



# Hiperplasia multiepitelial focal: tratamiento comparativo, ácido glicirricínico contra nitrógeno líquido

## *Focal multiepithelial hyperplasia: comparative treatment, glycyrrhizinic acid versus liquid nitrogen*

Oscar Cáceres Sandi,\* Rodolfo Fragozo Ríos,§ Carlos Mena Cedillo,|| Anail Álvarez Reyes,¶ Nashelli Pavón Román,¶ Claudia Vació Muro,¶ Vicente Cuairán Ruidíaz\*\*

### RESUMEN

La hiperplasia multiepitelial focal (HMF), se caracteriza por la aparición de lesiones múltiples en la mucosa de la cavidad bucal en población pediátrica y se asocia con la presencia del virus papiloma humano. Actualmente no existe un tratamiento de elección, el más empleado es el nitrógeno líquido (NL), pero es doloroso e incómodo para el paciente. Es por eso la necesidad de buscar nuevas alternativas de tratamiento, cuidando de ser menos invasivos, como el ácido glicirricínico (AG). **Objetivo:** Comparar la eficacia del AG contra el NL en la HMF en pacientes entre los 5 a 13 años de edad, en el HIM. Determinar las características clínico-epidemiológicas y los efectos adversos. **Material y métodos:** Ensayo clínico controlado aleatorizado. Se dividió en dos grupos. Grupo A tratado con la aplicación de AG cuatro veces al día con dos disparos del atomizador por un mes. Un grupo B tratado con NL una vez al mes por tres meses. **Resultados:** Se estudiaron 20 pacientes en edad pediátrica, 11 masculinos y 9 femeninos; 12 con familiares afectados. La topografía más frecuente fue el labio inferior. El grupo tratado con AG tuvo una eficacia de 63% en comparación con NL que tuvo una eficacia del 81%. Sólo se observaron efectos adversos sistémicos con NL. Se obtuvo una p de 0.075 (7.5%). **Conclusiones:** Se comprobó la eficacia del AG, a pesar de que fue menor que con NL. Se puede utilizar como un tratamiento coadyuvante para disminuir las lesiones, con mínimos efectos adversos locales.

### ABSTRACT

In pediatric population, focal multiepithelial hyperplasia (FMH) is characterized by the onset of multiple lesions in the mucosa of the mouth; it is associated to the human papillomavirus. Presently, no special treatment is preferred, the most widely used is liquid nitrogen (LN) treatment, nevertheless, this is an uncomfortable and painful treatment for the patient. This would prompt us to look for new, less invasive treatment alternatives such as use of glycyrrhizinic acid (GA). **Aim:** To compare GA efficiency versus LN in FMH in Mexico Children's Hospital patients (HIM) aged 5 to 13 years. To determine clinical epidemiological characteristics as well as adverse effects. **Material and methods:** The present was a randomized controlled clinical trial. It was divided into two groups: group A was treated with GA applications, four times a day, two atomizer shots, for one month. Group B was treated with LN once a month for three months. **Results:** 20 pediatric-age patients were studied, out of which 11 were male and 9 female. 12 patients had relatives afflicted with the disease. Most frequent topography was the lower lip. Efficiency of group treated with GA was 63% when compared to group treated with LN which exhibited 81% efficiency. Systemic diverse effects were only observed with use of LN. 0.075 p was obtained (7.5%). **Conclusions:** GA efficiency was ascertained although it was lesser than that of LN. GA can be used as an adjuvant treatment in order to decrease lesions, it elicits minimal local adverse effects.

**Palabras clave:** Hiperplasia multiepitelial focal, ácido glicirricínico, nitrógeno líquido.

**Key words:** Focal multiepithelial hyperplasia, glycyrrhizinic acid, liquid nitrogen.

### INTRODUCCIÓN

La hiperplasia multiepitelial focal se consideraba una enfermedad poco frecuente, pero en los últimos 10 años ha ido en aumento en nuestro medio. El término de hiperplasia multiepitelial focal fue utilizado por Archard en 1965 para describir las lesiones orales que presentaban ciertos grupos de indios en Nuevo México. En la etiología de este proceso están involucrados los papilomavirus siendo los genotipos 13 y 32 los que con más frecuencia se han detectado, con técnicas de hibridación *in situ* del DNA, aunque se han descrito reacciones cruzadas con virus de papiloma humano.<sup>1-3</sup>

También se han involucrado factores genéticos, desnutrición, mala higiene y condiciones sociales de pobreza. Clínicamente, este proceso se caracteriza por

\* Exresidente de Odontopediatría.

