



11212

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

5^{2º}

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.
SERVICIO DE DERMATOLOGIA.

ESTUDIO DOBLE CIEGO COMPARATIVO,
RIBAVIRINA VS. ACICLOVIR EN EL TRATAMIENTO
DEL HERPES ZOSTER Y SUS EFECTOS SOBRE LA
INCIDENCIA DE NEURALGIA POSTHERPETICA

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO



DIRECCION DE ENSEÑANZA

E S I S
PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD DE DERMATOLOGIA
P R E S E N T A
DRA. FLOR MA. CANO ESCOBAR

TUTOR DE TESIS: DRA. GLADYS LEON DORANTES
JEFE DE POSTGRADO DE DERMATOLOGIA

268641

MEXICO, D. F.

JUNIO DE 1998.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

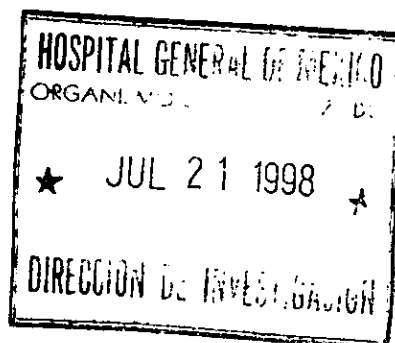
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

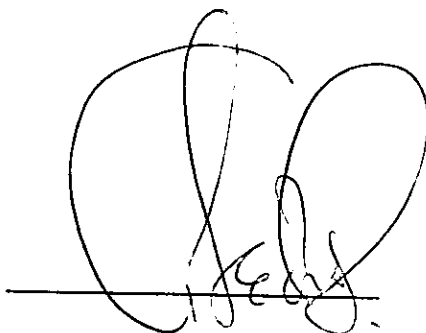
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**Este trabajo de tesis de postgrado en Dermatología fue aprobado
por las comisiones de ética e investigación del hospital.
Registrándose en la Dirección de Investigación del Hospital con la clave:**

DIC / 96 / 109 / 02 / 007

**Fue revisado y aceptado para impresión por la
Dra. Gladys León Dorantes, Jefe del Servicio de Dermatología
del Hospital General de México, O. D. y profesor de curso de
posgrado en Dermatología.**



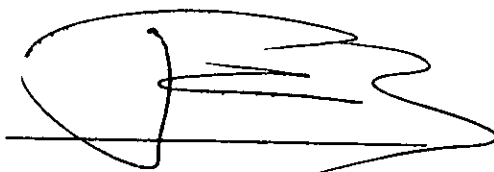
A handwritten signature in black ink, featuring large, fluid loops and a horizontal line at the base.

Dra. Gladys León Dorantes

Tutora de Tesis

Jefe del Servicio de Dermatología del Hospital General de México, O. D.

Jefe del Curso Universitario de Postgrado en Dermatología

A handwritten signature in black ink, characterized by a large, rounded initial 'J' and a long, sweeping horizontal stroke.

Dr. Jorge Peniche Rosado

Profesor Adjunto del Curso Universitario de Postgrado en Dermatología

**"ESTUDIO DOBLE CIEGO COMPARATIVO,
RIBAVIRINA VS. ACICLOVIR
EN EL TRATAMIENTO DEL HERPES ZOSTER
Y SUS EFECTOS SOBRE LA INCIDENCIA DE
NEURALGIA POSTHERPETICA"**

INDICE

| | |
|-------------------------------|----|
| Dedicatorias..... | 1 |
| Agradecimientos | 2 |
| Resumen..... | 3 |
| Parte I | 5 |
| Marco Teórico..... | 5 |
| Introducción..... | 5 |
| Antecedentes..... | 5 |
| Herpes Zoster | 5 |
| Neuralgia Postherpética | 10 |
| Agentes Antivirales | 13 |
| Parte II | 19 |
| Título del estudio | 19 |
| Objetivos | 20 |
| Material y Método..... | 21 |
| Resultados..... | 24 |
| Discusión | 37 |
| Conclusiones..... | 38 |
| Bibliografía | 39 |
| Anexo | 41 |

DEDICATORIAS

A Miguel:

Porque además de ser mi esposo, eres mi amigo: y el amor, el apoyo y la confianza que me brindas me ayuda a seguir adelante en todo momento y a esforzarme para poder hacer juntos un futuro mejor para nosotros y nuestra nueva familia.

A mi bebé:

Porque el amor que siento por tí y la ilusión de que pronto estés con nosotros me mueve a esforzarme cada día más para poder brindarte una vida feliz.

A mis papás:

Porque de ustedes he recibido todo: amor y apoyo incondicional, y el ejemplo de que esforzarse por ser fuerte y mejor cada día es costoso, pero vale la pena. Les agradezco el que siempre han sido amigos incondicionales y el que gracias a ustedes he logrado ser lo que soy como persona, como profesionista, como esposa y ahora como futura mamá.

A Edgar, Hugo y "Chacha":

Porque ustedes son ejemplo de lo que es ser amigo y hermano. Gracias porque siempre me han brindado cariño, apoyo y amistad incondicional en todo momento.

A la Familia Maldonado Avila:

Por el apoyo, cariño, amistad y confianza que siempre me han brindado.

A Laura y Ana María:

Por ser amigas incondicionales, estar conmigo en las buenas y en las malas y por que sin su apoyo y ayuda hay muchas cosas que no hubiera podido lograr.

A Claudia, Araceli, Nancy y Rosa María:

Porque la amistad y la ayuda que ustedes me brindan fueron indispensables para lograr terminar esta etapa tan importante de mi vida. Gracias por todo.

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros:

Dr. Amado Saúl y Dr. Jorge Peniche:

Porque para mí ha sido un honor recibir de ustedes este conocimiento que nos transmiten con tanto cariño, donde nos enseñan entre otras cosas a querer la especialidad y a ejercerla con honestidad.

Dra. Gladys León:

Gracias por el apoyo, ayuda y orientación que he recibido de usted.

Dr. Eugenio Carrasco, Dra Olga Labastida, Dra Martínez y Q.F.B Alejandro Bonifaz:

Porque ustedes además de ser maestros han sido amigos de quienes he recibido siempre apoyo y conocimientos. Ustedes me han enseñado a ejercer con cariño y honradez esta profesión. Gracias.

A los Doctores:

Ivón Arellano, Fernando Blancas, Olga Isunza, Susana Canalizo, Griselda Montes de Oca, Amelia Peniche, Enrique Peyro y J. A. Sanabria:

Porque día a día, durante toda la especialidad, me han brindado siempre enseñanza.

Andrade y Patricia Mercadillo:

Por darme enseñanzas tan didácticas tanto en clase como al microscopio.

RESUMEN

INTRODUCCION.

La neuralgia postherpética, constituye una de las complicaciones más importantes del herpes zoster. La incidencia de esta complicación va aumentando conforme aumenta la edad del paciente, de tal forma que después de los 60 años de edad, puede ocurrir en el 50% de ellos. Por esta razón se han intentado múltiples tratamientos con el fin de prevenir este tipo de complicación. Hasta el momento los agentes antivirales, principalmente el aciclovir, son los que han demostrado mayor efectividad en ese sentido.

Sin embargo, el aciclovir, debe ser administrado a dosis altas y frecuentes; lo que hace que el tratamiento además de ser de costo elevado tenga pobre adherencia. Por tal motivo se han buscado nuevas opciones terapéuticas. La Ribavirina, constituye una de estas opciones, ya que su administración es mas fácil y su costo directo menor.

Si bien existen estudios comparativos entre aciclovir y ribavirina sobre la eficacia en el tratamiento del herpes zoster no se había realizado hasta el presente estudio una comparación en cuanto a la prevención de la neuralgia postherpética.

OBJETIVOS.

Los objetivos fueron:

A. Comparar la eficacia y seguridad de la Ribavirina vs. el Aciclovir orales en el tratamiento del herpes zoster no complicado.

B. Comparar la frecuencia de neuralgia postherpética entre el grupo tratado con Ribavirina y el grupo tratado con Aciclovir.

DISEÑO.

Se realizó un estudio clínico controlado, aleatorizado y doble ciego, bicéntrico (Hospital General de México O. D. y Hospital General Manuel Gea González), presentando aquí resultados obtenidos sólo del grupo asignado al Hospital General de México. O. D.

MATERIAL Y METODO.

Fueron incluidos pacientes de ambos sexos de la consulta externa del Servicio de Dermatología del Hospital General de México, O. D. con un cuadro clínico de Herpes Zoster con aparición de lesiones cutáneas no mayor a las 72 hrs, o aparición de neuralgia no mayor a 5 días. Un grupo recibió Ribavirina tabletas de 400 mg, una cada 8 hrs vía oral durante 6 días y en forma concomitante placebo 10 cápsulas al día, 2 cada 4 hrs, durante 7 días; y otro grupo recibió Aciclovir cápsulas de 400 mg vía oral, tomando 2 cápsulas cada 4 hrs. (10 cápsulas por día) durante 7 días y en forma concomitante placebo 3 tabletas al día, una cada 8hrs, durante 6 días. Tanto las tabletas placebo como las cápsulas placebo fueron idénticas a las tabletas de ribavirina y a las cápsulas de aciclovir, así como el empaque del tratamiento.

En forma concomitante se administró como único analgésico el clonixinato de lisina tabletas de 125 mg, 1 o 2 tabletas cada 6 u 8 hrs, dependiendo de la intensidad del dolor del paciente.

Se consideró un periodo agudo, con visitas al día 1, 8 y 15, tomándose exámenes de laboratorio, antes de iniciar el tratamiento y al término del mismo. Posteriormente se realizaron valoraciones a las semanas 4, 8 y 12.

RESULTADOS.

Se incluyeron 35 pacientes, 19 recibieron ribavirina y 16 aciclovir (el desbalance se debe a que este grupo representa sólo la mitad de la muestra).

Se encontró que la eficacia para la mejoría clínica en ambos grupos fue similar, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ellas. En cuanto a los efectos colaterales y cambios en exámenes de laboratorio, ambos medicamentos demostraron ser seguros para su administración. Finalmente, la presencia de la neuralgia postherpética fue muy similar en ambos grupos, encontrando que el 15.6% (3 pacientes) del grupo de Ribavirina persistieron con neuralgia y que el 25% (4 pacientes) del grupo de Aciclovir continuaron con neuralgia después de 12 semanas de seguimiento.

CONCLUSIONES.

La Ribavirina administrada a dosis de 400 mg 3 veces al día, tiene la misma efectividad, tanto para la mejoría clínica, como para la mejoría de la neuralgia postherpética que el Aciclovir administrado a dosis de 800mg 5 veces al día; y ambos medicamentos son seguros para su administración.

PARTE I

ANTECEDENTES

HERPES ZOSTER

INTRODUCCION.

El Herpes zoster, es una entidad clínica causada por el Virus Varicela Zoster, el cual produce además la varicela; esta enfermedad se presenta con una incidencia muy alta que va de 2 a 3 casos por 1000 habitantes en personas menores de 50 años hasta llegar a 10 por 1000 habitantes en personas de 80 años y más; esta enfermedad presenta un cuadro clínico muy característico, afectando un dermatoma, presenta, sobre una base eritematosa la formación de vesículas agrupadas en racimos acompañado de dolor muy intenso llamada neuralgia herpética aguda. Posterior al cuadro agudo, una de las complicaciones más importantes es la Neuralgia postherpética (dolor persistente por más de 3 meses), ya que esta se presenta en el 2% de los pacientes que tienen herpes zoster, aumentando su incidencia con el aumento en la edad del paciente.

Dada entonces la importancia tanto del Herpes Zoster como el de la Neuralgia Postherpética, han sido utilizados tratamientos con agentes antivirales con el fin del combatir tanto el Herpes Zoster como para prevenir la Neuralgia Postherpética.

Hasta el momento el antiviral que se utiliza con mayor frecuencia para esto es el Aciclovir, sin embargo, con este estudio se propone el uso de otro antiviral, del cual se espera una eficacia clínica similar pero con una dosificación y precio más accesible a la población general de nuestro país.

DEFINICION.

El herpes zoster es una entidad clínica causada por el Virus Varicela Zoster (VZV), el cual produce también la varicela. Se caracteriza por dolor radicular unilateral y una erupción vesicular limitada al dermatoma inervado por un ganglio sensorial espinal o craneal único y es producto de una infección endógena que ha persistido latente después de un episodio previo de varicela (1).

SINONIMOS.

El Herpes Zoster en diferentes lenguas, ha recibido distintos nombres como son *varicela* (en Francés), *viruela* (en Español) y *windpocken* (en Alemán); y el término de zoster, ha recibido otros nombres como son, *zona*, *zone* y *gurtel rose* (2).

HISTORIA.

El Herpes Zoster fue reconocido como una entidad clínica distinta desde épocas antiguas, aunque en ocasiones fue confundido con herpes simple o con otras erupciones cutáneas (1).

Su naturaleza infecciosa fue demostrada por Steiner en 1875. La relación entre Herpes Zoster y varicela fue notado por Bokay en 1888, quien observó que niños susceptibles adquirían varicela después del contacto con pacientes que padecían herpes zoster; esta relación fue sustentada por Lipschutz quien observó que las lesiones cutáneas del herpes zoster eran histológicamente idénticas a las de la varicela descritas por Tyzzer en 1906 (células gigantes multinucleadas y cuerpos intracelulares de inclusión) (1).

Kundratitz en 1922 y Brusgaard en 1925 demostraron que ambas enfermedades eran producidas por el mismo agente etiológico (1).

Weller y col. observaron que los virus recobrados de pacientes con varicela y herpes zoster eran idénticos desde el punto de vista físico, biológico e inmunológico (1).

Las implicaciones neurológicas de la distribución segmentaria de las lesiones del herpes zoster fueron reconocidas ya en 1831 por Richard Brigh, y las alteraciones inflamatorias en el ganglio sensorial y nervio espinal correspondientes fueron descritas inicialmente por Bransprung en 1862. Los trabajos de Head y Campbell en 1900 describen en forma completa las alteraciones patológicas macroscópicas y microscópicas (1).

EPIDEMIOLOGIA.

El Herpes zoster se manifiesta esporádicamente a lo largo de todo el año sin que exista una estación preferencial. Afecta ambos sexos y a todas las razas con igual frecuencia. Ya que es un enfermedad causada por la reactivación de una infección endógena latente, la ocurrencia de herpes zoster es independiente del predominio de varicela, y no existen datos convincentes que indiquen que el herpes zoster pueda ser adquirido por contacto con personas que padecen varicela o herpes zoster. Mas bien, la incidencia de herpes zoster está determinada por factores que afectan la relación huésped- parásito. Uno de estos factores es la edad (1).

En Estados Unidos se reportan de 2 a 4 casos por 1000 habitantes, aumentando esta incidencia con la edad, de tal forma que en pacientes mayores de 50 años la incidencia es de 5.1 por 1000 habitantes y en personas mayores de 80 años es de 10 por 1000 habitantes, con un reporte de 20 a 30,000 casos anualmente (1,3,4).

