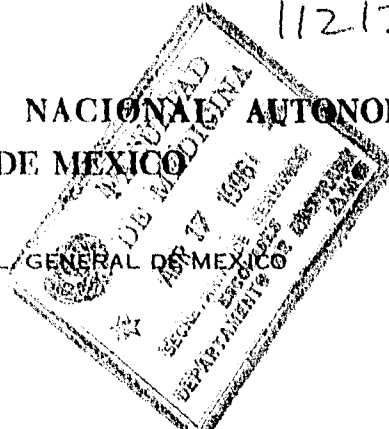




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

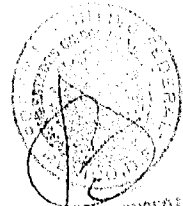


11212

529

" ESTUDIO DOBLE CIEGO ALEATORIO PARA COMPARAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE FAMCICLOVIR VS ACICLOVIR EN EL TRATAMIENTO DE HERPES ZOSTER NO COMPLICADO "

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO AUTONOMO



DIRECCION DE ENSEÑANZA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
D E R M A T O L O G O
P R E S E N T A :
DRA. CLAUDIA MUÑOZ ALARCON

TUTOR DE TESIS: DR. AMADO SAUL CANO
JEFE DEL CURSO UNIVERSITARIO DE POSTGRADO

MEXICO, D. F.

FEBRERO. DE 1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

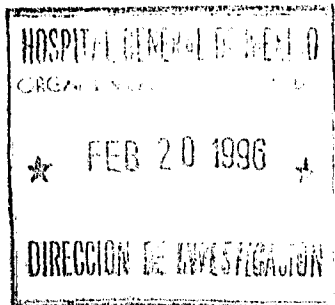
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

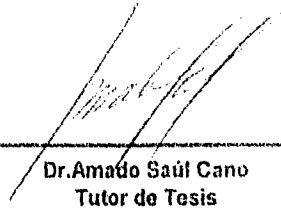
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

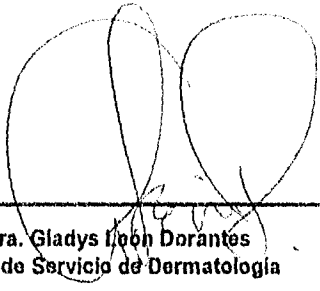
Este trabajo de tesis de postgrado en dermatología fue aprobado por parte de la Unidad de Epidemiología Clínica con el registro DIC/ 94/ 109/ 02/ 041.

Fue revisado y aceptado para impresión por la Dra. Gladys León Dorantas, Jefe del Servicio de Dermatología y médico de la Unidad de Epidemiología.





Dr. Amado Saúl Cano
Tutor de Tesis
Jefe del Curso Universitario de Postgrado



Dra. Gladys León Dorantes
Jefe de Servicio de Dermatología

**“ Estudio doble ciego aleatorio para comparar la eficacia
y seguridad de famciclovir vs aciclovir en el
tratamiento de herpes zóster
no complicado “**

INDICE

- Dedicatorias.....	1
- Agradecimientos.....	2
- Resumen.....	3
- Antecedentes.....	5
- Objetivos.....	17
- Material y Método.....	18
- Resultados.....	21
- Discusión.....	37
- Conclusiones.....	38
- Bibliografía.....	39

DEDICATORIAS

A Zacarías:

Por amarme tanto, creer plenamente en mí,
apoyarme y porque nuestro futuro es el
principal motivo de todas mis luchas.

A mi madre:

Mi mejor amiga, ejemplo de mujer honesta,
porque me enseñaste el respeto a la vida
y al ser humano y me guiaste siempre con
amor y honestidad.

A mi padre:

Por quererme tan profundamente, te admiro
porque de ti aprendí que luchando y esforzán-
dose se pueden lograr todos los sueños.

A los dos por ayudarme tanto y hacerme sentir que
cada día de mi vida van junto a mí.

A mis hermano:

Horacio, uno de los hombres más nobles y
honestos que he conocido, te quiero mucho.

A mi abuelita:

Por ser la mujer más buena que conozco,
ejemplo de sacrificio constante por los que
quieres, por quererme y estar siempre a mi
lado.

A Lorena:

Mi amiga incondicional, por estar conmigo
en las buenas y en las malas y porque hemos
compartido los mejores momentos
de nuestras vidas.

A mis compañeras y amigas:

Araceli, Flor y Laura, gracias por todo.....

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros:

Dr. Amado Saúl, Dr. Jorge Peniche:

Por enseñarme a querer a la dermatología,
por ser tan sabios, honestos y por transmi-
tirme con tanto cariño sus conocimientos.

Dra. Olga Labastida:

Gracias por su apoyo incondicional, por ser
tan buena amiga y por enseñarme que la hon-
radez y el cariño a la profesión van primero
que cualquier otro interés.

Dra. Gladys León:

Por su apoyo

Doctores:

Eugenio Carrasco, Antonio Sanabria, Olga Isunza:

Por hacer mi estancia por el servicio siempre
agradable y compartir continuamente sus
conocimientos

Alejandro Bonifaz:

Por su alegría y por darme la clases más didac-
ticas de mi especialidad.

RESUMEN

En los últimos años se ha realizado un gran esfuerzo para encontrar medicamentos sistémicos para el tratamiento de herpes zóster que mejoraron la eficacia y sobre todo el modo de administración del aciclovir.

La literatura ha consignado ya algunos trabajos sobre la utilidad del famciclovir en el tratamiento de herpes zóster no complicado con los mismos efectos del aciclovir, pero empleando menor dosis y sin efectos indeseables. Nuestro estudio trató de corroborar esos datos en pacientes mexicanos.

Se realizó un estudio prospectivo doble ciego, comparativo, con asignación aleatoria para evaluar el perfil de eficacia y seguridad de famciclovir contra aciclovir en el tratamiento de pacientes inmunocompetentes con infección por herpes zóster no complicada.

La dosis de famciclovir administrada fue de 250 mgs 3 veces al día y la de aciclovir 800 mgs 5 veces al día, ambos se administraron por un periodo de 7 días, iniciándolos en las primeras 72 hrs de la erupción.

Como objetivo primario para evaluar el perfil de eficacia se determinó el tiempo que transcurrió para la formación de costras de todas las lesiones, como objetivo secundario se determinó el tiempo de desaparición del dolor herpético en su fase aguda. Adicionalmente se evaluó el perfil de seguridad de ambos fármacos, así como la presencia de anomalías en las pruebas de laboratorio; se evaluó también la proporción de pacientes en cada grupo que requirió utilizar analgésicos.

Se incluyeron 26 pacientes en el grupo de aciclovir y 26 en el de famciclovir. Las características demográficas basales (edad, peso, talla, sexo) no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

El promedio de días requeridos para la formación de costras en las lesiones fue de 29.52 en el grupo de famciclovir y de 23.48 para el grupo de aciclovir, sin diferencia significativa entre los dos grupos por la prueba de Mann Whitney. El promedio de días para la desaparición de todas las lesiones tampoco fue significativa.

El número de sujetos que requirió analgésicos fue de 20 en el grupo de famciclovir y 15 en el de aciclovir, diferencia que no fue significativa.

Los efectos adversos clínicos que se presentaron fueron leves e incluyeron anorexia, cefalea, depresión, exantema eritemato descamativo, hiponatremia, aumento de CPK, bilirrubinas y eosinofilia, ninguno de éstos se adjudicó al uso de fármacos en el estudio.

Se observó que el famciclovir es un fármaco eficaz, con un perfil muy similar al del aciclovir pero con las ventajas de requerir una dosis menor y un menor esquema de dosificación, además de seguro, con una muy baja frecuencia de efectos adversos tanto clínicos como de laboratorio.

Estos hallazgos coinciden con los encontrados en los estudios comparativos de Bacon (23), Fowles (26), Pratt (29) y Pue (32) quienes compararon el tratamiento de herpes zoster no complicado con famciclovir a dosis desde 250 a 750 mgs 3 veces al día con aciclovir a dosis de 800 mg 5 veces al día.

ANTECEDENTES

HERPES ZOSTER

DEFINICION

El herpes zóster es una enfermedad infecciosa, causada por el virus DNA varicela zóster, se caracteriza por dolor radicular unilateral y una erupción vesiculosa que se limita generalmente a un dermatoma inervado por un ganglio sensitivo craneal o espinal. Es resultado de la reactivación de una infección endógena que ha persistido en forma latente dentro de un ganglio sensitivo después de un ataque primario de varicela. (1,2)

ASPECTOS HISTORICOS

El herpes zóster se ha reconocido como una entidad clínica diferente a la varicela desde tiempos ancestrales.

