

11212



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

25

2es.

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

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ACICLOVIR AL 5%
EN CREMA VS. PLACEBO EN EL TRATAMIENTO
DEL HERPES LABIAL RECURRENTE

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA
P R E S E N T A
DRA. ROSA MARIA PONCE OLIVERA

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO



DIRECCION DE ENSEÑANZA

ASESOR DE TESIS: JEFE DE SERVICIO: PROFESOR TITULAR DEL CURSO
UNIVERSITARIO DE POSTGRADO: DRA. GLADYS LEON DORANTES.

HGM

268821

Organismo Descentralizado

MEXICO, D. F. 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).

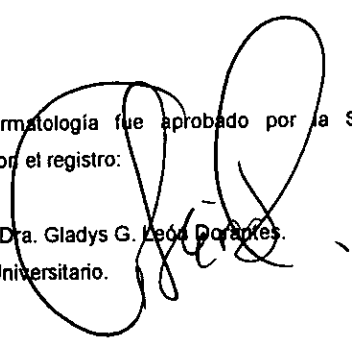
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición 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 la Subdirección de Investigación del Hospital General de México, con el registro:

Dic/95/109/02/079

Fue revisado y aceptado para impresión, por la Dra. Gladys G. León Portales.

Jefe del Servicio de Dermatología y del Curso Universitario.

A large, stylized handwritten signature in black ink, overlapping the text of the approval statement. The signature appears to be 'G. León Portales'.

AGRADECIMIENTOS

A Dios.

A mis padres: Jorge Ignacio y Rosa María.

A mis hermanos: Jorge Ignacio y Azucena.

A mis maestros: pasados, presentes y futuros.

Al Servicio de Dermatología del
Hospital General de México.

Al Comité de Residentes 1996-7 y 1997-8.

A Winnie.

INDICE

Resumen.....	1
Introducción.....	2
Marco teórico.....	3
Aciclovir.....	3
Infecciones por herpes virus.....	14
Historia natural del herpes simple labial recurrente.....	21
Tratamiento de las infecciones por herpes simple labial recurrente con aciclovir.....	23
Objetivos.....	28
Hipótesis.....	28
Justificación.....	29
Diseño del estudio.....	29
Material y métodos.....	30
Resultados.....	34
Discusión.....	40
Conclusiones.....	40
Bibliografía.....	41
Gráficas.....	45

RESUMEN

Existen en la actualidad numerosos antivirales, que lejos de dañar a la célula normal, van dirigidos en contra de las células infectadas por los virus, tal es el caso del aciclovir, que es más afin de decenas a cientos de veces por las enzimas virales que las del huésped. La actividad antiviral de éstos compuestos ha sido estudiada ampliamente en múltiples ensayos clínicos, sin embargo, para el herpes simple labial recurrente, todavía no se encuentra la terapéutica adecuada, tal vez por la poca penetración cuando es administrado tópicamente.

Objetivo: Demostrar la eficacia y seguridad en el uso de aciclovir al 5% en crema contra placebo para las infecciones tempranas del herpes simple labial recurrente.

Diseño: Es un ensayo clínico, comparativo, doble ciego y aleatorio.

Método: Se estudiaron pacientes de ambos sexos, con la presencia de herpes simple labial recurrente, en su etapa inicial. Se utilizó crema con aciclovir al 5% así como crema placebo, aplicada 5 veces al día durante el periodo agudo.

Resultados: Se incluyeron 43 pacientes, pero 42 pacientes completaron el estudio, 20 correspondieron al grupo de aciclovir y 22 al grupo placebo.

En cuanto a la variable principal, el número de días de curación para el grupo de aciclovir fue de 8.5 días de curación (D.E. 2.52). Y para el grupo placebo de 9 días en promedio (D.E: 2.16). Comparando los resultados con prueba de t de Student ($p=0.0.295$).

Conclusiones: El uso de la crema con aciclovir al 5% tópica comparada contra placebo no demostró diferencias estadísticamente significativas. Es posible que el tamaño de muestra sea insuficiente para demostrar diferencias, de existir éstas.

De requieren de estudios con mayor tamaño de muestra.

INTRODUCCION

En la actualidad, las infecciones por virus del herpes simple, en especial, el herpes simple labial recurrente, continúan siendo para el médico un reto terapéutico.

Numerosos antivirales han sido probados desde tiempos pasados, y aún tiempo atrás múltiples sustancias como lo son el éter, anestésicos locales etcétera, en el afán de suprimir un cuadro de herpes simple labial, o bien de acortar el periodo de duración.