El herpes zoster bilateral ocurre en el 1% de los pacientes, las recurrencias se presentan en el 1-8% de pacientes ocurriendo en la misma localización en la mitad de los casos (5). La incidencia de herpes zoster en pacientes con inmunodeficiencia (como pacientes con HIV, leucemia y cáncer) aumenta entre 20 y 100 veces y también es mayor la severidad de la enfermedad en esos casos (1,4). La mayor incidencia y severidad del herpes zoster en sujetos de edad avanzada y en sujetos de cualquier edad con compromiso inmunológico se asocia con deficiencias de las respuestas inmunes mediadas por células a los antígenos VZV (1).

El herpes zoster es raro en los primeros años de vida. Cuando la enfermedad aparece en lactantes, usualmente existe el antecedente de varicela materna durante el embarazo y por tanto la infección primaria por VZV y la infección latente de las neuronas tuvo lugar in útero (1).

Los pacientes con herpes zoster son infecciosos, aislándose el virus de las vesículas durante un período de hasta 7 días después de la aparición de la erupción. Sin embargo el herpes zoster es menos contagioso que la varicela; el índice de infección equivale a un tercio del de la varicela (1).

En cuanto a su relación con pacientes con cáncer, anteriormente se pensaba que un paciente con Herpes Zoster debía ser estudiado en cuanto a la búsqueda de un carcinoma oculto, ahora se sabe que eso es innecesario ya que la incidencia de cáncer durante el primer año y los primeros 5 años después del diagnóstico de herpes zoster es la misma que la registrada en la población general (1).

ETIOLOGIA.

En cuanto a la etiología del Herpes Zoster, este es causado por el virus varicela-zoster que es un miembro de la familia de los herpes virus, dentro de la que se encuentran el herpes simple tipo 1 (HSV1) y el tipo 2 (HSV2), los citomegalovirus (CMV) y el virus de Epstein-Barr (EBV) de la mononucleosis infecciosa. Todos estos son morfológicamente indistinguibles entre sí y comparten numerosas propiedades comunes, incluyendo una notable tendencia al establecimiento de infecciones latentes que persisten durante toda la vida del huésped. Los virus varicela zoster (VZV) consisten en una cápside icosaédrica de 100 nm de diámetro que recubre el genoma viral que es una molécula lineal de DNA de doble cadena con un peso molecular de 90 millones. La cápside está compuesta por 162 subunidades proteicas (capsómeros), los cuales se asemejan a prismas hexagonales o pentagonales elongados con orificios axiales. El genoma y la cápside se encuentran rodeados por una o dos capas adicionales de proteínas y finalmente, por un envoltorio lipoproteico laxo derivado de la membrana nuclear de la célula del huésped que contiene glucoproteínas virales orientadas radialmente sobre su superficie. Hasta el momento cinco glicoproteínas han sido identificadas: gpI, gp II, gp III, gp IV y gp V y la infectividad puede ser neutralizada por anticuerpos monoclonales contra gp I, gpII y gp III. (1,6,7). El virión completo tiene un diámetro de 150 a 200 nm. Sólo los viriones con envoltorio son infecciosos, y eso explica la labilidad de los VZV. Además de los componentes estructurales del virión existen ciertas enzimas que son esenciales para la replicación viral, incluyendo una ADN polimerasa y una desoxipiridina (timidina) quinasa específica para estos virus, que son sintetizadas en el interior de las células parasitadas (1,7).

PATOGENIA.

Durante la infección por varicela, los VZV pasan desde lesiones en la piel y en las superficies mucosas hacia las terminaciones nerviosas contiguas de los nervios sensoriales y son transportados en dirección centripeta por fibras sensoriales hasta los ganglios sensoriales. En el ganglio se establece una infección latente en las neuronas sensoriales, y el virus persiste en esa localización sin producir lesión alguna, sin embargo, tienen la capacidad de reconvertirse en organismos plenamente infecciosos, pero estas reversiones son esporádicas e infrecuentes. Los VZV también podrían llegar al ganglio sensorial mediante la corriente sanguínea durante el curso de las viremias primarias o secundaria de la varicela, sin embargo, solo la ruta nerviosa podría explicar fácilmente la preferencia por las neuronas sensoriales en lugar de las motoras. El herpes zoster se produce con mayor frecuencia en los dermatomas en los cuales la erupción de la varicela adquiere una mayor intensidad y esto puede deberse a que las áreas cutáneas que muestran una erupción más intensa durante la varicela transmiten una mayor cantidad de virus hacia los ganglios sensoriales estableciendo una infección latente en un mayor número de neuronas sensoriales (1).

Los mecanismos involucrados en la reactivación no son claros pero se han asociado a inmunodepresión, enfermedad de Hodgkin, otros procesos malignos, administración de drogas inmunosupresoras y corticosteroides, irradiación de la columna vertebral, compromiso tumoral de la médula espinal, raíces ganglionares dorsales o estructuras adyacentes, traumatismos locales, manipulación quirúrgica de columna, intoxicación o tratamiento con metales pesados y la sinusitis frontal (1).

Los casos en los cuales el virus latente revierte sin producción de ninguna manifestación son debidos a que existen dosis mínimas de virus que al reactivarse son neutralizadas inmediatamente por anticuerpos circulantes o destruidos por la respuesta inmune celular. La pequeña cantidad de antígeno viral liberado en la circulación sanguínea durante tales "reversiones contenidas" estimula a la respuesta inmune del huésped, elevando la resistencia del mismo. Esta elevación es similar a la producida después del contacto con un paciente con varicela (1).

En cambio, si la resistencia del huésped desciende por debajo de un nivel crítico, los virus reactivados se multiplican y se propagan en el interior del ganglio, lo que determina una necrosis neuronal y una intensa inflamación, produciendo una neuralgia severa (1,5,8). Los VZV se propagan a través del nervio sensorial provocando una intensa neuritis y son liberados alrededor de las terminaciones nerviosas sensoriales de la piel en donde producen los característicos agrupamientos de vesículas del zoster. La diseminación de la infección ganglionar en dirección proximal a lo largo de la raíz posterior del nervio hacia las meninges y la médula espinal resultan en una leptomaningitis local, pleocitosis del LCR y mielitis segmentaria. La infección de las neuronas motoras de asta anterior y la inflamación de la raíz anterior del nervio son responsables de las parálisis locales que ocasionalmente acompañan a la erupción cutánea, y la extensión de la infección hacia SNC puede traer como consecuencia una mielitis ascendente o una meningoencefalitis, las cuales son raras complicaciones del herpes zoster (1,8).

Durante la reversión existe una diseminación hematogena del virus la cual genera aparición de vesículas aberrantes alejadas del dermatoma primario y estimula una respuesta inmune anamnésica que finaliza el proceso infeccioso. A veces esta respuesta es suficientemente rápida como para neutralizar a los virus liberados en la piel e impedir el desarrollo de lesiones cutáneas produciendo dolor radicular sin erupción (zoster sin herpes) (9).

Está documentado que existe una disminución selectiva de la respuesta inmune celular contra los VZV en sujetos de edad avanzada, lo cual podría explicar la mayor incidencia y severidad del herpes zoster observadas en sujetos de edad avanzada (1, 10, 11, 12).

CUADRO CLINICO

Manifestaciones Prodrómicas:

Se inicia por dolor y parestesia a nivel del dermatoma afectado que predece en varios días a la erupción, el cual puede ir de un escozor superficial o un hormigueo a un dolor severo profundo y muy 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 puede simular una pleuresía, un infarto de miocardio, una úlcera duodenal, una colecistitis, un cólico biliar o renal, una apendicitis, un disco intervertebral prolapsado o un glaucoma en su fase temprana. En un 5% de los pacientes, en especial niños, aparecen síntomas constitucionales tales como cefalea, malestar general y fiebre, los cuales pueden preceder a la erupción uno o dos días (1,8).

Dermatosis:

Se trata de una dermatosis unilateral, que no cruza la línea media y usualmente está limitada al área de piel inervada por un ganglio sensorial único. Las dermatomas torácicas se afectan en más del 50% de los casos, afectándose principalmente de T3 a L2; el nervio trigémino se afecta en un 3 a 20%, de estos la mayoría son de la rama oftálmica, la región cervical se afecta en un 10 a 20% (5). El zoster bilateral ocurre en el 1% de los pacientes y las recurrencias se presentan en el 1 a 8% de los pacientes ocurriendo en la misma localización en la mitad de los casos (5).

La morfología corresponde a vesículas, agrupadas en racimos sobre una base eritematosa. Comienzan como manchas eritematosas o pápulas, que se tornan en vesículas en las primeras 12-24hrs y pueden convertirse en pústulas a las 72hrs, todas las lesiones de contenido líquido comienzan a secarse y a formar costras alrededor del séptimo al décimo día, las costras pueden persistir por dos a tres semanas más. En individuos normales pueden seguir apareciendo lesiones nuevas por uno a cuatro días. El rash es más severo y dura más en personas ancianas y es más corto y menos severo en niños. En la mayoría de los casos aparecen linfadenopatías regionales (1,5).

De un 10 a 15% de los casos de herpes zoster 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. El compromiso de la rama nasociliar 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 (1).

El herpes zoster que afecta la segunda y la tercera división del nervio trigémino y otros nervios craneales es un hallazgo infrecuente, pero cuando ocurre puede acompañarse de síntomas y lesiones a nivel de la boca, los oídos, la faringe o la laringe. El llamado síndrome de Ramsay-Hunt, el cual consiste en parálisis facial combinada con un herpes zoster del oído externo o de la membrana timpánica, con la presencia de tinitus, vértigo y sordera o sin esos síntomas, es el resultado del compromiso de los nervios auditivo y facial (1).

COMPLICACIONES

Dentro de estas podemos mencionar las siguientes (1) :

- 1.- Neuralgia postherpética, la cual se presenta en un 10 a 15% de los pacientes
- 2.- Anestesia en el dermatoma afectado
- 3.- Cicatrización anormal secundaria a gangrena superficial de las lesiones
- 4.- Impétigo secundario
- 5.- Alteraciones oftálmicas en un 20 a 70% de los pacientes con herpes zoster oftálmico dentro de las que se encuentran: retracción cicatricial de los párpados, ptosis parálitica, queratitis epitelial aguda, escleritis, uveitis, glaucoma secundario, parálisis oculomotoras, coriorretinitis y neuritis óptica.
- 6.- Parálisis motora en un 1 a 5% de pacientes producida por extensión de la infección desde el ganglio sensorial hacia los sectores adyacentes del sistema nervioso.
- 7.- Meningoencefalitis y mielitis en un 0.2 a 0.5% de los pacientes
- 8.- Angiitis granulomatosa de las arterias cerebrales

De estas complicaciones será descrita solamente la Neuralgia postherpética, en virtud, de que esta corresponde al objetivo del estudio, el cual es tratar la neuralgia postherpética.

NEURALGIA POSTHERPETICA

Definición:

La neuralgia postherpética (NPH) ha sido definida como dolor persistente después del herpes zoster; distintos autores no se han puesto de acuerdo sobre el tiempo que debe transcurrir para considerarse como NPH, pero se ha dado un rango de 1 a 3 meses, encontrándose la mayoría de acuerdo en que debe ser de 3 meses (3,5,13,14,15).

Epidemiología:

El riesgo de producción de Neuralgia Postherpética en general es de 1-2% de los pacientes con Herpes Zoster, lo cual es muy alto tomando en consideración la incidencia del herpes zoster en la población general. Este riesgo varía con la edad, considerándose un factor de riesgo para la producción de NPH a la edad ya que antes de los 50 años el riesgo de NPH es muy bajo pero, después de los 60 años es del 50% y después de los 70 años se aumenta al 75% (5,13,14,15,16).

Es así como el único factor de riesgo de mayor evidencia para producción de NPH es la edad (3,5,10).

Fisiopatología:

Los pacientes con NPH pueden referir 3 tipos de dolor: Dolor quemante, dolor penetrante y alodinia (dolor ante estímulos ligeros). Presentando además alteraciones de la sensibilidad con disminución o pérdida de la misma incluyendo modalidades como percepción de la temperatura, táctil y vibratoria (5).

En cuanto a la fisiopatología de la NPH se ha sugerido a la inflamación como uno de los mecanismos de producción del dolor, produciendo daño sobre las vías aferentes, presentando además una proliferación de colágeno alrededor del nervio afectado con producción de fibrosis que ocasiona que pocas fibras sobrevivan; encontrando así cambios neurodegenerativos con pérdida de axones y de mielina tanto en raíces sensoriales como en nervios (3,5,13).

Un ataque viral intenso puede producir cambios tanto a nivel periférico como a nivel del SNC; se piensa que el dolor y la alodinia de la NPH se explica por una combinación de alteraciones tanto en la periferia como a nivel del SNC(5,13); así mismo se cree que la NPH resulta de un procesamiento anormal de las señales dolorosas a nivel del SNC ya que la infección por Herpes zoster resulta en pérdida de impulsos inhibitorios descendentes y un estado hiperexcitable de fibras ascendentes (16).

Sin embargo el papel que juega la producción de cicatrices en forma local en el músculo, tendones y ligamentos no ha sido investigado ni adicionado (5,13).

Por otra parte se postula que las fibras aferentes de diámetros pequeños son las principalmente afectadas durante el período agudo del Herpes zoster, los pacientes que se recuperan no presentan anomalías sensoriales indicando que éstas fibras se han regenerado, pero en los pacientes con NPH se presenta degeneración permanente de fibras nociceptivas C aferentes cutáneas, de esta forma ante un estímulo nociceptivo o pequeñas estimulaciones de mecanorreceptores con fibras A y B, (por la formación de nuevas sinapsis ante la degeneración de las fibras C), representa el mecanismo de producción principalmente de la alodinia. Por ello se piensa que el proceso patológico central depende de la degeneración periférica de las fibras C (17).

Se piensa además que la presencia de la neuralgia postherpética puede reflejar la persistencia de virus varicela zoster latentes más el proceso inflamatorio, encontrándose proteínas y DNA específico del virus en células mononucleares de pacientes con NPH meses y hasta años después de que la erupción ha desaparecido (3,13).

Prevención de la NPH:

Para la profilaxis de la neuralgia postherpética se han descrito múltiples tratamientos, los cuales describiremos a continuación.

Los corticoesteroides se han utilizado durante 3 décadas basados en la teoría de que suprimen la respuesta inflamatoria disminuyendo así el riesgo de NPH (4,5,18), sin embargo los corticoesteroides disminuyen la intensidad del dolor agudo pero no previenen la NPH (16).

Los agentes antivirales como aciclovir, famciclovir y valaciclovir limitan la replicación viral, aceleran el periodo de curación y disminuyen el dolor temprano y pueden acelerar la resolución del dolor crónico (16). Se ha reportado que disminuyen la incidencia de la NPH si son utilizados durante el periodo agudo, debiendo ser iniciados en las primeras 24 a 48 hrs del Herpes zoster (4,5,18).

También se ha reportado el bloqueo simpático para disminuir el riesgo de NPH (4,5,18).

Tratamiento:

Para el tratamiento de la neuralgia postherpética establecida se ha reportado el uso de:

1. Antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina (65-75mg) produciendo su efecto analgésico por la activación endógena del sistema modulador del dolor relacionados con serotonina y norepinefrina. Así mismo se ha descrito el uso de estos combinados con neurolépticos y anticonvulsivantes (5,14). Estudios controlados demuestran que la carbamazepina disminuye el dolor de la NPH, así como otros anticonvulsivantes como la fenitoína, valproato, clonazepam (5) y recientemente el gabapentin 300mg/d (19).