En 1888 Bokay notó por primera vez la relación entre la varicela y el herpes zóster al observar niños que adquirían la varicela después del contacto con pacientes con herpes zóster (3), dato que se confirmó cuando Lipschuzt observó que las lesiones cutáneas de herpes zóster eran histológicamente idénticas a las de la varicela (células gigantes multinucleadas y cuerpos de inclusión intracelulares).Kundratitz en 1922 y Bruusgaard en 1932, inocularon niños con líquido de vesículas de pacientes con herpes zóster y demostraron que el mismo agente era el responsable de ambas enfermedades. (1)

Las implicaciones neurológicas de la distribución segmentaria de las lesiones, fueron reconocidas en 1831 por Brighy y los cambios inflamatorios en el correspondiente ganglio sensorial y nervio espinal, se describieron por primera vez por Von Baresprung en 1862. El trabajo definitivo fue el de Head y Campbell en 1900, quienes publicaron con detalle los exámenes postmortem de 21 personas con herpes zóster, describiendo e ilustrando los hallazgos microscópicos, que incluían la inflamación linfocítica aguda, hemorragia focal y destrucción neuronal en ganglios sensoriales, degeneración de las fibras nerviosas sensitivas y finalmente fibrosis de ganglios y nervios involucrados. (1,2)

EPIDEMIOLOGIA

El herpes zoster ocurre esporádicamente a lo largo del año sin prevalencia estacional. Afecta ambos sexos y a todas las razas de la misma forma. Su ocurrencia es independiente de la prevalencia de la varicela y no hay una

evidencia convincente de que pueda adquirirse por contacto con personas con varicela o herpes zóster. (4) Sin embargo, su incidencia está determinada por factores que interfieren con la relación huésped-parásito, uno de éstos es la edad; incluyendo niños, más de dos terceras partes de los casos reportados ocurren en personas por arriba de los 50 años de edad y menos del 10% de los casos ocurren en aquellas personas debajo de los 20 años. (3,4) El aumento en la incidencia y severidad del herpes zóster en pacientes ancianos, así como en individuos inmunosuprimidos se asocia a una deficiencia en las respuestas inmunes mediadas por células. (1) El herpes zóster es raro durante el primer año de vida, cuando ocurre en la infancia no hay, por lo general, historia de varicela postnatal, pero casi siempre hay historia de varicela materna durante la gestación. (5)

Los pacientes con herpes zóster son infectantes. El virus puede aislarse en las vesículas por más de 7 días después de iniciada la erupción. Sin embargo, es menos contagioso que la varicela, siendo su contagiosidad, en pacientes susceptibles una tercera parte comparada con la varicela. (1,2,3)

ETIOLOGIA

El virus varicela zóster (VVZ) es un miembro de la familia de los Herpes Virus, que comparten entre sus propiedades su capacidad para establecer infecciones latentes, que persisten por el resto de la vida del huésped. El VVZ tiene una cápside icosaédrica de 100 nm de diámetro, formada por 162 subunidades proteicas, que envuelve al genoma viral, una molécula lineal de doble cadena de DNA, de 125,000 pares de bases nitrogenadas de largo. El genoma y la cápside (nucleocápside) están rodeados por una o dos capas adicionales de proteínas y por fuera, por una cubierta derivada de la membrana nuclear de las células huésped. El virión completo tiene un diámetro de 150-200 nm. Sólo los viriones completos son infecciosos y la infectividad es destruída rápidamente por solventes orgánicos, detergentes, enzimas proteolíticas, calor y pH extremos. Se han identificado más de 30 proteínas virus-específicas y glicoproteínas en viriones purificados y en células infectadas por VVZ. Hay enzimas esenciales para su replicación, que incluyen a una DNA polimerasa y a una quinasa deoxipirimidina (timidina), muy importantes en la terapéutica viral específica. (6)

PATOGENIA

La patogénesis del herpes zóster aún no es comprendida por completo, pero los datos clínicos, epidemiológicos y patológicos, así como su analogía con las infecciones producidas por el virus herpes simple sugieren el siguiente modelo patogénico:

Durante el curso de la varicela, el VVZ pasa desde las lesiones de la piel y mucosas hasta las terminaciones nerviosas sensitivas contiguas y es transportado centripetamente más allá de las fibras sensitivas, hasta los ganglios, en donde se establece una infección latente. A pesar de que el VVZ puede alcanzar los ganglios nerviosos sensitivos a través del torrente sanguíneo durante el curso de las viremias primaria o secundaria de la varicela, solamente la ruta neural, puede explicar la coincidencia del patrón anatómico del zóster en edades tardías con la distribución del rash en la varicela. El herpes zóster ocurre más comúnmente en aquellos dermatomas en los cuales el rash de la varicela alcanza su mayor densidad, esto es, presumiblemente, porque las áreas de la piel con un rash más denso durante la varicela transmiten grandes cantidades de virus al ganglio sensitivo correspondiente, por lo tanto, al haber reactivación, el zóster ocurrirá en áreas inervadas por el ganglio con mayor número de células infectadas. (1,2)

A pesar de que el virus latente mantiene su potencial completo de infectividad, la reversión es esporádica e infrecuente, ya que ante cualquier estímulo que provoque una replicación viral, el virus se neutraliza inmediatamente por anticuerpos circulantes o es destruido por respuestas inmunes celulares antes de que pueda infectar otras células y multiplicarse lo suficiente para causar un daño perceptible. La pequeña cantidad de antígenos virales liberados al torrente sanguíneo durante tal reversión, estimula la respuesta inmune del huésped y esto aumenta los niveles de resistencia del mismo (7). Cuando la resistencia del huésped cae por debajo de niveles críticos, la reactivación del virus no puede contenerse y ocurrirá una reversión completa, el virus se multiplica y se disemina dentro del ganglio causando necrosis neuronal y un intenso proceso inflamatorio, el cual se acompaña normalmente por una neuralgia severa; la infección entonces, se disemina a través del nervio sensitivo, causando una intensa neuritis y se libera alrededor de las terminaciones nerviosas de la piel donde produce las lesiones características. La diseminación a lo largo del cordón nervioso posterior hasta las meninges puede provocar una leptomeningitis local, pleocitosis de líquido cefalorraquídeo y mielitis segmentaria. La infección de las neuronas motoras en el cuerno anterior y la inflamación de los nervios anteriores, puede provocar, parálisis local. (8)

Durante la reversión, la diseminación hematogena del virus desde el ganglio afectado, provoca con frecuencia, vesículas aberrantes fuera del dermatoma primario afectado. La respuesta inmune puede neutralizar la multiplicación del virus antes de que se libere a la piel y así prevenir el desarrollo de lesiones cutáneas, dando como resultado, un episodio de dolor radicular sin erupción (Zoster sin Herpes) (9)

Se ha documentado una disminución selectiva de la respuesta inmune celular al VVZ en individuos ancianos, esto puede explicar el aumento en la incidencia y severidad del herpes zóster en este grupo de edad. (7,10,11)

MANIFESTACIONES CLINICAS

Manifestaciones prodrómicas:

El primer sintoma del herpes zóster es por lo general dolor y parestesia del dermatoma involucrado; este generalmente precede a la erupción por varios días y varía desde un prurito superficial, hormigueo o sensación de quemadura hasta un dolor profundo e incapacitante; puede ser constante o intermitente y con frecuencia se acompaña por hiperestesia de la piel afectada, con aparición de dolor con estímulos normalmente inocuos (8). El dolor preeruptivo puede simular pleuresia, infarto miocárdico, úlcera duodenal, colecistitis, cólico biliar o renal, apendicitis, prolapso de disco vertebral, glaucoma, provocando con frecuencia errores diagnósticos. En aproximadamente 5% de los pacientes, la mayoría niños, hay síntomas constitucionales como cefalea, malostar general y fiebre uno a dos días previos a la erupción. (1,2)

Dermatosis:

La localización de la erupción es casi siempre unilateral, sin cruzar la línea media y se limita, por lo general, al área de la piel inervada por un sólo ganglio sensitivo. La topografía de predilección es en primer lugar aquella inervada por los nervios T3 a L2, secundariamente se afecta el área inervada por el nervio trigémino, en particular por su rama oftálmica (1,2), esta topografía se invierte en los pacientes mayores de 60 años, siendo en éstos, la región inervada por la rama oftálmica del nervio trigémino la más afectada y posteriormente aquellas áreas inervadas por los nervios T3 a L2 (12).

Las lesiones consisten en grupos de vesículas agrupadas en racimo sobre una base eritematosa. Comienzan como manchas eritematosas o pápulas, que se tornan en vesículas en las primeras 12-24 hrs y pueden convertirse en pústulas a las 72 hrs, todas las lesiones de contenido líquido comienzan a secarse y a formar costras alrededor del séptimo al décimo día, las costras pueden persistir por dos a tres semanas más. En individuos normales pueden seguir apareciendo lesiones nuevas por uno a cuatro días. El rash es más severo y dura más en personas ancianas y es más corto y menos severo en niños. Todo esto puede acompañarse de linfadenopatía regional.(1,2,4)

En el 10-15% de los casos reportados se involucra la rama oftálmica del nervio trigémino y las lesiones pueden extenderse desde el nivel del ojo hasta el cráneo, sin cruzar la línea media, cuando se afecta la rama vasociliar (30-40% de estos pacientes), puede haber queratitis, escleritis, iridociclitis, parálisis de músculos extraoculares, ptosis y midriasis. (1,2)

La afectación de las segunda y tercera ramas del nervio trigémino y otros nervios craneales es poco común, pero cuando ocurre, puede producir síntomas y lesiones en la boca, oídos, faringe y laringe. El llamado síndrome de Ramsay-Hunt consiste en parálisis facial en combinación con herpes zoster del oído externo o de la membrana timpánica, con o sin tinitus, vértigo o sordera y resulta del involucramiento de los nervios facial y auditivo.(1,2)

COMPLICACIONES

Las complicaciones pueden clasificarse en cutáneas, viscerales y neurológicas.(1)

Complicaciones cutáneas:

- Impétigo secundario
- Cicatrización aberrante
- Zóster gangrenoso
- Diseminación cutánea

Complicaciones viscerales:

- Neumonitis
- Hepatitis
- Esofagitis
- Gastritis
- Pericarditis
- Cistitis
- Artritis

Complicaciones neurológicas:

- Neuralgia postherpética
- Meningoencefalitis
- Mielitis transversa
- Parálisis de nervios periféricos
- Parálisis de nervios craneales
- Pérdida sensorial
- Sordera
- Complicaciones oculares
- Angiitis granulomatosa

La neuralgia postherpética (denominada por la mayoría de los autores como dolor persistente después de la caída de las costras) se considera la complicación más importante por su frecuencia e incapacidad funcional y ocurre en 10-15% de los pacientes, esta cifra aumenta hasta 40% en pacientes mayores de 60 años (12,13). La neuralgia puede ser refractaria al tratamiento, pero puede remitir espontáneamente en 1-6 meses (1,2)

HISTOPATOLOGIA

La lesión característica es una vesícula intraepidérmica debida a degeneración celular, que provoca acantolisis significativa. Se observa degeneración por tumefacción y reticular.

