

11212
31



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

ESTUDIO DOBLE CIEGO, CON SIMULACION DOBLE, CON
ASIGNACION AL AZAR CONTROLADO CON ACICLOVIR,
EN GRUPOS PARALELOS, PARA COMPARAR LA EFICACIA
Y SEGURIDAD DE FAMCICLOVIR Y ACICLOVIR EN EL
TRATAMIENTO DE PACIENTES CON HERPES ZOSTER
NO COMPLICADO

T E S I S

Que para obtener el Titulo de Posgrado de
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

PRESENTA:

DR. JULIO GREENE *Miranda*



México, D. F.

1997

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.

**TESIS DE LA ESPECIALIDAD
DE
DERMATOLOGÍA**

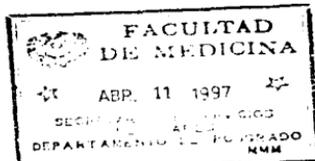


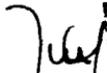
Dr. Julio Greene

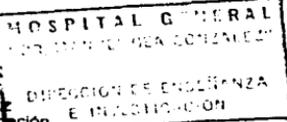
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

AUTORIZACIONES

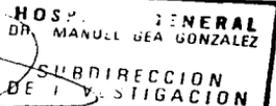

DR. LUCIANO DOMÍNGUEZ SOTO
Jefe del Servicio de Dermatología
Profesor Titular del curso de especialización en Dermatología.




DR. CARLOS A. RIVERO LÓPEZ
Director de Enseñanza e Investigación.




DRA. DOLORES SAAVEDRA ONTIVEROS
Subdirectora de Investigación.



COLABORADOR

Dr. Roberto Cortés Franco
Investigador responsable
Médico adscrito al Servicio de Dermatología
Asesor de Tesis.

AGRADECIMIENTOS

AL DR. LUCIANO DOMÍNGUEZ SOTO
Jefe del Servicio de Dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

... Médico ejemplar que con gran visión ha sentado las bases de la Dermatología actual en México. Su perseverancia y disciplina académicas dejan un sello indeleble en todos aquellos que formamos parte de su escuela.

Jamás busca retribución alguna al respecto... sólo el orgullo de formar jóvenes que dan la importancia que la Dermatología merece en la Medicina actual.

AL DR. ROBERTO CORTÉS FRANCO

... Médico completo y talentoso que es un ejemplo integral de la práctica dermatológica guiada por principios científicos.

A LOS PACIENTES DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

... no sólo son el mejor libro de enseñanza, sino un tesoro de nobleza y apoyo constante a sus médicos tratantes. Su generosidad es ilimitada.

DEDICATORIAS

A MIS PADRES

... Por dejar en mí la semilla del estudio y superación; su apoyo es siempre incondicional.

A MI ESPOSA CARLA Y MI HIJA NAOMI

... Su amor, admiración, apoyo y orientación cuando he cometido errores, representan un tesoro invaluable. Son las mujeres de mi vida (y Ribka se unirá a ellas muy pronto).

A TODO EL PERSONAL MÉDICO DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

... Su compromiso en la enseñanza y formación académica de los jóvenes que desean ser Dermatólogos es único. Su labor conjunta es de alto nivel y por la forma en que ha sido estructurada, continuará dando más frutos.

AL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

... Su coordinación, supervisión y apoyo, así como las disponibilidad para escuchar y actuar son un ejemplo digno de señalar.

GENERALIDADES DEL ESTUDIO

3.1 Antecedentes.

Famciclovir es el derivado del penciclovir que puede administrarse por vía oral. Penciclovir es un nucleósido análogo con una actividad antiviral cuya potencia y selectividad son similares a las de aciclovir. Sin embargo, penciclovir posee dos propiedades farmacológicas adicionales que le proporcionan ventajas clínicas. La primera es su vida media de aproximadamente 20 horas, lo cual se debe a que el trifosfato de penciclovir formado en las células infectadas es muy estable (más estable que el de aciclovir) y la segunda, es su capacidad para impedir la replicación viral aún cuando el compuesto se retire del medio de cultivo, esta propiedad es exclusiva de penciclovir, ya que en el caso de otros nucleósidos la replicación viral reinicia inmediatamente después del retiro del medicamento. Ambas propiedades hacen innecesario mantener niveles séricos de penciclovir a concentraciones antivirales activas por períodos prolongados de tiempo, lo que permite una baja frecuencia de administración sin perder su actividad antiviral.

Penciclovir también tiene una actividad antiviral contra el VHS-1, que presenta una DNA polimerasa alterada, cuando usualmente estas cepas no son susceptibles, por ejemplo a aciclovir.

La conversión de penciclovir a famciclovir requiere el retro enzimático de dos grupos O-acetil y la oxidación de la posición 6 en el anillo de pirina. Penciclovir es altamente selectivo para el virus del herpes zoster, porque este tiene una timidina cinasa que convierte el penciclovir a su monofosfato, que a su vez es fosforilado por las células virales a trifosfato, inhibiendo a la DNA polimerasa y así, a la replicación viral.

La excelente disponibilidad oral de famciclovir y la actividad de penciclovir contra el virus de varicela zoster en cultivos celulares, indica que esta droga puede ser útil para el tratamiento de las infecciones por herpes zoster.

Diversos estudios que han comparado la eficacia de famciclovir y aciclovir, han demostrado que no existe diferencia entre estos medicamentos en el tiempo transcurrido para la desaparición de las vesículas, las costras y la curación de las lesiones, así como para la desaparición del dolor. Estos estudios han demostrado también que las dosis de 800 mg de 5 veces al día de aciclovir, son equivalentes a dosis de 250 mg de famciclovir, 3 veces al día, cuando se administran por períodos de 7 días.

3.2 Diseño del estudio

Este fue un estudio:

- prospectivo
- controlado con aciclovir
- doble ciego
- con doble simulación
- con asignación al azar

para comparar la eficacia y seguridad de dos medicamentos antivirales: famciclovir y aciclovir.

3.3 Criterios de inclusión

- **Mayores de 18 años.**
- **Evidencia clínica de infección por herpes zoster 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.**

3.4 Criterios de exclusión

- **Herpes zoster complicado (afección ocular, visceral o diseminada [más de 20 lesiones fuera del dermatoma primario] o presencia de neuropatía motora, encefalitis y complicaciones cerebro vasculares)**
- **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)**
- **Corticosteroides u otras drogas en investigación (30 días antes de su ingreso en este estudio).**
- **Pacientes con hipersensibilidad conocida al aciclovir**
- **Otras alteraciones dermatológicas que pudiesen interferir con la evaluación de las lesiones herpéticas**
- **Antecedente de alcoholismo o abuso de drogas**
- **Pacientes cuyas lesiones por herpes (pápulas ó vesículas) tuviesen una evolución mayor a 72 hrs o cuyo exantema estuviese iniciando ya la etapa de costra.**

3.5 Medicamentos del estudio.

Famciclovir se administró a una dosis diaria de 750 mg, en tabletas de 250 mg 3 veces al día y aciclovir se administró a una dosis diaria de 4.0 g, en cápsulas de 400 mg (dos cápsulas) 5 veces al día, ambos por un periodo de 7 días. Todos los fármacos se administraron sin que el paciente hubiese ingerido alimentos. Cualquier tableta/cápsula que no se hubiese tomado durante el periodo de tratamiento activo, se administró a partir del día 8.

3.6 Procedimientos.

Al ingreso se recolectó la siguiente información: datos demográficos incluyendo edad, sexo, peso talla y raza; los antecedentes del la infección por herpes, las condiciones de las lesiones por herpes, así como su localización. A las pacientes con potencial reproductivo se les realizó prueba de embarazo. Los pacientes se asignaron por distribución al azar para recibir en forma doble ciego con doble simulación, famciclovir o aciclovir, por un período de 7 días. Los exámenes de laboratorio para evaluar el perfil de seguridad se realizaron al inicio y al final del periodo de tratamiento activo. No se realizó ningún seguimiento posterior a menos que existiese alguna anomalía en estas pruebas.

3.7 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, albúmina, bilirrubina total, creatinina, glucosa, calcio, sodio y potasio. Se realizó también examen general de orina.

3.8 Esquema de visitas.

Los pacientes fueron vistos diariamente durante la primera semana del estudio (excepto durante los fines de semana), cada tercer día durante la segunda semana y posteriormente cada semana hasta la desaparición de las lesiones.

En cada visita se realizó una evaluación de la severidad del dolor (sin dolor, leve, moderado o severo), tanto actual como en relación a la visita previa, ingestión de medicamentos analgésicos y la evolución de las lesiones herpéticas. Se determinó el área del dermatoma primario afectado (cm^2), el número de pápulas, vesículas, úlceras y costras conforme a una escala categórica (desde sin lesión, hasta > 50 lesiones).

METODOLOGIA ESTADISTICA

La homogeneidad de los grupos se corroboró mediante el análisis de las características basales como edad, peso y talla y la diferencia en los promedios de estas variables se verificó mediante la prueba de t de Student. Asimismo, la diferencia en los géneros se analizó mediante la prueba de χ^2

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

- a) pacientes que llenaron los criterios de inclusión y exclusión,
- b) pacientes que recibieron por lo menos el 80% del tratamiento del medicamento asignado

El Hospital Gea González se clasificó para fines de este análisis como Centro #1. En este centro, 50 pacientes cumplieron los criterios arriba mencionados (las características demoscópicas de estos pacientes se muestran en la sección de Demografía). El Hospital General de México se clasificó como Centro #2. En este centro, 52 pacientes cumplieron los criterios arriba mencionados (las características demoscópicas de estos pacientes se muestran en la sección de Demografía).

Para los fines de este análisis se decidió sustituir los datos omitidos y se intentó reconstruir la matriz de datos hasta tenerla completa. Los datos omitidos (missing values) se manejaron mediante el procedimiento conocido como acarreo hacia adelante de la última observación (LOCF), que consiste en copiar la última observación al renglón siguiente donde falta el dato.

Tabla 1.
Lista de pacientes y observaciones copiadas de acuerdo con el método de acarreo de la última observación hacia adelante (LOCF) en el Centro # 1.

paciente	iniciales	evaluación	pápulas	vesículas	ulceras	costras
7	TD	2				1
56	AG*	1	6	8	1	1
99	DF*	1			1	
99	DF	11				1

* En estos pacientes la observación del 2o día se copió al primer día

Tabla 2.
Lista de pacientes y observaciones copiadas de acuerdo con el método de acarreo de la última observación hacia adelante (LOCF) en el Centro # 2.

paciente	iniciales	evaluación	dis	nuevas	pápulas	vesículas	ulceras	costras
25	CAJ				1			
34	DJI			2				
42	CL				1			
44	RM				1			
48	CIA			2				
72	BL			2				
90	MR		2	2	1	8	2	1
90	MR		3	2	1	8	2	1
90	MR		9	2	1	4	1	8

Famciclovir en el Tratamiento del Herpes Zoster

El análisis de todos los puntos finales, tanto primarios 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 Meyer.

En el caso de los puntos finales primarios, 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 en 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 del tipo de 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, es decir, los pacientes en los que nunca se reportó la desaparición completa de las pápulas y vesículas.

Para cada uno de los puntos finales se reporta el análisis de la siguiente manera: primero se presenta la distribución de casos a lo largo de los días en que ocurrió el evento; posteriormente se desglosan las tablas con la estimación de probabilidad de supervivencia para cada uno de los grupos.

Dentro de cada tabla se incluyen la probabilidad de que ocurra el evento y su error estándar; posteriormente se resume el número de eventos contados y el número de observaciones censuradas en cada grupo. Las curvas de supervivencia se basaron en el método de Kaplan-Meyer, que se fundamenta en la ocurrencia del evento, independientemente de lapsos de intervalos fijos de tiempo. La diferencia entre las dos curvas se estimó mediante la prueba de Log-Rank.

RESUMEN

- Título:** Estudio doble ciego, con simulación doble, con asignación al azar controlado con aciclovir, en grupos paralelos, para comparar la eficacia y seguridad de famciclovir y aciclovir en el tratamiento de pacientes con herpes zoster no complicado.
- Tamaño de muestra:** Grupo de Famciclovir: 51 pacientes
Grupo de Aciclovir: 51 pacientes
- Centros participantes:** Hospital "Gea González"
Hospital General de México
- Diseño del Estudio :** Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de dos medicamentos antivirales, famciclovir y aciclovir, en el tratamiento del herpes zoster no complicado.
- Artículos de Prueba:** Famciclovir: una tableta de 250 mg, 3 veces al día
Aciclovir: dos cápsulas de 400 mg, 5 veces al día
- Ambos medicamentos se administraron durante 7 días.

Resultados

- Demografía:** En general los dos grupos presentaron promedios similares en cuanto a las variables demográficas a excepción de la edad, donde se observó una diferencia importante, siendo los pacientes en el grupo de famciclovir significativamente mayores.
- PreTratamiento** En la evaluación pretratamiento se observó diferencia con respecto a la duración de los pródomos, ya que los pacientes en el grupo de famciclovir se evaluaron más tardíamente que los pacientes en el grupo de aciclovir. En cuanto a la duración del exantema, el tipo y número de dermatomas afectados, así como, las áreas afectadas el comportamiento de los grupos fue prácticamente similar.
- Previo al inicio del tratamiento se efectuó una evaluación de la severidad de las lesiones. Los investigadores utilizaron para tal fin una escala categórica de 8 grados (sin lesión y >50 lesiones). No hubo diferencias intergrupales en cuanto a la severidad de las lesiones (incluyendo costras, pápulas y vesículas). También se efectuó una evaluación de la intensidad del dolor (aquí con una escala de 3 grados), aquí aunque la diferencia no fue significativa si se aprecia una tendencia a concentrar un mayor número de pacientes con dolor moderado-severo en el grupo de famciclovir vs. un dolor leve-moderado en el grupo de aciclovir.
- Eficacia:** Para la evaluación de las variables primarias y secundarias de eficacia se utilizó el método de Análisis de Supervivencia, que nos permite evaluar el tiempo transcurrido hasta la aparición de los puntos finales, que en el presente estudio fueron:

Famciclovir en el Tratamiento del Herpes Zoster

- a) Tiempo transcurrido para la costriificación de todas las lesiones.
- b) Tiempo transcurrido para la desaparición de todas las lesiones vesiculares.
- b) Tiempo transcurrido para la desaparición de todas las lesiones papulares.
- b) Tiempo transcurrido para la desaparición del dolor.

El escrutinio de las tablas de supervivencia mostró que hay casos censurados (pacientes en los cuales el punto final no se presentó, por ej , no se reporta la aparición del 100% de las costras) a la izquierda en ambos grupos.

En general se puede apreciar que en el grupo de famciclovir las lesiones papulares y vesiculares desaparecen mas tempranamente y en consecuencia la costriificación de las lesiones aparece mas tempranamente. La diferencia en el tiempo sin embargo no es estadísticamente significativa.

Cuando se analiza el comportamiento de algunos subgrupos de poblaciones (véase Subanálisis) tomando en cuenta la edad, la intensidad del dolor y la duración del exantema se puede observar que persiste la tendencia a favor de famciclovir, esto es, hay una recuperación mas temprana de las lesiones con famciclovir, sin que esto sea estadísticamente significativo.

En cuanto a la duración del dolor, observamos una respuesta contraria, los pacientes en el grupo de aciclovir requieren menos tiempo para la desaparición del dolor, y esta diferencia si fue estadísticamente significativa. Cuando se realiza el análisis por subpoblaciones se puede apreciar que esta tendencia se debe a que los pacientes que al inicio del estudio tenían un dolor leve-moderado presentan una remisión más rápida del dolor.

Seguridad:

La tolerancia a ambos fármacos fue adecuada, sin embargo, debe destacarse que la frecuencia de eventos adversos fue de 8% en el grupo de famciclovir y de 24% en el grupo de aciclovir, siendo el evento adverso más frecuente en este último grupo la presencia de cefalea.

Laboratorio:

Los resultados de los valores de laboratorio no mostraron anomalías significativas o que ameritasen la suspensión del tratamiento, en ninguno de los grupos. Se encontró una mayor diferencia en las varianzas del análisis de glucosa, esto se correlaciono, con valores más altos de glucosa en los pacientes diabéticos del grupo de famciclovir.

Adherencia al Protocolo: Hubo pocas violaciones al protocolo en los criterios de inclusión y exclusión y no representaron trascendencia alguna.

Los intervalos de tiempo que se marcaron en el protocolo no fueron respetados en el periodo crítico de la evaluación de los puntos finales primarios y secundarios (7 a 23 días). Sin embargo, la falta de apego al calendario programado fue similar en ambos grupos.

Conclusión:

El efecto de los medicamentos antiherpéticos sobre la evolución naturales de lesiones dérmicas esta bien demostrado (Nikkels). Se ha demostrado que estos medicamentos atenúan los signos y síntomas de la infección, incluyendo el dolor, reducen significativamente la neuralgia postherpética principalmente en pacientes mayores de 50 años (Perry) y aceleran la curación de las lesiones dérmicas (Perry, Tying).

El herpes zoster es un problema médico seno, no solo por las molestias asociadas al exantema agudo, sino también por la posibilidad de desarrollar neuralgia postherpética (Gnann).

El presente estudio evaluó el efecto de dos medicamentos antiherpéticos, famciclovir y aciclovir, sobre los signos y síntomas de la etapa aguda. Ambos medicamentos mostraron una eficacia similar en cuanto al tiempo transcurrido para la costrificación del 100% con una tendencia mas favorable en el grupo de famciclovir. Esto concuerda con lo reportado en la literatura, que muestra que ambos medicamentos tienen una eficacia similar, con la diferencia de que famciclovir tiene un esquema de dosificación mas sencillo.

Con respecto al dolor, aunque se esperaría también que ambos medicamentos tuviesen un comportamiento similar, aciclovir mostró una eficacia mayor que famciclovir. No obstante, se deben señalar algunos aspectos con respecto a resultados encontrados. Aunque los grupos fueron similares, en los pacientes de famciclovir la población estudiada tuvo un promedio mayor. Así mismo, se observó que la mayoría de los pacientes en el grupo de famciclovir tuvieron un dolor categorizado como moderado-severo, mientras que los pacientes en el grupo de aciclovir tuvieron un dolor leve-moderado. No podemos descartar que estos factores hayan influido en los resultados finales.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 102 pacientes, 51 pacientes en el grupo de famciclovir y 51 pacientes en el grupo de aciclovir. Cincuenta pacientes provinieron del Hospital Gea González y 52 del Hospital General de México. Del total de pacientes que participaron en el protocolo encontramos que 11 pacientes no cumplieron estrictamente con los criterios de inclusión y exclusión, sin embargo, todos ellos se incluyeron en el análisis de intención de tratamiento (véase Tabla 5.1)

Tabla 5.1.
Violaciones al protocolo:

Código de Criterio	Descripción	No Paciente	Sexo	Grupo	Centro
3.2.3.1	Edad 17.5 años	30	M	Famciclovir	2
3.2.3.3	No se realizó ni se justificó la prueba de embarazo pre-tratamiento	2	F	Famciclovir	1
		3	F	Famciclovir	1
		6	F	Aciclovir	1
		8	F	Aciclovir	1
		29	F	Aciclovir	2
3.2.3.7	Aumento de bilirrubina y CPK	88	M	Famciclovir	2
3.2.3.8	Anemia ferropénica	9	F	Famciclovir	1
	Gastritis	72	F	Aciclovir	2
	Anemia microcítica	70	M	Aciclovir	1
3.2.3.14	Urticaria	9	F	Famciclovir	1

De los 51 pacientes ubicados al azar en el grupo de famciclovir, correspondieron 25 al centro #1 y 26 al centro #2. De los 51 pacientes asignados al grupo de aciclovir, 25 pacientes provinieron del centro # 1 y 26 pacientes del centro # 2. (véase Tabla 5.2)

Tabla 5.2.
Número de pacientes por centro y por grupo.

No. de Centro	Famciclovir	Aciclovir	Total de Pacientes
1	25	25	50
2	26	26	52
Total de Pacientes	51	51	102

5.1 PEREIL DEMOGRAFICO

Del total de la muestra, 48 pacientes fueron mujeres y 54 hombres, de estos, 23 mujeres correspondieron al grupo de famciclovir y 25 mujeres al grupo de aciclovir; 28 hombres fueron ubicados al azar en el grupo de famciclovir y 26 en el grupo de aciclovir. (Véase Tabla 5.1.1)

Tabla 5.1.1.
Número de pacientes en cada grupo de acuerdo a la proporción de pacientes por sexo.

Centro	FAMCICLOVIR		ACICLOVIR		TOTAL	
	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	Masculino
H. Gea González	12	13	13	12	25	25
H. General	11	15	12	14	23	29
Total	23	28	25	26	48	54

La edad promedio de la muestra fue de 50.48 años con una D.E. de 19.67. En los pacientes 25 y 39 no se reportó la fecha de nacimiento, el paciente 76 se reporta con una fecha de nacimiento del 3/07/95 y el paciente 43 se reporta con una fecha de nacimiento del 3/03/95, estos dos últimos casos dan edades menores a 1 año por lo que se desecharon del análisis. La distribución de edades por centro y por grupo se muestra en la Tabla 5.1.2.

Tabla 5.1.2.
Distribución de edad por centro y por grupo.

	Centro # 1		Centro # 2		Total	
	Famciclovir n=25	Aciclovir n=25	Famciclovir n=24	Aciclovir n=49	Famciclovir n=49	Aciclovir n=49
Promedio	53.98	45.39	56.39	46.24	55.16	45.81
D.E.	18.78	20.35	19.34	18.98	18.90	19.49
Curstosis	-0.965	-1.063	-0.229	-1.074	-0.627	-1.080
Sesgo	-0.158	0.459	0.025	0.397	-0.081	0.414

Como puede observarse en la Tabla anterior y en la Gráfica 5.1.1 la edad promedio para el grupo de famciclovir fue mayor que la del grupo de aciclovir (55.16 y 45.80 años, respectivamente).

Al observar las gráficas 5.1.2 y 5.1.3 se pone en evidencia que hay un mayor número de casos entre 20 y 40 años para el grupo de aciclovir, mientras que en el grupo de famciclovir el mayor acumulo de casos fue entre los 45 y los 60 años. Las curvas que se observan detrás de las barras corresponden a la estimación de la distribución normal para cada grupo.

Famciclovir en el Tratamiento del Herpes Zoster

Peso:

Para el análisis de peso, se encontró que los pacientes # 39, 32, 36 y 72 (que correspondieron al centro #2) no tenían registro de peso, por lo que la muestra global solamente incluyó a 98 pacientes, 50 pacientes del centro # 1 y a 48 pacientes del centro # 2. El promedio de peso en el total de la muestra fue de 65.53 Kg. con una DE de 11.14, curtosis de -0.550 y sesgo de 0.452. Los subgrupos del centro # 1 y del centro # 2 tuvieron un comportamiento similar en la distribución de peso (véase Tablas 5.1.3)

Tabla 5.1.3.
Distribución de peso por centro y por grupo al inicio del estudio.

	Centro # 1		Centro #2		Total	
	Famciclovir n=25	Aciclovir n=25	Famciclovir n=25	Aciclovir n=23	Famciclovir n=50	Aciclovir n=48
Promedio	66.66	64.44	65.20	65.83	65.93	65.10
D.E.	10.78	11.41	10.95	12.02	10.78	11.60
Curtosis	-0.496	-0.695	-0.614	-0.173	-0.664	-0.400
Sesgo	0.295	0.148	0.599	0.851	0.430	0.501

Talla:

En el análisis de la variable talla encontramos que el paciente # 56 del centro # 1 y los pacientes #36 y 72 del centro # 2 no tuvieron el registro de talla, dando como resultado un total de 99 pacientes en la muestra. El promedio de la talla, para la muestra de 99 observaciones válidas, fue de 161.59 cm, con una D.E. 9.32

Tabla 5.1.4.
Distribución de talla por centro y por grupo al inicio del estudio.