Si bien mucha gente padece ésta enfermedad, resulta ser banal para algunos, sin embargo para otros es apenante e incapacitante por la severidad de la misma o bien porque las recurrencias cada vez suceden en un periodo de tiempo más corto, pudiendo ser incluso hasta cada mes o menos.

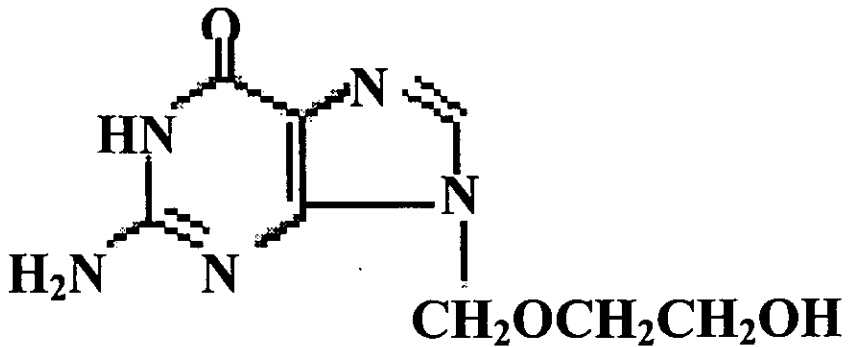
Dentro de esta lucha surge el aciclovir, un análogo nucleósido, con buena actividad in vitro contra miembros de la familia herpes, incluyendo el virus del herpes simple tipo 1; sin embargo en la práctica, resulta sumamente complicada la terapéutica de estas infecciones, según muchos estudios lo afirman, por la poca disponibilidad del aciclovir cuando se administra por vía tópica, así como otra de las teorías es que una vez que se ha instalado el cuadro herpético, tiene una evolución natural que no puede ser modificada, ya que la replicación viral mayor se encuentra incluso en periodos iniciales como puede ser el simple eritema.

Con la inquietud de demostrar la eficacia del medicamento, se realiza este estudio, para respaldar que la prescripción del medicamento tópico sigue siendo válida para éstas infecciones virales.

MARCO TEORICO

I.-ACICLOVIR

El aciclovir es un análogo nucleósido ácido sintético de las purinas, su nombre genérico es 9-(2-hidroxi-etoximetil)guanina, en donde un lado de la cadena lineal ha sido sustituido por el azúcar cíclico de la molécula de guanosina.¹ Fue sintetizado por primera vez por el médico farmacólogo Howard Schaeffer, quien fue quien encuentra el potencial antiviral in vitro contra virus de la familia herpes.² Su fórmula estructural es la siguiente:³

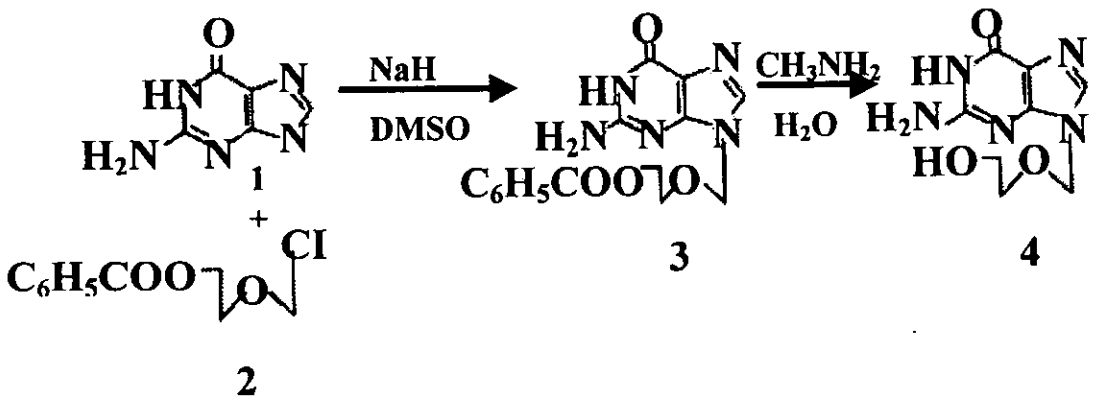


Estos nuevos análogos, surgen de modificaciones que se realizan a las moléculas heterocíclicas; de carbohidratos, o de ambos. Es así como se reportó por primera vez la existencia de éste nuevo análogo nucleósido: Aciclovir, con buena actividad viral y baja toxicidad para el huésped, no como en el pasado, ya que dañaban el DNA viral al igual que el del hospedero.⁴

La síntesis se ha logrado gracias al modelo enzimático de la adenosin deaminasa, donde el lado acíclico de la cadena se sustituye por una molécula normal de carbohidrato: la adenosina, con retención de la actividad del sustrato.