La degeneración por tumefacción causa edema acentuado de las células epidérmicas y con frecuencia en el centro de sus núcleos se ven cuerpos de inclusión eosinofílicos y rodeados por un halo claro. En la dermis hay un infiltrado inflamatorio, cuya densidad depende de la magnitud de la reacción. Puede haber vasculitis leucocitoclástica y hemorragia y pueden demostrarse cuerpos de inclusión en las células del neurilema de los nervios pequeños de la dermis, subyacentes a las vesículas (14)

TRATAMIENTO

Los objetivos principales del tratamiento son:

- 1) Limitar la extensión, duración y severidad de la enfermedad en el dermatoma primario
- 2) Prevenir la diseminación a dermatomas distantes
- 3) Prevenir la neuralgia postherpética

Los primeros dos objetivos se lograrían limitando la replicación y diseminación del virus, con el consiguiente logro del tercer objetivo.

El tratamiento debe incluir terapia tópica a base de soluciones antisépticas y/o secantes, así como pastas secantes. Es indispensable el tratamiento antiviral sistémico para prevenir la diseminación, acortar el evento y sobre todo prevenir complicaciones. Este debe iniciarse dentro de las primeras 72 hrs de iniciada la erupción.(15)

ANTIVIRALES

HISTORIA

La historia de los antivirales se remonta a los años 50s cuando Hamre describió la tiosemicarbazona, un compuesto con actividad potente contra miembros de la familia de los poxvirus y que fue el primer antiviral provado extensamente en los humanos. (16)

A finales de los años 50s y principios de los 60s hubo un interés considerable en desarrollar tratamientos contra el cáncer, tratando de prevenir la rápida diseminación de las células tumorales bloqueando la replicación del DNA, fue así que se desarrollaron los precursores metabólicos de los nucleótidos, los nucleósidos. Uno de estos compuestos fue el análogo de pirimidina, la 5-iodo-2'-deoxiuridina o idoxuridina, que mostró ser un agente eficaz contra los herpes virus al bloquear la síntesis de DNA, sin embargo, su problema más serio fue su falta de selectividad, siendo también citotóxico, resultando en efectos colaterales graves, tales como supresión de médula osea, estomatitis y alopecia.

En los años 70s, la atención se centró en los análogos de purina, siendo el primero de ellos la vidarabina. A mediados de los años 70s Schaeffer comenzó a estudiar los analogos aciclicos de purinas; uno de estos compuestos fue el aciclovir, un analogo de guanina en el cual se ha sustituido el azúcar ciclico de la molécula de gusnosina natural por una cadena lateral lineal (17), Esta molécula fue un inhibidor extremadamente potente de los herpes virus, altamente selectivo y no citotóxico. En 1979 Furman explicó que el aciclovir actuaba de manera específica con la DNA polimerasa viral. Desde su lanzamiento en 1981 el aciclovir se ha usado reiteradamente en infecciones causadas por virus herpes.(16)

ACICLOVIR:

ACTIVIDAD ANTIVIRAL

Esta esencialmente confinada a los herpes virus; tiene particular actividad contra el herpes simple tipo I y II. El VVZ es menos sensible, pero es inhibido por concentraciones altas. In vitro, su actividad es 100 veces superior a la de la vidarabina y es 10 veces más activo que la idoxuridina contra el herpes simple tipo I, pero tiene una actividad similar a la de la vidarabina contra el VVZ.

MECANISMO DE ACCION Y RESISTENCIA

El aciclovir inhibe la replicación mediante la inhibición de la síntesis de DNA, para hacerlo, debe ser primero fosforilado por la timidina quinasa viral. La afinidad del aciclovir por la timidina quinasa codificada por el virus del herpes, es 200 veces mayor que por las enzimas de los mamíferos y la fosforilación del aciclovir por estas últimas se realiza en una proporción despreciable. Después de la síntesis de aciclovir monofosfato (aciclo-GMP) en la células virales infectadas, las enzimas celulares normales catalizan la síntesis secuencial del aciclo-GDP y aciclo-GTP; el aciclo-GTP inhibe la DNA polimerasa viral por competición con desoxiguanosina trifosfato.(17)

ABSORCION, DISTRIBUCION Y EXCRECION

Su absorción en tracto digestivo es lenta. Su volumen de distribución corresponde con el del agua corporal total y en general está bien distribuido; no obstante, las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo y en el humor acuoso son sólo de un tercio a un medio de las plasmáticas. Su vida media es de 2 a 3 horas y su vida media de eliminación es de alrededor de 2.5 hrs en los pacientes con función renal normal y aumenta a 20 hrs en los pacientes anúricos; este valor es de cerca de 4 hrs en los recién nacidos. El aciclovir se elimina como tal en forma predominante mediante filtración glomerular y secreción tubular y sólo el 15% o menos se recupera en la orina como un metabolito inactivo. Puede disminuir la depuración renal de otros medicamentos, como el metotrexate, que son eliminados por secreción tubular activa.(13,17)

Su biodisponibilidad es de sólo 15-30 % cuando se administra por vía oral. Una dosis de 800 mgs produce concentraciones plasmáticas máximas de 1.7 microgramos/ml después de alrededor de 1.5 hrs.

PREPARADOS, VIAS DE ADMINISTRACION Y DOSIS

El aciclovir oral, se presenta en cápsulas de 200, 400 y 800 mgs, en el herpes zóster se administran 800 mgs cada 4 hrs (cinco veces al día) durante 7-10 días.(17,18)

EFFECTOS ADVERSOS

La administración oral ha reportado escasa toxicidad, raras veces hay náuseas, vómitos, diarrea, cefalea y rash.(17,19)

La experiencia clínica ha demostrado, que el inicio rápido de una terapia antiviral efectiva reduce significativamente la morbilidad y las complicaciones potenciales en los pacientes con infecciones por herpes zóster. En la actualidad el aciclovir es el único agente antiviral oral que ha mostrado efectividad clínica en el tratamiento de esta entidad. A pesar de que su eficacia y tolerabilidad, están bien documentadas, se han identificado algunas limitaciones, sobre todo la necesidad de la administración frecuente de altas dosis para mantener concentraciones plasmáticas con actividad terapéutica. Además, no ha sido posible demostrar un beneficio consistente para el tratamiento de la neuralgia postherpética (13,17,18,20,21,22).

Por todo lo anterior se han realizado intensos esfuerzos para crear nuevos análogos de purinas que faciliten sobre todo su administración y por lo tanto su adherencia al tratamiento, algunos de estos análogos derivan del aciclovir, como el penciclovir, con gran actividad contra el herpes simple y el VVZ, sin embargo, con una biodisponibilidad oral extremadamente pobre, por lo que se ha desarrollado una prodroga, el famciclovir, para formulaciones orales de penciclovir. (16)

FAMCICLOVIR

El famciclovir es el éster diacetílico del 6-deoxy penciclovir. El penciclovir se ha conocido por más de una década como una droga con útil actividad antiherpética y con un espectro de acción similar al aciclovir. (13,23)

El famciclovir está disponible en EU para el tratamiento oral del herpes zóster agudo no complicado. Es una droga similar al aciclovir que ha sido el tratamiento de elección para el herpes zóster (24,25).

MECANISMO DE ACCION

El famciclovir es el precursor oral del penciclovir. Como el aciclovir, el penciclovir, es un análogo de guanosina que inhibe la síntesis de DNA del herpes virus, interfiriendo con la acción de la DNA polimerasa viral. Ambos tienen un efecto mínimo en el DNA humano, porque el primer paso para su activación, la conversión a monofosfato catalizada por timidina quinasa se realiza sobre todo a través de la enzima viral. (20,24)

FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA

El famciclovir se absorbe extensa y rápidamente por el tracto gastrointestinal y se convierte por acetilación y oxidación a penciclovir. La biodisponibilidad sistémica del penciclovir a partir del famciclovir es de aproximadamente 80%, comparada con la del aciclovir que llega a ser de 15 a 30%. Los alimentos disminuyen la absorción del famciclovir y el índice de conversión a penciclovir, pero no tiene efecto en la disponibilidad final del penciclovir. Se obtienen concentraciones plasmáticas máximas de penciclovir después de una hora de la dosis oral de famciclovir. La vida media sérica del penciclovir, aproximadamente 2,5 hrs, es similar a la del aciclovir, pero tiene una alta estabilidad y persistencia intracelular, que permiten que su efecto antiviral continúe aún después de que disminuyen sus concentraciones sanguíneas, su vida media intracelular es 10 a 20 veces más larga. Se excreta en la orina sin cambios, por secreción tubular activa y filtración glomerular; aproximadamente 60% de la dosis se recupera como tal en la orina después de 24 hrs. (13,19,20,24,25,26,27,28,29,30)