§ Jefe del Servicio de Odontopediatría.

|| Jefe del Servicio de Dermatología Pediátrica.

¶ Exresidente de Dermatología Pediátrica.

\*\* Jefe del Servicio de Estomatología.

Hospital Infantil de México «Federico Gómez».

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/facultadodontologiaunam>

la presencia de múltiples lesiones papulares en labio inferior, mucosa yugal o lengua, de pequeño tamaño y de igual color que la mucosa que las rodea. Histológicamente aparece una paraqueratosis, acantosis con proyecciones epiteliales que se anastomosan horizontalmente y habitualmente coilocitos y otros cambios celulares indicativos de infección viral. El diagnóstico diferencial: se debe realizar con condilomas acuminados, papilomatosis oral florida, síndrome de Cowden y enfermedad de Crohn.<sup>1-3</sup> Aunque existen reportes de que esta enfermedad tiene tendencia a la regresión espontánea, puede persistir muchos años y con ello causar preocupación en los padres del niño, muy probablemente por el problema estético y llevar a una repercusión psicosocial en el menor.<sup>4</sup> Hasta el momento, el tratamiento que se prefiere utilizar es el de aplicación de nitrógeno líquido, siendo éste muy doloroso, por esta razón es necesario buscar otra alternativa de tratamiento como el ácido glicirricínico, una terapéutica no invasiva, no traumática y sin efectos colaterales reportados. El ácido glicirricínico (AG) es uno de los componentes de extracto acuoso de la raíz de *Glycyrrhiza glabra* L, usada en medicina tradicional por sus propiedades antiinflamatorias y mejor conocida como regaliz u orozuz, una molécula de ácido glicirricínico y dos 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, antiulcerosos, de inducción de interferón y antivirales. Pompei y cols.<sup>5</sup> demostraron que el ácido glicirricínico inhibe la replicación viral y la citopatología producida en cultivos celulares por los virus *Vaccinia* (Vv), herpes simples tipo I (VHS-1) y los de enfermedad de Newcastle (VDN) y estomatitis vesicular (VEV), sin tener efecto alguno sobre poliovirus 1 (PV). Observaron además que el ácido glicirricínico inactiva las partículas de virus herpes simple de manera irreversible. Otros investigadores han demostrado actividad antiviral *in vitro* del ácido glicirricínico contra los virus de varicela zoster (VZ), inmunodeficiencia humana (VIH) y hepatitis B. Se ha observado que la glicirricina se une a la cinasa P viral inactivándola. Por lo tanto, se cree que interfiere con la replicación viral en un estadio temprano impidiendo la absorción 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.<sup>5-8</sup>

## OBJETIVO

Comparar la eficacia del ácido glicirricínico contra nitrógeno líquido en la hiperplasia multiepitelial focal en pacientes entre los 5 a 13 años de edad, en el Hospital Infantil de México «Federico Gómez».

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se admitieron pacientes en edad pediátrica comprendida entre 5 a 13 años de edad, de ambos sexos, con diagnóstico clínico de hiperplasia multiepitelial focal sin enfermedades sistémicas concomitantes. De forma aleatoria se distribuyeron en dos grupos. Grupo A tratado con ácido glicirricínico, mediante aplicación local cuatro veces al día, con dos atomizaciones cada uno por cuatro semanas. El grupo B tratado con nitrógeno líquido con una aplicación local de una vez al mes por tres meses. Cada caso fue evaluado mediante control iconográfico y una evaluación escrita de los efectos adversos mediante los signos y síntomas, para el grupo A una vez a la semana y para el grupo B una vez al mes hasta completar tratamiento.

La valoración de las lesiones se realizó en forma subjetiva comparando la foto inicial con la final. Las fotografías fueron analizadas visualmente por el investigador, involucrando en el estudio a través de un programa especial de computadora (Photoshop 7.0), donde se digitalizó cada imagen hasta obtener proporciones equivalentes de cada una, para después someterse a un análisis morfológico, donde se dio un valor a cada cuadro de un milímetro cuadrado. Se contaron los cuadros que abarcaron cada una de las lesiones que presentaba el paciente, y después se sacó su equivalente en porcentajes. Un segundo resultado se dio al finalizar el estudio al observar nuevamente la fotografía y con base en esto se pudo obtener el porcentaje de desaparición de las lesiones.

