

TRATAMIENTO TOPICO DEL HERPES SIMPLEX, EL HERPES ZOSTER Y EL HERPES GENITAL CON UNA MEZCLA DE ALCALOIDES DE SOLANACEAS.

Bernardo Chataing¹, Nersa B. de Cristancho² y Alfredo Usubillaga³

¹Departamento de Biología. Facultad de Ciencias. Universidad de Los Andes. ²Unidad de Dermatología. Facultad de Medicina y Hospital Universitario de los Andes. ³ Instituto de Farmacia. Facultad de Farmacia. Universidad de Los Andes. Mérida, 5101. Mérida. Venezuela.

¹Dirección para correspondencia: Bernardo Chataing. Facultad de Ciencias. Universidad de Los Andes. Mérida, 5101. Mérida. Venezuela. Tel (+58 74) 401302/711405. Fax (58 74) 401286. E-mail: chataing@ciens.ula.ve

Resumen

El herpes simplex recurrente, el herpes zoster y el herpes genital son infecciones frecuentes que afectan un porcentaje elevado de la población provocando un impacto social importante, ya que las diversas terapias antivirales conocidas tienen resultados controversiales. En este trabajo estudiamos el efecto tópico de una mezcla de alcaloides solanáceos en

90 pacientes, de los cuales 54 cursaban con *Herpes simplex*, 27 con *Herpes zoster* y 9 con *Herpes genitalis*. Todos los pacientes presentaron mejoría y/o desaparición de los signos y síntomas en un lapso de 5 a 10 días con ausencia de las recurrencias en un 90 % de los casos y alargamiento del lapso de aparición de las mismas en el 10 % de los pacientes con herpes simplex durante el año siguiente de iniciado el tratamiento, diferente a lo observado con otras terapias conocidas.

Palabras claves: Herpes simplex, Herpes zoster, Solanáceas, glicoalcaloides, tratamiento clínico, Solamargina, ensayos clínicos.

Abstract

Topical treatment of herpes simplex, herpes zoster and genital herpes with a mixture of solanaceous glycoalkaloids.

Recurrent herpes simplex, herpes zoster and *genital herpes* are common infectious diseases which affect many people and produce important social impact since known antiviral therapies have controversial results. In this paper we study the effect of a mixture of *Solanum* alkaloids extracted from *Solanum americanum* Miller, which contains mainly solamargine and solasonine and a low proportion (<5%) of mono- and diglycosides, applied topically as a cream to 90 patients, 54 of them with *Herpes simplex*, 27 with *Herpes zoster* and 9 with *Herpes genitalis*. Symptoms of infection disappeared from all patients in a period of 5 to 10 days. One year after treatment, 90 % of the patients did not show signs of recurrence, in the remaining 10% reappearance of the infection was delayed.

Key words: Herpes simplex, Herpes zoster, Herpes genitalis, Solanaceae, glycoalkaloids, solamargine, clinical trials

INTRODUCCIÓN.

Las infecciones cutáneas producidas por adenovirus son frecuentes. Las variedades clínicas son múltiples, pero las más comunes son las producidas por el virus del herpes simple (VHS) y el virus *Varicela-zoster* (VVZ) (Hirsch 1997, Joklik et al. 1980). El VHS produce una erupción vesicular aguda que cursa con sensación de ardor y prurito con vesículas agrupadas sobre una base eritematosa, generalmente alrededor de la boca, los ojos o genitales. La presentación más frecuente del HS es la forma facial, y de estas, la labial recurrente. Algunas veces, cuando se localiza en los ojos, se produce queratitis y queratoconjuntivitis. Le sigue en importancia el herpes genital (HG). Una característica de la afección es su recurrencia, la cual es precipitada por traumas físicos, quemadura solar, estrés, fatiga y fiebre. Aparentemente estos factores activan la fase latente del virus (Hirsch 1997).

El VVZ produce dos entidades clínicas diferentes: la varicela y el herpes zoster (HZ) el cual representa una reactivación del VVZ latente localizado en la raíz dorsal del ganglio. El HZ conocido también como "zona" o "culebrilla", se caracteriza por vesículas que se disponen en grupos a lo largo de un trayecto nervioso sobre una base eritematosa. Las localizaciones más frecuente son el tórax, la cara y el cuello.