ACTIVIDAD ANTIVIRAL

El espectro in vitro del penciclovir y por lo tanto del famciclovir es similar al del aciclovir. Ambas drogas tienen buena actividad in vitro contra los virus herpes simple y varicela zóster. Es activo in vitro contra el virus de la hepatitis B. (24,25)

ENSAYOS CLINICOS

Se han realizado varios ensayos clínicos controlados doble ciego multicéntricos en pacientes inmunocompetentes con herpes zóster, con erupciones de 72 hrs o menos, el primero se presentó como un cartel en la reunión de la Academia Americana de Dermatología en San Francisco en julio de 1994 y comparó una semana de tratamiento con 500 mgs de famciclovir 3 veces al día en 138 pacientes, 750 mgs 3 veces al día en 135 pacientes y placebo en 146 pacientes. El tiempo medio total de formación de costras fue de 5 días en los tres casos. No hubo diferencia en los tres grupos en la duración del dolor agudo o la incidencia de neuralgia postherpética, sólo la duración de la neuralgia postherpética fue menor en los dos grupos manejados con el antiviral. (24)

El segundo ensayo clínico controlado comparó dosis de 250, 500 y 750 mgs de famciclovir 3 veces al día con 800 mgs 5 veces al día de aciclovir en 545 pacientes con herpes zóster agudo. El tiempo de formación total de costras y resolución del dolor agudo fue similar con ambas drogas, así como la duración de la neuralgia postherpética. (24)

Otros estudios han corroborado la reducción estadísticamente significativa de todos los parámetros de fase aguda en pacientes tratados con este fármaco. Sin embargo, la eficacia clínica no ha sido significativamente diferente a la observada en los pacientes manejados con aciclovir.(13)

EFFECTOS ADVERSOS

En ensayos clínicos, no ocurrieron efectos adversos más frecuentes con el famciclovir que con placebo. En estudios animales, una dosis 1.5 veces mayor a la de los humanos (500 mg/kg/día) por dos años, incrementó la incidencia de adenocarcinomas mamarios en ratas femeninas y la dosis 1.9 veces mayor que la humana por 10 semanas (600 mg/kg/día) causó cambios testiculares y disminuyó la fertilidad en ratas machos. No se encontró efecto en la espermatogénesis en hombres tratados con famciclovir a dosis de 250 mgs 3 veces al día por 18 semanas. La seguridad de la droga durante el embarazo o lactancia es desconocida. (24)

La cefalea es el efecto adverso más frecuentemente reportado hasta en un 18.5% de los casos. Náusea, diarrea y somnolencia se han reportado en 1.5% de los casos.(25,28,31)

DOSIS

Las dosis recomendadas de famciclovir para el tratamiento del herpes zóster agudo comenzándolo dentro de las 72 hrs después del inicio del rash son de 250, 500 y 750 mgs 3 veces al día por siete días. El intervalo entre las dosis puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal.(24,25,31,32)

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No hay evidencia de interacciones farmacocinéticas significativas entre el famciclovir y otros fármacos. En una revisión realizada por Daniels se reportaron estudios de asociación de famciclovir con cimetidina, teofilina y alopurinol, sin encontrar interacciones farmacocinéticas estadísticamente significativas.(33)

COSTO

El costo del aciclovir a dosis de 800 mgs cinco veces al día por siete días es de 123.98 dolares y el de famciclovir a dosis de 500 mg tres veces al día por siete días es de 129.15 dolares.(23)

El famciclovir puede ofrecer una alternativa de tratamiento, ya que tiene algunas ventajas que combinan buena absorción intestinal, seguridad y no es influenciado significativamente por ingesta de alimentos o insuficiencia hepática, su alta biodisponibilidad permite un horario de dosificación menor al del aciclovir con mejor adherencia al tratamiento, sin embargo, no se han establecido ventajas clínicas.(13,23)

OBJETIVO:

Comparar la eficacia y seguridad del Famciclovir a dosis de 250 mgs, tres veces al día por 7 días con el Aciclovir a dosis de 800 mgs, cinco veces al día por 7 días.

MATERIAL Y METODO

Diseño del estudio

Este fue un estudio:

- prospectivo
- controlado con aciclovir
- doble ciego
- con simulación doble
- con asignación aleatoria

Criterios de inclusión:

- Evidencia clínica de infección por herpes zóster no complicada
- Erupción cutánea localizada unilateralmente en un eritema de base
- Dar el consentimiento informado para participar en el estudio
- En el caso de las mujeres estar utilizando un método anticonceptivo adecuado

Criterios de exclusión:

- Herpes zóster complicado (afección ocular, visceral o diseminada (más de 20 lesiones fuera del dermatoma primario) o presencia de neuropatía motora, encefalitis y complicaciones cerebrovasculares).
- Mujeres embarazadas
- Antecedente de disfunción renal o hepática
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Enfermedades gastrointestinales, hematológicas o inmunológicas
- Pacientes inmunocomprometidos

- Tratamiento antiviral (en las últimas 4 semanas)
- Corticoesteroides u otras drogas en investigación (30 días antes de su ingreso en este estudio)
- Pacientes con hipersensibilidad conocida al aciclovir
- Otras alteraciones dermatológicas que pudieran interferir con la evaluación de las lesiones herpéticas
- Antecedente de alcoholismo o abuso de drogas
- Pacientes cuyas lesiones (pápulas, vesículas) por herpes tuvieran una evolución mayor a 72 hrs o cuyo exantema estuviera iniciando ya la etapa de costra

Medicamentos del estudio

Famciclovir se administró en tabletas de 250 mgs 3 veces al día y aciclovir en cápsulas de 400 mgs (dos cápsulas) 5 veces al día, ambos medicamentos por un periodo de 7 días.

Procedimientos

Al ingreso se recolectó la siguiente información: datos demográficos incluyendo edad, sexo, peso, talla y raza; los antecedentes de la infección por herpes, las condiciones de las lesiones así como su localización. A las pacientes con potencial reproductivo se les realizó prueba de embarazo.

Los pacientes se asignaron en forma aleatoria, en forma doble ciego, con simulación doble para recibir famciclovir o aciclovir por un periodo de 7 días.

Los exámenes de laboratorio para evaluar la seguridad se realizaron al inicio y al final de periodo de tratamiento activo. No se realizó ningún seguimiento posterior a menos que existiera alguna anomalía en estas pruebas.

La adherencia al tratamiento se midió contando diariamente las cápsulas y tabletas que tomaba el paciente diariamente, el conteo se realizó también al final del periodo de 7 días.

Exámenes de laboratorio

Se realizaron al inicio y al final del periodo de tratamiento activo e incluyeron hemoglobina, hematocrito, cuenta plaquetaria y de leucocitos (incluyendo diferencial, fosfatasa alcalina, TGO, TGP, proteínas totales, DHL, albumina, bilirrubina total, creatinina, glucosa, calcio, sodio y potasio. Se realizó también exámen general de orina.

Esquema de visitas

Los pacientes fueron vistos diariamente durante la primera semana del estudio, cada tercer día la segunda semana y posteriormente cada semana por dos semanas más.

En cada visita se realizaba una evaluación de la severidad del dolor (sin dolor, leve, moderado, severo) tanto al momento de la visita como en relación a la visita previa, la ingestión de medicamentos analgésicos y la evolución de las lesiones herpéticas. Se determinó el área del dermatoma primario afectado (cm²), el número de pápulas, vesículas, úlceras y costras conforme a una escala categórica (desde sin lesión, hasta > 50 lesiones).

Análisis estadístico

La homogeneidad de los grupos se corroboró mediante el análisis de las características basales como edad, peso y talla, las diferencias de estas variables se verificaron mediante la prueba de t de Student. Así mismo mediante la prueba de Chi² se analizaron las diferencias en el género.

El punto final primario de la evaluación de eficacia fue el tiempo requerido para que todas las lesiones de herpes zóster estuvieran en etapa de costra, los puntos de eficacia secundarios incluyeron: el tiempo requerido para que desaparecieran las vesículas, las úlceras y las costras, estos puntos de eficacia se evaluaron utilizando la prueba Kaplan-Meier a un nivel de significancia de 5%. Se evaluó también el desarrollo de lesiones en dermatomas no afectados o diseminación de la infección, así como, la formación de nuevas vesículas y el uso de analgésicos (proporción de pacientes que utilizaron analgésicos), en estos se aplicaron pruebas de Chi². Las pruebas de laboratorio se analizaron conforme a normalidad de la curva de distribución, aplicándose la prueba de t de Student para grupos independientes. En el caso de variables categóricas, el análisis se realizó mediante la prueba de Chi² o en caso requerido, la prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 52 pacientes que reunieron todos los criterios de inclusión y exclusión, 26 en el grupo de famciclovir y 26 en el grupo de aciclovir. Todos los pacientes se incluyeron tanto en el análisis de eficacia como en el de seguridad.

PERFIL DEMOGRAFICO

Las características demográficas analizadas fueron: peso, talla y edad. Las curvas de distribución (curtosis, sesgo, etc.) en todas estas variables, mostraron normalidad. Se analizaron las diferencias de las varianzas mediante la prueba de Levene; en ninguna de las variables se encontró significancia. El análisis de estas características basales se realizó utilizando la prueba t de Student, no encontrándose diferencias significativas intergrupales, aún en la variable edad que mostró un promedio de 56 años en el grupo de famciclovir y de 46 años en el grupo de aciclovir, lo que confirmó la homogeneidad de los grupos.