	Centro # 1		Centro #2		Total	
	Famciclovir n=24	Aciclovir n=25	Famciclovir n=26	Aciclovir n=24	Famciclovir n=50	Aciclovir n=49
Promedio	162.04	164.04	159.58	160.75	160.76	162.43
D.E.	10.26	7.69	9.96	9.12	10.07	8.50
Curtosis	0.96	1.38	1.42	-0.51	0.936	0.291
Sesgo	0.71	0.57	0.71	-0.06	0.684	0.068

Prueba de Embarazo

Las razones por las cuales no se practicó la prueba de embarazo en algunas pacientes se enlistan en la Tabla 5.1.5. Solo a dos pacientes en cada grupo si se les efectuó dicha prueba, la cual se reportó como negativa.

Tabla 5.1.5.
Causas por las que no se efectuó la prueba de embarazo.
No. de casos por grupo

Razones	Famciclovir	Aciclovir
Menopausia	12	10
Menstruación presente	2	5
Histerectomía	1	0
Uso de método anticonceptivo	1	2
> 50 años	3	3
Total	19	20

5.2 FASE DE PRETRATAMIENTO**Pródromos**

La duración de los prodromos se evaluó en 101 pacientes. En el paciente 83 del grupo 2, del centro # 2, no se registró la duración de los prodromos. De acuerdo con la Gráfica 5.2.1 y las Tablas 5.2.1 y 5.2.2 es claro que la duración de los prodromos en el grupo de famciclovir fue significativamente mayor ($p=0.0325$), que en el grupo de aciclovir para el total de la muestra y esto se debe a la influencia de datos que provienen del centro # 2 ($p=0.0330$), donde también pudo observarse este mismo comportamiento.

Tabla 5.2.1.
Duración de los prodromos por centro y por grupo de tratamiento.

Duración prodromos (hrs)	Centro # 1		Centro # 2		Total	
	Famciclovir n (%)	Aciclovir n (%)	Famciclovir n (%)	Aciclovir n (%)	Famciclovir n (%)	Aciclovir n (%)
Sin prodromos	0 (0.0)	3 (12.0)	0 (0.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	5 (10.0)
< 24	3 (12.0)	3 (12.0)	1 (7.7)	2 (8.0)	4 (7.8)	5 (10.0)
24-47	5 (20.0)	5 (20.0)	2 (3.8)	4 (16.0)	7 (13.7)	9 (18.0)
48-96	11 (44.0)	10 (40.0)	21 (80.8)	17 (68.0)	32 (62.7)	27 (54.0)
> 96	6 (24.0)	4 (16.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	8 (15.7)	4 (8.0)

Tabla 5.2.2.
Prueba de Mann-Whitney para la evaluación de la diferencia en la duración de los pródomos

	Rango promedio		Valor de U	Probabilidad
	Famciclovir	Aciclovir		
Total	56.50	45.39	994.5	0.0325
Centro # 1	27.80	23.20	255.0	0.2418
Centro # 2	29.33	22.54	238.5	0.0330

Exantema

El exantema se evaluó en 101 pacientes. En el paciente 83 del grupo 2, en el Centro # 2, no se registró la duración del exantema. No se encontró diferencia entre los grupos en relación a la duración del exantema. Véase Gráfica 5.2.2 y Tablas 5.2.3 y 5.2.4

Tabla 5.2.3.
Duración del exantema por categorías y por grupo de tratamiento.

Duración del exantema (hrs)	Centro # 1		Centro # 2		Total	
	Famciclovir n (%)	Aciclovir n (%)	Famciclovir n (%)	Aciclovir n (%)	Famciclovir n (%)	Aciclovir n (%)
<12	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
12-23	3 (12.0)	2 (8.0)	0 (0.0)	0 (8.0)	3 (5.9)	4 (8.0)
24-47	5 (20.0)	8 (32.0)	4 (15.4)	5 (20.0)	9 (17.6)	13 (26.0)
48-72	17 (34.0)	15 (30.0)	22 (84.6)	18 (72.0)	39 (76.5)	33 (66.0)

Tabla 5.2.4.
Prueba de Mann-Whitney para la evaluación de las diferencias en la duración del exantema

	Rango promedio		Valor de U	Probabilidad
	Famciclovir	Aciclovir		
Total	53.59	48.38	1143.0	0.2576
Centro # 1	26.22	24.78	294.5	0.6805
Centro # 2	27.73	24.20	280.0	0.2361

Dermatomas afectados

La evaluación de las áreas afectadas (dermatomas) se efectuó en dos niveles.

1. Dermatomas **primarios**, considerando aquí el dermatoma primario mas afectado y los dermatomas adyacentes al primario que también se encontrasen afectados.
2. Dermatomas **distantes**, que estuvieran lejanos al dermatoma primario y que también estuvieran afectados.

La distribución de los dermatomas primarios por región afectada se muestra en la Gráfica 5.2.3. Llama la atención que se haya reportado (uno en cada grupo) afección en el dermatoma C1. El dermatoma que se afectó con mayor frecuencia fue T-4, para ambos grupos, seguido de T-10 en el grupo de aciclovir y C-2, C-3 y L-1 en el grupo de famciclovir.

La Gráfica 5.2.4. muestra el número de casos de acuerdo al número de dermatomas primarios y adyacentes afectados. Se puede apreciar que la mayoría de los pacientes presentó lesión de un dermatoma y que en mucho menor magnitud se presentó la afección de 2 o 3 dermatomas. Solamente en un caso del grupo de aciclovir se reporta la afección de 5 dermatomas simultáneamente.

Si se consideran los dermatomas distantes, el comportamiento es muy similar, reportándose en la mayoría de los casos la afección de 1 ó 2 dermatomas distantes (Véase Gráfica 5.2.5).

La distribución de los dermatomas afectados se muestran en las Tablas 5.2.5 a 5.2.8. Las Tablas 5.2.5 y 5.2.7 muestran esta distribución para los dermatomas primarios, para los Centros #1 y #2, respectivamente. Las Tablas 5.2.6 y 5.2.8 muestran la distribución de los dermatomas distantes que se afectaron en los Centros #1 y #2, respectivamente.

Tabla 5.2.5.

Caracterización del tipo y número de dermatomas primarios afectados en el CENTRO # 1

	Famciclovir				Aciclovir				
	Dermatomas afectados				Dermatomas afectados				
	Primario	Adyacentes			Primario	Adyacentes			
		2°	3°	4°		2°	3°	4°	5°
C2	2								1
C3	3				5				
C4	1								
C5	1								
C6		1				1			
C7			1		1		1		
T1									
T2							1		
T3		1			3				
T4	4				4				
T5			1						
T6	2	1				1			
T7	1								
T8	2		1		4				
T10	2		1		2				
T11				1					
T12	1				2				
L1	2				1				
L2	1	1						1	
L3					2				
L4	1	1							
L5	1				1				
S1			1						
S3	1								

Famciclovir en el Tratamiento del Herpes Zoster

Tabla 5.2.6.
 Tipo y número de dermatomas distantes afectados en el CENTRO # 1

	Famciclovir					Aciclovir				
	No de dermatomas distantes afectados					No de dermatomas distantes afectados				
	1*	2*	3*	4*	5*	1*	2*	3*	4*	5*
C2									1	
C7						2				
T2						1				
T6							1			
T10		1								
T11			1							
L1										1
L2	2							1		

Tabla 5.2.7.
Caracterización del tipo y número de dermatomas primarios y adyacentes en el CENTRO # 2

	Famciclovir					Aciclovir				
	Dermatomas afectados					Dermatomas afectados				
	Primario	Adyacentes				Primario	Adyacentes			
		2°	3°	4°	5°		2°	3°	4°	5°
C1	1									
C2	3					1	1			
C3	2	1				1	2			
C4		1				2				
C5						1		1		
C6							1			
T1	2					1				
T2	2					2				
T3	1	2				2	1			
T4	4		1			3	1			
T5	1	1								
T6						2				
T7							1			
T8	1									
T10	1					4				
T11		1								
T12	2									
L1	3	2				2				
L2	1	2				4				
L3	2	1								
L4		1								
L5							1			

* Un paciente en el grupo de aciclovir (#83) no tuvo especificado, cual fue el principal dermatoma primario afectado.

Tabla 5.2.8.
 Tipo y número de dermatomas distantes afectados en el CENTRO # 2

	Famciclovir					Aciclovir				
	No de dermatomas distantes afectados					No de dermatomas distantes afectados				
	1°	2°	3°	4°	5°	1°	2°	3°	4°	5°
C2						1				
C3	3						1			
C4		1				1				
C5						2				
C6							1			
C7		1								
T1	1									
T2	1					1				
T3	1	1					1			
T4	2	1				1				
T5		1								
T6						2				
T7							1			
T10	1					2				
T11	1					1				
T12	1									
L1		1								
L2	1		1							
L3	1									
L4	1									
L5						1				
S1							1			

Famciclovir en el Tratamiento del Herpes Zoster

Áreas afectadas

Las áreas afectadas se evaluaron como derecha/izquierda y además como anterior/posterior. La Tabla 5.2.9 muestra el número de sujetos que presentó afección en dichas regiones.

Tabla 5.2.9.
Número de pacientes por región afectada y por grupo

Región	Centro # 1		Centro # 2		Total	
	Famciclovir n (%)	Aciclovir n (%)	Famciclovir n (%)	Aciclovir n (%)	Famciclovir n (%)	Aciclovir n (%)
Derecha	11 (45.8)	14 (56.0)	15 (57.7)	13 (50.0)	26 (52.0)	27 (52.9)
Izquierda	13 (54.2)	11 (44.0)	11 (42.3)	13 (50.0)	24 (48.0)	24 (47.1)
Ambas						
Anterior	3 (12.0)	4 (16.0)	4 (15.4)	2 (7.7)	7 (13.7)	6 (11.8)
Posterior	6 (24.0)	2 (8.0)	2 (7.7)	1 (11.5)	8 (15.7)	5 (9.8)
Ambas	16 (64.0)	19 (76.0)	20 (76.9)	21 (80.8)	36 (70.6)	40 (78.4)

Alteraciones PreTratamiento

La Tabla 5.2.10 muestra las alteraciones que el investigador reportó como significativas antes del inicio del tratamiento, la mayoría de estas fueron anomalías en las pruebas de Laboratorio. En el Centro # 1 se presentaron alteraciones en 6 pacientes del grupo de famciclovir y en 4 pacientes del grupo de aciclovir. En el Centro # 2, se reportaron anomalías iniciales en 7 pacientes del grupo de famciclovir y en 6 pacientes del grupo de aciclovir. Ninguna de estas alteraciones justificó que el paciente fuera retirado del estudio.

Tabla 5.2.10
Alteraciones al Inicio del Estudio

Evento Adverso	Centro # 1		Centro # 2		Total	
	Famciclovir	Aciclovir	Famciclovir	Aciclovir	Famciclovir	Aciclovir
Anemia	1	1			1	1
Anorexia			1		1	
Aumento CPK				1		1
Aumento Bilirrubinas				1		1
Cefalea				1		1
Diabetes mellitus	3	1			3	1
Eosinofilia	1			2	1	2
Fiebre			1	1		1
Glucosuria	1				1	
Hematuria	1				1	
Hemoglobinuria			2		2	
Hiperuricemia			2		2	
Hiponatremia				1		1
Nauseas			2		2	
Proteinuria	1	2			1	2
Urotitiasis		1				1

Distribución del número de casos por severidad de las lesiones: pápulas, vesículas y costras.

El número de lesiones papulares, vesiculares y de costras en el primer día de tratamiento se clasificó mediante una escala categórica que va desde la ausencia de lesión hasta la presencia de > 50 lesiones en el dermatoma afectado. Se puede observar en las siguientes Tablas (5.2.11 a 5.2.16) y en los Gráficos 5.2.6 a 5.2.8 que la distribución de los pacientes en estas diferentes categorías fue muy similar en ambos grupos de tratamiento en los tres tipos de lesiones. Esto se corroboró mediante la aplicación de la prueba de Mann-Whitney.

Tabla 5.2.11.
Número de lesiones papulares en el dermatoma primario, al primer día.

	Centro # 1		Centro # 2		Total	
	Famciclovir	Aciclovir	Famciclovir	Aciclovir	Famciclovir	Aciclovir
N (%)	24	25	26	26	50	51
ninguna	1 (4.2)	1 (4.0)	20 (76.9)	19 (73.1)	21 (42.0)	20 (39.2)
< 5	6 (25.0)	5 (20.0)	2 (7.7)	1 (3.8)	8 (16.0)	6 (11.8)
5-10	2 (8.3)	7 (28.0)	2 (7.7)	3 (11.5)	4 (8.0)	10 (9.6)
11-15	6 (25.0)	5 (20.0)	1 (3.8)	2 (7.7)	7 (14.0)	7 (13.7)
16-20	5 (20.8)	2 (8.0)	1 (3.8)	1 (3.8)	6 (12.0)	3 (5.9)
21-25	2 (8.3)	4 (16.0)			2 (4.0)	4 (7.8)
26-50	1 (4.2)	1 (4.0)			1 (2.0)	1 (2.0)
>50	1 (4.2)				1 (2.0)	

Tabla 5.2.12.
Prueba de Mann-Whitney para las diferencias en el promedio de la severidad de las lesiones papulares en el primer día de tratamiento.

Promedio en las lesiones papulares	Valor de U	Probabilidad
Total	1259.0	0.9100
Centro # 1	278.0	0.6545
Centro # 2	321.0	0.6910

Tabla 5.2.13.
Número de vesículas en el dermatoma primario, al primer día de tratamiento.

	Centro # 1		Centro # 2		Total	
	Famciclovir	Aciclovir	Famciclovir	Aciclovir	Famciclovir	Aciclovir
N	24	25	26	26	50	51
ninguna						
< 5			2 (5.7)	1 (3.8)	2 (4.0)	1 (2.0)
5-10		1 (4.0)				1 (2.0)
11-15	2 (8.3)	2 (8.0)	1 (3.8)	3 (11.5)	3 (6.0)	5 (9.8)
16-20	2 (8.3)	3 (12.0)			2 (4.0)	3 (5.9)
21-25	4 (16.7)	1 (4.0)	1 (3.8)	2 (7.7)	5 (10.0)	3 (5.9)
26-50	9 (37.5)	11 (44.0)	4 (15.4)	5 (19.2)	13 (26.0)	16 (31.4)
>50	7 (29.2)	7 (28.0)	18 (69.6)	15 (57.7)	25 (50.0)	22 (43.1)

Tabla 5.2.14
Prueba de Mann-Whitney para las diferencias en el promedio de la severidad de las lesiones vesiculares en el primer día de tratamiento.

Promedio en las lesiones vesiculares	Valor de U	Probabilidad
Total	1188 0	0 5274
Centro # 1	298 0	0 9665
Centro # 2	300 5	0 4246

Tabla 5.2.15
Número de costras en el dermatoma primario, en el primer día de Tratamiento.

	Centro # 1		Centro # 2		Total	
	Famciclovir	Aciclovir	Famciclovir	Aciclovir	Famciclovir	Aciclovir
N	25	25	25	21	50	46
ninguna						
< 5			1 (4 0)	2 (9 5)	1 (2 0)	2 (4 3)
5-10		4 (16 0)	1 (4 0)	1 (4 8)	1 (2 0)	5 (10 9)
11-15	1 (4 0)		2 (8 0)	1 (4 8)	3 (8 0)	1 (2 2)
16-20	4 (16 0)		2 (8 0)	1 (4 8)	6 (12 0)	5 (10 9)
21-25	3 (12 0)	5 (20 0)	1 (4 0)	2 (9 5)	4 (8 0)	7 (15 2)
26-50	15 (60 0)	10 (40 0)	4 (16 0)	5 (23 8)	19 (38 0)	15 (32 6)
>50	2 (8 0)	2 (8 0)	14 (56 0)	9 (42 9)	16 (32 0)	11 (23 9)

Tabla 5.2.16
Prueba de Mann-Whitney para las diferencias en el promedio de la severidad de las costras en el primer día de Tratamiento.

Promedio en las costras	Valor de U	Probabilidad
Total	1195 5	0 4584
Centro # 1	279 0	0 6208
Centro # 2	314 0	0 4279

Intensidad del dolor

La escala categórica que se utilizó al inicio del tratamiento para evaluar la intensidad del dolor estaba compuesta de 3 grados de intensidad (leve a severo), mientras que la evaluación durante los días de tratamiento y post tratamiento fue una escala categórica de 4 grados (sin dolor, leve moderado y severo). Se puede apreciar que hay una discreta tendencia en el grupo de famciclovir a tener un mayor número de casos en las categorías de moderado y severo, aunque esta tendencia no fue estadísticamente significativa.

Famciclovir en el Tratamiento del Herpes Zoster

Tabla 5.2.17.
Distribución de casos en base a la intensidad del dolor al inicio del estudio.

	Centro # 1		Centro # 2		Total	
	Famciclovir	Aciclovir	Famciclovir	Aciclovir	Famciclovir	Aciclovir
Leve	5 (20.0)	10 (4.0)	1 (4.0)	5 (19.2)	6 (12.0)	15 (29.4)
Moderad o	14 (56.0)	8 (32.0)	3 (12.0)	5 (19.2)	17 (34.0)	13 (25.5)
Severo	6 (24.0)	7 (28.0)	21 (84.0)	16 (61.5)	27 (54.0)	23 (45.1)

Tabla 5.2.18.
Prueba de χ^2 para las diferencias en la distribución de casos en base a la severidad del dolor al inicio del estudio.

No. de Casos por intensidad del dolor al basal	Valor de χ^2	Probabilidad
Total	4.70104	0.09532
Centro # 1	3.37995	0.18452
Centro # 2	3.82420	0.14777

5.3 FASE DE TRATAMIENTO

Para la evaluación de los puntos finales primario y secundarios se efectuó un análisis de supervivencia. Este se utiliza para describir el análisis de datos que corresponden a un periodo de tiempo que comprende, un tiempo de origen bien definido hasta la ocurrencia de un evento particular o punto final. En investigación médica el tiempo de origen generalmente corresponde al reclutamiento del individuo y el punto final puede ser por ej., la muerte del paciente o la recurrencia de los síntomas.

En el presente estudio el punto de origen fue el inicio de las lesiones dérmicas y los puntos finales fueron la aparición del 100% de las costras, así como, la desaparición de las pápulas y las vesículas.

Adicionalmente este tipo de modelos contemplan la existencia de datos censurados que indican que el punto final no se presentó, en el presente estudio esto significa que hubo casos en los que nunca desaparecieron todas las lesiones papulares o nunca el 100% de las lesiones se reportó en la etapa de costra.

Este tipo de análisis utiliza la función de supervivencia $S(t)$ que representa la probabilidad de que un individuo "sobreviva" del tiempo de origen (aparición de las lesiones dérmicas) a un tiempo más allá del punto final (estos es, aparición/desaparición de las lesiones).

En el presente estudio esta función de supervivencia se presenta en Tablas de Supervivencia Acumulada que muestran la probabilidad de que en los individuos de uno u otro grupo (famciclovir o aciclovir) se presente el punto final y para comparar los tiempos de supervivencia entre los dos grupos se utiliza la prueba de Log-Rank.

También se grafican estas Tablas, donde se observa en el eje de las "Y" a la función de supervivencia, la cual nos muestra la probabilidad (que al inicio del estudio siempre es 1.0 y conforme transcurre el tiempo tiende a ser 0) de que ocurra el punto final y en el eje de la "X" el tiempo transcurrido hasta la aparición del punto final.

Tomando en cuenta que este análisis se basa en los tiempos de aparición de los eventos, es importante mencionar que durante el análisis estadístico se observó que existieron algunos pacientes donde el calendario de visitas real no coincidió con el programado (semana 1, evaluación diaria, semana 2 evaluación cada tercer día y después cada semana hasta la desaparición de las lesiones).

Por ejemplo, en el Centro # 1 algunos pacientes no se evaluaron diariamente durante los primeros 7 días, y en las visitas posteriores tuvieron hasta 18 días de intervalo sin evaluación de las lesiones. En el Centro # 2, durante la segunda semana no se vieron cada tercer día, sino que mientras que presentaron retrasos en las evaluaciones entre 1 y 5 días y en algunos casos, después de la primera semana, se llegó a evaluar al paciente hasta una semana después.

En estas circunstancias, es difícil sacar una conclusión absoluta con respecto a las posibles diferencias en la aparición de las lesiones, ya que el evento pudo haberse presentado antes de la evaluación del paciente, pero quedó registrado hasta la fecha en que se vio al paciente en la consulta.

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 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.

Famciclovir en el Tratamiento del Herpes Zoster

La Gráfica 5.3.1 muestra la evolución de las costras conforme transcurrieron los días

Las Gráficas 5.3.2 a 5.3.4 muestran la distribución, 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. Las dos primeras gráficas muestran el comportamiento en cada uno de los centros y la última, el comportamiento en la población total.

Nótese que en el centro # 1 la mayor diferencia entre los dos grupos está en el número de casos que presentan entre 26 y 50 lesiones, mientras que en el centro #2, en famciclovir hubo un mayor número de casos en la categoría de > 50 lesiones. Sin embargo, cuando se sometieron los datos a la prueba de Mann-Whitney (Tabla 5.3.1), no se demostró que la diferencia en el número de casos entre los dos grupos, tomando en cuenta las categorías, fuera significativa para ninguno de los dos centros. Tampoco se encontró diferencia en el número de días transcurridos hasta la aparición del 100% de las costras (Tabla 5.3.2)

Tabla 5.3.1.
Prueba de Mann-Whitney para probar la diferencia en el número de costras entre Famciclovir y Aciclovir

Medicamento	Valor de U	Valor de Z	Probabilidad en dos direcciones
Centro # 1			
FAMCICLOVIR 28 10	247 5	-1 3552	1754
ACICLOVIR 22 90			
Centro # 2			
FAMCICLOVIR 24 78	230 5	- 758	4484
ACICLOVIR 21 98			
Total			
FAMCICLOVIR 52 05	972 5	-1 3498	1771
ACICLOVIR 44 64			

Tabla 5.3.2.
Prueba de Mann-Whitney para la comparación de promedios de los días transcurridos hasta la aparición de 100% de costras.

Medicamento	Valor de U	Valor de Z	probabilidad en dos direcciones
Centro # 1			
FAMCICLOVIR 26 18	295 5	-0 331	7391
ACICLOVIR 24 82			
Centro # 2			
FAMCICLOVIR 24 78	259 5	-1 4442	1487
ACICLOVIR 21 98			
Total			
FAMCICLOVIR 52 01	974 5	-1 2945	0 1955
ACICLOVIR 44 68			

Famciclovir en el Tratamiento del Herpes Zoster

Las Tablas 5.3.3 a 5.3.8 muestran la estimación de la función de supervivencia para los dos grupos hasta la aparición del 100% de las costras (las Tablas 5.3.3 a 5.3.4 para el Centro #1 las Tablas 5.3.5 y 5.3.6 para el Centro #2 y las Tablas 5.3.7 y 5.3.8 para la población Total). Está mostrado que en la población total (Gráfica 5.3.5) y en la del Centro #2 (Gráfica 5.3.7), pero no en la del Centro #1 (Gráfica 5.3.6), el grupo de aciclovir presentó un tiempo transcurrido hasta aparición de las costras menor al del grupo de famciclovir, no obstante, esto no fue significativamente diferente cuando se sometió a la prueba de Log-Rank, ni para el total, ni para los centros por separado (Tabla 5.3.9).

Tabla 5.3.3.
Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la aparición de costras exclusivamente en los pacientes de Famciclovir en el Centro # 1.

