

FALTA PAGINA

No. 106



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

11212



I.S.S.D.F.

U.N.A.M.

A.M.A.L.A.C.

**CENTRO DERMATOLOGICO
"LADISLAO DE LA PASCUA"**

12
2ej.

RIBAVIRINA ORAL Y TOPICA VS PLACEBO:
TRATAMIENTO PARA HERPES ZOSTER.

**TESIS DE POSGRADO
EN DERMATOLOGIA, LEPROLOGIA Y
MICOLOGIA**

DR. JOSE MARTIN / IZABAL FREGOZO

ASESOR: DRA. LOURDES ALONZO R.

DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRIGUEZ R.

265363



MEXICO,

1998

**CENTRO DERMATOLOGICO
" LADISLAO DE LA PASCUA "**

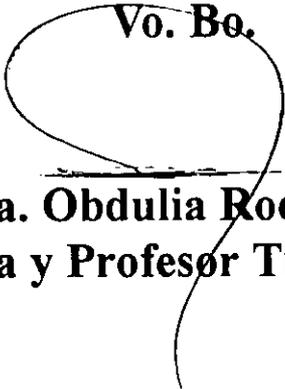
***RIBAVIRINA ORAL Y TÓPICA VS
PLACEBO: TRATAMIENTO PARA
HERPES ZOSTER.***

**TESIS DE POSGRADO EN
DERMATOLOGIA, LEPROLOGIA
Y MICOLOGIA**

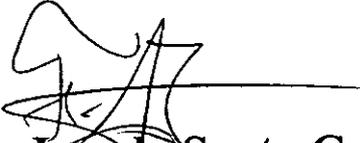
DR. JOSE MARTÍN IZABAL FREGOZO

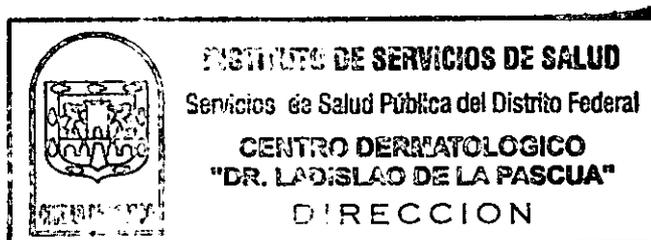
**ASESOR: DRA. LOURDES ALONZO R.
DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRIGUEZ R.**

Vo. Bo.


Dra. Obdulia Rodríguez R.
Directora y Profesor Titular del Curso

Vo. Bo.


Dr. Fermín Jurado Santa Cruz
Jefe de enseñanza y Profesor Adjunto



GRACIAS

A MIS PADRES

Que me condujeron con amor y paciencia, por su apoyo siempre incondicional y por hacer de mí lo que hoy soy. Que Dios los bendiga.

A MI ESPOSA E HIJOS

Por estar conmigo y darme ese estímulo permanente de superación.

A MIS HERMANOS

Por hacerme sentir su presencia y ese lazo tan especial de unión a pesar de la distancia y las circunstancias.

A MIS AMIGOS

Del Centro Dermatológico "Pascua"
especialmente Doria, Edith y Blanca por todos los tiempos gratos.

A LA DRA. OBDULIA RODRIGUEZ

Mi admiración por siempre a su calidad humana y profesional y por darle a nuestro Centro Dermatológico esa mística tan propia.

A MIS MAESTRAS

Dra. Josefa Novales y Gisela Navarrete gracias por permitirme estar con ustedes, por sus enseñanzas, por ese carácter tan especial que las distingue y por sentirme orgulloso de ser su alumno.

A LOS DOCTORES

Julio Enriquez, Fermín Jurado, y Alberto Ramos por sus enseñanzas y por sentir la amistad de un maestro.

A CADA UNO DE MIS MAESTROS

Gracias por su dedicación y por llevarme de
ustedes el mejor de los recuerdos.

A LA DRA.LOURDES ALONZO

Por la paciencia que tuvo en la asesoría de este
trabajo.

AL "INGE" JOSÉ LUIS ANGELES Y A HUGO ALARCON

Por la colaboración en este trabajo.

A LOS PACIENTES A QUIENES NOS DEBEMOS

INDICE

INTRODUCCION	4
DEFINICIÓN	5
ETIOLOGÍA	6
ASPECTOS HISTÓRICOS	9
EPIDEMIOLOGÍA	10
PATOGÉNESIS	11
CUADRO CLÍNICO	14
COMPORTAMIENTO EN EL PACIENTE INMUNOCOMPROMETIDO	24
COMPLICACIONES	26
DIAGNÓSTICO CLÍNICO	31
LABORATORIO	31
1.-Morfológicas	31
2.-Pruebas inmunomorfológicas	34
3.-Pruebas serológicas	34
4.-Pruebas virológicas	35
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	36
TRATAMIENTO	38
1.-TRATAMIENTO SINTOMÁTICO	39
Tópico	39
Sistémico	39
2.-ETIOLÓGICO	40
Antivirales	40
Otros Antivirales	55
3.-TRATAMIENTOS DIVERSOS	58
A.-Otros tratamientos para Herpes zoster y Neuralgia postherpética.	58
PREVENCIÓN Y CONTROL	67
PROTOCOLO.	69
I.-INTRODUCCION	69
II.-JUSTIFICACION	71
III.--OBJETIVO	72
IV .-HIPÓTESIS	72
V .- MATERIAL Y MÉTODOS	72

A. Diseño del estudio	72
B. Tamaño de la muestra	73
C. Criterios de inclusión	73
D. Criterios de exclusión	73
E. Criterios de eliminación	74
F. Selección de la muestra	74
G. Asignación al grupo de tratamiento (aleatorización)	74
H. Medicamento	75
I. Dosis	76
J. Observaciones del estudio	76
A.-DURACIÓN DEL EXANTEMA.	77
B.-EXTENSIÓN Y APARICIÓN DE NUEVAS LESIONES	78
C.-NÚMERO DE LESIONES	78
D.-INTENSIDAD Y DURACIÓN DEL DOLOR	78
E.-SEGURIDAD TERAPÉUTICA	78
F.-APEGO AL ESQUEMA TERAPÉUTICO	79
VI.-CRITERIOS DE ÉXITO	79
VII.-CONTROL DE MEDICAMENTOS E INVENTARIO	80
VIII.-MEDICAMENTOS CONCOMITANTES	80
IX.-REACCIONES ADVERSAS	81
X.- RUPTURA DE CÓDIGO	81
XI.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO	82
XII.- MATERIAL PROPORCIONADO	82
XIII FORMATOS DEL ESTUDIO	83
RESULTADOS	106
Grupo en Estudio	106
Sexo	107
Edad	109
Topografía	110
Duración de las lesiones	111
Duración del dolor etapa aguda	112
Analgésico en etapa aguda	113
Etapa postherpética	114
ANÁLISIS SECUENCIAL DE DISTRACTORES Y MODIFICADORES	116

RESULTADOS DEL ANÁLISIS	116
CONCLUSIONES	121
BIBLIOGRAFÍA	122

INTRODUCCION

El herpes zoster es una enfermedad aguda, neurotrópica debido a que es producida por la reactivación del un virus latente situado en los ganglios de las raíces posteriores de los nervios periféricos.^{1,2} El virus varicela zoster, es miembro de la familia herpes viridae y responsable de dos padecimientos con expresión clínica diferente: la varicela y el herpes zoster. Es un virus tipo DNA el cual requiere de la DNA polimerasa para la transcripción de su genoma, así como la guanilación del RNAm viral para su traducción.^{3,4}

Se caracteriza por una erupción localizada a uno o más dermatomas y su lesión elemental más representativa es la vesícula. Es un padecimiento relativamente frecuente en adultos y ancianos, tiene la posibilidad de recidivar en un 2% a 4% . La duración de la enfermedad es de tres a cuatro semanas aproximadamente, el diagnóstico es básicamente clínico y la comprobación por laboratorio es posible por el cultivo viral y por medio de reacción en cadena de la polimerasa.³

El herpes zoster en sujetos inmunodeprimidos es más grave que en personas normales.^{3,4} La complicación más frecuente e incapacitante, independientemente del estado inmunológico, es la neuralgia postherpética (NPH), rara en personas jóvenes; sin embargo, se calcula que un 50% de personas mayores de 50 años con herpes zoster la padecerá. La NPH se define arbitrariamente, de las definiciones más aceptadas son; el dolor persistente después de que las costras se han caído de las lesiones primarias (Burgoon)⁵ o dolor persistente por lo menos un mes después de que el exantema ha desaparecido y que la piel ha sanado; o la adoptada por Eaglstein que define NPH como dolor persistente por dos meses o más.⁶

El tratamiento del herpes zoster está enfocado a minimizar las molestias que le acompañan, acortar la duración de los síntomas y procurar reducir el riesgo de la NPH; esto se logra mediante el tratamiento local, control del dolor y el empleo de antivirales como terapéutica contra el agente etiológico, además alternativas terapéuticas como el empleo de esteroides (tópicos, orales, intralesionales), neurolépticos, antiparasitarios, bloqueo nervioso entre muchos otros, algunos con resultados inconstantes o controvertidos.⁴

DEFINICIÓN



El herpes zoster es una enfermedad relativamente común, que puede ser localizada o diseminada, debida a la reactivación del virus latente de varicela zoster, situado en los ganglios de las raíces posteriores de los nervios periféricos. Clínicamente se caracteriza por dolor radicular unilateral y una erupción maculo-papular que evoluciona a vesículas y/o pústulas, limitada al dermatoma correspondiente al ganglio sensitivo raquídeo o craneano.^{3,4}

FOTO 1

Imagen de medula espinal cordon posterior que ejemplifica sitio de afección de HZ



FOTO 2 Imagen clínica característica de HZ

ETIOLOGÍA

El virus varicela zoster pertenece a la familia herpes-virus, comparte características morfológicas con otros miembros de la misma familia como los herpes simple tipo I y II, citomegalovirus y Epstein Barr; dentro de estas similitudes la más importante, es de permanecer latente durante toda la vida del huésped.

En 1921 Lipschütz describió como “corpúsculos zosterianos” granulaciones acidófilas muy finas que se veían a menudo en el interior de los núcleos alterados de las células epiteliales. Ruska, Rake, Blank, Coriell, Nagler y Scott en 1948 constataron por microscopía electrónica la presencia de elementos cuadrangulares de 196 a 218 mu. en el líquido de las vesículas del herpes zoster con morfología idéntica a la de los cuerpos observados en lesiones de varicela, además de producirse varicela típica en el niño con la inoculación del líquido de vesículas de herpes zoster. Weller y Stoddard en 1952 y Weller en 1953 cultivaron por primera vez el virus en células fibroblásticas de embrión humano, también se puede cultivar en otras células embrionarias o en riñón de mono. Weller en 1958 demostró que el desarrollo del proceso patógeno se produce por contigüidad de unas células con otras, a los tres a cinco días de inoculación se observan pequeños focos de necrosis que se extienden de un modo progresivo y excéntrico. En la periferia del foco comprueba la presencia de una o varias inclusiones acidófilas que prueban la existencia de modificaciones de la cromatina provocada por el virus.⁴

La clasificación de la familia herpesvirus se subdivide en familias (Alfa, Beta y Gama virus) basada en las propiedades biológicas de los agentes.

Los Alfavirus se componen por el herpes virus tipo 1, 2 y 3; los dos primeros son los causantes del herpes simple y el tipo 3 es quien origina la varicela y el herpes zoster. Son citolíticos y proliferan con rapidez con tendencia a establecer infecciones latentes en las neuronas. Los Betaherpes virus son de proliferación lenta y citomegálicos (agrandamiento masivo de las células infectadas), se vuelven latentes en glándulas secretoras y riñones, aquí

está clasificado el citomegalovirus. Los Gamaherpes virus, ejemplificados por el virus Epstein-Barr y el herpes virus humano tipo 6 (virus de difícil clasificación), infectan a las células linfoides y permanecen latentes en ellas.^{1,4} Del virus herpes humano tipo 7 se desconoce su patogenicidad para el humano. En Japón se llevaron a cabo diversos estudios virológicos y seroepidemiológicos aislándose con éxito en la saliva de uno de cada 20 niños y uno de cada 38 adultos sanos. Los anticuerpos de virus herpes Humano tipo 7 fueron negativos a la edad cuatro y cinco meses de edad y se volvieron positivos hasta en 45% en el primero o segundo año de vida. Estos resultados indican que la infección primaria de virus herpes humano tipo 7 puede presentarse después de virus herpes humano tipo 6 y se reporta que la mayoría de los niños se infectan por virus tipo 7 de seis meses o a un año de edad. Recientemente se ha demostrado la presencia de herpes virus humano 8 asociado a sarcoma de Kaposi en todas sus formas, el porcentaje observado fue del 90% de las casi 300 biopsias estudiadas comparado al 0% de virus en pacientes control, sin embargo faltan más estudios para precisar este hecho.⁷

Subfamilia	Propiedades Biológicas			Ejemplos	
	Ciclo de crecimiento	Citopatología	Infecciones latentes	Nombre oficial	Nombre común
Alfaherpesvirus	Corto	Citolítico	Neuronas	Hervivirus humano 1	Virus tipo 1 del herpes simple
				Hervivirus humano 2	Virus tipo 2 del herpes simple
				Herpesvirus humano 3	Virus de varicela y herpes zoster
Betaherpesvirus	Largo	Citomegálico	Glándulas, riñones	Herpesvirus humano 5	Citomegalovirus
Gamaherpesvirus	Variable	Linfoproliferativo	Tejido linfoide	Herpesvirus humano 4	Virus Epstein Bar
Virus aún no clasificados			Tejido linfoide	Herpes virus humano 6	Semejante a citomegalovirus
				Herpes virus humano 7	Se asocia a infección viral infantil
				Herpes virus humano 8	Asociado a sarcoma de Kaposi

Figura 1. Clasificación de familia herpes virus humano

Los herpesvirus son partículas grandes y los diferentes miembros del grupo son indistinguibles bajo el microscopio electrónico, todos poseen un núcleo de DNA de doble

cadena, rodeada por una cubierta proteica que exhibe simetría icosaédrica y contiene 162 capsómeros, la nucleocápside esta rodeada por una envoltura que deriva de la membrana nuclear de la célula infectada. El virus con cubierta mide 120 a 200 nm, el virión “desnudo” mide 100 nm., el genoma de DNA de doble cadena es lineal con un orden sorprendente en su secuencia,^{5,6} únicamente los viriones envueltos con membrana nuclear de la célula huésped son infectantes, dicha propiedad se pierde rápidamente por solventes orgánicos (éter, metanol y etanol), enzimas (tripsina), cambios en el Ph y de temperatura.

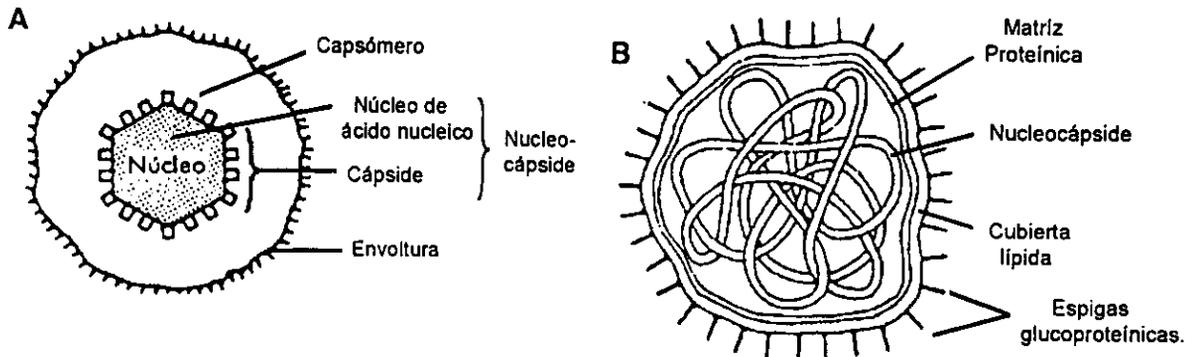


Figura 2 Esquema en el que se ilustra los componentes de la partícula viral completa (virión).

A: Virus cubierto con simetría icosaédrica B: Virus con simetría helicoidal.

El mecanismo de replicación del DNA del virus es desconocido; la semejanza secuencial de los genes del virus varicela zoster con los del virus herpes simple ha permitido la predicción de sus funciones. En términos generales la replicación del virus varicela zoster es muy similar a la del virus herpes simple existiendo diferencias mínimas.

El DNA viral tiene afinidad por algunos colorantes, como la tinción con hematoxilina y eosina y de Giemsa, en los que se puede apreciar las células gigantes multinucleadas con cuerpos de inclusión acidófilos intranucleares. La inducción enzimática se relaciona con la síntesis del DNA, observándose que la estructura del virión contiene varias enzimas esenciales para la replicación viral, incluyendo la DNA polimerasa y la timidin quinasa específica del virus sintetizadas en células infectadas, estas enzimas son diferentes de las que existen en las células no infectadas, siendo este factor de importancia en la quimioterapia antiviral.^{1,2}

Se han identificado 14 antígenos del virus varicela zoster los cuales inducen anticuerpos durante las infecciones primarias y recurrentes, no observándose diferencias significativas entre sueros de pacientes convalecientes de varicela y sueros de pacientes con herpes zoster.⁴

ASPECTOS HISTÓRICOS

El termino “herpes” se emplea en medicina desde los tiempos Hipocráticos, deriva del griego “serpentear” y se ha utilizado para designar otros padecimientos como cáncer o erisipela. La apariencia típica en forma de cinturón de la erupción cutánea del tronco y su calidad “picante” se asemeja a la herida causada por un latigazo, explicándose la razón por lo que se le llamó zoster que significa cinturón; Richard Morton menciona como “herpes” a lesiones en cara asociadas a fiebre en 1694, Herberden en 1767⁹ es el primero en diferenciar a la varicela de la viruela, y Osler (1892) enfatiza que las dos enfermedades son entidades etiológicamente diferentes.¹⁰ La naturaleza infecciosa del padecimiento fue demostrada por Steiner (1875)¹¹ y la relación entre el herpes zoster y varicela fue referida por Bokay (1988)¹² quien hizo la observación de que niños susceptibles adquirirían varicela después de contacto con enfermos que padecían herpes zoster, relación afirmada posteriormente por Lipschutz¹³ quien observó que las lesiones cutáneas del herpes zoster eran histológicamente idénticas a las de varicela, lo cual había descrito previamente Tyzzer.¹² Kundratitz (1922) y Bruusgaard (1925) demostraron que la varicela y el herpes zoster son provocadas por el mismo agente etiológico.^{14,15} Weller y Stoddard lograron aislar y propagar el virus a partir del liquido vesicular de la varicela in vitro (1952)^{16,17} y posteriormente Weller y cols., demostraron fehacientemente la idéntica etiología de la varicela y el herpes zoster al lograr aislar y propagar “in vitro” al agente causal, observando que los virus recobrados eran idénticos desde un punto de vista físico, biológico e inmunológico.¹⁸ La distribución segmentaria de las lesiones de herpes zoster fueron reconocidas por Bright (1831) y las alteraciones inflamatorias en el ganglio sensorial y nervio espinal correspondiente fueron descritas por Bransprung(1862).¹⁹ Head y Campbell (1900) publicaron las observaciones

Se han identificado 14 antígenos del virus varicela zoster los cuales inducen anticuerpos durante las infecciones primarias y recurrentes, no observándose diferencias significativas entre sueros de pacientes convalecientes de varicela y sueros de pacientes con herpes zoster.⁴

ASPECTOS HISTÓRICOS

El término “herpes” se emplea en medicina desde los tiempos Hipocráticos, deriva del griego “serpentear” y se ha utilizado para designar otros padecimientos como cáncer o erisipela. La apariencia típica en forma de cinturón de la erupción cutánea del tronco y su calidad “picante” se asemeja a la herida causada por un latigazo, explicándose la razón por lo que se le llamó zoster que significa cinturón; Richard Morton menciona como “herpes” a lesiones en cara asociadas a fiebre en 1694, Herberden en 1767⁹ es el primero en diferenciar a la varicela de la viruela, y Osler (1892) enfatiza que las dos enfermedades son entidades etiológicamente diferentes.¹⁰ La naturaleza infecciosa del padecimiento fue demostrada por Steiner (1875)¹¹ y la relación entre el herpes zoster y varicela fue referida por Bokay (1988)¹² quien hizo la observación de que niños susceptibles adquirían varicela después de contacto con enfermos que padecían herpes zoster, relación afirmada posteriormente por Lipschutz¹³ quien observó que las lesiones cutáneas del herpes zoster eran histológicamente idénticas a las de varicela, lo cual había descrito previamente Tyzzer.¹² Kundratitz (1922) y Bruusgaard (1925) demostraron que la varicela y el herpes zoster son provocadas por el mismo agente etiológico.^{14,15} Weller y Stoddard lograron aislar y propagar el virus a partir del líquido vesicular de la varicela *in vitro* (1952)^{16,17} y posteriormente Weller y cols., demostraron fehacientemente la idéntica etiología de la varicela y el herpes zoster al lograr aislar y propagar “*in vitro*” al agente causal, observando que los virus recobrados eran idénticos desde un punto de vista físico, biológico e inmunológico.¹⁸ La distribución segmentaria de las lesiones de herpes zoster fueron reconocidas por Bright (1831) y las alteraciones inflamatorias en el ganglio sensorial y nervio espinal correspondiente fueron descritas por Bransprung (1862).¹⁹ Head y Campbell (1900) publicaron las observaciones

realizadas de exámenes postmortem de 21 sujetos con herpes zoster junto con observaciones clínicas de 450 individuos que padecían la enfermedad realizando detalladas descripciones de las alteraciones patológicas, macroscópicas y microscópicas así como del tipo de afectación nerviosa, esto les permitió el mapeo del área cutánea (dermatoma) inervado por cada uno de estos ganglios sensoriales, con estas observaciones se dedujo que en el herpes zoster la infección activa de las neuronas sensoriales precede al compromiso de la piel.²⁰

EPIDEMIOLOGÍA

El Herpes zoster se manifiesta a lo largo de todo el año, afecta ambos sexos y a cualquier raza sin distinción ya que es un padecimiento que se refleja por reactivación endógena, la aparición del herpes zoster es independiente de la ocurrencia de la varicela.^{1,2} La infección por virus varicela zoster es un acontecimiento que le sucede a la mayoría de las personas antes de llegar a la edad adulta, casi al 100% en áreas urbanas a la edad de 60 años. La incidencia del herpes zoster está determinada por la relación huésped parásito, el factor más importante es la edad ya que a mayor edad mayor posibilidad de padecer la enfermedad. La incidencia se encuentra en el orden de 0.5 al 2% de la población general, y aunque la enfermedad se puede ver en cualquier época de la vida, más de dos tercios de los casos registrados son sujetos mayores de 50 años y menos del 10% de los casos se observa en menores de 20 años de edad. El estudio de Hope-Simpson estimó que si un cohorte de 1000 personas llegaran a vivir hasta los 85 años, la mitad de ellos padecerían de herpes zoster y esta incidencia sería entre 20 y 100 veces mayor en pacientes con inmunodeficiencia además de ser más severo el padecimiento.²¹ El zoster se considera un marcador de SIDA; Melbye en 1987 analizó el riesgo de SIDA en pacientes que habían presentado un episodio de herpes zoster y encontró que de 112 homosexuales que presentaron herpes zoster el 23% presentó la enfermedad a los dos años siguientes, el 46% en cuatro años y el 76% cursaba con SIDA después de seis años.²² El herpes zoster es raro en edades tempranas, en lactantes se da por antecedente de varicela materna durante el embarazo.^{23,24}

realizadas de exámenes postmortem de 21 sujetos con herpes zoster junto con observaciones clínicas de 450 individuos que padecían la enfermedad realizando detalladas descripciones de las alteraciones patológicas, macroscópicas y microscópicas así como del tipo de afectación nerviosa, esto les permitió el mapeo del área cutánea (dermatoma) inervado por cada uno de estos ganglios sensoriales, con estas observaciones se dedujo que en el herpes zoster la infección activa de las neuronas sensoriales precede al compromiso de la piel.²⁰

EPIDEMIOLOGÍA

El Herpes zoster se manifiesta a lo largo de todo el año, afecta ambos sexos y a cualquier raza sin distinción ya que es un padecimiento que se refleja por reactivación endógena, la aparición del herpes zoster es independiente de la ocurrencia de la varicela.^{1,2} La infección por virus varicela zoster es un acontecimiento que le sucede a la mayoría de las personas antes de llegar a la edad adulta, casi al 100% en áreas urbanas a la edad de 60 años. La incidencia del herpes zoster está determinada por la relación huésped parásito, el factor más importante es la edad ya que a mayor edad mayor posibilidad de padecer la enfermedad. La incidencia se encuentra en el orden de 0.5 al 2% de la población general, y aunque la enfermedad se puede ver en cualquier época de la vida, más de dos tercios de los casos registrados son sujetos mayores de 50 años y menos del 10% de los casos se observa en menores de 20 años de edad. El estudio de Hope-Simpson estimó que si un cohorte de 1000 personas llegaran a vivir hasta los 85 años, la mitad de ellos padecerían de herpes zoster y esta incidencia sería entre 20 y 100 veces mayor en pacientes con inmunodeficiencia además de ser más severo el padecimiento.²¹ El zoster se considera un marcador de SIDA; Melbye en 1987 analizó el riesgo de SIDA en pacientes que habían presentado un episodio de herpes zoster y encontró que de 112 homosexuales que presentaron herpes zoster el 23% presentó la enfermedad a los dos años siguientes, el 46% en cuatro años y el 76% cursaba con SIDA después de seis años.²² El herpes zoster es raro en edades tempranas, en lactantes se da por antecedente de varicela materna durante el embarazo.^{23,24}

El herpes zoster es un padecimiento transmisible en promedio durante los primeros siete días después de iniciada la erupción, sin embargo es menos contagioso que la varicela en proporción a una tercera parte.²⁵

Los factores precipitantes más frecuentes para el desarrollo del padecimiento además de la edad, neoplasias, tratamientos con inmunosupresores y estados de inmunodeficiencia son: traumatismos, radioterapia y terapia con arsénico por mencionar los más conocidos.²⁵

PATOGÉNESIS

La patogenia del padecimiento no ha sido del todo aclarada, la entrada del virus es probablemente por vías aéreas superiores, la multiplicación inicial en esta puerta de entrada da por resultado la diseminación de pequeñas cantidades del virus por vía hemática y linfática, dando lugar a la llamada viremia primaria, llegando al sistema reticuloendotelial donde principalmente el virus se replica durante el tiempo del periodo de incubación; esta fase puede ser producto de una varicela sintomática o asintomática pasando el virus de las lesiones de la piel a las terminaciones nerviosas contiguas de los nervios sensoriales siendo transportados en dirección centripeta por las fibras sensoriales hasta los ganglios sensoriales, estableciéndose la latencia donde el virus ya no es infeccioso ni se multiplica pero retiene la capacidad de convertirse en infeccioso. Se piensa que el herpes zoster se va producir en los sitios de mayor afectación por la varicela precedente y si la varicela se produjo de manera aleatoria las manifestaciones clínicas del herpes zoster se producirán en sitios donde los ganglios tuvieron mayor cantidad de virus latentes.² El herpes zoster se desarrolla cuando la resistencia del huésped cede y los virus al ser reactivados ya no pueden ser contenidos, multiplicándose y propagándose en el interior de los ganglios, lo que determina una necrosis neuronal y una intensa inflamación, luego estos virus se distribuyen a través del nervio sensorial, lo que produce una intensa neuritis, siendo liberados alrededor de las terminaciones nerviosas sensoriales de la piel, produciéndose los característicos agrupamiento de vesículas del zoster.

El herpes zoster es un padecimiento transmisible en promedio durante los primeros siete días después de iniciada la erupción, sin embargo es menos contagioso que la varicela en proporción a una tercera parte.²⁵

Los factores precipitantes más frecuentes para el desarrollo del padecimiento además de la edad, neoplasias, tratamientos con inmunosupresores y estados de inmunodeficiencia son: traumatismos, radioterapia y terapia con arsénico por mencionar los más conocidos.²⁵

PATOGÉNESIS

La patogenia del padecimiento no ha sido del todo aclarada, la entrada del virus es probablemente por vías aéreas superiores, la multiplicación inicial en esta puerta de entrada da por resultado la diseminación de pequeñas cantidades del virus por vía hemática y linfática, dando lugar a la llamada viremia primaria, llegando al sistema reticuloendotelial donde principalmente el virus se replica durante el tiempo del periodo de incubación; esta fase puede ser producto de una varicela sintomática o asintomática pasando el virus de las lesiones de la piel a las terminaciones nerviosas contiguas de los nervios sensoriales siendo transportados en dirección centripeta por las fibras sensoriales hasta los ganglios sensoriales, estableciéndose la latencia donde el virus ya no es infeccioso ni se multiplica pero retiene la capacidad de convertirse en infeccioso. Se piensa que el herpes zoster se va producir en los sitios de mayor afectación por la varicela precedente y si la varicela se produjo de manera aleatoria las manifestaciones clínicas del herpes zoster se producirán en sitios donde los ganglios tuvieron mayor cantidad de virus latentes.² El herpes zoster se desarrolla cuando la resistencia del huésped cede y los virus al ser reactivados ya no pueden ser contenidos, multiplicándose y propagándose en el interior de los ganglios, lo que determina una necrosis neuronal y una intensa inflamación, luego estos virus se distribuyen a través del nervio sensorial, lo que produce una intensa neuritis, siendo liberados alrededor de las terminaciones nerviosas sensoriales de la piel, produciéndose los característicos agrupamiento de vesículas del zoster.