Estos mismos resultados, sin diferencias significativas, se encontraron para el género en cuanto a la proporción de pacientes masculinos y femeninos, el cual se evaluó mediante la prueba de Chi².

Tabla 1. Promedio \pm desviación estándar, incluyendo las principales características de la curva de distribución para peso.

Peso	Famciclovir	Aciclovir
N	25	23
Promedio	65.20	65.82
D.E.	10.95	12.01
Curtosis	-0.614	-0.173
Sesgo	0.599	0.851

Tabla 2. Promedio \pm desviación estándar, incluyendo las principales características de la curva de distribución para talla.

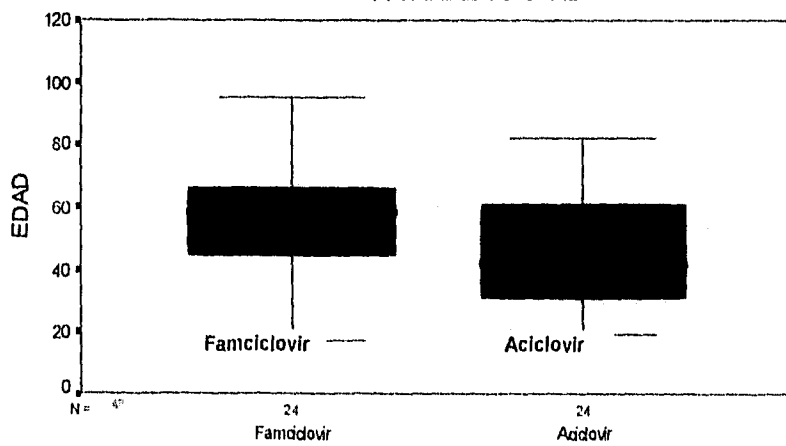
Talla	Famciclovir	Aciclovir
N	26	24
Promedio	159.57	160.75
D.E.	9.95	9.11
Curtosis	1.425	-0.514
Sesgo	0.710	0.065

Tabla 3. Promedio \pm desviación estándar, incluyendo las principales características de la curva de distribución para edad.

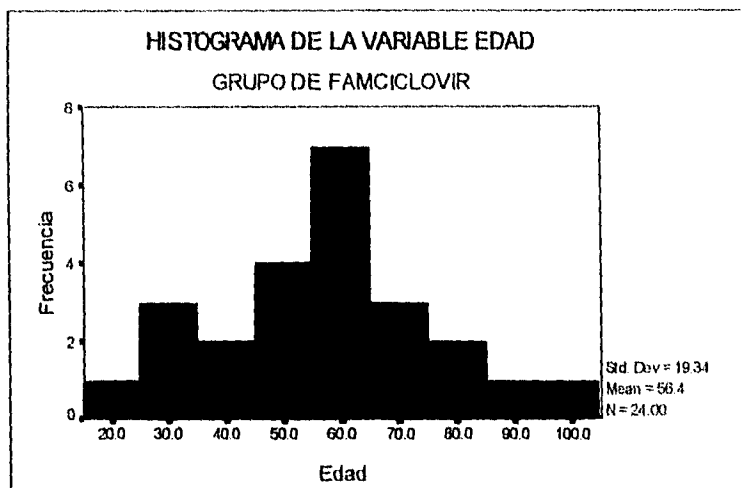
Edad	Famciclovir	Aciclovir
N	24	24
Promedio	56.38	46.24
D.E.	19.34	18.98
Curtosis	-0.229	-1.074
Sesgo	-0.025	0.397

GRAFICA 1

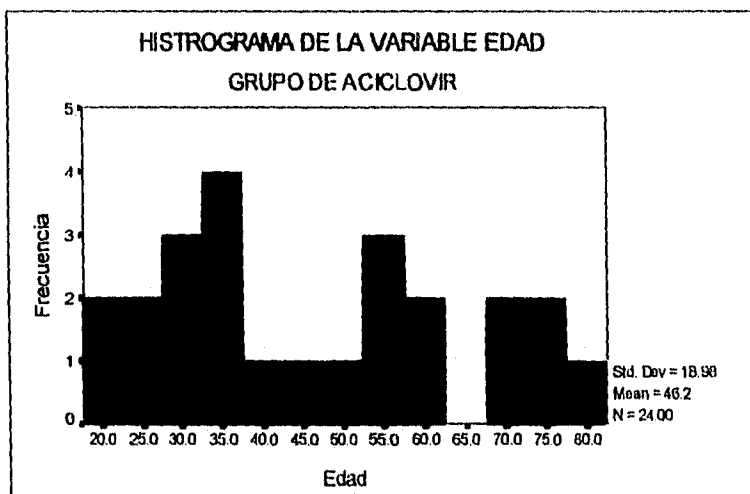
**DIAGRAMA DE CAJA
PARA LA VARIABLE EDAD**



GRAFICA 2



GRAFICA 3



La prueba de embarazo se efectuó en 5 pacientes (2 en el grupo de famciclovir y 3 en el grupo de aciclovir). En todas ellas el resultado fue negativo. Las razones para no efectuar la prueba en las otras pacientes femeninas se enlistan a continuación

Tabla 4. Causas por las que no se efectuó la prueba de embarazo

Razones	Famciclovir (N)	Aciclovir (N)
Menopausia	6	5
Histerectomía	1	0
Utilización de método anticonceptivo		1
No se específico	2	3
Total	9	9

PRETRATAMIENTO

Como se aprecia en las siguientes Tablas la duración del exantema fue similar para ambos grupos, lo que se corroboró mediante la prueba de Mann-Whitney. Sin embargo, en la duración de los pródromos si se encontró una diferencia significativa, la que apoya que en el grupo de aciclovir un mayor porcentaje de pacientes o no presentó pródromos o los presentó más tempranamente que los pacientes en el grupo de famciclovir. El número de sujetos en cada categoría mantuvo similitud en ambos grupos (comprobandose mediante la prueba de χ^2) tanto en la variable pródromos como en la de exantema. Se puede apreciar que los dermatomas que se afectan con mayor frecuencia son los lumbares y los torácicos bajos, esta distribución es similar en ambos grupos de tratamiento. Se presentó afección de dermatomas diferentes al primario, aunque con baja frecuencia y con la misma tendencia que en los dermatomas primarios.

Tabla 5. Duración del exantema por categorías y por grupo de tratamiento.

Duración del exantema (hrs)	Famciclovir		Aciclovir	
	n	(%)	n	(%)
<12	0	(0.0)	0	(0.0)
12-23	0	(0.0)	2	(8.0)
24-47	4	(15.4)	5	(20.0)
48-72	22	(84.6)	18	(72.0)

Tabla 6. Duración de los pródromos por categoría y por grupo de tratamiento.

Duración pródromos (hrs)	Famciclovir		Aciclovir	
	n	(%)	n	(%)
Sin pródromos	0	(0.0)	2	(8.0)
< 24	1	(7.7)	2	(8.0)
24-47	2	(7.7)	4	(16.0)
48-96	21	(80.8)	17	(68.0)
> 96	2	(7.7)	0	(0.0)

Tabla 7. Prueba de Mann-Whitney para la evaluación de las diferencias tanto en la duración del exantema como de los pródromos

Variable	Valor de U	Probabilidad
Duración del exantema	280.0	0.2361
Duración de los pródromos	238.5	0.0330*

* Diferencia significativa $p < 0.05$

En ambos grupos los dermatomas más afectados fueron los innervados por los nervios torácicos, siendo el principal T4 con 4 pacientes afectados en el grupo de famciclovir y 3 en el de aciclovir, en segundo lugar T10, L1 y L2, con 5 pacientes cada uno, los dermatomas menos afectados fueron los cervicales y no hubo afección sacra.

No existieron diferencias con respecto a la localización de las áreas afectadas, lo que se corroboró mediante la prueba de χ^2 .

Tabla 8. Número de pacientes por región afectada y por grupo

Región	Famciclovir		Aciclovir	
	n	(%)	n	(%)
Derecha	15	(57.7)	13	(50.0)
Izquierda	11	(42.3)	13	(50.0)
Ambas				
Anterior	4	(15.4)	2	(7.7)
Posterior	2	(7.7)	1	(11.5)
Ambas	20	(76.9)	21	(80.8)

Se registraron en el basal los siguientes eventos adversos, básicamente relacionados con enfermedades concomitantes y trastornos de laboratorio, ninguno de los cuales impidió la inclusión de los pacientes al estudio. Estas alteraciones se presentaron en 7 pacientes del grupo de famciclovir y en 6 pacientes del grupo de aciclovir.

Tabla 15. Eventos adversos al basal

Evento Adverso	Famciclovir	Aciclovir
Anorexia	1	0
Náuseas	2	0
Fiebre	1	1
Hemoglobinuria	2	0
Hiperuricemia	2	0
Hiponatremia	0	1
Cefalea	0	1
Eosinofilia	0	2
Aumento CPK	0	1
Aumento bilirrubina	0	1

TRATAMIENTO

La población en estudio para el análisis de eficacia se definió como una población de intención de tratamiento que se caracterizó por cumplir con los siguientes criterios:

- a) pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión,
- b) cada paciente que el investigador consideró que recibió por lo menos el 80% del tratamiento del medicamento asignado, esta adherencia se midió contando diariamente el número de tabletas y cápsulas ingeridas por el paciente.

Los 52 pacientes cumplieron los criterios arriba mencionados (las características demoscópicas de estos pacientes se muestran en la sección de Demografía). Tres pacientes se eliminaron por no adherirse al tratamiento en forma adecuada.