La infección recurrente por VHS es un problema común que afecta a un porcentaje importante de la población. La frecuencia de la enfermedad varía y puede ser desde raros episodios esporádicos hasta más de doce recurrencias al

año. El dolor que produce, el aspecto clínico antiestético, el impacto psicoemocional asociado en muchas oportunidades a incapacidad laboral y ausencia escolar, hace que el paciente busque una terapia segura, rápida y efectiva (Spruance et al. 1997, Whitley 1997). En ese sentido se han intentado diversos ensayos clínicos con medicamentos antivirales y los resultados han sido controversiales (Hirsch 1997, Joklik et al. 1980, Whitley 1997).

Entre los medicamentos desarrollados con actividad antiviral podemos mencionar el Aciclovir y otros análogos nucleósidos y la Idoxuridina (Huff et al. 1988, Sacks et al. 1996, Saral et al. 1981, Spruance et al. 1997, Whitley et al. 1996). Cada uno de ellos tiene uso limitado, son terapias muy costosas y una vez establecido completamente el cuadro clínico viral, su efectividad se reduce y el tratamiento debe acompañarse de astringentes, analgésicos y/o antineurálgicos. Aún cuando los resultados terapéuticos son desalentadores, su uso se justifica en las fases prodrómicas o iniciales del proceso. Estas circunstancias han motivado la búsqueda de compuestos naturales o sintéticos que tengan actividad antiviral, con una baja toxicidad y desde el punto de vista económico, asequibles.

El *Solanum americanum* Miller (Pittier 1978, Roig y Mesa 1974) es una planta herbácea que crece espontáneamente en los alrededores de la ciudad de Mérida y que está ampliamente distribuida en todo el territorio nacional; sus frutos contienen alcaloides esteroidales, particularmente solamargina, solanidina y solasonina (Figura 1).

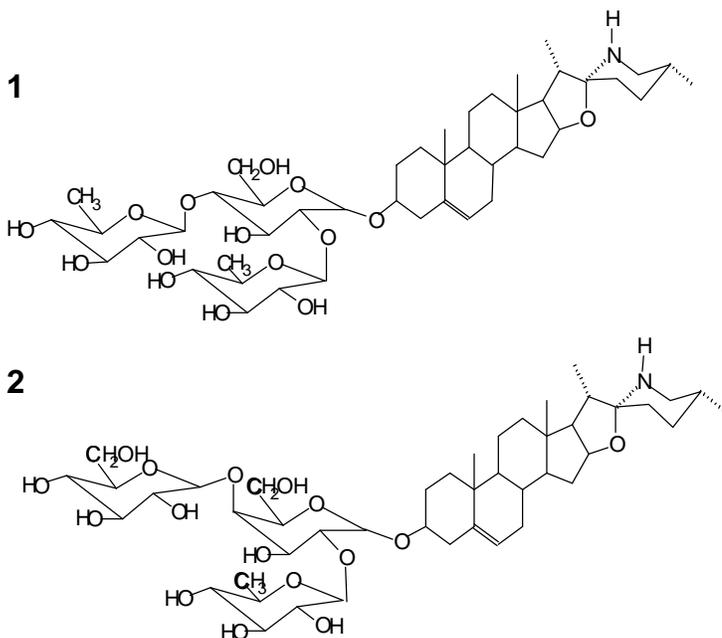


Fig. 1. Estructura de los glicoalcaloides Solamargina (1) y Solasonina (2).

Esta planta, conocida vulgarmente como yerbamora, tiene antecedentes históricos de su uso por la población rural en forma de cataplasmas o zumo de las hojas, para curar la “culebrilla”, el impétigo, eczemas, etc. (Pittier 1978, Pompa 1982, Roig y Mesa 1974). Algunas preparaciones conteniendo glicósidos de solasodina son utilizadas en el tratamiento del cáncer en la piel (Cham et al. 1991). Otros glicoalcaloides como la solamarina inhiben el sarcoma 180 en ratones (Kupchan et al. 1965) y glicoalcaloides como la solamargina y la solasonina presentan propiedades antifúngicas (Fewell 1994).

Orientados por el uso popular de la planta en el tratamiento de enfermedades virales, se decidió extraer y purificar los glicoalcaloides presentes en los frutos del *Solanum americanum* con el objeto de verificar sus posibles propiedades curativas incorporando extractos en diferentes etapas de purificación a una crema hidrofílica para su aplicación tópica en un primer estudio clínico (Chataing 1996) y en el presente estudio utilizando una mezcla de alcaloides al 1%, disueltos en ácido acético al 10%, en una base de crema hidrofílica.

METODOLOGÍA

Extracción, aislamiento e identificación de α -Solamargina y α -Solasonina.