Foto 3 Patogenesis ilustrada de Herpes Zoster

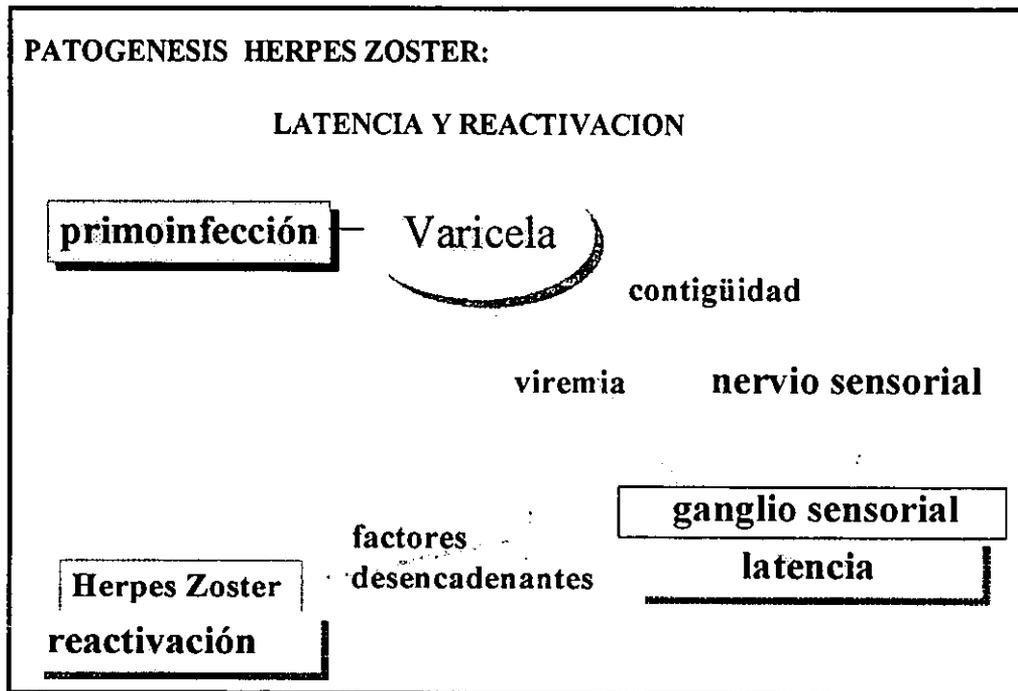


Figura 3 Patogenesis de latencia y reactivación del virus

Durante una nueva reversión viral, la diseminación hematológica del virus desde el ganglio afectado a menudo genera la aparición de vesículas aberrantes alejadas del dermatoma primario aún en casos de herpes no complicado y estimula una respuesta anamnésica que finaliza el proceso infeccioso, a veces esta respuesta es suficientemente rápida como para neutralizar a los virus liberados en la piel y de este modo impedir el desarrollo de lesiones cutáneas resultando un episodio de dolor radicular sin erupción (zoster sin herpes), o bien si la respuesta anamnésica del huésped es retardada o deficiente como en pacientes inmunocomprometidos la duración y la severidad de la infección local aumentan y la diseminación hematológica es más prolongada y extensa.

Se ha demostrado disminución en el número de células inmunocompetentes durante la fase aguda del herpes, actualmente se considera que la inmunidad celular es el factor más importante de las defensas del huésped contra estas infecciones recurrentes de origen endógeno por el virus; se ha logrado demostrar un deterioro selectivo de la respuesta inmune celular en personas de edad avanzada y esto puede ser la explicación del incremento en la frecuencia y severidad del padecimiento en personas mayores de 50 años. Los pacientes con alteraciones congénitas, adquiridas o iatrogénicas de la inmunidad celular son los que con mayor frecuencia padecen los episodios graves de varicela que con frecuencia ponen en peligro la vida, la inmunidad pasiva en pacientes inmunocomprometidos con anticuerpos contra el virus varicela-zoster puede protegerlos de episodios graves o fatales del padecimiento.⁸

La respuesta inmune al virus varicela zoster es compleja, en personas inmunocompetentes donde un episodio de varicela confiere inmunidad duradera contra el padecimiento, es decir contra la reinfección exógena manifiesta clínicamente, pero no previene un ataque de herpes zoster que es producido por el mismo virus.⁸

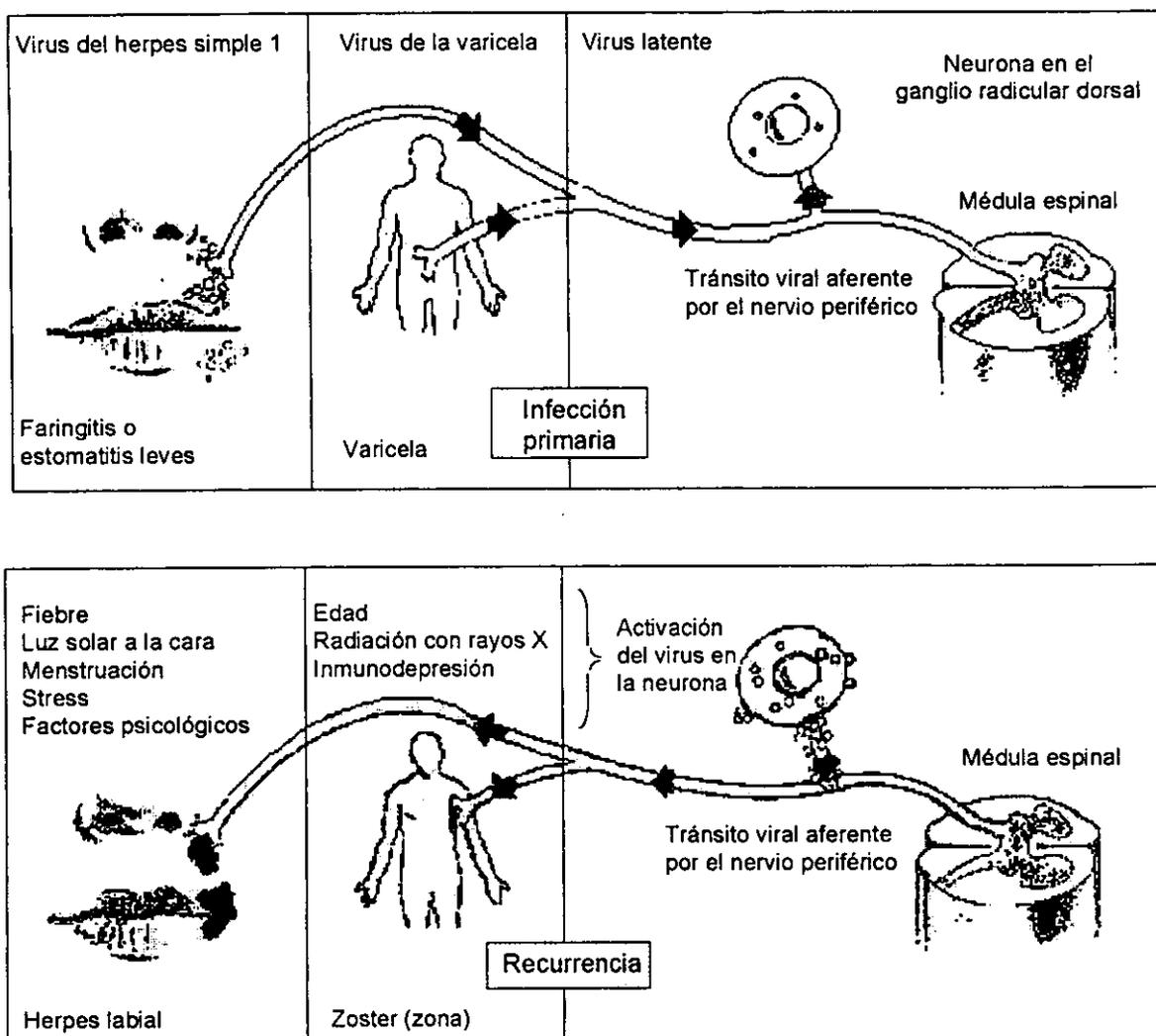


Figura 4. Infecciones latentes por herpes virus. Las infecciones primarias se producen en la niñez o en la adolescencia, seguidas por el establecimiento del virus latente en ganglios cerebrales o espinales. La activación tardía causa herpes simple o herpes zoster recurrentes. La recurrencia del zoster es inusual.

CUADRO CLÍNICO

Pródromos: El primer síntoma del herpes usualmente consiste en dolor y parestesia a nivel del dermatoma afectado, esto por lo general precede en varios días a la erupción y varía entre un escozor superficial a un dolor profundo o intenso, el dolor puede ser constante o intermitente y a menudo se acompaña de hipersensibilidad e hiperestesia de la piel en el dermatoma afectado; el dolor pre-eruptivo puede simular pleuresía, infarto al miocardio, úlcera duodenal, colecistitis, cólico biliar o renal, apendicitis, compresión de disco intervertebral o un glaucoma y en consecuencia esto puede inducir serios errores

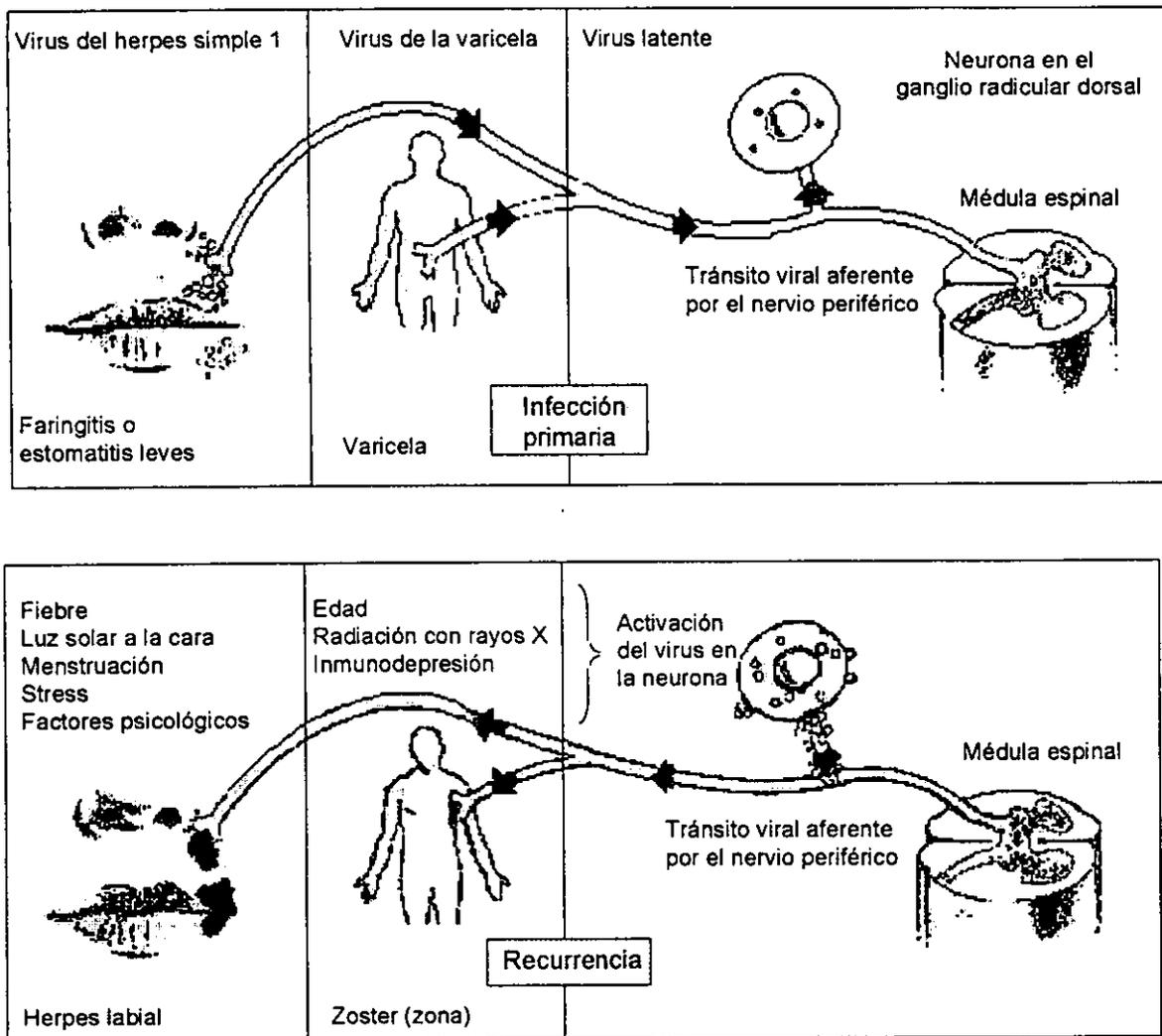


Figura 4. Infecciones latentes por herpes virus. Las infecciones primarias se producen en la niñez o en la adolescencia, seguidas por el establecimiento del virus latente en ganglios cerebrales o espinales. La activación tardía causa herpes simple o herpes zoster recurrentes. La recurrencia del zoster es inusual.

CUADRO CLÍNICO

Pródromos: El primer síntoma del herpes usualmente consiste en dolor y parestesia a nivel del dermatoma afectado, esto por lo general precede en varios días a la erupción y varía entre un escozor superficial a un dolor profundo o intenso, el dolor puede ser constante o intermitente y a menudo se acompaña de hipersensibilidad e hiperestesia de la piel en el dermatoma afectado; el dolor pre-eruptivo puede simular pleuresía, infarto al miocardio, úlcera duodenal, colecistitis, cólico biliar o renal, apendicitis, compresión de disco intervertebral o un glaucoma y en consecuencia esto puede inducir serios errores

diagnósticos.²⁶ En aproximadamente el cinco por ciento de los pacientes en especial niños, aparecen síntomas constitucionales tales como cefalea, malestar general y fiebre, los cuales preceden a la erupción en uno a dos días.^{27,28}

Algunos pacientes experimentan una neuralgia segmentaria aguda sin desarrollar erupción cutánea, síndrome denominado "zoster sin herpes",²⁹ este síndrome algunas veces explica casos de neuralgia del trigémino,³⁰ aunque la mayoría de los pacientes con este síndrome no muestran indicios serológicos del virus, esto mismo sucede con algunos casos de parálisis de Bell.^{31,32}

Periodo eruptivo: El rasgo más distintivo del herpes zoster consiste en la localización de la erupción cutánea la cual casi siempre es unilateral, no cruza la línea media y usualmente está limitada al área de piel inervada por un ganglio sensorial único; como ya se comentó el herpes tiene lugar en zonas en las cuales la erupción de la varicela ha sido más intensa. En la mayoría de los casos aparecen linfadenopatías regionales y el LCR a menudo presenta pleocitosis leve predominantemente linfocítica y un nivel más elevado de proteínas.³³ Aunque las lesiones individuales del zoster y de la varicela por lo general son indistinguibles, las del herpes tienden a involucionar más lentamente y a menudo consisten en vesículas densamente agrupadas sobre una base eritematosa en lugar de las vesículas discretas y distribuidas que se observan aleatoriamente en la varicela,³³ el zoster comienza en forma de maculo-pápulas eritematosas, se forman las vesículas en grupos o en forma aislada, perladas, brillantes, policíclicas; las vesículas pueden progresar hacia pústulas; posteriormente se forman costras; todo el cuadro tiene una duración que varía de tres a cuatro semanas en promedio,²⁹ lo habitual es que sean lesiones eritemato-vesiculosas, pero se pueden llegar a formar placas purpúricas, zonas necróticas y/o gangrenosas que ocasionan ulceraciones profundas, las que al cicatrizar en forma lenta pueden dejar secuelas.³³

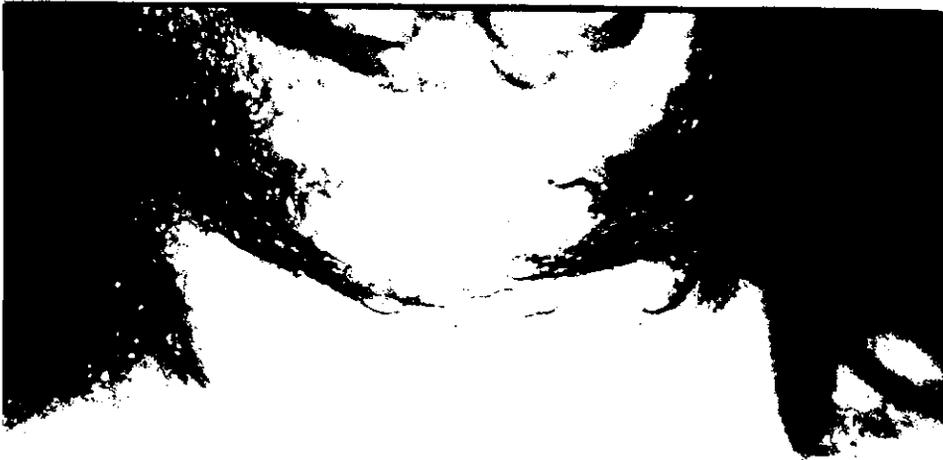


Foto 4
Morfológica típica
de H Z en etapa
eruptiva (3 días de
evolución)

En los sujetos normales las lesiones nuevas aparecen durante uno a cuatro días (ocasionalmente hasta siete días) y el virus puede ser aislado de las lesiones hasta una semana después de la aparición de la erupción.³³ El dolor segmentario es un rasgo predominante del herpes, en los sujetos de edad avanzada, puede ser intermitente o continuo, se acentúa con el esfuerzo y la fatiga, es sordo y/o terebrante, dependiendo de la localización del padecimiento, de la edad del paciente, de la evolución o de las complicaciones pero en general remite a medida que las costras se desprenden.¹



Foto 5
HZ de topografía
sacra, etapa eruptiva
(4 días de evolución)

Herpes zoster

Por el aspecto morfológico de las lesiones se puede clasificar el herpes zoster en: clásico, hemorrágico y necrótico.

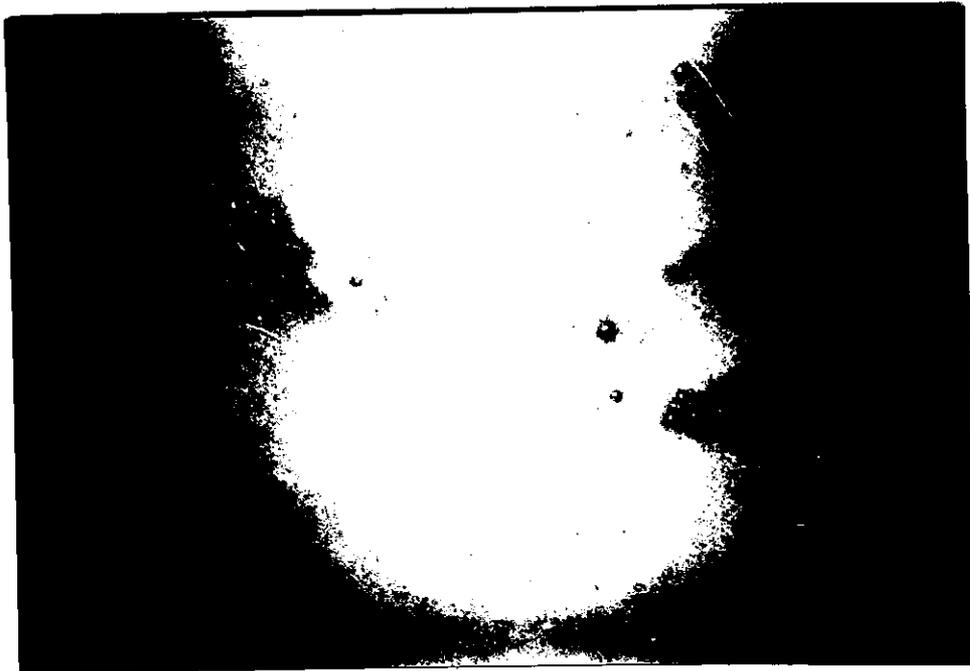


Foto 6 Topografía hemitragica de morfología clásica de Herpes Zoster



Foto 7 Morfología hemorrágica de Herpes Zoster



La topografía habitual es la intercostal afectando principalmente la segunda y tercera rama dorsales, en ocasiones se prolonga hacia el miembro superior del lado afectado, cara interna del brazo y axilas, la mayoría de los estudios reportan que la región torácica por sí misma acumula las dos terceras partes de los casos publicados, las lesiones son raras por debajo del codo y de las rodillas.¹⁵ Otras localizaciones como la cervical afecta regiones cervico-occipital, esternocleidomastoidea y supraclavicular, región pectoral y cara externa del brazo.

Foto 8 Morfología necrotica de paciente con HZ cervical

Las localizaciones craneanas son importantes ya que ocupan el segundo lugar en frecuencia, de un 10 a un 15% de los casos de herpes registrados³⁴ involucran a la rama oftálmica del nervio trigémino; la erupción del herpes zoster oftálmico puede extenderse desde el nivel del ojo hasta la parte superior del cráneo, pero no cruza la línea media, cuando solo están afectadas las ramas supratroclear y supraorbitaria el ojo usualmente está indemne, el compromiso de la rama nasociliar, el cual se refleja en una erupción herpética a nivel del extremo y el ala de la nariz, se observa en cerca de un tercio de los pacientes, y usualmente se acompaña de conjuntivitis y en ocasiones de queratitis, escleritis, iridociclitis, parálisis de los músculos extraoculares, ptosis y midriasis.

El herpes zoster oftálmico puede ser extremadamente penoso, no sólo por la desfiguración cosmética, sino también por el dolor a menudo intenso, que se experimenta antes y después de la aparición de las lesiones; cuando un herpes oftálmico afecta la nariz es necesario examinar cuidadosamente el estado del ojo afectado, sin embargo los virus varicela zoster no son tan patógenos para el ojo como los virus del herpes simple.³⁵ Se ha reportado que las lesiones cutáneas en este dermatoma sanan más rápidamente que las otras áreas³⁶ debido probablemente al buen suministro de sangre de la cabeza. Hasta el 70% de los pacientes con herpes zoster oftálmico del nervio trigémino desarrollan complicaciones oculares que pueden ser crónicas y causar pérdida visual.³¹



Foto 9 Topografía oftálmica H Z

El Síndrome de Ramsay-Hunt, consiste en una parálisis facial combinada con un herpes zoster de oído externo o de la membrana timpánica con la presencia de tinitus, vértigo y sordera o zoster o parálisis facial solos, es el resultado del compromiso de los nervios auditivo y facial.³¹ Fue Tryde en 1872 quien hizo la primera descripción de un caso de herpes zoster asociado a parálisis facial a partir de 1906 este Síndrome adoptó este nombre de Ramsay-Hunt a raíz de una publicación que relacionaba el síndrome con la infección del ganglio geniculado por el virus varicela zoster.³²



Las localizaciones por debajo del ombligo son menos frecuentes, así la lumboinguinal que afecta la región glútea, la femoral que desciende en forma lineal o en banda hasta el dorso del pie; la sacroisquiática es rara, afecta periné el margen del ano y los genitales externos, acompañada de disuria.³⁷

Foto 10
Herpes Zoster de topografía sacra con afección lumbo-inguinal



Foto 11 HZ de topografía sacra atípica de afección anal(bilateral)



Las localizaciones atípicas son excepcionales como las dobles, simétricas (en cabeza y tronco); las triples y cuádruples son todavía más raras; las localizaciones viscerales son independientes del sexo y edad del paciente, en general se acepta la diseminación hematógena que ocurre los días dos y 11 después de iniciadas las lesiones cutáneas pero en algunas ocasiones las lesiones aparecen simultáneamente o la preceden, en especial en los casos de dolor intenso.

Foto 12

HZ infantil (niña de 2 años)

atípica de presentación bilateral



Foto 13 HZ atípico infantil bilateral en región de tórax posterior

La infección generalizada puede limitarse a piel o bien afectar hígado, pulmones, sistema nervioso central, tracto gastrointestinal, cardiovascular o urinario, y ceden al curar el padecimiento ³⁸ esta diseminación es rara en individuos inmunocompetentes, sin embargo en pacientes inmunocomprometidos se observan tasas más altas de diseminación visceral. En aproximadamente el cinco por ciento de los paciente no inmunocomprometidos pueden producirse lesiones semejantes a la varicela fuera del dermatoma afectado, esta forma de distribución de las lesiones poco frecuente no constituye un zoster diseminado, ni una varicela verdadera, ni tiene peor pronóstico, la diseminación refleja una viremia y puede ser definida arbitrariamente como la aparición de más de 20 lesiones fuera del sitio primario o en dermatomas adyacentes. ³⁸



Foto 14 Herpes Zoster cervical en fase aguda (3 días de evolución)

Fase de involución: Posterior a las lesiones cutáneas quedan únicamente hipocromía o hiperpigmentación residual, atrofia cutánea y dolor ligero, pero en otros casos persiste la neuritis postherpética por varios años. La evolución del herpes zoster en general es en un termino medio de dos a tres semanas, aunque en algunos casos, se puede prolongar durante semanas y aún meses, dependiendo de la severidad de la neuralgia la que puede ser importante e incontrolable por los medios habituales.



Foto 15 Etapa de involución de HZ (3 semanas)

COMPORTAMIENTO EN EL PACIENTE INMUNOCOMPROMETIDO

El Herpes zoster ocurre principalmente en mayores de 50 años, pero también se relaciona claramente con inmunosupresión, como en el caso del SIDA, pacientes transplantados, en tratamiento con quimioterapia y neoplasias.⁴⁰ En este tipo de pacientes el herpes zoster puede ser más severo y prolongado con formación de cicatrices y con tendencia a que las lesiones rebasen la delimitación del dermatoma afectado, esta diseminación es raro que afecte la morbilidad del paciente inmunológicamente normal, pero puede ser mortal en pacientes inmunocomprometidos y parece acompañarse de diseminación visceral;⁴¹ la neumonitis es una manifestación que suele presentarse y se considera la causa más frecuente de muerte,⁴² con el advenimiento de los antivirales la mortalidad ha descendido importantemente estimándose de un cuatro a un 15%. Además de pulmón el encéfalo y el hígado son vísceras que se afectan en el herpes zoster.^{43,44} Se ha descrito un Síndrome similar a la leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes con herpes zoster en pacientes inmunodeprimidos.^{45,46} En un grupo de 140 pacientes receptores de médula ósea, el herpes zoster se presentó en 77 de estos pacientes con diseminación en 22, causando la muerte en siete pacientes.⁴⁴

Desde 1983 se empezó a reconocer la relación entre herpes zoster y la infección por el virus de inmunodeficiencia humana, se sabe que la incidencia de herpes zoster en infectados por VIH es siete veces mayor que la que ocurre en la población general. En pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida el herpes zoster suele ser una de las primeras manifestaciones de la enfermedad a tal grado que se considera actualmente como un marcador de SIDA, e incluso puede preceder por meses o años a las manifestaciones clínicas más frecuentes como; candidiasis oral, fiebre, diarrea o pérdida de peso.⁴⁸ Gulick y colaboradores⁴⁹ observaron que el herpes zoster aparece como la primera manifestación en el 49% de los pacientes con SIDA y de estos en un 42% apareció dentro de los primeros seis meses previos a la enfermedad, por lo que se sugiere que la detección temprana del padecimiento tiene dos implicaciones importantes: en una persona conocida como portador asintomático de VIH se debe iniciar tratamiento antiretroviral; cuando se manifiesta en una

persona joven sin serología previa para VIH, es conveniente investigar algún problema inmunológico incluyendo SIDA, ya que de esta manera se puede hacer detección temprana de la enfermedad.⁴⁹ En el estudio el 7.5 % presentó recurrencia y las lesiones que se manifestaron fueron poco comunes como lesiones de tipo nodular, queratósicas, verrugosas y vesiculosas pero de mayor tamaño y extensión con escamas necróticas. La NPH se presentó en un 22.6%.⁴⁹



Foto 16 Paciente con SIDA y HZ torácico con lesión varioliforme

Existen reportes⁵⁰ de pacientes con SIDA que desarrollaron una progresiva y muy rápida necrosis de retina secundaria a infección por virus varicela zoster, ya se menciona en estos reportes el uso de reacción en cadena de polimerasa como el método electivo para determinar el agente causal,⁵⁰ en uno de estos casos se utilizó con relativo éxito antivirales combinados como ganciclovir y sorivudine siendo de utilidad ésta combinación para limitar la enfermedad.⁵¹ Existen estudios diversos donde se habla de la efectividad del aciclovir por vía intravenosa en paciente inmunocomprometidos a dosis de 500 mg/m² cada ocho horas durante siete días con controles⁵² e inclusive comparándola con vidarabin resultando ser mas efectivo que ésta, sin embargo al ser el aciclovir una droga que requiere de la presencia de la enzima timidin quinasa para su actuación y al faltar ésta enzima en enfermos de SIDA, se deberá evaluar cuidadosamente la posibilidad de que no funcione, inclusive se relaciona

recientemente al aciclovir como causante de herpes zoster atípico en pacientes con HIV por infección del virus a los que se les administró por largo tiempo la droga.⁵³ Los medicamentos de elección para pacientes con inmunodepresión son Foscarnet y Ganciclovir con las desventajas de ser administrado por vía intravenosa y por los riesgos que con lleva al utilizarlos, se deberá valorar en cada paciente los pros y contras.⁵⁴

COMPLICACIONES

La más frecuente y temida es la neuralgia postherpética (NPH). La definición de neuralgia postherpética (NPH) es arbitraria; las estimaciones de la frecuencia de la NPH varían de un estudio a otro y dependen de la definición utilizada ⁵⁵ algunos investigadores registran cualquier dolor que persiste después que desaparecen las costras,⁵ otros señalan como el dolor que persiste por dos meses o más ⁶ o como el dolor persistente por lo menos un mes después de que el exantema ha desaparecido y la piel ha sanado.⁵⁶

Algunos dividen la NPH en dos grupos clínicos: aquellos en los que predomina un dolor continuo localizado en una región, con pérdida sensorial importante, y otros en que la alodinia (sensación disestésica aguda e irritante desencadenada por un estímulo táctil suave de la piel) es la alteración sensorial prominente; en este último grupo el dolor se localiza en áreas cutáneas donde está relativamente conservada la sensibilidad.^{57,58} Aunque la causa de la neuralgia postherpética permanece oscura, el dolor en la fase aguda de la enfermedad probablemente es debida a descargas dolorosas anormales en la materia gris de la médula, secundariamente a la inflamación de las raíces de ganglios dorsales, la persistencia del dolor puede ser asociada con una fibrosis postinflamatoria en las raíces ganglionares siendo perpetuado por mecanismos centrales.⁵⁹ La neuralgia postherpética se observa en el 50% de los pacientes mayores de 50 años. La anestesia en el dermatoma afectado es otra secuela frecuente y ésta complicación es particularmente molesta cuando tiene lugar en el área inervada por el nervio oftálmico ya que favorece la aparición de úlceras corneales.⁶⁰ La neuralgia postherpética es refractaria a tratamiento y generalmente remite en forma espontánea en el curso de dos a seis meses,⁵⁷ pudiendo permanecer hasta 15 o 20 años. No

recientemente al aciclovir como causante de herpes zoster atípico en pacientes con HIV por infección del virus a los que se les administró por largo tiempo la droga.⁵³ Los medicamentos de elección para pacientes con inmunodepresión son Foscarnet y Ganciclovir con las desventajas de ser administrado por vía intravenosa y por los riesgos que con lleva al utilizarlos, se deberá valorar en cada paciente los pros y contras.⁵⁴

COMPLICACIONES

La más frecuente y temida es la neuralgia postherpética (NPH). La definición de neuralgia postherpética (NPH) es arbitraria; las estimaciones de la frecuencia de la NPH varían de un estudio a otro y dependen de la definición utilizada ⁵⁵ algunos investigadores registran cualquier dolor que persiste después que desaparecen las costras,⁵ otros señalan como el dolor que persiste por dos meses o más ⁶ o como el dolor persistente por lo menos un mes después de que el exantema ha desaparecido y la piel ha sanado.⁵⁶

Algunos dividen la NPH en dos grupos clínicos: aquellos en los que predomina un dolor continuo localizado en una región, con pérdida sensorial importante, y otros en que la alodinia (sensación disestésica aguda e irritante desencadenada por un estímulo táctil suave de la piel) es la alteración sensorial prominente; en este último grupo el dolor se localiza en áreas cutáneas donde está relativamente conservada la sensibilidad.^{57,58} Aunque la causa de la neuralgia postherpética permanece oscura, el dolor en la fase aguda de la enfermedad probablemente es debida a descargas dolorosas anormales en la materia gris de la médula, secundariamente a la inflamación de las raíces de ganglios dorsales, la persistencia del dolor puede ser asociada con una fibrosis postinflamatoria en las raíces ganglionares siendo perpetuado por mecanismos centrales.⁵⁹ La neuralgia postherpética se observa en el 50% de los pacientes mayores de 50 años. La anestesia en el dermatoma afectado es otra secuela frecuente y ésta complicación es particularmente molesta cuando tiene lugar en el área inervada por el nervio oftálmico ya que favorece la aparición de úlceras corneales.⁶⁰ La neuralgia postherpética es refractaria a tratamiento y generalmente remite en forma espontánea en el curso de dos a seis meses,⁵⁷ pudiendo permanecer hasta 15 o 20 años. No

está claro porqué no todas las personas desarrollan NPH y por el momento no se puede predecir con exactitud cuáles pacientes padecerán el problema. Parece haber poca relación entre la gravedad del zoster y el dolor que viene después; la NPH grave puede presentarse incluso después del caso más leve de zoster.

