

La Lisozima en las virosis
estudio preliminar de la eficacia de esta droga

PLUTARCO NARANJO
FERNANDO DE LA TORRE

*Departamento de Farmacología de la Universidad Central
y Hospital "Eugenio Espejo"*

Plutarco Naranjo
Fernando de la Torre

Departamento de Farmacología de la Universidad Central
y Hospital "Eugenio Espejo"

LA LISOZIMA EN LAS VIROSIS

Estudio preliminar de la eficacia de esta droga

En 1939, Burnet y colab. demostraron que el moco nasal poseía cierta actividad antiviral y Orzalesi y Miglior, en 1952, pudieron probar que la lisozima, contenida en el moco y la lágrima, era capaz de inhibir al virus herpético. Desde entonces hasta nuestros días, muchos autores han ensayado la lisozima tanto en la terapia experimental como clínica de ciertas virosis habiendo observado que esta enzima es eficaz en el tratamiento del herpes zoster (Sannino, 1959 *a*; Tinozzi, 1959, Frugis 1959), el herpes simple (Sannino 1959 *a*; Zanca y colab. 1959); inclusive la queratitis herpética (Orzalesi y colab., 1959; Leo, 1959; Galbiati, 1959); y otras afecciones virales mucosas y cutáneas (Boncinelli, 1959; Sannino, 1959 *b*; Bonomi, 1939).

El presente trabajo estuvo dirigido al estudio por una parte, de la evolución de distintos tipos de herpes bajo tratamiento lisozímico, sobre lo cual la literatura es ya relativamente abundante, en comparación al placebo o tratamiento vitamínico y, por otra de la evolución de varias infecciones eruptivas de etiología viral, como la varicela, el

sarampión y la viruela, sobre lo cual no hemos encontrado en la literatura ninguna referencia excepto una sugerencia de Sannino (1959 b) para que se investigase la acción de la lisozima en la varicela.

MATERIALES Y METODO

Los pacientes utilizados en este ensayo clínico de distintas edades y amboś sexos, se clasifican en los siguientes grupos: a) herpes zoster, 6 pacientes, de los cuales 4 recibieron lisozima y 2 vitaminas (Tabla I); b) herpes simple, 10 pacientes: 4 con herpes menstrual de los cuales 2 recibieron placebo y 2 lisozima; 5 con herpes labial, de los cuales 2 recibieron placebo y 3 lisozima y 1 con queratitis herpética y que fue tratado con lisozima. La mayoría de estos enfermos fueron ambulatorios y pertenecieron a la consulta externa del Hospital "Eugenio Espejo", unos pocos fueron de consulta privada. C, varicela, 14 pacientes, de los cuales 10 recibieron medicación sintomática y antibióticos para prevenir complicaciones y 4 recibieron lisozima. D, sarampión, 5 pacientes, de los cuales 2 recibieron medicación sintomática y 3 lisozima; y E, viruela, 4 pacientes de los cuales 2 recibieron medicación sintomática y 2 lisozima. Todos los pacientes guardaron cama por varios días y la mayoría fueron hospitalizados en el Hospital de Aislamiento. Se procuró que pacientes con un cuadro clínico parecido, el uno recibiera lisozima y otro placebo o medicación sintomática a fin de juzgar objetivamente la diferencia de efecto.

La administración de la lisozima se hizo generalmente por vía intramuscular profunda, solamente en pocos pacientes y en los días finales de tratamiento se administró una o más dosis por vía oral.

En los casos más graves o agudos se administró una dosis de 75 mg. de lisozima, cada 12 horas, en los adultos y 50 a 25 mg. según la edad y peso, en los niños. En los casos menos graves cuando los síntomas disminuyeron considerablemente se administró una sola dosis diaria.

La evaluación de los resultados se hizo, hasta donde fue posible, en forma cuantitativa, para lo cual se tomó en cuenta el tiempo que demoraron en desaparecer los principales síntomas o signos, el tiempo de tratamiento hasta cuando el paciente fue considerado "curado", las recidivas y complicaciones, etc.

RESULTADOS

1. HERPES ZOSTER: Los datos generales de los 6 pacientes de herpes zoster se presenta en la Tabla I. El tratamiento se inició dentro de los primeros 6 días de iniciado el brote herpético. Cuando se administró liozima se observó que el proceso herpético se detuvo más rápidamente que cuando se trató a los pacientes con vitamina B₁₂ sola o asociada a la vitamina B₁. Entre 24 y 48 horas de administrada la primera dosis de liozima dejaron de aparecer nuevas vesículas, en tanto que comenzaron a reabsorberse las antiguas. El dolor se alivió dentro de las primeras 24 horas de tratamiento. Los pacientes se consideraron curados entre 4 y 9 días después de iniciado el tratamiento, en tanto que de los pacientes de control, que recibieron vitaminas, el uno se consideró curado a los 12 días, en tanto que el otro, después de los 12 primeros días de tratamiento continuó con neuritis post-herpética que cedió a la administración de liozima.