Aquí se mostrará la vía directa para obtener el aciclovir:

(1) Al anión que se obtiene de la guanina, utilizando hidruro de sodio y dimetilsulfóxido, (2) se hace reaccionar con 2-benzoiloxietil clorometil eter, para obtener: (3) 9-2(benzoiloxietoximetil)guanina, al remover el grupo bloqueado por el lado acíclico de la cadena, está listo para solubilizarse en metilamina acuosa, dando como resultado a(4) 9-2(hidroxi-etoximetil)guanina.^{2,5}



La quimioterapia contra los virus del herpes simple ha entrado en una nueva era, ya que actualmente no solo se utilizan para el tratamiento medicamentos como lo son la vidarabina e idoxiuridina, sino que a la lista se sumaron nuevos antivirales como el aciclovir mismo y el fosfonoformato; análogos nucleósidos como ya se ha comentado, pero solo unos pocos compuestos potencia antiviral bien establecida contra la familia herpes.

El aciclovir posee una actividad confinada esencialmente contra los herpes virus; siendo particularmente efectivo contra el herpes simple tipo 1 (esto en concentraciones de 0.02 a 0.2 μ g/ml donde se reduce la formación viral de placas hasta en un 50%) y contra el herpes simple tipo 2 (con valores correspondientes de 0.03 a 0.5 μ g/ml), Prácticamente no se encuentran diferencias significativas entre la susceptibilidad de los virus del herpes 1 y 2.⁶

El virus varicela-zoster es menos sensible pero se inhibe mediante las siguientes concentraciones (0.8 a 1.2 μ g/ml), mientras que el Epstein-Barr solo con cifras de 1.6 μ g/ml por lo menos. El citomegalovirus sufre inhibición solo si las concentraciones de aciclovir son mayores o iguales de 23 μ g/ml. *In vitro* es el aciclovir aproximadamente 100 veces más activo que la vidarabina y 10 veces más que la idoxiuridina contra el herpes simple tipo 1, sin embargo con una actividad similar a vidarabina contra el virus varicela-zoster.³

Mecanismo de acción

Su actividad es a través del código de las enzimas virales, con lo que se busca afectar solo el desarrollo de las lesiones tempranas y la propagación de los virus de célula a célula.⁷

El aciclovir inhibe la replicación viral al interferir en la síntesis de DNA. La selectividad de ésta acción hace que encontremos dos mecanismos mediante los cuales la droga interacciona con las proteínas virales. Así al inhibir la síntesis del DNA, el aciclovir puede ser fosforilado, primero por la timidina quinasa viral.

La afinidad del aciclovir por la timidina quinasa codificada por las células infectadas por herpes es de unas 200 veces mayor que por la misma enzima procedente de los mamíferos. Posterior a la síntesis de aciclovir guanosin monofosfato en las células infectadas por herpes virus, las enzimas celulares normales catalizan la síntesis secuencial de aciclovir guanosin difosfato y aciclovir guanosin trifosfato . La cantidad de aciclovir guanosin trifosfato es de 40 a 100 veces mayor en las células infectadas que en las células normales, teniendo una selectividad para inhibir la DNA polimerasa por competencia con la desoxiguanosin trifosfato con las polimerasas celulares. Además cuando se incorpora al DNA viral lo que ocasiona es terminación de la síntesis de la cadena de DNA.²

En conclusión, la alta potencia y selectividad del aciclovir por los virus del herpes simple se puede entender por los siguientes mecanismos de acción:

- La timidina quinasa viral de los virus del herpes simple es específica a la fosforilación por el aciclovir, la celular no.
- La cantidad formada de guanosin trifosfato en el virus del herpes simple es mayor hasta 100 veces que en la célula.
- La DNA polimerasa viral se inhibe con mucho menores concentraciones de aciclovir que la célula y es afin de unas 300 a 3000 veces más, por lo que se explica baja toxicidad en el huésped.^{4,8}

Resistencia.

Se han encontrado cepas resistentes de herpes virus in vitro, tanto en modelos animales de infecciones como en estudios clínicos con pacientes.