A pesar de que el herpes zoster se autoresuelve generalmente entre 15 y 21 días en muchos individuos, principalmente mayores de 60 años el dolor es continuo, severo, intratable, desmoralizante, puede haber también signos vegetativos como trastornos del sueño, anorexia, lasitud, constipación y disminución de la libido. El dolor es cualitativamente parecido a la neuralgia aguda, refiriéndose alguna combinación de quemadura, ardor y comezón, este dolor puede ser espontáneo o bien exacerbarse por estímulos cutáneos como es el contacto con la ropa, la luz, cambios de temperatura, emociones y presión suave, aunque el dolor puede fluctuar en intensidad está generalmente presente en algún grado y no hay intervalos libres de dolor la piel en el área dolorosa manifiesta cambios de pigmentación y cicatrices, usualmente hay hipoestesia e hiperestesia dentro de ésta área, parestesia y disestesia, aunque la erupción vesicular puede no cubrir un dermatoma completo, el dolor generalmente si lo hace y la forma dolorosa típica es una banda unilateral.⁵⁵

El herpes zoster oftálmico se acompaña de un índice elevado de complicaciones, en especial cuando el compromiso es de la rama nasociliar, el ojo se encuentra afectado en un 20 a 70 % de los pacientes con herpes zoster oftálmico y estos deben ser vistos por un oftalmólogo. El problema más frecuente es la conjuntivitis, que se encuentra en la mitad o más de los casos, pero la afección corneal es extremadamente común, ya que se presenta en 40-60% de los pacientes; típicamente se presenta inflamación del epitelio corneal en la primera semana de la enfermedad y frecuentemente esta asociada con queratitis y uveítis. Esa inflamación puede resultar en cicatrización de la córnea con reducción de la agudeza visual en 60% de estos pacientes se presenta uveítis anterior que generalmente acompaña a la inflamación del estroma y está asociada a glaucoma secundario, en una buena parte de estos casos se observa vesiculación en el párpado y ésta puede causar irregularidades del borde palpebral, exposición del globo ocular y entropión. Otras complicaciones oculares observadas incluyen la retracción cicatricial de los párpados, la ptosis paralítica, queratitis epitelial aguda, escleritis, uveítis, parálisis oculomotoras, corioretinitis y neuritis óptica, enfatizando sobre la sensibilidad corneana que casi siempre se afecta, el edema pronunciado del párpado no es

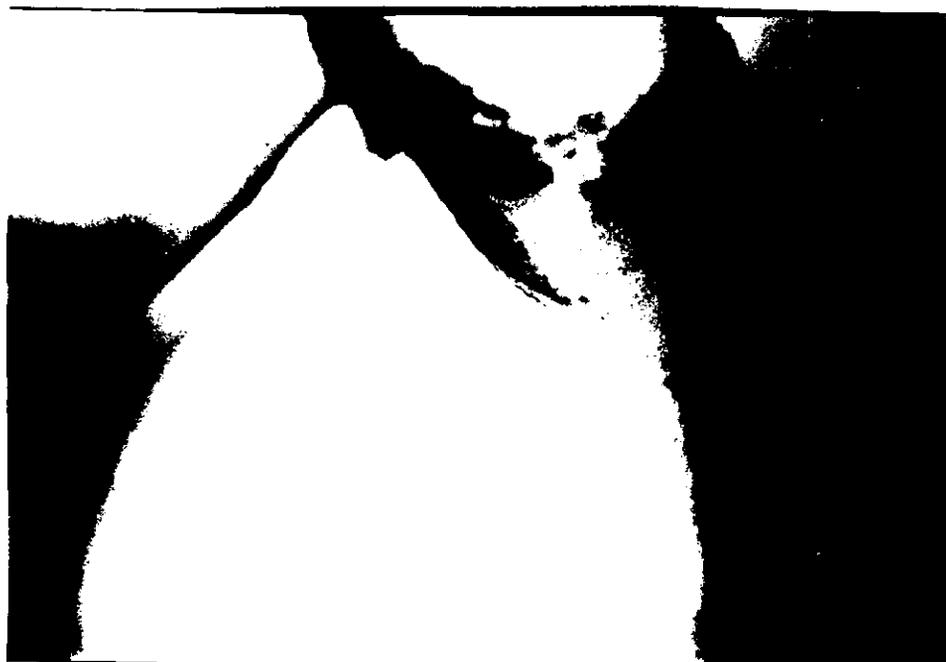
necesariamente un signo de compromiso ocular, pero debe tenerse cuidado cuando el zoster se presenta en el ángulo interno del ojo y la nariz, indicando compromiso de rama nasociliar debido a las complicaciones ya mencionadas.^{36,60} Diversos autores encuentran que el herpes zoster oftálmico parece afectar a una población diferente como son los hombres jóvenes, pero otros opinan lo contrario.³⁶ En una revisión de 517 expedientes realizada en el año de 1994 a 1995 en el Centro Dermatológico Pascua se encontró que el Herpes zoster oftálmico predomina en mayores de cuarenta años y no tiene predisposición por sexo a diferencia del zoster de otras localizaciones que afecta principalmente a mujeres mayores de 50 años. Se atribuye que la gran incidencia de complicaciones oftálmicas comparados a la de otros dermatomas se debe a la fragilidad de este órgano.

La mayoría de las otras complicaciones observadas en el herpes zoster parecen estar asociadas con la diseminación del virus desde el ganglio afectado ya sea a través de la circulación sanguínea o mediante una extensión nerviosa directa. De un 17 a 35% de los pacientes presenta al menos algunas vesículas alejadas del dermatoma afectado; esto se debe presumiblemente a la diseminación hematológica del virus desde el ganglio, el nervio o la piel afectada, pero esta diseminación puede ser muy extensa en pacientes con estados de inmunodepresión o con tratamiento con inmunodepresores.⁴⁸



En raras ocasiones algunos niños presentan diseminación cutánea amplia durante el curso de un episodio de zoster indoloro y de alcance mínimo, en estos casos el herpes puede pasar inadvertido confundiendo la erupción diseminada con una varicela, esto explica probablemente el ocasional segundo ataque de varicela en individuos con antecedente de dicha enfermedad.⁶¹

Foto 17 y 18
HZ infantil (niño de 3 años)
de presentación torácica



Se han descrito lesiones que pueden ocurrir dentro de las cicatrices del herpes zoster, estas incluyen; granuloma anular,^{62,63} sarcoidosis,⁶⁴ sarcoma de Kaposi⁶⁵ y angiosarcomas cutáneos⁶⁶ pudiendo ser estas lesiones la primera manifestación de la enfermedad, éstos casos parecen representar un tipo de fenómeno de Koebner el cual ocurre cuando la enfermedad estuvo presente previamente.

La parálisis motora se registra en un uno a cinco por ciento de los pacientes con herpes zoster; es el resultado de la extensión directa de la infección desde el ganglio sensorial hacia los sectores adyacentes del sistema nervioso. Los trastornos motores leves a menudo pasan desapercibidos en el herpes toracolumbar, pero cuando afecta los nervios craneanos o a las extremidades la incidencia de trastornos motores reconocidos es estimada de 10 a 20% de los casos.³¹ La parálisis por lo general comienza en el curso de las dos semanas posteriores a la instalación de la erupción y casi siempre afecta a grupos musculares inervados por nervios contiguos al dermatoma comprometido; en el herpes cefálico se puede observar parálisis oculomotoras y faciales, el herpes zoster cervical homolateral se puede acompañar de una parálisis diafragmática unilateral, parálisis del tronco y/o del miembro superior y el herpes sacro se puede asociar con una disfunción vesical y anal.^{67,68} Los casos raros en los cuales el miotoma y el dermatoma afectado se encuentran alejados puede resultar en una mielitis más extensa que en la mayoría se observa una recuperación funcional total.³⁹

La incidencia de meningoencefalitis y mielitis aguda sintomática es reducida (0.2 a 0.5%), se presenta generalmente siete a 10 días después de la erupción, esta complicación se observa principalmente en inmunodeprimidos o en pacientes con zoster cefálico. Otra complicación del herpes zoster es la angéitis granulomatosa de las arterias cerebrales la cual es responsable de un Síndrome de zoster oftálmico y de una hemiplejía contralateral retardada.⁴⁵

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

En fase preeruptiva, se confunde con otras causas de dolor tales como pleuresía, infarto de miocardio, colecistitis, apendicitis, cólico renal o el colapso de un disco intervertebral, ya en fase eruptiva el diagnóstico se facilita ya que las características clínicas como las vesículas arracimadas sobre una piel eritematosa distribuida en la topografía de un dermatoma acompañada de dolor intenso da lugar a pocas confusiones.

A menudo el herpes simple zosteriforme es imposible de diferenciar clínicamente del herpes zoster, el antecedente de recurrencias dará la pauta diagnóstica ya que esto es raro en el zoster, aún así la evaluación de un caso de herpes zoster no complicado deberá incluir una historia clínica completa, si es posible exámenes sanguíneos de rutina y rayos x de tórax y aquellos pacientes con lesiones extensas, necróticas, con cicatrización importante o bien con herpes zoster diseminado deberán examinarse exhaustivamente con el fin de descartar estados de inmunodepresión o bien un cáncer oculto.

LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio útiles para infecciones herpéticas se pueden dividir en:

- 1.-Morfológicas
- 2.-Inmunomorfológicas
- 3.-Serológicas
- 4.-Viroológicas

1.-Morfológicas

Técnica de Tzanck: Es una de las pruebas más útiles, y consiste en la obtención de la muestra por el raspado del fondo de una de las lesiones, no tiene morbilidad, y ofrece poca dificultad para su realización, es económica y tiene buena sensibilidad (60% aproximadamente); los frotis muestran una imagen polimorfa, con células Malphigianas normales, células epiteliales dispersas, de tamaño variable y sobre todo la presencia de

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

En fase preeruptiva, se confunde con otras causas de dolor tales como pleuresía, infarto de miocardio, colecistitis, apendicitis, cólico renal o el colapso de un disco intervertebral, ya en fase eruptiva el diagnóstico se facilita ya que las características clínicas como las vesículas arracimadas sobre una piel eritematosa distribuida en la topografía de un dermatoma acompañada de dolor intenso da lugar a pocas confusiones.

A menudo el herpes simple zosteriforme es imposible de diferenciar clínicamente del herpes zoster, el antecedente de recurrencias dará la pauta diagnóstica ya que esto es raro en el zoster, aún así la evaluación de un caso de herpes zoster no complicado deberá incluir una historia clínica completa, si es posible exámenes sanguíneos de rutina y rayos x de tórax y aquellos pacientes con lesiones extensas, necróticas, con cicatrización importante o bien con herpes zoster diseminado deberán examinarse exhaustivamente con el fin de descartar estados de inmunodepresión o bien un cáncer oculto.

LABORATORIO

Las pruebas de laboratorio útiles para infecciones herpéticas se pueden dividir en:

- 1.-Morfológicas
- 2.-Inmunomorfológicas
- 3.-Serológicas
- 4.-Viroológicas

1.-Morfológicas

Técnica de Tzanck: Es una de las pruebas más útiles, y consiste en la obtención de la muestra por el raspado del fondo de una de las lesiones, no tiene morbilidad, y ofrece poca dificultad para su realización, es económica y tiene buena sensibilidad (60% aproximadamente); los frotis muestran una imagen polimorfa, con células Malphigianas normales, células epiteliales dispersas, de tamaño variable y sobre todo la presencia de

células muy grandes con citoplasma condensado en la periferia y con núcleo gemante, que no contiene nucleolos. La interpretación requiere de cierta experiencia del examinador, el problema es que no diferencia infecciones por herpes simple o por virus varicela zoster. La ventaja que ofrece la técnica de Tzanck contra el cultivo viral es que el resultado es más rápido.^{69,70}



Foto 19 Ampolla intraepidérmica de Herpes. Se observa degeneración balonzante, fibrina y células epiteliales (H-E 4X)

Biopsia: Es de valor sobre todo en pacientes inmunocomprometidos o con lesiones atípicas, la interpretación del espécimen puede ser más fácil que la técnica de Tzanck ya que aquí se valoran tanto los cambios histológicos como los citológicos, la sensibilidad y la especificidad es semejante a la técnica de Tzanck; la histopatología del herpes zoster y la varicela son idénticas e indistinguibles del herpes simple,⁷¹ la biopsia puede demostrar vesícula intrapidérmica formada por degeneración balonzante (descrita por Unna) que contiene fibrina, leucocitos, células epiteliales y eritrocitos; hay células gigantes multinucleadas, queratinocitos gigantes y típicos cambios nucleares.



Para Unna estos cambios son el resultado de la transformación de las células Malphigianas, aunque para otros como Kopytowsky, Hoffman o Friboes⁷² son vesículas primitivas y precederían a las alteraciones epidérmicas. En las formas graves la degeneración de la epidermis condiciona necrosis acentuada que puede llegar a la dermis. En dermis superficial y media se observan infiltrados perivasculares, perianexiales y perineurales. Las alteraciones de los nervios cutáneos son variables.

Foto 20

Se aprecia la ampolla intraepidérmica con los cambios típicos de herpes. (H-E 40X)

Fotos cortesía Dra. J. Novales

Unos reportan disminución en el número de fibras nerviosas y lesiones evidentes que persisten al final de la segunda semana del padecimiento y que pueden persistir hasta por 10 meses. Para otros los cambios más incipientes y característicos están en los folículos pilosos y glándulas sudoríparas ecrinas antes que en la superficie de la epidermis.^{73,74}

Microscopia electrónica: Es de costo elevado y se requiere de personal experimentado, tampoco establece diferencia entre virus herpes simple y virus varicela zoster.⁷⁵

2.-Pruebas inmunomorfológicas

Método peroxidasa-antiperoxidasa: El reactivo está disponible comercialmente, el problema es que se requiere experiencia para su elaboración ya que la dificultad de la técnica es alta, pero la interpretación es fácil, los resultados se interpretan como positivos o negativos entre cuatro a cinco horas, no es cara y es de alta especificidad, puede potencialmente distinguir entre los diferentes tipo de virus herpes.⁷⁶

Inmunofluorecencia: La técnica también requiere de experiencia y requiere de microscopio especial. El frotis de Tzanck se ha comparado con inmunofluorecencia y cultivo viral para determinar la efectividad de las técnicas, encontrándose que la inmunofluorecencia directa y la prueba de Tzanck son más sensibles que el aislamiento viral, aunque el cultivo viral es más específica.⁷⁷

3.-Pruebas serológicas

Fijación de complemento: Las pruebas serológicas tienen el inconveniente de que los anticuerpos contra el herpes simple 1 y II pueden tener reacción cruzada con los anticuerpos para el virus varicela zoster, la prueba de fijación de complemento es la más utilizada pero menos sensible que las otras pruebas, las pruebas de fijación del complemento se emplean en el diagnóstico retrospectivo de casos convalecientes cuando se cuenta con muestras tomadas durante la fase aguda y son útiles para la identificación de individuos susceptibles que pueden ser candidatos para profilaxis o cuarentena.

La prueba de fijación de complemento tiene dos desventajas: la elevación de los títulos de fijación de complemento al virus varicela zoster o virus del herpes simple no es diagnóstica si el anticuerpo de ambos virus se encuentra elevado ya que la infección por ambos virus puede provocar una respuesta anamnésica heteróloga, y la otra desventaja es que la prueba no es útil para distinguir entre adultos inmunes y adultos susceptibles.⁷⁸

4.-Pruebas virológicas

El cultivo viral: El aislamiento viral en cultivos tisulares es generalmente el método de preferencia para la identificación viral y el diagnóstico correcto, sin embargo el aislamiento viral no es 100% sensible ni 100% específico, el virus puede estar presente en el paciente pero no demostrarse en el cultivo por condiciones inadecuadas de transporte o que el espécimen sea tomada de una lesión o de una área equivocada o que la toma del virus sea insuficiente o que la terapia antiviral haya eliminado los virus, además de ser de lenta interpretación ya que se requieren de varios días para su resultado.^{1,69,70}

PCR

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es un método extraordinariamente ingenioso que ha tenido gran impacto en la biología molecular. La PCR es una técnica capaz de generar *in vitro* grandes cantidades de un determinado fragmento de ADN a partir de cantidades mínimas del mismo; presenta buena sensibilidad, versatilidad y sencillez revolucionando los estudios de genética y de los procesos evolutivos como aspectos diagnósticos y forenses. La PCR actualmente se sabe que es de utilidad en apoyo diagnóstico en una variedad de procesos infecciosos como tuberculosis, infecciones por papiloma-virus, herpes simple, HIV, etc.⁷⁹ actualmente se ha comprobado ser de gran utilidad para establecer o confirmar la presencia de infección por virus varicela zoster procedentes de bloques de parafina o de cultivos vírales de pacientes previamente diagnosticados de herpes, inclusive en algunos de éstos pacientes con diagnóstico clínico de herpes zoster pero con cultivos negativos se confirmó la presencia viral con la PCR. La utilización de la PCR en padecimientos vírales se inició con la detección del virus herpes simple por varios autores^{80,81,82} con buenos resultados, posteriormente se vio la utilidad de este estudio para virus varicela zoster. En pacientes con varicela, Kido y colaboradores⁸³ encontraron virus varicela zoster en 20 de 20 vesículas y cinco de seis costras. En otro estudio Dlugosch⁸⁴ encontró el DNA del virus varicela zoster en 30 de 31 especímenes de 29 pacientes (ocho con varicela y 21 con herpes zoster). De estos sólo nueve fueron positivos al cultivo del virus de las 31 muestras, la especificidad del estudio se demostró al no encontrar el DNA del virus varicela zoster en vesículas de herpes simple. La excelente

sensibilidad de la PCR comparado con el cultivo viral fue analizada también por Koropchak⁸⁵ en pacientes con varicela aguda primaria, ya que 21 de 28 muestras fueron positivas al DNA del virus varicela zoster a la PCR mientras sólo cinco de los 24 cultivos fueron positivos. Nahass comparó la PCR con la prueba de Tzanck y el cultivo viral con resultados favorables a favor de la PCR.⁷⁰ Estos recientes estudios ponen en evidencia al cultivo viral como “el estándar de oro” para diagnóstico de herpes virus, demostrando a la PCR como un método útil, rápido y barato en comparación con el cultivo viral para detectar al virus varicela zoster y al virus herpes simple. Inclusive en pacientes donde la diferenciación de estas dos clases de tipos es difícil.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL



Foto 21 Herpes Simple en extremidad inferior

El diagnóstico diferencial de infecciones causadas por virus varicela zoster se hace con padecimientos como; infección por herpes simple, impétigo, erupciones por hipersensibilidad, síndrome de Stevens Johnson, picadura por insectos y verrugas. A pesar de que el herpes zoster es relativamente fácil de diagnosticar, se deben de tomar en cuenta otras enfermedades como es la infección por herpes simple zosteriforme, en estudios realizados de cultivos de pacientes referidos de clínicas dermatológicas con diagnóstico de herpes zoster se encontró que el 13% tenían infección por herpes simple.

Una infección por herpes simple zosteriforme debe sospecharse en pacientes con afectación de las raíces nerviosas del trigémino y de raíces sacras o con historia previa de erupción vesicular en la misma distribución.^{39,40}



Foto 22 Paciente infantil con impétigo chancreiforme secundario a prurigo por insectos

Ya que estos padecimientos son de diagnóstico clínico, un buen análisis del padecimiento por historia clínica es de mayor importancia, saber si el paciente ha tenido exposición o ha tenido varicela o herpes zoster o si el paciente cursa con alguna inmunodepresión, entre lo más importante.

Se debe tomar en cuenta que un 10% de pacientes adultos con herpes zoster clínico tiene de hecho una infección causada por herpes simple; el herpes zoster no es usualmente recurrente, lo que es muy útil para el diagnóstico. En general para casos de mayor complicación diagnóstica se tienen diversas técnicas de laboratorio como ELISA, ensayo de anticuerpos fluorescentes a antígenos de membrana, el problema de estas es el costo, el tiempo, (tardan semanas en conocerse resultados) y la experiencia del técnico. Las pruebas más rápidas y útiles son el Tzanck, la biopsia, el cultivo viral y la PCR las cuales se consideran como las más accesibles y de mayor utilidad.

TRATAMIENTO

El tratamiento va ser dirigido de acuerdo al estado evolutivo de las lesiones y a su comportamiento biológico ya que en la fase aguda (en la mayoría de los casos) el tratamiento sintomático va ser suficiente y la elección terapéutica de los antivirales u otra alternativa va a ir de acuerdo a la edad del paciente, la topografía de la infección, estados de inmunodeficiencias o el estado morfológico de las lesiones. Simons observó en 104 pacientes con herpes zoster alivio completo en 10 días en 32 de los pacientes y a los 14 días en 65 casos. Kass y cols. señalaron que en más del 75% de sus pacientes las lesiones curaron espontáneamente dos semanas después de su aparición y el dolor desapareció en este lapso en el 50% y que sólo el 18% presentó NPH. ¹¹⁷

El herpes zoster agudo puede ser manejado de manera tópica, sistémica o por ambos recursos, con tratamiento sintomático o con medicamentos que modifiquen la conducta del virus.



Foto 23 Diversidad de medicamentos que pueden ser empleados para HZ

TIPOS DE TRATAMIENTO PARA HERPES ZOSTER Y NEURALGIA POSTHERPÉTICA

1.-Sintomático Astringentes, polvos secantes, analgésicos, etc.

2.-Etiológico

Antivirales: Aciclovir
Penciclovir
Famciclovir
Ribavirina
Valaciclovir
Ganciclovir
Foscarnet
Sorivudina
Arabinosido de adenosina

Otros antivirales:

Tromantadina
Metisoprinol
IDU
Interferón

3.-Tratamientos diversos:

A.-Otros tratamientos:

Emetina
Griseofulvina
Factor de transferencia
Esteroides
Antidepresivos tricíclicos
Bloqueos nervioso
Capsaicina tópica.

1.-TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

Tópico

El tratamiento sintomático es el más frecuentemente utilizado, a base de fomentos secantes con subacetato de plomo o manzanilla, pastas acuosas, con la finalidad de que involucionen más rápido las vesículas, secándolas sin que se éstas se rompan.³ Si se agregan infecciones, se pueden utilizar fomentos con sulfato de cobre, antisépticos y antibióticos tópicos como una segunda elección. Se ha utilizado también la capsaicina como alternativa para NPH en forma de crema o algunos antivirales tópicos, los cuales son de poca utilidad si no se utilizan combinados con antivirales sistémicos.

Sistémico

De acuerdo a las manifestaciones o al umbral doloroso de cada paciente se manejará tratamiento sistémico con analgésicos desde derivados de los AINES, hasta derivados opiáceos. La selección del analgésico dependerá de la intensidad del dolor, así como de la

experiencia que se tenga en el uso de éstos medicamentos, o como de la tolerancia del paciente.⁸⁶

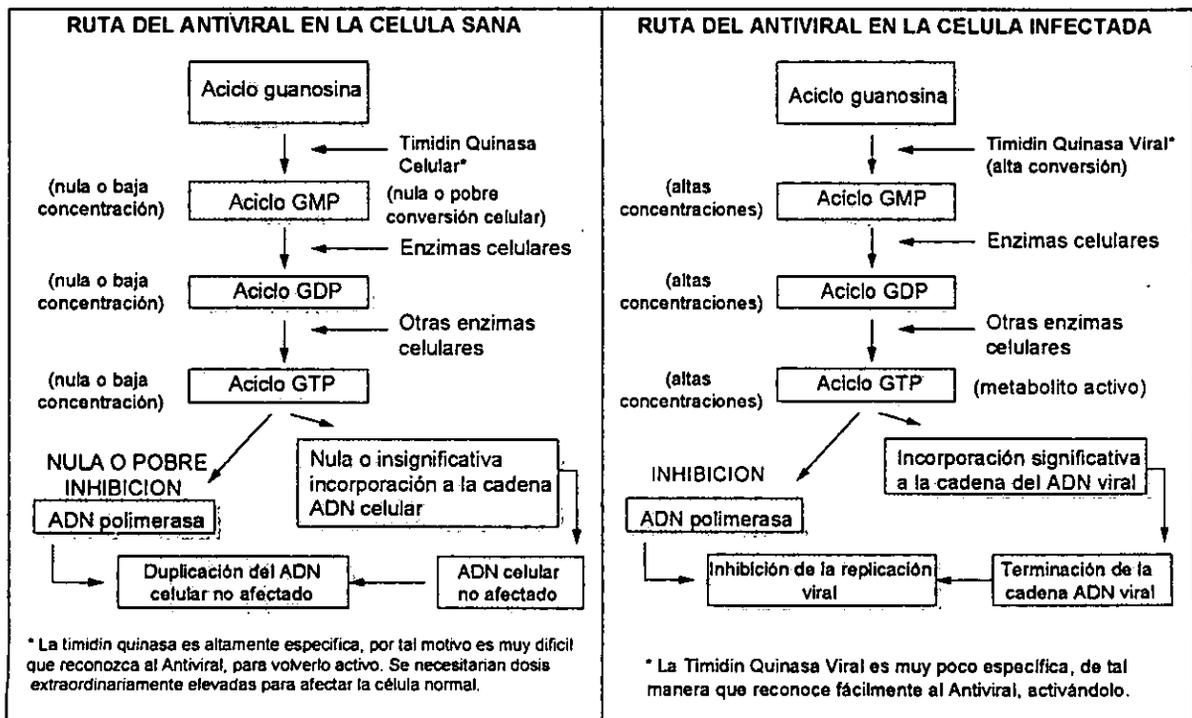
2.-ETIOLÓGICO

Antivirales

Como los virus son parásitos intracelulares obligados, los agentes antivirales deben ser capaces de inhibir de manera selectiva las funciones virales sin lesionar el huésped.

La mayor parte de los agentes antivirales disponibles, son análogos de los nucleósidos, casi todos tienen una actividad inhibidora limitada contra los herpes virus, los análogos inhiben la replicación del ácido nucleico mediante bloqueo de las enzimas de las vías metabólicas de las purinas y pirimidinas, o al inhibir las polimerasas para la replicación del ácido nucleico. Además, algunos análogos se pueden incorporar en el ácido nucleico y bloquear su síntesis posterior o alterar su función. Estas sustancias pueden inhibir las enzimas celulares, lo mismo que las enzimas codificadas por el virus.

ACCIÓN DE ANTIVIRALES DERIVADOS DE NUCLEOSIDOS DE PURINA.



Se sabe que los antivirales manejados convenientemente son productos de efectividad demostrada, virtualmente libres de toxicidad, sin embargo el alto costo de estos productos hace que un 90 % o más de la población demandante no los reciba. Por otra parte es común que se utilicen de manera inapropiada sobre todo tardíamente cuando la afección ya sobrepasa los cinco días de evolución donde el uso de estos ya es poco útil.

El uso del antiviral por su alto costo nos lleva a seleccionar muy cuidadosamente al tipo de paciente que debe recibirlo como son inmunodeprimidos, ancianos, lactantes y pacientes con enfermedades concomitantes como diabetes, enfermedades hematológicas, etc. Siempre deberá ser indicada la vía oral o parenteral para obtener una respuesta adecuada o bien la combinación de vía oral y tópica, los antivirales tópicos por si solos para herpes zoster no son eficaces.

En general se debe considerar el uso de antiviral a todos los pacientes mayores de 60 años con herpes zoster con un tiempo de evolución menor de 96 horas, también a todos los pacientes con herpes zoster oftálmico agudo, independientemente de la enfermedad cutánea. Inclusive se dice que confieren un efecto profiláctico favorable en cuanto a complicaciones oculares aún administrándose después de siete días de inicio del padecimiento agudo.⁸⁶

ACICLOVIR

Fue sintetizado por Lilia Beauchamp y H. Schaeffer en 1974

Origen: Es un análogo sintético acíclico del nucleósido de la purina.

Peso molecular: 225,21

Indicaciones: Con actividad contra el herpesvirus simple I y II, menos eficaz para el virus varicela zoster, donde se requieren dosis mayores.⁸⁵

Mecanismo de acción : Es inhibir la DNA polimerasa. Actúa al transformarse en monofosfato de aciclovir en la célula por acción de la enzima timidin quinasa y después en trifosfato de aciclovir en las células infectadas, siendo ésta última un potente inhibidor de la

polimerasa del DNA, impidiendo así la replicación viral, el efecto antiviral tiene poco efecto sobre células no infectadas. La selectividad del aciclovir por la célula infectada se debe a que la célula infectada presenta una gran permeabilidad de su membrana a diferencia de la sana, y por otra parte porque la enzima timidin quinasa viral es menos específica, y más fácilmente reconocida por el aciclovir activándolo, lo que no ocurre con la célula sana que es mucho más específica, no reconociendo al aciclovir por lo cual no se activa.⁸⁵

Vía de administración: Puede ser por vía tópica, oral e intravenosa; tiene una absorción lenta e incompleta con una biodisponibilidad del 15 al 30%. El virus herpes simple y el varicela zoster tienen un gen timidin quinasa que está presente en cepas vírgenes de virus aislados, sin importar la zona geográfica y que proporciona las bases para la susceptibilidad de inhibición por aciclovir. En la práctica médica es importante que la concentración media del fármaco requerida para inhibir cultivos de virus varicela zoster deben ser de 1.0 a 5 µg/ml (variación 0.3 a 10.8 µg/ml), mientras que en virus herpes simple tipos 1 y 2 por lo general se inhiben con 0.125 µg/ml y 0.215 µg/ml de aciclovir respectivamente. Lo que demuestra la mayor efectividad del medicamento para infecciones por herpes simple que para virus varicela zoster, esto es importante ya que a dosis de 800 mg de aciclovir cinco veces por día (aproximadamente 115 mg/m²) produce una concentración plasmática aproximada de 0.5 µg/ml, lo cual es la dosis mínima que se requieren administrado por vía oral, la vida media es de tres a cinco horas (no se altera por presencia o no de alimento) y por vía intravenosa es de tres horas en el adulto, pero las concentraciones plasmáticas por vía intravenosa son con mucho, mayores a las encontradas por vía oral (15 a 25 µg/ml) las cuales están varias veces por arriba de las inhibitorias in vitro para la mayoría de los cultivos para virus varicela zoster.