Mientras más precozmente se inició el tratamiento liozímico después de iniciado el brote herpético la respuesta terapéutica fue también más pronta y favorable, la curación se produjo en menor número de días y se requirió una dosis total menor de la droga.

2. HERPES SIMPLE: a) *Herpes progenital*. Los 4 pacientes de este grupo corresponden a dos matrimonios en los cuales el herpes reaparecía tanto en la mujer como en el hombre en los días anteriores a la menstruación de ella y desaparecía entre 6 y 7 días después. En ambas parejas el herpes había presentado sistemáticamente cada mes, desde hacía más de un año.

Los dos hombres fueron sometidos a tratamiento liozímico en tanto que las dos mujeres recibieron placebo. Los dos hombres mejoraron rápidamente, la vesiculación se suspendió a las 24 horas y se consideraron curados al cuarto día (Tabla II). En uno de ellos reaparecieron al siguiente mes leves manifestaciones de un nuevo brote que desapareció después de la primera dosis de 75 mg. de liozima. Desde entonces no ha habido recidiva en los 4 siguientes meses de control, en tanto que las dos mujeres siguieron presentando el herpes, mensualmente.

b) *Herpes labial*. Los pacientes que recibieron liozima mejoraron y curaron mucho más rápidamente que los que recibieron placebo.

T A B L A I

HERPES ZOSTER

| | | P A C I E N T E S | | | | | |
|----------------------------------|--|------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------|
| | | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| Edad Sexo, | | 50 F | 27 F | 16 M | 41 M | 52 F | 26 M |
| Herpes: localización carácter | | lumbosacral muy doloroso | cubital poco doloroso | lumboinguinal poco doloroso | intercostal muy doloroso | frontal muy doloroso | intercostal poco doloroso |
| Días enfermedad | | 2 | 2 | 4 | 6 | 3 | 4 |
| Tratamiento Dosis inicial | | lisozima 75 mg. c/12 h. | lisozima 75 mg. c/12 h. | lisozima 50 mg. c/h. | lisozima 75 mg. c/12 h. | (*) | (**) |
| Dosis total | | 900 mg. | 450 mg. | 500 mg. | 1.050 mg. | mejoría | curación en 12 días |
| Resultados | | curación en 6 días | curación en 4 días | curación en 6 días | curación en 9 días | | |
| Observaciones | | a las 48 h. al 5º día No hubo No hubo | a las 24 h. al 3º día No hubo No hubo | a las 48 h. al 5º día No hubo No hubo | al 3º día al 6º día No hubo No hubo | al 4º día al 7º día No hubo Neuritis | al 4º día al 6º día No hubo No hubo |
| Suspensión vesiculación | | | | | | | |
| Reducción dosis | | | | | | | |
| Recidivas | | | | | | | |
| Secuelas | | | | | | | |

(*) Vitamina B₁₂ y oxitetraciclina, dosis total 8 mg. y 6 Gm.

(**) Vitaminas B₁₂ y B₁, dosis total 4 mg. y 140 mcg.

T A B L A I I

HERPES SIMPLE

| TIPO HERPES: CARACTERES | MENSTRUAL | | LABIOS | | QUERATITIS HERPETICA |
|--------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|-------------------------|
| | 2 casos | 2 casos | 2 casos | 3 casos | |
| Edad | 32 y 39 | 33 y 39 | 27 y 28 | 16, 40, 22 | 32 |
| Sexo | F y F | M y M | F y F | M, F, F | F |
| Caracteres Herpes | recidivante | recidivante | recidivante | recidivante | primer brote |
| Días enfermedad antes tratamiento | 2 | 2 | 2 | 2 a 4 | 3 |
| Tratamiento | Placebo | Lisozima | Placebo | Lisozima | Lisozima |
| Dosis inicial | — | 75 mg./día | — | 75 mg./día | 75 mg./día |
| Dosis total | — | 225 mg. | — | 225-300 mg. | 225 mg. |
| Resultados | supresión al 6º y 7º día | curación al 4º día | supresión al 6º y 7º día | curación al 4º y 5º día | curación al 4º día |
| Observaciones | al 4º día cada mes | a las 24 h. en 1, en forma leve | al 4º día en ambos | a las 24 h. en 1, en forma leve | a las 24 h. no hubo |

El brote de vesículas se detuvo en las primeras 24 horas de tratamiento y se consideraron curados entre el 4º y 5º día de tratamiento, en tanto que en los pacientes con placebo, el herpes desapareció espontáneamente entre el 6º y 7º día. En ambos hubo recidiva antes de los 2 meses, en los que recibieron lisozima hubo uno en quien recidivó en forma leve y curó rápidamente con dos dosis de lisozima.

c) *Queratitis herpética*. El único paciente estudiado curó rápidamente. No aparecieron nuevas vesículas y se alivió en sus síntomas en las primeras 24 horas de tratamiento.