Se ha reportado además el uso de flupenacina en combinación con antidepresivos tricíclicos a dosis de 5 a 6 mg/d (4).

2. Medicamentos GABA antagonistas como el baclofen se utiliza en casos refractarios a tratamiento con anticonvulsivantes (5).

3. Tratamientos tópicos: dentro de ellos la capsaicina, cremas anestésicas locales (lidocaína 5% en gel oclusivo por 8hrs cada 24hrs (14)), ungüentos antiinflamatorios (4,5,15) y clonidina en parches de 0.1mg (20).

4. Procedimientos anestésicos como bloqueos simpáticos e infusión endovenosa de lidocaína y morfina (15,21).

5. Terapia neuroesmiludadora

6. Procedimientos quirúrgicos como neurectomía, rizotomía, simpatectomía y cordotomía que solo dan efectos transitorios .

7. Otro tratamiento sistémico descrito es el uso de dextrometorfán a dosis de 430mg/d (5).

HISTOPATOLOGIA.

En cuanto al estudio histopatológico del Herpes Zoster, la lesión característica es una vesícula intraepidérmica debida a la degeneración de las células epidérmicas que provoca acantólisis significativa. Se observa degeneración por tumefacción y reticular. Las células epiteliales presentan cuerpos de inclusión eosinofílicos intranucleares y existe la presencia de vasculitis leucocitoclástica y hemorragia. Pueden encontrarse además inclusiones en la dermis, en los núcleos de las células endoteliales y en los fibroblastos que bordean a los vasos afectados (22).

Las lesiones neurales del herpes zoster comienzan en un ganglio de la raíz posterior o de un par craneano, con un infiltrado inflamatorio considerable, necrosis de las células ganglionares y las fibras nerviosas y hemorragia. En microscopía óptica, los ganglios involucrados muestran cuerpos de inclusión eosinofílicos intranucleares. Además, la microscopía electrónica identifica al virus en los ganglios. Las alteraciones inflamatorias y degenerativas se extienden a lo largo de los nervios sensitivos hasta la piel, y por las raíces posteriores, hasta la médula espinal, provocando mielitis segmentaria unilateral a nivel de los cordones posteriores (22).

TRATAMIENTO.

Durante la fase aguda del herpes zoster, la administración de analgésicos y la aplicación de compresas frías o de manzanilla junto con lociones secantes pueden contribuir al alivio de los síntomas locales y a acelerar el secado de las lesiones vesiculares. Se deben evitar las pomadas oclusivas, cremas o lociones con corticoesteroides. Después de la fase aguda, la aplicación de pomadas suaves, lubricantes pueden ablandar la costra y facilitar su desprendimiento. En caso de impétigo secundario se debe tratar este en forma primaria (1).

Los principales objetivos de tratamiento en los pacientes con herpes zoster consisten en (1):

- 1) limitar la extensión, la duración y la severidad de la enfermedad a nivel del dermatoma primario
- 2) prevenir la enfermedad en otras partes del cuerpo
- 3) prevenir la neuralgia posherpética

Dado que la patología a nivel del dermatoma primario, así como la patología responsable de las complicaciones viscerales y nerviosas centrales del herpes zoster, parecen ser la consecuencia de la replicación de los virus varicela zoster, los primeros dos objetivos pueden ser alcanzados mediante limitando la replicación y la diseminación de los virus. Esto se logra con la administración de **agentes antivirales** iniciando su administración en las primeras 48-72 hrs. de iniciado el brote, así como la administración de alfa interferón humano; los cuales ayudan también a prevenir la neuralgia posherpética (1). Por esta razón a continuación hablaremos sobre los agentes antivirales.

AGENTES ANTIMIRALES

Historia:

La historia de los agentes antivirales se inicia en los años 50s con Harne, quien describió la tiosemicarbazona, un compuesto con actividad potente contra miembros de la familia de los poxvirus y que fue el primer antiviral provado extensamente en los humanos (23).

A fines de los años 50s y principios de los 60s hubo un interés considerable en desarrollar tratamientos contra el cáncer, tratando de prevenir la rápida diseminación de las células tumorales bloqueando la replicación del DNA, fue así que se desarrollaron los precursores metabólicos de los nucleótidos, los nucleósidos. Uno de estos compuestos fue el análogo de pirimidina, la 5-iodo-2'-deoxiuridina o idoxuridina, que mostró ser un agente eficaz contra los herpes virus al bloquear la síntesis del DNA, sin embargo, su problema más serio fue su falta de selectividad, siendo también citotóxico, resultando en efectos colaterales graves tales como supresión de médula ósea, estomatitis y alopecia (23).

En los años 70s, la atención se centró en los análogos de purina, siendo el primero de ellos la vidarabina. A mediados de los años 70s Schaeffer comenzó a estudiar los análogos acíclicos de purinas; uno de estos compuestos fue el aciclovir, un análogo de guanina en el cual se ha sustituido el azúcar cíclico de la molécula de guanosina natural por una cadena lateral lineal, esta molécula fue un inhibidor extremadamente potente de los herpes virus, altamente selectivo y no citotóxico. En 1979 Furman explicó que el aciclovir actuaba de manera específica con el DNA polimerasa viral. Desde su lanzamiento en 1981 el aciclovir se ha usado reiteradamente en infecciones causadas por virus herpes (23).

Clasificación:

Los agentes antivirales de acuerdo a las publicaciones más recientes pueden ser clasificados de la siguientes forma (24):

1. Inhibidores de la DNA polimerasa viral:

a. Análogos nucleósidos

Idoxuridina

Aciclovir

Ganciclovir

Ribavirina

Brivudin

Bromovinildeoixuridina

Vidarabina

Amantadina

Triflurina

Valaciclovir

Penciclovir/famciclovir

b. Análogos pirofosfato

Foscarnet

Ac. fofonoacético y fofonoformato

c. Fosfatos nucleósidos acíclicos

HPMC (cidofovir)

CDG

BHCG

d. Antibiótico diptereno

Afidicolina

e. Oligonucleótidos anti-sentido

Homopolímeros fosforotiatos

1s1s 2105 (aforvisen)

2. Inhibidores de la ribonucleotido reductasa

348U87

3. Inhibidores de proteinasas:

Orizacitina

4. Interferones

5. Hipericina

6. Indoloquinosalina

7. Antirretrovirales

a. Análogos dideosinucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa

Zidovudina (AZT, ZDU)
Didanosina (dideoisinosina ddi)
Zalcitabina (dideoxicitadina ddc)
Stavudina (d4t)
Lamivudina (3TC, epivir)

b. Inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos.

Nevirapina
Delavirdina
Lopinavir

c. Inhibidores de la proteasa del HIV

Ritonavir
Indinavir
Saquinavir
Nelfinavir

De estos agentes antivirales, sólo trataremos el aciclovir y la ribavirina, en virtud, de que éstos fueron los agentes antivirales utilizados dentro de este estudio.

ACICLOVIR

Química y actividad antiviral:

El aciclovir es un análogo sintético de un nucleósido purínico, 9-(2-hidroxi-2-oxoetil)guanine, del que una cadena lateral ha sido sustituida por el azúcar cíclico de la molécula de guanosina de producción natural.

Ejerce una actividad antiviral que se limita a los herpes virus, principalmente tipo I y II, en mayor concentración por el virus varicela zoster. El virus Epstein Barr y citomegalovirus son inhibidos a concentraciones muy altas (25).

Mecanismo de acción:

Existe una diferencia de 300 a 3,000 veces en lo que respecta a la toxicidad del aciclovir para los herpes virus en comparación con la toxicidad ejercida contra las células de los mamíferos. Esta diferencia es por la diferencia entre ciertas enzimas celulares normales y su contrapartida que son codificadas por el DNA viral. La timidinaquinasa es particularmente importante. La afinidad de las enzimas virales por el aciclovir es 200 veces mayor que las de las enzimas de los mamíferos. Es reconocido como sustrato por la timidinaquinasa y los convierte en sus derivados monofosforados. Se sintetiza monofosfato de aciclovir (acido-GMP) en células infectadas que se cataliza a acido-GTP el cual actúa como inhibidor más potente de la polimerasa viral, además de ser incorporado al DNA viral (24,25,26).

Resistencia:

Se han encontrado algunas cepas mutantes de varicela-zoster resistentes ya que producen una timidinaquinasa y/o DNA polimerasa alteradas. Se desconoce aún la importancia clínica pero es una fuente de preocupación (24).

Absorción, eliminación y excreción:

Su absorción en intestino delgado parece ser pasiva e incompleta, sólo el 15-30% queda biodisponible. La dosis de 5mg/Kg da dosis máxima de 10 microgr/ml que declina a las 8 hrs. La vida media es de 2.5hrs. Es eliminado principalmente mediante la filtración glomerular y la secreción tubular y el 10% se recupera en orina en la forma de metabolito activo. En pacientes con IRC se acumula y tiene una vida media de 20hrs. Las concentraciones en LCR equivalen a la mitad de las concentraciones plasmáticas (24,25).

Preparados, vías de administración y dosis:

Se encuentra en cápsulas de 200, 400 y 800 mg, ungüento 5%, y polvo reconstituible para empleo IV.

Se utiliza en Herpes simple I y II, herpes mucocutáneo recurrente y crónico, herpes neonatal, encefalitis por herpes simple tipo I e infección por virus varicela zoster.

En forma tópica al 5% es útil en el primer episodio de herpes genital, aunque su indicación fundamental es en las recidivas del herpes labial y del genital.

Tiene sensibilidad exquisita para HSV-1 y HVS-2, también útil en infección por el virus varicela-zoster en pacientes inmunodeprimidos interrumpiendo la progresión del zoster cutáneo localizado y el desarrollo de la progresión del zoster cutáneo diseminado a visceral, iniciando el tratamiento en las primeras 72 hrs. de iniciadas las lesiones. Útil para la reducción del dolor agudo en particular en pacientes de más de 60 años.

Por vía oral 200mg 5 veces al día por 10 días es el tratamiento de elección en el primer episodio de herpes genital, en la recidiva es la misma dosis por 5 días. En el tratamiento supresor crónico 200 mg 3 veces al día hasta 6 meses.

En el herpes labial no tiene efecto profiláctico, pero a dosis de 400 a 1000 mg/día tiene efecto supresivo en el herpes labial recidivante en un 50-78%

En el herpes zoster 800mg 5 veces al día por 7 a 10 días, mejorando el dolor agudo y disminuyendo la neuralgia postherpética en pacientes mayores de 60 años.

Por su escasa biodisponibilidad en herpes zoster oftálmico y en inmunocomprometidos se recomiendan dosis intravenosas de 10mg/Kg 3 veces al día por 7 a 10 días.

Tiene utilidad profiláctica en pacientes postrasplantados, pacientes con quimioterapia por cáncer y pacientes seropositivos para HIV (24,25,26).

Toxicidad:

La forma tópica produce irritación local.

La forma IV es bien tolerada pero en raras ocasiones puede producir flebitis local, rash, diaforesis, náuseas, vómitos e hipotensión. Puede producir disminución de la función renal en forma transitoria (con elevación de creatinina plasmática) en un 5 a 25% de los pacientes, la reacción tóxica depende de la dosis.

En un estudio con pacientes trasplantados de médula ósea 4% presentaron neurotoxicidad (letargia, coma confusión, alucinaciones, y convulsiones) desconociendo si esta fue la causa real.

Escaso grado de toxicidad asociado a la administración oral, con excepción de náusea, amnesia o cefaleas ocasionales (25).

RIBAVIRINA

Química y actividad antiviral:

La ribavirina (1-B-D-Ribofuranosil-1,2,4-Triazol-3-Carboxamida), es un nucleósido análogo de la guanosina.

Ha mostrado actividad invitro e in vivo tanto en virus DNA como RNA, dentro de las familias de DNA virus se encuentran la Adenoviridae, Herpesviridae (con actividad contra virus del herpes simple tipos 1 y 2, virus Varicella zoster y citomegalovirus), Poxviridae y Hepadnaviridae; así mismo dentro de las familias RNA tenemos a las Orthomyxoviridae, Paramyxoviridae, Togaviridae, Flaviviridae, Picomaviridae, Retroviridae, Rhabdoviridae, Reoviridae, Bunyaviridae, Arenaviridae y Coronaviridae (27).

Mecanismo de acción:

La ribavirina ejerce su acción en el extremo 5' del RNA mensajero donde primero existe una transferencia de guanosinmonofosfato, apartir de guanosintrifosfato al extremo 5' del RNA mensajero; después hay una metilación en la guanosina y finalmente una metilación del penúltimo nucleótido. Para la primera reacción se necesita de la presencia de una enzima llamada guaniltransferasa (guanilación). Para la segunda y tercera reacción se requiere la presencia de la metiltransferasa, la reacción se denomina (metilación). Todo esto da lugar a la formación del "Cap", gorro o ensamble del RNA mensajero ("Capping").

La ribavirina inhibe la DNA polimerasa viral, a la guanil transferasa y a la metiltransferasa, estas 2 últimas indispensables para la formación del "Capping" del RNA mensajero y por lo tanto para la síntesis de las proteínas de la cápside y glicoproteínas de la envoltura viral.

La ribavirina, al no depender de la timidinquinasa para su actividad se considera que tiene mayor eficacia (28,29,30).

Farmacocinética:

Su absorción por vía oral es del 90%

Por vía oral o intravenosa, la vida media inicial es de 2 hrs o 15 minutos respectivamente y la vida media final es de 40 hrs.

Cuando se administra en aerosol su vida media plasmática es de 9.4hrs con un rango que varía de 6.5 a 11 hrs.

La ribavirina tiende a acumularse en los eritrocitos. En estas células los niveles meseta se alcanzan a los 4 días y entonces muy gradualmente declinan, con una aparente vida media de aproximadamente 40 días. Alcanza concentraciones adecuadas en músculo esquelético, glándulas suprarrenales, riñón y bazo. Pasa a líquido cefalorraquídeo en concentraciones de 66-95% en relación a los plasmáticos.

El mayor porcentaje de eliminación de la ribavirina se realiza a nivel renal y en pequeñas cantidades por vías biliares (28,29,30).

Toxicidad:

Con la administración de 1,200mg al día por 8 días, no se han demostrado efectos colaterales; si embargo 600mg por 28 días o 1,200mg por 14 días producen una leve y rápidamente reversible disminución en el número de eritrocitos y en los valores de hemoglobina y hematócrito.

Dosificaciones elevadas como 4 g por día, originan una disminución en los valores de hemoglobina que se observa entre el séptimo y treceavo día de tratamiento, sin embargo esto es reversible al suprimir el medicamento (31,32).

Preparados, vía de administración y dosis:

Para la administración oral de la ribavirina se encuentra en cápsulas de 400mg. solución oral con 100mg en 5 ml y gotas pediátricas con 40mg en 1 ml; para su administración intravenosa, solución inyectable con 100mg en 1 ml. Para administración tópica crema al 7.5%.

Para el Herpes Zoster ha sido utilizada a dosis de 1,200mg por día ha demostrado efectividad reduciendo el eritema, disminuyendo la formación de nuevas vesículas, evolución, tiempo de cicatrización y disminución del dolor en el 76.9% de los pacientes (28,33).