Tiempo en días	Status *	Supervivencia Acumulada	Error Estándar	Eventos Acumulados	Número Restante
3	6	0.9600	0.0392	1	24
5	7	0.9200	0.0543	2	23
6	7	0.7600	0.0854	6	19
7	7	0.4800	0.0999	13	12
8	7	0.4000	0.0980	15	10
9	7	0.3200	0.0933	17	8
10	8	0.2800	0.0898	18	7
11	7	0.1600	0.0733	21	4
12	6	0.1200	0.0650	22	3
15	7	0.0000	0.0543	23	2
18	7	0.0400	0.0392	24	1
21	7	0.0000	0.0000	25	0

* Status se refiere al número de costras que presentaba el paciente al momento de desaparecer las pápulas y las vesículas: 1= ninguna, 2= < 5, 3= 5 a 10, 4= 11 a 15, 5= 16 a 20, 6= 21 a 25, 7= 26 a 50, 8= > 50

Tabla 5.3.4.
Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la aparición de costras exclusivamente en los pacientes de Aciclovir en el Centro # 1.

Tiempo en días	Status *	Supervivencia Acumulada	Error Estándar	Eventos Acumulados	Número Restante
4	3	0.9600	0.0392	1	24
5	7	0.8000	0.0800	5	20
6	7	0.6800	0.0933	8	17
7	3	0.5200	0.0999	12	13
8	6	0.4800	0.0999	13	12
9	5	0.4400	0.0993	14	11
10	8	0.2400	0.0854	19	6
11	5	0.0800	0.0543	23	2
12	7	0.0000	0.0000	25	0

* Status se refiere al número de costras que presentaba el paciente al momento de desaparecer las pápulas y las vesículas: 1= ninguna, 2= < 5, 3= 5 a 10, 4= 11 a 15, 5= 16 a 20, 6= 21 a 25, 7= 26 a 50, 8= > 50

Tabla 5.3.5.
Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la aparición de costras exclusivamente en los pacientes de Famciclovir en el Centro # 2.

Tiempo en días	Status *	Supervivencia Acumulada	Error Estándar	Eventos Acumulados	Número Restante
5	6	0.9600	0.0362	1	24
6	8	0.8000	0.0650	3	22
7	4	0.8400	0.0733	4	21
8	3	0.7200	0.0898	7	18
9	8	0.6800	0.0933	8	17
10	7	0.5600	0.0933	11	14
11	8	0.4800	0.0999	13	12
12	8	0.2400	0.0854	19	6
13	5	0.2000	0.0800	20	5
14	8	0.1600	0.0733	21	4
15	8	0.0000	0.0392	24	1
19	5	0.0000	0.0000	25	0

* Status se refiere al número de costras que presentaba el paciente al momento de desaparecer las pápulas y las vesículas: 1= ninguna, 2= < 5, 3= 5 a 10, 4= 11 a 15, 5= 16 a 20, 6= 21 a 25, 7= 26 a 50, 8= > 50

Tabla 5.3.6.
Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la aparición de costras exclusivamente en los pacientes de Aciclovir en el Centro # 2.

Tiempo en días	Status *	Supervivencia Acumulada	Error Estándar	Eventos Acumulados	Número Restante
5	5	0.9583	0.0408	1	23
6	4	0.8277	0.0785	4	19
7	6	0.7405	0.0912	6	17
8	8	0.5663	0.1033	10	13
9	3	0.5191	0.1049	11	11
10	7	0.3775	0.1034	14	8
11	7	0.3303	0.1006	15	7
12	7	0.2360	0.0914	17	5
13	7	0.1416	0.0754	19	3
19	8	0.0944	0.0633	20	2
28	2	0.0472	0.0460	21	1

* Status se refiere al número de costras que presentaba el paciente al momento de desaparecer las pápulas y las vesículas: 1= ninguna, 2= < 5, 3= 5 a 10, 4= 11 a 15, 5= 16 a 20, 6= 21 a 25, 7= 26 a 50, 8= > 50

Tabla 5.3.7.

Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la aparición de costras exclusivamente en los pacientes de Famciclovir en el total de los pacientes.

Tiempo en días	Status *	Supervivencia Acumulada	Error Estándar	Eventos Acumulados	Número Restante
3	6	0.9804	0.0194	1	50
5	7	0.9404	0.0334	3	47
6	7	0.8203	0.0543	9	41
7	7	0.6603	0.0670	17	33
8	3	0.5602	0.0702	22	28
9	7	0.5002	0.0707	25	25
10	7	0.4202	0.0698	29	21
11	8	0.3201	0.0660	34	16
12	8	0.1801	0.0543	41	9
13	5	0.1601	0.0519	42	8
14	8	0.1401	0.0491	43	7
15	8	0.0600	0.0336	47	3
18	7	0.0400	0.0277	48	2
19	5	0.0200	0.0198	49	1
21	7	0.0000	0.0000	50	0

* Status se refiere al número de costras que presentaba el paciente al momento de desaparecer las pápulas y las vesículas: 1= ninguna, 2= < 5, 3= 5 a 10, 4= 11 a 15, 5= 16 a 20, 6= 21 a 25, 7= 26 a 50, 8= > 50

Tabla 5.3.8.

Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la aparición de costras exclusivamente en los pacientes de Aciclovir en el total de los pacientes.

Tiempo en días	Status *	Supervivencia Acumulada	Error Estándar	Eventos Acumulados	Número Restante
4	3	0.8796	0.0202	1	48
5	7	0.8776	0.0468	6	43
6	4	0.7522	0.0621	12	36
7	3	0.6268	0.0697	18	30
8	8	0.5224	0.0721	23	25
9	5	0.4788	0.0723	25	22
10	8	0.3047	0.0673	33	14
11	5	0.1959	0.0583	38	9
12	7	0.1088	0.0458	42	5
13	7	0.0653	0.0364	44	3
19	8	0.0435	0.0301	45	2
28	2	0.0218	0.0215	46	1

* Status se refiere al número de costras que presentaba el paciente al momento de desaparecer las pápulas y las vesículas: 1= ninguna, 2= < 5, 3= 5 a 10, 4= 11 a 15, 5= 16 a 20, 6= 21 a 25, 7= 26 a 50, 8= > 50

Tabla 5.3.9.
Prueba de Log-Rank para probar la diferencia en el tiempo transcurrido hasta la aparición de las costras en cada grupo .

	estadístico	grados de libertad	significancia
Centro # 1			
Log - Rank	52	1	4704
Centro # 2			
Log - Rank	0.02	1	0.8958
Total			
Log - Rank	0.41	1	0.5201

Puntos Finales Secundarios:

Los puntos finales secundarios del estudio fueron

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

Tiempo transcurrido para la desaparición de las vesículas

La Figura 5.3.8 muestra la distribución de casos con respecto a los días en que desaparecen las vesículas. Se puede apreciar que en ambos grupos existieron pacientes que todavía en el día 21 presentaban lesiones vesiculares. Cuando se compararon los promedios de los días transcurridos hasta la desaparición de las vesículas (Tabla 5.3.10) el tiempo correspondiente a famciclovir fue ligeramente mayor. Cuando esta diferencia se sometió a prueba estadística mediante el método de Mann Whitney, la diferencia no fue significativa (Tabla 5.3.11).

Tabla 5.3.10.
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%
Centro # 1			
Famciclovir	9	1	7 - 11
Aciclovir	8	1	7 - 9
Centro # 2			
Famciclovir	11	1	10 - 12
Aciclovir	10	1	10 - 12
Total			
Famciclovir	10	1	9 - 11
Aciclovir	9	1	8 - 10

Famciclovir en el Tratamiento del Herpes Zoster

Tabla 5.3.11.
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
Centro # 1	312 5	0000	1 0000
Centro # 2	243 0	-1 7493	0 0802
Total	1080 5	-1 4798	0 1389

Como se puede observar en las Tablas siguientes (5 3 12 a 5 3 17) los resultados obtenidos en el punto final primario y el tiempo transcurrido hasta la desaparición de vesículas, son similares. Esto se debe a que al mismo tiempo que desaparecen todas las lesiones vesiculares, quedan exclusivamente las costras. Son dos eventos que ocurren al mismo tiempo. Esto se observa en los valores de probabilidad para la ocurrencia del evento.

La diferencia en los días transcurridos hasta la desaparición de las vesículas tampoco tiene significancia estadística (Véase Tabla 5 3 18) y aunque las curvas de supervivencia para dos grupos mostraron una diferencia visual a favor del grupo de aciclovir, la prueba de Log-Rank específica para estos datos, no mostró diferencia significativa entre los dos grupos. La función de riesgos proporcionales de Cox, no fue aplicable por la intersección de las curvas en varios puntos.

Tabla 5.3.12.
Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la desaparición de vesículas en los pacientes de Famciclovir, en el Centro # 1.

Tiempo en días	Status *	Supervivencia Acumulada	Error Estándar	Eventos Acumulados	Número Restante
3	1	0 9600	0 0392	1	24
5	1	0 8800	0 0650	3	22
6	1	0 7200	0 0898	7	18
7	1	0 4800	0 0999	13	12
8	1	0 4000	0 0980	15	10
9	1	0 3200	0 0933	17	8
10	1	0 2800	0 0898	18	7
11	1	0 1800	0 0733	21	4
12	1	0 1200	0 0650	22	3
15	1	0 0800	0 0543	23	2
18	1	0 0400	0 0392	24	1
21	1	0 0000	0 0000	25	0

* Todos los pacientes se encuentran sin vesículas de acuerdo a Status (1 = ninguna)

Tabla 5.3.13.
Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la desaparición de vesículas en los pacientes de Aciclovir, en el Centro # 1.

Tiempo en días	Status *	Supervivencia Acumulada	Error Estándar	Eventos Acumulados	Número Restante
4	1	0.9600	0.0392	1	24
5	1	0.8000	0.0800	5	20
6	1	0.6800	0.0933	8	17
7	1	0.5200	0.0999	12	13
8	1	0.4800	0.0999	13	12
9	1	0.4400	0.0933	14	11
10	1	0.2400	0.0854	19	6
11	1	0.0800	0.0543	23	2
12	1	0.0000	0.0000	25	0

* Todos los pacientes se encuentran sin vesículas de acuerdo a Status (1= ninguna)

Tabla 5.3.14.
Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la desaparición de vesículas en los pacientes de Famciclovir en el Centro # 2.

Tiempo en días	Status *	Supervivencia Acumulada	Error Estándar	Eventos Acumulados	Número Restante
5	1	0.9600	0.0392	1	24
6	1	0.8800	0.0650	3	22
7	1	0.8400	0.0733	4	21
8	1	0.7200	0.0898	7	18
9	1	0.6800	0.0933	8	17
10	1	0.5600	0.0933	11	14
11	1	0.4800	0.0999	13	12
12	1	0.2400	0.0854	19	6
13	1	0.2000	0.0800	20	5
14	1	0.1600	0.0733	21	4
15	1	0.0400	0.0392	24	1
19	1	0.0000	0.0000	25	0

* Todos los pacientes se encuentran sin vesículas de acuerdo a Status (1= ninguna)

Famciclovir en el Tratamiento del Herpes Zoster

Tabla 5.3.15.
Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la desaparición
de vesículas en los pacientes de Aciclovir en el Centro # 2.

Tiempo en días	Status *	Supervivencia Acumulada	Error Estándar	Eventos Acumulados	Número Restante
5	1	0.9583	0.0408	1	23
6	1	0.8277	0.0785	4	19
7	1	0.7405	0.0912	6	17
8	1	0.5227	0.1041	11	12
9	1	0.4752	0.1050	12	10
10	1	0.3326	0.1007	15	7
11	1	0.2851	0.0969	16	6
12	1	0.1901	0.0847	18	4
13	1	0.1426	0.0757	19	3
15	1	0.0950	0.0637	20	2
19	1	0.0475	0.0463	21	1
21	1	0.0000	0.0000	22	0

* Todos los pacientes se encuentran sin vesículas de acuerdo a Status (1= ninguna)

Tabla 5.3.16.
Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la desaparición
de vesículas en los pacientes de Famciclovir en el total de pacientes.

Tiempo en días	Status *	Supervivencia Acumulada	Error Estándar	Eventos Acumulados	Número Restante
3	1	0.9804	0.0194	1	50
5	1	0.9204	0.0382	4	46
6	1	0.8003	0.0565	10	40
7	1	0.6603	0.0670	17	33
8	1	0.5602	0.0702	22	28
9	1	0.5002	0.0707	25	25
10	1	0.4202	0.0698	29	21
11	1	0.3201	0.0660	34	16
12	1	0.1801	0.0543	41	9
13	1	0.1601	0.0519	42	8
14	1	0.1401	0.0491	43	7
15	1	0.0600	0.0336	47	3
18	1	0.0400	0.0277	48	2
19	1	0.0200	0.0198	49	1
21	1	0.0000	0.0000	50	0

* Todos los pacientes se encuentran sin vesículas de acuerdo a Status (1= ninguna)

Famciclovir en el Tratamiento del Herpes Zoster

Tabla 5.3.17.
Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la desaparición de vesículas en los pacientes de Aciclovir en el total de pacientes.

Tiempo en días	Status (# lesiones)	Supervivencia Acumulada	Error Estándar	Eventos Acumulados	Número Restante
4	1	0.9796	0.0202	1	48
5	1	0.8776	0.0468	6	43
6	1	0.7522	0.0621	12	36
7	1	0.6268	0.0697	18	30
8	1	0.5015	0.0722	24	24
9	1	0.4579	0.0722	26	21
10	1	0.2834	0.0660	34	13
11	1	0.1744	0.0558	39	8
12	1	0.0872	0.0416	43	4
13	1	0.0654	0.0365	44	3
15	1	0.0436	0.0301	45	2
19	1	0.0218	0.0216	46	1
21	1	0.0000	0.0000	47	0

* Todos los pacientes se encuentran sin vesículas de acuerdo a Status (1= ninguna)

Tabla 5.3.18.
Valores de la Prueba de Log-Rank para evaluar la diferencia en las funciones de supervivencia para los dos grupos en estudio

Log - Rank	estadístico	grados de libertad	significancia
Centro # 1	52	1	0.4704
Centro # 2	38	1	0.5403
Total	1.32	1	0.2500

Tiempo hasta la desaparición de las pápulas.

Como era de esperarse, la desaparición de pápulas fue más rápida que la de vesículas para ambos grupos. En el Centro # 1, en el grupo de aciclovir las pápulas habían desaparecido para el día 6, mientras que en grupo de famciclovir, la desaparición se prolongó hasta el día 8. En el Centro # 2, las pápulas en el grupo de famciclovir habían desaparecido para el día 4, mientras que en el grupo de aciclovir se prolongaban hasta el día 13.

Solo en el centro # 2 la diferencia entre los grupos respecto al número de días hasta la desaparición de las pápulas fue favorablemente significativa para famciclovir (p=0.008).

Tabla 5.3.19.
Comparación de los días promedio en cada grupo hasta la desaparición de las pápulas

Grupo	promedio en días	error standard	intervalo de confianza al 95%
Centro # 1			
Famciclovir	4	0	3 - 4
Aciclovir	4	0	3 - 4
Centro # 2			
Famciclovir	2	0	1 - 2
Aciclovir	3	1	2 - 5
Total			
Famciclovir	3	0	2 - 3
Aciclovir	3	0	3 - 4

Tabla 5.3.20.
Prueba de Mann Whitney para la comparación de promedios de los días transcurridos hasta la desaparición de las pápulas.

Promedio de calificación	Valor de U	Valor de Z	probabilidad en dos direcciones
Centro # 1	312.5	.0000	1.000
Centro # 2	257.5	-1.6854	0.0919
Total			

Como se puede observar en las Tablas de supervivencia acumulada (5.3.21 a 5.3.26) que se muestran a continuación en los pacientes del grupo de aciclovir el tiempo transcurrido hasta la desaparición de las pápulas fue mayor que en el grupo de famciclovir cuando se analiza la población total (Gráfica 5.3.13) y el Centro #2 (5.3.15), pero el comportamiento es opuesto en el Centro #1 (Gráfica 5.3.14). Sin embargo, la prueba de Log-Rank (Tabla 5.3.27) no mostró diferencia significativa entre los dos grupos.

Tabla 5.3.21.
Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la desaparición de pápulas en los pacientes de Famciclovir en el Centro # 1.

Tiempo en días	Status	Supervivencia Acumulada	Error Estándar	Eventos Acumulados	Número Restante
1	1	0.9600	0.0392	1	24
2	1	0.8000	0.0800	5	20
3	1	0.4400	0.0993	14	11
4	1	0.3200	0.0933	17	8
5	1	0.1600	0.0733	21	4
6	1	0.0800	0.0543	23	2
7	1	0.0000	0.0000	25	0

Famciclovir en el Tratamiento del Herpes Zoster

Tabla 5.3.22.
Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la desaparición de pápulas en los pacientes de Aciclovir, en el Centro # 1.

Tiempo en días	Status	Supervivencia Acumulada	Error Estándar	Eventos Acumulados	Número Restante
1	1	0.9600	0.0392	1	24
2	1	0.7200	0.0898	7	18
3	1	0.4000	0.0980	15	10
4	1	0.1200	0.0650	22	3
5	1	0.0000	0.0000	25	0

* Todos los pacientes se encuentran sin pápulas de acuerdo a Status (1= ninguna)

Tabla 5.3.23.
Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la desaparición de pápulas en los pacientes de Famciclovir, en el Centro #2.

Tiempo en días	Status *	Supervivencia Acumulada	Error Estándar	Eventos Acumulados	Número Restante
1	1	0.3077	0.0905	18	8
2	1	0.1538	0.0708	22	4
3	1	0.1154	0.0627	23	3
4	1	0.0000	0.0000	26	0

* Todos los pacientes se encuentran sin pápulas de acuerdo a Status (1= ninguna)

Tabla 5.3.24.
Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la desaparición de pápulas en los pacientes de Aciclovir, en el Centro # 2.

Tiempo en días	Status (# lesiones)	Supervivencia Acumulada	Error Estándar	Eventos Acumulados	Número Restante
1	1	0.4615	0.0878	14	12
2	1	0.3462	0.0933	17	9
4	1	0.3077	0.0905	18	8
5	1	0.1923	0.0773	21	5
7	1	0.1154	0.0627	23	3
8	1	0.0769	0.0523	22	2
10	1	0.0385	0.0377	21	1
13	1	0.0000	0.0000	26	0

* Todos los pacientes se encuentran sin pápulas de acuerdo a Status (1= ninguna)

Famciclovir en el Tratamiento del Herpes Zoster

Tabla 5.3.25.
Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la desaparición de pápulas en los pacientes de Famciclovir, en el total de los pacientes.

Tiempo en días	Status *	Supervivencia Acumulada	Error Estándar	Eventos Acumulados	Número Restante
1	1	0.6275	0.0677	19	32
2	1	0.4706	0.0699	27	24
3	1	0.3529	0.0669	33	18
4	1	0.1765	0.0534	42	9
5	1	0.0980	0.0416	46	5
7	1	0.0196	0.0194	50	1
8	1	0.0000	0.0000	51	0

* Todos los pacientes se encuentran sin pápulas de acuerdo a Status (1= ninguna)

Tabla 5.3.26.
Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la desaparición de pápulas en los pacientes de Aciclovir, en el total de los pacientes

Tiempo en días	Status (# lesiones)	Supervivencia Acumulada	Error Estándar	Eventos Acumulados	Número Restante
1	1	0.7059	0.0638	15	36
2	1	0.5204	0.0699	24	27
3	1	0.4706	0.0699	27	24
4	1	0.2549	0.0610	38	13
5	1	0.1176	0.0451	45	6
6	1	0.0980	0.0416	46	5
7	1	0.0588	0.0329	48	3
8	1	0.0392	0.0272	49	2
10	1	0.0196	0.0194	50	1
13	1	0.0000	0.0000	51	0

* Todos los pacientes se encuentran sin pápulas de acuerdo a Status (1= ninguna)

Tabla 5.3.27.
Valores de la Prueba de Log-Rank para evaluar la diferencia en las funciones de supervivencia respecto a la variable pápulas para los dos grupos en estudio

Log - Rank	estadístico	grados de libertad	significancia
Centro # 1	2.67	1	.1021
Centro # 2	6.88	1	.0087
Total	1.59	1	0.2080

Famciclovir en el Tratamiento del Herpes Zoster

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

Centro # 1

El tiempo transcurrido hasta tener una reducción del 50 % del área afectada no es evaluable para el Centro # 1, ya que los registros de todos los pacientes, excepto tres, permanecen sin cambios a lo largo del estudio

Centro # 2

Venticuatro 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 (Véase Tabla 3.3 b.3)

Tabla 5.3.28.
Promedio de días transcurridos hasta llegar al 50% o menos, 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		

Famciclovir en el Tratamiento del Herpes Zoster

5.4 DOLOR

En el análisis de dolor se hizo evidente que

- En el grupo de famciclovir la severidad del dolor fue mayor al inicio del estudio, esto correlaciona en forma definitiva con el mayor consumo de analgésicos que se presentó en este grupo
- En general, la distribución del dolor no siguió una curva normal, siendo evidente que este se concentra más en los grados moderados a severos
- Los pacientes en el grupo de famciclovir mostraron un comportamiento prácticamente igual al de los pacientes de aciclovir en cuanto a la recurrencia del dolor y el tiempo de aparición del mismo (Gráfica 5.4.1)

Así mismo, al igual que sucedió con las variables dermatológicas (costras, pápulas y vesículas) se encontró un desfase entre la visita de evaluación y el día de la evaluación real, lo que motiva que muchos pacientes se evaluaran antes o después del día calendario que les correspondiera de acuerdo al protocolo

Cuando se analiza el comportamiento de la variable dolor en las siguientes Tablas (5.4.1 a 5.4.6) que muestran las funciones de supervivencia para la población general (Gráfica 5.4.2), así como cada uno de los centros (Gráficas 5.4.3 y 5.4.4) observamos que existe una tendencia importante a que el dolor desaparezca más rápidamente en los pacientes del grupo de aciclovir. Esta diferencia fue estadísticamente significativa tanto en el Centro # 2, como en el total de los pacientes (Tabla 5.4.7)

Estos resultados contrastan fuertemente con lo reportado en la literatura internacional, sin embargo debe de enfatizarse que en el grupo de famciclovir, la severidad del dolor fue mayor desde la evaluación inicial y hubo una tendencia (aunque no estadísticamente significativa) a que estos pacientes tuvieran un mayor retraso en las evaluaciones (con respecto al calendario teórico)

Tabla 5.4.1.
Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la desaparición del dolor en los pacientes de Famciclovir, en el Centro # 1.

Tiempo en días	Status *	Supervivencia Acumulada	Error Estándar	Eventos Acumulados	Número Restante
4	1	0.9583	0.0408	1	23
6	1	0.9167	0.0564	2	22
12	1	0.8333	0.0761	4	20
14	1	0.7917	0.0829	5	19
21	1	0.7500	0.0884	6	18
22	1	0.6667	0.0962	8	16
23	1	0.6222	0.0995	9	14
28	1	0.5744	0.1028	10	12
30	1	0.4595	0.1316	11	4

* Status se refiere a la desaparición del dolor en los pacientes (1= sin dolor)

Famciclovir en el Tratamiento del Herpes Zoster

Tabla 5.4.2.
Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la desaparición del dolor en los pacientes de Aciclovir, en el Centro # 1.

Tiempo en días	Status *	Supervivencia Acumulada	Error Estándar	Eventos Acumulados	Número Restante
2	1	0.9565	0.0425	1	22
4	1	0.8696	0.0702	3	20
6	1	0.7826	0.0860	5	18
7	1	0.7391	0.0916	6	17
8	1	0.6522	0.0993	8	15
13	1	0.6087	0.1018	9	14
14	1	0.5652	0.1034	10	13
15	1	0.4783	0.1042	12	11
20	1	0.4348	0.1034	13	10
21	1	0.3913	0.1018	14	9
27	1	0.3478	0.0993	15	8

* Status se refiere a la desaparición del dolor en los pacientes (1=sin dolor)

Tabla 5.4.3.
Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la desaparición del dolor en los pacientes de Famciclovir, en el Centro # 2.

Tiempo en días	Status *	Supervivencia Acumulada	Error Estándar	Eventos Acumulados	Número Restante
9	1	0.9583	0.0408	1	23
10	1	0.9167	0.0564	2	22
13	1	0.8750	0.0675	3	21
15	1	0.8313	0.0770	4	19
22	1	0.7851	0.0855	5	17
23	1	0.7389	0.0921	6	16
29	1	0.5278	0.1423	8	5

* Status se refiere a la desaparición del dolor en los pacientes (1=sin dolor)

Tabla 5.4.4.
Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la desaparición del dolor en los pacientes de Aciclovir, en el Centro # 2.