3. VARICELA: La evaluación de los resultados clínicos fue más difícil que en los grupos anteriores, por lo que se utilizó un grupo más numeroso de testigos, que no recibieron lisozima, a fin de establecer el tiempo medio de permanencia en el hospital. En los pacientes que recibieron lisozima, los síntomas se atenuaron aunque no desaparecieron. La vesiculación terminó más pronto que en los pacientes testigos y la temperatura elevada se normalizó más pronto. Sin embargo, el tiempo de permanencia en el Hospital, hasta cuando se consideraron los pacientes curados y libres de todo peligro de una complicación inmediata, disminuyó relativamente poco. Bajo tratamiento lisozímico parece, finalmente, que hay menos tendencia a las complicaciones bacterianas. (Tabla III)

4. SARAMPION: Los resultados obtenidos en pacientes con sarampion (Tabla IV) son bastante similares a los descritos con relación a la varicela. La lisozima produce atenuación de los síntomas, disminuye el estado congestivo y catarral, la fiebre desaparece más rápidamente, pero la duración total de la enfermedad es aproximadamente igual que en los pacientes de control. Las complicaciones bacterianas serían, además, menos frecuentes bajo tratamiento lisozímico.

5. VIRUELA: Los resultados son similares a los observados en los pacientes con varicela. Los síntomas y el brote vesículo-pustuloso se atenúa bajo tratamiento lisozímico, hay menos tendencia a las complicaciones bacterianas, pero la duración total de la enfermedad y permanencia en el hospital se redujo muy poco en comparación a los que no recibieron lisozima.

T A B L A I I I

VARICELA

| CARACTERES | GRUPO I 10 PACIENTES | GRUPO II 4 PACIENTES |
|-----------------------------------|---------------------------|------------------------------------------|
| Edad | 7 de 25 años; 3 de 5 años | 2 de 25 años; 2 de 5 años |
| Sexo | 6 F y 4 M | 2 F y 2 M |
| Días desde brote exantemático | 2 a 4 | 2 a 4 |
| <i>Tratamiento</i> | Sintomático | Lisozima |
| Dosis inicial | (sin Lisozima) | 75 a 150 mg./día |
| Dosis total | | 300 a 600 mg./día |
| <i>Normalización temperatura</i> | al 5º-7º día del brote | 48 h. después de Lisozima |
| Tiempo medio permanencia hospital | 15 días | 13 días |
| <i>Observaciones</i> | | |
| Suspensión brote | al 6º-7º día del comienzo | 2-3 días después de iniciado tratamiento |
| Disminución dosis | — | al 3º día |
| Complicaciones | 2/10 | 0/4 |

DISCUSION

El número de pacientes de cada uno de los grupos de tratamiento es aún bastante reducido como para poder formular conclusiones definitivas. Sin embargo los resultados obtenidos tanto en el herpes zoster como en el herpes simple confirman los éxitos terapéuticos obtenidos con lisozima por *Sannino* (1959 a), *Orzalesi* (1959) y muchos otros autores. La lisozima tanto por las experiencias de tales autores como por los relatos en el presente trabajo, resulta ser un agente eficaz para el tratamiento de esta clase de virosis cutáneas.

En cuanto a la varicela, pese al parentesco biológico que parece existir entre el virus productor de esta afección y del herpes zoster, los

T A B L A I V

SARAMPION Y VIRUELA

| CARACTERES | SARAMPION | | VIRUELA | |
|-----------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------|
| | GRUPO I 2 PACIENTES | GRUPO II 3 PACIENTES | GRUPO I 2 PACIENTES | GRUPO II 2 PACIENTES |
| Edad | 2 y 3 | 4, 4 y 1 | 2, 22 | 2, 26 |
| Sexo | F y M | 3 M | M, F | F, F |
| Días desde brote exantemático | 1-2 | 1-2 | 2-4 | 2-4 |
| Tratamiento | Sintomático (sin Lisozima) | Lisozima 50 mg./día 300-400 mg./día | Sintomático (sin Lisozima) | Lisozima 25 mg./12 h. 500 mg. |
| Normalización temperatura | 3-4 días comienzo | 3º día comienzo | 6-9 días comienzo | 6 días comienzo |
| Tiempo medio permanencia hospital | 6 | 5 | 21 | 18 |
| Observaciones | | | | |
| Suspensión brote | 2-5 días comienzo | 3-4 días comienzo | 5-6 días comienzo | 4-6 días comienzo |
| Disminución dosis | — | 3º día | — | 5º día |
| Complicaciones | 1/2 Conjuntivitis, tos, catarro intensos | 1/3 Conjuntivitis, tos, catarro poco intensos | 1/2 Brote vesículo- postuloso intenso | 1/2 Brote vesículo- pustuloso moderado |