Parte II.

TITULO:

"ESTUDIO DOBLE CIEGO COMPARATIVO, RIBAVIRINA vs. ACICLOVIR EN EL TRATAMIENTO DEL HERPES ZOSTER Y SUS EFECTOS SOBRE LA INCIDENCIA DE NEURALGIA POSTHERPETICA"

OBJETIVOS

Los objetivos planteados fueron los siguientes:

- A. Comparar la eficacia y seguridad de la Ribavirina vs. Aciclovir orales en el tratamiento del herpes zoster no complicado.**
- B. Comparar la frecuencia de neuralgia postherpética entre el grupo tratado con Ribavirina y el grupo tratado con Aciclovir.**

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se realizó un estudio clínico controlado, aleatorizado y doble ciego.

CENTRO:

Este estudio fue bicéntrico, realizándose en el Servicio de Dermatología, del Hospital General de México O. D. y en el Departamento de Dermatología del Hospital General Manuel Gea González. El presente trabajo corresponde al reporte preliminar con los resultados obtenidos del Hospital General de México O. D.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Fueron tomados como criterios de inclusión los siguientes, con el fin de poder elegir a los pacientes:

1. Ambos sexos.
2. Entre 40 y 80 años de edad.
3. Herpes zoster primario diagnosticado clínicamente, que no afectara más de 2 dermatomas.
4. Herpes zoster de cualquier localización, con excepción de la rama oftálmica.
5. No más de 72 hrs (3 días) de inicio de la erupción y no más de 5 días de inicio del dolor.
6. Pacientes sin padecimientos o tratamientos inmunodepresores.
7. Pacientes que no estuvieran recibiendo ni hubieran recibido corticoesteroides sistémicos en el último mes o antivirales orales o tópicos en las 2 últimas semanas.
8. Que se encontraran sin inmunomoduladores o antivirales automedicados o prescritos.
9. Se solicitó a todos los pacientes que firmaran la hoja de información y consentimiento.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Fueron excluidos los pacientes que presentaron las siguientes características:

1. Pacientes de 39 años o menos y aquellos de 81 años o más.
2. Pacientes que presentaron Herpes Zoster recurrente.
3. Pacientes que presentaron una localización del Herpes Zoster en la rama oftálmica.
4. Pacientes que presentaron Herpes Zoster gangrenoso o diseminado a 3 o más dermatomas.
5. Pacientes inmunodeprimidos, con enfermedades linfoproliferativas malignas.
6. Pacientes diabéticos o nefrópatas inestables, que presentaran glicemias mayores de 140mg% y creatininas séricas mayores de 1.4%.
7. Pacientes que se supieran infectados por el VIH.
8. Pacientes con hipersensibilidad conocida al Aciclovir o a la Ribavirina.
9. Pacientes con valores de Hto y Hb inferiores al 40% y /u 11g respectivamente.

ALEATORIZACION:

Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria a uno de los dos grupos de tratamiento Ribavirina o Aciclovir. El esquema de aleatorización fue realizado por la Dirección de Investigación de ICN, utilizando el método computarizado de números aleatorios.

Dado el carácter doble ciego del estudio, ni los pacientes ni los médicos tratantes, investigadores principal y asociados, supieron el grupo de tratamiento al que correspondió cada paciente. Los grupos formados recibieron el siguiente esquema de tratamiento.

- Grupo A.** Ribavirina tabletas de 400 mg, vía oral, una cada 8 hrs, durante 6 días y en forma concomitante placebo 10 cápsulas al día, 2 cada 4 hrs, durante 7 días.
- Grupo B.** Aciclovir cápsulas de 400 mg, vía oral, 2 cada 4 hrs (10 cápsulas al día), durante 7 días y en forma concomitante placebo 3 tabletas al día, una cada 8 hrs., durante 6 días.

VARIABLES.

1. Variables demográficas:

- Edad
- Sexo

2. Variables de eficacia:

- Cuadro clínico
 - Eritema, pápulas, vesículas, pústulas y costras (presencia o ausencia)
 - Prurito (presencia o ausencia)
 - Dolor (presencia o ausencia e intensidad por escala visual análoga)
- Exámenes de laboratorio
 - Biometría hemática, química sanguínea y pruebas de funcionamiento hepático

MEDICAMENTOS CONCOMITANTES:

Fueron administrados todos aquellos medicamentos para los padecimientos subyacentes como antihipertensivos, antiulcerosos y antiácidos entre otros, siempre y cuando no fueran considerados capaces de modificar la respuesta inmune ya sean inmunodepresores, inmunopotencializadores o moduladores.

No fueron utilizados antiinflamatorios, antidepresivos, ansiolíticos, corticoesteroides ni otros antivirales.

Unicamente fue administrado como analgésico Clonixinato de lisina, por sus propiedades analgésicas prácticamente exclusivas, a criterio médico cuando se consideró necesario. El Clonixinato de lisina fue proporcionado a los pacientes para que en caso necesario se administrara a dosis de 1 o 2 tabletas cada 8 u 8 hrs, dependiendo de la respuesta.

OBSERVACIONES EN EL ESTUDIO:

El estudio comprendió dos series de observaciones, una a lo largo del periodo agudo (los primeros 14 días) y la segunda hasta completar 12 semanas.

En la **Primera serie** (periodo agudo), corespondieron a los días 1, 8 (fin de la 1a. semana) y 15 (fin de la segunda semana).

En la **Segunda serie** (periodo postherpético), las observaciones fueron a lo largo de 12 semanas y las visitas corespondieron al final de las semanas 4, 8 y 12.

VISITA INICIAL:

Durante la visita inicial les fue practicado a los pacientes:

- Historia clínica completa con exploración física general
- Biometría hemática con cuenta diferencial.
- Química sanguínea que incluyera glucemia, urea y creatinina
- Información y firma del consentimiento informado.
- Se entregó el medicamento y un instructivo de administración.
- Se entregó un formato de autoevaluación diaria

VISITAS SUBSECUENTES, PERIODO AGUDO (DÍAS 8 Y 15)

El paciente acudió a las visitas llevando consigo el formato de autoevaluación y las cajas de medicamento a fin de realizar el inventario del mismo. Se evaluó por interrogatorio y exploración física la evolución mostrada en los parámetros de evaluación.

La visita del día 8 incluyó toma de muestra para Biometría Hemática y Química sanguínea con los mismo parámetros de la evaluación inicial.

VISITAS SUBSECUENTES, PERIODO POSTHERPETICO (VISITAS EN LA SEMANAS 4, 8 Y 12)

Fue revisado durante las visitas el formato de autoevaluación. Se evaluó por interrogatorio y exploración física la evolución mostrada en los parámetros de evaluación en esos periodos de seguimientos.

ANALISIS.

Los resultados fueron capturados en una base de datos y analizados mediante el programa estadístico SPSS, la mayoría de las variables fueron analizadas por pruebas de Mantel- Haenszel o exacta de Fisher de dos colas.

RESULTADOS

Dentro de este estudio fueron incluidos un total de 35 pacientes. Al abrirse el código de este estudio 19 pacientes integraron el grupo de Ribavirina y 16 el de Aciclovir. Este desbalance en el número de pacientes por grupo se debe a que este es un estudio bicéntrico realizado en el Hospital General de México O. D. y en el Hospital Manuel Gea González, por lo que éste es un reporte preliminar y posteriormente se analizarán todos los datos en conjunto de ambos centros hospitalarios.

VARIABLES DEMOGRAFICAS.

EDAD.

La edad promedio en el grupo de Ribavirina fue de 55.27 años, con una desviación estandar de 12.58, con un rango de 40 a 78; mientras que la edad promedio del grupo de Aciclovir fue de 64.2 años con una desviación estandar de 12.98, y un rango de 40 a 80 (Tabla 1) (Gráfica 1).

Tabla 1. Edad por grupos de tratamiento

| Edad | Ribavirina | Aciclovir | Total |
|------------|------------|------------|-------------|
| 40-50 años | 8 (42.10%) | 3 (18.75%) | 11 (31.42%) |
| 51-60 años | 4 (21.05%) | 3 (18.75%) | 7 (20%) |
| 61-70 años | 3 (15.78%) | 3 (18.75%) | 6 (17.14%) |
| 71-80 años | 4 (21.05%) | 7 (43.45%) | 11 (31.42%) |
| Total | 19 (100%) | 16 (100%) | 35 (100%) |

SEXO:

En cuanto a la variable de sexo encontramos en el grupo de Ribavirina 6 hombres y 13 mujeres y en el grupo de aciclovir 4 hombres y 12 mujeres encontrando una prueba de Mantel-Haenszel con un valor de 0.17895 sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0.67$) (Tabla 2) (Gráficas 2,3,4).

Tabla 2. Distribución por sexo por grupo de tratamiento

| | Maculino | Femenino | Total (%) |
|------------|------------|-------------|------------|
| Ribavirina | 6 (31.57%) | 13 (68.42%) | 19 (54.3%) |
| Aciclovir | 4 (25%) | 12 (75%) | 16 (45.7%) |
| Total | 10 (28.6%) | 25 (71.4%) | 35 (100%) |

CUADRO CLINICO INICIAL

Sintomatología de inicio. Esta se valoró como la presencia de dolor y/o prurito; 34 pacientes (97.1%), iniciaron con dolor, de éstos, 19 fueron de Ribavirina y 15 fueron de aciclovir, y sólo un paciente inició con prurito y este paciente correspondió al grupo de aciclovir como se muestra en la siguiente tabla (Tabla 3). Se realizó prueba de Mantel-Haenszel con un valor de 1.18 sin encontrar diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de Ribavirina y el de Aciclovir ($p= 0.2758$).

Tabla 3. Sintomatología de inicio para ambos grupos

| Síntoma | Dolor (%) | Prurito (%) | Total (%) |
|------------|------------|-------------|------------|
| Ribavirina | 19 (100%) | 0 | 19 (54.3%) |
| Aciclovir | 15 (93.8%) | 1 (6.3%) | 16 (45.7%) |
| | 34 (97.1%) | 1 (2.9%) | 35 (100%) |

Topografía. La topografía de la dermatosis tomando en consideración todos los casos en general, el primer lugar de afección fueron las ramas torácicas derechas con el 31.42% de los casos, seguidas de las ramas torácicas izquierdas con un 22.85%, como se muestra a continuación (Tabla 4).

Tabla 4. Topografía del total de casos

| Topografía | Número de Casos | % |
|--------------------------|-----------------|--------|
| Torácica derecha | 11 | 31.42% |
| Torácica izquierda | 8 | 22.85% |
| Lumbar derecha | 4 | 11.42% |
| Sacra izquierda | 4 | 11.42% |
| Cervical izquierda | 2 | 5.71% |
| Extremidad superior izq. | 2 | 5.71% |
| Extremidad superior der | 2 | 5.71% |
| Lumbar izquierda | 1 | 2.85% |
| Extremidad inferior der | 1 | 2.85% |
| TOTALES | 35 | 100% |

Una vez separados por grupos, se pudo observar que en el grupo de Ribavirina se afectaron por igual los dermatomas torácicos derechos e izquierdos (26.31% de casos cada uno) ; mientras en el grupo del Aciclovir la región afectada con mayor frecuencia fue la torácica derecha con un 37.5% de los casos. En la siguiente tabla podemos observar la frecuencia de dichas distribuciones (Tabla 5).

Tabla 5. Distribución topográfica por grupo de tratamiento

| Topografía | Ribavirina Numero de casos | Ribavirina % | Aciclovir Numero de casos | Aciclovir % |
|---------------------------|----------------------------------|--------------|---------------------------------|-------------|
| Cervical izquierda | 2 | 10.52% | 0 | 0% |
| Torácica derecha | 5 | 26.31% | 6 | 37.5% |
| Torácica izquierda | 5 | 26.31% | 3 | 18.75% |
| Lumbar derecha | 3 | 15.78% | 1 | 6.25% |
| Lumbar izquierda | 1 | 5.26% | 0 | 0% |
| Sacra izquierda | 1 | 5.26% | 3 | 18.75% |
| Extrem. sup. izquierda | 2 | 10.52% | 0 | 0% |
| Extrem sup. derecha | 0 | 0% | 2 | 12.5% |
| Extrem inf. derecha | 0 | 0% | 1 | 6.25% |
| TOTALES | 19 | 100% | 16 | 100% |

EXAMENES DE LABORATORIO

A todos los pacientes les fueron realizados exámenes de laboratorio tanto el día de inicio del tratamiento como al día 8 (una vez terminado el tratamiento oral), tomando en cuenta los siguientes valores: Glucosa, urea, creatinina, transaminasa glutámico pirúvica (ALT), transaminasa glutámico oxalacética (AST), bilirrubina total, hemoglobina, hematocrito, eritrocitos, plaquetas, leucocitos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y reticulocitos.

La *Glicemia inicial* en el grupo de Ribavirina tuvo un promedio de 93.42 (DE 26.54) mg/ dl y el de Aciclovir tuvo un promedio de 81.68 (DE 13.09) mg/dl. Del mismo modo la *Glicemia final* en el grupo de Ribavirina fue de 80.57 (DE 14.67) mg/dl y el de Aciclovir de 79.43 (DE10.44)mg/dl. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0.273$) (Tabla 6).

Tabla 6. Glicemias promedio y desviación estandar por grupo de tratamiento

| | Glucosa Inicial promedio (mg/dl) | DE | Glucosa Final promedio (mg/dl) | DE |
|------------|--|-------|--------------------------------------|-------|
| Ribavirina | 93.42 | 26.54 | 80.57 | 14.67 |
| Aciclovir | 81.68 | 13.09 | 79.43 | 10.44 |

De esta misma forma los valores de **Urea basal** encontrados en el grupo de Ribavirina presentaron un promedio de 29.42 (DE 9.08) mg/dl, mientras que el de Aciclovir fue 27.93 (DE 7.5) mg/dl y el valor promedio de **Urea final** en el grupo de Ribavirina fue de 29 (DE 8.19) mg/dl y en el de Aciclovir fue de 28.87 (DE 9.4) mg/dl. No encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p= 0.599$) (Tabla 7).

Tabla 7. Urea promedio y desviación estandar por grupo de tratamiento

| | Urea inicial Promedio (mg/dl) | DE | Urea final Promedio (mg/dl) | DE |
|------------|-------------------------------------|------|-----------------------------------|------|
| Ribavirina | 29.42 | 9.08 | 29 | 8.92 |
| Aciclovir | 27.93 | 7.5 | 28.87 | 9.4 |

En cuanto al valor de **Creatinina**, los valores de creatinina para el grupo de Ribavirina obtuvieron en la basal un promedio de 1.09 (DE 0.187) mg/dl y en la final de 1.04 (DE 0.07) mg/dl; mientras que en el grupo de Aciclovir presentaron un promedio inicial de 1.09 (DE 0.112) mg/dl y una final de 1.03 (DE 0.115) mg/dl. Sin presentar diferencias estadísticamente significativas ($p= 0.142$) (Tabla 8).