El medicamento se une a proteínas plasmáticas entre 15.4+/-4.4 % y el máximo registrado es del 30%. Se distribuye en líquido cefalorraquídeo en un 50%, plasma y saliva en un 13%.⁸⁶

El aciclovir reduce la formación de lesiones nuevas, acelera el tiempo de curación, disminuye el dolor agudo, disminuye la diseminación a piel y vísceras, pero no actúa eficazmente sobre la neuralgia postherpética, ni en pacientes con SIDA ya que en estos últimos, está ausente la

enzima timidin quinasa y la fosforilación de esta droga es fundamental para que la droga actúe,⁸⁶ sin lugar a dudas es de las drogas antivirales más estudiadas de diferentes maneras y comparada con diferentes drogas, demostrando su mayor efectividad en la fase aguda, no así en NPH.^{87,88} Se debe enfatizar que para obtener estos resultados de beneficio se debe utilizar el medicamento tempranamente, de preferencia antes del tercer día de la enfermedad. La dosis del medicamento administrado por vía oral para herpes zoster es de 800 mg cada cuatro horas durante cinco a siete días.⁸⁹ En niños mayores de seis años se le da la misma dosis que para el adulto ya que la absorción en niños es un poco menor (en un 25% aproximadamente) que la del adulto. Niños de dos a seis años la dosis es de 400 mg cuatro veces al día o a dosis de 20 mg por kilo de peso corporal cuatro veces al día.^{90,91} No existen muchos datos en la literatura sobre el tratamiento de herpes zoster en niños inmunocompetentes. Se sugiere que niños mayores de dos años con gran inmunocompromiso se den dosis para adultos con buenos resultados.^{92,93}

La dosis de aciclovir administrado intravenoso generalmente es de 500 mg por metro cuadrado de superficie corporal o cinco a 10 mg por kilo cada ocho horas en infusión de una hora durante cinco a siete días. Si bien el tratamiento antiviral disminuye las complicaciones como parálisis motoras y meningoencefalitis, los beneficios potenciales para la mayoría de los pacientes no sobrepasan el costo ni la hospitalización que se requiere con el tratamiento por vía parenteral.

Es poco probable que puedan ocurrir efectos tóxicos graves a dosis de hasta cinco gr. ingerida en una sola dosis. El aciclovir es hemodializable.⁹⁴

El aciclovir se metaboliza en el hígado y en menor proporción en el riñón. Se excreta en un 90% en el riñón y un 10 % en heces y bilis; la excreción renal se realiza por filtración glomerular y excreción tubular activa, cuando se administra en forma intravenosa puede causar en un bajo porcentaje toxicidad renal por cristalización del medicamento dentro de los túbulos renales, dando como resultado nefropatía obstructiva, efecto reversible aumentando la administración de líquidos, con la administración oral no se da nefrotoxicidad.

El medicamento no se ha comprobado ser carcinogénico, ni citotóxico. En cuanto a fertilidad se ha visto que el medicamento administrado por vía oral a altas concentraciones en animales, produce disminución de la espermatogénesis, sin embargo en estudios con humanos esto no se ha corroborado. Aunque no hay evidencia de que el aciclovir sea teratogénico, no se recomienda el uso en embarazadas.⁵⁴

Casas comerciales: Wellcome de México, Lakeside S.A. de CV

Presentaciones: tabletas de 200 mg, 400 mg, 800 mg.

Crema tubo de 5 gr. y 10 gr.

Ungüento oftálmico tubo 4.5 gr.

Frasco ampula para infusión IV: cada fco. contiene 250 mg, caja con

5 frascos de 10 ml.

VALACICLOVIR

Valaciclovir, es el éster L-valinil del aciclovir, tiene la fórmula química clorhidrato 2 etil L-Valinato y un peso molecular de 324.34.⁹⁵ Es una prodroga del aciclovir, con mayor biodisponibilidad que este. La eficacia y especificidad del valaciclovir se deben al singular modo de acción del aciclovir, por lo tanto actúa de manera idéntica a éste y contra los mismos agentes como virus herpes simple 1 y 2, herpes virus, Epstein Barr y citomegalovirus.

Después de su absorción el valaciclovir es convertido en forma rápida y casi completa en aciclovir y valina, un aminoácido natural. La conversión de valaciclovir a aciclovir tiene lugar por metabolismo intestinal y hepático de primer paso; el valaciclovir logra una buena biodisponibilidad de aciclovir en un 54% que representa de tres a cinco veces mayor que la obtenida después de la administración de aciclovir oral a dosis altas; la concentración plasmática de aciclovir consecutivas a la administración de valaciclovir oral se aproximan a las encontradas después de administrar aciclovir por vía endovenosa. La farmacocinética de valaciclovir y aciclovir en pacientes inmunocomprometidos y en sanos es igual; así también

como el perfil de seguridad, tolerancia y efectos secundarios. Al ser una prodroga de aciclovir se duda de su efectividad para pacientes con SIDA.⁹⁵

La dosis recomendada es de 1000 mg cada ocho horas por siete días, y su mayor efectividad se manifiesta en las primeras 72 horas del inicio de la enfermedad.

Casa comercial: Laboratorio Wellcome de México.

Forma farmacéutica y formulación: Cada tableta contiene: clorhidrato de valaciclovir 500 mg equivalente a 350 mg de aciclovir. Caja con 42 tabletas.

PENCICLOVIR

Mecanismo de acción: Penciclovir es un análogo acíclico de la guanina, con actividad contra herpes simple 1 y 2, Penciclovir es químicamente similar a aciclovir, difiere de éste por la presencia de un grupo hidroxilo adicional, por lo tanto su mecanismo de acción es similar al aciclovir.

Indicaciones: Medicamento antiviral utilizado principalmente para uso tópico o intravenoso en herpes Simple tipo 1 y 2 . Potencialmente puede ser de utilidad para virus varicela zoster y virus Epstein Barr.

Farmacocinética: Las concentraciones media en plasma son de 22.7 mcg/ml después de administrar penciclovir a dosis de 20 mg/kg., en infusión intravenosa. Se concentra menos del 20% en proteínas plasmáticas, con una rápida eliminación de aproximadamente 2 horas. Aproximadamente el 70% del medicamento se elimina sin cambios en la orina. Su vida media en dosis oral es de 2 horas factor por lo que no es útil por esta vía.⁹⁶

Reacciones secundarias: Se consideran mínimas alrededor del 2 % de los pacientes en aplicación tópica presentaron eritema.

Absorción: Es pobremente absorbido por vía oral.

Metabolismo: Penciclovir es rápidamente y selectivamente fosforilado por células infectadas por la timidin quinasa viral a monofosfato de Penciclovir. No se ha encontrado teratogenicidad en animales, ni interacción con medicamentos como Alopurinol, digoxina, ciclosporina, teofilina entre otros.⁹⁶

No se encuentra disponible en México.

FAMCICLOVIR

Es una prodroga del Penciclovir (diacetyl 6-deoxy) es altamente selectiva para tratamiento oral de virus varicela zoster, herpes simple 1-2 y Epstein-Barr. Es fosforilada en las células infectadas y es bien tolerada con buena absorción en tracto digestivo, se elimina por riñón como penciclovir. A dosis recomendadas 3 veces por día presenta efectos benéficos similares a aciclovir⁹⁷. Fernández Díaz y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico controlado con placebo en 419 pacientes para valorar la efectividad del medicamento, en enfermos de menos de 72 hrs. de aparición de las lesiones a dosis de 500 y 750 mg cada ocho horas, resultando ser bien tolerado y más eficaz que el placebo y con notable diferencia en cuanto a la duración de la NPH en los pacientes que se les presentó.⁵³

Dosis: 500-750 mg cada ocho horas por siete días vía oral.

No se encuentra disponible en México.

FOSCARNET

El foscarnet es un análogo del pirofosfato el cuál actúa como un inhibidor no competitivo de varios RNA y DNA vírales polimerasa, como el HIV transcriptasa inversa, sin necesidad de ser previamente fosforilados. Los efectos inhibitorios ocurren sin afectar la DNA polimerasa de la célula normal, sin embargo se ha visto que esto puede ocurrir a altas concentraciones del medicamento. La inhibición de la DNA polimerasa es resultado de la inhibición del pirofosfato el cuál previene la elongación de la cadena viral, por lo tanto se considera un

agente virostático. Este medicamento no requiere la activación de la enzima timidin quinasa, por lo que actúa contra virus herpes simple mutantes que son deficientes de esta enzima.

Estudios en vitro con foscarnet han demostrado su actividad contra el virus de inmunodeficiencia humana, hepatitis B, virus influenza y los herpes virus humanos (herpes simple 1 y 2, citomegalovirus, virus Epstein Barr y virus varicela zoster).

La principal indicación del Foscarnet es para infecciones por citomegalovirus principalmente en pacientes inmunocomprometidos, en general no está indicado en enfermos sin inmunocompromiso, aunque está comprobada su efectividad en infecciones por virus herpes simple 1 y 2 y virus varicela zoster. Es útil en pacientes inmunodeficientes resistentes a aciclovir con herpes zoster a dosis de 120 mg/Kg./día intravenosa distribuida en tres dosis por 21 días.

Vía de administración: intravenosa. El medicamento es pobremente absorbido por vía oral, sus principales efectos adversos son nefrotoxicidad y anemia. El efecto nefrotóxico disminuye con adecuada hidratación.

La principal utilidad del medicamento es contra infecciones vírales con inmunodeficiencia grave y donde el aciclovir no tiene acción por alteración de la enzima timidinquinasa. No se tienen muchos estudios para herpes zoster de pacientes inmunocompetentes ya que la toxicidad del medicamento lo limita en su uso.

Asociaciones con otros fármacos:

Foscarnet + Aciclovir : Sinérgico para citomegalovirus

Foscarnet + Ribavirina + Interferón alfa : Sinérgico para herpes zoster con HIV

No se cuenta hasta el momento con este medicamento en México.⁹⁵

GANCICLOVIR

El ganciclovir es un agente antiviral efectivo en el tratamiento contra infecciones por citomegalovirus y herpes zoster en pacientes inmunodeficientes.

El ganciclovir es un nucleósido acíclico que es de estructura similar al aciclovir y presenta acción contra herpes virus. El ganciclovir es fosforilado a monofosfato de ganciclovir por una célula deoxiguanosinquinasa, esta sustancia es fosforilada a trifosfato por una enzima adicional en la célula infectada por el citomegalovirus, ésta acción le proporciona al ganciclovir una eficacia diez veces mayor en la célula infectada por el citomegalovirus.

Dentro de su espectro de actividad está demostrada su efectividad en todos los herpes virus incluyendo virus varicela zoster, pero no tiene ventajas sobre aciclovir, sin embargo su principal acción es cuando estos virus ofrecen resistencia al aciclovir por alteración de la enzima timidinquinasa o por mutación de la DNA polimerasa. Por lo tanto está indicado en pacientes con SIDA, inmunodeprimidos, herpes zoster atípicos, meningoencefalitis u otras complicaciones, no se tienen estudios del medicamento en NPH.

Su vía de administración es oral e intravenosa. Se administra por vía intravenosa lenta a dosis de dos a cinco mg/kg./dosis cada 12 horas para adultos y niños y como dosis de mantenimiento ganciclovir oral 1000 mg tres veces al día.

El efecto adverso más grave es la supresión de médula ósea, y los más comunes son la fiebre, edema, flebitis, cefalea, náusea, anorexia, desorientación y exantema.⁹⁵

No se tiene presentación comercial en México.

SORIVUDINA

Es un nucleósido específico contra virus varicela zoster, se considera 1000 veces más activo que aciclovir en vitro.

Es superior a aciclovir en pacientes con SIDA.

Dosis: 40 mg 1 vez por día por vía oral.

Es bien tolerada, se considera la droga del futuro.

No se encuentra en México.⁹⁵

ARABINOSIDO DE ADENOSINA (ARA-VIDARAVINA)

Origen: Análogo de adenosina.

Actividad antiviral: herpes simple 1 y 2, virus de vacuna, varicela zoster y rabdovirus.

Mecanismo de acción: Es fosforilada a los nucleósidos correspondientes dentro de la célula y actúa inhibiendo la DNA polimerasa viral.

Reacciones secundarias: Debilidad, erupción, tromboflebitis en el sitio de la administración. En SNC: puede haber alucinaciones, psicosis, ataxia, temblor y vértigo. Anemia megaloblástica, leucopenia y trombocitopenia.

Vía de administración: Intravenosa; por ser poco soluble requiere ser administrado con grandes volúmenes de solución Glucosada.

Dosis: 10 mg por Kg. de peso en infusión diaria a pasar en 12 horas, diluida en solución glucosada.

Indicaciones: Encefalitis por virus herpes simple, herpes zoster, infecciones cutáneo mucosas por herpes simple en huéspedes inmunocomprometidos, queratoconjuntivitis por herpes simple. Los efectos sobre herpes zoster en pacientes inmunocomprometidos son: disminuir la incidencia de diseminación cutánea, acelera la curación de las lesiones, disminuye el riesgo de otras complicaciones, pero con resultados contradictorios sobre NPH.

No se tiene presentación comercial en México.⁹⁸

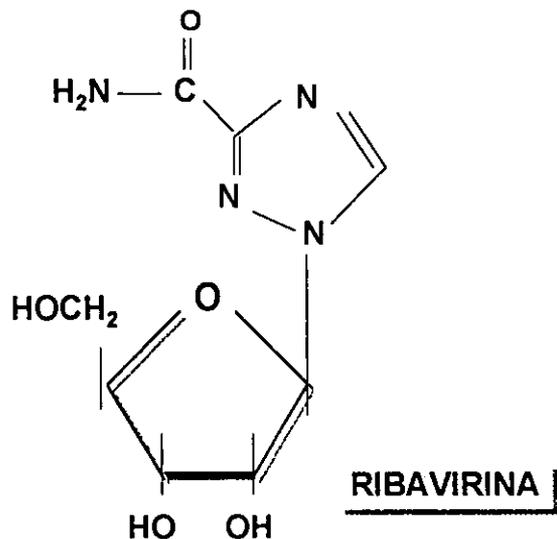
RIBAVIRINA

Es un agente antiviral de amplio espectro, sintetizado en 1970 por Robins y colaboradores.

La ribavirina es un análogo sintético de la guanosina, que le confiere sus propiedades antivirales.

Nombre químico: 1-Beta-D-Ribofuranosil-1,2,4-triazol-3-carboxamida.

Formula estructural:



Peso molecular: 244.21

Indicaciones: Infecciones vírales como varicela (en inmunocompetentes e inmunodeprimidos), herpes zoster, herpes genital primario y recurrente, herpes labial y gingivostomatitis herpética, hepatitis viral A aguda, hepatitis viral B y C agudas y crónicas, infecciones respiratorias por virus sincitial respiratorio, influenza y parainfluenza, profilaxis en herpes genital recurrente.^{99,100}

Farmacodinamia: La ribavirina ha demostrado actividad in vitro e in vivo contra virus DNA y RNA, de los que se mencionan a continuación.^{101,102}

A.-Virus DNA

1.-Familia herpes viridae: virus herpes simple 1 y 2

virus varicela zoster y Citomegalovirus.

2.-Familia Hepadnaviridae: virus de la hepatitis B.

B.-Virus RNA

- 1.-Familia Flaviviridae: virus del dengue y de la hepatitis C.
- 2.-Familia Paramyxoviridae: virus sincitial respiratorio, virus parainfluenza 1, II, III,
virus de parotiditis, virus del sarampión y virus Newcastle.
- 3.-Familia Retroviridae: virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de
leucemia de linfocitos T.
- 4.-Familia Reoviridae: Rotavirus
- 5.-Familia Picornaviridae: Hepatitis A, coxsackievirus, rinovirus.
- 6.-Familia Togaviridae: Virus de rubéola, virus de encefalitis equina.
- 7.-Otros Virus: Virus responsables de fiebres hemorrágicas (virus de Fiebre
Las, Hantavirus y Ebola)

CONCENTRACIONES INHIBITORIAS EN VIRUS SENSIBLES

Virus	CIM
VARICELA ZOSTER	0.05 ng/ml a 0.1 ng/ml
INFLUENZA	0.05 ng/ml a 0.1 ng/ml
PARAMIXOVIRUS	0.05 ng/ml a 0.1 ng/ml
RINOVIRUS	10 ng/ml
HERPES SIMPLE 1 Y 2	0.32 ng a 10 ng/ml
POXVIRUS	3.2 ng a 50 ng/ml

Mecanismo de acción: No se conoce por completo su mecanismo de acción, pero se sabe que la acción primaria es la virustasis intracelular de virus susceptibles, la sustancia cruza rápidamente la membrana plasmática de las células, aparentemente por un mecanismo de transporte facilitado por nucleósidos.^{103,104} Al ser absorbido rápidamente se convierte en varios metabolitos que incluyen mono-di-trifosfatos, base derriboxilada y los ácidos carboxílicos de los nucleósidos y la base libre, selectivamente se concentra en varios tipos de células como eritrocitos y células linfoblastoides.^{146,147} Impide la replicación de los virus herpes porque inhibe a la ADN polimerasa viral inducida, a la guaniltransferasa y a la metiltransferasa, estas dos ultimas indispensables para la formación del "capping" (guanilación y metilación) del ARN mensajero viral, y por lo tanto, para la síntesis de proteínas de la capsida y glicoproteínas de la envoltura viral.¹⁰⁵

El 5-Monofosfato de Ribavirina, es un inhibidor competitivo de la inosin monofosfato deshidrogenasa, éste efecto contribuye a la actividad antiviral al inhibir la síntesis del RNA y DNA vírales, sin embargo, el principal compuesto, el 5-trifosfato de ribavirina inhibe selectivamente las polimerasas DNA y RNA de los virus, sin actuar sobre las polimerasas celulares. El 5-trifosfato de Ribavirina también inhibe la guanilación de la terminación 5 del RNA mensajero, al incorporarse a la terminación 5, en lugar de la guanosina, ya que la guanilación del extremo 5 es indispensable para la traducción eficiente del RNAm viral a los ribosomas, su alteración obstaculiza la producción de los polipéptidos y ácidos nucleicos vírales, subsecuentemente conduce a la fuerte inhibición de la producción de partículas vírales completas. A diferencia de otros antivirales, se activa por enzimas celulares y no vírales, por lo que no existe posibilidad para el virus de convertirse en resistente.^{106,107}

Absorción: Cuenta con una absorción por vía oral, rápida y elevada sin importar la presencia de alimentos. Se absorbe en el 65 % de la dosis con picos de concentración plasmática de 7.75 ng/ml en uno a dos horas posterior a su administración. La vida media más baja es de 0.5 hr.; en hombres, ratas y monos rhesus la acumulación máxima en sangre de ribavirina y sus metabolitos es de aproximadamente cuatro días y gradualmente va declinando con una aparente vida media de cuarenta días.

Distribución: La distribución de la Ribavirina y sus metabolitos es amplia, produciendo concentraciones elevadas en músculo esquelético y glándulas suprarrenales, hígado y eritrocitos lo que indica su amplia difusión a líquidos y tejidos corporales, se une mínimamente a proteínas plasmáticas y se distribuye a líquido cefalorraquídeo hasta en un 70 % de las concentraciones plasmáticas. No se sabe su distribución en leche materna o si atraviesa la membrana placentaria.¹⁰⁸

Eliminación: Las concentraciones plasmáticas de ribavirina declinan con una vida media promedio de 24 horas (10 a 80 horas) en la fase inicial y 48 horas o más en la fase terminal, ésta característica permite amplio intervalo de administración.

La ribavirina se metaboliza en hígado a ribavirina derrribosilada conservando la actividad antiviral. Otro metabolito es el 1,2,4 triazol 3 ácido carboxílico.

Se excreta principalmente por vías urinarias, el 53 % de la dosis se excreta en orina dentro de las 72 a 80 horas, el 33 % se excreta en las primeras 24 horas. Aproximadamente 37 % de la fracción excretada en orina, aparece como fármaco sin cambios, 30 % como 1,2,4, triazol carboxamida y 30% como 1, 2, 4 triazol-3- ácido carboxílico. Cerca del 15% de la dosis oral única, se excreta en heces dentro de las 72 horas y pequeñas cantidades de ribavirina se elimina con la respiración .^{109,110}

La ribavirina ha demostrado eficacia en estudios previos, Lorenzo¹¹¹ utilizó la ribavirina para herpes zoster observando marcada reducción del dolor y tiempo de involución de las vesículas. Connor y Bryson¹¹² desarrollaron un estudio doble ciego controlado con placebo donde el 56 % de los pacientes entraron al estudio en las primeras 72 horas de evolución, el 44 % restante ingresaron entre las 73 y 144 horas y la población estudiada fue predominantemente mayor de 50 años; el 45 % de los pacientes dejaron de tener nuevas lesiones desde el primer día y el 85% mostraron curación cutánea al 12^a día. Los cultivos vírales se negativizaron desde el sexto día de tratamiento. El dolor mostró también una mejoría significativa y menor duración, sin embargo en algunos pacientes el dolor persistió más de 30 días se presentaron complicaciones en dos pacientes (paresia facial y diseminación al trigémino). Macotella y cols.¹¹³ estudiaron un grupo de 26 pacientes con edad de 39 años en promedio, con herpes zoster de distinta distribución bajo tratamiento de 900 mg diarios del medicamento, observando que la aparición de nuevas vesículas y la duración de las mismas fue menor a lo esperado, con una reducción del dolor en el 76.9 % de los pacientes contra el 33.3 % del grupo placebo, sin evidenciarse efectos secundarios, sin embargo concluyen y sugieren protocolos de estudio con pacientes con menos de tres días de inicio de los síntomas y una dosis de 1200 mg día. Posteriormente, Valles y cols.,¹¹⁴ estudiaron pacientes con herpes zoster con una evolución de tres días o menos y una dosis de 1200 mg día, con respuesta favorable al grupo ribavirina en cuanto a la duración del eritema, número de brotes y rapidez de curación, así como la intensidad del dolor, con desaparición de este al 8vo día en el 100 % de los casos, en comparación al grupo placebo, que sólo había desaparecido en el 45.5 %.

Herpes zoster

En fechas más recientes, Flores Guerrero y cols.,¹¹⁵ evaluaron el empleo de la ribavirina oral, ribavirina tópica y el uso combinado de ambas formulaciones en el tratamiento del herpes zoster, encontrando beneficios importantes al reducir la duración e intensidad del padecimiento al ser tratado sistémica y/ o tópicamente, siendo más efectivo el uso combinado de ambas vías de administración.

Contraindicación: Embarazo

Reacciones secundarias: A dosis recomendadas no se tienen.

Sobredosificación o ingesta accidental: No se han reportado casos de sobredosificación. Dosis diaria de 12.6 gr. durante siete días sólo produjo anemia moderada y reversible al suspender el tratamiento.

Interacciones medicamentosas: La asociación con dideoxinosina (ddl) presenta un efecto sinérgico contra el virus de la inmunodeficiencia humana.

Dosis recomendada para herpes zoster:

Adultos: Se recomienda administrar 1200 mg diarios, durante seis días. Combinada con crema; aplicar crema tres veces por día.

Niños: Dosis de 15 a 20 mg/kg./día, cada ocho horas.

Casas comerciales: ICN y Grossman

Caja con 18 caps de 400 mgs

Caja con 12 caps de 400 mg

Solución gotas pediátricas. Cada 5 ml. Contiene 200 mg

Crema 7.5% tubo 15 grs. Tubo con 5 gr. de crema al 7.5%

Solución. Fco con 12 ml. Cada ml contiene 100 mg

Otros Antivirales

Se hace mención de estos productos por ser muy utilizados en la práctica médica para herpes zoster, aunque de pobre eficacia por lo tanto no deberían ser empleados.

IDOXIURIDINA

Origen: Es un análogo de la pirimidina.

Actividad Antiviral: Es activo frente a la mayoría de herpes virus. Está limitada en gran parte a los virus DNA en especial a herpesvirus y poxvirus, es utilizado primariamente para queratitis herpética.

Mecanismo de acción: Previene parte de la replicación viral, frena la síntesis a nivel de la célula blanco, interfiriendo con la biosíntesis del ácido nucleico. La IDU es fosforilada por la timidina quinasa del virus dentro de las células, el trifosfato derivado se incorpora al DNA viral y mamífero, resultando entonces un DNA defectuoso, susceptible a la ruptura.

Aplicaciones clínicas: Idoxiuridina esta indicada en queratitis por herpes simple (medicamento de elección), también se ha utilizado en infecciones por herpes zoster con dimetilsulfóxido, además en verrugas y condilomas acuminados.

Idoxiuridina en combinación con Dimetilsulfóxido al 100% puede resultar eficaz para herpes zoster según Wildenhoff y cols.¹¹⁶, acortando la fase aguda del padecimiento y reduciendo el dolor, los efectos varían según las diferentes topografías, por ejemplo en la región torácica mejora la cicatrización, pero no la duración del dolor. No existe en México preparaciones de idoxiuridina por vía cutánea, ni en forma combinada con dimetilsulfóxido.

Efectos secundarios: Irritación, dolor, prurito, inflamación o edema palpebral y fotofobia cuando se aplica en forma tópica en la conjuntiva.¹¹⁶

Los fabricantes no lo recomiendan para herpes zoster

TROMANTADINA

Origen: Derivado de la amantadina.

Actividad antiviral: Herpes simple 1 y 2 . Queratitis herpética .

Mecanismo de acción: Inhibe la replicación viral probablemente por inhibición de la fusión del virus con la membrana plasmática de las células blanco. No interfiere en la síntesis de ácidos nucleicos por lo que no se considera mutagénico.

Farmacodinamia: Administración tópica, su absorción sistémica es mínima.

Reacciones secundarias: Dermatitis por contacto alérgica en relación a uso prolongado de la sustancia.

Indicaciones: Infecciones primarias y recurrentes por herpes simple en labios y genitales, queratitis herpética.

Para herpes zoster no ha demostrado utilidad .

METISOPRINOL

Es un antiviral e inmodulador.

Mecanismo de acción: Posee dos mecanismos de acción complementaria e interdependientes:

Acción antiviral: Bloquea cualquier información genética no específica de la célula, interfiere en el ciclo biogénico del virus e impide su replicación viral.

Acción prohuésped: La experimentación in vitro e in vivo ha demostrado que el metisoprinol retarda la aparición del efecto citopático, incrementa la actividad fagocitaria de los macrófagos, elevando la producción de factores solubles y aumenta la producción de anticuerpos específicos.

Herpes zoster

Indicaciones: En herpes simple labial, herpes genital, en virosis eruptivas de la infancia, hepatitis tipo A, infecciones respiratorias vírales. Además de una serie de enfermedades de etiología inmunológica como alopecia areata.

En general reportes sobre la actividad del isoprinosine en padecimientos vírales es contradictoria. En estudios controlados de pacientes con herpes zoster se observó que no influye en su progresión natural.

Farmacocinética: La droga es rápidamente absorbida en tracto gastrointestinal y metabolizada en el hígado. La mayoría de la dosis administrada es excretada por la urina como ácido úrico. Por lo tanto deberán ajustarse la dosis del medicamento en caso de alteración de riñón o de hígado.

Contraindicaciones: Pacientes con hiperuricemia, gota, urolitiasis, en embarazo y en lactancia.

Reacciones adversas: Elevación de ácido úrico, transitoriamente provoca alteraciones de SNC, digestivo, hepático, cardiovascular y/o hematológico y estas reacciones desaparecen posterior a la suspensión del medicamento.

No está indicado para herpes zoster.

INTERFERÓN

Los interferones son glucoproteínas que tienen varias acciones biológicas; son citoquinas potentes y antiproliferativos complejos. Existen 3 tipos de Interferones humanos; Alfa, Beta y Gamma. Los 1-Alfa y Beta son producidos por la mayoría de las células, en respuesta a infección viral, mientras que la síntesis de 1-Gamma está circunscrito por los linfocitos T.

Los efectos del interferón sobre las infecciones vírales son complejos y puede depender de la inmunomodulación y de las actividades antivirales de las proteínas.

Herpes zoster

El virus induce la producción de interferón en cultivos de células infectadas 12 a 24 horas después del inoculo, pero también es sensible a él. El interferón Alfa o leucocitario interfiere con el RNA viral, la síntesis proteica y mejora la respuesta inmune del huésped contra el virus.

Actividad antiviral: La mayoría de los virus RNA y DNA son sensibles.

Absorción y excreción: Se absorben por vía oral y a las 48 horas alcanzan concentraciones plasmáticas, se inactiva en líquidos corporales y varios tejidos, la proteína tiene una vida media de cinco horas. Se excretan cantidades mínimas por riñón. Indicaciones: Neoplasias o inmunodeprimidos con herpes zoster, varicela diseminada en pacientes inmunodeprimidos, infecciones por citomegalovirus, queratoconjuntivitis herpética, reduce los marcadores de hepatitis B, sarcoma de Kaposi en SIDA, condilomas acuminados. Efectivo hasta en el 90% de casos en resfriados frecuentes causados por rinovirus.

Dosis: 36×10^6 UI/día durante 5-7 días. Para infecciones por herpes virus.

Efectos adversos: Fiebre, escalofríos, cefalea, náuseas, mialgias, vómitos y diarrea. Es frecuente la supresión de médula ósea con granulocitemia y trombocitopenia. Puede presentarse neurotoxicidad y con tratamientos prolongados se puede producir neurastenia, fatiga acentuada, anorexia y pérdida de peso.

Droga que por su precio, lo poco disponible y las múltiples reacciones secundarias que puede ocasionar limita su uso.

3.-TRATAMIENTOS DIVERSOS

A.-Otros tratamientos para Herpes zoster y Neuralgia postherpética.

Para el manejo de herpes zoster se han utilizado una gran variedad de medicamentos, algunos basados en reportes anecdóticos o controversiales influyendo principalmente que el herpes zoster es una enfermedad que se autolimita en la gran parte de los casos. Ya que existen múltiples propuestas de tratamiento para herpes zoster y NPH se comentarán ampliamente las más utilizadas principalmente antes del advenimiento de los antivirales y antidepresivos tricíclicos.

Los agentes físicos empleados fueron numerosos¹¹⁷ desde roentgenoterapia (Desaux) radiando ganglios craneales y raquídeos sobre las ramas sensitivas del sitio de las lesiones, con malos resultados, inclusive llegando a aparecer herpes zoster en sitios de aplicación de los rayos empleado para este problema. Rayos ultravioleta¹¹⁷ aplicados con lámpara de vapor a 60 cm. de distancia de las lesiones, en sesiones cada tercer día y en tiempo de exposición que va de seis minutos la primera aplicación hasta 15 minutos, en dos a cinco sesiones con aparente mejoría del dolor y de las lesiones. Gleiza-Rambal emplea los rayos ultravioleta hasta ocasionar eritema y sugiere máximo de dos sesiones. Se han utilizado los rayos infrarrojos, el ultrasonido aplicado en la zona dolorosa y sobre la región vertebral correspondiente, la ionización con salicilato de sodio, el azoato de potasio, diatermia, corrientes modulares.¹¹⁷ Algunos consideran útil el uso de sulfamidas. Flandin en 1948 mencionó la eficacia de la penicilina. Simons en 1951 no encontró diferencias terapéuticas entre la administración de antipiréticos o de extractos pituitarios y la inyección de solución salina fisiológica. Cáster empleó la aureomicina, cloromicetina y píldoras de glucosa, no encontrando modificaciones ni en el dolor, ni en las parestesias, así como no impedir la aparición de nuevas lesiones. Finland y cols. obtuvieron buenos resultados con la aureomicina a dosis de dos a cuatro gramos diarios por varios días, principalmente en pacientes con NPH. Spillman reporta excelentes resultados con autohemoterapia. Dickie y Gaskell han empleado el extracto hepático por vía intramuscular a dosis de 0.5 gr. día con resultados favorables para la etapa aguda. Reyblon y Hsû Yû-Pû¹¹⁸ utilizaron la vitamina B12 con aparentes buenos resultados a dosis de 40 a 60 gamas por día por seis a ocho días.