resultados terapéuticos fueron inferiores a los observados en el herpes zoster. Es cierto que los síntomas y otras manifestaciones de la varicela disminuyeron y la evolución total de la enfermedad se acorta un poco, pero no hay esa respuesta casi dramática que se observa en el herpes zoster.

En el sarampión y la viruela el efecto terapéutico de la lisozima tampoco es muy notable. Por consiguiente, la lisozima, parece ser un agente bastante selectivo, entre otros virus, por los del herpes zoster y herpes simple y poco selectivo por virus de la varicela, el sarampión y la viruela. Desde luego, en tanto no se descubren drogas más activas contra estos virus, la lisozima podrá constituir un valioso auxiliar en el tratamiento de las virosis exantemáticas y en la prevención de las complicaciones bacterianas.

RESUMEN

Pacientes que adolecían de una infección viral fueron tratados con lisozima unos y con placebo o sintomáticamente otros. El estudio abarca: 6 pacientes con herpes zoster, 8 con herpes simple, 14 con varicela, 5 con sarampión y 4 con viruela.

En los pacientes con herpes zoster el tratamiento con lisozima fue mucho más eficaz que con vitaminas B₁ y B₁₂, la curación fue más rápida y definitiva.

En los pacientes con herpes simple, la lisozima produjo una pronta curación y hubo escasa tendencia a recidivar la infección a diferencia de los que no recibieron esta droga en quienes la recidiva fue constante.

En los dos tipos de herpes el éxito terapéutico fue mayor mientras más precozmente fue tratado el paciente.

En los pacientes con varicela, sarampión y viruela, los resultados fueron semejantes: la lisozima mejoró el estado general del paciente, disminuyó la intensidad del brote eruptivo, redujo las complicaciones secundarias, pero el tiempo medio de hospitalización de los pacientes disminuyó relativamente poco en comparación a los que no recibieron lisozima y no tuvieron complicaciones.

Bibliografía

- BURNET, F. M.; LUSCH, A. and JACKSON, M.: A virus inactivating agent from human nasal secretion. *Brit. J. Exp. Path.* 2^o: 377, 1939.
- ORZALESI, F. e MIGLIOR, M.: Neutralization *in-vitro* du virus herpétique par le lysozyme. *Bull. et Mém. de la Soc. Franc. d'Oftalmologie.* 65: 433, 1952.
- SANNINO, A. (a): Azione del lisozima liofilizzato per via parenterale sulle virosi cutanee e cutaneo-mucose. *Atti del 1^o Symposium Internazionale sul lisozima di Fleming.* pp. 231-250; Inst. Ital. d'arti Grafiche, Bergamo (Italia), 1959.
- TINOZZI, C. C.: L'impiego del lisozima in alcune affezioni della cute. *Idem.* pp. 267-269.
- FRUGIS, E.: A proposito della terapia dell'herpes zoster con lisozima per via parenterale. *Idem.* pp. 276-279.
- ZANCA, A.; BENATTI, M. e BRAGUZZI, E.: Il lisozima in alcune dermatopatie virale. *Idem.* pp. 282-284.
- ORZALESI, F.; MIGLIOR, M. e VERDI, G. P.: Lisozime e virus erpetico. Sulle possibilità di inattivazione del virus alla luce della più recenti acquisizioni sui processi di interazione virus-cellula ospite e sulle applicazioni terapeutiche del lisozima in oftalmologia. *Idem.* pp. 251-259.
- LEO, E.: Terapia con lisozima in affezioni virali della cornea. *Idem.* pp. 262-263.
- GALBIATI, L.: Trattamento della cheratite erpetica per mezzo di lisozima per via parenterale. *Idem.* pp. 280-281.
- BONCINELLI, U.: Osservazioni cliniche sull'impiego del lisozima in alcune dermatosi virali e non virali. *Idem.* pp. 260-261.
- SANNINO, A. (b): Parte II - Effetti del lisozima su: verruche volgari, verruche piane, condilomi acuminati, stomatite aftosa, febbre aftosa. *Idem.* pp. 239-250.
- BONOMI, G.: Il lisozima di Fleming nella cura della stomatiti virali del bambino. *Terap. Antibiot. e Chemiot.* 9: 189, 1959.