Tabla 8. Creatinina promedio y desviación estandar por grupo de tratamiento

| | Creatinina basal Promedio (mg/dl) | DE | Creatinina final Promedio (mg/dl) | DE |
|------------|---|-------|---|-------|
| Ribavirina | 1.09 | 0.187 | 1.04 | 0.07 |
| Aciclovir | 1.09 | 0.112 | 1.03 | 0.115 |

En los resultados obtenidos de la prueba de **transaminasa glutámico pirúvica (ALT)**, para el grupo de Ribavirina, el valor promedio inicial fue de 29.52 (DE 23.53) U/l y el final de 27.10 (15.373) U/l; mientras que para el grupo de Aciclovir el valor promedio inicial fue 25.37 (DE 12.5) U/l y el final de 23.37 (DE 10.18) U/l. Sin diferencias significativas entre los grupos ($p=0.055$) (Tabla 9).

Tabla 9. ALT promedio y desviación estandar

| | ALT basal Promedio (U/lt) | DE | ALT final Promedio (U/lt) | DE |
|------------|------------------------------|-------|------------------------------|-------|
| Ribavirina | 29.52 | 23.53 | 27.10 | 15.3 |
| Aciclovir | 25.37 | 12.5 | 23.37 | 10.18 |

De la *transaminasa glutámico oxalacética (AST)* se obtuvieron como resultados los siguientes: En el grupo de Ribavirina, el promedio inicial fue de 27.26 (DE 14.98) U/lt, y el final de 24.854 (DE 12.54) U/lt, por otro lado en el grupo de Aciclovir encontramos el valor promedio inicial de 22.31 (DE 7.56) U/lt y el valor final de 23 (DE 9.3) U/lt; sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p= 0.455$) (Tabla 10).

Tabla 10. AST promedio y desviación estandar por grupo de tratamiento

| | AST basal Promedio (U/lt) | DE | AST final Promedio (U/lt) | DE |
|------------|------------------------------|-------|------------------------------|-------|
| Ribavirina | 27.26 | 14.98 | 24.84 | 12.54 |
| Aciclovir | 22.31 | 7.56 | 23 | 9.3 |

El valor promedio de *Bilirrubina total* basal en el grupo de Ribavirina fue de 0.57 (DE 0.416) mg/dl y el del Aciclovir fue de 0.4344 (DE 0.135) mg/dl, sin diferencias significativas entre los grupos ($p= 0.015$) (Tabla 11)

Por el contrario, el valor promedio de Bilirrubina total final del grupo de Ribavirina fue de 1.27 (DE 1.4) mg/dl y el de Aciclovir de 0.4275 (DE 0.152) mg/dl; encontrando en este caso que sí existe una diferencia estadísticamente significativa ($P=0.15$), producida por una elevación de la bilirrubina total final en el grupo de Ribavirina; la cual se atribuyó a que un paciente de este grupo presentó hepatitis viral durante la semana de estudio, no detectándose ésta en el momento de su ingreso, sin embargo el paciente tomó su tratamiento completo y presentó una evolución adecuada del herpes zoster por lo que se decidió no excluirlo del estudio (Tabla 11)

Tabla 11. Bilirrubina tota promedio y desviación estandar por grupo

| | Bilirrubina total Inicial Promedio (mg/dl) | DE | Bilirrubina total final Promedio (mg/dl) | DE |
|------------|--|-------|--|------|
| Ribavirina | 0.5728 | 0.416 | 1.27 | 1.42 |
| Aciclovir | 0.4344 | 0.135 | 0.42 | 0.15 |

Entre los resultados obtenidos de la *Biometría hemática*, tenemos en primer lugar la *Hemoglobina*, la cual tuvo en el grupo de Ribavirina un promedio inicial de de 14.91 (DE 1.109) g/dl y un valor final de 14.50 (DE 1.066) g/dl y en el grupo de Aciclovir, un valor inicial de 15.66 (DE 2.226) g/dl y uno final de 15.69 (DE 2.58) g/dl, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0.111$) (Tabla 12).

Tabla 12. Hemoglobina promedio y desviación estandar por grupo de tratamiento

| | Hb basal promedio (g/dl) | DE | HB final promedio (g/dl) | DE |
|------------|-----------------------------|-------|-----------------------------|-------|
| Ribavirina | 14.91 | 1.109 | 14.50 | 1.066 |
| Aciclovir | 15.66 | 2.22 | 15.69 | 2.58 |

Observando los valores de *Hematocrito*, el valor inicial promedio del grupo de Ribavirina fue de 47.57 (DE10.26) % y del de Aciclovir de 47.15 (DE 6.11) %; mientras que los valores finales promedio fueron, para Ribavirina de 44.14 (DE3.07) % y para el Aciclovir de 47.65 (DE 9.07) %; sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ($p=0.76$)(Tabla13).

Tabla 13. Hematocrito promedio y desviación estandar por grupo de tratamiento

| | Hto basal promedio (%) | DE | Hto final promedio (%) | DE |
|------------|---------------------------|-------|---------------------------|-------|
| Ribavirina | 47.57 | 10.26 | 44.14 | 3.078 |
| Aciclovir | 47.15 | 6.11 | 47.65 | 9.07 |

El valor promedio de la *cuenta de eritrocitos* fue el siguiente: para el grupo de Ribavirina inicial de 4.96 (DE 0.399) y final de 4.85 (DE 0.410), mientras que para el de Aciclovir el inicial fue de 5.29 (DE 0.543) y final de 5.32 (DE 0.844). No existió diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0.215$) (Tabla 14).

Tabla 14. Eritrocitos promedio y desviación estandar

| | Eritrocitos basales promedio (núm x 1000,000) | DE | Eritrocitos finales promedio (núm x 1000,000) | DE |
|------------|--|-------|--|-------|
| Ribavirina | 4.96 | 0.399 | 4.85 | 0.410 |
| Aciclovir | 5.29 | 0.543 | 5.32 | 0.844 |

Los valores promedio encontrados para las **Plaquetas** en el grupo de Ribavirina fueron: el inicial de 254.84 (DE 67.161) y el final de 285.15 (DE 78.94%); mientras que en el grupo de Aciclovir, estos valores fueron los siguientes: inicial de 228.06 (DE 71.40) y el final de 257.37 (DE 74.68). No se encontraron diferencias entre ambos grupos ($p= 0.899$) (Tabla 15).

Tabla 15. Plaquetas promedio y desviación estandar por grupo de tratamiento

| | Plaquetas basales promedio (núm. x 1000) | DE | Plaquetas finales promedio (núm. x 1000) | DE |
|------------|---|-----------|---|-----------|
| Ribavirina | 254.84 | 67.161 | 285.15 | 78.94 |
| Aciclovir | 228.06 | 71.40 | 257.37 | 74.68 |

Al analizar los valores de **leucocitos** para el grupo de Ribavirina el valor promedio inicial fue de 6.11 (DE 1.68) y el final de 9.3 (DE 11.15); mientras que en el grupo de Aciclovir el valor promedio inicial fue de 6.19 (DE 1.036) y el final de 6.07 (DE 1.51) . No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ($p= 0.125$)(Tabla 16).

Tabla 16. Leucocitos promedio y desviación estandar por grupo de tratamiento

| | Leucocitos basales promedio (núm x 1000) | DE | Leucocitos finales promedio (núm x 1000) | DE |
|------------|---|-----------|---|-----------|
| Ribavirina | 6.11 | 1.68 | 9.3 | 11.58 |
| Aciclovir | 6.19 | 1.036 | 6.07 | 1.15 |

Los valores promedio obtenidos para la cuenta de **Linfocitos** en el grupo de Ribavirina, fueron el basal de 24.68 (DE 8.54) % mientras que para el Aciclovir fueron de 27.16 (DE 7.34) %. Por otro lado, los valores finales fueron, para el grupo de Ribavirina de 28.95 (DE 6.8) % y para el de Aciclovir de 33.83 (DE 7.13) %. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ($p= 0.887$)(Tabla 17).

Tabla 17. Linfocitos promedio y desviación estandar por grupo de tratamiento

| | Linfocitos promedio basales (%) | DE | Linfocitos promedio finales (%) | DE |
|------------|---|------|---|-----|
| Ribavirina | 24.68 | 8.54 | 28.95 | 6.8 |
| Aciclovir | 27.16 | 7.3 | 33.83 | 7.3 |

En la cuenta de **Monocitos**, los valores promedios obtenidos fueron, en forma inicial, para el grupo de Ribavirina de 7.14 (DE 1.58) % y para el de Aciclovir de 7.37 (DE 1.29) % y los valores finales fueron 5.60 (DE 1.71) % y 6.3 (DE 1.53) % respectivamente. Tampoco se encontró diferencia significativa entre los grupos ($p=0.402$) (Tabla 18).

Tabla 18. Monocitos promedio y desviación estandar por grupo de tratamiento

| | Monocitos promedio basales (%) | DE | Monocitos promedio finales (%) | DE |
|------------|--|------|--|------|
| Ribavirina | 7.12 | 1.58 | 5.6 | 1.71 |
| Aciclovir | 7.37 | 1.29 | 6.37 | 1.53 |

Para los **Eosinófilos**, los valores promedios fueron como a continuación se indica: Para el grupo de Ribavirina, el valor inicial fue de 2.15 (DE 2.7) %, mientras que el final fue de 1.96 (DE 2.8) %. Por otro lado los valores para el grupo de Aciclovir fueron: 1.34 (0.87) % el inicial y 1.55 (DE 1.02) % el final. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.101$) (Tabla 19).

Tabla 19. Eosinófilos promedio y desviación estandar por grupo de tratamiento

| | Eosinófilos basales promedio (%) | DE | Eosinófilos finales promedio (%) | DE |
|------------|--|------|--|------|
| Ribavirina | 2.15 | 2.7 | 1.9 | 2.8 |
| Aciclovir | 1.34 | 0.87 | 1.55 | 1.02 |

Finalmente, en cuanto a los valores encontrados de **Reticulocitos**, encontramos que el valor inicial promedio para el grupo de Ribavirina fue de 1.2 (DE 0.99) % y el final de 1.27 (DE 0.49) %; mientras que para el de Aciclovir, el valor inicial fue 1.22 (DE 0.3) % y el final de 1.08 (DE 0.4) %. Tampoco se observaron diferencia estadísticamente significativa ($p=0.769$). Lo anterior apoya el hecho de que la alteración producida en la bilirrubina total no fue por efecto colateral del tratamiento (Tabla 20).

Tabla 20. Reticulocitos promedio y desviación estandar por grupo de tratamiento

| | Reticulocitos basales promedio (%) | DE | Reticulocitos finales promedio (%) | DE |
|------------|--|-------|--|-------|
| Ribavirina | 1.25 | 0.994 | 1.27 | 0.497 |
| Aciclovir | 1.22 | 0.300 | 1.08 | 0.400 |

EVOLUCIÓN CLÍNICA DURANTE EL PERIODO AGUDO.

Se valoró en forma inicial la salida de nuevas lesiones tanto al día 8 como al día 15 para ambos medicamentos, encontrándose que sólo un paciente de cada grupo presentó aparición de nuevas lesiones en diferentes días (tabla 21).

Tabla 21. Día de aparición de nuevas lesiones por grupo de tratamiento

| | Día de aparición de nuevas lesiones | Número de casos | Porcentaje |
|------------|--|-----------------|------------|
| Ribavirina | 3 | 1 | 5.3% |
| Aciclovir | 11 | 1 | 6.3% |

Posteriormente se valoró la **presencia de lesiones** durante cada una de las revisiones, valorando además el tipo de lesiones que se encontraban.

En cuanto a la evaluación sólo de la presencia o no de lesiones, pudimos observar que ambos grupos evolucionaban en forma similar con disminución gradual en el número de pacientes con lesiones presentes. Por tanto en los días 8, 15, semana 4 y semana 8 la comparación entre ambos grupos no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p=1.0$, $p=0.379$, $p=0.723$ y $p=0.457$ respectivamente). Para la semana 12 ninguno de los grupos presentaba lesiones (Tabla 22) (Gráfica 5).

Tabla 22. Presencia de lesiones por evaluación y por grupo de tratamiento

| | Ribavirina | Ribavirina | Aciclovir | Aciclovir |
|------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | Sin lesiones | Con lesiones | Sin lesiones | Con lesiones |
| Día 8 | 2 (10.5%) | 17 (89.5%) | 1 (6.3%) | 15 (93.8%) |
| Día 15 | 2 (10.5%) | 17 (89.5%) | 4 (25%) | 12 (75%) |
| Semana 4 | 13 (68.4%) | 6 (31.6%) | 12 (75%) | 4 (25%) |
| Semana 8 | 19 (100%) | 0 | 15 (93.8%) | 1 (6.3%) |
| Semana 12 | 0 | 0 | 0 | 0 |

De las lesiones presentes, éstas se evaluaron de la manera siguiente.

Eritema. El eritema se presentó en ambos grupos en un porcentaje similar, 76.5% para Ribavirina y 80% para aciclovir, con una desaparición casi total a la semana 8 en ambos grupos, la evolución que presentó esta lesión se muestra en la siguiente tabla (Tabla 23) (Gráfica 6).

Tabla 23. Presencia de eritema por grupos y por evaluación realizada

| | Día 8 | Día 15 | Semana 4 | Semana 8 | Semana 12 |
|-------------------|--------------|---------------|-----------------|-----------------|------------------|
| Ribavirina | 13 (76.5%) | 8 (42%) | 2 (11%) | 0 | 0 |
| Aciclovir | 12 (80%) | 7 (44%) | 2 (13%) | 1 (6%) | 0 |

Pápulas. Las pápulas sólo se encontraron en la evaluación realizada en el día 8 afectando sólo a un paciente (6.3%) del grupo de aciclovir, sin encontrar esta lesión en el grupo de Ribavirina. En las siguientes evaluaciones no se encontró esta lesión (Gráfica 7).

Vesículas. Las vesículas en el día 8 estaban presentes en un 41.3% de los pacientes con Ribavirina y un 46.7% de los pacientes del grupo de aciclovir. En el día 15 tan sólo un paciente del grupo de aciclovir. Estas vesículas desaparecieron en su totalidad para la semana 4. La evolución presentada por grupos tratados se muestra en la siguiente tabla (Tabla 24) (Gráfica 8).

Tabla 24. Presencia de vesículas por grupo y por evaluación realizada

| | Día 8 | Día 15 | Semana 4 | Semana 8 | Semana 12 |
|-------------------|--------------|---------------|-----------------|-----------------|------------------|
| Ribavirina | 8 (41.3%) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Aciclovir | 7 (46.7%) | 1 (6.3%) | 0 | 0 | 0 |

Pústulas. Este tipo de lesión no fue encontrado en ninguno de los casos, ni en el grupo de aciclovir, ni en el de ribavirina.

Costras. Las costras se encontraron presentes, desde el día 8 y hasta la semana 8, encontrando que el 94% de los pacientes con ribavirina y el 100% de los pacientes con aciclovir las presentaban en la evaluación del día 8, desapareciendo estas lesiones en la semana 8 en el grupo de ribavirina, mientras que un paciente (6.3%) del grupo de aciclovir aún las presentaba en dicha evaluación (Tabla 25) (Gráfica 9).