El análisis de todos los puntos finales, tanto primario como secundarios, se realizó mediante la aplicación de la prueba de regresión de Cox para riesgos proporcionales y la prueba de supervivencia para elementos censurados de Kaplan Meier. En el caso del punto final primario, se consideró como punto de corte el tiempo transcurrido hasta que todas las lesiones fueron costras, teniendo como condicionante que las pápulas o vesículas hubieran desaparecido, esto es, el primer día que el investigador reportó que todas las lesiones estaban en etapa de costra.

En el caso de los puntos finales secundarios, se consideró como punto de corte el tiempo transcurrido hasta la desaparición de las vesículas y las pápulas, esto significa, el primer día en que el investigador reportó que no existía lesión alguna de tipo pápula o vesícula. No se realizó el análisis del tiempo transcurrido hasta la desaparición de todas las costras.

Para propósitos del análisis de supervivencia aquellos pacientes que al final del estudio persistían con pápulas o vesículas fueron clasificados como casos censurados y excluidos del análisis de punto final primario; 6 casos se consideraron censurados, ya que no cumplieron con la definición de 100% de costras.

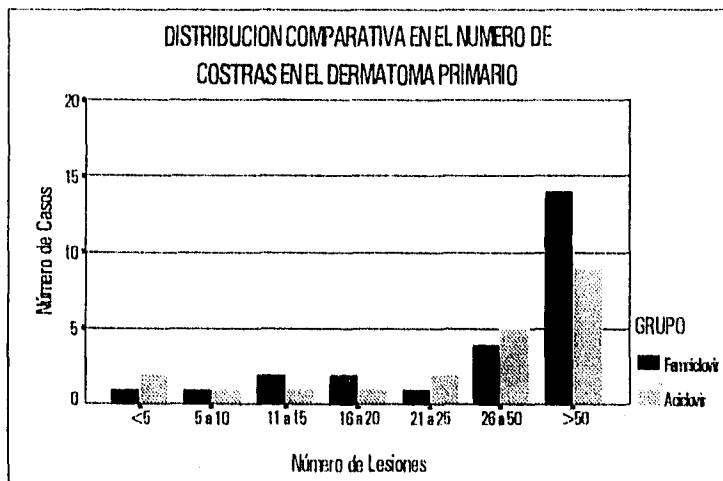
Punto Final Primario: Tiempo transcurrido hasta que todas las lesiones se encuentren en etapa de costra.

Definición de todas las lesiones en etapa de costra: Las lesiones dérmicas se encuentran en etapa de costra cuando todas las pápulas y vesículas en la región del dermatoma afectado han desaparecido y en su lugar han aparecido las costras. Las úlceras pueden aparecer después de que todas las lesiones se encuentren en etapa de costra y por lo regular se deben al rascado de las lesiones.

Tabla 10. Prueba de Mann-Whitney para la comparación de promedios de los días transcurridos hasta la aparición de 100% de costras.

Medicamento	Promedio de Calificación	Valor de U	Valor de Z	probabilidad en dos direcciones
FAMCICLOVIR	29.52	259.5	-1.4442	.1487
ACICLOVIR	23.48			

Figura 1.

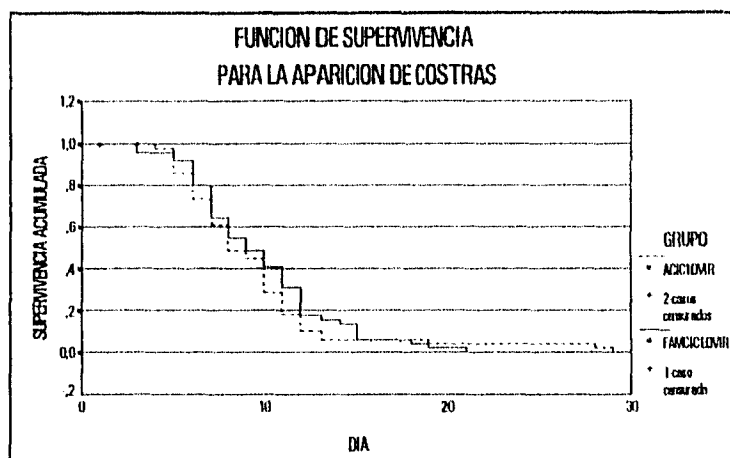


La Figura 1 muestra la distribución para cada grupo, del número de costras encontradas al momento que se presentó el punto final primario, es decir, la permanencia exclusiva de costras en el dermatoma afectado. Nótese que famciclovir tuvo una mayor frecuencia de casos que presentan más de 50 lesiones. Sin embargo, cuando se sometieron los datos a la prueba de Mann-Whitney, no se demostró que la diferencia en el número de casos con categorías del número de costras entre los dos grupos fuera significativa.

Tabla 11. Prueba de Mann-Whitney para probar la diferencia en el número de lesiones de costras entre Famciclovir y Aciclovir

Medicamento	Promedio de Calificación	Valor de U	Valor de Z	Probabilidad en dos direcciones
FAMCICLOVIR	24.78	230.5	- .758	.4484
ACICLOVIR	21.98			

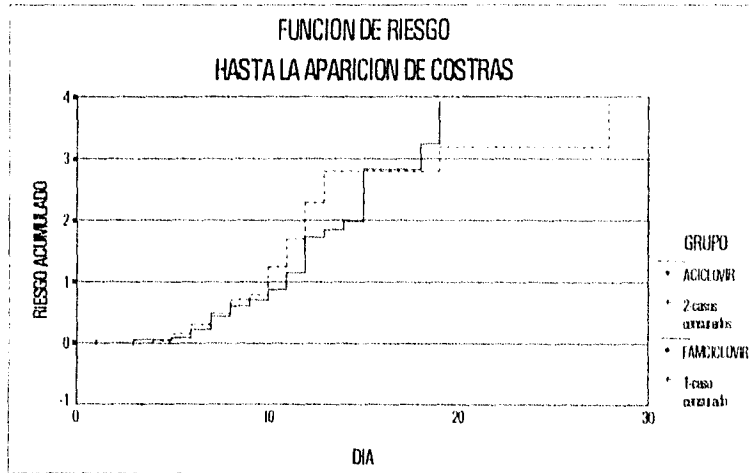
Figura 2.



La estimación de la función de tiempo para los dos grupos hasta la aparición de costras exclusivamente, mostró que el tiempo transcurrido hasta la aparición de las costras fue menor en el grupo de famciclovir que en el de aciclovir; no obstante que la graficación de días transcurridos fue más corta para famciclovir, esto no fue significativamente diferente cuando se sometió a la prueba de log rank.

Debe señalarse que en algunos pacientes no se siguió el esquema inicial de evaluaciones. Así algunos pacientes durante la segunda semana no se vieron cada tercer día, sino que se presentaron retrasos entre 1 a 5 días y en algunos casos después de la primera semana (durante la cual el paciente se evaluaba diariamente) al paciente se le veía hasta una semana después. No se siguió entonces un calendario idéntico en todos los casos.

Figura 3.



La Figura 3. muestra la gráfica de riesgos acumulados para cada uno de los grupos de tratamiento, sin embargo, al no mantenerse el paralelismo de las líneas, la prueba de riesgo proporcionales de Cox, para covariables con influencia en el tratamiento, no puede aplicarse.

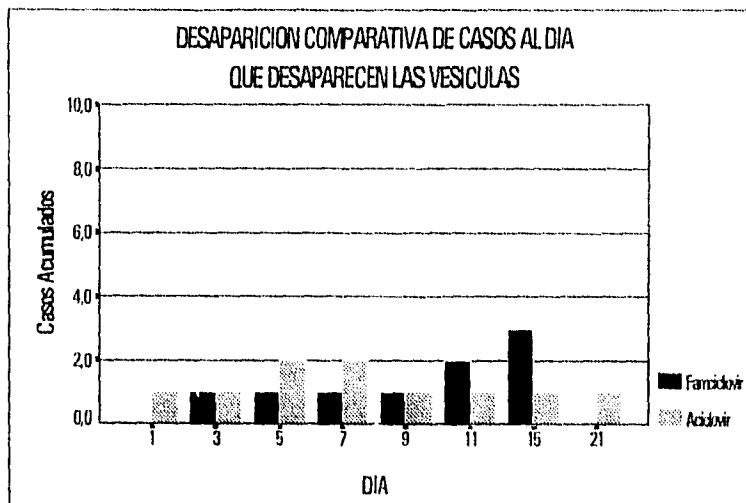
Puntos Finales Secundarios:

Los principales puntos finales secundarios del estudio fueron los siguientes:

- a).- Tiempo transcurrido hasta la desaparición de vesículas y pápulas.
- b).- Tiempo transcurrido hasta la reducción del área afectada en un 50%.

La diferencia en los días transcurridos hasta la desaparición de las vesículas tampoco tiene significancia estadística.

Figura 4.



La Figura 4 muestra la distribución de casos con respecto a los días en que desaparecen las vesículas. La diferencia entre ambos grupos radica en que en los casos de famciclovir las vesículas desaparecieron antes que en los casos de aciclovir (Ver Figura 5). En la comparación de los promedios de días transcurridos hasta la desaparición de las vesículas el tiempo correspondiente a aciclovir fue ligeramente mayor. Cuando esta diferencia se sometió a prueba mediante el método de Mann Whitney, no se observó diferencia significativa.