Sterberg y Macotela-Ruiz utilizaron el virustático isoprinosine a dosis de 4 gramos diarios en 33 casos con acortamiento del periodo agudo en 31 de estos pacientes.¹¹⁷ Respecto a estas alternativas y otras, empleadas para herpes zoster Epstein y Allington¹¹⁹ presentaron una amplia revisión de tratamientos para NPH y herpes zoster sobre artículos que fueron publicados en el periodo de 1930 a 1956 encontrando 22 diferentes métodos de tratamiento, con un promedio de 19.3 casos con herpes zoster por artículo y de la serie únicamente tres autores incluyeron más de 50 casos y uno de éstos fue de 98 casos (la serie más amplia); incluyendo: Autohemoterapia, Antibióticos, Vitamina B, Inyección de pituitaria posterior, Rayos "X", Sintomáticos, Corticoesteroides, Luz infrarroja, Vasodilatadores, Sulfonamidas, Crotamina, Inmunoglobulina, Novarsenobenzol, Sulfarsenol, Acetilarsán, Cianuro de mercurio, Salicilato de sodio por vía intravenosa, Iodosepina, Azul de metileno, Administración parenteral de epinefrina, administración de yoduro de potasio, Antitoxina diftérica, Veneno de víbora, Vacuna de sarampión, Cloruro de tetraetilamonio entre otros, con resultados poco fiables con estudios que carecieron de controles o de un análisis adecuado; cayendo finalmente estas opciones terapéuticas en desuso.¹¹⁹

Al ser el herpes zoster un padecimiento que en la fase aguda la mayoría de las veces se resuelve espontáneamente, esto a dado lugar a múltiples maneras de tratamiento resultados que pueden ser engañosos, que puede ser debido en muchas de las ocasiones al factor evolutivo generalmente favorable de la enfermedad.

En estos momentos los medicamentos empleados con mayores resultados para NPH son los antidepresivos tricíclicos, antivirales y capsaicina tópica.

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

Los antidepresivos tricíclicos son medicamentos de eficacia comprobada para estados depresivos, así también se han convertido en el tratamiento de elección para NPH ya sea solos o combinados con antivirales, fenotiacinas, anticonvulsivantes (valproato de sodio, fenitoina) o con esteroides.^{120,121} Su nombre deriva de como se compone su estructura química (presentan un núcleo molecular de tres anillos), fueron sintetizados por primera vez

por Hafliger y Shindler y a pesar de no ser drogas recientes muchos de sus mecanismos de acción no están completamente entendidos. Son utilizados para NPH a partir de 1973 en que Taub reporta la asociación de amitriptilina y una fenotiacina (flufenacina, perfenacina o tioridazina para NPH) con buenos resultados.¹²² En general la mayoría de los autores prefieren utilizar el antidepresivo solo, principalmente amitriptilina a dosis media de 75 mg/día iniciando de 30 mg/día e ir aumentando paulatinamente para evitar los efectos secundarios del medicamento, la dosis altas de antidepresivos tricíclicos no son tan efectivas como la dosis media ya mencionada.¹²³ No se recomienda el uso de antidepresivos tricíclicos para manejo de dolor agudo por existir mejores alternativas con mejores resultados y con menos efectos indeseables.¹²⁴

ESTEROIDES

Desde 1951 cuando Sulzberger¹²⁵ emplea cortisona oral en un caso, se sumaron numerosos estudios de pequeñas series de casos, cinco pacientes de Gelfand¹²⁶, cinco pacientes de Appelman¹²⁶, 14 pacientes de Saurer³⁶, 16 pacientes de Elliott¹²⁷, nueve pacientes de Pearce⁵⁹ y únicamente un estudio doble ciego de 35 pacientes por Eaglestein, Katz y Brown⁶ todos con resultados favorables. Se le atribuyen buenos resultados para el control de dolor por NPH basándose en que actuaba bloqueando la inflamación, necrosis y cicatrización del ganglio sensorial en fase temprana del cuadro es decir desde el inicio del herpes agudo y de esta manera prevenir la complicación. Epstein presentó un estudio aplicando esteroide parenteral en 400 pacientes, 272 con herpes zoster y 128 con NPH con inyección subcutánea de Triamcinolona en solución salina a dosis de 2 mg por ml con dosis diaria promedio de 60 mg (30 ml) con aparentes buenos resultados. El herpes zoster agudo en promedio duró cuatro días y de estos pacientes únicamente el 2.9% desarrolló NPH. De los pacientes con NPH el 35.2% curaron completamente, 28.9% con buenos resultados con dolor ocasional leve, 15.6% con favorables resultados con alguna mejoría pero persistencia de los síntomas y 19% con malos resultados, concluyendo que combinando los excelentes y los buenos resultados totalizó un 64% de los casos; Sin embargo para obtener estos números la aplicación del medicamento fue diaria variando de uno a 48 días (dosis), con un

promedio de 14 días, se presentaron abscesos estériles en seis casos, adormecimiento persistente en la mayoría de los estudiados y atrofia cutánea en cuatro casos.¹²⁸

La relación entre la terapia con esteroides sistémicos y el incremento en la severidad de herpes está confirmada con casos fatales en pacientes que recibieron altas dosis de corticoesteroides por diferentes patologías, no habiendo antecedentes de muerte con relación a pacientes que recibieron dosis bajas de corticoides.⁴⁵ El uso de drogas citotóxicas también incrementa el riesgo de presentar herpes zoster, en proporción directa al grado de la dosis y la duración del tratamiento.⁴⁷

A pesar de la cantidad de información del uso de esteroides para herpes zoster y NPH Gordon y colaboradores realizaron una revisión de los trabajos publicados de esteroides en herpes zoster hasta Noviembre de 1988 observándose que de estos, únicamente existen tres estudios controlados, deduciendo lo controversial o la poca confiabilidad de los resultados previos. Además de existir reportes de casos de herpes zoster diseminado secundario al uso de esteroides en pacientes inmunocompetentes así como en inmunodeprimidos.

Por todo lo antes referido actualmente se deben contraindicar el uso de esteroides sistémicos para esta enfermedad.

CAPSAICINA

La capsaicina es un alcaloide natural extractado del pimiento rojo, que actúa selectivamente, bloqueando las fibras aferentes no mielinizadas causando deplección de la sustancia P y de otros neuropéptidos provocando degeneración de fibras sensoriales, periféricas y centrales. Se sabe que la sustancia P se distribuye en neuronas sensoriales periféricas especialmente en terminaciones aferentes de diámetro mayor sobre la piel y la sustancia gelatinosa de los cordones espinales, lo que sugiere un importante papel en la mediación del dolor, dato corroborado por diferentes estudios sobre la liberación de sustancia P en respuesta a estímulos axonales, bloqueando el transporte axonal y subsecuente disminución de la sustancia P.¹²⁹ se ha demostrado que la aplicación repetida de esta sustancia sobre la piel normal produce déficit sensorial a estímulos térmicos, pérdida de respuesta al calor, a la estimulación con histamina y otros cambios que son producidos por la deplección de

transmisores peptídicos. Otros autores piensan que el mecanismo de acción sobre el dolor es por sobre-irritación que produce la aplicación repetida de la capsaicina.¹³⁰

En NPH está su principal indicación con resultados favorables, con la ventaja de que puede aplicarse no importando edad, topografía o estados coadyuvantes. Watson¹²⁹ realizó estudio doble ciego comparado con placebo en 143 pacientes los cuales presentaban NPH refractaria a tratamiento con duración de la NPH mayor de seis meses y un seguimiento de dos años, observando que el 86% de los pacientes tuvieron de excelentes a buenos resultados, 14% sin mejoría y con 9 % de abandono a tratamiento debido a escozor y ardor. Peikert¹³⁰ trató 39 pacientes con NPH de 24 meses de duración en promedio con capsaicina tópica al 0.025% crema por ocho semanas 48.7% tuvieron buenos resultados, 38.5% no mejoraron y 12.8% descontinuaron el tratamiento por efectos indeseables. Bernstein¹³¹ realizó un estudio doble ciego con 32 pacientes de NPH crónica con capsaicina tópica en crema 0.075%, con buenos resultados en el 80%, 16% del total de los pacientes presentaron reacciones locales.

El medicamento debe ser aplicado tres a cuatro veces por día para mantener su efecto terapéutico, el alivio del dolor del dermatoma afectado es aproximadamente en 14 días y hasta en 28 días en afectación cefálica.

Su principal efecto secundario y el más importante es el escozor y enrojecimiento que ocasiona en aproximadamente el 30% de los pacientes. Sin embargo esta reacción disminuye paulatinamente con su uso en aproximadamente 72 horas posterior a su aplicación sistemática. En su aplicación no debe frotarse, ni aplicarlo en heridas, ni aplicarse antes ni después de baño caliente, el medicamento debe mantenerse en un lugar frío.¹³¹

Presentación en México: Crema 0.035%. Laboratorio Janssen Farmacéutica.

EMETINA

Conocida alternativa terapéutica para amibiasis; es un polvo cristalino, blanco inodoro de sabor amargo, fácilmente soluble en agua y en alcohol, es un alcaloide que se extrae de la

Ipecacuana. Inicialmente se utilizaba el clorhidrato de emetina y en los últimos años se emplea el derivado sintético de la misma la dehidroemetina racémica la cuál es de excreción más rápida, su aplicación menos dolorosa. Se le conoce también por su importante efecto antiinflamatorio, y se ha empleado como antitumoral en tratamiento como leucemia granulocítica, enfermedad de Hodgkin, carcinoma de lengua, mamario, cervicouterino, de próstata y recto, en melanoma y linfosarcoma así como para efecto antitumoral, para este fin se cree que actúa inhibiendo la síntesis de proteínas a nivel de la transcripción ribosomal, sin ocasionar depresión del sistema hematopoyético.^{132,133} La Emetina en el herpes zoster fue utilizada por Vidal, observando la acción favorable en algias y en la dermatosis.⁷¹ Posteriormente la usaron Bastos Viegas y Campbell con buenos resultados.^{134,135} Rothschild, Lenfeld y Jorda realizaron un estudio con emetina para tratamiento para herpes zoster en 125 pacientes; donde apreciaron supresión del dolor rápida y permanentemente, ningún caso presentó neuralgia postherpética, con mejores resultados en pacientes en quienes se les inició tratamiento antes del séptimo día de la enfermedad.¹³⁶ En uno de los trabajos más amplios con este medicamento para herpes zoster fue realizado por Ortiz y Giner empleando en 234 pacientes clorhidrato de emetina (129 casos) y diclorhidrato de emetina (105 casos) a dosis de 30 mg en niños y 60 mg en adultos diariamente por vía intramuscular; observando disminución del dolor en las primeras 48 horas, disminución de lesiones del cuarto al octavo día y respuesta notable en herpes zoster necrótico.¹¹⁷ Sin embargo el presente estudio como los que le precedieron careció de una buena metodología de estudio; por lo tanto deberá continuar manteniéndose en duda la real efectividad de este producto para herpes zoster y NPH.

GRISEOFULVINA

Medicamento conocido por su efecto antifúngico que ha sido utilizado para herpes zoster a dosis de 5 gramos-día por una semana con resultados aparentemente favorables en la etapa aguda, se cree que ejerce una acción inmunoreguladora y antiinflamatoria. Se cree que actúa como antiviral bloqueando la síntesis de ácidos nucleicos es un medicamento poco utilizado para este fin y sin estudios valorables estadísticamente.¹³⁷

FACTOR DE TRANSFERENCIA

Se le llama factor de transferencia al componente activo de extractos celulares como sustancia dializable con peso molecular menos de 10,000 daltons las cuales se encargan de transferir hipersensibilidad retardada de donadores sensibles a receptores insensibles con linfocitos lisados, el mecanismo de acción y la naturaleza del factor de transferencia no se ha dilucidado por completo, a pesar de esto, el factor de transferencia se sabe restablece la inmunidad celular en pacientes inmunodeficientes en infecciones oportunistas. La protección de pacientes de alto riesgo mediante inducción de inmunidad celular antes de la exposición es un método promisorio, sin embargo la respuesta depende del estado o existencia de un sistema inmune capaz de responder.

En estudios doble ciego realizados en niños con leucemia no inmunes a varicela que fueron tratados con factor de transferencia y evaluados durante 12 a 30 meses, del grupo que recibió factor de transferencia nueve de 16 se contagiaron y su enfermedad se manifestó con aumento en el título de anticuerpos pero sólo uno cursó con manifestaciones clínicas. En contraste con el grupo placebo donde presentaron varicela 13 de 15 niños.

El factor de transferencia ha sido empleado en enfermedades infecciosas, neoplásicas o cuando hay deficiencias en la función del sistema inmune en base a sus propiedades para transferir respuesta inmune celular y por ser un inmunopotenciador específico. Se ha empleado en candidiasis mucocutánea crónica, coccidioidomicosis, tuberculosis pulmonar, lepra, SIDA, dermatitis atópica, psoriasis, melanoma entre otros padecimientos con resultados controvertidos, favorables en algunos casos y malos en otros.

Se dice que una de las patologías donde el factor de transferencia ha demostrado ser más efectivo es en las infecciones por herpes virus. Se ha empleado el factor de transferencia para tratamiento de pacientes con herpes zoster progresivo y diseminado, pacientes con herpes zoster oftálmico y en niños leucémicos con varicela en fase aguda; con resultados satisfactorios. En un estudio realizado por Estrada-Parra y colaboradores en 30 pacientes

con herpes zoster que cursaban con niveles bajos de linfocitos T antes del inicio del tratamiento se les administró factor de transferencia con buena respuesta ya que la respuesta inmune mejoró y todos los pacientes presentaron rápida remisión del cuadro clínico en comparación con el grupo control, con rápida desaparición las lesiones y el dolor, sin complicaciones de neuralgia postherpética y sin efectos secundarios a medicamento.¹³⁷

Uno de los efectos secundarios mas frecuentes posterior a la administración del medicamento es elevación de la temperatura en el 50% de los casos y dolor en el sitio de la inyección por lo que se recomienda administrarlo con xylocaina sin epinefrina.

La dosis que se ha usado es de 2 Unidades de factor de transferencia por vía subcutánea cada 4 días hasta completar 6 Unidades.

ANESTÉSICOS

Este recurso se utiliza generalmente cuando otros han fallado en NPH, el cuál funciona parcialmente, de uso tópico o intralesional subcutáneamente.¹³⁸ En dosis para administración subcutánea se recomienda 1 ml de xylocaina al 1%, cerca del sitio más doloroso, no sobrepasando 4-5 ml por dosis, la aguja deberá insertarse a través de la piel no afectada y para pacientes con dolor intolerable o herpes zoster necrótico se administran 2 ml de xylocaina cerca del área afectada; las inyecciones se deben repetir cada cuatro días. Tiene la ventaja sobre otras alternativas de ser de fácil manejo, aplicación, tolerancia y seguridad.¹³⁹

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

A través del tiempo se han intentado múltiples tratamientos quirúrgicos con el propósito de aliviar o atenuar la NPH, desde cordotomía, simpatectomía, inyecciones con alcohol al nervio supraorbitario y al ganglio de Gasser, neurectomía periférica, resecciones de piel afectada, lobotomía parcial, estimulación talámica entre otros, con resultados variables, no dejando de ser procedimientos invasivos que implican cierto riesgo y que no se deben ser

utilizados por ser un paliativo de corta duración y que deja posteriormente dolor fantasma en la zona tratada.^{57,140}

MEDIDAS FÍSICAS

Es uno de los tratamientos de más fácil aplicación se debe considerar como una alternativa sobre todo para pacientes con NPH, principalmente la estimulación física del área afectada por medio de masajes, percusión, duchas de agua fría o caliente y compresión sobre la zona dolorosa.

La movilización de la zona afectada es importante para evitar en ciertos casos aparición de contracturas y anquilosis; factor que se debe tener presente sobre todo en pacientes de edad avanzada o con problemas de movilidad pudiéndose conseguir desde un 30 a 40% de mejoría en NPH con técnicas de electroestimulación y/o ultrasonidos. La estimulación eléctrica trascutánea se debe aplicar como mínimo 4 veces al día, colocando los electrodos sobre el segmento proximal de la zona afectada; la intensidad y el tipo de estimulación se ajustan según la respuesta obtenida. El efecto se basa en la estimulación de los mecanismos inhibidores centrales al activar los receptores sensoriales periféricos.^{57,140}

MÉTODOS PSICOLÓGICOS

Las técnicas de distracción y relajamiento han demostrado ser altamente eficaces en disminuir el dolor de la NPH cuando otros recursos han fallado. Las técnicas más frecuentemente utilizadas son las de relajación, la hipnosis, la sofrología y el biofeedback. Por lo que en casos seleccionados se deberá tomar en cuenta la canalización de pacientes a especialistas en estas áreas.¹⁴⁰

PREVENCIÓN Y CONTROL

Las infecciones por varicela zoster llegan a ser graves o fatales en pacientes que reciben tratamiento inmunosupresivo o tienen alteraciones en la inmunidad celular como los niños leucémicos y adultos tratados por enfermedades malignas, por esto la prevención de la varicela y el herpes zoster representaría un gran avance médico.¹⁴¹ Actualmente no se dispone de medidas para prevenir o controlar la enfermedad. Una opción es la globulina inmunitaria anti varicela-zoster que puede usarse para modificar el padecimiento en pacientes inmunodeprimidos y se debe emplear antes del inicio de la enfermedad. El uso de antivirales de manera profiláctica es de ayuda con el inconveniente de su costo económico por el largo tiempo que requieren ser utilizados.¹⁴²

Se ha preparado una vacuna de virus varicela atenuada, probada con éxito en niños inmudeprimidos hospitalizados y expuestos a varicela.¹⁴³ La vacuna resulto útil para prevenir la propagación de la enfermedad entre niños de alto riesgo,¹⁴⁴ así también se piensa que si se utiliza masivamente puede modificar la incidencia del herpes zoster, pero se prevé cierto número de problemas con respecto a extender el uso de una vacuna contra varicela en la población general, ya que se requiere que la vacuna confiera una inmunidad comparable a la de infecciones naturales.¹⁴⁵ Una inmunidad de corta duración resultaría en un incremento en el número de adultos susceptibles, en quienes la enfermedad es más grave, sin olvidar que estamos ante un virus que causa infección latente.¹⁴⁶

PROTOCOLO DE ESTUDIO CON RIBAVIRINA ORAL Y TÓPICA COMPARATIVO CON PLACEBO, EN EL TRATAMIENTO PARA HERPES ZOSTER.

I-INTRODUCCION

El virus varicela zoster, miembro de la familia herpes viridae y responsable de dos padecimientos, la varicela y herpes zoster, es un virus de tipo DNA, el cual requiere de la actividad DNA polimerasa para la transcripción de su genoma, así como la guanilación del RNAm viral para su traducción. Es uno de los miembros de la familia herpes viridae con menor capacidad de codificación de timidinquinasa.

El herpes zoster, es por lo tanto la segunda manifestación de la infección por dicho virus y se considera producto de la reactivación de los virus en estado latente ubicado en los ganglios de las raíces dorsales de los nervios periféricos. Es un padecimiento particularmente frecuente en adultos y ancianos. Casi el 75% de los casos se presenta en pacientes mayores de 45 años de edad.

La historia natural del padecimiento reconoce los pródromos, el estado agudo y el estado crónico relacionado a complicaciones, generalmente inicia con manifestaciones como prurito, parestesias o disestesias en el dermatoma donde aparecerá el exantema.

El estado agudo inicia con el exantema que se caracteriza por la aparición y evolución de lesiones dérmicas maculo-papulares que evolucionan en vesículas o pústulas en tres-cinco días para a continuación iniciar la cicatrización mediante la formación de costras y su posterior desprendimiento.

La erupción y los síntomas son unilaterales, con mayor frecuencia en dermatomas inervados por T3-L4.

El diagnóstico es básicamente clínico y la comprobación mediante técnicas de laboratorio sólo es posible mediante el cultivo viral o reacción en cadena de la polimerasa. La tinción de Tzanck sólo proporciona el diagnóstico presuntivo de infección herpética y no es capaz de diferenciar el tipo de herpes virus.¹⁴⁷

En pacientes inmunodeprimidos por causas primarias o secundarias a terapia inmunosupresora, corticoides, quimioterapia o con enfermedades malignas, linfoproliferativas Hodgking o no Hodgkin, inclusive infectados por el HIV-1 suelen tener un comportamiento más agresivo desarrollando la variante gangrenosa de herpes zoster o visceral diseminada, complicaciones en sistema nervioso central, etc.¹⁴⁸ Sin embargo, también en inmunocompetentes desarrollan neuralgia postherpética como complicación, particularmente, en mayores de 60 años la incidencia es del 50% de los casos con una duración hasta de seis meses o más. La neuralgia postherpética se define como el dolor persistente por lo menos un mes después de que el exantema ha desaparecido y la piel ha sanado. Habiendo otras definiciones como ya fueron comentadas anteriormente. En estos casos el dolor puede ser debilitante e incrementar el problema depresivo que generalmente acompaña el gerantropo.

La neuralgia se resuelve dentro de los 3 primeros meses en el 50% de los casos aproximadamente y en 1 año el 80% de estos, pero puede permanecer hasta 15 años a más.

El dolor característico de la NPH puede ser paroxístico y lacinante o bien continuo de carácter ardoroso, el tacto ligero inclusive puede incrementar el dolor imposibilitando el uso de la ropa.¹⁴⁹

El tratamiento del herpes zoster, se ha enfocado a minimizar las molestias que le acompañan, acortar la duración de los síntomas y procurar reducir el riesgo de la NPH, esto mediante el tratamiento local, control del dolor y el empleo de antivirales como terapéutica contra la etiología.

Antivirales como el aciclovir intravenoso u oral a mostrado efectos benéficos sobre el herpes zoster agudo, sin embargo, ha reportado fracasos en la modificación de la NPH.

Los estudios realizados con corticoesteroides como la triamcinolona, prednisolona o inclusive en asociación con aciclovir han reportado resultados controversiales, por lo que no deben ser utilizados.

La ribavirina es un antiviral activo contra diversos virus DNA, entre los cuales se encuentra el virus varicela zoster. Su activación, a diferencia del aciclovir, no depende de la timidinquinasa viral, codificada por los herpes virus, principalmente el herpes simple tipo 1 y 2 y en mucho menor grado por el virus varicela zoster, esto le confiere a la ribavirina hipotéticamente un perfil de eficacia superior; sus mecanismos de acción incluyen no sólo la inhibición de la DNA polimerasa sino también del capping o guanilación del RNA mensajero viral. Así mismo, su absorción oral es casi al 100% a diferencia de aciclovir cuya absorción por vía oral es menor al 40% de la dosis administrada. La ribavirina cuenta con una vida media que permite intervalos más amplios, cada ocho horas, incrementando con esto la adhesión del paciente al tratamiento. Desde el punto de vista toxicológico, la ribavirina ha demostrado ser altamente segura y prácticamente incapaz de generar efectos secundarios con los tratamientos convencionales para padecimientos agudos como el herpes zoster.^{150,151}

II.-JUSTIFICACION

Hasta la fecha no se tiene una terapéutica que asegure evitar la instalación de NPH sabiendo que por un lado el virus varicela zoster tiene capacidad citopática y que existe un fenómeno de infiltración celular a los ganglios y raíces nerviosas lo cual puede condicionar destrucción de fibras mielínicas y con ello perder la función inhibitoria de la aferentación a nivel espinal; y por otro lado, la mayor actividad terapéutica de la ribavirina sobre el aciclovir fundamentada en su perfil farmacológico, podemos suponer que al inhibir la replicación viral se evitará el daño celular tanto viral como inmunitario que posiblemente condiciona la NPH; donde la ribavirina puede ser de gran utilidad no sólo en reducir la sintomatología del cuadro agudo sino también en disminuir de la NPH.

III.-OBJETIVO

- 3.1 .-Evaluar el efecto terapéutico del tratamiento antiviral con rivabirina oral y tópica en pacientes con herpes zoster.
- 3.2 .-Evaluar el efecto del tratamiento agudo para herpes zoster sobre la incidencia de neuralgia postherpética en población con riesgo a desarrollarla.

IV.-HIPÓTESIS

- 4.1 .-Hipótesis de eficacia sobre la evolución aguda del HZ.

Ho .- La rivabirina oral y tópica no modifica la evolución del HZ comparada con placebo.

Hi .- La rivabirina oral y tópica modifica la evolución del HZ comparado con placebo.

- 4.2 .-Hipótesis de eficacia profiláctica sobre la incidencia de neuralgia postherpética.

Ho.- La rivabirina oral y tópica como tratamiento del cuadro agudo del HZ no modifica la incidencia de NPH en pacientes con alto riesgo de desarrollarla comparado a placebo.

H1.- La rivabirina oral y tópica como tratamiento del cuadro agudo de HZ reduce la incidencia de NPH, en pacientes con alto riesgo de desarrollarla, comparado con placebo.

V.- MATERIAL Y MÉTODOS

A. Diseño del estudio

Se trata de un estudio prospectivo longitudinal, experimental doble ciego comparado con placebo. A realizarse en el Centro Dermatológico "Ladislao de la Pascua" de los pacientes de consulta externa comprendidos de Noviembre de 1994 a Octubre de 1995.

B. Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra es de 30 pacientes.

C. Criterios de inclusión

Serán incluidos pacientes con las siguientes características:

1. -Ambos sexos
2. -Entre 30 y 80 años de edad.
3. -HZ primario diagnosticado
4. -No más de 72 horas (3 días) de inicio de la erupción y no más de 130 horas (5 días) de inicio del dolor (considerando que el dolor puede anteceder el exantema)
5. -Que al momento de la inclusión no se aprecien pústulas.
6. -Pacientes sin inmunodepresión franca o padecimiento o tratamientos inmunodepresores.
7. -Con Ac anti HIV-1 negativos.
8. -Que no estén recibiendo ni hayan recibido corticoesteroides en los últimos 2 meses o antivirales orales o tópicos en las últimas 2 semanas.
9. -Que firmen la hoja de información y consentimiento.

D. Criterios de exclusión

1. -Pacientes de 29 años o menos y aquellos de 81 años o más.
2. -Herpes zoster recurrente.
3. -Herpes zoster gangrenoso.
4. -De más de 72 horas de inicio de la erupción o más de 130 horas de inicio del dolor.
5. -Que presenten pústulas o costras como parte del exantema.
6. -Inmunodeprimidos, con enfermedades linfoproliferativas, malignas.
7. -Pacientes diabéticos.
8. -Anticuerpos anti HIV-1 positivos.
9. -Que estén recibiendo o hallan recibido corticoesteroides en los últimos 2 meses o antivirales orales o tópicos en las últimas 2 semanas.
10. -Que no firmen la hoja de información y consentimiento.

E. Criterios de eliminación

1. -Pacientes que no cumplan con el esquema de tratamiento con lo cual no reciban por vía oral al menos el 90% de las cápsulas.
2. -Pacientes que omitan 3 o más tomas en forma consecutiva.
3. -Pacientes que reciban otra medicación, antiviral o de otro tipo, para el tratamiento del padecimiento actual.
4. -Pacientes que reciban corticoesteroides.

F. Selección de la muestra

Serán seleccionados 30 pacientes de la consulta externa de la institución, que cumplan con los criterios antes mencionados.

G. Asignación al grupo de tratamiento (aleatorización)

Una vez seleccionados los pacientes serán asignados en forma aleatoria a uno de los dos grupos de tratamiento .

Se integrarán 2 grupos de tratamiento.

Grupo A.-

Ribavirina 1200 mg. (3 cápsulas al día) durante 8 días y en forma concomitante ribavirina crema 7.5 % (3 aplicaciones al día) durante 8 días.

Grupo B.-

Placebo en cápsulas (3 cápsulas al día) durante 8 días y en forma concomitante placebo crema (3 aplicaciones al día) durante 8 horas.

El esquema de aleatorización será realizado por la Dirección de Investigación de ICN, utilizando el método computarizado de números aleatorios. Sobres sellados individuales con

el código de identificación para cada uno de los frascos de medicamento y placebo serán entregados al investigador junto con el medicamento y el placebo para el estudio.

H. Medicamento

Cada paciente recibirá instructivo y medicamento en apariencia idéntica para ambos grupos de tratamiento, que consistirá en:

1.-Un frasco con 24 cápsulas de gelatina para administración oral de color azul y blanco con el logotipo de ICN, suficientes para 8 días de tratamiento a la dosis de 1 cápsula cada 8 horas (3 al día). Cada frasco estará etiquetado expresando el número de expediente y en la cuál se podrá anotar las iniciales del paciente. Así mismo la etiqueta expresará : **“Cada cápsula contiene ribavirina 400 mg. O placebo.”**

Las cápsulas en el grupo activo contendrán 400 mg., de ribavirina con lo cuál se administrarán 1200 mg., diarios del medicamento.

En el grupo control, las cápsulas en aspecto idéntico a las del activo contendrán únicamente placebo.

2.-Un tubo con 15 gr. de crema , con etiqueta que expresa únicamente el número de expediente y en la cuál se puedan anotar las iniciales del paciente. Así mismo la etiqueta expresará : **“cada tubo contiene 15 gr., de ribavirina crema al 7.5% o placebo.”**

El contenido será suficiente para aplicar crema cada 8 horas sobre el área afectada durante 8 días.

El tubo para el grupo activo contendrá crema de ribavirina al 7.5% y para el grupo control contendrá placebo.

La cantidad de crema a aplicar deberá ser suficiente para cubrir el área afectada procurando ser una capa con la cual se trasluce la piel.

I. Dosis

Grupos activo y control. Una vez entregado el frasco con cápsulas y tubo con crema, independientemente del instructivo que se entregará conjuntamente a cada paciente se instruirá al paciente para que se administre:

- Una cápsula por vía oral deglutida con agua cada 8 horas durante 6 días procurando apegarse al siguiente horario: 6:00 a.m. - 2:00 p.m. - 10:00 p.m.
- Aplicar una capa de crema que cubra el área afectada extendiéndola suavemente y dejando que se absorba parcialmente durante 15 minutos. La aplicación deberá ser con el mismo horario . 6:00 a.m. - 2:00 p.m. - 10:00 p.m.