Frutos frescos (770 g) de *Solanum americanum* Miller fueron lavados con 250 ml de agua destilada, cortados finamente y licuados. Se añadió medio litro de una solución de ácido acético al 5% y se hirvió durante 5 minutos. Se añadió luego 500 ml de metanol y se dejó en

reposo durante tres días a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se filtró. El filtrado se calentó a 70° C y se precipitaron los alcaloides agregando NH_4OH hasta pH 12. Los sólidos se resuspendieron en ácido acético al 5% y se precipitaron nuevamente los alcaloides añadiendo NH_4OH en caliente hasta pH 12. El precipitado se decantó, se filtró en frío y se lavó con una pequeña cantidad de agua fría a la que se añadió una gota de NH_4OH . El precipitado se secó en una estufa a 45° C, obteniéndose 1.15 g de alcaloides crudos que se disolvieron en metanol y se cromatografiaron sobre una columna abierta de gel de sílice, la cual fue eluida con una mezcla de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ comenzando con 140:10:1; se recolectaron fracciones de 100 ml. Las fracciones 37-46 eluyeron con la mezcla de solventes en una proporción de 90:10:1 lo que permitió recuperar 128 mg de solamargina y las fracciones 69-100 eluidas con la misma mezcla de solventes permitió obtener 152 mg de solasonina. Las fracciones fueron analizadas por TLC sobre placas de sílica gel usando $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/1\% \text{NH}_4\text{OH}$ (2:2:1, fase inferior) como solvente. Solasonina y solamargina mostraron R_f 0.32 y 0.22, respectivamente. Un análisis de las muestras por HPLC, utilizando una columna μ -Bondapak CN revela la existencia de dos picos principales que corresponden fundamentalmente a Solamargina en mayor proporción y Solasonina. Los otros pequeños picos (< 5%) parecen corresponder a mono- y diglicósidos de Solasonina. La identidad de los glicoalcaloides fue confirmada por espectros de ^{13}C -NMR comparados con los valores reportados por Mahato et al. 1980. La mezcla de solamargina-solasonina fue utilizada para la preparación de la crema hidrofílica aplicada para pacientes con Herpes disolviendo los glicoalcaloides en ácido acético al 10 %.

Ensayos de actividad y estabilidad

La actividad biológica de las muestras con extractos alcaloides se determinó en medios de cultivo conteniendo las siguientes células: *Trypanosoma cruzi* (Chataing 1998), levaduras y hongos.

El compuesto en la forma de crema fue estable por lo menos durante un año tanto a temperatura ambiente como a 4° C sin pérdida de actividad.

Preparación de la crema usada como vehículo para los alcaloides.

A 100 g de la crema se le agregó la mezcla de glicoalcaloides (1g) disuelta en ácido acético para obtener una crema al 1% en glicoalcaloides con cerca del 95 % de Solamargina.

Estudio de los pacientes

Se estudiaron 90 pacientes de edades comprendidas entre 11 y 84 años, con enfermedad herpética diagnosticada clínica y citológicamente (citodiagnóstico de Tzanck) y en los casos que lo ameritaba, a través de biopsias. De ellos, 54 con HS, 27 con HZ y 9 con HG. De los 54 pacientes con HS, 18 (33.3 %) fueron del sexo masculino y 36 (66.7 %) del sexo femenino (Tabla 1).

Tabla 1. Pacientes con herpes simple facial.

EDAD (años)	SEXO		TOTAL
	F	M	
11- 20	-	1	1
21-30	-	3	3
31-40	1	1	2
41-50	-	3	3
+51	-	-	-
Total	1	8	9

Fuente: Unidad de Dermatología. Hospital Universitario de los Andes.

De los 27 pacientes con diagnóstico de HZ, 13 eran femeninos (48.2%) y 14 masculinos (53.8%)(Tabla 2); y de los 9 pacientes con HG, 8 fueron masculinos (87.5%) y 1 femenino (12.5 %) (Tabla 3).

Tabla 2. Pacientes con Herpes zoster.

EDAD (años)	SEXO		TOTAL
	F	M	
11-20	1	2	3
21-30	2	-	2
31-40	-	3	3
41-50	1	5	6
+51	9	4	13
Total	13	14	27

Fuente: Unidad de Dermatología. Hospital Universitario de los Andes.

Los pacientes fueron interrogados acerca de la frecuencia después de la primera infección, de los tratamientos anteriores, particularmente con aciclovir oral o tópico. Se insistió en cuanto a la presencia de prurito, ardor, quemazón, de vesículas, pústulas, ampollas, costras, ulceraciones y eritema. 20 (23.0 %) de los pacientes con HS habían mostrado tres o más recurrencias de la enfermedad el año anterior y además habían sido tratados con Aciclovir. A las mujeres se les exigió un test negativo de embarazo.