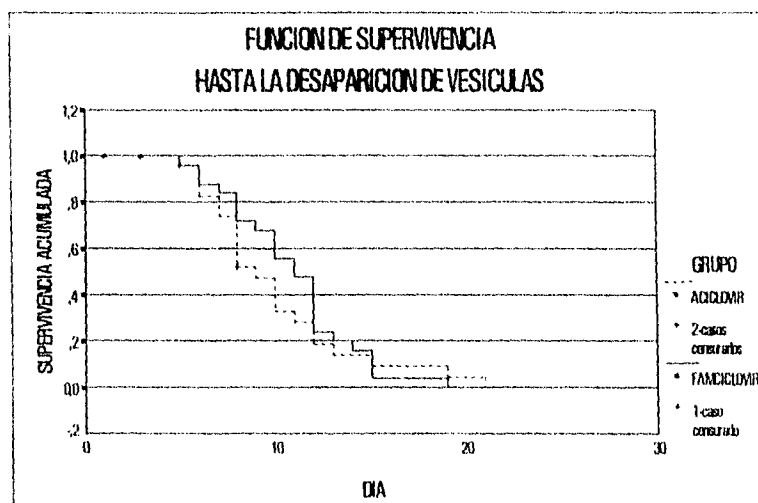
Tabla 12. Comparación de los días promedio en cada grupo hasta la desaparición de las vesículas

Grupo	promedio en días	error standard	intervalo de confianza al 95%
Famciclovir	11	1	10 - 12
Aciclovir	10	1	10 - 12

Tabla 13. Prueba de Mann Whitney para la comparación de promedios de los días transcurridos hasta la desaparición de las vesículas.

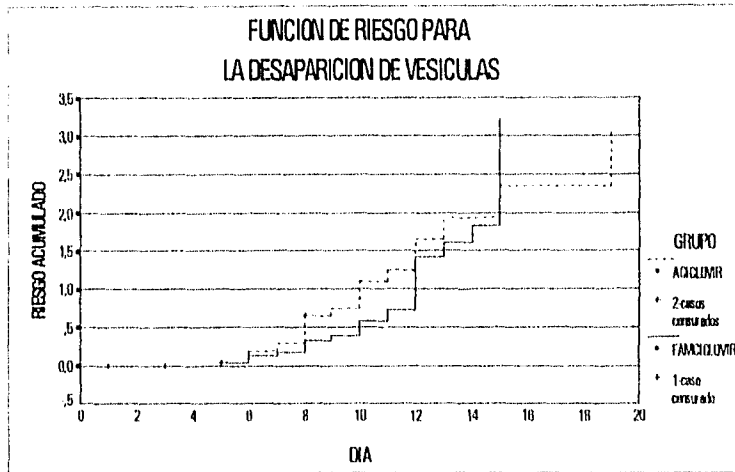
Promedio de calificación	Valor de U	Valor de Z	probabilidad en dos direcciones
FAMCICLOVIR 30.15	243.0	-1.7493	.0802
ACICLOVIR 22.85			

Figura 5



Las curvas de supervivencia hasta la desaparición de las vesículas para dos grupos, mostraron una diferencia visual a favor del grupo de famciclovir, sin embargo, la Prueba de Log Rank específica para estos datos, no mostró diferencia significativa entre los dos grupos (Véase Figura 5) Nuevamente la función de riesgos proporcionales de Cox, no es aplicable por la intersección de las curvas en varios puntos. (Véase Figura 6).

Figura 6.



Tiempo hasta la desaparición de las pápulas.

La desaparición de pápulas fue más rápida que la de vesículas para cada uno de los grupos. La Figura 7 muestra cómo en el grupo de famciclovir las pápulas habían desaparecido para el día 4, mientras que en el grupo de aciclovir se prolongaron hasta el día 13.

La diferencia entre los dos grupos respecto al número de días hasta la desaparición de las pápulas fue favorablemente significativa para famciclovir ($p = 0.008$) de acuerdo con la prueba de Log Rank.

Figura 7

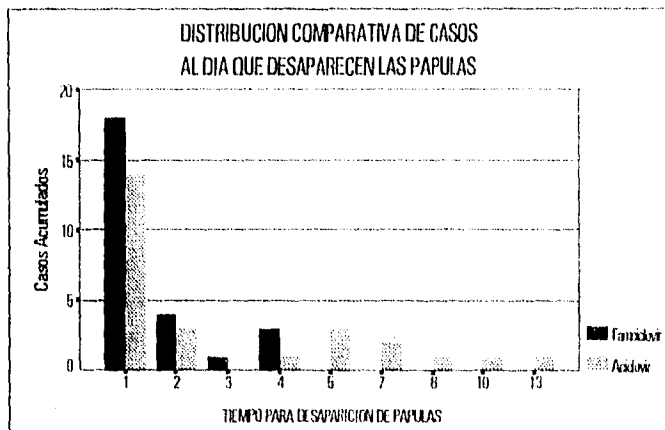


Figura 8

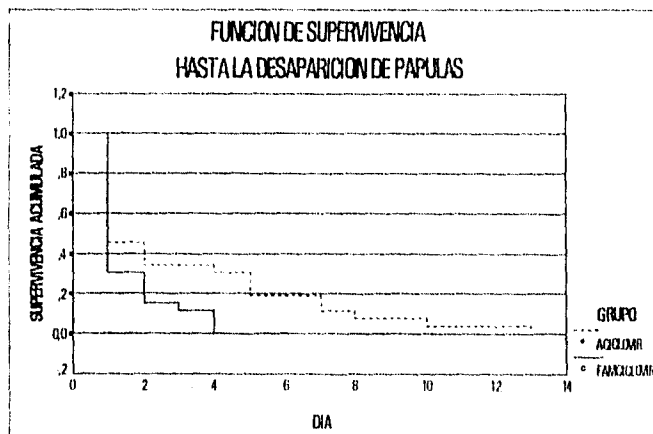
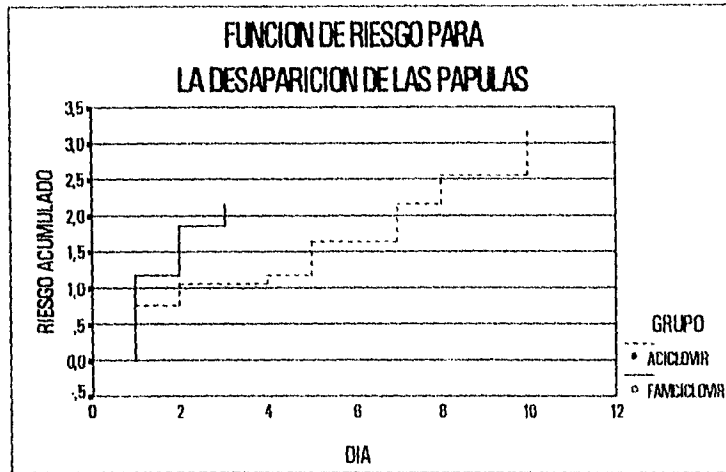


Figura 9



Tiempo transcurrido hasta tener una reducción del 50% del área afectada.

Veinticuatro pacientes del grupo de famciclovir y 20 pacientes del grupo de aciclovir tuvieron una reducción de 50% o más en el área de la lesión, a lo largo del estudio. El promedio de días requeridos para llegar a una reducción del 50% o más, del área de la lesión, fue menor en el grupo de aciclovir, aunque no tuvo significancia estadística.

Tabla 14.- Promedio de días transcurridos hasta llegar al 50% o más de la lesión.

medicamento	promedio	desv. std	valor de t	probabilidad
FAMCICLOVIR	15.54	6.36	1.765	0.085
ACICLOVIR	12.25	5.90		

PRUEBAS DE LABORATORIO

El análisis de las pruebas de laboratorio se realizó tomando en cuenta si existía o no homogeneidad de las varianzas para lo cual se aplicó la prueba de Levene. La evaluación de las diferencias pre y postratamiento se efectuó mediante la prueba de t de Student. En el caso de que la prueba de Levene mostrase diferencias significativas en las varianzas, la prueba de t se aplicó considerando estas varianzas como independientes (como fue el caso de eritrocitos, leucocitos, potasio, glucosa, proteína total, eosinófilos, basófilos y gamaglutamil)

Solo se encontraron diferencias significativas entre las pruebas de laboratorio en los valores de los eosinófilos (durante la evaluación pretratamiento) y en el sodio (durante el periodo postratamiento). Sin embargo, ninguna de estas diferencias tiene aparentemente impacto clínico. El resto de las pruebas mostraron medias similares

Todos los resultados de laboratorio postratamiento en ambos grupos fueron normales a excepción de una leve hiponatremia, más notaria en el grupo de aciclovir pero sin diferencias significativas entre ambos grupos tanto por la prueba de Levene como por la de t de student. Hubo en el grupo de aciclovir un paciente con aumento de CPK y bilirubinas totales (110 mU/ml y 1.1 mg/ml respectivamente), un paciente más con hematuria de ++, y uno con eosinofilia de 5%, cada uno con una frecuencia de 3.8%. En el grupo de famciclovir hubo un paciente con hemoglobinuria + y otro con hiperuricemia de 40 meq/l, ambos también con una frecuencia de 3.8% cada uno. Ninguno de estos cambios se adjudicó al tratamiento.

PERFIL DE SEGURIDAD.