Tiempo en días	Status *	Supervivencia Acumulada	Error Estándar	Eventos Acumulados	Número Restante
2	1	0.9565	0.0425	1	22
5	1	0.9110	0.0601	2	20
6	1	0.8151	0.0837	4	17
7	1	0.7671	0.0915	5	16
8	1	0.7192	0.0975	6	15
9	1	0.6712	0.1021	7	14
10	1	0.6233	0.1055	8	13
12	1	0.57854	0.1077	9	12
14	1	0.5274	0.1089	10	11
15	1	0.4795	0.1090	11	10
21	1	0.4315	0.1082	12	9
22	1	0.3835	0.1062	13	8
28	1	0.3288	0.1042	14	6

* Status se refiere a la desaparición del dolor en los pacientes (1=sin dolor)

Tabla 5.4.5.
Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la desaparición del dolor en los pacientes de Famciclovir, en el total de los pacientes.

Tiempo en días	Status *	Supervivencia Acumulada	Error Estándar	Eventos Acumulados	Número Restante
4	1	0.9796	0.0202	1	48
6	1	0.9592	0.0283	2	47
9	1	0.9383	0.0345	3	45
10	1	0.9175	0.0395	4	44
12	1	0.8758	0.0475	6	42
13	1	0.8549	0.0507	7	41
14	1	0.8341	0.0536	8	40
15	1	0.8127	0.0563	9	38
21	1	0.7907	0.0589	10	36
22	1	0.7248	0.0652	13	33
23	1	0.6795	0.0685	15	30
28	1	0.6523	0.0710	16	24
29	1	0.5708	0.0822	18	14
30	1	0.4893	0.1033	19	6

* Status se refiere a la desaparición del dolor en los pacientes (1=sin dolor)

Famciclovir en el Tratamiento del Herpes Zoster

Tabla 5.4.6.
Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la desaparición del dolor en los pacientes de Aciclovir, en el total de los pacientes.

Tiempo en días	Status *	Supervivencia Acumulada	Error Estándar	Eventos Acumulados	Número Restante
2	1	0.9565	0.0301	2	44
4	1	0.9120	0.0420	4	41
5	1	0.8898	0.0465	5	40
6	1	0.7985	0.0601	9	35
7	1	0.7529	0.0647	11	33
8	1	0.6845	0.0699	14	30
9	1	0.6616	0.0712	15	29
10	1	0.6388	0.0723	16	28
12	1	0.6160	0.0732	17	27
13	1	0.5932	0.0740	18	26
14	1	0.5476	0.0750	20	24
15	1	0.4791	0.0753	23	21
20	1	0.4563	0.0751	24	20
21	1	0.4107	0.0742	26	18
22	1	0.3879	0.0735	27	17
27	1	0.3636	0.0728	28	15
28	1	0.3376	0.0721	29	13

* Status se refiere a la desaparición del dolor en los pacientes (1=sin dolor)

Tabla 5.4.7.
Valores de la Prueba de Log-Rank para evaluar la diferencia en las funciones de supervivencia respecto a la variable dolor para los dos grupos en estudio.

Log - Rank	estadístico	grados de libertad	significancia
Centro # 1	2.97	1	0.0848
Centro # 2	5.94	1	0.0148
Total	8.82	1	0.0030

5.5 PRUEBAS DE LABORATORIO

El primer paso en el análisis de las pruebas de laboratorio fue mostrar la existencia o no de homogeneidad de las varianzas, para esto 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 significantes en las varianzas, la prueba de t se aplicó considerando las varianzas independientes (como fue el caso de la glucosa, calcio, linfocitos y neutrófilos)

En ninguna de las pruebas de laboratorio se encontraron diferencias intergrupales significativas tanto en el periodo pretratamiento como en el postratamiento.

A continuación se muestran los promedios \pm D.E. de los diferentes parámetros de laboratorio así como los resultados de las pruebas de t para cada uno de estos tanto en el periodo pretratamiento como en el postratamiento.

Tabla 5.5.1.
Promedios \pm desviación estándar en los parámetros de las pruebas de laboratorio
en el periodo pretratamiento para el Centro # 1

Pruebas de laboratorio	FAMCICLOVIR	ACICLOVIR
Hemoglobina (gr /dl)	14 75 \pm 1 87	14 86 \pm 1 57
Hematocrito(%)	44 56 \pm 5 17	44 40 \pm 4 69
Eritrocitos ($10^9/mm^3$)	4 98 \pm 0 49	4 92 \pm 0 52
Leucocitos ($10^3/mm^3$)	4 1 \pm 1 5	3 3 \pm 1 6
Neutrófilos (%)	62 20 \pm 9 91	62 04 \pm 7 86
Linfocitos (%)	30 20 \pm 9 53	31 16 \pm 7 40
Monocitos (%)	4 84 \pm 1 67	4 96 \pm 1 98
Eosinófilos (%)	3 43 \pm 3 61	2 38 \pm 1 72
Basófilos (%)	1 0 \pm 0 0	
Plaquetas ($10^3/mm^3$)	207 68 \pm 35 43	225 28 \pm 38 99
Sodio (mEq/L)	140 84 \pm 2 56	140 16 \pm 2 52
Potasio (mEq/L)	4 44 \pm 0 38	4 12 \pm 0 86
Glucosa (mEq/L)	129 5 \pm 81 86	91 60 \pm 24 23
Urea (mEq/L)	28 76 \pm 9 14	30 36 \pm 11 35
Calcio (mEq/L)	9 68 \pm 0 58	9 79 \pm 0 37
Deshidrogenasa L (U/l)	145 20 \pm 49 21	148 68 \pm 63 55
Fosfatasa alcalina (U/l)	53 52 \pm 29 04	51 80 \pm 26 73
TGO (U/L)	17 00 \pm 7 78	15 40 \pm 8 89
TGP (U/L)	13 88 \pm 7 19	13 28 \pm 11 44
Bilirrubina total (mUL)	0 70 \pm 0 29	0 78 \pm 0 36
Proteína total (gr./dl)	7 25 \pm 0 59	7 44 \pm 0 57
Albumina (gr./dl)	4 16 \pm 0 44	4 46 \pm 0 34

* En el Centro #1 no se evaluó la CPK ni Gamma GT

Tabla 5.5.2.
Prueba de t para las diferencias en los parámetros de las pruebas de laboratorio
en el periodo pretratamiento para el Centro # 1

Prueba de laboratorio	Prueba de Levene		Prueba de t	
	Valor de F	Probabilidad	Valor de t	Probabilidad
Hemoglobina (gr /dl)	0.045	0.833	-0.21	0.832
Hematocrito(%)	0.081	0.778	0.11	1.398
Entrocitos ($10^6/mm^3$)	1.148	0.289	0.44	0.145
Leucocitos ($10^3/mm^3$)	0.153	0.698	0.59	0.556
Neutrofilos (%)	0.807	0.374	0.06	0.950
Linfocitos (%)	1.373	0.247	-0.40	0.693
Monocitos (%)	0.385	0.538	-0.23	0.517
Eosinófilos (%)	0.473	0.496	0.81	0.423
Plaquetas ($10^3/mm^3$)	1.331	0.254	-1.67	0.101
Sodio (mEq/L)	0.036	0.851	0.94	0.349
Potasio (mEq/L)	1.571	0.216	1.70	0.096
Glucosa (mEq/L) *	21.73	0.00	2.18	0.38
Urea (mEq/L)	1.006	0.321	-0.55	0.586
Calcio (mEq/L)	9.032	0.004	-0.84	0.406
Deshidrogenasa L (U/l)	1.395	0.243	-0.22	0.830
Fosfatasa alcalina(U/l)	0.004	0.951	0.22	0.828
TGO (U/l)	0.020	0.889	0.68	0.502
TGP (U/l)	0.542	0.465	0.22	0.825
Bilirrubina total (gr /dl)	1.038	0.313	-0.91	0.369
Proteína total (gr /dl)	0.648	0.425	-1.16	0.655
Albumina (gr /dl)	1.217	0.275	-2.65	0.011

* Al encontrarse una diferencia entre las varianzas de los dos grupos mayor a 11 veces, se descarta la aplicación de la prueba de t para el análisis de glucosa

Tabla 5.5.3.
Promedios \pm desviación estándar en los parámetros de las pruebas de laboratorio en el periodo pretratamiento, en el Centro # 2

Prueba de laboratorio	FAMCICLOVIR	ACICLOVIR
Hemoglobina (gr /dl)	15 71 \pm 1 45	15 52 \pm 1 87
Hematocrito(%)	46 91 \pm 3 03	46 08 \pm 5 29
Eritrocitos ($10^6/mm^3$)	5 45 \pm 0 30	5 33 \pm 0 62
Leucocitos ($10^3/mm^3$)	6 59 \pm 1 83	6 37 \pm 0 98
Neutrófilos (%)	64 12 \pm 9 80	63 58 \pm 9 97
Linfocitos (%)	30 80 \pm 9 56	30 42 \pm 9 92
Monocitos (%)	3 25 \pm 1 67	3 30 \pm 1 49
Eosinófilos (%)	2 00 \pm 1 41	2 80 \pm 3 38
Basófilos (%)	1 40 \pm 0 55	1 33 \pm 0 50
Plaquetas ($10^3/mm^3$)	266 20 \pm 59 83	298 46 \pm 69 68
Sodio (mEq/L)	136 10 \pm 4 42	136 10 \pm 3 51
Potasio (mEq/L)	4 39 \pm 0 29	4 36 \pm 0 39
Glucosa (mEq/L)	96 77 \pm 47 32	82 33 \pm 10 12
Urea (mEq/L)	32 92 \pm 15 19	29 50 \pm 8 24
Calcio (mEq/L)	9 03 \pm 0 81	9 18 \pm 0 62
Creatinfosfocinasa (U/l)	90 38 \pm 72 04	94 91 \pm 83 03
Fosfatasa alcalina (U/l)	52 35 \pm 69 31	37 83 \pm 11 34
TGO (U/L)	25 85 \pm 11 54	26 17 \pm 16 60
TGP (U/L)	18 77 \pm 14 54	18 71 \pm 17 21
Bilirrubina total (mUL)	0 76 \pm 0 46	0 48 \pm 0 34
Proteína total (gr./dl)	7 07 \pm 0 78	6 89 \pm 0 56
Albumina (gr./dl)	4 43 \pm 0 44	4 46 \pm 0 63
Gamma GT (U/L)	22 31 \pm 20 30	24 42 \pm 21 17
Deshidrogenasa L (U/L)	216 50 \pm 100 04	202 22 \pm 118 11

Tabla 5.5.4.
Prueba de t para las diferencias en los parámetros de las pruebas de laboratorio en el período pretratamiento

Prueba de laboratorio	Prueba de Levene		Prueba de t	
	Valor de F	Probabilidad	Valor de t	Probabilidad
Hemoglobina (gr /dl)	0.684	0.413	0.40	0.691
Hematocrito(%)	4.407	0.041	0.67	0.507
Eritrocitos ($10^9/mm^3$)	8.367	0.006	0.85	0.401
Leucocitos ($10^3/mm^3$)	4.230	0.045	0.53	0.599
Neutrófilos (%)	0.015	0.902	0.19	0.850
Linfocitos (%)	0.010	0.920	0.14	0.891
Monocitos (%)	0.398	0.531	-0.12	0.907
Eosinófilos (%)	3.426	0.072	-0.98	0.338
Basófilos (%)	0.180	0.679	0.23	0.821
Plaquetas ($10^3/mm^3$)	0.299	0.587	-1.74	0.088
Sodio (mEq/L)	1.665	0.203	0.00	0.997
Potasio (mEq/L)	4.773	0.034	0.38	0.707
Glucosa (mEq/L)	4.999	0.030	1.46	0.150
Urea (mEq/L)	2.418	0.126	0.98	0.333
Calcio (mEq/L)	1.340	0.253	-0.76	0.450
Creatinofosforinasa (U/l)	0.089	0.767	-0.20	0.841
Fosfatasa alcalina(U/l)	2.667	0.109	1.01	0.316
TGO (U/l)	1.924	0.172	-0.08	0.937
TGP (U/l)	0.092	0.763	0.01	0.989
Bilirubina total (gr /dl)	2.134	0.151	2.40	0.020
Proteína total (gr /dl)	4.651	0.036	0.94	0.354
Albumina (gr /dl)	0.671	0.417	-0.18	0.857
Deshidrogenasa L (U/L)	0.592	0.446	0.46	0.649
Gamma GT (U/L)	0.125	0.725	-0.36	0.721

Famciclovir en el Tratamiento del Herpes Zoster

Tabla 5.5.5.
Promedios \pm desviación estándar en los parámetros de las pruebas de laboratorio
en el período postratamiento, Centro # 1

Prueba de laboratorio	FAMCICLOVIR	ACICLOVIR
Hemoglobina (gr /dl)	14 82 \pm 1 68	14 42 \pm 1 11
Hematocrito(%)	45 00 \pm 4 95	43 79 \pm 3 27
Eritrocitos (10^9 /mm ³)	4 98 \pm 0 46	4 84 \pm 0 31
Leucocitos (10^3 /mm ³)	4 1 \pm 1 5	3 3 \pm 1 6
Neutrófilos (%)	57 45 \pm 10 44	60 00 \pm 5 64
Linfocitos (%)	34 70 \pm 10 11	33 37 \pm 5 72
Monocitos (%)	5 33 \pm 1 73	4 70 \pm 1 16
Eosinófilos (%)	3 43 \pm 5 79	2 36 \pm 1 49
Basófilos (%)	1 0 \pm 0 0	
Plaquetas (10^3 /mm ³)	216 70 \pm 36 96	229 70 \pm 38 42
Sodio (mEq/L)	140 37 \pm 2 28	140 41 \pm 2 41
Potasio (mEq/L)	4 54 \pm 0 40	4 23 \pm 0 87
Glucosa (mEq/L) *	106 20 \pm 52 58	84 50 \pm 19 94
Urea (mEq/L)	27 54 \pm 6 64	29 37 \pm 9 02
Calcio (mEq/L)	9 80 \pm 0 46	9 89 \pm 0 34
Deshidrogenasa L (U/L)	141 70 \pm 45 46	147 75 \pm 58 83
Fosfatasa alcalina (U/L)	51 20 \pm 24 76	50 70 \pm 28 58
TGO (U/L)	15 00 \pm 8 12	13 12 \pm 5 83
TGP (U/L)	13 02 \pm 5 89	16 16 \pm 14 23
Bilirrubina total (mUL)	0 67 \pm 0 26	0 68 \pm 0 30
Proteína total (gr /dl)	7 32 \pm 0 58	7 40 \pm 0 50
Albumina (gr /dl)	4 22 \pm 0 43	4 33 \pm 0 32

* La diferencia entre las varianzas de los dos grupos es mayor a 6, por lo que se descarta la utilización de una comparación con prueba de t

Tabla 3.5.6.
Prueba de t para las diferencias en los parámetros de las pruebas de laboratorio
en el periodo postratamiento, en el Centro # 1

Prueba de laboratorio	Prueba de Levene		Prueba de t	
	Valor de F	Probabilidad	Valor de t	Probabilidad
Hemoglobina (gr /dl)	0.823	0.369	0.98	0.331
Hematocrito(%)	0.914	0.344	1.00	0.324
Eritrocitos ($10^6/mm^3$)	0.773	0.384	1.19	0.238
Leucocitos ($10^3/mm^3$)	0.508	0.479	0.72	0.475
Neutrófilos (%)	13.869	0.001	-1.056	0.301
Linfocitos (%)	12.536	0.001	0.56	0.577
Monocitos (%)	3.334	0.074	1.47	0.149
Eosinófilos (%)	1.467	0.234	0.78	0.443
Basófilos (%)	1.467	0.234	0.78	0.443
Plaquetas ($10^3/mm^3$)	0.364	0.549	-1.19	0.238
Sodio (mEq/L)	0.252	0.618	-0.06	0.951
Potasio (mEq/L)	0.352	0.556	1.55	0.129
Glucosa (mEq/L) *	15.879	0.000	1.89	0.068
Urea (mEq/L)	3.196	0.080	-0.80	0.427
Calcio (mEq/L)	2.616	0.113	-0.78	0.442
Deshidrogenasa L (U/l)	2.293	0.137	-0.40	0.692
Fosfatasa alcalina(U/l)	0.078	0.782	0.06	0.949
TGO (U/l)	3.172	0.082	0.92	0.363
TGP (U/l)	4.239	0.045	-0.94	0.352
Bilirrubina total (gr /dl)	0.292	0.591	-0.06	0.952
Proteína total (gr /dl)	0.096	0.758	-0.45	0.655
Albúmina (gr /dl)	1.174	0.284	-0.93	0.355

* Esta prueba no tiene valor por la desigualdad de varianzas

Tabla 5.5.7.
Promedios \pm desviación estándar en los parámetros de las pruebas de laboratorio en el período postratamiento, en el Centro # 2

Prueba de laboratorio	FAMCICLOVIR	ACICLOVIR
Hemoglobina (gr /dl)	15 46 \pm 1 33	15 12 \pm 1 90
Hematocrito(%)	45 91 \pm 3 70	45 14 \pm 5 15
Eritrocitos ($10^9/mm^3$)	5 31 \pm 0 48	5 22 \pm 0 60
Leucocitos ($10^3/mm^3$)	7 15 \pm 1 07	7 38 \pm 1 51
Neutrófilos (%)	63 32 \pm 8 72	61 91 \pm 11 98
Linfocitos (%)	31 76 \pm 8 61	32 86 \pm 12 48
Monocitos (%)	3 12 \pm 1 17	3 11 \pm 4 38
Eosinófilos (%)	1 85 \pm 1 35	3 11 \pm 4 38
Basófilos (%)	1 0 \pm 0 0	1 25 \pm 0 71
Plaquetas ($10^3/mm^3$)	361 20 \pm 98 90	347 86 \pm 64 37
Sodio (mEq/L)	138 60 \pm 4 36	135 49 \pm 5 16
Potasio (mEq/L)	4 52 \pm 0 41	4 42 \pm 0 33
Glucosa (mEq/L) *	92 96 \pm 42 65	79 55 \pm 7 71
Urea (mEq/L)	32 60 \pm 14 46	30 27 \pm 10 91
Calcio (mEq/L)	8 97 \pm 0 81	9 09 \pm 0 78
Creatinfosfocinasa (U/L)	64 24 \pm 54 08	110 86 \pm 177 12
Fosfatasa alcalina (U/L)	42 60 \pm 29 51	37 82 \pm 14 13
TGO (U/L)	24 48 \pm 13 30	20 50 \pm 11 04
TGP (U/L)	25 88 \pm 24 51	17 09 \pm 15 50
Bilirrubina total (mUL)	0 65 \pm 0 28	0 72 \pm 0 41
Proteína total (gr /dl)	6 96 \pm 0 68	6 88 \pm 1 55
Albúmina (gr /dl)	4 39 \pm 0 47	4 45 \pm 0 42
Gamma GT (U/L)	37 52 \pm 57 53	23 09 \pm 16 91
Deshidrogenasa L (U/L)	181 76 \pm 77 22	191 68 \pm 110 22

* Se descarta la comparación entre grupos por la desigualdad de las varianzas.

Tabla 3.5.8.
Prueba de t para las diferencias en los parámetros de las pruebas de laboratorio
en el periodo postratamiento, en el Centro # 2

Prueba de laboratorio	Prueba de Levene		Prueba de t	
	Valor de F	Probabilidad	Valor de t	Probabilidad
Hemoglobina (gr/dl)	1 828	0 183	0 72	0 475
Hematocrito(%)	1 555	0 219	0 59	0 555
Eritrocitos ($10^9/mm^3$)	0 964	0 331	0 57	0 568
Leucocitos ($10^3/mm^3$)	2 051	0 159	-0.44	0 660
Neutrófilos (%)	1 482	0 230	0 47	0 644
Linfocitos (%)	2 228	0 143	-0.36	0 723
Monocitos (%)	0 123	0 727	0 87	0 389
Eosinófilos (%)	5 193	0 029	-1 23	0 228
Basófilos (%)	5 444	0 035	-1 00	0 351
Plaquetas ($10^3/mm^3$)	1 645	0 206	0 54	0 592
Sodio (mEq/L)	0 173	0 680	2 24	0 030
Potasio (mEq/L)	2 306	0 136	0 98	0 330
Glucosa (mEq/L)*	7 758	0 008	1 54	0 135
Úrea (mEq/L)	0 685	0 412	0 62	0 541
Calcio (mEq/L)	0 021	0 886	-0 53	0 600
Creatinofosfocinasa (U/l)	2 134	0 151	-1 25	0 218
Fosfatasa alcalina(U/l)	1 546	0 220	0 69	0 492
TGO (U/l)	0 149	0 701	1 11	0 274
TGP (U/l)	0 676	0 415	1 45	0 155
Bilirrubina total (gr/dl)	0 987	0 326	-0 66	0 513
Proteína total (gr/dl)	1 539	0 221	0 23	0 820
Albumina (gr/dl)	0 010	0 921	-0 51	0 614
Deshidrogenasa L (U/L)	1 020	0 318	-0 35	0 726
Gamma GT (U/L)	4 525	0 039	1 20	0 241

* Se descarta esta comparación por la desigualdad de las varianzas.

Famciclovir en el Tratamiento del Herpes Zoster

Examen General de Orina

pH urinario

No se encontró ninguna diferencia clínicamente relevante en el pH urinario ni pretratamiento ni postratamiento

Tabla 3.5.9.
Promedio del pH urinario pre y postratamiento

Variable pH	Centro # 1		Centro # 2	
	Famciclovir media±D.E.	Aciclovir media±D.E.	Famciclovir media±D.E.	Aciclovir media±D.E.
Pretratamiento	5.66±0.78	5.50±0.55	5.30±0.64	5.66±0.90
Postratamiento	5.45±1.34	5.45±0.60	5.52±0.99	5.63±0.84

Proteinuria:

No se presentaron diferencias significativas ni en el período pretratamiento ni en el período postratamiento

Tabla 5.5.10.
Evaluación de la proteinuria conforme a su severidad. Número de pacientes en cada categoría por grupo tanto en los períodos pretratamiento (Pre-tx) como postratamiento (Post-tx)

proteinuria	Famciclovir		Aciclovir	
	Centro # 1		Centro # 2	
	Pre-tx	Post-tx	Pre-tx	Post-tx
Negativa	22	21	21	21
Trazas	1	1	2	2
Positiva	2	2	2	1
	Centro # 2		Centro # 2	
Negativa	18	18	16	16
Trazas	7	7	8	6
Positiva	1	0	0	0

Famciclovir en el Tratamiento del Herpes Zoster

Glucosuria:

No se presentaron diferencias significativas, ni en el periodo pretratamiento ni en el periodo postratamiento

Tabla 5.5.11.

Evaluación de la glucosuria conforme a su severidad. Número de pacientes en cada categoría por grupo tanto en los periodos pretratamiento (Pre-tx) como postratamiento (Post-tx)

glucosuria	Famciclovir		Aciclovir	
Centro # 1				
	Pre-tx	Post-tx	Pre-tx	Post-tx
Negativa	23	20	25	24
Trazas	0	1	0	0
Positiva	2	3	0	0
Centro # 2				
Negativa	23	23	24	22
Trazas	0	0	0	0
Positiva	3	2	0	0

Eritrocituria:

No se presentaron diferencias significativas ni en el periodo pretratamiento ni en el periodo postratamiento.

Tabla 5.5.12.