J. Observaciones del estudio

El estudio comprenderá dos series de observaciones una a lo largo del período agudo, los primeros 14 días.

Las visitas corresponderán a los días 1, 8, y 16. Posterior a la visita inicial las 2 visitas consecutivas serán con intervalos de 7 días.

La segunda serie de observaciones será a lo largo de las 12 semanas subsecuentes y las visitas corresponderán a la semana 1, 2, 4, 6, 9 y 12 ,las primeras 4 visitas son con intervalo de 2 semanas.

1.-Visita inicial (día 1)

Dado que es impredecible el ingreso de pacientes en esos días, debe considerarse los días festivos y fines de semana que coincidan con los días de evaluación, a fin de que no se omitan, se posponga o se adelante una visita. Una vez considerados los pacientes como elegibles, se les practicará:

- Historia clínica completa con exploración física general.
- Biometría hemática con cuenta diferencial.
- Química sanguínea que incluya glucemia.
- Detección de anticuerpos anti-HIV-1 por ELISA.

- Información y firma del consentimiento informado.

Se entregará un frasco con medicamento, un tubo crema y un instructivo de administración.

En todas las visitas, se le entregará al paciente un formato de autoevaluación diaria que será devuelto en la visita subsecuente.

2.-Visitas subsecuentes. Periodo agudo (días 1 , 8 , 16)

El paciente deberá acudir a las visitas llevando consigo el formato de autoevaluación, el frasco y el tubo de medicamento a fin de realizar el inventario del mismo. También se evaluará por interrogatorio y exploración física la evolución mostrada en los parámetros de evaluación.

3.-Visitas subsecuentes. Periodo postherpético. Visitas 4 a la 9 (semana 1, 2, 4, 6, 9 y 12)

El paciente deberá acudir a las visitas, llevando consigo el formato de autoevaluación que será devuelto al investigador quien a su vez entregará uno en blanco para su llenado durante el periodo inmediato.

El investigador evaluará por interrogatorio y exploración física la evolución mostrada en los parámetros de evaluación en este periodo de seguimiento.

Nota: Independientemente de la información en los formatos de autoevaluación deberá vaciarse y complementarse en los formatos de expediente de cada caso (apéndices).

A.-DURACIÓN DEL EXANTEMA.

Se evaluará el número de días que permanezca el exantema desde los días previos a su inclusión y hasta que el área afectada de la piel muestre una total integridad, es decir sin presentar vesículas, pústulas, costras o eritema.

Se registrará el día en que se forme o aparezca la primera costra y el día en que todas las lesiones estén en etapa de costra. Así mismo, se evaluará el numero de días que dure el exantema a partir del inicio de tratamiento.

B.-EXTENSIÓN Y APARICIÓN DE NUEVAS LESIONES

Será evaluada diariamente la evolución que muestre el exantema en cuanto a su extensión considerando que progrese o involucone.

Se evaluará el número de días en que se observen lesiones, considerando aquellos que se presenten desde los días previos al inicio del tratamiento.

Así mismo, se evaluará el número de días en que aparezcan nuevas lesiones sin importar el número de las mismas a partir del inicio de tratamiento.

C.-NÚMERO DE LESIONES

Se evaluará y registrará el número de lesiones que conformen el brote y se anotará el número de lesiones en caso de brotes subsecuentes.

D.-INTENSIDAD Y DURACIÓN DEL DOLOR

Serán registrados los días que este presente el dolor y se registrará la intensidad diariamente mediante una escala analógica para el síntoma especificando si se administró o no analgésico. La intensidad deberá ser evaluada previo a la toma del analgésico en su caso.

El desarrollo de neuralgia postherpética será evaluado mediante el seguimiento de la duración del síntoma.

E.-SEGURIDAD TERAPÉUTICA

Se evaluará desde el punto de vista clínico toda aquella reacción que sea reportada por los pacientes participantes.

F.-APEGO AL ESQUEMA TERAPÉUTICO

Será evaluado mediante el inventario de medicamento y solicitando la opinión de los pacientes en cuanto a la comodidad de los intervalos de administración.

Nota: Para los incisos A, B, C y D, el paciente realizará su autoevaluación y anotará los datos en el formato específico para ello.(Ver anexo)

VI.-CRITERIOS DE ÉXITO

A.-Extensión y aparición de nuevas lesiones

Será considerado éxito terapéutico aquellos pacientes cuya extensión no progrese o sea de 5 días o menos, a partir del inicio de la terapéutica. Así mismo, que la aparición de las lesiones suceda durante los 5 días o menos desde el inicio de la terapéutica.

B.-Número de lesiones

Será considerado éxito terapéutico, aquellos pacientes que presenten un número de lesiones por brote menor a los pacientes control.

C.-Evolución del exantema

Será considerado éxito cuando la media del tiempo para la recuperación ad integrum sea menor a la media de control y exista una diferencia estadísticamente significativa.

D.-Duración del dolor

Será considerado éxito terapéutico aquel paciente que no tenga dolor al décimo quinto día (16) o antes, desde el inicio de la terapéutica, así mismo si deja de requerir analgésico al 10mo o antes desde el inicio del tratamiento.

E.-Seguridad terapéutica

Será considerado éxito el hecho de que exista como máximo un 10% de pacientes con efectos secundarios siempre y cuando estos sean de intensidad y características tales que no incapaciten al paciente y no ameriten reducir o suspender el medicamento.

F.-Apego al esquema terapéutico

Será considerado éxito, el hecho que en forma individual y global se haya administrado al menos el 90% del tratamiento oral. Por vía tópica será evaluado bajo el mismo criterio pero en forma verbal exclusivamente.

VII.-CONTROL DE MEDICAMENTOS E INVENTARIO

Todos los frascos y tubos de medicamentos deben ser devueltos al investigador a fin de corroborar el número de cápsulas consumidas y estimar la cantidad de crema utilizada.

Los datos serán registrados en el formato respectivo incluido en los apéndices de este protocolo.

VIII.-MEDICAMENTOS CONCOMITANTES

Podrán ser administrados todos aquellos medicamentos para los padecimientos subyacentes como antihipertensivos, antiulcerosos y antiácidos entre otros siempre y cuando no se consideren capaz de modificar la respuesta inmune sean inmunodepresores o inmunopotencializadores o moduladores.

No podrán utilizarse antiinflamatorios, antidepresivos, ansiolíticos, corticoides, otros antivirales.

Únicamente se podrá administrar como analgésico clonixinato de lisina por sus propiedades analgésicas prácticamente exclusivas, a criterio médico cuando se considere necesario. El clonixinato de lisina será proporcionado al paciente para que en caso necesario se administre a las dosis de 1 tableta cada 8 horas, debiendo ser reportado el número de tomas necesarias en el formato correspondiente.

Todo medicamento administrado deberá ser descrito en le formato respectivo.

IX.-REACCIONES ADVERSAS

Cualquier síntoma que ocurra durante el periodo de tratamiento y entre la última dosis del paciente y la visita 6 (día 14), deberá ser registrado en la forma de reporte de caso. La fecha de inicio, duración y grado de severidad de los síntomas también deberá registrarse. El investigador debe hacer una valoración médica sobre la relación de cualquier reacción adversa y el medicamento en estudio.

A.-Suspensión del tratamiento.

Los sujetos con reacciones adversas que le impida continuar en el estudio, serán eliminados del tratamiento a criterio de los investigadores, pero deberán ser seguidos con las evaluaciones del protocolo.

Si durante cualquier periodo consecutivo de 2 días el paciente ha tomado menos del 50% del medicamento prescrito, deberá considerarse como incumplimiento del protocolo y será suspendido del estudio procediendo a la reposición del paciente.

B.-Abandono del tratamiento.

Si por cualquier razón el tratamiento es suspendido antes de completar la fase activa de tratamiento en estudio, en cualquier sujeto, la razón para haber hecho esto deberá ser reportada en la forma de reporte de caso. Se deberá hacer todo el esfuerzo para contactar a los sujetos que no regresen a las visitas de seguimiento.

X.- RUPTURA DE CÓDIGO

Se procederá a la ruptura de código en caso de reacción adversa severa previa notificación al director de la investigación. Cualquier reacción severa o alarmante, incluyendo muerte, debido a cualquier causa que ocurra durante la investigación esté o no relacionada con el medicamento en investigación debe ser reportada inmediatamente al coordinador del estudio y al director de la investigación por parte de ICN.

XI.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La información en cada formato de captura de información de cada paciente, se introdujo en códigos numéricos utilizando el Sistema Operativo MS-DOS opción EDIT. Posteriormente se utiliza el paquete NANOSTAT para realizar el análisis estadístico.

De cada variable se obtuvieron frecuencias simples, promedios, desviación y error estandar. La asociación entre la efectividad de la Ribavirina y disminución del dolor en la NPH comparada con el placebo, fue evaluada a través de tablas de contingencia 2x2, obteniéndose, el Riesgo Relativo (RR), se utilizaron las pruebas de Mantel-Haenszel, prueba de p, límites de confianza con 95% para estimar la significancia estadística.

La evaluación de modificadores y distractores del efecto fue realizada a través de un análisis secuencial. Para cada variable se obtuvo el RR no sesgado, la Cai de Maentel-Haenszel, prueba de p, y las diferencias encontradas en cada subgrupo fueron evaluadas con la prueba X2 de heterogeneidad.

XII.- MATERIAL PROPORCIONADO

ICN FARMACÉUTICA, S.A. DE C.V., como patrocinador del estudio proporcionará el medicamento y placebo necesarios en base a la muestra de observar, así como los expedientes necesarios y el analgésico incluido en este protocolo.

XIII FORMATOS DEL ESTUDIO

RECOMENDACIONES PARA LA FIRMA DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Una vez asegurándose de llevar a cabo estas recomendaciones palomeé en los cuadros de la derecha.

1. Explique al paciente que el medicamento que recibirá está comercializado y se conocen sus beneficios y riesgos. No omita la posibilidad de recibir placebo y la razón de ello

2. Explique al paciente las posibles complicaciones del padecimiento, entre ellas la Neuralgia postherpética que se pretende prevenir, para lo cuál no existe hasta el momento un fármaco que la prevenga ni la elimine.

3. Enfatice que su participación es voluntaria y que puede retirarse del estudio cuando así lo desee o bien no participar, sin que ello afecte su atención posterior.

4. Enfatice la importancia de cumplir con el tratamiento al pie de la letra así como acudir puntualmente a sus consultas.

5. Asegúrese que el paciente o su familiar responsable lea el documento y aclare todas las dudas al respecto .

RIBAVIRINA EN HERPES ZOSTER

FICHA DE IDENTIFICACION DEL PACIENTE

PATERNO

MATERNO

NOMBRE

DIRECCION (CALLE)

NUM. EXTERIOR

NUM. INTERIOR

COLONIA

CIUDAD

ESTADO

CODIGO POSTAL

TELEFONO

NOMBRE DE DOS PERSONAS DONDE SE PUEDA LOCALIZAR AL PACIENTE

PATERNO

MATERNO

NOMBRE

DIRECCION (CALLE)

NUM. EXTERIOR

NUM. INTERIOR

COLONIA

CIUDAD

ESTADO

CODIGO POSTAL

TELEFONO

PATERNO

MATERNO

NOMBRE

DIRECCION (CALLE)

NUM. EXTERIOR

NUM. INTERIOR

COLONIA

CIUDAD

ESTADO

CODIGO POSTAL

TELEFONO

INVESTIGADOR E INSTITUCION

NOMBRE:

INSTITUCION:

CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA" S.S.

DIRECCION:

DR. VERTIZ · # 464 COL. BUENOS AIRES

CIUDAD:

MEXICO, D.F. C.P. 06780 TEL. 5196351

CRITERIOS DE INCLUSION

	CLAVE DEL ESTUDIO <input style="width: 100%;" type="text" value="ICN-RHZ-9401"/> EXPED. INSTITUCIONAL <input style="width: 100%;" type="text"/> NO. DE EXPEDIENTE <input style="width: 100%;" type="text"/> INICIALES DEL PACIENTE <input style="width: 100%;" type="text"/> P M N FECHA <input style="width: 100%;" type="text"/> M D A
--	--

		M	F
1.- SEXO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		SI	NO
2.- ES MAYOR DE 29 AÑOS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.- ES MENOR DE 81 AÑOS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.- EL DIAGNOSTICO ES HERPES ZOSTER PRIMARIO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.- INVOLUCRA 2 DERMATOMAS COMO MAXIMO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.- TIENE UNA EXTENSION ENTRE 50 Y 100% DEL HEMICINTURON	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.- LA ERUPCION INICIO HACE MENOS DE 72 HORAS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.- EL DOLOR INICIO HACE MENOS DE 120 HORAS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.- EN ESTE PRECISO MOMENTO LAS LESIONES CONSISTEN UNICAMENTE DE ERITEMA, MACULAS Y PAPULAS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.- EL PACIENTE MANEJA CIFRAS NORMALES DE GLUCEMIA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.- EL PACIENTE ESTA LIBRE DE INMUNODEPRESION SEVERA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12.- EL PACIENTE ESTA LIBRE DE TERAPIA INMUNOSUPRESORA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.- EL PACIENTE ES HIV-1 NEGATIVO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.- EL PACIENTE HA ESTADO SIN RECIBIR CORTICOSTEROIDES EN LOS ULTIMOS 2 MESES	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.- EL PACIENTE HA ESTADO SIN RECIBIR ANTIVIRALES ORALES TOPICOS EN LAS ULTIMAS 2 SEMANAS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16.- EL PACIENTE HA SIDO INFORMADO ACERCA DEL ESTUDIO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17.- EL PACIENTE ACEPTA FIRMAR LA HOJA DE CONSENTIMIENTO	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CUALQUIER RESPUESTA NEGATIVA A LAS PREGUNTAS DE ESTE CUESTIONARIO DESCARTA AL PACIENTE PARA SER CANDIDATO A PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR: _____
 LUGAR DE LA INVESTIGACION: CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA" S.S.

**ESTUDIO DOBLE CIEGO RIBAVIRINA ORAL Y CREMA AL 7.5%
COMPARATIVO CON PLACEBO, EN EL TRATAMIENTO DEL HERPES
ZOSTER Y EVALUACIÓN DEL EFECTO SOBRE LA INCIDENCIA DE
NEURALGIA POSTHERPETICA.**

1. Yo, _____,
entendiendo que soy voluntario para pre-ingresar a un estudio clínico con un medicamento oral y tópico que se encuentra aprobado para su venta en el mercado mexicano para diversas enfermedades vírales en niños y adultos, entre ellas el tratamiento del Herpes zoster.

El propósito de mi participación en este estudio es obtener información sobre la seguridad y eficacia de este medicamento en el tratamiento del Herpes zoster y evaluar su efecto sobre una complicación frecuente en pacientes de mas de 40 años, llamada neuralgia postherpética.

2. He sido informado de que el Herpes zoster puede ser una enfermedad que tiende a complicarse con una neuralgia postherpética la cual consiste en dolor de larga evolución que puede inclusive ser permanente.
3. Entiendo que no existen medicamentos que hayan demostrado prevenir dicha complicación.
4. Este estudio será llevado a cabo en el Instituto: _____.
5. He sido informado que no todos los pacientes que sean admitidos al estudio recibirán el mismo medicamento, ya que algunos recibirán Placebo.
6. El tratamiento será administrado en forma de cápsulas y recibiré una cápsula tres veces al día, por 8 días. Así mismo recibiré crema que aplicaré tres veces al día en la región afectada durante 8 días. Posteriormente habrá un periodo de seguimiento de 12 semanas.
7. Durante mi participación en el estudio se me realizará una historia clínica y un estudio físico completo. Se me sacará sangre para análisis de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea y pruebas vírales) al inicio del estudio.
8. He sido informado de que los riesgos de una venipunción simple incluye: comúnmente, la presencia de molestia y/o hematoma en el sitio de la punción; y con menos frecuencia, la formación de un pequeño coágulo o inflamación de la vena y del tejido circundante, y sangrado del sitio de la punción.
9. Solo utilizaré el medicamento prescrito por mi médico y/o el investigador clínico. Un registro cuidadoso del uso deberá se llevado.

10. Entiendo que si la Ribavirina oral es efectiva, me puedo beneficiar directamente de dicho tratamiento. También entiendo que un posible beneficio derivado será también en beneficio de la humanidad en general, en el caso en que la Ribavirina pruebe ser de valor en el tratamiento del Herpes zoster y la prevención de la neuralgia postherpética como complicación.
11. Cualquier información nueva que esté disponible sobre este medicamento y que pueda alterar mi deseo de participar en el estudio clínico, ésta me será dada rápidamente.
12. Entiendo que los expedientes médicos usados para documentar mi tratamiento serán mantenidos en confidencialidad, pero que la información necesaria para el análisis estadístico en la interpretación del estudio clínico en todos los pacientes que estén involucrados podrá ser revisada por las autoridades regulatorias. Entiendo que estas autoridades pueden inspeccionar estos expedientes pero la personalidad no será descubierta a las autoridades, excepto en circunstancias extraordinarias, y que seré informado si se dan estas circunstancias.
13. Entiendo que puedo hacer cualquier pregunta a mis médicos y a sus representantes acerca de mi participación en el programa.
14. Entiendo que puedo abandonar el estudio clínico en cualquier momento sin perjuicio de otras actividades de tratamiento en la institución en la cual se está llevando el estudio clínico o por mi médico.
15. También entiendo que el estudio clínico puede ser suspendido en cualquier momento y que si esto sucede esta suspensión es en interés de mi bienestar, o en el interés del bienestar del estudio clínico como un todo.
16. Entiendo que mi participación inicial y continua en el estudio clínico es voluntaria, y que mi rechazo a participar no involucrará una pena o pérdida de beneficios a los cuales yo tengo derecho.

Investigador: _____

Firma del paciente: _____

Testigo: _____

Fecha: _____

HISTORIA CLINICA			
INICIALES DEL PACIENTE	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	P	M	N
FECHA DE INCLUSION	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	M	D	A
	NUMERO DE EXPEDIENTE		<input type="text"/>
	EXPEDIENTE INSTITUCIONAL		<input type="text"/>
	CLAVE DEL ESTUDIO		ICN-RHZ-9401
SEXO	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
	M	D	
EDAD	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
ESCOLARIDAD	<input type="text"/>		
INTERROGATORIO	<input type="button" value="DIRECTO"/>	<input type="button" value="INDIRECTO"/>	
ANTECEDENTES HEREDO FAMILIARES Y NO PATOLOGICOS DE IMPORTANCIA			
ANTECEDENTES PATOLOGICOS DE IMPORTANCIA (Dermatosis anteriores y otros padecimientos ligados):			
PADECIMIENTO ACTUAL (Fecha y modo e inicio, evolución, síntomas subjetivos, tratamiento empleado, preguntas especiales según sea el caso):			
TOPOGRAFIA (Localizada, diseminada o generalizada; Segmento afectado; predominancias en: segmentos, regiones, caras, simetría; localizaciones especiales):			
MORFOLOGIA (Aspectos mono o polimorfo: enumeración de los elementos.- número, tamaño, forma, modo de agrupación, color bordes, aspecto, etc.; huellas de síntomas subjetivos y evolución aparente):			
RESTO DE LA PIEL Y ANEXOS (Pelo, cejas, pestañas, uñas, mucosas, ganglios):			
NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR: _____			
LUGAR DE LA INVESTIGACION: CENTRO DERMA TOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA" S.S.			

INICIALES DEL PACIENTE

P	M	N

NUMERO DE EXPEDIENTE

--

FECHA DE INCLUSION

M	D	A

EXPEDIENTE INSTITUCIONAL

--

CLAVE DEL ESTUDIO

ICN-RHZ-9401

QUIMICA SANGUINEA

FECHA DE LA MUESTRA	D M A		
	VAL. NORM.		
GLUCOSA			
ÁCIDO ÚRICO			
UREA			
ALT			
AST			
BILIRRUBINA TOTAL			

BIOMETRIA HEMATICA

FECHA DE LA MUESTRA	D M A		
	VAL. NORM.		
HEMOGLOBINA			
HEMATOCRITO			
ERITROCITOS			
PLAQUETAS			
LEUCOCITOS			
LINFOCITOS %			
MONOCITOS %			
EOSINOFILOS %			
SEGMENTOS %			
BANDAS %			
RETICULOCITOS %			

ELISA ANTICUERPOS HIV -1	
POSITIVO (+)	NEGATIVO (-)

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR: _____

LUGAR DE LA INVESTIGACION: CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA" S.S.

PERIODO AGUDO

VISITA DIA 8

INICIALES DEL PACIENTE | |
P M N

NUMERO DE EXPEDIENTE

FECHA DE INCLUSION | |
M D A

EXPEDIENTE INSTITUCIONAL

CLAVE DEL ESTUDIO ICN-RHZ-9401

EVOLUCION: _____

LA APARICION DE NUEVAS LESIONES CORRESPONDE A LOS DIAS: _____

		NO		SI					
LESIONES PRESENTES		<input type="text"/>		<input type="text"/>					
NUEVAS LESIONES		<input type="text"/>		<input type="text"/>	NUM. <input type="text"/>				
ERITEMA	<input type="text"/>	PAPULAS	<input type="text"/>	VESICULAS	<input type="text"/>	PUSTULAS	<input type="text"/>	COSTRAS	<input type="text"/>

HA MOSTRADO:

		NO		SI	
EXTENSION		<input type="text"/>		<input type="text"/>	
EN EL MISMI D ERATOMA		<input type="text"/>		OTROS DERATOMAS	<input type="text"/>

DOLOR:

AUSENTE	<input type="text"/>	PRESENTE	<input type="text"/>
---------	----------------------	----------	----------------------

		NO		SI	
HA REQUERIDO ANALGESICO		<input type="text"/>		<input type="text"/>	
CUMPLIO CON EL TRATAMIENTO ANTIVIRAL		<input type="text"/>		<input type="text"/>	

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR: _____

LUGAR DE LA INVESTIGACION: CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA" S.S.

PERIODO AGUDO

VISITA DIA 16

INICIALES DEL PACIENTE | |

P M N

NUMERO DE EXPEDIENTE

FECHA DE INCLUSION | |

M D A

EXPEDIENTE INSTITUCIONAL

CLAVE DEL ESTUDIO ICN-RHZ-9401

EVOLUCION: _____

LA APARICION DE NUEVAS LESIONES CORRESPONDE A LOS DIAS: _____

		NO		SI	
LESIONES PRESENTES		<input type="text"/>		<input type="text"/>	
NUEVAS LESIONES		<input type="text"/>		<input type="text"/>	NUM. <input type="text"/>
ERITEMA	<input type="text"/>	PAPULAS	<input type="text"/>	VESICULAS	<input type="text"/>
				PUSTULAS	<input type="text"/>
					COSTRAS <input type="text"/>

HA MOSTRADO:

		NO		SI	
EXTENSION		<input type="text"/>		<input type="text"/>	
EN EL MISMO D ERATOMA		<input type="text"/>		OTROS DERATOMAS	<input type="text"/>

DOLOR:

AUSENTE PRESENTE

		NO		SI
HA REQUERIDO ANALGESICO		<input type="text"/>		<input type="text"/>

CUMPLIO CON EL TRATAMIENTO ANTIVIRAL		<input type="text"/>		<input type="text"/>
--------------------------------------	--	----------------------	--	----------------------

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR: _____

LUGAR DE LA INVESTIGACION: CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA" S.S.

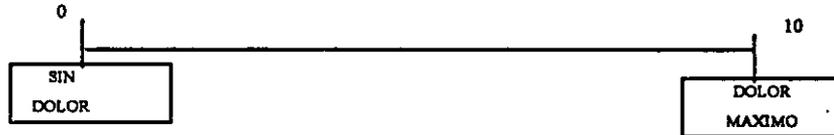
INTENSIDAD DE DOLOR

INICIALES DEL PACIENTE

CLAVE DEL ESTUDIO

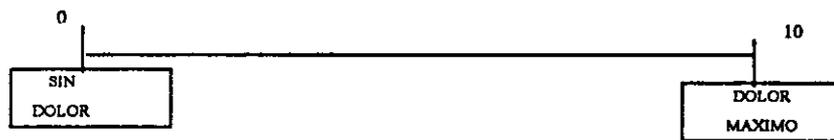
PRE-TRATAMIENTO

INTENSIDAD DE DOLOR

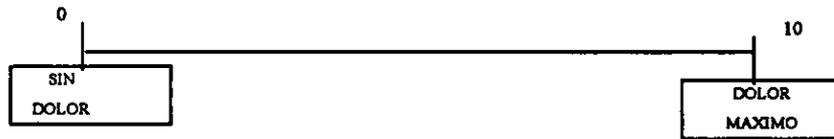


INTENSIDAD DEL DOLOR

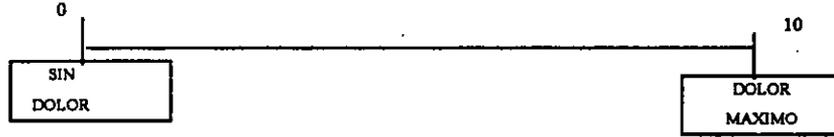
DIA 2



DIA 3



DIA 4



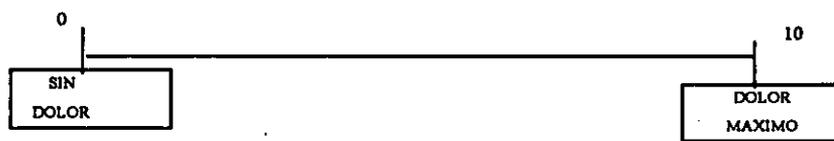
DIA 5



DIA 6



DIA 7



DIA 8

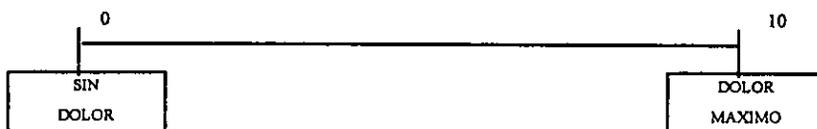


INTENSIDAD DEL DOLOR

DIA 9



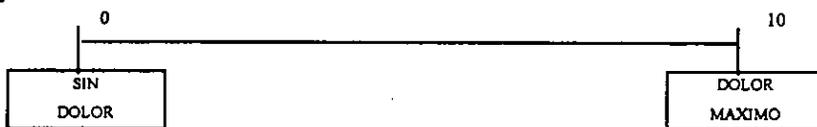
DIA 10



DIA 11



DIA 12



DIA 13



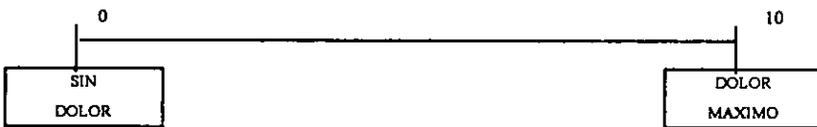
DIA 14



DIA 15



DIA 16



PERIODO POSTHERPETICO

VISITA 4 (Semana 1)

INICIALES DEL PACIENTE
P M N

NUMERO DE EXPEDIENTE

FECHA DE INCLUSION
M D A

EXPEDIENTE INSTITUCIONAL

CLAVE DEL ESTUDIO ICN-RHZ-9401

EVOLUCION:

	NO	SI	
RECUPERACION DERMICA "AD INTEGRUM"	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
LESIONES PRESENTES	<input type="text"/>	<input type="text"/>	NUM
NUEVAS LESIONES	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
ERITEMA	<input type="text"/>	PAPULAS	<input type="text"/>
VESICULAS	<input type="text"/>	PUSTULAS	<input type="text"/>
		COSTRAS	<input type="text"/>

A LO LARGO DE ESTA ÚLTIMA SEMANA, EL PACIENTE:

	NO	SI
¿HA SENTIDO DOLOR?	<input type="text"/>	<input type="text"/>
¿HA REQUERIDO ANALGESICO?	<input type="text"/>	<input type="text"/>
¿NO HA NOTADO MEJORIA EN COMPARACION A LA SEMANA ANTERIOR?	<input type="text"/>	<input type="text"/>

EN CASO DE PRESENTAR DOLOR:

	NO	SI
1.- EL DOLOR SE PRESENTA CUANDO PIENSA EN EL	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2.- ES APENAS PERCEPTIBLE O SE OLVIDA DEL DOLOR CON LAS ACTIVIDADES	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3.- OCASIONALMENTE ES EVIDENTE Y LE PERMITE REALIZAR SUS ACTIVIDADES	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4.- REALIZA SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS PERO LE IMPIDE CONCENTRARSE	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5.- EL DOLOR LE IMPIDE REALIZAR SUS LABORES HABITUALES	<input type="text"/>	<input type="text"/>
6.- DOLOR INCAPACITANTE, LE IMPIDE LEVANTARSE.	<input type="text"/>	<input type="text"/>

1-4	TABLETAS/DIA	<input type="text"/>
5-8	TABLETAS/DIA	<input type="text"/>
9-MAS	TABLETAS/DIA	<input type="text"/>
ANALGESICO:		<input type="text"/>
		<input type="text"/>
		<input type="text"/>

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR: _____

LUGAR DE LA INVESTIGACION: CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA" S.S.

PERIODO POSTHERPETICO

VISITA 5 (Semana 2)

INICIALES DEL PACIENTE | |
P M N

NUMERO DE EXPEDIENTE

FECHA DE INCLUSION | |
M D A

EXPEDIENTE INSTITUCIONAL

CLAVE DEL ESTUDIO

EVOLUCION:

		NO	SI						
RECUPERACION DERMICA "AD INTEGRUM"	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>						
LESIONES PRESENTES	<input type="text"/>	<input type="text"/>		NUM. <input type="text"/>					
NUEVAS LESIONES	<input type="text"/>	<input type="text"/>							
ERITEMA	<input type="text"/>	PAPULAS	<input type="text"/>	VESICULAS	<input type="text"/>	PUSTULAS	<input type="text"/>	COSTRAS	<input type="text"/>

A LO LARGO DE ESTA ÚLTIMA SEMANA, EL PACIENTE:

	NO	SI
¿HA SENTIDO DOLOR?	<input type="text"/>	<input type="text"/>
¿HA REQUERIDO ANALGESICO?	<input type="text"/>	<input type="text"/>
¿NO HA NOTADO MEJORIA EN COMPARACION A LA SEMANA ANTERIOR?	<input type="text"/>	<input type="text"/>

EN CASO DE PRESENTAR DOLOR:

	NO	SI
1.- EL DOLOR SE PRESENTA CUANDO PIENSA EN EL	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2.- ES APENAS PERCEPTIBLE O SE OLVIDA DEL DOLOR CON LAS ACTIVIDADES	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3.- OCASIONALMENTE ES EVIDENTE Y LE PERMITE REALIZAR SUS ACTIVIDADES	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4.- REALIZA SUS ACTIVIDADES COIDIANAS PERO LE IMPIDE CONCENTRARSE	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5.- EL DOLOR LE IMPIDE REALIZAR SUS LABORES HABITUALES	<input type="text"/>	<input type="text"/>
6.- DOLOR INCAPACITANTE, LE IMPIDE LEVANTARSE.	<input type="text"/>	<input type="text"/>

1-4	TABLETAS/DIA	<input type="text"/>
5-8	TABLETAS/DIA	<input type="text"/>
9-MAS	TABLETAS/DIA	<input type="text"/>
ANALGESICO:		<input type="text"/>
		<input type="text"/>
		<input type="text"/>

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR: _____

LUGAR DE LA INVESTIGACION: CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA" S.S.