Tabla 25. Presencia de costras por grupo de tratamiento y por evaluación

| | Día 8 | Día 15 | Semana 4 | Semana 8 | Semana 12 |
|------------|------------|----------|----------|----------|-----------|
| Ribavirina | 16 (94.1%) | 15 (79%) | 4 (21%) | 0 | 0 |
| Aciclovir | 16 (100%) | 12 (75%) | 4 (25%) | 1 (6%) | 0 |

De esta misma forma se evaluó la **recuperación ad integrum** por grupo de pacientes en cada evaluación realizada. Los resultados encontrados se muestran a continuación (Tabla 26) (Gráfica 10).

Tabla 26. Pacientes con recuperación *ad integrum* por grupo de tratamiento

| | Día 15 | Semana 4 | Semana 8 | Semana 12 |
|----------------|------------|------------|------------|-----------|
| Ribavirina | 13 (68.4%) | 18 (94.7%) | 18 (94.7%) | 19 (100%) |
| Aciclovir | 13 (81.3%) | 15 (93.8%) | 16 (100%) | 16 (100%) |
| Total de casos | 26 (74.3%) | 33 (94.3%) | 34 (97.1%) | 35 (100%) |

EVOLUCION DE LA NEURALGIA.

De forma inicial se tomó en consideración cuántos pacientes de cada grupo y por evaluación presentaban dolor, y posteriormente se valoró mediante escalas visuales análogas la intensidad del dolor que presentaban los pacientes.

Presencia de neuralgia. El grupo de pacientes tratados de ribavirina tuvo neuralgia hasta el día 15 en el 100% de los casos, disminuyendo a 57.9% en la semana 4, a 21.4% en la semana 8 y a 15.6% en la semana 12. El grupo de aciclovir en el día 8 el 93.7% tenían neuralgia, para el día 15, 81.25%, para la semana 4, 62.5%, para la semana 8, 31.2% y finalmente a la semana 12, el 25%. Al comparar estos datos entre grupos no se demostraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.46$, $p=0.08$, $p=0.78$, $p=0.70$ y $p=0.68$ respectivamente) (Tabla 27) (Gráfica 11).

Tabla 27. Presencia de neuralgia por grupos de tratamiento y por evaluación realizada

| | Ribavirina | Ribavirina | Aciclovir | Aciclovir |
|-----------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | Sin neuralgia | Con neuralgia | Sin neuralgia | Con neuralgia |
| Día 8 | 0 | 19 (100%) | 1 (6.3%) | 15 (93.7%) |
| Día 15 | 0 | 19 (100%) | 3 (18.75%) | 13 (81.25%) |
| Semana 4 | 8 (42.1%) | 11 (57.9%) | 6 (37.5%) | 10 (62.5%) |
| Semana 8 | 15 (78.9%) | 4 (21.4%) | 11 (68.8%) | 5 (31.2%) |
| Semana 12 | 16 (84.2%) | 3 (15.6%) | 12 (75%) | 4 (25%) |

Intensidad de la neuralgia. Se estimaron según los resultados los valores obtenidos de las escalas visuales análogas de dolor los promedios y sus desviaciones estándar por grupo de tratamiento y por día de evaluación. Como se puede observar en la tabla 28, la intensidad del dolor promedio en el grupo de Ribavirina disminuyó de 4.71 (DE 2.8) a 1.66 (DE 0.7) en la semana 12 y del grupo de Aciclovir de 5.56 (DE 2.8) a 3.2 (DE 3.3). Al compararse estos valores no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las evaluaciones ($p=0.69$, $p=0.61$, $p=0.73$, $p=0.37$ y $p=0.16$ respectivamente) (Tabla 28) (Gráfica 12).

Tabla 28. Intensidad promedio de dolor por grupo de tratamiento y por evaluación realizada

| | Día 8 | Día 15 | Semana 4 | Semana 8 | Semana 12 |
|------------|---------------|--------------|---------------|---------------|---------------|
| Ribavirina | 4.71 (DE 2.8) | 3.8 (DE 2.4) | 3.22 (DE 2.5) | 3.37 (DE 2.5) | 1.66 (DE 0.7) |
| Aciclovir | 5.56 (DE 2.8) | 4.2 (DE 2.6) | 4.15 (DE 2.3) | 4.5 (DE 3.5) | 3.2 (DE 3.3) |

Analgesico. Finalmente se valoró el porcentaje de pacientes que requirieran del uso de analgésico de acuerdo con la presencia de neuralgia. En la etapa aguda el 84.2% de los pacientes del grupo de ribavirina requirió de toma de analgésicos durante la primera semana; 73.7% lo requirieron en la segunda semana, mientras que 87.5% del grupo de aciclovir lo requirió en la primera semana y 56.3% en la segunda. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al respecto ($p=0.78$ y $p=0.28$ respectivamente).

En la semana 4, 47.4% de los pacientes del grupo de ribavirina aún requería analgésicos con un promedio de 2.42 (DE 1.5) tabletas en contraste con 56.3% de los pacientes del grupo de aciclovir que aún tomaban con un promedio de 3 (DE 2.7) tabletas.

En la semana 8, 21.1% de los pacientes del grupo de ribavirina tomaban un promedio de 3 (DE 0.81) tabletas, mientras que los pacientes del grupo de aciclovir tomaban un promedio de 2.33 (DE 1.96) tabletas.

Finalmente en la semana 12 el 21.1% de los pacientes tomaba un promedio de 2.5 (DE 1.73) tabletas, mientras que el 18.8% de los pacientes del grupo de aciclovir tomaban un promedio de 3.3 (DE 2.51) tabletas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0.6$, $p=0.29$ y $p=0.02$ respectivamente) (Tabla 29) (Gráfica 13).

Tabla 29. Requerimientos de analgésico por grupo

| | Ribavirina | Ribavirina | Aciclovir | Aciclovir |
|-----------|---------------------------------|--------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| | Pacientes con analgésico | Tabletas promedio | Pacientes con analgésico | Tabletas promedio |
| Día 8 | 16 (84.2%) | | 14 (87.5%) | |
| Día 15 | 14 (73.7%) | | 9 (56.3%) | |
| Semana 4 | 9 (47.4%) | 2.42 (DE 1.5) | 9 (56.3%) | 3 (DE 2.7) |
| Semana 8 | 4 (21.1%) | 3 (DE 0.81) | 6 (37.5%) | 2.33 (DE 1.96) |
| Semana 12 | 4 (21.1%) | 2.5 (DE 1.73) | 3 (18.8%) | 3.3 (DE 2.51) |

DISCUSION

La neuralgia postherpética, constituye una de las principales y más importantes complicaciones del herpes zoster, ya que esta complicación, además de ser muy molesta para el paciente, aumenta su incidencia conforme aumenta la edad de presentación del herpes zoster.

En nuestro estudio, pudimos encontrar que dado que se trataba de un estudio doble ciego, comparativo y aleatorizado, las diferencias entre las variables demográficas y cuadro clínico de inicio prácticamente no existieron.

En cuanto a la evolución clínica, el modo de presentación y el tiempo de mejoría de lesiones fue prácticamente el mismo en ambos grupos.

En los exámenes de laboratorio iniciales y de control de ambos grupos, encontramos que en términos generales no existían diferencias estadísticamente significativas, con excepción de los valores de Bilirrubinas finales, donde pudimos observar que en el grupo de Ribavirina, existía una elevación de éstas con una diferencia estadísticamente significativa, la cual se debe a que un paciente presentó un cuadro de hepatitis viral, el cual no fue detectado ni clínicamente ni por laboratorio en el momento de ingreso del paciente al estudio, sin embargo ya que el paciente había ingerido todo el medicamento y había presentado una respuesta adecuada al tratamiento, se decidió no excluirlo del estudio; esto lo podemos comprobar con el hecho de que en la biometría hemática y principalmente en la cuenta de reticulocitos no pudimos observar alteraciones. De esta forma podemos afirmar que no se trató de hemólisis por efecto colateral del tratamiento.

De la neuralgia postherpética, encontramos que el 15.6% de los pacientes del grupo de Ribavirina continuaron con neuralgia, con una intensidad 1.66 (según escala visual análoga); mientras que el Aciclovir presentó un 25% de neuralgia con una intensidad de 3.25. Aunque pudiera parecer que hay una diferencia en favor de la ribavirina el análisis estadístico no mostró significancia además de ser este un análisis preliminar pues se requiere conjuntar los resultados del otro centro hospitalario participante.

Así podemos concluir que en este reporte preliminar la eficacia y seguridad así como la frecuencia de neuralgia postherpética es similar tanto para el tratamiento con ribavirina como para el de aciclovir. Sin embargo cabe señalar que el esquema de tratamiento de la ribavirina (3 veces al día) así como el costo directo menor de éste pudieran ser ventajas importantes en la selección entre ambos medicamentos.

CONCLUSIONES

La ribavirina a dosis de 400mg 3 veces al día por 6 días, tiene la misma eficacia y seguridad terapéutica, así como frecuencia de neuralgia postherpética que el aciclovir a dosis de 800mg 5 veces al día por 7 días.

La ribavirina ofrece ventajas en cuanto a un esquema de administración menos complejo y más corto así como en menor costo directo del medicamento, lo que pudiese representar una mejor adherencia del paciente a este tratamiento que al de aciclovir.

BIBLIOGRAFIA

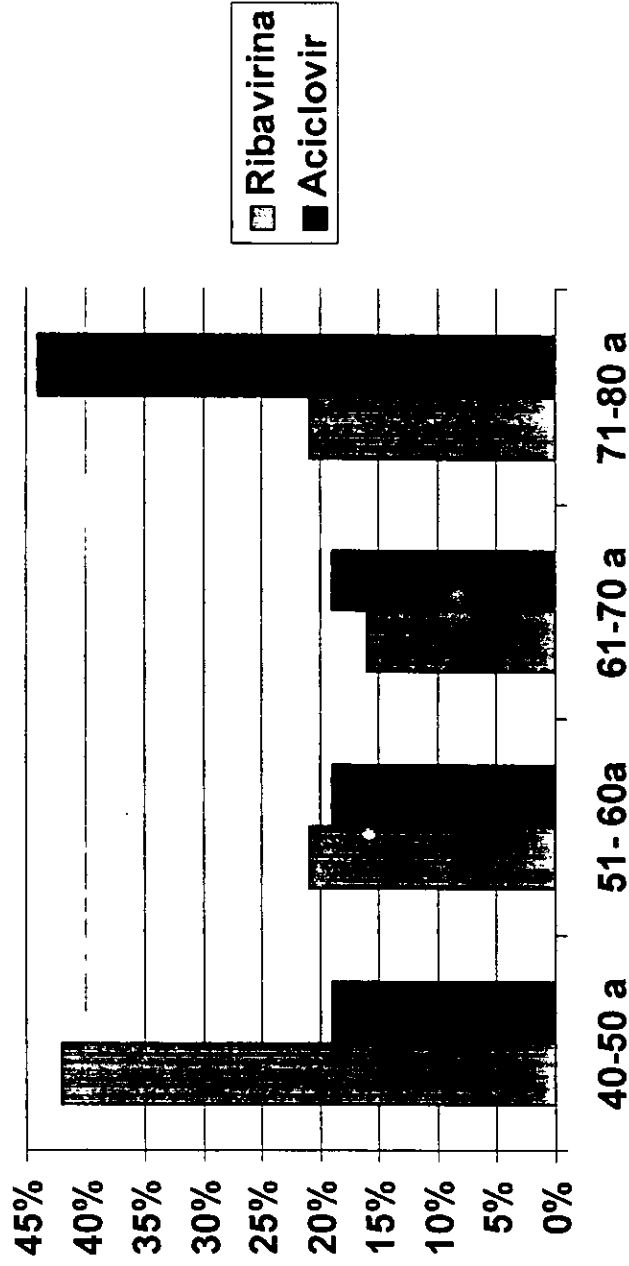
1. Oxman M. En: Fitzpatrick T. Dermatología en Medicina General, tomo III, cap 191, Mc Graw Hill, Argentina. 1993; 2565-2594.
2. Arvin A. En Fields B. Fields Virology, cap. 79, 3a. edición. Lippincott-Raven Publishers, 1996;2547-2585.
3. Gilden D.: Herpes Zoster With Postherpetic Neuralgia, Persisting Pain and Frustration. N Engl J Med, 1994; 330(13):932-933.
4. Wood A.: Postherpetic Neuralgia, Pathogenesis, Treatment and Prevention. New Engl J Med. July 1996; 335(1): 32-42.
5. Galer B and Portenoy R.: Acute Herpetic and Postherpetic Neuralgia: Clinical Features and Management. Mount Sinai J Med. May 1991; 58 (3): 257-266.
6. Whitley R. En Galasso G. Antiviral Agents and Human Viral Diseases, cap 9, 4a. edición. Lippincott-Raven Publishers, 1997: 279-304.
7. Davidson AJ: Varicella Zoster Virus. J Gen Virol 1991; 72: 47-51
8. Bennet G. : Hypoteses on the Pathogenesis of Herpes Zoster Associated Pain. Ann Neurol 1994; 35 (suppl): 538-40
9. Gilden D, Wright R and et. al.: Zoster Sine Herpete, a Clinical Variant. Ann Neurol 1994; 35: 530-33
10. Arvin AM.: Cell Mediated Immunity to Varicella Zoster Virus. J Infect Dis 1992; 166: 535-6.
11. Miller AE.: Selective Decline in Cellular Immune Response to Varicella Zoster in Elderly. Neurology 1986; 30: 582.
12. Burke BL.: Immune Response to Varicella-Zoster in Aged. Arch Intern Med 1982; 142: 291-4
13. Nurmikko T.: Clinical Features and Pathophysiologic Mechanisms of Postherpetic Neuralgia. Neurology, 1995; 45(suppl 8): S54-S55.
14. Rowbotham M and Davies P.: Topical Lidocaine Gel Relieves Postherpetic Neuralgia. Ann Neurol 1995; 37: 246-53.
15. Watson P.: The Treatment of Postherpetic Neuralgia. Neurology 1995; 45 (suppl 8): S58-S60.
16. Kost R, Straus S and et. al.: Postherpetic Neuralgia, Predicting and Preventing Risk. Arch Intern Med. 1997; 157: 1166-7
17. Baron R and Saguer M.: Mechanical Allodynia in Postherpetic Neuralgia. Neurology 1995; 45(suppl 8): S63-S65.