Posiblemente los mecanismos por los que la resistencia esté dada son la timidina quinasa viral o la DNA polimerasa, para este hecho, se han realizado numerosos estudios con cepas en cultivos de células Vero, infectadas con herpes simple y varicela-zoster. La mayoría de estos virus mutantes tienen deficiencia de timidina quinasa viral y las concentraciones que se requieren de aciclovir para lograr una inhibición exceden los 3µg/ml.⁹

Aunque estas cepas resistentes son menos virulentas en los modelos animales de infección la virulencia de las cepas resistentes en estudios clínicos no se ha establecido, por otra parte, la resistencia del virus varicela-zoster al aciclovir no representa un problema clínico. En éstos estudios los resultados no muestran una significancia estadística como para adquirir relevancia, por lo que teorías que implican disminución de sensibilidad al aciclovir, en pacientes previamente tratados con el fármaco, por creer que se adquiere resistencia, han quedado invalidados.^{2,10}

Retomando, los mecanismos de resistencia viral se pueden resumir a los siguientes:

- Los virus mutantes muestran fallas en los niveles de timidina quinasa.
- En pacientes que han recibido aciclovir existe deficiencia de timidina quinasa.
- Las mutaciones son clínicamente infecciones menos patógenas.
- Los virus se hacen menos sensibles al aciclovir, pues la DNA polimerasa es menos activa contra los efectos del aciclovir trifosfato.⁹

Para otros la terapéutica de profilaxis presumiblemente puede ser un mecanismo mediante el cual se va adquiriendo resistencia viral, pero es bien sabido que estas cepas resistentes de herpes virus son siempre menos virulentas.^{8,11}

Algunos recomiendan considerar el inicio del tratamiento cuando se trata de infecciones sin importancia como pueden ser herpes labial o infecciones no complicadas, y sin lugar a duda dar tratamiento desde el pródromos en aquellos pacientes con cierto grado de inmunocompromiso.¹²

Farmacocinética

Absorción

Comunmente con las dosis utilizadas en adultos por vía intravenosa de 5µg/kg de peso se obtienen picos plasmáticos de 10µg/ml, declinando los valores a un promedio de 0.7µg/ml en promedio 8 horas. Concentraciones equiparables se obtienen en pacientes pediátricos con dosis de 250µg/m².⁹

Tiene una biodisponibilidad de 10 al 30%, y las cápsulas son bioequivalentes a la suspensión y a la solución acuosa. La absorción depende de la formulación y del sitio de administración, por la vía tópica parece ser que es del 30 al 50% de la administración oral hacia la capa basal de la epidermis.

El aciclovir al 5% en polietilenglicol aplicado a la piel no es sustancialmente bien absorbido, aunque en crema en base acuosa y dimetilsulfóxido al 95%, puede incrementar dicha absorción hasta en 10 veces. El ungüento al 3% aplicado en el fondo de saco del ojo es bien absorbido, con lo que se obtienen concentraciones de 1.7 mg/L en el humor acuoso.⁴¹

Distribución

Su unión a proteínas totales va de 9 a 33%.

Líquido cefalorraquídeo: El volumen de distribución del aciclovir corresponde a un 12 a 53% de los niveles encontrados en el plasma. Estos se incrementan con la administración simultánea de probenecid.

Humor acuoso: Son sólo de un tercio a la mitad de las que se encuentran en el plasma.

Líquido amniótico: Los niveles en este son de 3 a 6 veces los niveles plasmáticos maternos.

Placenta: En estudios en modelos animales se demuestra que los niveles placentarios son iguales que los séricos.

Otros tejidos: A nivel de riñones, cerebro, médula espinal, músculo, bazo, útero, mucosa vaginal, pulmón, hígado y tejido cardíaco, se alcanzan concentraciones considerables.⁴¹

Metabolismo

El metabolismo del aciclovir es hepático, siendo sus metabolitos:

- a) 9-carboximetoximetilguanina.
- b) 8-hidroxi-9-(2-hidroxietilmetil) guanina.

Excreción

La vida media de eliminación es de 2.5 horas en los pacientes con función renal normal, de unas 4 horas en el neonato y se incrementa hasta 20 horas en el paciente anúrico. El aciclovir predominantemente se elimina por filtración glomerular y secreción tubular, y sólo un 15% o menos de la dosis administrada se recaba en orina como el metabolito inactivo, 9-carboximetoximetilguanina.

El aclaramiento renal es de 173 a 353 mL/min/ por 1.73 metros cuadrados de superficie corporal. Causa un decremento de la depuración renal de otras drogas, como el metotrexate, que se elimina por secreción tubular activa.