Se reportaron eventos adversos en 3 pacientes del grupo de famciclovir y en 8 pacientes del grupo con aciclovir. Los eventos adversos reportados fueron:

Evento	Famciclovir	Aciclovir
** Anorexia	1 (3.8%)	
Aumento CPK		1 (3.8%)
Aumento Bilimubinas		1 (3.8%)
* Cefalea		1 (3.8%)
Depresión	1 (3.8%)	
** Eosinofilia		1 (3.8%)
Exantema		1 (3.8%)
Hemoglobinuria	1 (3.8%)	
Hematuria		1 (3.8%)
Hematoma		1 (3.8%)
Hiperuricemia	1 (3.8%)	
Hiponatremia		1 (3.8%)
\$** Insomnio	1 (3.8%)	
Meteorismo		1 (3.8%)
Somnolencia		1 (3.8%)

* No relacionado al medicamento
** Severo
\$ Ameritó tratamiento

Teniendo el grupo con famciclovir una frecuencia total de eventos adversos del 11.5% y el grupo de aciclovir de 30.7%

DISCUSION

El analisis estadístico reveló que no hubo diferencias estadísticamente significativas en el perfil demográfico de ambos grupos, incluyendo: peso, talla, edad y género (Tablas 1,2,3).El grupo de edad más afectado en los dos grupos fue entre la 4ta y 6ta décadas de la vida (Gráficas 1,2,3).

Se observó que la mayor parte de los pacientes (72-84%) acudieron a su primera consulta entro las 48 y 72 hrs de iniciado el exantema (tabla 5), en ambos grupos la duración del dolor prodromico fue de 48 a 96 hrs (Tabla 6), no habiendose encontrado diferencia significativa entre los grupos. Los dermatomas más afectados fueron aquellos inervados por los nervios torácicos, particularmente T4, T10 y T2. Respecto a las regiones afectadas (izquierda, derecha, anterior o posterior), no hubo predominancia, ni diferencia significativa entre ambos grupos (Tabla 8).

El famciclovir mostró tener la misma eficacia que el aciclovir: Utilizando la prueba de Kaplan-Meier a nivel de significancia del 5% se encontró un promedio de tiempo transcurrido hasta la costrificación total de las lesiones de 29.52 días para el grupo de famciclovir y de 23.48 días para el de aciclovir, valores que no dan una diferencia estadísticamente significativa con una probabilidad de 0.1487 (Tabla 10).

El tiempo transcurrido para la desaparición total de las lesiones (vesículas y pápulas) (Figuras 3-9), tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos, también por la prueba de Kaplan-Meier se observó que el promedio de días para la desaparición de las vesículas fue de 11 días en el grupo de famciclovir y 10 días para el grupo de aciclovir y para la desaparición total de las pápulas fue de 23.4 días para el grupo de famciclovir y de 29.6 días para el de aciclovir.

Veinticuatro pacientes del grupo de famciclovir y 20 del grupo de aciclovir tuvieron una reducción de 50% o más en el área de la lesión, a lo largo del estudio. El promedio de días requeridos para llegar a una reducción del 50% o más del área de lesión, fue menor en el grupo de aciclovir, con un promedio de 12.254 días, comparado con 15.54 días del grupo de famciclovir, sin embargo, estos datos no tuvieron significancia estadística.($p=0.086$) (Tabla 14).

La tolerancia a ambos fármacos fue satisfactoria, sin embargo debe destacarse que la frecuencia de efectos adversos fue de 11.5% en el grupo de famciclovir y de 30.7% en el grupo de aciclovir sin haber diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Ningún efecto adverso se reportó con mayor frecuencia, teniendo todos una prevalencia de 3.8% independientemente del grupo, todos fueron leves, excepto la anorexia, eosinofilia e insomnio.

CONCLUSIONES

- 1.- El famciclovir a dosis de 250 mg 5 veces al día es un fármaco eficaz en el tratamiento de pacientes con infección por herpes zóster no complicado en cuanto al tiempo transcurrido para la formación total de costras y la desaparición de pápulas y vesículas, con un perfil muy similar al del aciclovir.**

- 2.- El famciclovir sobre el aciclovir tiene las ventajas de requerir una dosis menor y un menor esquema de dosificación, ya que sólo requiere 3 dosis al día de 250 mgs.**

- 3.- El famciclovir y el aciclovir son fármacos seguros, con una muy baja frecuencia de efectos adversos tanto clínicos como de laboratorio.**

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Oxman M, Rhodan A. Varicella and Herpes Zoster. En Fitzpatrick T. Dermatology in General Medicine, tomo II, cap 204. Edit Mc Graw Hill, 1993: 2543-67.
- 2.- Hight AS, Kurtz J. Varicella and Zoster. En Champion RH, Burton JL, Ebling FJ. Textbook of Dermatology, tomo II, cap 22. Blackwell Scientific Publications, 1992: 885-91.
- 3.- Gardo JE.: Chickenpox: An epidemiological review. Am J Med Sci 1962; 244: 302-5
- 4.- Burgoon CF.: The natural history of herpes zoster. JAMA 1957; 164:256-9
- 5.- Brunell PA.: Varicella in pregnancy, the fetus and the newborn: Problems in management. J Infect Dis 1992; 166 (suppl): 542-9
- 6.- Davidson AJ.: Varicella zoster virus. J Gen Virol 1991; 72: 47-51
- 7.- Arvin AM.: Cell mediated immunity to varicella zoster virus. J Infect Dis 1992; 166: 535-6
- 8.- Bennet G.: Hypotheses on the pathogenesis of herpes zoster associated pain. Ann Neurol 1994; 35 (suppl): 538-40
- 9.- Easton HG.: Zoster sine herpete causing trigeminal neuralgia. Lancet 1970; 2: 1065
- 10.- Miller AE.: Selective decline in cellular immune response to varicella-zoster in elderly. Neurology 1986; 30: 582
- 11.- Burke BL.: Immune response to varicella-zoster in aged. Arch Intern Med 1982; 142: 291-4
- 12.- Rag PP. Neuralgia Postherpética. En Tratamiento Práctico del Dolor. Mosby Year Book, 1994: 511-37
- 13.- Carrington D.: Prospects for improved efficacy with antiviral prodrugs. Int Antiviral News 1994; 2: 50-53
- 14.- Lever W, Schumburg-Lever G. Enfermedades Virales. En Histopatología de la piel. Interamericana 1991: 387

ESTA TESIS NO HAYE
EN LA BIBLIOTECA

- 15.- Sneeck R, Andrei G, De Clercq E.: Chemotherapy of varicella zoster virus infections. *Int J Antimicrob Agents* 1994; 4: 211-226
- 16.- Darby G.: A history of antiherpes research. *Antiviral Chem Chemother* 1994; 5: 3-9
- 17.- Gordon R. Agentes antivirales. En Goodman A y cols: *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Panamericana 1991: 1146-8
- 18.- McKendrick MW, McGill J, Wood MJ.: Lack of effect of acyclovir on postherpetic neuralgia. *BMJ* 1989; 6671: 431
- 19.- Saltzman R, Jurewicz R, Boon R.: Safety of famciclovir in patients with herpes zoster and genital herpes. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 2454-7
- 20.- Delescluse J.: Famciclovir in the treatment of herpes zoster infections. *Proc 3rd congress of the european academy of dermatology and venereology, Copenhagen, 1993*: 8-9
- 21.- Huff JC.: Oral acyclovir therapy of acute herpes zoster: a multi-centre study. *Research and Clinical Forums* 1987; 9: 37-43
- 22.- Morton P, Thompson AN.: Oral Acyclovir in the treatment of herpes zoster in general practice. *The New Zealand Med J* 1989; 102: 93-5
- 23.- Bacon TH, Schinazi RF.: An overview of the further evaluation of penciclovir against herpes simplex virus and varicella zoster virus in cell culture highlighting contrast with acyclovir. *Antiviral Chem Chemother* 1993; 4 (suppl 1): 25-36
- 24.- Anon.: Famciclovir for herpes zoster. *Med Lett Drugs Ther* 1994; 36: 97-8
- 25.- Filer CW y cols.: Metabolic and pharmacokinetic studies following oral administration of 14c-famciclovir to healthy subjects. *Xenobiotica* 1994; 24: 357-68
- 26.- Fowles SE y cols.: Pharmacokinetics of penciclovir in healthy elderly subjects following a single oral administration of 750 mg famciclovir. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34: 450
- 27.- Bacon T.: Famciclovir: Potency, predictability and persistence. *Proc 3rd congress of the european academy of dermatology and venereology 1993, Copenhagen*: 6-7

28.- Pue MA, Benet LZ.: Pharmacokinetics of famciclovir in man. *Antiviral Chem Chemother* 1993; 4: 47-55

29.- Pratt SK y cols.: The pharmacokinetics of penciclovir following oral administration of 500 mg famciclovir to patients with uncomplicated herpes zoster infection. *Proc 3rd congress of the european academy of dermatology and venereology 1993, Copenhagen*: 18-9

30.- Hodge RA, Perkins R.: Mode of action of 9-(4-Hydroxy-3-Hydroxy methylbut-1-yl)Guanine (BRL 39123) against herpes simplex virus in MRC-5 cells. *Antimicrob Agent Chemother* 1989; 33: 223-7

31.- Anon.: Famciclovir approved for herpes zoster. *Am Fam Phys* 1994; 50: 1140

32.- Pao SK y cols.: Linear pharmacokinetics of penciclovir following administration of single oral doses of famciclovir 125, 250, 500 and 750 mg to healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33: 119-27

33.- Daniels S, Schentag JJ.: Drug Interaction studies and safety of famciclovir in healthy volunteers: a review. *Antiviral Chem Chemother* 1993; 4 (suppl 1): 57-64