18. Johnson R.: The Future of Predictors, Prevention and Therapy in Postherpetic Neuralgia. *Neurology* 1995; 45 (suppl 8): S70-S72.
19. Segal A and Rordorf G.: Gabapentin as a Novel Treatment for Postherpetic Neuralgia. *Am Acad Neurol* 1996: 1175-1176.
20. Kirkpatrick A and Derasari M.: Postherpetic Neuralgia: a Possible Application for Topical Clonidine. *Anesthesiology* 1992; 76: 1066-1067.
21. Rowbotham M and Reisner-Keller L.: Both Intravenous Lidocaine and Morphine Reduce de Pain of Postherpetic Neuralgia. *Neurology* 1991; 41: 1024-1028.
22. Lever W, Schumburg-Lever G. Enfermedades virales. En *Histopatología de la piel*. Interamericana, Argentina, 1991: 387.
23. Darby G.: A History of Antiherpes Research. *Antiviral Chem Chemother* 1994; 5:3-9.
24. Camacho F and Mazuecos B.: Antiviricos en Dermatología 1997. *Monogr. Dermatol* 1997. 10: 116-127.
25. Goodman Gilman A. Las Bases farmacológicas de la terapéutica. Cap. 54. Editorial Panamericana. Argentina. 1983: 1169-1174.
26. Jackson J, Gibbons R and et. al. The Effect of Treating Herpes Zoster With Oral Acyclovir in Preventing Postherpetic Neuralgia. *Arch Intern Med*. 1997;157: 909-912.
27. Roberth W, Sidwell. Ribavirin: In vitro antiviral activity. *Ribavirin: A Broad Spectrum Antiviral Agent*. 1980, 23-42.
28. Flores R, Dorantes F, Garibay M and et. al. Tratamiento del herpes zoster con ribavirina. *Infectología* 1992, año 12, num 2: 73-79.
29. Valles Y and Garibay M. Tratamiento del herpes zoster con ribavirina. Estudio doble ciego comparado con placebo. *Invest Med Inter*, 1988. 15, 15.
30. Hermans P and Cockerill R. *Antiviral Agents*. *Mayo Clin Proc*. 1983. April (58): 217-222.
31. Fernández y cols. Ribarivin: A clinical overview. *Europ J Epidemiol*, March, 1986, 2(1): 1-14.
32. Shulman R. Assessment of Hematologic Effects of Ribavirin in Hhumans. *Clinl Appl of ribavirin*, 1984: 79-92.
33. Macotella E and Ruiz C. Ribavirina en el tratamiento del herpes zoster. *Invest Med Inter*. 1987, 14, 190.