## RESULTADOS

De los 20 pacientes en el estudio, 11 fueron masculinos y 9 femeninos, la topografía más frecuente fue el labio inferior, divididos en dos grupos. Un grupo de AG con seis hombres y cuatro mujeres. Un segundo grupo de NL con cinco hombres y cinco mujeres. Se agrupó a los pacientes por rango de edad de 5-8 años 10 pacientes, de 9-12 años 9 pacientes, > 12 años sólo un paciente; 12 tuvieron familiares afectados y 8 no (*Cuadro I*). La eficacia del tratamiento se evaluó a través del porcentaje de desaparición de lesiones alcanzado en la foto final. Mediante la siguiente escala: 0% = ninguna desaparición, 1-25% = mínima desapa-

**Cuadro I.** Comparación entre ácido glicirricínico y nitrógeno líquido.

Paciente	Lesiones inicio	Lesiones final	% de mejoría	Eficacia
Ácido glicirricínico				
M/7	10	0	100	Excelente
F/8	12	0	100	Excelente
M/11	12	3	75	Moderado
F/9	19	6	68	Moderado
F/7	15	6	60	Moderado
F/5	11	5	55	Moderado
M/6	21	10	52	Moderado
F/12	29	14	52	Moderado
F/5	31	20	35	Leve
M/8	21	14	33	Leve
Nitrógeno líquido				
M/6	12	0	100	Excelente
M/8	18	0	100	Excelente
M/8	14	0	100	Excelente
F/10	19	3	84	Excelente
F/11	28	2	93	Excelente
M/11	33	0	100	Excelente
F/11	20	10	50	Moderado
F/9	29	10	66	Moderado
M/13	29	9	69	Moderado
F/9	15	7	53	Moderado



**Figura 1.** Lesión papular en lengua.

rición, 25-50% = leve desaparición, 51-75% = moderado, 76-100%= excelente desaparición. La mejoría clínica el grupo tratado con AG final del tratamiento se obtuvo: dos pacientes (20%) con excelente resultado con desaparición total de las lesiones, seis pacientes (60%) con resultado moderado, dos pacientes (20%) con leve mejoría de las lesiones (Figuras 1 a 3). Con



**Figura 2.** Lesiones papulares en labio inferior.



**Figura 3.** Lesiones papulares en mucosa yugal.



**Figura 4.** Tratamiento con nitrógeno líquido.



Figura 5. Tratamiento con ácido glicirricínico.

Cuadro II. Eficacia entre ácido glicirricínico y nitrógeno líquido.

Eficacia	Ácido glicirricínico	Nitrógeno líquido	Total
Excelente	2	6	8
Moderado	6	4	10
Leve	2	0	2
Total	10	10	20
Promedio	63%	81%	

el NL al final del tratamiento se obtuvo: seis pacientes (60%) con excelente resultado con desaparición total de las lesiones y cuatro pacientes (40%) con resultado moderado (Figuras 4 y 5). El AG tuvo una eficacia de 63% en comparación con el NL que tuvo una eficacia del 81% (Cuadro II), los efectos adversos encontrados para el AG sólo se presentaron en tres pacientes con eritema local, en cambio el NL presentó eritema, edema, y dolor siendo el único en presentar náuseas, vómitos y efectos adversos sistémicos; por lo que se aplicó la prueba t de Student para muestras independientes, obteniendo un índice  $t = -1.88$  que corresponde a una probabilidad  $p = 0.075$  (7.5%). Por lo que podemos concluir que no hay diferencias desde el punto de vista estadístico que el ácido glicirricínico sea mejor que el nitrógeno líquido.

## DISCUSIÓN

La tasa de prevalencia de este desorden papular de la mucosa bucal, varía de 7 a 13% de la población susceptible y más del 25% de los pacientes pueden tener otro miembro de la familia afectado.

Las principales contribuciones diagnósticas las constituyen las manifestaciones clínicas y la biopsia de las lesiones.<sup>8</sup> La crioterapia, es actualmente el método terapéutico más utilizado con buenos resultados,

pero invariablemente el dolor que produce impide el seguimiento adecuado y abandono del paciente.<sup>10,12</sup>