Diseño del estudio terapéutico.

Previo consentimiento escrito, se inició la terapia indicándosele la aplicación diaria del compuesto con hisopo, tres veces al día por cinco días en los casos de HS y durante diez días en los de HZ. Los controles clínicos fueron requeridos a las 24 y 72 horas de iniciado el tratamiento y a la primera y segunda semana del mismo.

Tabla 3. Pacientes con herpes genital agrupados por edad y sexo

EDAD (años)	SEXO		TOTAL
	F	M	
11-20	8	2	10
21-30	18	8	26
31-40	5	2	7
41-50	3	6	9
+51	-	2	2
Total	36	18	54

Fuente: Unidad de Dermatología. Hospital Universitario de los Andes.

RESULTADOS

Efecto del tratamiento

Todos los pacientes con HS acusaron desaparición del prurito y/o ardor y disminución importante del dolor en los pacientes con HZ y del eritema en ambas entidades, acompañado de inicio de la desecación de las vesículas con formación de costras a las 72 horas. La involución total del proceso ocurrió en menos de cinco días en los pacientes con HS y HG y en menos de diez días en los pacientes con HZ; ninguno de estos casos reportó neuralgia postherpética. Solo 8 (14.8 %) de los pacientes tratados con HS presentaron recurrencia durante los doce meses siguientes. Estos pacientes al ser sometidos nuevamente al esquema terapéutico no sufrieron recurrencia durante el año subsiguiente al segundo tratamiento. Un paciente que tenía el diagnóstico de HG desde hacía 4 años no mostró mejoría con la aplicación de la crema por lo que se realizó una biopsia reportando una dermatitis crónica asociada a infección bacteriana la cual respondió satisfactoriamente a tratamiento antibiótico sistémico y astringentes. Ningún paciente manifestó aumento de los síntomas como consecuencia de la terapia tópica.

DISCUSIÓN

Las afecciones herpéticas son procesos virales muy frecuentes en las consultas hospitalarias y las mismas ocurren de manera cíclica y con una marcada recurrencia. Hasta la fecha no existe un tratamiento completamente eficaz; los existentes presentan resultados contradictorios y en algunas oportunidades desalentadores. El tratamiento utilizado más comúnmente ha sido el Aciclovir pero el mismo es efectivo durante su administración durante largos períodos y en forma oral (Hirsch 1997, Mitchell et al. 1981, Saral et al. 1981, Straus et al. 1984, Whitley 1997).

La mezcla alcaloidea extraída de *Solanum americanum* Miller ha mostrado ser efectiva en el tratamiento de las diferentes manifestaciones del herpes, sin efectos irritativos locales, al menos en el control rápido de la signosintomatología de las lesiones herpéticas y además parece tener un efecto inhibitorio sobre el virus, ya que el 85 % los pacientes con HS y la totalidad de los pacientes con HG no han presentado recurrencia al año de iniciado el tratamiento. Es frecuente en los pacientes con HS presentar recurrencias en períodos que van de uno a seis meses. Aún más, los pacientes que presentaron una segunda recurrencia (14.8 %) y que fueron sujetos a un segundo período de tratamiento no han presentado nuevamente los síntomas en un período de un año.

Con respecto a las cremas utilizadas (Chataing 1996), se puede decir que si bien las mismas contienen fundamentalmente Solamargina y solasonina como glicoalcaloides, el incremento en la proporción de Solamargina aumenta la actividad de la crema en los diferentes tratamientos. Estos datos coinciden con los resultados obtenidos por Thorne et al. (1985) en sus estudios *in vitro* del *Herpes simplex* del tipo I en el cual observan que algunos glicoalcaloides obtenidos de solanáceas son efectivos en la inactivación del virus, particularmente α -chaconina y en menor extensión α -tomatina y α -solasonina y una carencia de actividad de las correspondientes agliconas (solanidina, solasodina y tomatidina). La similaridad estructural de los sacáridos que contienen en su estructura Solamargina y chaconina sugieren que estos sacáridos son los involucrados en la acción contra el herpes.

Del presente estudio y los datos presentados en la literatura (Chataing 1996, Thorne et al. 1985), así como de los estudios de los efectos toxicológicos de Solamargina (Méndez 1995, Méndez et al. 1994) se recomienda el uso de este alcaloide en forma tópica por su eficacia, además de su bajo costo si se compara con otros antivirales comercialmente accesibles.

AGRADECIMIENTOS

El presente trabajo ha sido financiado por el CDCHT-ULA, proyecto C-803-96 y CDCHT-ULFA-135-94-A.

