permanecieron bajos con predominio de VHS-2-IgM (VHS-1-IgG 9 y 20 unidades; VHS-1-IgM 12 y 25 unidades; VHS-2-IgG 6 y 3 unidades; VHS-2-IgM 21 y 31 unidades, basales y al final del estudio).

En los 49 pacientes restantes se consideró la infección genital como recurrente. En ellos, los títulos basales de VHS-1-IgG tuvieron un rango de 40 a 99 unidades y los de VHS-2-IgG de 20 a 91 unidades, mientras que los títulos basales VHS-1-IgM y VHS-2-IgM fueron más bajos con rango de 2 a 22 y 2 a 27

unidades, respectivamente. Los niveles de inmunoglobulinas después del tratamiento sólo se obtuvieron en 36 de estos pacientes.

Los cambios, al menos de 15 unidades, para VHS-1-IgG fueron: disminución en 5 pacientes, aumento sin duplicación en 2 pacientes y sin cambio en los 29 restantes. Las VHS-1-IgM no mostraron cambios de esta magnitud. Los títulos de VHS-2-IgG variaron, al menos 15 unidades, hacia abajo en 10 pacientes, hacia arriba sin duplicarse en 5 y no variaron en los 21 restantes. Las VHS-2-IgM no mostraron cambios de esta magnitud.

Para distinguir el tipo específico de infección en los 49 pacientes con episodios recurrentes, se usó como criterio una diferencia de al menos 10 unidades en los niveles séricos de IgG contra VHS-1 y VHS-2. El episodio de herpes genital observado se atribuyó así a VHS-1 en 20 pacientes, VHS-2 en 12 y no se pudo distinguir el tipo de virus en los 17 restantes.

El tratamiento fue aplicado en la forma indicada por 48 pacientes (94%). La eficacia clínica general se valoró tomando en cuenta todos los parámetros clínicos. Además, se evaluó la eficacia en relación con la desaparición del dolor, ardor o prurito locales, así como acerca del efecto de las nebulizaciones sobre las lesiones herpéticas. Como se puede ver en el *cuadro I*, se observó eficacia clínica general excelente o buena en 45 pacientes (88%), eficacia excelente o buena en cuanto a mejoría del dolor, prurito o ambos en 37 pacientes (80%) y eficacia excelente o buena en cuanto a curación rápida de las lesiones en 45 pacientes (88%).

Cinco pacientes (9.8%) presentaron eventos adversos que fueron considerados leves en 1, moderados en 3 y graves en 1. Se manifestaron como dolor y prurito pasajero en la zona de administración, aparición de nuevas lesiones o exacerbación de las lesiones tratadas a las 24 y a las 48 horas de iniciadas

**Cuadro I.** Eficacia del ácido glicirricínico tópico en herpes genital.

Eficacia	Mejoría general		Alivio de síntomas		Curación de lesiones	
	N	%	N	%	N	%
Excelente	33	65	20	43	29	57
Buena	12	23	17	37	16	31
Regular	6	12	9	20	6	12
Total	51	100	46	100	51	100

las nebulizaciones, o manchas en la ropa interior de color amarillento. Los exámenes de química sanguínea, biometría hemática y examen general de orina no revelaron alteraciones significativas relacionadas con el tratamiento.

## DISCUSIÓN

**Características de los pacientes.** Algunas de las lesiones extragenitales observadas en los pacientes de este estudio (inguinales, anorrectales, glúteos) podrían resultar de autoinoculación de VHS o de reactivación viral en una parte diferente del dermatoma afectado, pero las más distantes (torácicas y abdominales) hacen recordar que el VHS se puede diseminar por viremia.<sup>12</sup>

Son bien conocidas las limitaciones de las pruebas serológicas para VHS, para detectar infecciones genitales por VHS-2 silenciosas o manifiestas,<sup>13</sup> debido entre otros factores, al predominio de la prevalencia de anticuerpos contra VHS-1 en muchas poblaciones<sup>14</sup> y la respuesta anamnésica de anticuerpos que se unen a ambos subtipos virales en infecciones por VHS no primarias.<sup>15</sup> No obstante, el aparente predominio de VHS-1 en las infecciones genitales de este estudio, si bien puede ser sólo parcialmente real, coincide con la tendencia señalada en los últimos años en otros sitios, que puede ser consecuencia de una práctica más común de contacto genital-oral.<sup>2</sup>

**Valoración del tratamiento.** Para proporcionar una atención clínica adecuada a los pacientes con infección genital por VHS, el manejo puede incluir:<sup>16</sup> **1.** Tratamiento sintomático solamente, con aplicaciones tópicas diseñadas para mejorar la curación de las lesiones y reducir los síntomas; **2.** Tratamiento antiviral de corta duración diseñado para abortar el episodio lesional o disminuir significativamente su duración; **3.** Tratamiento antiviral continuo diseñado para prevenir episodios recurrentes y **4.** Información al paciente y, cuando sea posible, a su pareja sexual sobre los mecanismos de transmisión de la infección por VHS.