Cuando la droga se administra de forma oral la biodisponibilidad es sólo de 15 a 30%, así una dosis de 800mg da como resultado concentraciones plasmáticas de 1.7µg/ml después de 1.5 horas aproximadamente. En cuanto a la absorción por la vía de administración tópica es pobre y sólo muy bajas concentraciones se detectan en el plasma en pacientes con herpes zoster que recibieron la terapéutica por ésta vía.³

Para eliminación extracorpórea se menciona que:

- Se puede eliminar hasta un 60% de los niveles plasmáticos posterior a 6 horas de hemodiálisis.
- Su vida media en pacientes con diálisis peritoneal continua ambulatoria es de 13 a 18 horas.
- No es depurado mediante plasmaféresis.
- No se elimina durante la exanguinotransfusión.

Tolerancia

Se ha explorado la tolerancia en humanos para diferentes infecciones por herpes, como son: Infecciones por virus del herpes simple, encefalitis, zoster localizado, zoster diseminado, varicela, citomegalovirus y Epstein-Barr virus. Probado en estados de inmunocompromiso, en pacientes que cursaron con malignidades, trasplante renal, médula ósea o cardíaco e inmunodeficiencias congénitas o adquiridas. ³³

Preparaciones, vías de administración y dosis.

El aciclovir sódico está disponible en cápsulas, como crema al 5% en base de propilenglicol, y en polvo para ser reconstituido para su administración intravenosa. Se deben almacenar todas las presentaciones; cápsulas, polvo para solución intravenosa y ungüento tópico de 15 a 25 C°. 41

Para el tratamiento de inicio del herpes genital se recomiendan dosis de 200mg cada 4 horas (5 veces al día) durante 10 días. Dosis mayores se han empleado en casos de proctitis herpética o infecciones por herpes zoster. 3

En la profilaxis de infecciones por virus del herpes simple en pacientes transplantados de médula ósea, también se ha utilizado, ya que es la principal causa de morbilidad en estos pacientes, iniciándose las infecciones en un promedio de 8 días postransplante. La dosis que se utilizó fue de 250mg de aciclovir por metro cuadrado de superficie corporal, cada 8 horas, intravenosa y durante 18 días. 15

Las dosis para suprimir a largo plazo la enfermedad recurrente incluyen 200mg del fármaco 3 a 5 veces al día por más de 6 meses.

En pacientes con neoplasias y que se encuentran sometidos a quimioterapia y radioterapia es una buena opción el uso de aciclovir, en aquellos que presentan infecciones por herpes simple tipo 1 oral, asociado clínicamente con estomatitis. Las lesiones son de 2 tipos:

- Estomática: en la mucosa oral.
- Lesión orofacial: vesículas en el borde vermellón. 12

El tratamiento tópico de las lesiones ocasionadas por el virus del herpes simple debe iniciarse tan temprano como sea posible con la aplicación de 1.25 cm de crema por cada 25 cm² de superficie afectada (aplicado siempre con un dedal para evitar autoinoculación); se aplica cada 3 horas, 5 veces al día y durante 7 días. Iniciándose tan pronto como sea posible después de la aparición de los signos y síntomas. 41

Es sólo para uso tópico cutáneo, evitando ser aplicado en conjuntivas o vagina. Aunque en estudios reportados, posterior a la aplicación del ungüento en lesiones de herpes genital, encontramos concentraciones subóptimas de la concentración mínima inhibitoria del fármaco. 11

Para el paciente inmunocomprometido, el ungüento tópico se aplica cuatro veces diariamente por 10 días para disminuir la siembra viral y el dolor, aunque no ha mostrado efectos en el tiempo total de resolución cuando se compara contra placebo. En la literatura se refiere la posibilidad de formular una presentación de aciclovir en un ungüento labial utilizando 6200 miligramos de cápsulas de aciclovir, 0.5 gramos de Span 80, 5 gramos de monoestearato de glicerilo, 19.5 gramos crema en base acuosa. Se calienta el monoestearato de glicerilo de 55 a 70 C°, se añade el Span 80, posteriormente el aciclovir, que previamente se debió reducir a fino polvo. La crema en base acuosa se calienta en microondas durante 30 segundos para romper la emulsión y a esto se añade la mezcla de monoestearato de glicerilo, y rápidamente se envasa en tubos y se enfría, almacenándose en un lugar fresco y alejado del calor. Se puede elaborar una presentación similar, pero a la que se agrega filtro solar.¹³ Otros autores mencionan que la aplicación tópica de aciclovir produce cese de la replicación viral y alivio del dolor, aunque el tiempo de formación de costra y de resolución se mantiene igual. 17

Debido a que el aciclovir se concentra en leche materna, se debe evitar su administración en la lactancia. Se ha reportado el paso transplacentario de la droga, en el caso de una paciente embarazada que cursó con encefalitis herpética a la cual se le dio como tratamiento aciclovir, ya que a pesar de la viremia materna y paso al feto, éste nació sano. Se considera que el cruce a través de la placenta del aciclovir pudo proveer de adecuada terapéutica al feto.