PERIODO POSTHERPETICO

VISITA 6 (Semana 4)

INICIALES DEL PACIENTE |
P M N

NUMERO DE EXPEDIENTE

FECHA DE INCLUSION |
M D A

EXPEDIENTE INSTITUCIONAL

CLAVE DEL ESTUDIO ICN-RHZ-9401

EVOLUCION:

	NO	SI	
RECUPERACION DERMICA "AD INTEGRUM"	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
LESIONES PRESENTES	<input type="text"/>	<input type="text"/>	NUM.
NUEVAS LESIONES	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
ERITEMA	<input type="text"/>	PAPULAS	<input type="text"/>
VESICULAS	<input type="text"/>	PUSTULAS	<input type="text"/>
COSTRAS	<input type="text"/>		<input type="text"/>

A LO LARGO DE ESTA ÚLTIMA SEMANA, EL PACIENTE:

	NO	SI
¿HA SENTIDO DOLOR?	<input type="text"/>	<input type="text"/>
¿HA REQUERIDO ANALGESICO?	<input type="text"/>	<input type="text"/>
¿NO HA NOTADO MEJORIA EN COMPARACION A LA SEMANA ANTERIOR?	<input type="text"/>	<input type="text"/>

EN CASO DE PRESENTAR DOLOR:

	NO	SI
1.- EL DOLOR SE PRESENTA CUANDO PIENSA EN EL	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2.- ES APENAS PERCEPTIBLE O SE OLVIDA DEL DOLOR CON LAS ACTIVIDADES	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3.- OCASIONALMENTE ES EVIDENTE Y LE PERMITE REALIZAR SUS ACTIVIDADES	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4.- REALIZA SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS PERO LE IMPIDE CONCENTRARSE	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5.- EL DOLOR LE IMPIDE REALIZAR SUS LABORES HABITUALES	<input type="text"/>	<input type="text"/>
6.- DOLOR INCAPACITANTE, LE IMPIDE LEVANTARSE.	<input type="text"/>	<input type="text"/>

1-4	TABLETAS/DIA	<input type="text"/>
5-8	TABLETAS/DIA	<input type="text"/>
9-MAS	TABLETAS/DIA	<input type="text"/>
ANALGESICO:		

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR: _____

LUGAR DE LA INVESTIGACION: CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA" S.S.

PERIODO POSTHERPETICO

VISITA 7 (Semana 6)

INICIALES DEL PACIENTE | |
P M N

NUMERO DE EXPEDIENTE

FECHA DE INCLUSION | |
M D A

EXPEDIENTE INSTITUCIONAL

CLAVE DEL ESTUDIO ICN-RHZ-9401

EVOLUCION:

	NO	SI	
RECUPERACION DERMICA "AD INTEGRUM"	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
LESIONES PRESENTES	<input type="text"/>	<input type="text"/>	NUM.
NUEVAS LESIONES	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
ERITEMA	<input type="text"/>	PAPULAS	<input type="text"/>
VESICULAS	<input type="text"/>	PUSTULAS	<input type="text"/>
		COSTRAS	<input type="text"/>

A LO LARGO DE ESTA ÚLTIMA SEMANA, EL PACIENTE:

	NO	SI
¿HA SENTIDO DOLOR?	<input type="text"/>	<input type="text"/>
¿HA REQUERIDO ANALGESICO?	<input type="text"/>	<input type="text"/>
¿NO HA NOTADO MEJORIA EN COMPARACION A LA SEMANA ANTERIOR?	<input type="text"/>	<input type="text"/>

EN CASO DE PRESENTAR DOLOR:

	NO	SI
1.- EL DOLOR SE PRESENTA CUANDO PIENSA EN EL	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2.- ES APENAS PERCEPTIBLE O SE OLVIDA DEL DOLOR CON LAS ACTIVIDADES	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3.- OCASIONALMENTE ES EVIDENTE Y LE PERMITE REALIZAR SUS ACTIVIDADES	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4.- REALIZA SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS PERO LE IMPIDE CONCENTRARSE	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5.- EL DOLOR LE IMPIDE REALIZAR SUS LABORES HABITUALES	<input type="text"/>	<input type="text"/>
6.- DOLOR INCAPACITANTE, LE IMPIDE LEVANTARSE.	<input type="text"/>	<input type="text"/>

1-4	TABLETAS/DIA	<input type="text"/>
5-8	TABLETAS/DIA	<input type="text"/>
9-MAS	TABLETAS/DIA	<input type="text"/>
ANALGESICO:		

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR: _____

LUGAR DE LA INVESTIGACION: CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA" S.S.

PERIODO POSTHERPETICO

VISITA 8 (Semana 9)

INICIALES DEL PACIENTE |
P M N

NUMERO DE EXPEDIENTE

FECHA DE INCLUSION |
M D A

EXPEDIENTE INSTITUCIONAL

CLAVE DEL ESTUDIO ICN-RHZ-9401

EVOLUCION:

	NO	SI	
RECUPERACION DERMICA "AD INTEGRUM "	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
LESIONES PRESENTES	<input type="text"/>	<input type="text"/>	NUM.
NUEVAS LESIONES	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
ERITEMA	<input type="text"/>	PAPULAS	<input type="text"/>
VESICULAS	<input type="text"/>	PUSTULAS	<input type="text"/>
		COSTRAS	<input type="text"/>

A LO LARGO DE ESTA ÚLTIMA SEMANA, EL PACIENTE:

	NO	SI
¿HA SENTIDO DOLOR?	<input type="text"/>	<input type="text"/>
¿HA REQUERIDO ANALGESICO?	<input type="text"/>	<input type="text"/>
¿NO HA NOTADO MEJORIA EN COMPARACION A LA SEMANA ANTERIOR?	<input type="text"/>	<input type="text"/>

EN CASO DE PRESENTAR DOLOR:

	NO	SI
1.- EL DOLOR SE PRESENTA CUANDO PIENSA EN EL	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2.- ES APENAS PERCEPTIBLE O SE OLVIDA DEL DOLOR CON LAS ACTIVIDADES	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3.- OCASIONALMENTE ES EVIDENTE Y LE PERMITE REALIZAR SUS ACTIVIDADES	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4.- REALIZA SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS PERO LE IMPIDE CONCENTRARSE	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5.- EL DOLOR LE IMPIDE REALIZAR SUS LABORES HABITUALES	<input type="text"/>	<input type="text"/>
6.- DOLOR INCAPACITANTE, LE IMPIDE LEVANTARSE.	<input type="text"/>	<input type="text"/>

1-4	TABLETAS/DIA	<input type="text"/>
5-8	TABLETAS/DIA	<input type="text"/>
9-MAS	TABLETAS/DIA	<input type="text"/>
ANALGESICO:		<input type="text"/>
		<input type="text"/>
		<input type="text"/>

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR: _____

LUGAR DE LA INVESTIGACION: CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA" S.S.

PERIODO POSTHERPETICO

VISITA 9 (Semana 12)

INICIALES DEL PACIENTE | |
P M N

NUMERO DE EXPEDIENTE

FECHA DE INCLUSION | |
M D A

EXPEDIENTE INSTITUCIONAL

CLAVE DEL ESTUDIO ICN-RHZ-9401

EVOLUCION:

	NO	SI	
RECUPERACION DERMICA "AD INTEGRUM"	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
LESIONES PRESENTES	<input type="text"/>	<input type="text"/>	NUM.
NUEVAS LESIONES	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
ERITEMA	<input type="text"/>	PAPULAS	<input type="text"/>
VESICULAS	<input type="text"/>	PUSTULAS	<input type="text"/>
COSTRAS	<input type="text"/>		

A LO LARGO DE ESTA ÚLTIMA SEMANA, EL PACIENTE:

	NO	SI
¿HA SENTIDO DOLOR?	<input type="text"/>	<input type="text"/>
¿HA REQUERIDO ANALGESICO?	<input type="text"/>	<input type="text"/>
¿NO HA NOTADO MEJORIA EN COMPARACION A LA SEMANA ANTERIOR?	<input type="text"/>	<input type="text"/>

EN CASO DE PRESENTAR DOLOR:

	NO	SI
1.- EL DOLOR SE PRESENTA CUANDO PIENSA EN EL	<input type="text"/>	<input type="text"/>
2.- ES APENAS PERCEPTIBLE O SE OLVIDA DEL DOLOR CON LAS ACTIVIDADES	<input type="text"/>	<input type="text"/>
3.- OCASIONALMENTE ES EVIDENTE Y LE PERMITE REALIZAR SUS ACTIVIDADES	<input type="text"/>	<input type="text"/>
4.- REALIZA SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS PERO LE IMPIDE CONCENTRARSE	<input type="text"/>	<input type="text"/>
5.- EL DOLOR LE IMPIDE REALIZAR SUS LABORES HABITUALES	<input type="text"/>	<input type="text"/>
6.- DOLOR INCAPACITANTE, LE IMPIDE LEVANTARSE.	<input type="text"/>	<input type="text"/>

1-4	TABLETAS/DIA	<input type="text"/>
5-8	TABLETAS/DIA	<input type="text"/>
9-MAS	TABLETAS/DIA	<input type="text"/>
ANALGESICO:		<input type="text"/>
		<input type="text"/>
		<input type="text"/>

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR: _____

LUGAR DE LA INVESTIGACION: CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA" S.S.

RUPTURA DE CODIGO

INICIALES DEL PACIENTE

P	M	N

EXPED. INSTITUCIONAL

--

FECHA DE INGRESO

D	M	A

CLAVE DEL ESTUDIO

ICN -RHZ - 9401

EXPEDIENTE NÚMERO

--	--

FECHA DE RUPTURA DL CODIGO

--	--	--

FECHA DE LA ULTIMA TOMA DEL MEDICAMENTO

--	--	--

PONGA EL NUMERO QUE CORRESPONDA EN EL CUADRO

CAUSA DE LA RUPTURA DEL CODIGO

--

FIN DEL ESTUDIO

--

REACCION ADVERSA

--

PEGUE AQUI LA ETIQUETA
DEL CODIGO CONTENIDA
EN EL SOBRE

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR: _____

LUGAR DE LA INVESTIGACION: CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA" S.S.

MEDICAMENTOS CONCOMITANTES

INSTITUTO DE PACIENTE	<input type="text"/>			EXPED. INSTITUCIONAL	<input type="text"/>
SEMANA DE TRATAMIENTO	<input type="text"/>				
EXPEDIENTE NÚMERO	<input type="text"/>			CLAVE DEL EST.	ICN-RHZ - 9401

NOMBRE DEL MEDICAMENTO _____		ADMINISTRACIÓN CRÓNICA?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
INDICACIÓN _____		CAMBIO DE DÓISIS?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
DOSIS <input type="text"/> / mg	FRECUENCIA	<input type="text"/> HORAS	DURACIÓN	<input type="text"/> DÍAS
FECHA DE INICIO	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
FECHA DE SUSPENSIÓN	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
	M D A			

NOMBRE DEL MEDICAMENTO _____		ADMINISTRACIÓN CRÓNICA?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
INDICACIÓN _____		CAMBIO DE DÓISIS?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
DOSIS <input type="text"/> / mg	FRECUENCIA	<input type="text"/> HORAS	DURACIÓN	<input type="text"/> DÍAS
FECHA DE INICIO	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
FECHA DE SUSPENSIÓN	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
	M D A			

NOMBRE DEL MEDICAMENTO _____		ADMINISTRACIÓN CRÓNICA?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
INDICACIÓN _____		CAMBIO DE DÓISIS?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
DOSIS <input type="text"/> / mg	FRECUENCIA	<input type="text"/> HORAS	DURACIÓN	<input type="text"/> DÍAS
FECHA DE INICIO	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
FECHA DE SUSPENSIÓN	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
	M D A			

NOMBRE DEL MEDICAMENTO _____		ADMINISTRACIÓN CRÓNICA?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
INDICACIÓN _____		CAMBIO DE DÓISIS?	<input type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
DOSIS <input type="text"/> / mg	FRECUENCIA	<input type="text"/> HORAS	DURACIÓN	<input type="text"/> DÍAS
FECHA DE INICIO	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
FECHA DE SUSPENSIÓN	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
	M D A			

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR: _____

LUGAR DE LA INVESTIGACION: CENTRO DERMATOLÓGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA" S.S.

PERIODO POSTHERPETICO

INICIALES DEL PACIENTE	I I	NUMERO DE EXPEDIENTE	
FECHA DE INCLUSION	P M N	EXPEDIENTE INSTITUCIONAL	
	I I	CLAVE DEL ESTUDIO	ICN-RHZ-9401

FECHA		HOJA DE SEGUIMIENTO (AUTOEVALUACION)															
		PROCURE LLENAR EL CUESTIONARIO A LA MISMA HORA TODOS LOS DIAS															
		DIA	DIA	DIA	DIA	DIA	DIA	DIA	DIA	DIA	DIA	DIA	DIA	DIA	DIA	DIA	DIA
		SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO
TENGO LA PIEL MAS ROJA?																	
TENGO LA PIEL MENOS ROJA?																	
SE HA EXTENDIDO LA ERUPCION?																	
TENGO NUEVAS AMPOLLAS?																	
TENGO LAS COSTRAS?																	
SIENTO DOLOR SIN TOCARMET?																	
SIENTO DOLOR AL TOCARMET?																	
TOME ANALGESICO?																	
OLVIDE TOMAR LAS CAPSULAS?																	
OLVIDE APLICAR LA CREMA																	
ME SIENTO MEJOR																	
FIRMAS DEL INVESTIGADOR																	

NOTA: ESTA HOJA DEBE PRESENTARSE AL MEDICO TRATANTE EN CADA CONSULTA PARA SU EVALUACION Y DEBERA FIRMAR EN CADA VISITA

LUGAR DE LA INVESTIGACION: CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA", S.S.

PERIODO POSTHERPETICO

INICIALES DEL PACIENTE

P M N

FECHA DE INCLUSION

M D A

NUMERO DE EXPEDIENTE

EXPEDIENTE INSTITUCIONAL

ICN-RHZ-9401

CLAVE DEL ESTUDIO

SEMANA 1

AUTOEVALUACION

PROCURE LLENAR EL CUESTIONARIO A LA MISMA HORA TODOS LOS DIAS

	FECHA		DIA 17		DIA 18		DIA 19		DIA 20		DIA 21		DIA 22		DIA 23		DIA 24		
	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	NO	
TENGO AMPOLLAS?																			
TENGO COSTRAS?																			
LA PIEL ESTA ROJA?																			
1. SIENTO DOLOR SOLO CUANDO PIENSO EN EL																			
2. APENAS PERCIBO DOLOR, LO OLVIDO AL ESTAR ACTIVO																			
3. OCASIONALMENTE ME DUELE PERO PUEDO HACER MIS ACTIVIDADES																			
4. EL DOLOR IMPIDE CONCENTRARME EN MIS ACTIVIDADES																			
5. EL DOLOR ME IMPIDE REALIZAR MIS LABORES HABITUALES																			
6. EL DOLOR ME INCAPACITA, ME OBLIGA A PERMANECER EN CAMA																			
HA REQUERIDO ANALGESICO?																			
CUANTAS TABLETAS TOMO EN ESTE DIA?																			
FIRMAS DEL INVESTIGADOR																			

NOTA: ESTA HOJA DEBE PRESENTARSE AL MEDICO TRATANTE EN CADA CONSULTA PARA SU EVALUACION Y DEBERA FIRMAR EN CADA VISITA

LUGAR DE LA INVESTIGACION: CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA, S.S.

LOCALIZACION DE LAS LESIONES

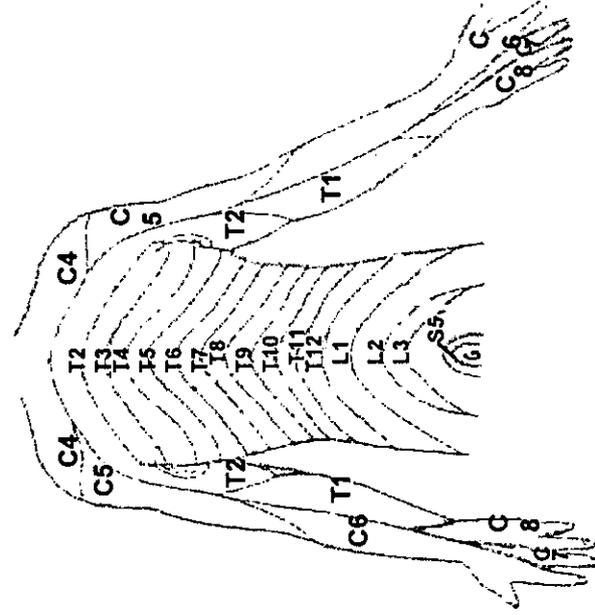
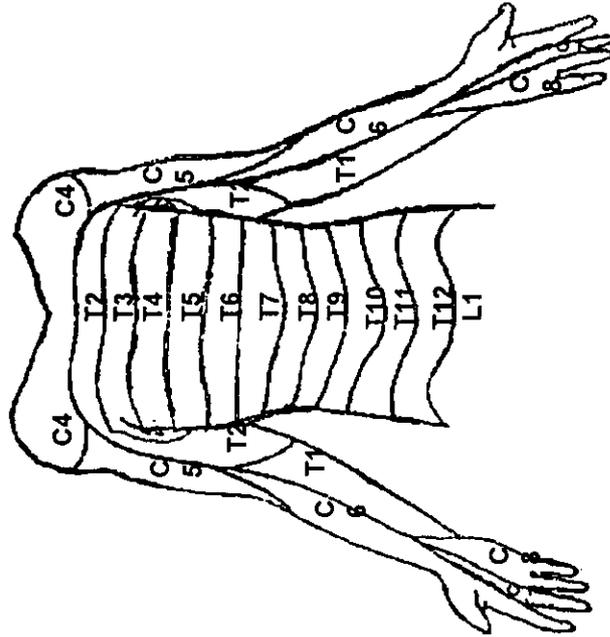
INICIALES DEL PACIENTE:

NUMERO DE EXPEDIENTE

EXPEDIENTE INSTITUCIONAL

FECHA DE INCLUSION

CLAVE DEL ESTUDIO ICN: RHZ-9401



Torácico : T1 T2 a T4 T5 a T7 T8 a T10 T11 a T12 Inespecifica

NOMBRE Y FIRMA DEL INVESTIGADOR: _____

LUGAR DE LA INVESTIGACION _____

CENTRO DERMATOLÓGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA" S.S.

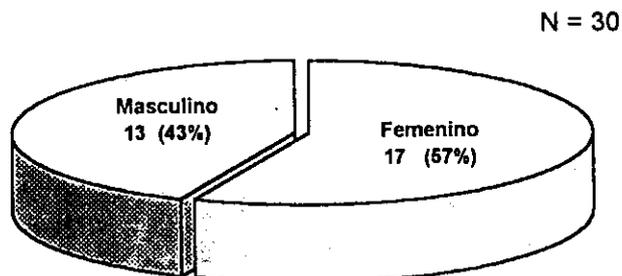
Sexo

Tabla 1 Distribución por sexo con diagnóstico de Herpes Zoster

Sexo	No. de Casos	Porcentaje
Femenino	17	56.7
Masculino	13	43.3
Total	30	100

Fuente: Consulta Externa del CDP

De estos 30 pacientes, 17 fueron de sexo femenino correspondiendo al 56.7% y 13 pacientes fueron masculinos haciendo EL 43.3% (gráfica 2).



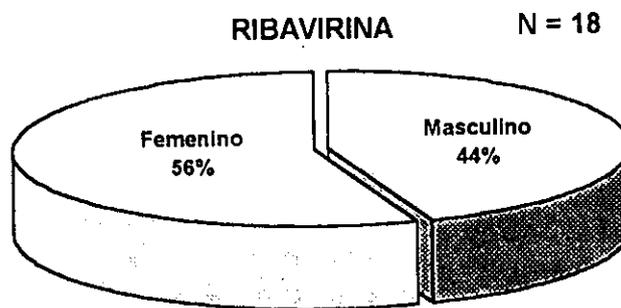
Gráfica 2 Distribución por sexo con diagnóstico de Herpes Zoster

Del grupo que utilizó medicamento las mujeres ocuparon el 56% y los hombres el 44%. En el grupo placebo las mujeres ocuparon el 58% y los hombres el 42%.

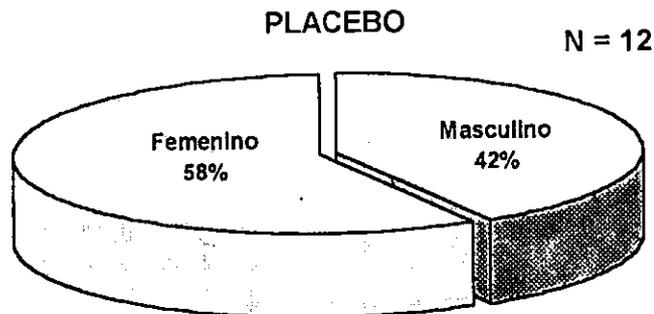
Tabla 2 Distribución por sexo medicamento y placebo

Sexo	Medicamento	%	Placebo	%	No. de pacientes	%
Masculino	8	44	5	42	13	43
Femenino	10	56	7	58	17	57
Total	18	100	12	100	30	100

Fuente: Consulta Externa del CDP



Gráfica 3



Gráfica 4

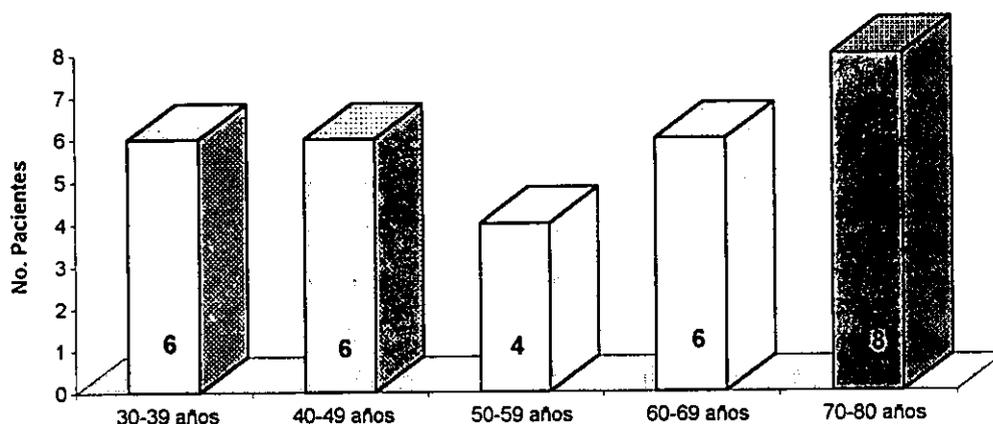
Respecto a la ocupación, no fue considerado un parámetro importante

Edad

Tabla 3 Distribución por grupos de edad

Grupos de edad en años	30-39	40-49	50-59	60-69	70-80	total
No. de pacientes	6	6	4	6	8	30

Fuente: Consulta Externa del CDP



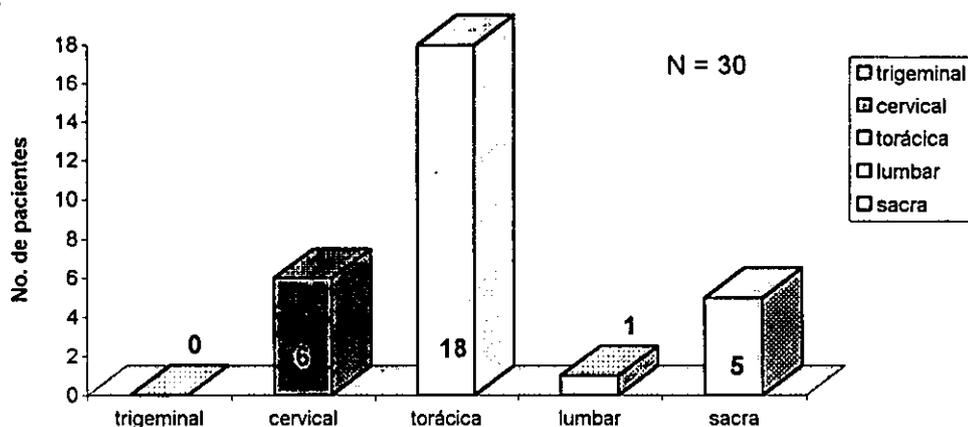
Gráfica 5

El Grupo de edad a considerar fue de 30 a 80 años divididos en cinco grupos. Los grupos se dividieron de la siguiente manera: de 30 a 39 años, seis pacientes; de 40 a 49 años seis; de 50 a 59 años cuatro pacientes; de 60 a 69 años seis pacientes y de 70 a 80 años ocho pacientes.

Topografía

Respecto a la distribución topográfica, se dividió en cuatro grupos; 1.-Cervical ; 2.- torácica; 3.-Lumbar y 4.-Sacra. De estas la que predominó fue la torácica con 18 pacientes , le siguió la cervical con seis pacientes, después la sacra con cinco y finalmente con un paciente con topografía lumbar

Topografía	trigeminal	cervical	torácica	lumbar	sacra
No. de casos	0	6	18	1	5



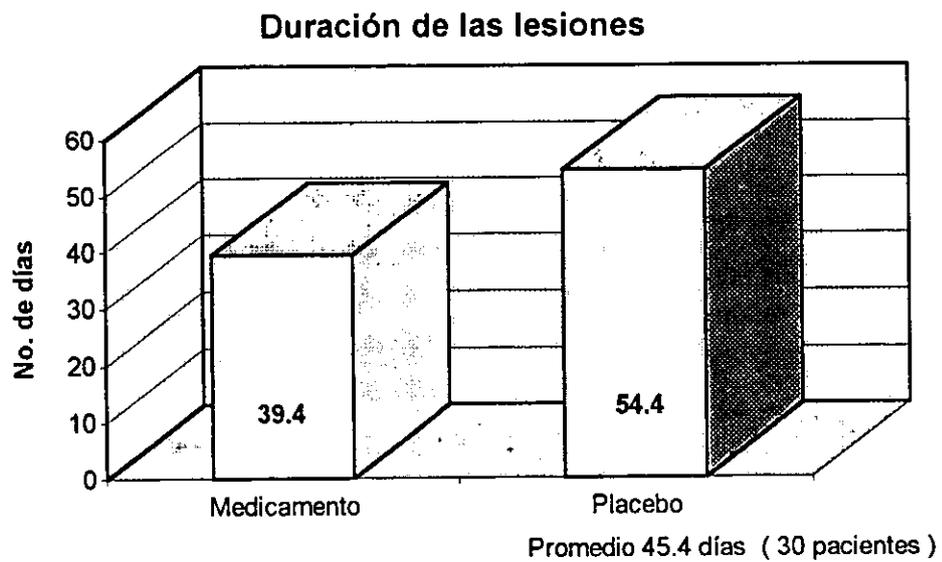
Gráfica 6

El diagnóstico fue 100% clínico.

Duración de las lesiones

Duración de lesiones	promedio días	Medicamento	Placebo
No . de casos	45.4	39.4	54.4

Fuente: Consulta externa del CDP



Gráfica 7

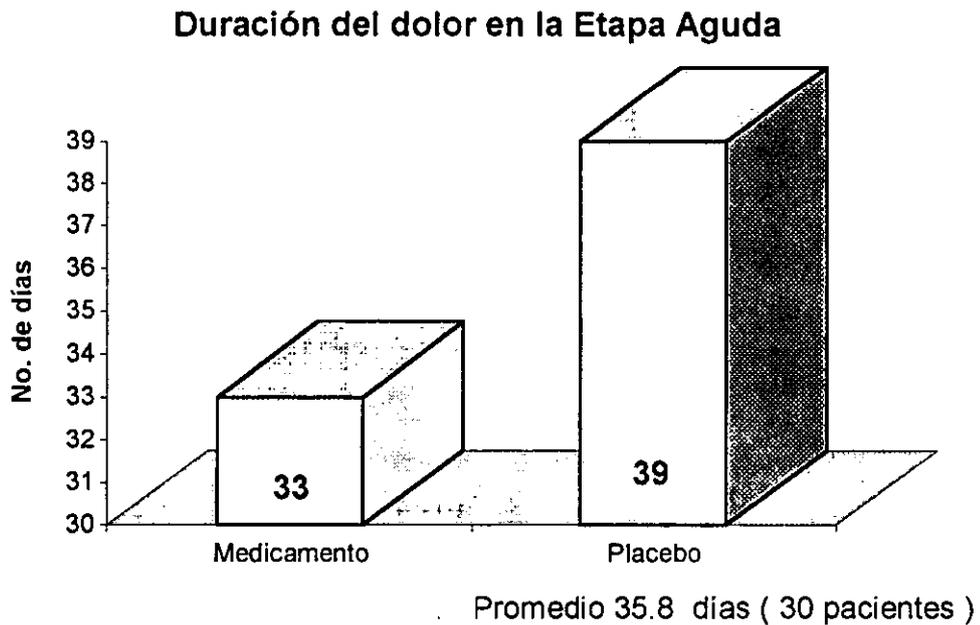
La duración de las lesiones fue en promedio de 45.4%. El grupo medicamento fue de 39.4% y el grupo placebo 54.4%.

Duración del dolor etapa aguda

Duración del dolor	Medicamento	Placebo	promedio días
No de casos	33	39	35.8

Fuente: Consulta Externa del CDP

La duración del dolor en la etapa aguda fue en promedio de 35. días. En el grupo medicamento la duración fue de 33 días a diferencia del grupo placebo que fue de 39 días.

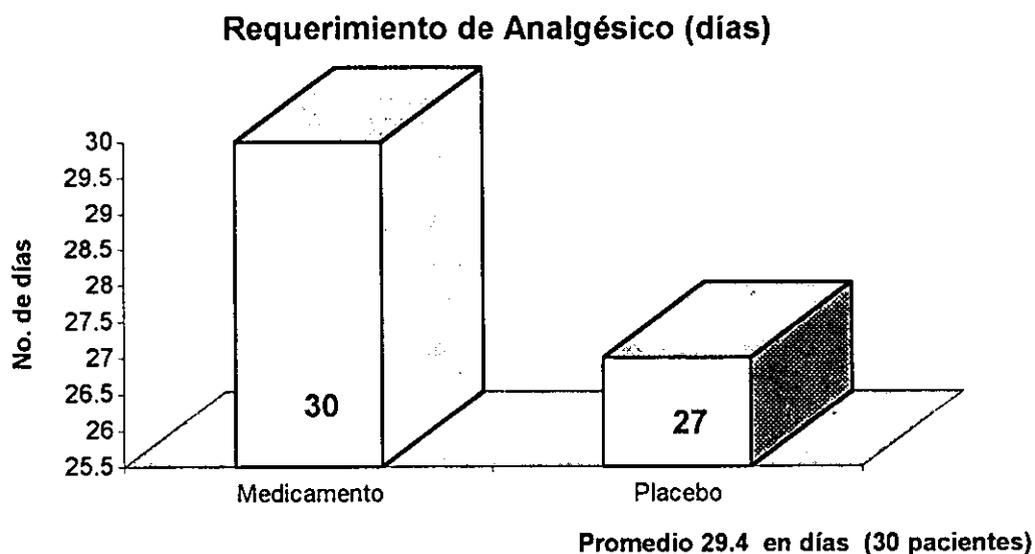


Gráfica 8

Analgésico en etapa aguda

Requerimiento de analgésico en días.	promedio	Medicamento	Placebo
No. de casos	29.4	30	27

Fuente: Consulta Externa del CDP



Gráfica 9

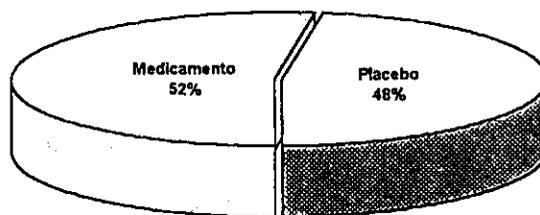
El requerimiento de analgésico en el total de los pacientes fue en promedio de 29.4 días. Del grupo que utilizó medicamento fue de 30 días y del grupo placebo fue de 27 días.