Varios estudios han demostrado la presencia de infección por el virus del papiloma humano (VPH) tipo 13 y 32 en esta enfermedad, a través de la detección del ADN viral mediante las técnicas de hibridización y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), en la mayoría de los casos estudiados.<sup>1,4,12</sup> El estudio por microscopía electrónica muestra partículas virales de disposición cristaloidal en el núcleo.<sup>6,9,12</sup> Dentro de los diagnósticos diferenciales que se deben plantear con la hiperplasia multiepitelial focal se encuentran: las verrugas vulgares, el condiloma acuminado, el nevo esponjoso blanco bucal, leucoedema de la mucosa bucal, el síndrome de Cowden y el papiloma escamoso múltiple.<sup>7,6,11</sup> Se han utilizado como opciones terapéuticas la electrocirugía, la electrofulguración y el láser, todos estos métodos implican realizar sedación al paciente y pueden presentar efectos adversos locales como pueden ser: edema, eritema y dolor. Es por esta razón que se debe buscar una nueva alternativa de tratamiento como lo es el ácido glicirricínico, estrato acuoso de la raíz de *Glycyrrhiza glabra Linn*. Raíz tradicionalmente conocida por sus propiedades antiinflamatorias y actualmente se conoce por sus actividades antivirales sobre diversos virus al actuar impidiendo la replicación tanto del DNA como del RNA, en estadio temprano. Además impide la salida del virión de su cápside y con esto su penetración a células. Sin presentar efectos adversos locales, ni sistémicos. Éste es el primer ensayo clínico en el cual se emplea este nuevo medicamento para el tratamiento de la hiperplasia multiepitelial focal con buenos resultados. Esto se basa en investigaciones previas en las que se utilizó el AG para el tratamiento de condilomas acuminados, con buenos resultados y sin efectos adversos para los pacientes.<sup>5-7</sup>

## CONCLUSIONES

La hiperplasia multiepitelial focal es un problema que afecta a nuestra población, existen muchos tratamientos pero con muchos efectos adversos, principalmente el dolor. Por lo tanto, es necesario contar con un tratamiento que sea eficaz, económico y sin efectos secundarios. Se ha demostrado que el ácido glicirricínico impide la replicación viral en el VPH. En el presente estudio se logra confirmar el efecto benéfico de este medicamento; sin embargo, no se pudo demostrar estadísticamente que tenga un efecto mayor que el nitrógeno líquido, más bien es semejante, teniendo algunas ventajas, como: fácil aplicación, menor tiempo de tratamiento y sin efectos adversos. En cambio el nitrógeno líquido es un tratamiento doloroso y que para su aplicación se necesita anestésico local y además con efectos

adversos indeseables para el paciente. Se sugiere realizar más estudios de las mismas características, pero con un tiempo de seguimiento mayor.

### REFERENCIAS

1. Ficarra G, Adler S, Galleoti F, Shillitoe E. Focal epithelial hyperplasia (Heck's disease): the first reported case from Italy. *Tumori*. 1991; 77: 83-85.
2. Simón RS, Martín M, Tejerina-González E, Salinas S, Patrón-Romero M. Hiperplasia epitelial focal. Una lesión infrecuente en nuestro medio. *Abstract Congreso Soc Esp Anat Patol*. 2001.
3. Bassioulas K. Oral focal epithelial hyperplasia. *Eur J Dermatol*. 2000; 10: 395-397.
4. Guevara A, Blondet J, Llerena V. Prevalencia y distribución de la hiperplasia epitelial focal en la población escolar de Morrote-Lambayake-Perú. *Folia dermatol*. 2003; 14: 15-20.
5. Zeuss M, Miller CS, White DK. *In situ* hybridization analysis of human papillomavirus DNA in oral mucosal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1991; 71: 714-720.
6. Martín-Crevillente O. *Report on the results of the tests with the product Epigen (Laboratories Cheminova International, S.A., Madrid). Evaluate the effectiveness and the tolerance of the antiviral preparation Epigen in women with papilloma virus infection*. Madrid: Ginecologic Center "Salud y Mujer"; 1998.
7. de Villiers EM, Neumann C, Le JY, Weidauer H, zur Hausen H. Infection of the oral mucosa with defined types of human papillomaviruses. *Med Microbiol Immunol*. 1986; 174: 287-284.
8. Carlos R, Sedano H. Multifocal papilloma virus epithelial hyperplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994; 77: 631-635.
9. Freedberg I, Eisen A, Wolf K. Pathology of disorder affecting the oral mucosa. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 5th edition. New York: McGraw-Hill; 1999 (1): pp. 1306-1312.
10. Lazarova AZ, Pérez AH, Díaz G. Hiperplasia focal del epitelio oral. Primer caso descrito en Cuba. *Med Cutan Iberolatinoam*. 1988; 16: 18-20.
11. Mahe A, Blachereau P, Gaulier A, Aouichi G, sigal S. Etude histologique ultrastructurale et virologique d'un cas d'hyperplasie épithéliale focale ou maladie de Heck. *Ann Dermatol Venereol*. 1989; 116: 840-842.
12. Orfanos CE, Strunk V, Gartmann H. Focal epithelial hyperplasia of the oral mucosa: Heck's disease. *Dermatológica*. 1974; 149: 163-175.

Dirección para correspondencia:

**Oscar Cáceres Sandi**

E-mail: oscaceres73@gmail.com