Evaluación de sangre en la orina conforme a su severidad. Número de pacientes en cada categoría por grupo tanto en los periodos pretratamiento (Pre-tx) como postratamiento (Post-tx)

sangre	Famciclovir		Aciclovir	
Centro # 1				
	Pre-tx	Post-tx	Pre-tx	Post-tx
Negativa	21	23	23	22
Trazas	2	0	1	01
Positiva	2	1	1	1
Centro # 2				
Negativa	22	23	21	18
Trazas	2	0	1	2
Positiva	2	2	2	2

Se realizó también un análisis de los pacientes que presentaron alguna alteración en los parámetros de laboratorio, basándose en los límites normales. Se encontró que algunos pacientes excedían el límite superior o el inferior, salvo en dos pacientes (uno en cada grupo), ninguna de estas alteraciones se consideró relacionada con los fármacos en estudio. Los valores de las pruebas de laboratorio fuera de los límites normales se presentan a continuación, así como el grupo y el número del paciente que presentó cada alteración.

Tabla 5.5.13.
Pacientes con valores de laboratorio fuera de los límites normales
para ambos grupos de tratamiento en el centro # 1.

Parámetro de Laboratorio	Famciclovir Valor (No. de paciente)	Aciclovir Valor (No. de paciente)
HEMOGLOBINA (<10, >20)		
Pretratamiento	8 1 (9)	
Postratamiento	9 3 (9)	
LEUCOCITOS (>12,000)		
Postratamiento	18 (100)	
NEUTROFILOS(<35,>75)		
Pretratamiento	76 (1) 80 (60) 83 (68)	
Postratamiento	77 (1)	35 (48)
LINFOCITOS (<20,>45)		
Pretratamiento	49 (96)	
Postratamiento	50 (18)	
EOSINOFILOS (>7)		
Pretratamiento	18 (53)	
Postratamiento	25 (100)	1 60 (5)
GLUCOSA (<60, >200)		
Pretratamiento	302 (4) 216 (66) 222 (67) 370 (100)	
Postratamiento	207 (4) 204 (58) 225 (100)	
SODIO (<130,>145)		
Pretratamiento	147 (18) 122 (30)	128 (73)
Postratamiento	129 (42)	118 5 (72)
CALCIO (<7.5, >13)		
Postratamiento	7 4 (. 85)	
POTASIO (<3.5, >5.6)		
Pretratamiento		0 46 (6)
Postratamiento		0 38 (6)

Tabla 5.5.13.
Pacientes con valores de laboratorio fuera de los límites normales
para ambos grupos de tratamiento en el centro # 1.

Parámetro de Laboratorio	Famciclovir		Aciclovir	
	Valor	(No. de paciente)	Valor	(No. de paciente)
ALBUMINA (<3.8, >5.5)				
Pretratamiento	3.4	(2)	2.7	(21)
	3.4	(60)		
	3.5	(97)		
	3.7	(100)		
Postratamiento	3.2	(9)	3.6	(54)
	3.1	(30)	3.7	(84)
	3.4	(100)		
BILIRRUBINA (>1.5)				
Pretratamiento			1.80	(91)
Postratamiento	1.6	(87)	1.60	(5)
F. ALCALINA (>120)				
Pretratamiento	182	(100)	181	(84)
Postratamiento	153	(100)	170	(84)
DESHIDROGENASA L(>200)				
Pretratamiento	201	(16)	225	(52)
	233	(58)	360	(54)
	228	(60)	204	(55)
	271	(100)	212	(57)
Postratamiento	201	(53)	209	(64)
	184	(56)	300	(54)
	230	(58)	240	(55)
	250	(100)	236	(57)
			225	(64)
			212	(84)
PROTEINAS TOTALES (<6.0, >8.0)				
Pretratamiento			8.2	(94)
			8.4	(95)
Postratamiento	85	(16)	0.7	(34)
			8.1	(81)

Tabla 5.5.14.
 Pacientes con valores de laboratorio fuera de los límites normales
 para ambos grupos de tratamiento en el centro # 2.

Parámetro de Laboratorio	Famciclovir		Aciclovir	
	Valor (No. de paciente)		Valor (No. de paciente)	
NEUTROFILOS (<35, >75)				
Pretratamiento	83	(68)	82	(27)
Postratamiento	82	(90)	84	(83)
LINFOCITOS (<20, >50)				
Pretratamiento	52	(75)	52	(23)
Postratamiento			55	(32)
			63	(48)
EOSINOFILOS (>7)				
Pretratamiento			14	(84)
			10	(82)
Postratamiento			8	(38)
			19	(84)
GLUCOSA (<60, >200)				
Pretratamiento	300	(35)		
Postratamiento	250	(35)		
UREA (> 60)				
Pretratamiento	81	(31)		
	70	(82)		
Postratamiento	70	(31)		
	61	(48)		
SODIO (<130, >145)				
Pretratamiento	122	(30)	128	(73)
Postratamiento	148	(30)	118	(72)
	129	(42)		
CALCIO (<7.5, >13)				
Postratamiento	7.4	(85)		
ALBUMINA (<3.8, >5.5)				
Pretratamiento	5.7	(33)	2.7	(21)
			5.6	(32)
Postratamiento	3.1	(30)	5.8	(34)
	5.7	(39)	3.7	(84)
BILIRRUBINA (>1.5)				
Pretratamiento	1.91	(31)		
Postratamiento	1.90	(39)	2.18	(88)

Tabla 5.5.14.
Pacientes con valores de laboratorio fuera de los límites normales
para ambos grupos de tratamiento en el centro # 2.

Parámetro de Laboratorio	Famciclovir Valor (No. de paciente)	Aciclovir Valor (No. de paciente)
F ALCALINA (>55)		
Pretratamiento	80 (35) 62 (37) 384 (47) 75 (76)	56 (36)
Posttratamiento	165 (31) 60 (33) 78 (35) 62 (37)	77 (29)
DESHIDROGENASA L(>200)		
Pretratamiento	407 (75)	429 (71) 442 (72)
Posttratamiento		405 (25) 508 (48)
TGO (>60)		
Pretratamiento		78 (68)
Posttratamiento	66 (39)	
TGP (>60)		
Pretratamiento	62 (75) 104 (31) 68 (39) 84 (75)	80 (21)
CPK (<200)		
Pretratamiento	224 (22) 230 (46) 218 (75) 209 (87)	215 (40) 386 (88)
Posttratamiento	206 (46)	856 (88)
GAMMA GT (>70)		
Pretratamiento	89 (35) 75 (39)	80 (43) 85 (48)
Posttratamiento	285 (31) 78 (35) 79 (45) 102 (82)	83 (36)

5.6 PERFIL DE SEGURIDAD.

Centro # 1

Se reportaron eventos adversos en 6 pacientes del grupo de famciclovir (Pacientes 1,4, 58, 65, 66 y 100) y en 10 pacientes del grupo con aciclovir (5, 7, 12, 13, 17, 51, 54, 62, 62 y 91) Los eventos adversos reportados fueron:

Tabla 5.6.1
Eventos Adversos Centro #1

Evento	Famciclovir	Aciclovir
Astenia	1 (4%)	
Azoemia		1 (4%)
Cefalea	1 (4%)	4 (16%)
Diabetes mellitus	1 (4%)	
Distensión abdominal		1 (4%)
Eosinofilia	1 (4%)	
Glucosuria	3 (12%)	
Hiperglucemia	3 (12%)	1 (4%)
Hematuria	1 (4%)	
Hipertensión	1 (4%)	1 (4%)
Náusea		2 (8%)
Proteinuria		1 (4%)
Sequedad de mucosas		1(4%)
Urolitiasis		1(4%)

De estos sólo se juzgaron relacionados al medicamento

Evento	Famciclovir	Aciclovir
Cefalea	1 (4%)	4 (16%)
Distensión abdominal		1 (4%)
Náusea	1(4%)	
Sequedad de mucosas		1 (4%)

Teniendo el grupo con famciclovir una frecuencia total de eventos adversos del 8% y el grupo de aciclovir de 24%.

La intensidad de los eventos fue leve en todos los casos y no se requirió modificar la administración de los medicamentos en estudio.

Centro # 2

Se reportaron eventos adversos en 3 pacientes del grupo de famciclovir (Pacientes 46, 47 y 90) y en 8 pacientes del grupo con aciclovir (32, 29, 48, 49, 72, 81, 84 y 88). Los eventos adversos reportados fueron:

Tabla 5.6.2
Eventos Adversos Centro # 2

Evento	Famciclovir	Aciclovir
** Anorexia	1 (3.8%)	
Aumento CPK		1 (3.8%)
Aumento Bilirubinas		1 (3.8%)
* Cefalea		1 (3.8%)
Depresión	1 (3.8%)	
***Eosinofilia		1 (3.8%)
Exantema		1 (3.8%)
Hemoglobinuria	1 (3.8%)	
Hematoma		1 (3.8%)
Hematoma		1 (3.8%)
Hiperurcemia	1 (3.8%)	
Hiponatremia		1 (3.8%)
\$** Insomnio	1 (3.8%)	
Meteorismo		1 (3.8%)
Somnolencia		1 (3.8%)
*	NO relacionado al medicamento	
**	Severo	
\$	Aumentó tratamiento	

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

5.7 USO DE ANALGESICOS

Como se puede apreciar en las siguientes tablas el consumo de analgésicos fue mayor en el grupo de famciclovir, esto se debió básicamente a la influencia del centro #2, que fue el único en donde las diferencias entre el número de pacientes que consumieron analgésicos vs los que no consumieron analgésicos tuvo una diferencia significativa

Por otra parte el consumo promedio de analgésico fue el mismo, tanto en el centro # 1, como en el centro #2 y en el total de la población.

Los analgésicos utilizados fueron el acetaminofen y el ketorolac. En el paciente # 92 del centro #1 del grupo de famciclovir utilizó aspirina, el paciente # 72 del centro #2 del grupo de aciclovir utilizó diclofenac y el paciente #76 también del centro # 2 utilizó diclofenac

Tabla 5.7.1.
Número de pacientes que consumieron analgésicos por día de evaluación por centro y por grupo.

EVALUACIÓN	CENTRO #1		CENTRO #2		TOTAL	
	Famciclovir	Aciclovir	Famciclovir	Aciclovir	Famciclovir	Aciclovir
1	0	1	2	4	2	5
2	6	6	21	14	27	20
3	7	4	21	14	28	18
4	3	3	21	14	24	17
5	5	2	20	13	25	15
6	3	3	17	10	20	13
7	3	3	17	10	20	13
8	5	5	17	10	22	15
9	5	6	14	10	19	16
10	3	5	17	8	20	13
11	5	3	15	6	20	9
12	0	2	2	0	2	2
13	0	0	1	0	1	0

Tabla 5.7.2.
Prueba de χ^2 para el consumo de analgésicos

CONSUMO DE ANALGESICOS	CENTRO #1		CENTRO #2		TOTAL	
	Famciclovir	Aciclovir	Famciclovir	Aciclovir	Famciclovir	Aciclovir
SI	11	10	23	15	33	26
NO	14	15	3	11	17	26
	X= 0.000 P= 1.000		X= 4.789 P= 0.029		X= 2.060 P= 0.151	

Tabla 5.7.3.
Dosis promedio de analgésicos por centro y por grupo

TIPO DE ANALGÉSICOS	CENTRO #1		CENTRO #2		TOTAL	
	Famciclovir	Aciclovir	Famciclovir	Aciclovir	Famciclovir	Aciclovir
Acetaminofen	1202.38	1731.70		1500.00	1202.38	1706.52
Ketorolac	30.00	20.00	31.71	32.04	31.69	31.80

Tabla 5.7.4.
Pruebas de t para el consumo promedio de analgésicos por centro y por grupo.

TIPO DE ANALGÉSICOS	CENTRO #1		CENTRO #2		TOTAL	
	Valor de t	Probabilidad	Valor de t	Probabilidad	Valor de t	Probabilidad
Acetaminofen	-2.38	0.020			-2.40	0.019
Ketorolac	1.00	0.423	-0.62	0.534	-0.19	0.846

Famciclovir en el Tratamiento del Herpes Zoster

5.9 MEDICAMENTOS PREVIOS

En las siguientes tablas se enlistan por centro y por grupo los medicamentos que estaban tomando los pacientes antes del ingreso al estudio.

Se puede apreciar que no había medicamentos contraindicados.

Tabla 5.9.1.
Pacientes del CENTRO # 1 del grupo de famciclovir Medicación concomitante

No de Paciente	Medicamento	Indicación	Dosis
1	ASCRIPTIN	CARDIOPATIA HIPERTENSIVA	150 0
1	DILACORAN	CARDIOPATIA HIPERTENSIVA	80 0
1	GLIPLICIDA	DIABETES MELLITUS	5 0
1	HALDOL	NEUROSIS DE ANSIEDAD	1 0
1	LANOXIN	CARDIOPATIA HIPERTENSIVA	5
1	TEGRETOL	NEUROSIS DE ANSIEDAD	300 0
1	TOLVON	NEUROSIS DE ANSIEDAD	60 0
3	EFOLOXACIN	TONSILITIS	400 0
4	GLIBENCLAMIDA	DIABETES MELLITUS	30 0
4	ARTOSIN	DIABETES MELLITUS	1500 0
9	DOLAC	DOLOR ARTICULAR	30 0
9	INDULAMINE	URTICARIA	3 0
14	INHIBACE	ARTERIAL HYPERTENSION	2 5
14	S'YDOLIL	VASCULAR HEADACHE	
15	ZESTRIL	HYPERTENSION	5 0
53	INDERALICI	ARTERIAL HYPERTENSION	80 0
58	MELLITRON	DIABETES MELLITUS	800 0
65	NEOMELUBRINA	HERPES ASSOCIATED PAIN	
66	DARVON	HERPES ASSOCIATED PAIN	195 0
67	CORPOTASIN	DIURETIC ASSOCIATED K+ RENAL LOSS	
67	DICORINA	ATRIAL FIBRILATION	2
67	LASIX	MILD HEART FAILURE	40 0
67	SINTROM	ATRIAL FIBRILATION	1 0
68	OBHESSE	DIABETES MELLITUS	500 0
69	CAPOTENA	ARTERIAL HYPERTENSION	25 0
69	TOLBUTAMIDA	DIABETES MELLITUS	500 0
92	HYTRIN	PROSTATIC HYPERTROPHY	2 5
96	INDERALICI	VASCULAR HEADACHE	30 0
97	EPAMIN	SEIZURES	300 0
97	TEGRETOL	SEIZURES	1200 0
98	CAPOTENA	ARTERIAL HYPERTENSION	37 5
98	LASIX	ARTERIAL HYPERTENSION	40 0
98	RASTINON	DIABETES MELLITUS	1500 0
100	HUMOLIN N	DIABETES MELLITUS	

Tabla 5.9.2.
Pacientes del CENTRO # 1 del grupo de aciclovir Medicación concomitante

No Paciente	Medicamento	Indicación	Dosis
5	DOLAC	DOLOR ASOCIADO A HERPES	30 0
6	ERITROMICINA	TONSILLITIS	300 0
7	MELLITRON	DIABETES MELLITUS	800 0
8	YECTAMES	PARENTERAL CONTRACEPTIVE	
10	DORIXINA	HERPES	375 0
12	CLINORIL	OSTEOARTHRITIS	400 0
17	TABALON	HERPES ASSOCIATED PAIN	1200 0
52	SPORANOX	ONCHOMYCOSIS	100 0
54	AMIKIN	INFECTED HUMAN BITE	1000 0
54	POSIPEN	INFECTED HUMAN BITE	2000 0
57	CAPTRAL	ARTERIAL HYPERTENSION	50 0
62	PRODOLINA	HERPES ASSOCIATED PAIN	1000 0
63	MEVACOR	HYPERLIPIDEMIA	20 0
64	ADALAT	ARTERIAL HYPERTENSION	10 0
64	ASCRIPTIN AD	CORONARY ARTERY DISEASE	162 5
64	DIGOXIN	CORONARY ARTERY DISEASE	2
64	ELANTAN	CORONARY ARTERY DISEASE	60 0
64	RENITEC	ARTERIAL HYPERTENSION	5 0
91	MUNDOBAL	ARTERIAL HYPERTENSION	5 0
91	VOLTAREN	HERPES ASSOCIATED PAIN	300 0
99	FEBRAX	HERPES ASSOCIATED PAIN	250 0
99	VALIUM	HERPES ASSOCIATED PAIN	5 0

Tabla 5.9.3.
Pacientes del CENTRO # 2 del grupo de famciclovir Medicación concomitante

No Paciente	Medicamento	Indicación	Dosis
26	DIPRONA	PAIN	1 500 0
30	CLOROPROPRAMIDA	DIABETES MELLITUS	200 0
30	ISOSORBIDE	TACICARDIA SUPRAVENTRICULAR	30 0
30	VERAPAMIL	TACICARDIA SUPRAVENTRICULAR	300 0
35	ACETIL SALICILICO	PAIN	1000 0
37	ISOPRINSINE		250 0
37	PROTAMIDE		500 0
39	KETOROLAC	PAIN	10 0
39	PENICILINA	IGNORE	10 0
48	ENALACILIL	HYPERTENSION	10 0
48	METILDOPA	HYPERTENSION	500 0
74	ADALAT NIFEDIPINA	HIPERTENSION ARTERIAL	30 0
74	GLIBENCLAMIDA	DIABETES MELLITUS	20 0
74	ISORBID	HIPERTENSION ARTERIAL	20 0
75	FACICAM PIROXICAM	PAIN	60 0
78	NAPROXEN	PAIN	1000 0
82	KOTOROLAC	PAIN	40 0
86	ACETAMINOFEN	PAIN	600 0
86	NAPROXENO	PAIN	1000 0

Table 5.9.4.
 Pacientes del CENTRO # 2 del grupo de aciclovir Medicación concomitante

No Paciente	Medicamento	Indicación	Dosis
25	CIMETIDINA		400 0
25	METAMIZOL = UTS12	PAIN	
27	CARBAMACEPINA	NEURITIS	300 0
27	DICLOFENACO	PAIN	
27	DIPIRONA + V1-B12	PAIN	
27	TENOXCAM	PAIN	60 0
32	NAXEN	DOLOR	750 0
40	AC ACETIL SALICILICO	PAIN	250 0
40	ACETAMINOFEN	PAIN	500 0
40	DIPIRONA	PAIN	500 0
40	NAPROXEN	PAIN	500 0
41			
72	DICLOFENACO	ARTRITIS	
72	RANITIDINA	GASTRITIS	300 0
84	DICLOFENACO	PAIN	
101	TRAMADOL	PAIN	200 0

5.10 ANTECEDENTES MEDICOS DE IMPORTANCIA

En la siguiente tabla se enlistan por centro y por grupo los principales diagnósticos médicos y quirúrgicos de los pacientes antes de su ingreso al estudio.

Debe destacarse que en el centro #1 hubo 17 pacientes con antecedentes de importancia en el grupo de famciclovir, contra solo 7 pacientes en el grupo de aciclovir. En el centro #2 la proporción de pacientes fue más equitativa habiendo 7 en el grupo de famciclovir y 5 en el grupo de aciclovir. Asimismo, llama la atención que la mayoría de los pacientes diabéticos estuvo en el grupo de famciclovir al igual que los pacientes hipertensos. Esto correlaciona con un promedio de edad mayor (mayor número de enfermedades degenerativas asociadas) que se presentó en el grupo de famciclovir.

Tabla 5.10.1
Enfermedades médico-quirúrgicas de importancia previas al ingreso al estudio por centro y por grupo.

DIAGNOSTICO	CENTRO #1		CENTRO #2		TOTAL	
	Famciclovir	Aciclovir	Famciclovir	Aciclovir	Famciclovir	Aciclovir
Anemia Ferropénica	1				1	
Amigdalas			1		1	
Artritis						
Cardiopatía hipertensiva	1				1	
Cáncer de mama		1				1
Cefalea vascular	2			1	2	1
Cirugías abdominales	1		2	4	3	4
Crisis parciales	1				1	
Diabetes Mellitus	9	1	4		13	1
Enfermedad coronaria		2				2
Estenosis Mitral	1				1	
Gastritis				1		1
Gota	1				1	
Herpes Zoster				1		1
Herpes genital	1				1	
Hipertrofia prostática	1				1	
Hipertensión arterial	6	3	3	1	9	4
Hiperlipidemia		1				1
Histerectomía	1				1	
Infección en dedo		1				1
Neurosis de ansiedad	1				1	
Osteoporosis	1				1	
Parestesias		1				1
Síndrome Sjogren		1				1
Sinusitis				1		1
Urticaria crónica	1				1	
Urolitiasis		1				1

LISTADO DE LAS TABLAS DE RESULTADOS

RESULTADOS

Tabla 5.1. Violaciones al protocolo

Tabla 5.2. Número de pacientes por centro y por grupo

5.1 DEMOGRAFIA

Tabla 5.1.1. Número de pacientes en cada grupo de acuerdo a la proporción de pacientes por sexo.

Tabla 5.1.2. Distribución de edad por centro y por grupo

Tabla 5.1.3. Distribución de peso por centro y por grupo al inicio del estudio.

Tabla 5.1.4. Distribución de talla por centro y por grupo.

Tabla 5.1.5. Causas por las que no se efectuó la prueba de embarazo. No. de casos por grupo.

5.2 PRETRATAMIENTO

Tabla 5.2.1. Duración de los pródomos por centro y por grupo de tratamiento.

Tabla 5.2.2. Prueba de Mann-Whitney para la evaluación de la diferencia en la duración de los pródomos.

Tabla 5.2.3. Duración del exantema por categorías y por grupo de tratamiento.

Tabla 5.2.4. Prueba de Mann-Whitney para la evaluación de las diferencias en la duración del exantema

Tabla 5.2.5. Caracterización del tipo y número de dermatomas primarios y adyacentes afectados (las celdillas indican el número de sujetos). Centro #1

Tabla 5.2.6. Tipo y número de dermatomas distantes afectados. Centro#1

Tabla 5.2.7. Caracterización del tipo y número de dermatomas primarios y adyacentes afectados (las celdillas indican el número de sujetos). Centro #2

Tabla 5.2.8. Tipo y número de dermatomas distantes afectados. Centro #2

Tabla 5.2.9. Número de pacientes por región afectada y por grupo

Tabla 5.2.10. Alteraciones PreTratamiento.

Tabla 5.2.11. Número de lesiones papulares en el dermatoma primario, al primer día.

Tabla 5.2.12. Prueba de Mann-Whitney para las diferencias en el promedio de la severidad de las lesiones papulares al basal.

Tabla 5.2.13. Número de vesículas en el dermatoma primario, al primer día de tratamiento.

Famciclovir en el Tratamiento del Herpes Zoster

Tabla 5.2.14. Prueba de Mann-Whitney para las diferencias en el promedio de la severidad de las lesiones vesiculares al basal

Tabla 5.2.15. Número de costras en el dermatoma primario, al primer día de tratamiento.

Tabla 5.2.16. Prueba de Mann-Whitney para las diferencias en el promedio de la severidad de las costras al desaparecer vesículas y costras

Tabla 5.2.17. Distribución de casos en base a la intensidad del dolor al basal.

Tabla 5.2.18. Prueba de χ^2 para las diferencias en el número de casos en base a la severidad del dolor al basal.

5.3 TRATAMIENTO

Tabla 5.3.1. Prueba de Mann-Whitney para probar la diferencia en el número de lesiones de costras entre Famciclovir y Aciclovir

Tabla 5.3.2. Prueba de Mann-Whitney para la comparación de promedios de los días transcurridos hasta la aparición de 100% de costras.

Tabla 5.3.3. Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la aparición de costras exclusivamente en los pacientes de Famciclovir en el Centro # 1

Tabla 5.3.4. Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la aparición de costras exclusivamente en los pacientes de Aciclovir en el Centro # 1

Tabla 5.3.5. Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la aparición de costras exclusivamente en los pacientes de Famciclovir en el Centro # 2

Tabla 5.3.6. Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la aparición de costras exclusivamente en los pacientes de Aciclovir en el Centro # 2.

Tabla 5.3.7. Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la aparición de costras exclusivamente en los pacientes de Famciclovir en el total de los pacientes

Tabla 5.3.8. Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la aparición de costras exclusivamente en los pacientes de Aciclovir en el total de los pacientes

Tabla 5.3.9. Prueba de Log-Rank para probar la diferencia en el tiempo transcurrido hasta la aparición de las costras en cada grupo.