Etapa postherpética

Dolor Etapa Postherpética	Medicamento	%	Placebo	%	
Dolor Semana 1	11	52	10	48	21
Dolor Semana 4 (NPH)	9	69	4	31	13

En la etapa postherpética 21 de estos pacientes presentaron dolor. Del grupo medicamento el total fue del 52% (11 Pac.) y del grupo placebo fue del 48%.(10 Pac.). 13 pacientes continuaron con dolor en la semana 4 de la etapa postherpética lo cuál se le consideró como NPH y de estos el grupo que tomó medicamento fue del 69% con nueve Pacientes y del grupo placebo fue del 31% con cuatro Pacientes

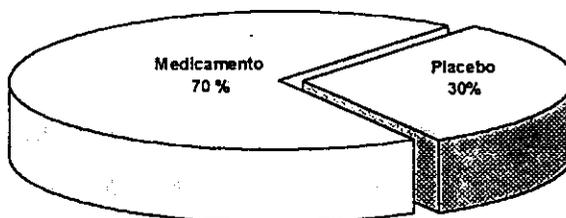
**DOLOR POSTHERPETICO
SEMANA 1**



21 Pacientes

Gráfica 10

**DOLOR POSTHERPETICO
NEURALGIA POSTHERPETICA (NPH)
SEMANA 4**



13 Pacientes

Gráfica 11.

ANÁLISIS SECUENCIAL DE DISTRACTORES Y MODIFICADORES DEL EFECTO

RESULTADOS DEL ANÁLISIS

Análisis secuencial de distractores y modificadores de la asociación DOLOR POSTHERPÉTICO y respuesta al tratamiento --
 RIBAVIRINA vs PLACEBO a la PRIMERA SEMANA .

TRATAMIENTO

	RIBAVIRINA	PLACEBO
DOLOR POSTHERPÉTICO SEM 1.	13	23
SI	10	
NO	1	5
	17	28

RR=0.32 Xmh=0.957 LC 95%: P=0.33

Modificadores del efecto

Variable	RR	Xmh	RR	Xmh	RR n s	Xmh n s	X ² het
Tomó Analgésicos	0.66	0.28	> de 14 Días de tx.	0	0.39	0.74	-----
Sexo	0.33	0.82	Mujeres	0.30	0.35	0.93	0.75
Edad	0.66	0.28	55 a 80 Años	0	0.79	0.21	-----
Duración de Lesiones	0.38	0.75	17 a 30 Días	0.30	0.29	1	0.45
Topografía	0.55	0.41	Torácica	0.08	0.35	0.81	0.48
Lesiones Presentes	2.33	0.52	NO	0.28	0.23	1.15	0.34
Costras	2.33	0.52	NO	0.28	0.23	1.15	0.34

RR = Riesgo Relativo Xmh=Cai de Mantel-Haenszel LC=Límites de confianza X²het=Cai de heterogeneidad

Análisis secuencial de distractores y modificadores de la asociación DOLOR POSTHERPÉTICO y respuesta al tratamiento con RIBAVIRINA vs PLACEBO a la CUARTA SEMANA

TRATAMIENTO

DOLOR POSTHERP. SEM.14		RIBAVIRINA	PLACEBO
SI		11	6
NO		6	5
		17	11
			28

RR=1.52 Xmh=0.52 LC 95%: P=0.59%

Modificadores del efecto

Variable	RR	Xmh	RR	Xmh	RR n s	Xmh n s	X ² het
Tomó Analgésico							
< De 14 Días de Tx.	0.50	0.54	> De 14 Días de Tx.	1.40	2.32	0.98	0.19
Sexo							
FEASC	0.20	1.24	FEM	2.24	1.39	0.51	0.001
30 a 50 Años	2.40	0.63	55 a 80 Años	0.75	2.58	0.98	-----
Edad							
8 a 16 Días	2	0.71	17 a 30 Días	0.30	1.40	0.38	0.50
Duración de lesiones							
Cervical,lumbar y sacra	1	0	torácica	0.85	1.69	0.63	-----
Topografía							
Lesiones Presentes	1	0	NO	0.72	1.63	0.59	-----
Costras	1	0	NO	0.72	1.63	0.59	-----

RR =Riesgo Relativo heterogeneidad Xmh=Cai de Mantel-Haenszel LC=Límites de Confianza X²het=Cai de

Análisis secuencial de distractores y modificadores de la asociación DOLOR POSTHERPETICO y respuesta al tratamiento con ANALGÉSICO a la CUARTA SEMANA

TRATAMIENTO

DOLOR POSTHERP. SEM. 4	Tomó analgésico menos de 14 Días		Tomó analgésico más de 14 Días	
	SI	NO	SI	NO
	5	8	12	17
	3	11		
	13	15	28	

RR=1.52 Xmh=0.52 LC 95%: P=0.59%

Modificadores del Efecto

Variable	RR	Xmh	RR	Xmh	RR n s	Xmh n s	X ² het
Tratamiento recibido	0.62	2.34	PLACERO	0.21	0.15	-2.29	----
Sexo	0.20	1.24	FEM	1.76	0.58	2.53	-----
Edad	1.33	0.20	55 a 80 Años	2.18	0.35	1.24	0.44
Duración de Lesiones	0.34	1.09	17 a 30 Días	1.12	0.24	1.68	-----
Topografía.	0.33	2.39	torácica	0.13	0.22	-2.04	0.34
Lesiones presentes	1.14	1.35	SI	1.16	1.17	2.02	-0.34
Costras	0.14	1.35	NO	1.16	0.17	-2.02	-----

RR = Riesgo Relativo Xmh=Cai de Mantel-Haenszel LC=Límites de Confianza X²het=Cai de heterogeneidad

EFFECTO DE LA RIBAVIRINA EN LA PRIMERA Y CUARTA SEMANA DE ETAPA POSTHERPÉTICA COMPARADA CON EL PLACEBO.

Tabla 1

Se evaluó la efectividad de las dos sustancias utilizadas en el manejo del dolor en la Etapa Postherpética, en la primera semana. En este período se estudiaron un total de 23 pacientes con dolor, 13 pacientes del grupo Ribavirina y 10 pacientes con Placebo.

Mientras que de los cinco restantes que no tuvieron dolor, fueron cuatro del grupo Ribavirina y uno del grupo Placebo.

En esta relación se encontró que un paciente que recibió la ribavirina, tuvo 32% del riesgo de tener dolor comparado con un paciente que recibió placebo, se calculó una X de Maentel-Hanszel de 0.95, una p de 0.33 y se estimaron los límites de confianza con 95% encontrando que el riesgo encontrado no puede ser menor de 30% ni mayor a 3.35 veces. (RR=0.32, Xmh=0.95, p=0.59, LC 95% 0.31-7.36).

Esta relación encontrada no se explicó por las siguientes variables incluidas en el análisis secuencial: El haber tomado analgésico en cualquier periodo de evolución del estudio, sexo y edad de los pacientes, duración y topografía de las lesiones, así como presencia o ausencia de las lesiones.

Tabla 2

En la cuarta semana se evaluó también la respuesta del paciente ante el dolor recibiendo ribavirina comparada contra placebo. En esta relación se encontró que del total de pacientes que inicialmente habían tomado el medicamento (17), 11 presentaban dolor y cinco no. Mientras que del total del grupo placebo (11) seis presentaban dolor en esta cuarta semana y cinco no lo tenían.

El análisis mostró que un paciente que recibió ribavirina y que fue evaluado en la cuarta semana del periodo posherpético, tuvo 52% mas riesgo de tener dolor comparado con un paciente que tomó el placebo, se calculó una Xmh de 0.52, una p de 0.59 y los limites de confianza estimados con 95% fueron que este riesgo encontrado no puede ser menor a 31% ni mayor a 7.36 veces el riesgo. (RR 1.52, Xmh=0.52, p=0.59, LC95% 0.31-7.36).

Esta relación encontrada no se explicó por las siguientes variables incluidas en el análisis secuencial: El haber tomado analgésico en cualquier periodo de evolución del estudio, sexo y edad de los pacientes, duración y topografía de las lesiones, así como presencia o ausencia de las lesiones.

EFFECTO DE TOMAR ANALGÉSICO POR DOS SEMANAS O MAS TIEMPO Y SU EVALUACIÓN EN LA CUARTA SEMANA DE ETAPA POSTHERPÉTICA.

Tabla 3

En la cuarta semana se evaluó la respuesta de los pacientes con dolor (NPH) y la ingesta de analgésicos por un periodo de dos o mas semanas. En esta relación se encontró que un paciente que tomó analgésicos por dos semanas tuvo 15% del riesgo de tener dolor comparado con un paciente que tomo analgésicos por más de este tiempo, se obtuvo una prueba de Xmh de 2.20, una prueba de p de 0.02 y los limites de confianza con 95% mostraron que el riesgo obtenido no es menor al 2% ni mayor al 81%.

Esta relación encontrada no se explicó por las siguientes variables incluidas en el análisis secuencial: El haber tomado ribavirina o placebo en cualquier periodo de evolución del estudio, sexo y edad de los pacientes, duración y topografía de las lesiones, así como presencia o ausencia de las lesiones.

De acuerdo a estos resultados se realizó análisis secuencial de distractores y modificadores del efecto encontrándose que la tabla que estudia la cuarta semana en relación a

medicamento contra analgésico muestra que el tomar analgésico en la etapa postherpética es de mayor utilidad que el haber tomado medicamento.

CONCLUSIONES

1. -La incidencia de casos de herpes zoster vistos del total de la consulta externa del CDP. fue del 0.8% lo cuál es concordante con lo descrito en la literatura que es de 1% aproximadamente.
2. -El grupo ribavirina oral y tópica mostró una tendencia superior a placebo en la etapa aguda del herpes zoster.
3. -El estudio no tiene significancia estadística por lo cuál los resultados sobre si modifica la incidencia de Neuralgia postherpética en pacientes con riesgo no fue posible saberlo.
4. -Es necesario ampliar la muestra.

medicamento contra analgésico muestra que el tomar analgésico en la etapa postherpética es de mayor utilidad que el haber tomado medicamento.

CONCLUSIONES

1. -La incidencia de casos de herpes zoster vistos del total de la consulta externa del CDP. fue del 0.8% lo cuál es concordante con lo descrito en la literatura que es de 1% aproximadamente.
2. -El grupo ribavirina oral y tópica mostró una tendencia superior a placebo en la etapa aguda del herpes zoster.
3. -El estudio no tiene significancia estadística por lo cuál los resultados sobre si modifica la incidencia de Neuralgia postherpética en pacientes con riesgo no fue posible saberlo.
4. -Es necesario ampliar la muestra.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oxman MN. Varicela and Herpes Zoster. In FitzPatrick Dermatology in General Medicine. Mac Graw Hill, New York 1987 ; 2314-2339
2. Jawetz E, Melnick J, Adelberg E. Microbiologia Medica. Familia de los herpes virus. Manual Moderno 1985; 484-490
3. Ostrone J, Incharpe G. Varicella-Zoster virus infections. Biology, natural history, treatment and prevention. Ann Intern Med 1988; 221-237
4. Weller T, Witton H. The etiologic agents of varicella and herpes zoster; serologic studies with the viruses as propagated in vitro. J Exp Med 1958; 2; 869
5. Burgoon C. The natural history of herpes zoster. JAMA 1957; 2: 265
6. Eaglstein WH. The effects of corticosteroid therapy on the skin eruption and pain of herpes zoster. JAMA 1970; 211: 1681
7. Aspiroz C, Saenz SM. Herpes virus 8 y sarcoma de Kaposi. Piel 1997; 12: 174-177
8. Navas A. Anticuerpos fijadores de complemento contra el virus varicela zoster. Tesis QFB UNAM 1976
9. Gordon J. Chickenpox , an epidemiological review . Am J Med Sci 1962; 4: 244-362
10. Osler W. The principles and practice of medicine. New York Appleton 1892; 65: 16
11. Steiner . Zur inokulation der Varicellen. Wien Med Woch-Enschr 1875; 2: 306
12. Tyzzer E. The histology of the skin lesions in varicella. Philipp J Sci 1906; 1: 349
13. Lipschutz B. Untersuchungen uber die atilogic der Krank-heiten der Herpesgruppe. Arch Derm Syph 1921: 9: 428
14. Bruusgard E. The mutual relation between zoster and varicella. Br J Dermatol Syph 1932; 2: 44
15. Eisenberg E. Intraoral insolated herpes zoster. Oral Surg 1978; 214: 15
16. Weller T, Stoddard M. Intranuclear inclusion bodies in cultures in human tissue inoculated with varicella vesicle fluid. J Inmunol 1952;5: 68
17. Weller T. Varicella and Herpes Zoster. In Engl Med 1983;5: 1362-1368

18. Weller T et al. The etiologic agents of varicella and herpes zoster; isolation, propagation and cultural characteristics in vitro. *J Exp Med* 1958 :843
19. Luby J. Varicella Zoster Virus. *J Invest Dermatol* 1973; 61: 212-222
20. Head H, Campbell A. The Pathology of herpes zoster and its bearing on sensory localization. *Brain* 1900; 2: 353
21. Hope-Simpson R. The nature of Herpes zoster , a long term study a new hipotesis. *Proc R Soc Med* 1965; 58; 9
22. Melbye M, Goedert J, Grossman R. Risk of AIDS after herpes zoster. *Lancet* 1987; 1: 728-730
23. Brunell P, Kotchmal G. Zoster in infancy:failure to mantain virus latency following intrauterine infection. *J Pediatric* 1981; 98: 71
24. Rogers R, Tindall J. Herpes Zoter in children. *Arch Dermatol* 1972; 204
25. Carmichael JK. Treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Am Fam Physician* 1991; 44: 203-210
26. De Moragas J, Kierland R. The outcome of patients with herpes zoster. *Arch Dermatol* 1957: 5: 193
27. Winkelmann R, Perry H. Herpes zoster in children. *JAMA* 1959; 3: 112
28. Larrat M. Herpes simplex and varicella-zoster virus. *J Pediatric Dermatol* 1984; 3: 343-362
29. Stern E. The mechanics of herpes zoster and its relation to chicken -pox. *Br J Dermatol Syph* 1937; 1: 243
30. Easton H. Zoster sine herpete causing trigeminal neuralgia. *Lancet* 1970; 8:1065
31. Adour K. Current concepts in neurology: diagnosis and management of facial paralisis. *N Engl J Med* 1982: 7: 348
32. Denny-Brown D. Pathologic features of herpes zoster: a note on "geniculate herpes. *Arch Neurol Psychiatr* 1944; 4: 216
33. Nagington J, Rook. Infecciones por virus y microorganismos relacionados. *Tratado de Dermatologia de Rook*. Barcelona Doyme 1988: 2: 750-755
34. Clark J Herpes zoster of right glosopharyngeal nerve. *Lancet* 1979; 2: 38

35. Cobo M. Reduction of the ocular complications of herpes zoster ophthalmicus by oral acyclovir. *Am J Med* 1988; 85: 90-93
36. Cobo M. Reduction of the ocular complications of herpes zoster ophtalmicus complications of acute herpes zoster. *Res Clin Forums* 1887; 9: 47-53
37. Izum A, Edwards J. Herpes zoster and neurogenic bladder dysfunction. *JAMA* 1973; 1748
38. Kalman C, Laskin O. Herpes zoster and zosteriform herpes simplex virus infections in immunocompetent adults. *Am J Med* 1986; 775-778
39. Merselis J. Disseminated herpes zoster paresis a disease profile. *Neurology* 1972; 12: 459
40. Prigent F. Large necrotic ulcerations caused by varicella-zoster virus in immunocompromised patients. *Ann Dermatol Venerol* 1985; 11: 265-272
41. Alessi E. Unusual varicella-zoster infections in AIDS. *Arch Dermatol* 1988; 124: 1011-1013
42. Geijo P, Santiago M, Ruiz D. Disseminated herpes zoster with pneumonitis in an HIV-positive patient. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 206-208
43. Cohen PR. Disseminated herpes zoster in patients with HIV. *Am J Med* 1988; 84: 1076-1080
44. Rose F. Zoster encephalomyelitis. *Arch Neurol* 1964; 10: 155
45. Mc Cormick W. Varicella-zoster encephalomyelitis. *Arch Neurol* 1969; 16: 559
46. Horton B. Multifocal varicella-zoster virus leukoencephalitis temporally remote from herpes zoster. *Ann neurol* 1981; 9: 251-257
47. Locksley R, Flournoy N, Sullivan K. Infection with varicella zoster virus after marrow transplantation. *J Infect Dis* 1985; 152: 1172-1181
48. Dolin R. Herpes zoster-varicella infections in immunosuppressed patients. *Ann Intern Med* 1978; 23: 375
49. Gulick MR, Chiozzi HM, Crumpacker Sc. Enfermedad por virus varicela zoster en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Arch Dermatol* 1990; 126: 1086-1088

50. Greven CM, Ford J. Progressive outer retinal necrosis secondary to varicella zoster virus in acquired immune deficiency syndrome. *Retina* 1995; 15: 14-20
51. Pinnolis MK, Foxworthy D. Treatment of progressive outer retinal necrosis with sorivudine. *Am J Ophthalmol* 1995; 119: 516-517
52. Shepp D, Danliker P. Current therapy of varicella-zoster infection in immunocompromised patients: a comparison of aciclovir with vidaravine. *Am J Med* 1988; 85: 96-98
53. Fernandez-Diaz M, Herranz P, De lucas R. Atypical herpes zoster in a patient with AIDS. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 1995; 5: 62-66
54. Malin JP. A retrospective and an observational study with acyclovir. *J Med Virol* 1993; 1: 102-105
55. Watson P, Evans R. Postherpetic neuralgia. *Arch Neurol* 1986; 836-840
56. Sauer GC. Herpes zoster. Treatment of post-herpetic neuralgia with cortisone, corticotropin and placebos. *Arch Dermatol* 1955; 71: 488
57. Montero M, Vidal L. Neuralgia Postherpética . *Piel* 1990; 5: 365-367
58. Rowbotham M. Treatment of Postherpetic Neuralgia. *Sem Dermatol* 1992; 11: 218-225
59. Pearce J. Postherpetic Neuralgia. *Br Med J* 1973; 10: 679
60. Womack L, Liesegang T. Complications of herpes zoster ophtalmicus. *Arch Ophtalmol* 1987; 42
61. Zaia J , et al. Evaluation of varicella zoster immune globulin protection o immunosupressed children after exposure to varicella. *J Infect Dis* 1983; 1992
62. Friedman S, Fox B. Granuloma annulare arising in herpes zoster scar. *J Am Acad Dermatol* 1986; 764-770
63. Packer H, Field J. Granuloma annulare in herpes zoster scars. *Cutis* 1984; 177-179
64. Bisaccia E, Sacarborough D. Cutaneous sarcoid granuloma formation in herpes zoster scar. *J Am Acad Dermatol* 1983; 788-789
65. Niedt W, Prioleau P. Kaposi's sarcoma occurring in a dermatome previously involved y herpes zoster. *J Am Acad Dermatol* 1988; 448-451
66. Hudson C, Hanno R. Cutaneous angiosarcoma of healed herpes zoster. *Int J Dermatol* 1984; 404-407

67. Rowbotham M, Fields H. Post-herpetic neuralgia: the relation of pain complaint, sensory disturbance, and skin temperature. *Pain* 1989; 39 : 129-144
68. Wildenhoff K, Essman V, Ipsen J. Treatment of trigeminal and thoracic zoster with idoxuridine. *Scand J Infec Dis* 1981; 13: 257-262
69. Salomon A, Rasmussen J. A comparison of the Tzanck smear and viral isolation in varicella and herpes zoster. *Arch Dermatol* 1986; 282-285
70. Nahass G, Goldstein B, Zhu. Comparison of tzanck smear, viral culture, and DNA diagnostic methods in detection of herpes simplex and varicella-zoster infection. *JAMA* 1992; 268: 2541-2544
71. De Graciansky P. Atlas Dermatologie. Librarie Mloine. Vol IX
72. Hadida E. Neuro-ectodermoses Zona. *Ecycl Med Chirg. Traité "Dermatologie"* 1203; 1-10
73. Lever WF, Shaumburg-Lever G. *Histología de la Piel. Intermédica; Séptima Edición* 1991
74. Rinder T, Murry G. Ecrine duct involvement by herpes zoster. *Arch Dermatol* 1984; 261-262
75. Salomon A, Galveston M. New diagnostic test for herpes simplex and varicella zoster infections. *J Am Acad Dermatol* 1988; 218-221
76. Brunell P. Varicella zoster immunoglobulins during varicella, latency, and zoster. *J Infect Dis* 1975; 49
77. Arvin A, Koropchak C. Immunoglobulins M and G to varicella-zoster virus measured by solid-phase radioimmunoassay: antibody responses to varicella and herpes zoster infections. *J Clin Microbiol* 1980; 367
78. Wittek A. Serum immunoglobulin A antibody to varicella-zoster virus in subjects with primary varicella and herpes simplex viruses. *J Med Virol* 1984; 1:1
79. Baiget M, Puig Ll. Reacción en cadena de polimerasa: aplicaciones diagnósticas en dermatología. *Piel* 1991; 6: 132-131
80. Cao M, Xiao X, Egbert B. Rapid detection of cutaneous herpes simplex virus infection with the polymerase chain reaction. *J Invest Dermatol* 1989; 82: 391-392

81. Penneys N, Goldstein B, Nahass G. Herpes simplex virus DNA in occult lesions: demonstration by the polymerase chain reaction. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 689-691
82. Rogers B, Josephson S, Mak S. Polymerase chain reaction amplification of herpes simplex virus DNA from clinical specimen. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 464-469
83. Kido S, Ozaki T, Asada H. Detection of varicella zoster virus DNA in clinical samples from patients with VZV by the polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 76-79
84. Dlugosch D. Diagnosis of acute and latent varicella-zoster virus infections using the polymerase chain reaction. *J Med Virol* 1991; 35: 136-141
85. Koropchak C, Graham G, Palmer J. Investigation of varicella-zoster virus infection by polymerase chain reaction in the immunocompetent host with acute varicella. *J Infect Dis* 1991; 163: 1016-1022
86. Loeser J. Herpes Zoster and Postherpetic neuralgia. *Pain* 1986; 25: 149-164
87. Huff J, Bean B, Balfour J. Therapy of herpes zoster with oral acyclovir. *Am J med* 1988; 85: 84-89
88. Meyers J. Treatment of varicella-zoster virus in immunocompromised patients. *Res Clin Forums* 1987; 9: 65-74
89. Wood M, Johnson R. A randomized trial of aciclovir for 7 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. *N Engl Med* 1994; 330: 896-900
90. Bowsher D. Acute herpes zoster and postherpetic neuralgia: effects of acyclovir and outcome of treatment with amitriptyline. *Br Gen Pract* 1992; 42: 244-246
91. Brunell P. Zoster in children. *An J Dis Child* 1968; 432:23
92. Perren T, Powles R, Easton D. Prevention of herpes zoster in patients by long term oral acyclovir after allogeneic bone marrow transplantation. *Am J Med* 1988; 85: 99-101
93. Nyerges G. Treatment of chickenpox in immunocompromised children. *Am J Med* 1988; 85: 94-95
94. Balfour H, Bean B, Laskin J. Aciclovir halts progression of herpes zoster in immunocompromised patients. *New Eng J Med* 1983; 308: 1448-1453

95. Whitley JR. Therapeutic approaches to varicella-zoster virus infections. *J Infect Dis* 1992; 166: 51-57
96. Bowsher D. Postherpetic neuralgia in older patients. Incidence and optimal treatment. *Drugs-Aging* 1994; 5: 411-418
97. Pue M, Benet Z. Pharmacokinetics of famciclovir in man. *Antiviral Chemotherapy* 1993; 4: 47-55
98. Shepp D, Dandliker P, Meyers J. Treatment of varicella zoster virus infection in severely immunocompromised patients: a randomized comparison of acyclovir and vidarabine. *N Engl J Med* 1986; 314: 208-212
99. Witkowski J, Robins R. 1,2,4 -triazole nucleosides: Synthesis and broad spectrum antiviral activity. Presented at the 163 meeting of the American Chemical Society, Boston, Massachusetts. 1972
100. Sidwell R, Robins R. Broad spectrum antiviral activity of Ribavirin; 1-Beta-D-ribofuranosyl 1, 2, 4-Triazole-3-carboxamide. *Science* 1977; 705-706
101. Huffman J, Robins R. In vitro effect of ribavirin on DNA and RNA viruses. *Antimicrob Chemother* 1973; 3: 235-241
102. Sidwell, Huffman J, Robins R. Effect of ribavirin on herpes and vaccinia keratitis and encephalitis and laboratory animals. *Antimicrob Chemother* 1973; 3: 242-246
103. Khare G, Sidwell R, Robins R. Suppression by Ribavirin of influenza virus-induced in mice. *Antimicrob Chemother* 1973; 3: 517-522
104. Sidwell R, Huffman J, Robins R. In vitro and in vivo effect of Ribavirin on types 1 and 3 parainfluenza virus infections. *Chemother* 1975; 21 :205-220
105. Smith R. Mechanisms of action Ribavirin. Academic Press New York 1980
106. Jolley W. Minimal effects of Ribavirin on the immune system. Academic Press New York 1980
107. Goswami B. The broad spectrum antiviral agent Ribavirin inhibits capping of mRNA. *Biochem Bio Res Commun* 1979; 89: 830
108. Catlin D. Distribution and pharmacokinetic studies in rats, baboons and man. Academic Press New York 1980; 83-98

109. Cohen A. A single dose tolerance trial of Ribavirin in healthy adult male volunteers. Pennin Test Corp
110. Canonico P. Mechanisms of action of Ribavirin, a drug of military importance. 19 Ann Congress on Antimicrob Ag Chemother 1979; 97
111. Lorenzo R, Falotico C, De Oliveira C. Ensaio clinico preliminar na terapeutica do herpes zoster com una nova droga antiviral. Rev Bras Med 1976; 33: 7-10
112. Connor J. Ribavirin preliminary clinical trial summary. Univ Calif Sn Diego 1980; 722-723
113. Macotela E, Ruiz C. Ribavirina en el tratamiento del herpes zoster. Inv Med Inter 1981; 2314-2339
114. Valles Y, Garibay M. Tratamiento del herpes zoster con ribavirina. Estudio doble ciego comparado con placebo. Inv Med Inter 1988; 15-22
115. Flores R y cols. Tratamiento del Herpes zoster con ribavirina. Infec 1992; 2: 73-79
116. Wildenhoff K, Ipsen J, Essman V. Treatment of herpes with idoxuridine ointment, including a multivariate analysis symptoms and signs. Scand J inc Dis 1979; 11: 1-9
117. Ortiz Y, Giner M. Herpes zoster. Tratamiento con emetina. Rev Mex Dermatol 1973; 12: 203-225
118. Hsu Yu Pu. Treatment of herpes zoster with Vitamin B12. Chinese Med J 1959; 78: 297
119. Epstein E, Allington V. The treatment of Herpes zoster. Arch Dermatol 1957; 76: 408-414
120. Watson P. Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. Neurol 1982; 32: 671-673
121. Browsher D. Acute herpes zoster, postherpetic neuralgia; effects of acyclovir and outcome of treatment with amitriptyline. Br J gen Pract 1992; 42: 244-246
122. Herxheimer A. Acute herpes zoster, postherpetic neuralgia, acyclovir and amitriptyline. Br J Gen Pract 1992; 42: 398
123. Max MB. Treatment of postherpetic neuralgia: antidepressants. Ann Neurol 1994; 35: 50-53

124. Watson CP, Chipman M. Amitriptyline versus maprotiline in postherpetic neuralgia: a randomized, double blind, crossover trial. *Pain* 1992; 48: 29-36
125. Sulzberger MB. Effects of ACTH and cortisone on certain diseases and physiological functions of the skin. *J Invest Dermatol* 1951; 16: 323
126. Appelman DH. Treatment of herpes zoster with ACTH. *New Eng J Med* 1955; 253: 693
127. Elliot FA. Treatment of herpes zoster with high doses of prednisone. *Lancet* ; II: 610
128. Epstein MD. Treatment of herpes zoster and Postzoster Neuralgia by subcutaneous injection of triamcinolone. *Int J Dermatol* 1981; 20: 65-68
129. Watson C. A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin-Ther* 1993; 15: 510-526
130. Peikert A. Topical 0.025% capsaicin in chronic postherpetic neuralgia: efficacy, predictors of response and long term course. *J Neurol* 1991; 238: 452-456
131. Bernstein J. Topical capsaicin treatment of chronic postherpetic neuralgia. *JAAD* 1989; 21: 265-270
132. Lopez-Bustos, Ramirez T, Santillán- Reyes JM. Efecto antitumoral de la emetina. Su importancia en nuestro medio. *Tribuna Med* 1972; 23: 17-18
133. Panettiere cf. Experience with emetinehydrochloride as an antitumoral agent. *Cancer* 1971;27: 835-841
134. Bastos-Viegas. Zona e Chlorhydrate d'Emetine. *Derm-Syph* 1957; 84: 400-405
135. Campbell E. Therapy of disseminated herpes zoster. *Cutis* 1971; 7: 581-583
136. Rothschild L, Lenfeld j, Jorda V. Emetin in der Behandlung des herpes zoster. Klinisch-experimentelle Studie. *Acta Universitalis. Beiträge Exper Derm* 1962; 30: 11-123
137. Randazzo S, Giardina A. Energica e favorevole azione su di un caso di herpes zoster di dosi massive di griseofulvina. *Min Derm* 1963; 38: 334-337
138. Devulder J, Ghys L, Dhondt W. Neurotic pain in a cancer patient responding to subcutaneously administered lignocaine. *Clin J Pain* 1993; 9: 220-223
139. Riopelle J, Lopez Anaya A, Cork R. Treatment of the cutaneous pain of acute herpes zoster with 9% lidocaine (base) in petrolatum/paraffin ointment. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 757-767