REFERENCIAS

- Cham BE, Daunter B, Evans RA.** 1991. Topical treatment of malignant and premalignant skin lesions by very low concentrations of a standard mixture (BEC) of solasodine glycosides. *Cancer Lett.* 59: 183-192.
- Chataing B, Concepción JL, Buitrago de Cristancho N, Usbillaga A.** 1996. Estudio clínico de la efectividad de extractos alcaloides obtenidos de los frutos de *Solanum americanum* Miller sobre *Herpes simplex*, *Herpes zoster* y *Herpes genital*.. *Rev. Fac. Farmacia. Univ. Los Andes* 32: 18-25.
- Chataing B, Concepción JL, Lobaton R, Usbillaga A.** 1998. Inhibition of *Trypanosoma cruzi* growth *in vitro* by *Solanum* alkaloids: A comparison with ketoconazole. *Planta Médica.* 64: 31-36.
- Fewell AM, Roddick JG, Weissenberg M.** 1994. Interactions between the glycoalkaloids Solanine and Solamargine in relation to inhibition of fungal growth. *Phytochemistry* 37:1007-1011.
- Hirsch MS.** 1997. Virus Herpes Simple. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (Eds). *Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica.* Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires. 1495-1506.
- Huff JC, Bean B, Balfour HHJr. et al.** 1988. Therapy of herpes zoster with oral acyclovir. *Am. J. Med.* 85: 84-89.
- Joklik WK, Willet HP, Amos DB.** 1980. Herpes viruses. En: *Zinsser Microbiology.* Appleton-Century-Croft. 1200-1207.
- Kupchan SM, Barboutis SJ, Knox CA.** 1965. β -solamarine: tumor inhibitor isolated from *Solanum dulcamara*. *Science* 150: 1827-1828.
- Mahato SB, Sahu NP, Ganguly AN, Kasai R, Tanak O.** 1980. Steroidal alkaloids from *Solanum khasinum*. Application of ^{13}C -NMR spectroscopy to their structural elucidation. *Phytochemistry* 19: 2017-2010.
- Méndez R.** 1995. Estudio de la toxicidad aguda del compuesto BJ sobre ratas "Wistar" sanas. Tesis de Licenciatura en Biología. Facultad de Ciencias. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela.
- Méndez R, LaCruz L, Chataing B et al.** 1994. Efectos toxicológicos de un alcaloide extraído de *Solanum nigrum*. XXII Jornadas Venezolanas de Microbiología. Mérida. Venezuela. 1994.
- Mitchell CD, Bean B, Gentry SR et al.** 1981. Acyclovir therapy for mucocutaneous Herpes simplex infections in Immunocompromised Patients. *Lancet*, 1: 1392-1394.
- Pittier H.** 1978. *Manual de Plantas Usuales de Venezuela.* Fundación Eugenio Mendoza. Caracas. Venezuela.
- Pompa G.** 1982. *Medicamentos Indígenas.* Edit. América. Caracas.
- Roig y Mesa JT.** 1974. *Plantas Medicinales, Aromáticas y Venenosas de Cuba.* Ciencia y Técnica. Instituto del Libro. La Habana, Cuba.
- Sacks S, Aoki F, Díaz-Mitema F et al.** 1996. The Canadian Famciclovir Study Group. Patient-initiated, twice daily oral Famciclovir for early recurrent genital herpes. *JAMA* 276: 44-49.
- Saral R, Burns WH, Laski OL et al.** 1981. Acyclovir profilaxis of herpes simplex virus infection: A randomized double-blind controlled trial in bone-marrow transplant recipients. *N. Eng. J. Med.* 305: 63-67.
- Spruance SL, Rea TL, Thoming C et al.** 1997. For the topical Penciclovir collaborative group. Penciclovir cream for the treatment of Herpes simplex labialis: a randomized, multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *JAMA* 277: 1374-1379.
- Straus SE, Takiff HE, Seidlin M, Bachrach S et al.** 1984. Suppression of frequently recurring genital herpes. *N. Eng. J. Med.* 310:1545-1550.

Thorne HV, Clarke GF, Skuce R. 1985. The inactivation of herpes simplex virus by some Solanaceae glycoalkaloids. *Antiviral Research* 5: 335-343.

Whitley RJ. 1997. Virus Varicela-zoster. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. (Eds). *Enfermedades Infecciosas. Principios y Práctica*. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires. 1507-1509.

Whitley RJ, Weiss H, Gnann JW Jr. et al. 1996. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative antiviral study group . Acyclovir with and without prednisone for the treatment of Herpes zoster. *Ann. Intern. Med.* 125: 376-383.