Tabla 5.3.10. Comparación de los días promedio en cada grupo hasta la desaparición de las vesículas.

Tabla 5.3.11. Prueba de Mann-Whitney para la comparación de promedios de los días transcurridos hasta la desaparición de las vesículas

Tabla 5.3.12. Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la desaparición de vesículas en los pacientes de Famciclovir, en el centro # 1.

Tabla 5.3.13. Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la desaparición de vesículas en los pacientes de Aciclovir, en el centro # 1.

Tabla 5.3.14. Probabilidad de supervivencia acumulada (Kaplan-Meyer) para el tiempo transcurrido hasta la desaparición de vesículas en los pacientes de Famciclovir en el centro # 2.

Famciclovir en el Tratamiento del Herpes Zoster

Tabla 5.3.15. Probabilidad de supervivencia acumulada (Kaplan-Meyer) para el tiempo transcurrido hasta la desaparición de vesículas en los pacientes de Aciclovir en el centro # 2

Tabla 5.3.16. Probabilidad de supervivencia acumulada (Kaplan-Meyer) para el tiempo transcurrido hasta la desaparición de vesículas en los pacientes de Famciclovir en el total de pacientes

Tabla 5.3.17. Probabilidad de supervivencia acumulada (Kaplan-Meyer) para el tiempo transcurrido hasta la desaparición de vesículas en los pacientes de Aciclovir en el total de pacientes

Tabla 5.3.18. Valores de la Prueba de Log-Rank para evaluar la diferencia en las funciones de supervivencia para los dos grupos en estudio

Tabla 5.3.19. Comparación de los días promedio en cada grupo hasta la desaparición de las pápulas

Tabla 5.3.20. Prueba de Mann Whitney para la comparación de promedios de los días transcurridos hasta la desaparición de las pápulas

Tabla 5.3.21. Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la desaparición de pápulas en los pacientes de Famciclovir en el centro # 1

Tabla 5.3.22. Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la desaparición de pápulas en los pacientes de Aciclovir, en el centro # 1

Tabla 5.3.23. Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la desaparición de pápulas en los pacientes de Famciclovir, en el centro # 2

Tabla 5.3.24. Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la desaparición de pápulas en los pacientes de Aciclovir, en el centro # 2

Tabla 5.3.25. Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la desaparición de pápulas en los pacientes de Famciclovir en el total de los pacientes

Tabla 5.3.26. Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la desaparición de pápulas en los pacientes de Aciclovir, en el total de los pacientes

Tabla 5.3.27. Valores de la prueba de Log-Rank para evaluar la diferencia en las funciones de supervivencia respecto a la variable pápulas para los dos grupos de estudio

Tabla 5.3.28. Promedio de días transcurridos hasta llegar al 50% o más de la lesión

5.4 DOLOR

Tabla 5.4.1. Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la desaparición del dolor en los pacientes de Famciclovir, en el centro # 1.

Tabla 5.4.2. Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la desaparición del dolor en los pacientes de Aciclovir, en el centro # 1.

Tabla 5.4.3. Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la desaparición del dolor en los pacientes de Famciclovir, en el centro # 2

Tabla 5.4.4. Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la desaparición del dolor en los pacientes de Aciclovir, en el centro # 2

Famciclovir en el Tratamiento del Herpes Zoster

Tabla 5 4 5. Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la desaparición del dolor en los pacientes de Famciclovir, en el total de los pacientes.

Tabla 5 4 6. Probabilidad de supervivencia acumulada para el tiempo transcurrido hasta la desaparición del dolor en los pacientes de Aciclovir, en el total de los pacientes.

Tabla 5 4 7. Valores de la prueba de Log-Rank para evaluar la diferencia en las funciones de supervivencia respecto a la variable dolor para los dos grupos en estudio.

5.5 PRUEBAS DE LABORATORIO

Tabla 5 5 1. Promedios \pm desviación estándar en los parámetros de las pruebas de laboratorio en el período pretratamiento para el centro # 1.

Tabla 5 5 2. Prueba de t para las diferencias en los parámetros de las pruebas de laboratorio en el período pretratamiento para el centro # 1.

Tabla 5 5 3. Promedios \pm desviación estándar en los parámetros de las pruebas de laboratorio en el período pretratamiento para el centro # 2.

Tabla 5 5 4. Prueba de t para las diferencias en los parámetros de las pruebas de laboratorio en el período pretratamiento.

Tabla 5 5 5. Promedios \pm desviación estándar en los parámetros de las pruebas de laboratorio en el período postratamiento para el centro # 1.

Tabla 5 5 6. Prueba de t para las diferencias en los parámetros de las pruebas de laboratorio en el período postratamiento, en el centro # 1.

Tabla 5 5 7. Promedios \pm desviación estándar en los parámetros de las pruebas de laboratorio en el período postratamiento para el centro # 2.

Tabla 5 5 8. Prueba de t para las diferencias en los parámetros de las pruebas de laboratorio en el período postratamiento, en el centro # 2.

Tabla 5 5 9. Promedio del pH unario pre y postratamiento.

Tabla 5 5 10. Evaluación de proteinuria conforme a su severidad. Número de pacientes en cada categoría por grupo tanto en los períodos pretratamiento (Pre-tx) como postratamiento (Post-tx).

Tabla 5 5 11. Evaluación de la glucosuria conforme a su severidad. Número de pacientes en cada categoría por grupo tanto en los períodos pretratamiento (Pre-tx) como postratamiento (Post-tx).

Tabla 5 5 12. Evaluación de sangre en la orina conforme a su severidad. Número de pacientes en cada categoría por grupo tanto en los períodos pretratamiento (Pre-tx) como postratamiento (Post-tx).

Tabla 5 5 13. Pacientes con valores de laboratorio fuera de los límites normales para ambos grupos de tratamiento en el centro # 1.

Tabla 5 5 14. Pacientes con valores de laboratorio fuera de los límites normales para ambos grupos de tratamiento en el centro # 2.

Famciclovir en el Tratamiento del Herpes Zoster

5.6 EVENTOS ADVERSOS

5 6 1 Eventos adversos en el centro #1

5 6 2 Eventos adversos en el centro #2

5.7 USO DE ANALGESICOS

Tabla 5 7 1 Numero de pacientes que consumieron analgésicos por día de evaluación por centro y por grupo

Tabla 5 7 2 Prueba de X^2 para el consumo de analgésicos

Tabla 5 7 3 Dosis promedio de analgésicos por centro y por grupo

Tabla 5 7 4 Prueba de t para el consumo promedio de analgésicos por centro y por grupo

5.8 MEDICAMENTOS PREVIOS

Tabla 5 8 1 Pacientes del centro # 1 del grupo de Famciclovir medicación concomitante

Tabla 5 8 2 Pacientes del centro # 1 del grupo de Aciclovir medicación concomitante

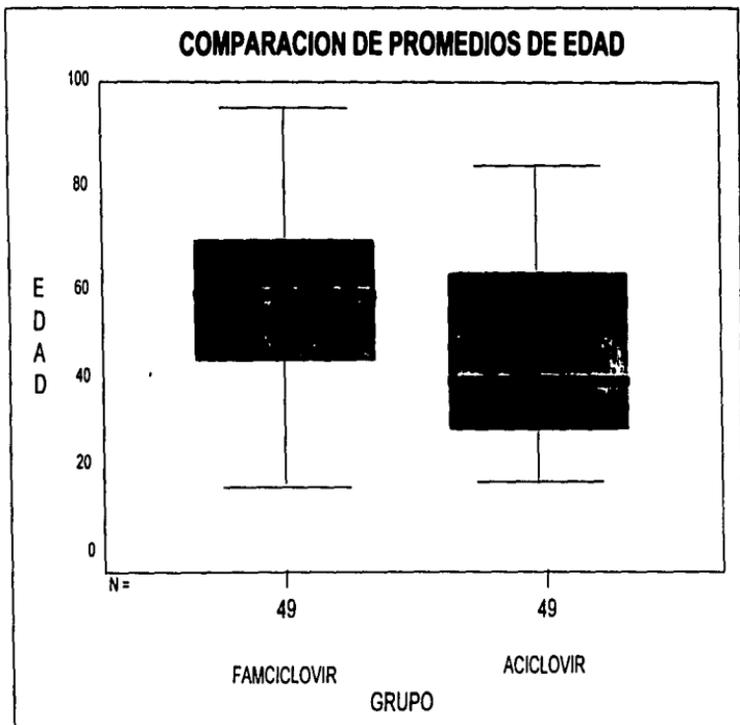
Tabla 5 8 3 Pacientes del centro # 2 del grupo de Famciclovir medicación concomitante

Tabla 5 8 4 Pacientes del centro # 2 del grupo de Aciclovir medicación concomitante

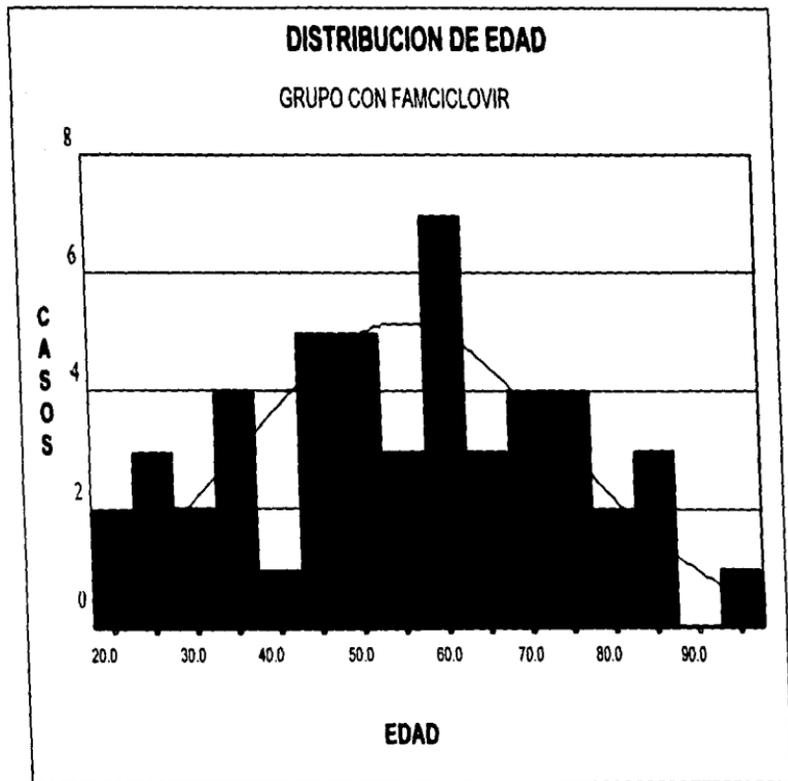
5.9 HISTORIA MEDICA RELEVANTE

Tabla 5 9 1 Enfermedades médico-quirúrgicas de importancia previas al ingreso al estudio por centro y por grupo

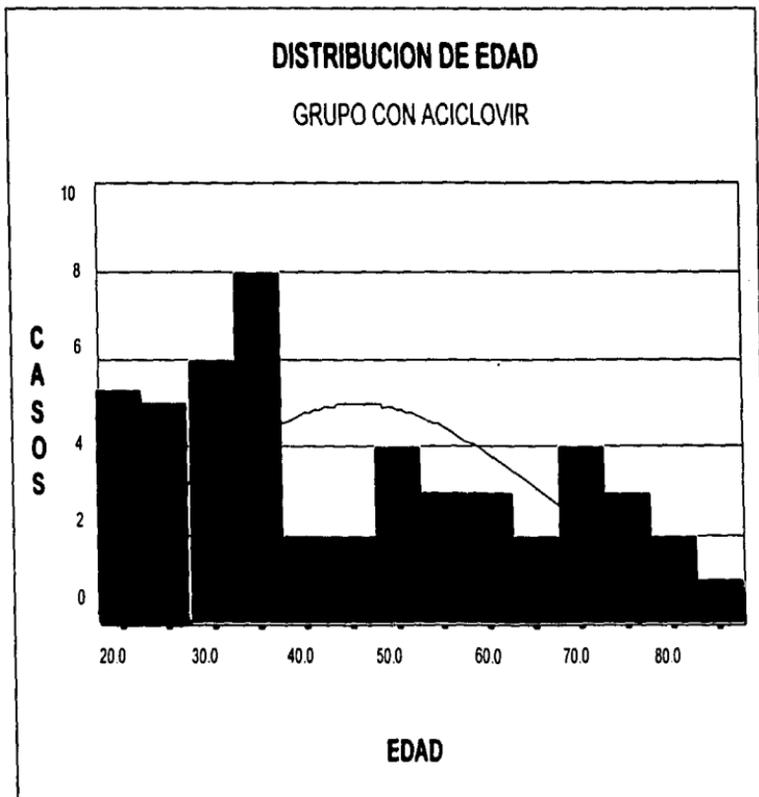
GRAFICA 5.1.1.



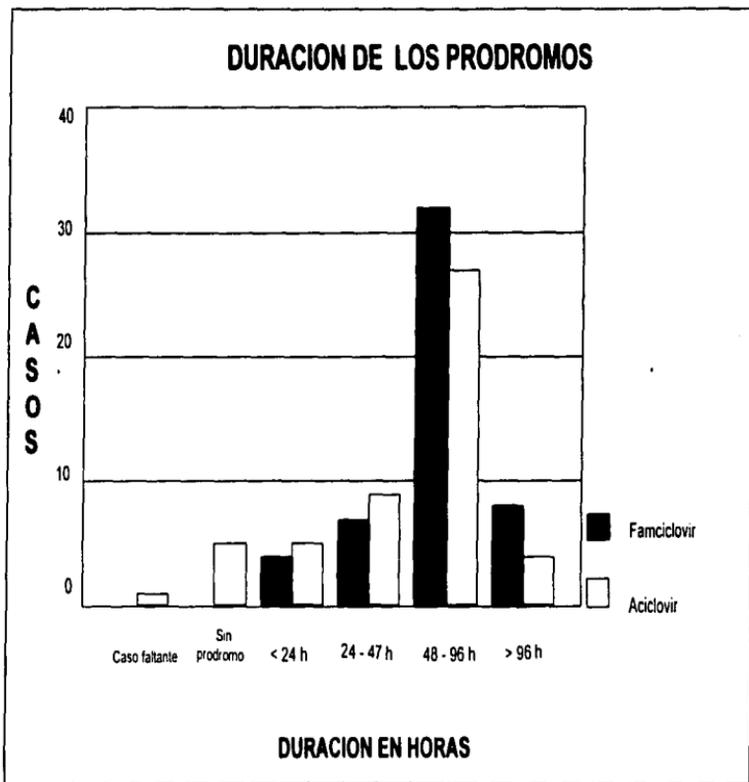
GRAFICA 5.1.2



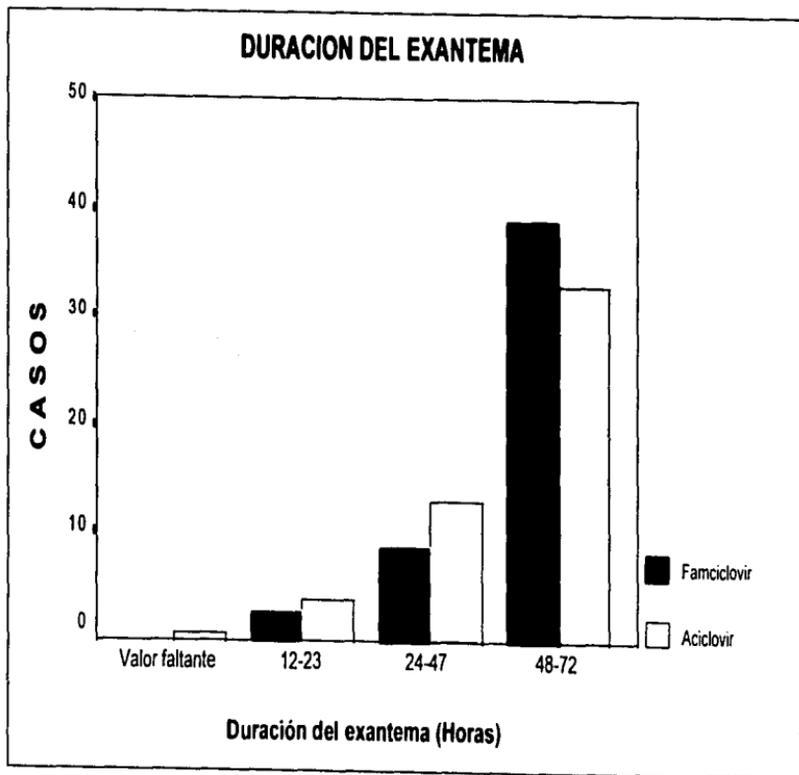
GRAFICA 5.1.3



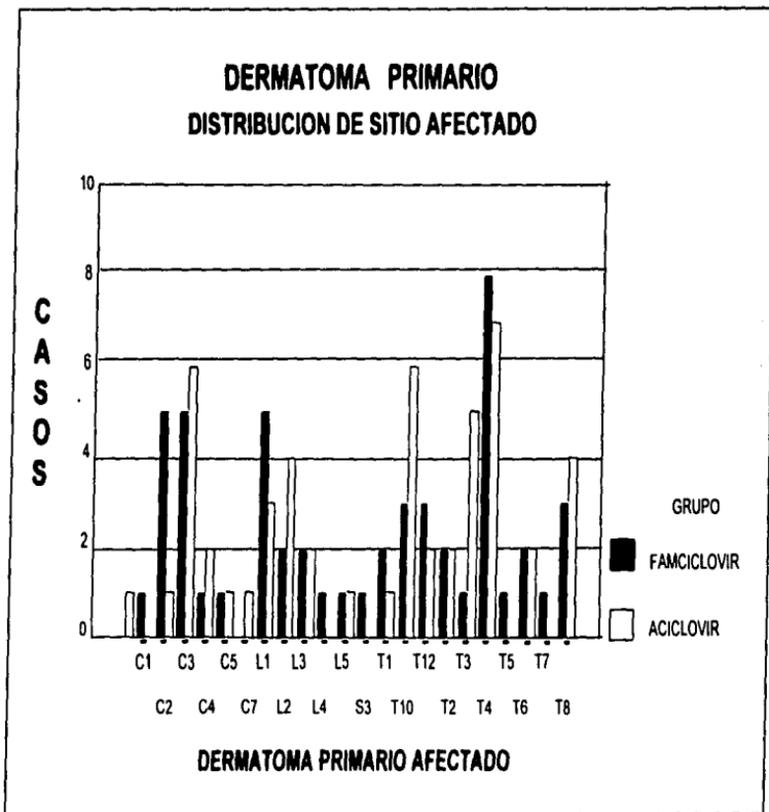
GRAFICA 5.2.1



GRAFICA 5.2.2



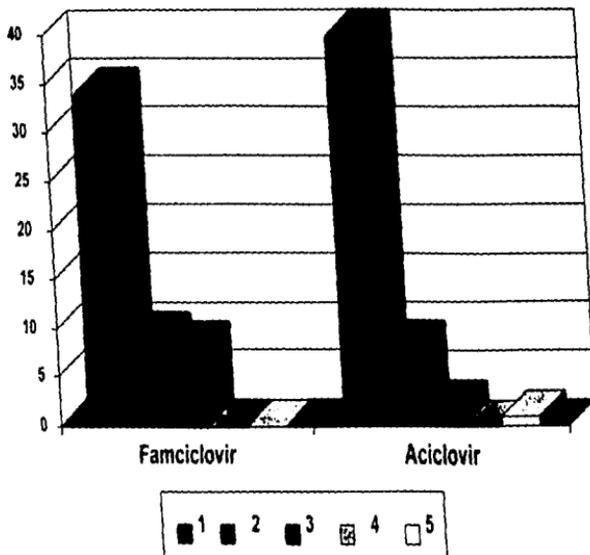
GRAFICA 5.2.3.



GRAFICA 5.2.4

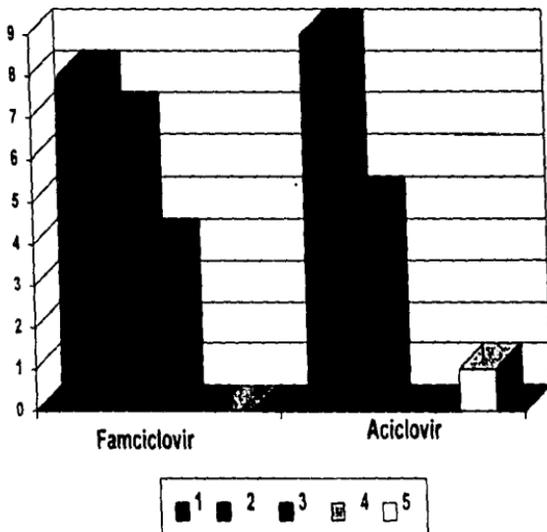
NUMERO DE CASOS POR NUMERO DE DERMATOMAS

PRIMARIOS AFECTADOS

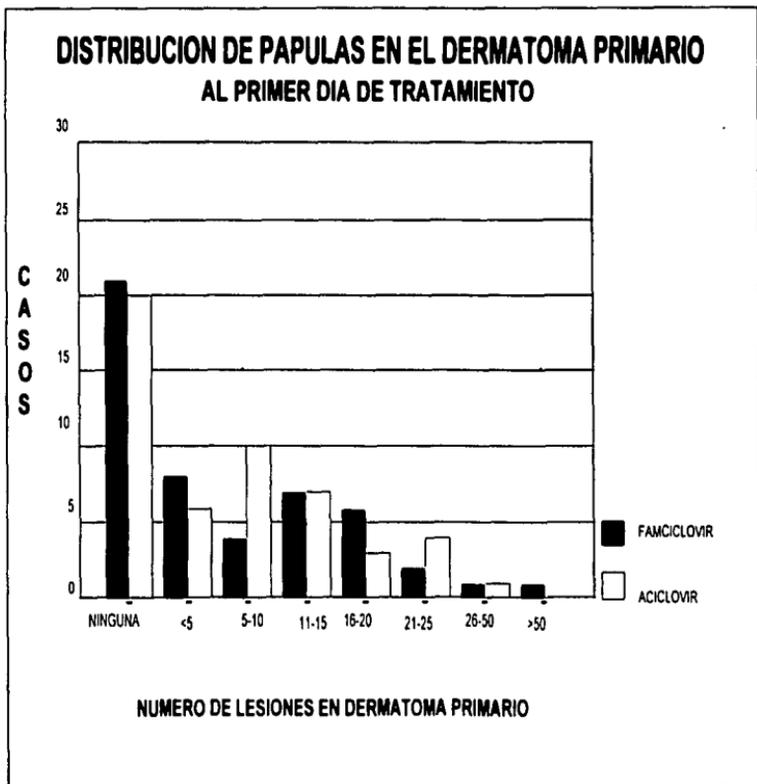


GRAFICA 5.2.5.