ANEXO

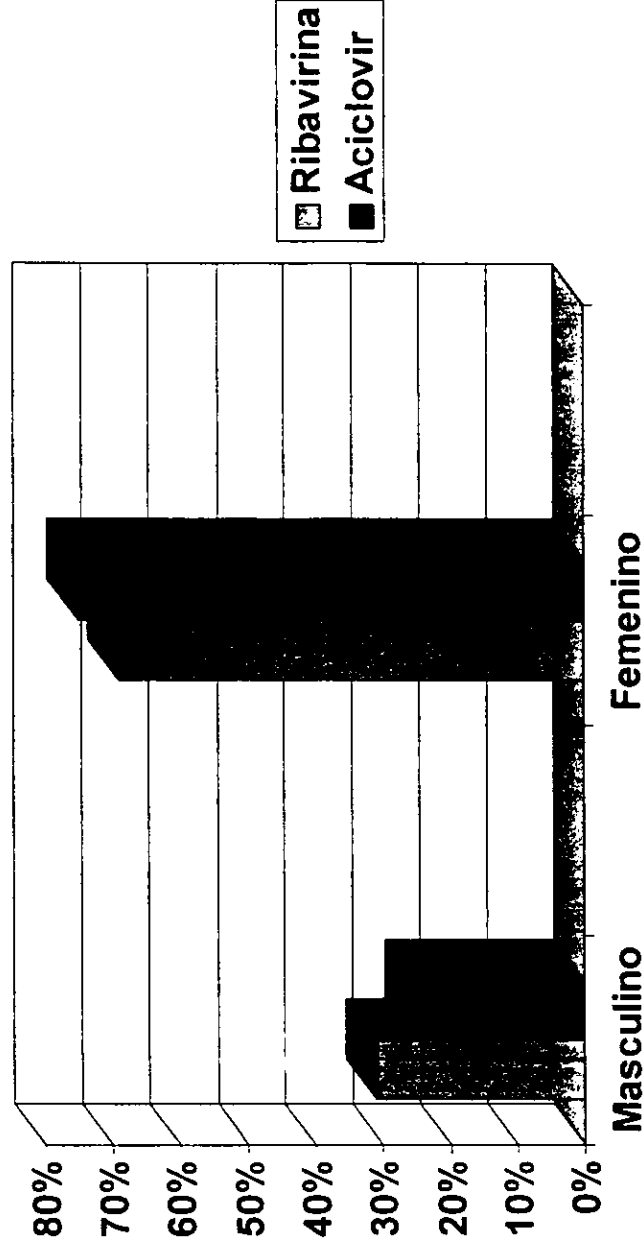
Gráfica 1

Distribución por grupos de edad



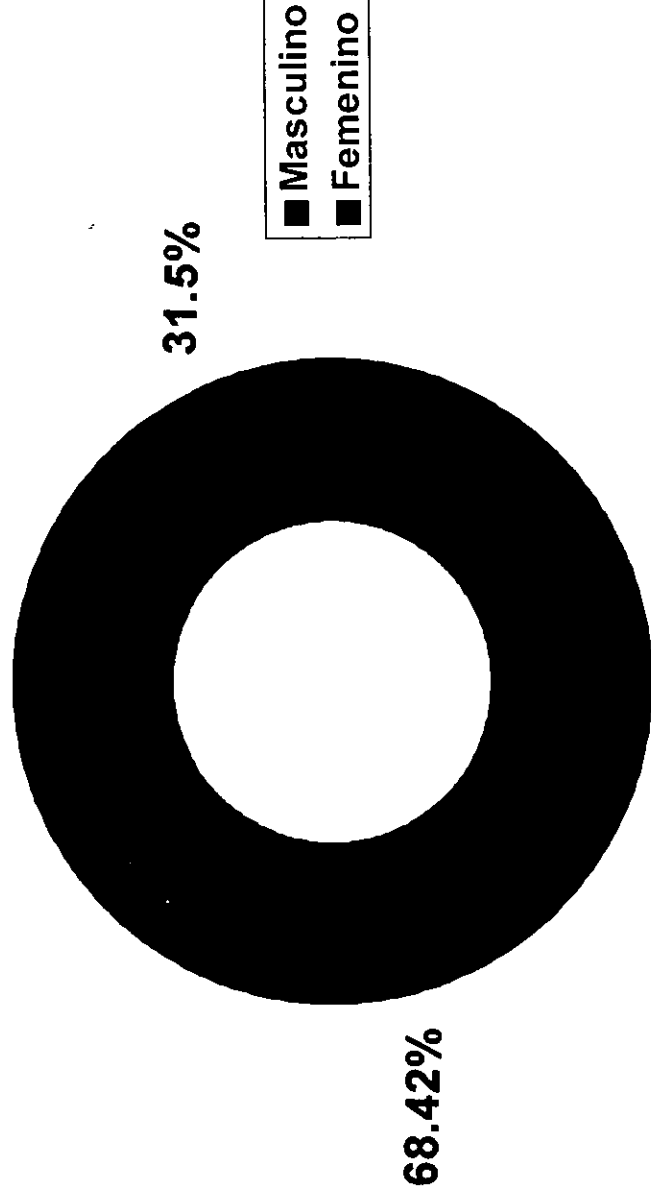
Gráfica 2

Distribución por sexo



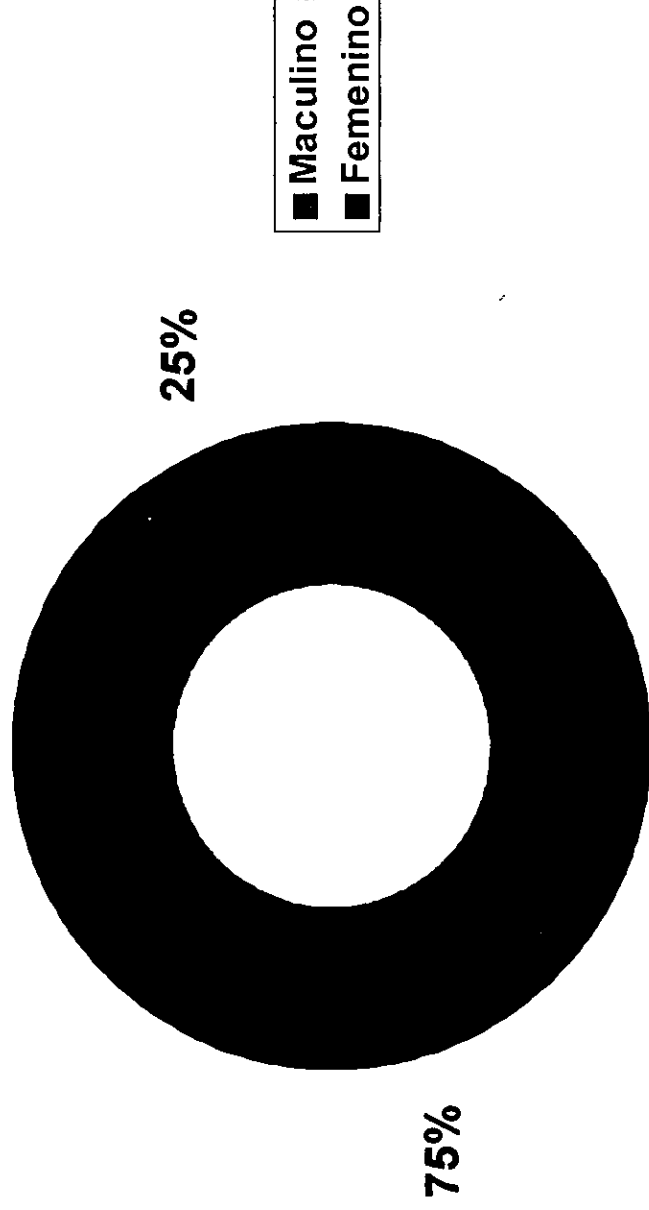
Gráfica 3

Distribución por Sexo para el grupo de Ribavirina



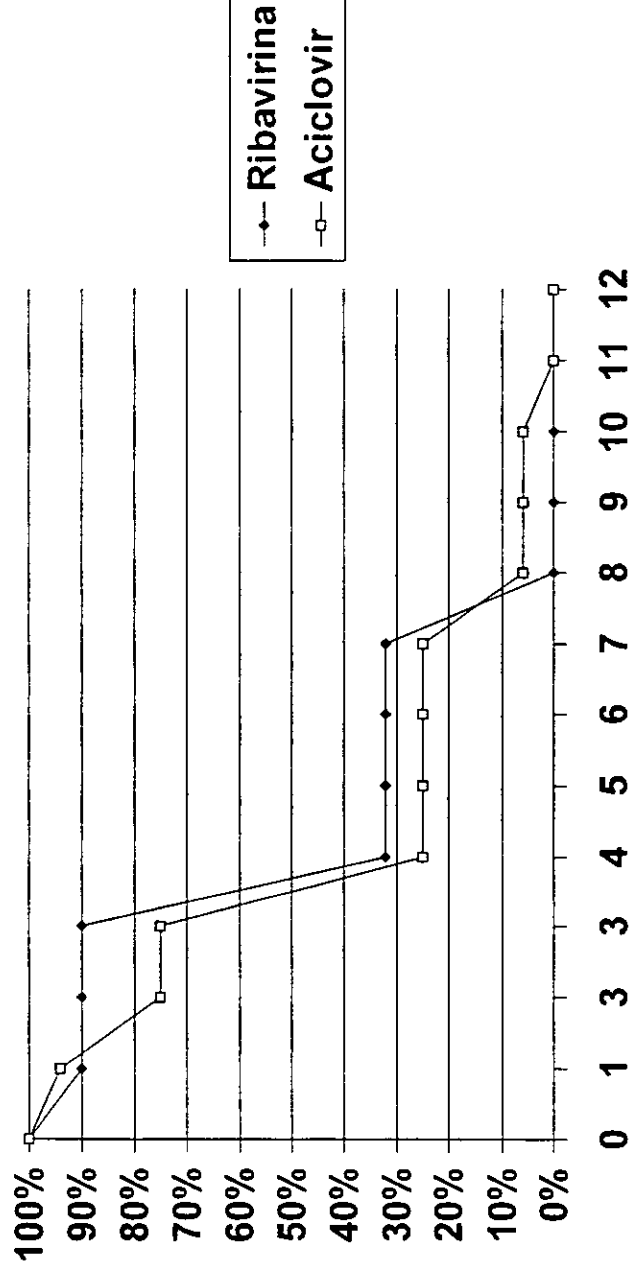
Gráfica 4

Distribución por sexo para el grupo de Aciclovir



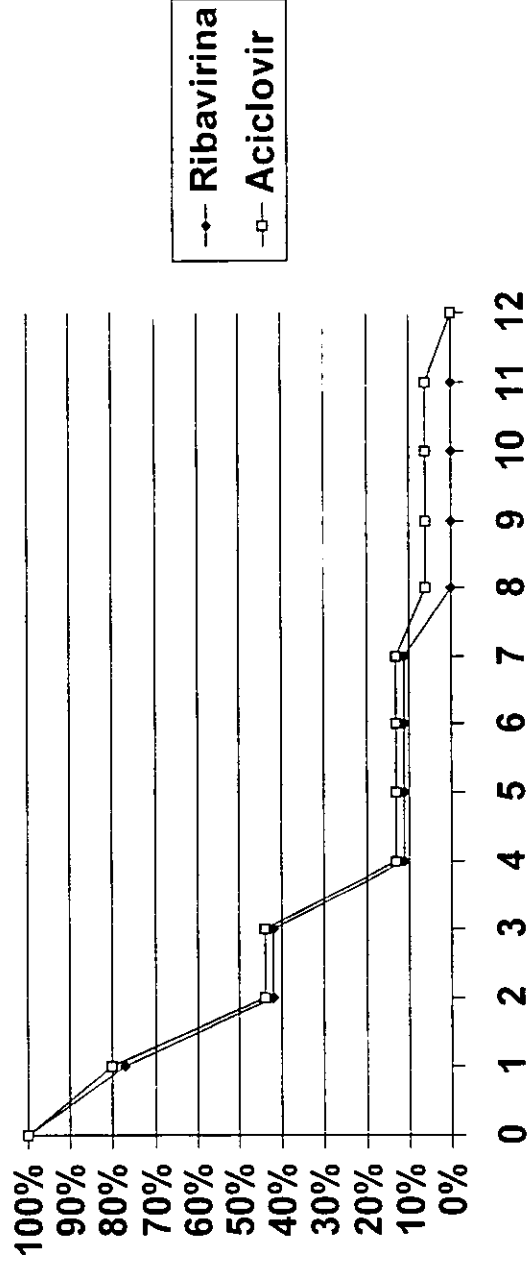
Gráfica 5

Presencia de lesiones para ambos grupos por semana



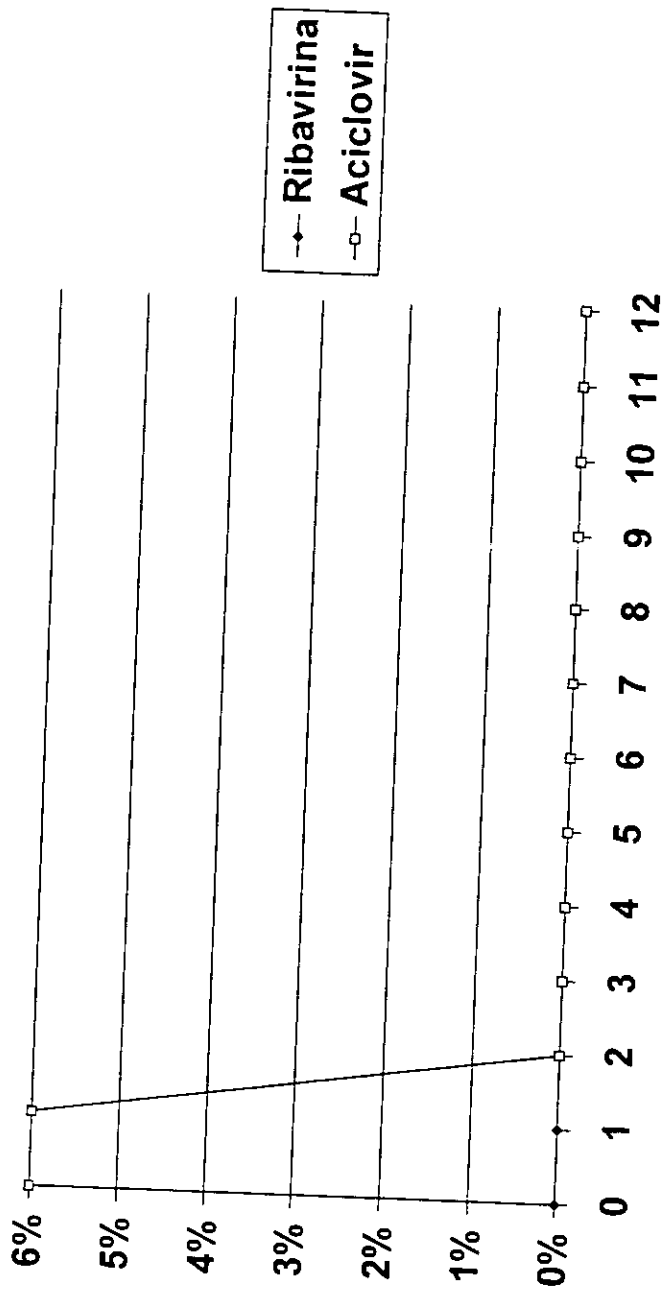
Gráfica 6

Presencia de eritema en ambos grupos por semana



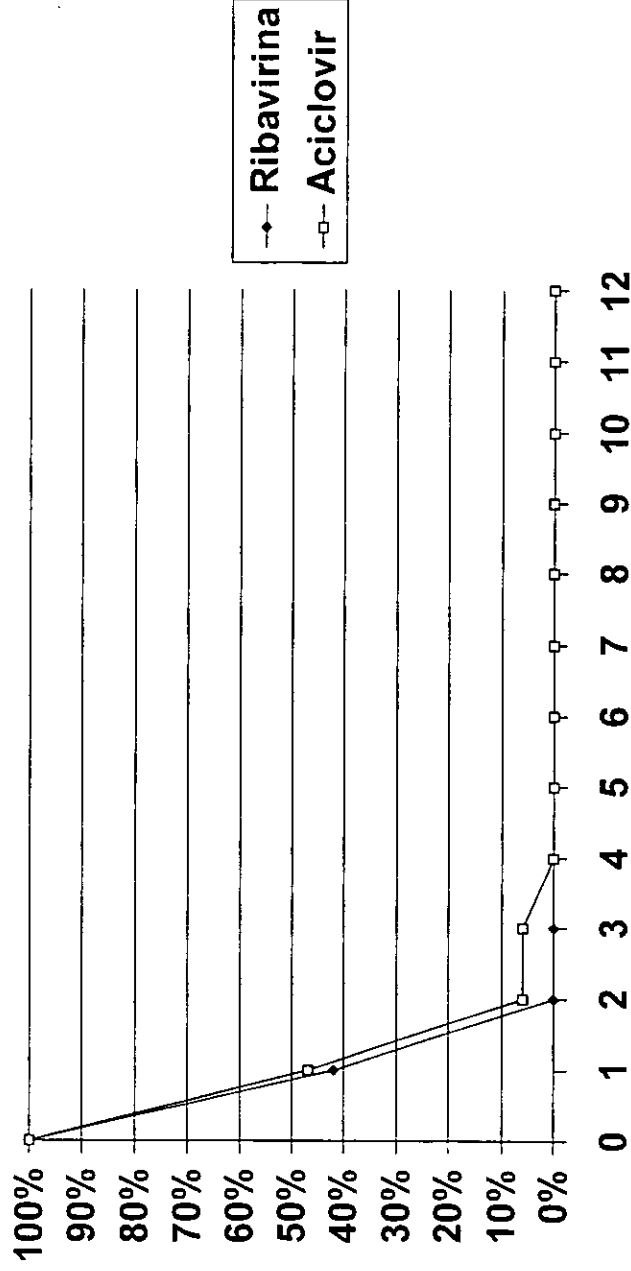
Gráfica 7

Presencia de pápulas en ambos grupos por semana



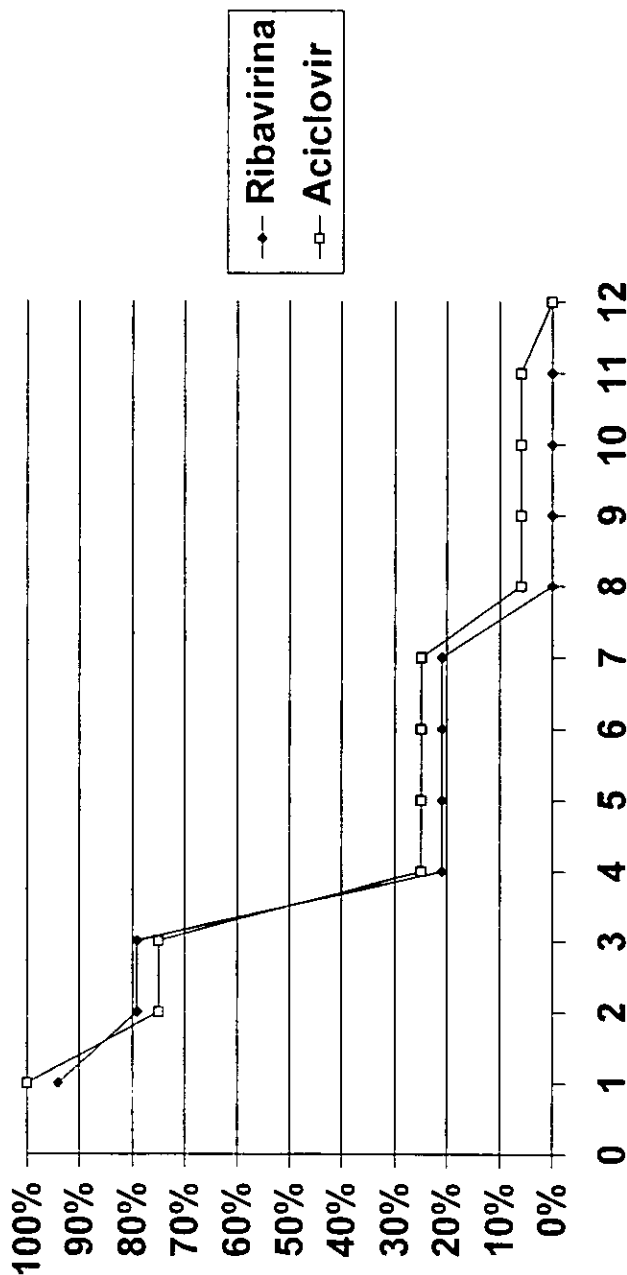
Gráfica 8

Presencia de vesículas en ambos grupos por semana



Gráfica 9

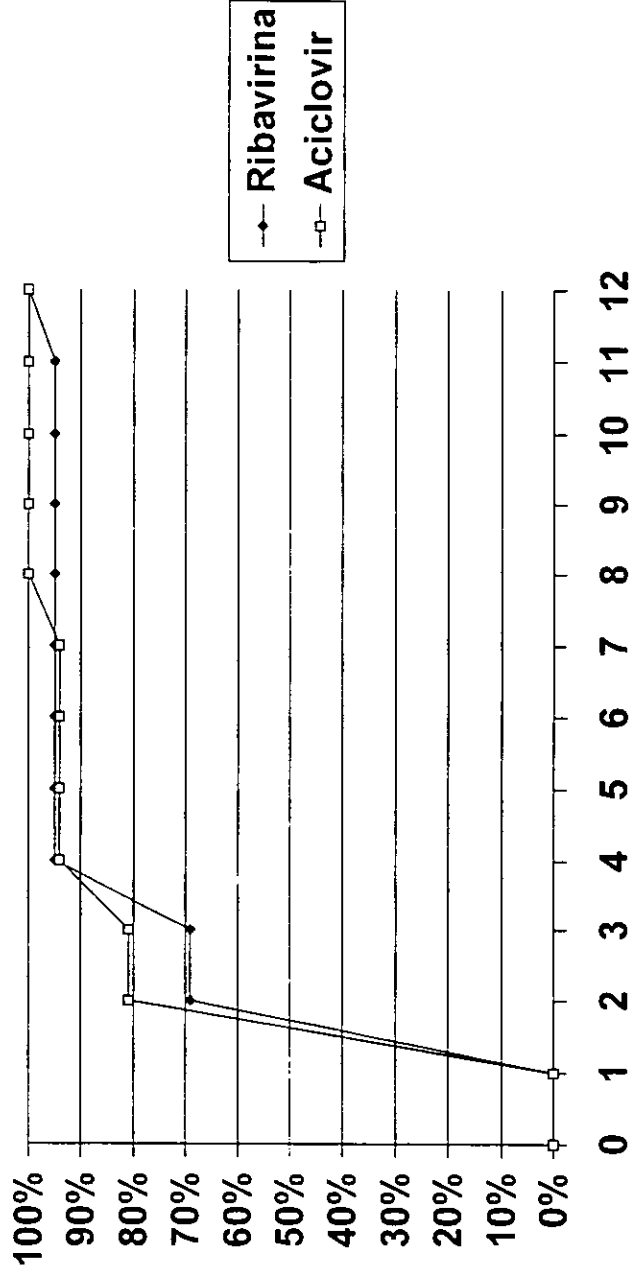
Presencia de Costras en ambos grupos por semana



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

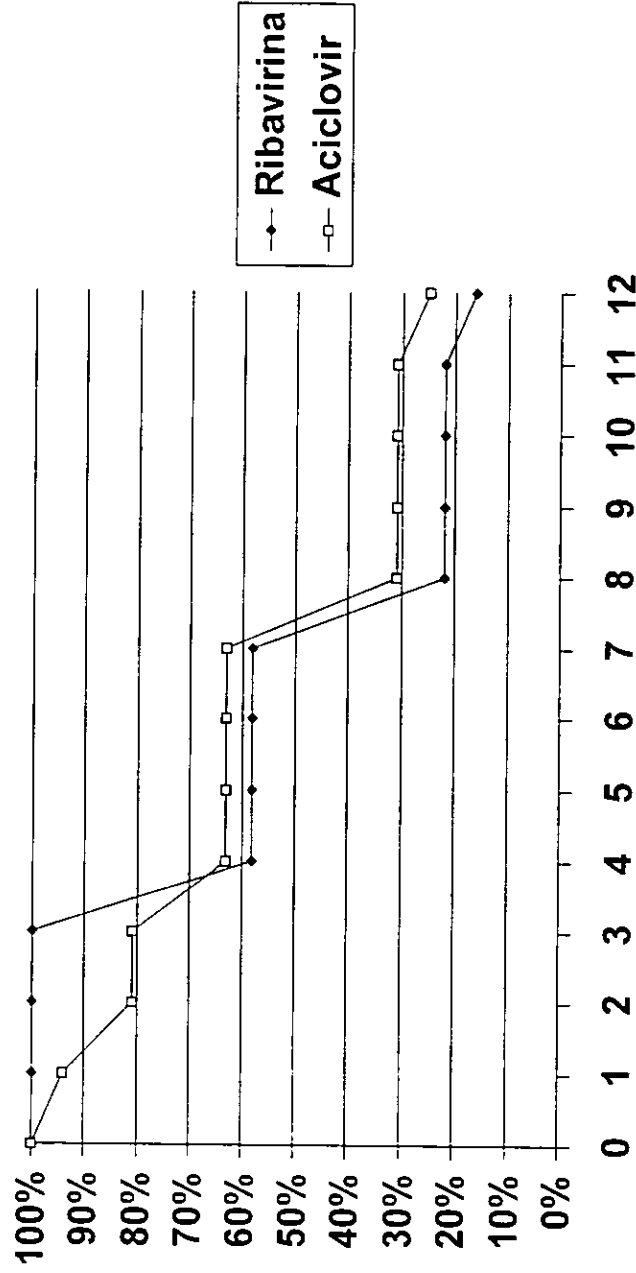
Gráfica 10

Recuperación ad. integrum por grupo y por semana



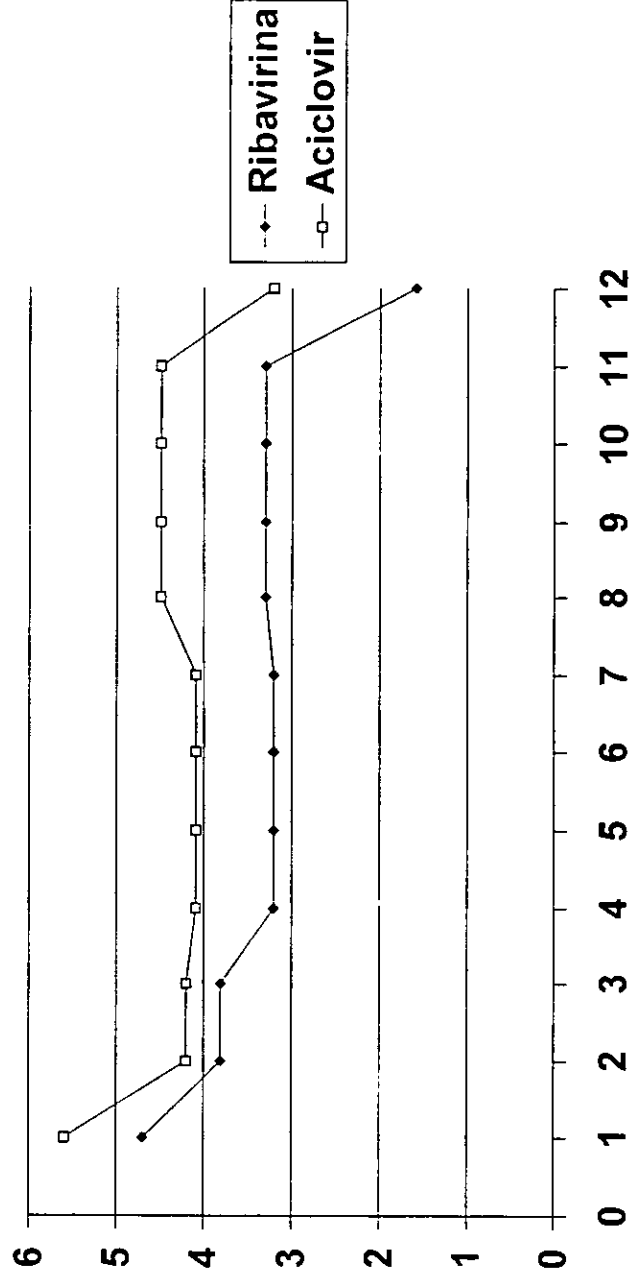
Gráfica 11

Evolución de neuralgia por grupo y por semana.



Gráfica 12

Intensidad de dolor para ambos grupos por semana



Gráfica 13

Requerimiento de analgesico por grupo y por semana