En este estudio se evaluó la eficacia del tratamiento tópico con ácido glicirricínico, un compuesto con efectos antiinflamatorios, de inducción de interferón y antivirales,<sup>4,6,7</sup> que por tanto puede mejorar la curación de las lesiones, reducir los síntomas y disminuir la duración de los episodios de infección. Si bien no se intentó valorar en detalle estos diversos aspectos del herpes genital, el trata-

miento con 2 nebulizaciones 3 veces al día, durante 5 días, de la solución de ácido glicirricínico al 1%, tuvo eficacia clínica general, sintomática y en cuanto a curación rápida de las lesiones, que fue calificada como excelente o buena en una proporción elevada de los casos, los cuales no presentaron efectos secundarios de importancia.

Por lo tanto, se concluye que **Epigen® Spray** a dosis de 2 nebulizaciones 3 veces al día, por 5 días, es altamente eficaz y bien tolerado en el tratamiento del herpes genital.

## REFERENCIAS

1. Brown TJ, Yen-Moore A, Tyring SK. An overview of sexually transmitted diseases. Part 1. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 511-529.
2. Habif TP. *Clinical Dermatology, a Color Guide to Diagnosis and Therapy*. 3ª Ed., Mosby Year Book, St Louis, 1996.
3. Boletín Epidemiológico, Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica, Secretaría de Salud. México.
4. Finney RSH, Sommers GF. The anti-inflammatory activity of glycyrrhizin acid and derivatives. *Pharmacol* 1958; 110: 613-620.
5. Doll R, Hill ID, Hutton C and Underwood DJ. Clinical trial of a triterpenoid liquorice compound in gastric and duodenal ulcer. *Lancet* 1962; 2: 793-796.
6. Abe N, Ebina T, Ishida N. Interferon induction by glycyrrhizin and glycyrrhizin acid in mice. *Microbiol Immunol* 1982; 26: 535-539.
7. Pompei R, Flore O, Marcialis MA, Pani A, Loddo B. Glycyrrhizin acid inhibits virus growth and inactivates virus particles. *Nature* 1979; 281: 689-690.
8. Baba M, Shigeta S. Antiviral activity of glycyrrhizin against varicella-zoster virus in vitro. *Antiviral Res* 1987; 7: 99-107.
9. Ito M, Nakashima H, Baba M, Pauwels R, De Clerc E, Shigeta S, Yamamoto N. Inhibitory effect of glycyrrhizin on the in vitro infectivity and cytopathic activity of the human immunodeficiency virus [HIV(HTLV, III/LAV)]. *Antiviral Res* 1987; 7: 127-137.
10. Takahara T, Watanabe A, Shiraki K. Effects of Glycyrrhizin on hepatitis B surface antigen: a biochemical and morphological study. *J Hepatol* 1994; 21(4): 601-609.
11. Ohtsuki K, Lahida N. Inhibitory effect of Glycyrrhizin on polypeptide phosphorylation by polypeptide-dependent protein kinase (kinase P) in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 157: 597-604.
12. Corey L. Herpes simplex virus. in Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases, 5ª Ed., Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000.
13. Ashley R, Cent A, Maggs V. Inability of enzyme immunoassays to discriminate between infections with herpes simplex virus 1 or 2. *Ann Intern Med* 1991; 115: 520-526.
14. Nahmias AJ, Lee TK, Beckman-Nahmias S. Seroepidemiological and sociological patterns of herpes simplex virus infections in the world. *Scand J Infect Dis* 1990; 69(suppl): 19-36.
15. McClung H, Pradeep S, Rawls WE. Relative concentrations in human sera of antibodies to cross-reacting and specific antigens of herpes simplex virus type 1 and 2. *Am J Epidemiol* 1976; 104: 192-201.
16. Barton SE. Sexually transmitted diseases, Herpes management and prophylaxis. *Dermatologic clinics* 1998; 16: 799-803.