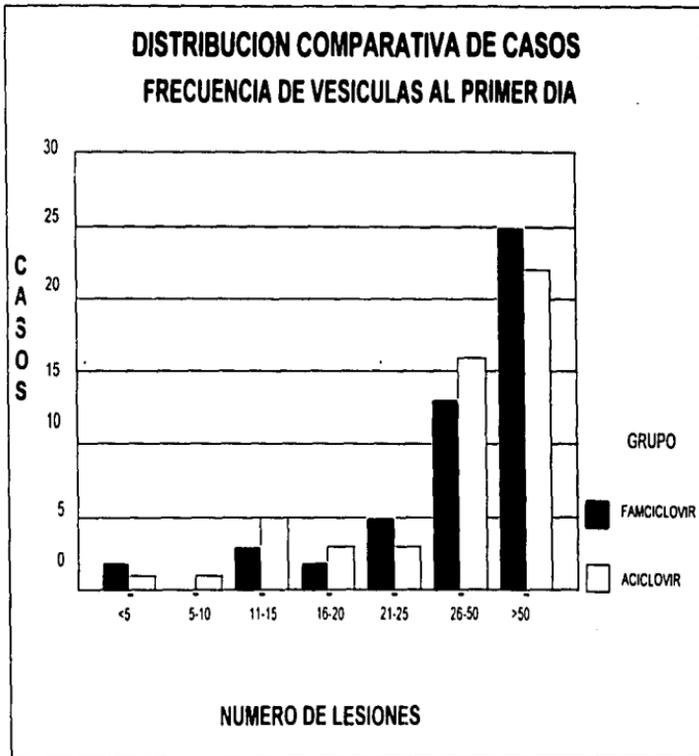
**NUMERO DE CASOS POR NUMERO DE DERMATOMAS
DISTANTES AFECTADOS**



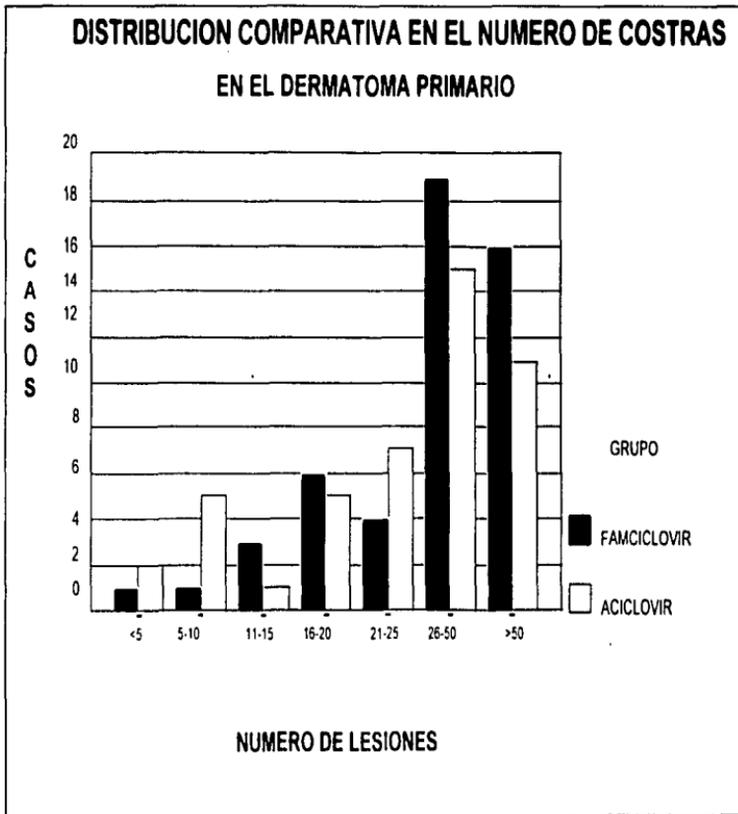
GRAFICA 5.2.6



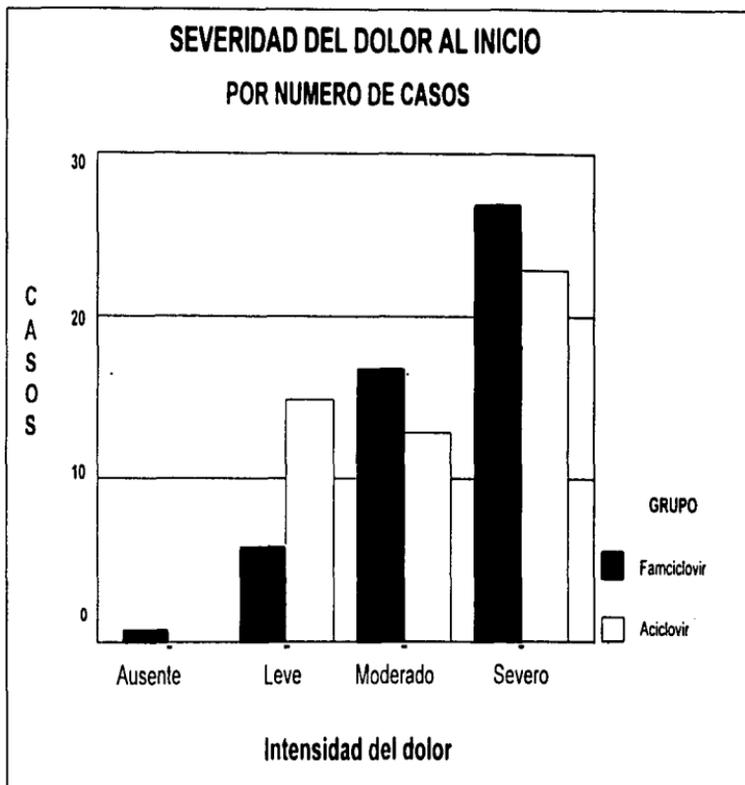
GRAFICA 5.2.7.



GRAFICA 5.2.8.



GRAFICA 5.2.9.



GRAFICA 5.3.1.

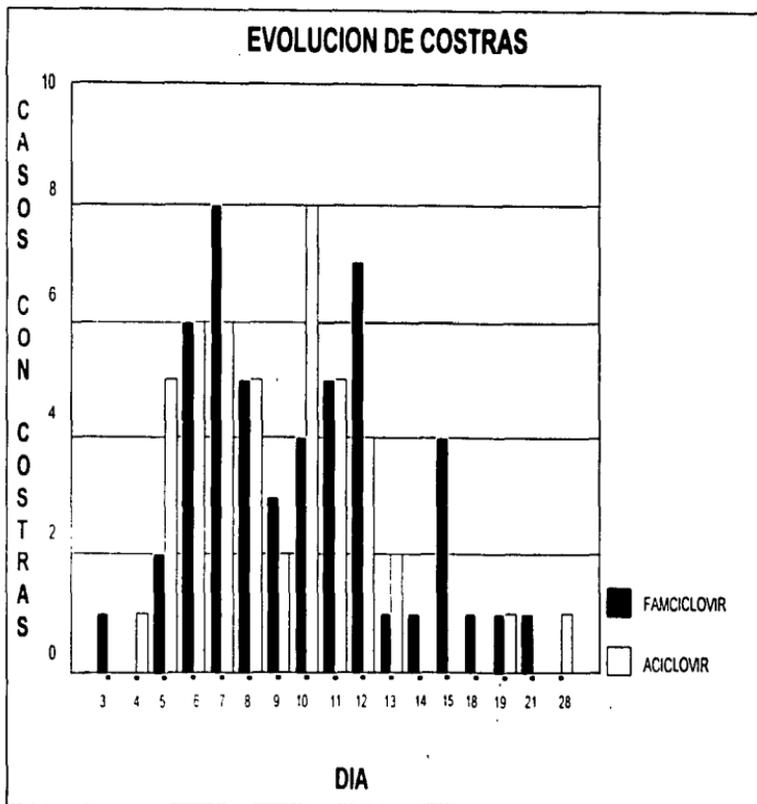


FIGURA 5.3.2

**DISTRIBUCION COMPARATIVA EN EL NUMERO DE
COSTRAS EN EL DERMATOMA PRIMARIO**

CENTRO # 1

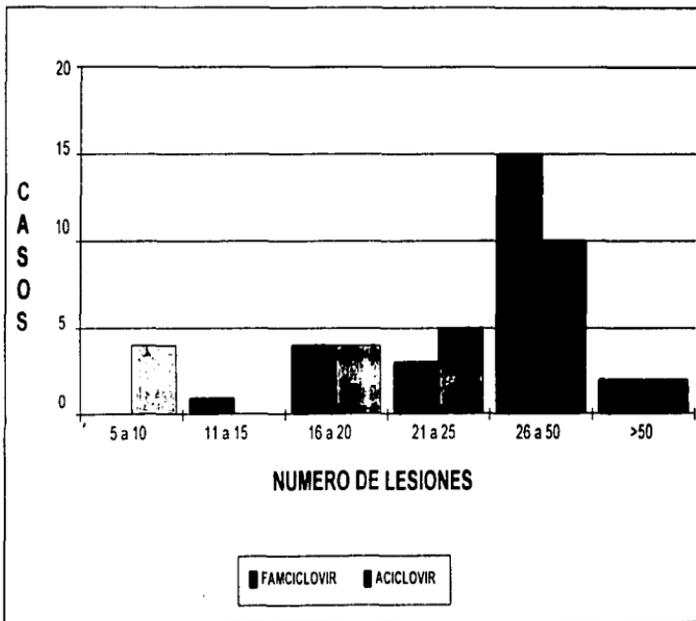


FIGURA 5.3.3

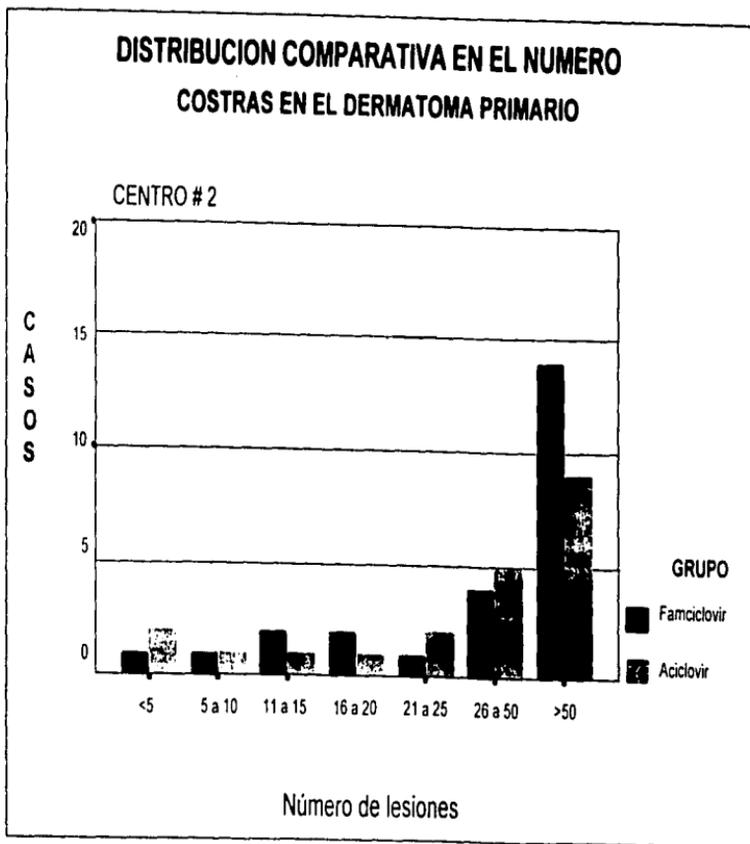


FIGURA 5.3.4

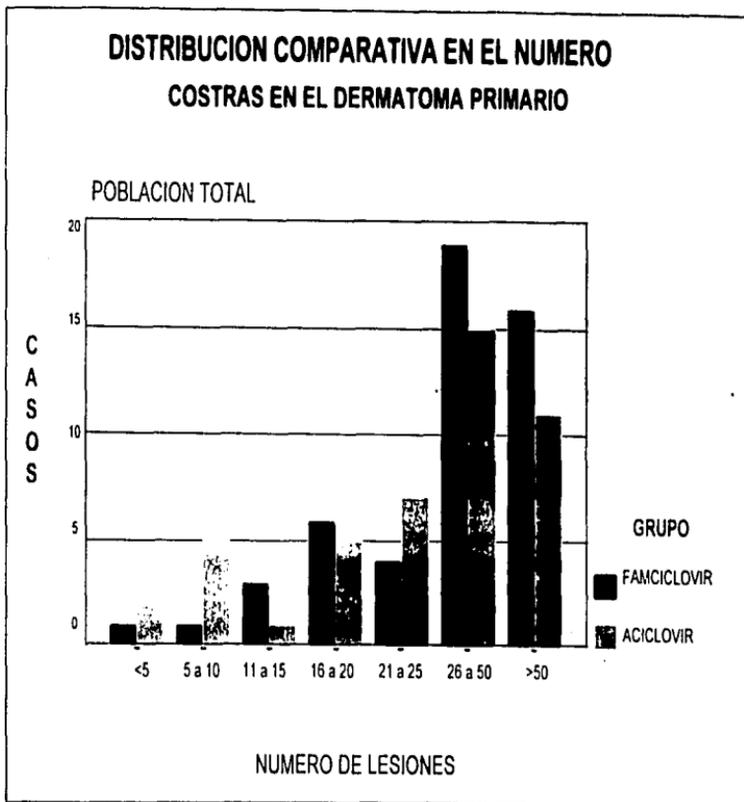


FIGURA 5.3.5

FUNCION DE SUPERVIVENCIA PARA LA APARICION DE COSTRAS

TOTAL DE PACIENTES

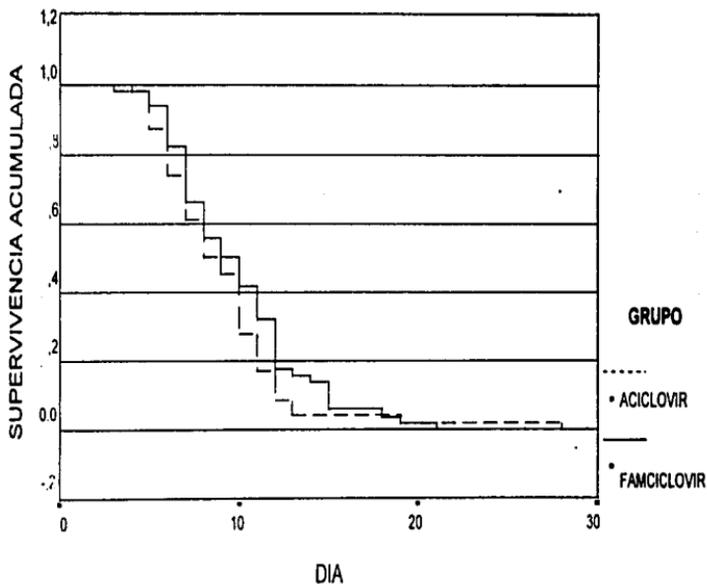


FIGURA 5.3.6

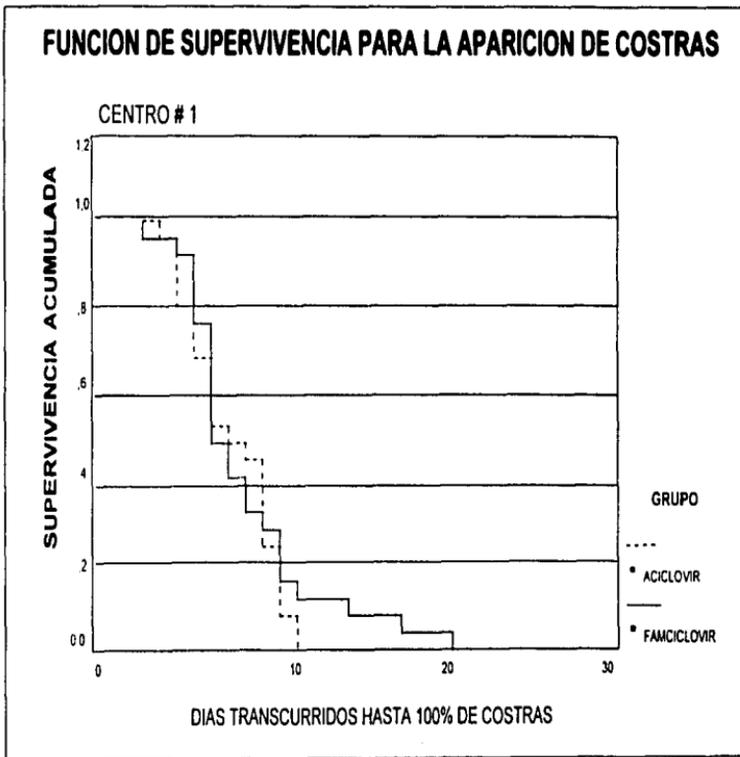


FIGURA 5.3.7

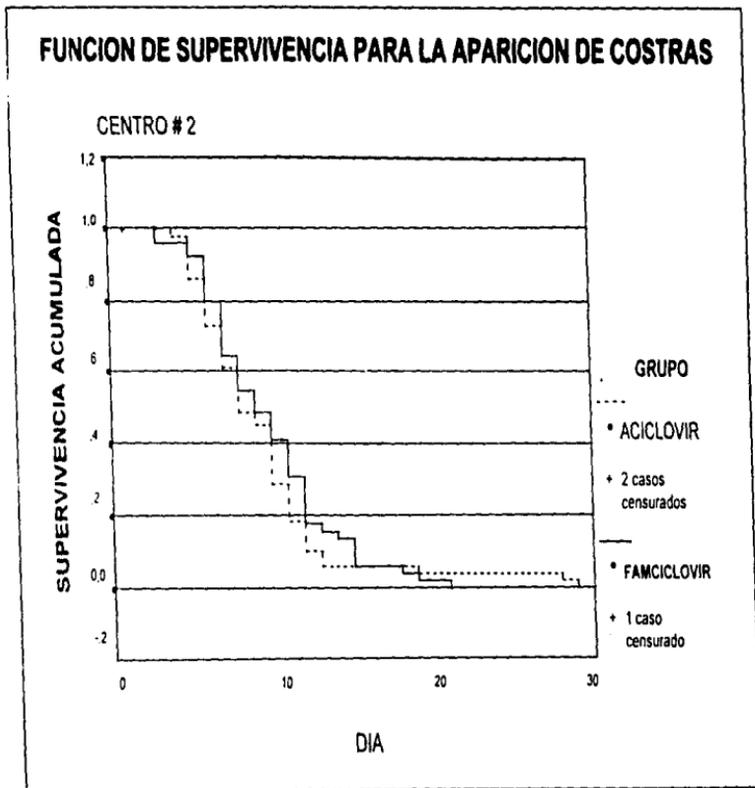


FIGURA 5.3.8

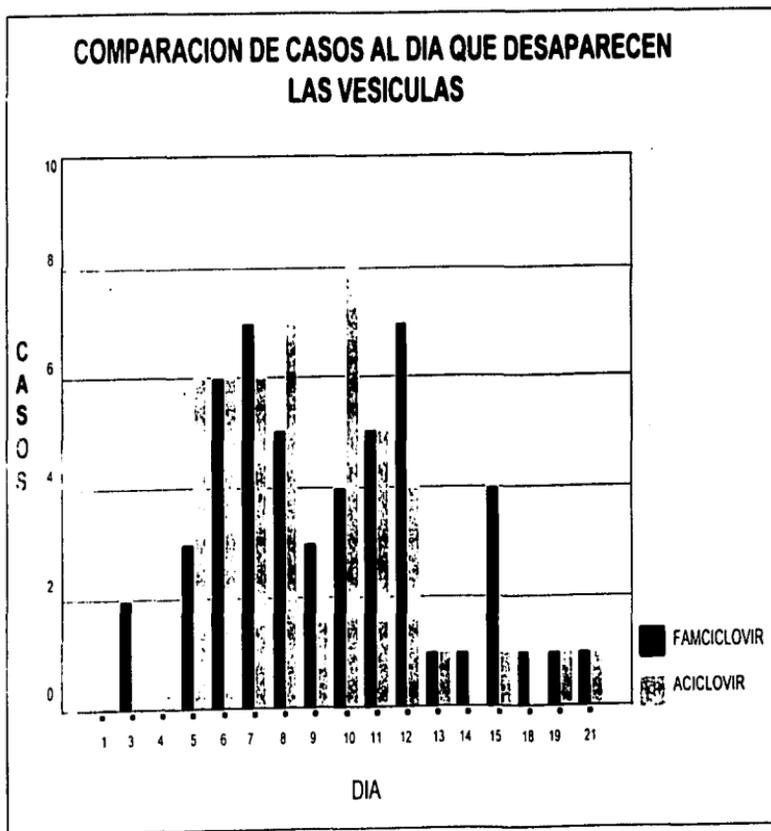


FIGURA 5.3.9

FUNCION DE SUPERVIVENCIA HASTA LA DESAPARICION DE VESICULAS

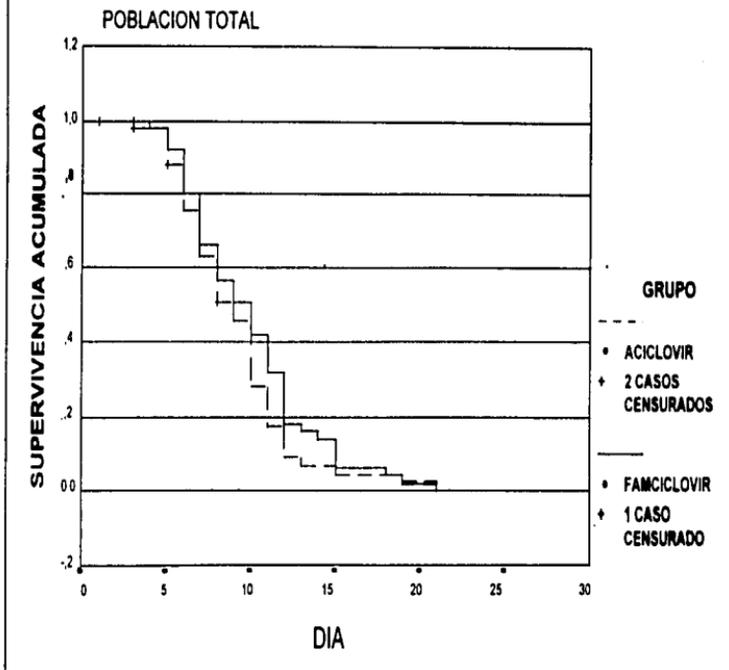


FIGURA 5.3.10

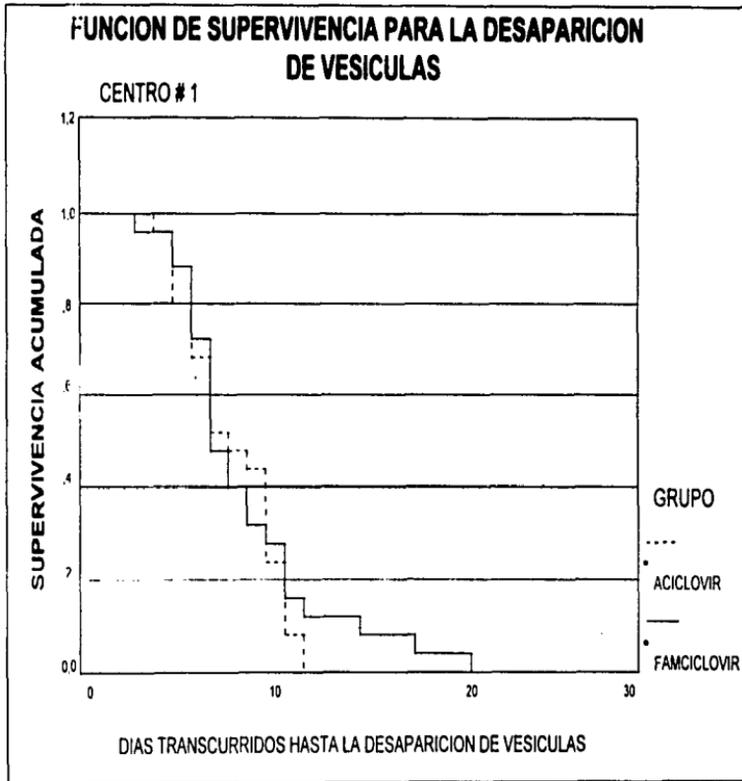


FIGURA 5.3.11

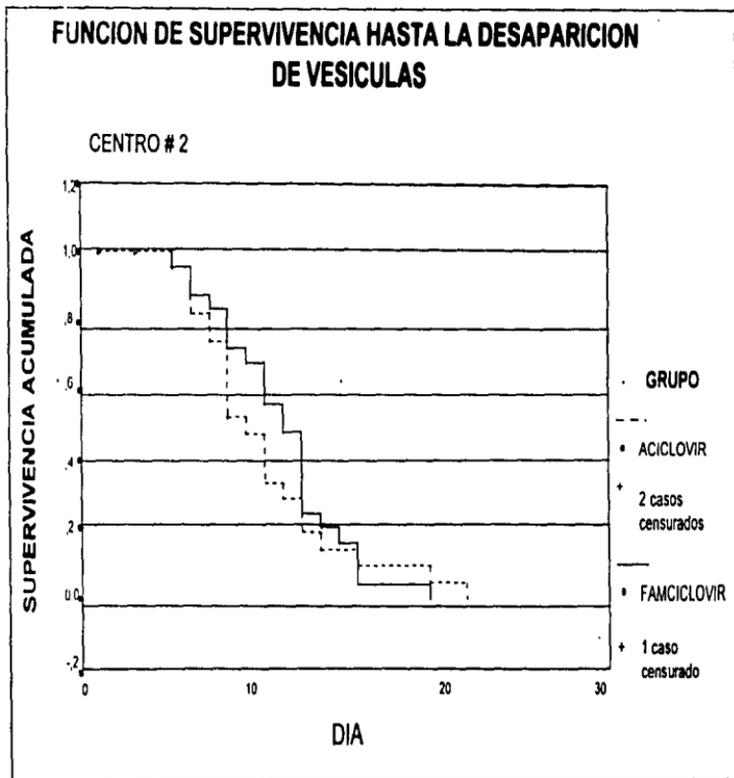


FIGURA 5.3.12

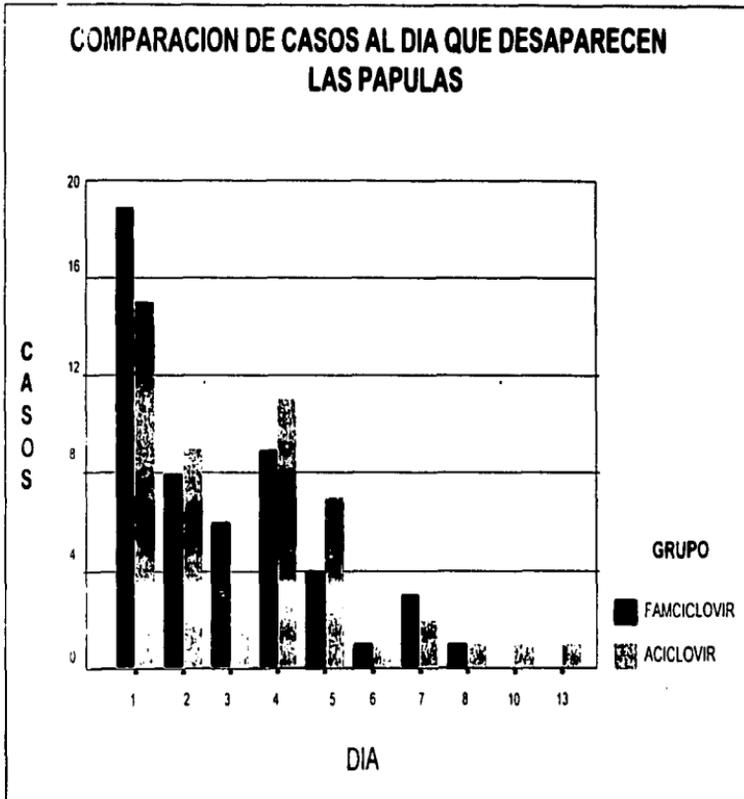


FIGURA 5.3.13

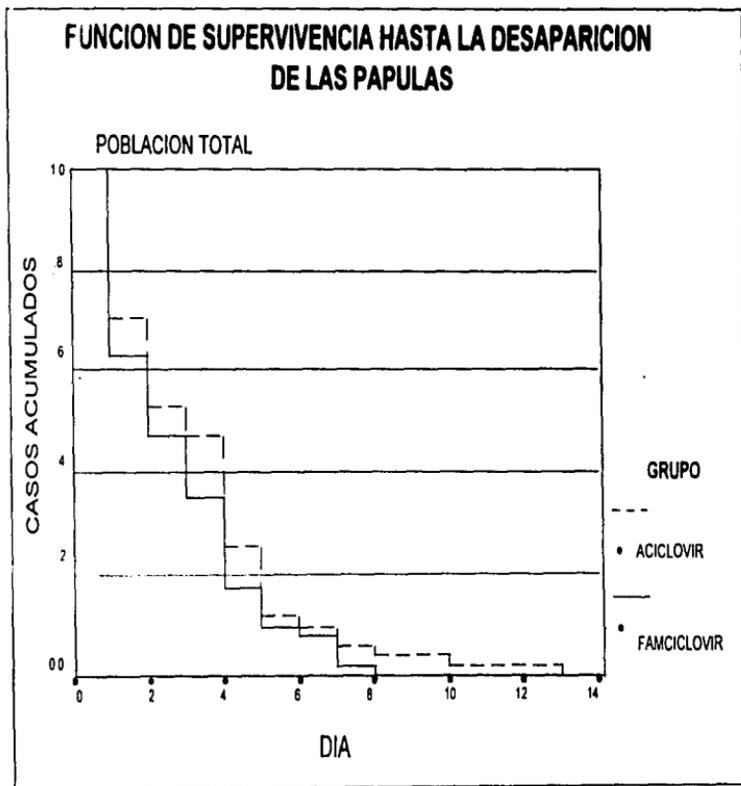


FIGURA 5.3.14

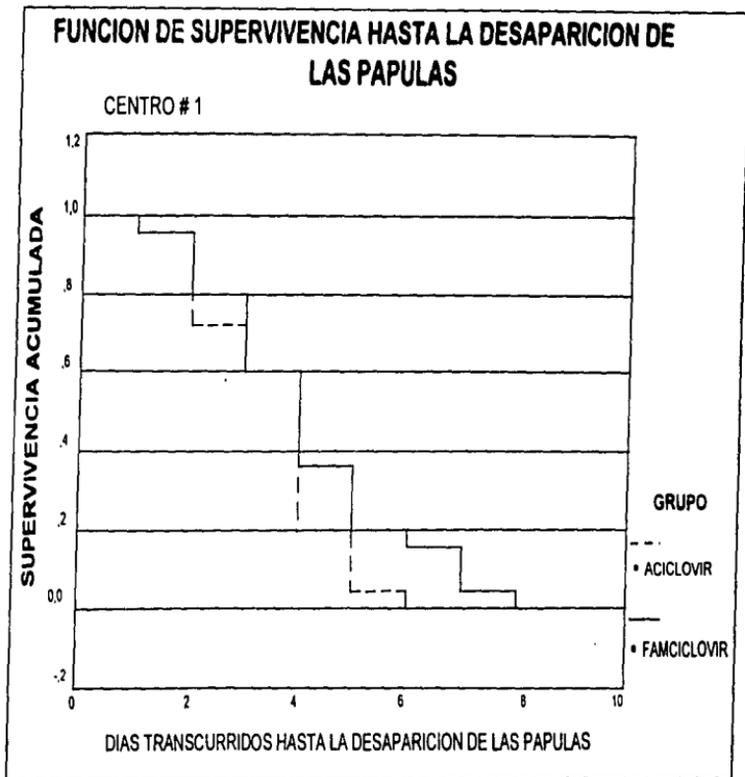


FIGURA 5.3.15

FUNCION DE SUPERVIVENCIA HASTA LA DESAPARICION DE LAS PAPULAS

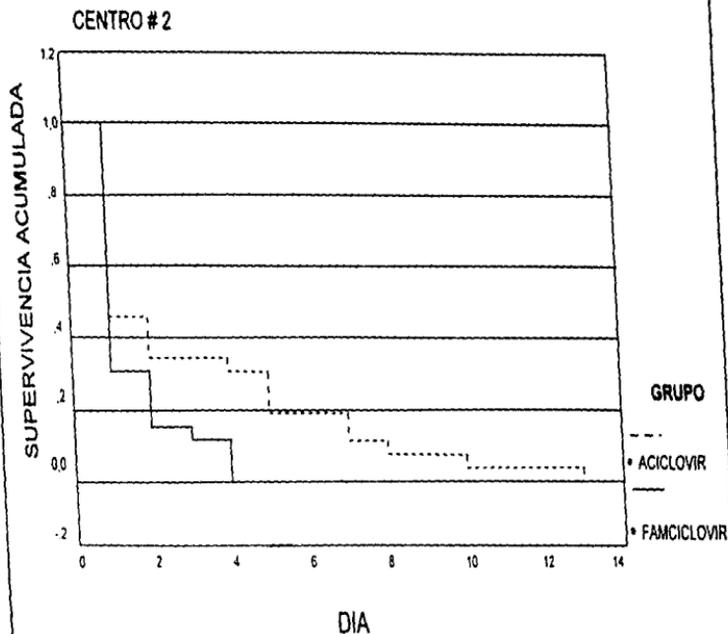
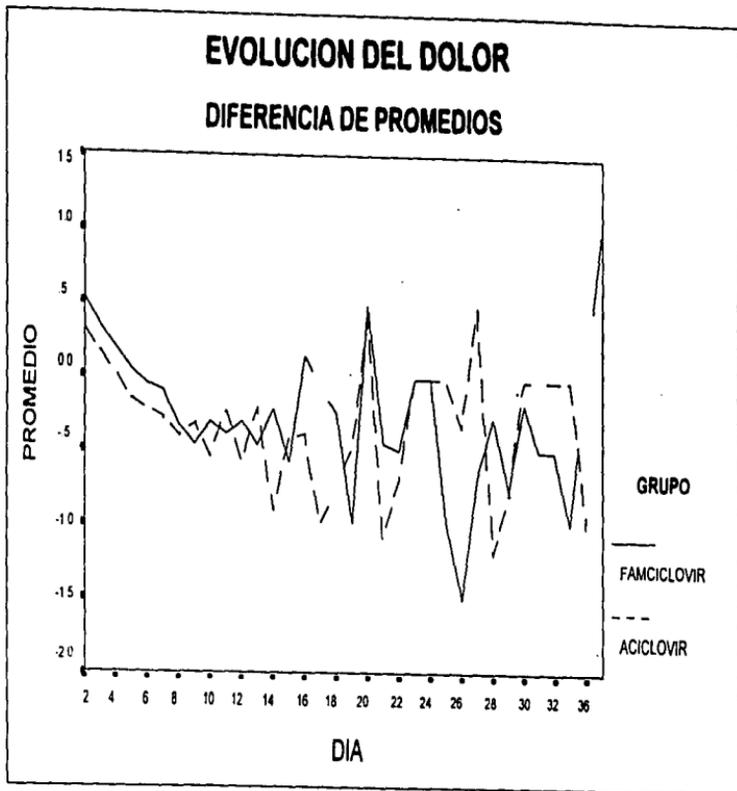


FIGURA 5.4.1



ESTA TESIS NO PUEDE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

FIGURA 5.4.2

FUNCION DE SUPERVIVENCIA PARA LA DESAPARICION DEL DOLOR

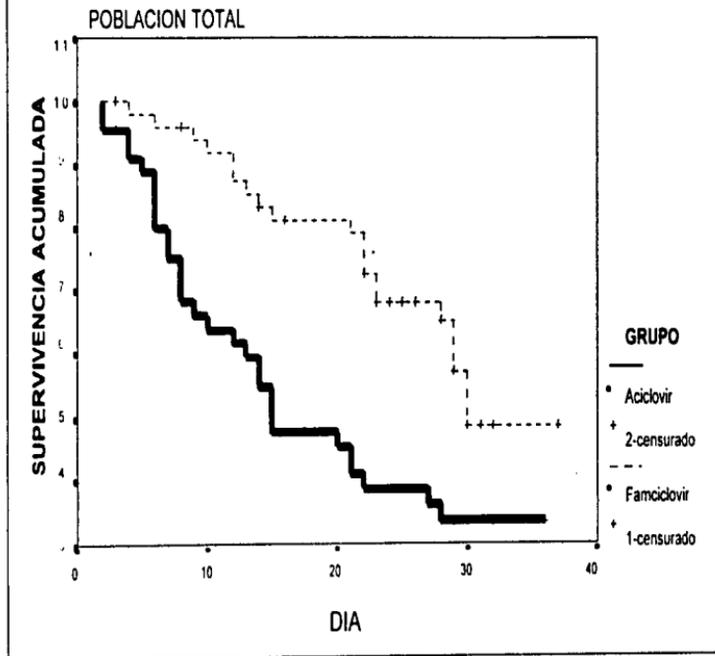


FIGURA 5.4.3

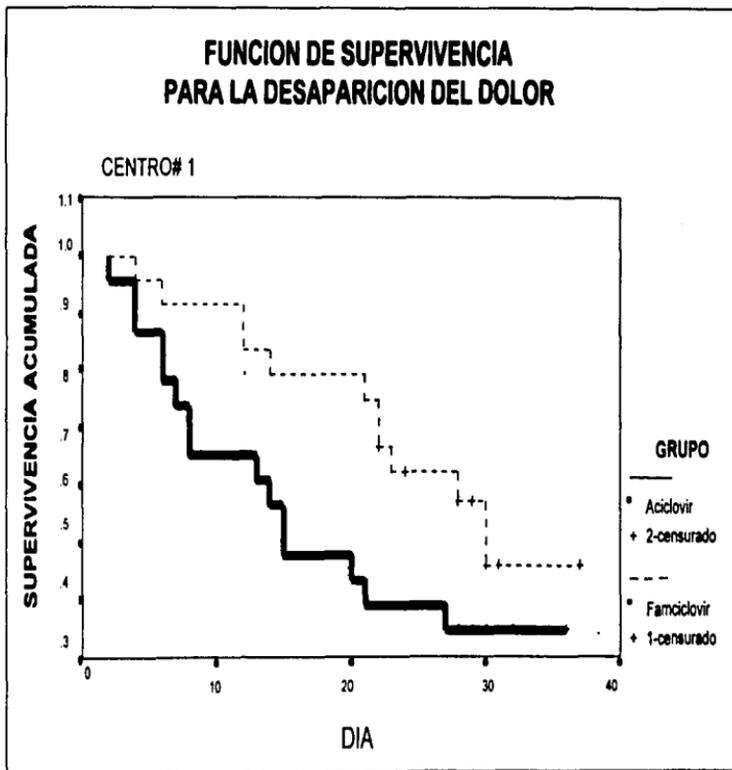
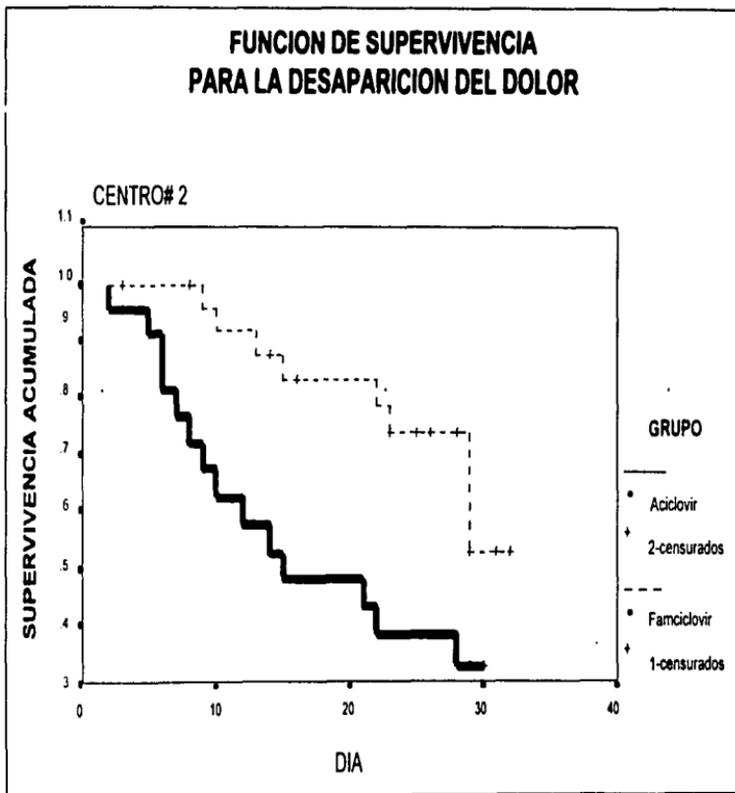
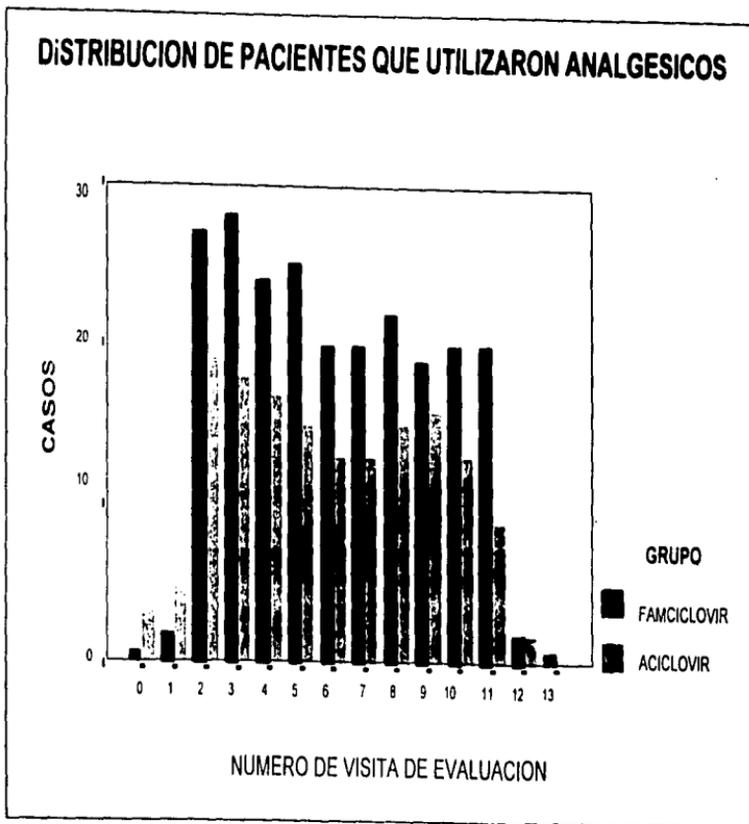


FIGURA 5.4.4

FUNCION DE SUPERVIVENCIA
PARA LA DESAPARICION DEL DOLOR



GRAFICA 5.7.1



GRAFICA 5.7.2

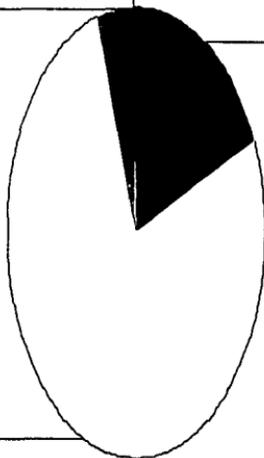
TIPO DE ANALGESICOS UTILIZADOS
EN EL GRUPO DE FAMCICLOVIR

ASPIRINA

PIROXICAM

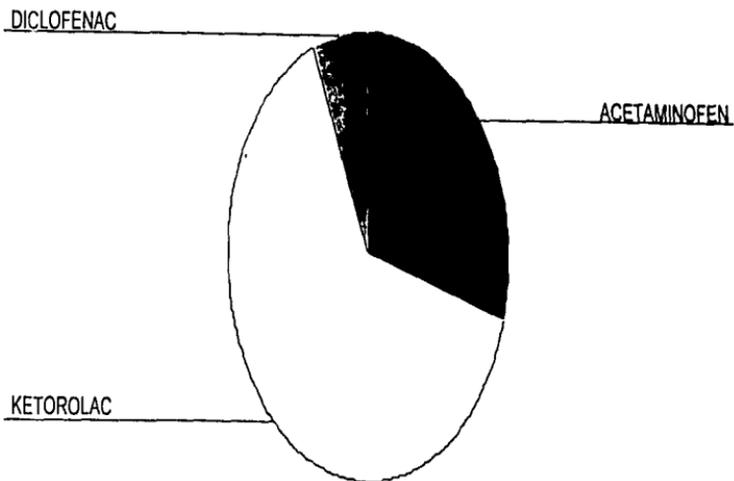
ACETAMINOFEN

K FOROLAC



GRAFICA 5.7.3

TIPO DE ANALGESICOS UTILIZADOS
EN EL GRUPO DE ACICLOVIR



BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Kalimo KOK, Joronen IA, Havu VK. Failure of oral inosiplex treatment of recurrent herpes simplex virus infections. *Arch Dermatol* 1983; 119 : 463-67.
- 2.- McLeod DC. Evaluation of oral acyclovir therapy. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy* 1985; 19: 518-524.
- 3.- McKendrick MW, McGill JI, Wood MJ. Lack of effect of acyclovir on postherpetic neuralgia. *Br Med J* 1989; 298: 431.
- 4.- Fowles SE, Pve MA, Pierce D, et al. Pharmacokinetics of penciclovir in healthy elderly subjects following a single oral administration of 750 mg. *Famciclovir*. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 5: 450.
- 5.- Puv MA, Benet LZ. Pharmacokinetics of penciclovir in man. *Antiviral Chem Chemother* 1993; 1: 47-55.
- 6.- 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.
- 7.- Bacon T. Famciclovir: potency, predicatability and persistence. In: *Proc 3rd congress of the European Academy of Dermatology and Venereology 1993*, Copenhagen, Denmark: 6-7.
- 8.- Delescluse J. Famciclovir in the treatment of herpes zoster infections. In: *Proc 3rd congress of the European Academy of Dermatology and Venereology 1993*, Copenhagen, Denmark: 8-9.
- 9.- Caspers-Velu L. Famciclovir efficacy in chronic Keratitis following acyclovir treatment failure. In: *Proc 3rd congress of the European Academy of Dermatology and Venereology 1993*, Copenhagen, Denmark: 10.
- 10.- Portnoy J. Famciclovir in the treatment of herpes zoster infection. In: *Seventh International Conference on Antiviral Research*. Charleston, South Carolina February 27- March 4, 1994 : 119-120.

- 11.- Pratt SK, Beerah M , Pue MA, et al. The pharmacokinetics of penciclovir following oral administration of 500 mg. famciclovir to patients with uncomplicated herpes zoster infection. In: Proc 3rd congress of the European Academy of Dermatology and Venerology 1993, Copenhagen, Denmark:18-19.
- 12.- Pue MA, Pratt SK, Fairless AJ, et al. Linear Pharmacokinetics of penciclovir following administration of single oral doses of famciclovir 125, 250, 500 and 750 mg. to healthy volunteers. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 1994; 33: 119-127.
- 13.- Carrington D. Prospects for improved efficacy with antiviral prodrugs: Will valacyclovir and famciclovir meet the clinical challenge? . Int Antiviral News 1994; 4 : 50-53.
- 14.- Snoeck R, Andrei G, De Clercq E. Chemotherapy of varicella zoster virus infections. Int J Antimicrob Agents 1994; 3 : 211-226.
- 15.- Pratt SK, Pue MA, Fairless AJ, et al. High bioavailability and rapid distribution of penciclovir following an oral dose of famciclovir. In: 6th International Antiviral Symposium 1994, Nice France: 5.
- 16.- Darby G. A history of antiherpes research. Antiviral Chem Chemother 1994; 1: 3-9.
- 17.- De Clercq E. Antiviral activity spectrum and target of action of different classes of nucleoside analogues. Nucleosides Nucleotides 1994; (6-7) : 1271-1295.
- 18.- Filer CW, Allen GD, Brown TA, et al. Metabolic and Pharmacokinetic studies following oral administration of 14c-famciclovir to healthy subjects. Xenobiotica 1994; 4: 357-366.
- 19.- Anon J. Famciclovir for herpes zoster. Med Lett Drugs Ther 1994; 934: 97-98.
- 20.- Saltzman R, Jurewicz R, Boon R. Safety of famciclovir in patients with herpes zoster and genital herpes. Antimicrob Agents Chemother 1994; 10: 2454-2457.
- 21.- Lee JJ, Gauci CAG. Postherpetic neuralgia: Current concepts and management. Br J Hosp Med 1994; 11: 565-570.

- 22.- Boike SC, Pue MA, Freed MI, et al. Pharmacokinetics of famciclovir in subjects with varying degrees of renal impairment. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 418-426.