El potencial teratogénico y mutagénico no se conoce si es administrado en la gestación temprana. 2 Y en cuanto al uso en neonatos solo refieren alteraciones hematológicas y hepáticas transitorias y reversibles durante la terapéutica sin daño renal.¹⁸ Sin embargo deberá utilizarse con cautela bajo éstas dos condiciones; embarazo y lactancia. Tampoco se refiere potencial carcinógeno.¹¹

Para su uso intravenoso, la administración del mismo se debe hacer de manera lenta, las dosis usuales son para los adultos de 5mg/kg cada 8 horas por 5 a 7 días en las infecciones de piel y de las membranas mucosas.

Efectos indeseables

Dermatológicos: La toxicidad del aciclovir tópico se limita a irritación local y una sensación transitoria de quemadura si se aplica en genitales, y ésto se puede deber a su base en propilenglicol.

En otros estudios se encontraron los siguientes efectos colaterales; sensación de quemadura, dolor, prurito y exantema comparado contra placebo.¹⁴ Un efecto raro es el desarrollo de vesículas sobre el sitio de administración intravenosa.¹⁹

Las formulaciones del mismo para administración intravenosa en general son bien toleradas. Raramente pueden cursar en el sitio de inyección con: inflamación dolor y flebitis, y esto está dado por el pH de la solución reconstituída que va de 9 a 11 y es directamente proporcional esta irritación a la rapidez con la que se administra el bolo del medicamento.²⁰

Gastrointestinales: Náusea y vómito se presenta en un 7% de los pacientes que reciben el fármaco. En menos del 1%; anorexia, dolor abdominal, colitis.

Renales : Oliguria, hematuria y aumento de la urea y creatinina, nefropatía obstructiva por los cristales del medicamento, y la instalación de insuficiencia renal aguda y muerte secundaria.²¹ Es un medicamento nefrotóxico en altas concentraciones y si la administración intravenosa es rápida.

Neurológicos: se menciona el letargo, confusión, alucinaciones, agitación. Mucho más raros son desorientación, delirio, mioclonías, lenguaje alterado, hiperacusia y manía. La encefalopatía también más frecuente en los pacientes que se encuentran bajo tratamiento con interferón o metotrexate. En ocasiones convulsiones, edema cerebral, temblor, clonus y muerte.^{20,22}

Hematológicos: Son mucho más raros y pueden ser: neutropenia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, trombocitosis, púrpura fulminante, neutrofilia, hemoglobinemia, linfadenopatía. Se presentan en menos del 1%.

II.-INFECCIONES POR HERPES VIRUS

Hoy en día se conocen un número creciente de virus dentro de la familia herpesviridae a la cual pertenecen los virus causales del herpes simple.

Clasificación de la familia de herpes virus.

La familia herpesviridae, se caracteriza por su arquitectura de DNA de doble cadena, a pesar de conocerse varias especies, solo las que a continuación se muestran son las que afectan al humano.²³

SUBFAMILIA	NOMENCLATURA	NOMBRE COMUN
Alphaherpesvirinae	Herpes virus humano 1	Herpes simple tipo 1
	Herpes virus humano 2	Herpes simple tipo 2
	Herpes virus humano 3	Virus varicela-zoster
Betaherpesvirinae	Herpes virus humano 5	Citomegalovirus
Gamaherpesvirinae	Herpes virus humano 4	Virus de Epstein-Barr
	Herpes virus humano 6	Herpes virus humano 6
	Herpes virus humano 7	Herpes virus humano 7
	Herpes virus humano 8	Herpes virus humano 8

Hematológicos: Son mucho más raros y pueden ser: neutropenia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, trombocitosis, púrpura fulminante, neutrofilia, hemoglobinemia, linfadenopatía. Se presentan en menos del 1%.

II.-INFECCIONES POR HERPES VIRUS

Hoy en día se conocen un número creciente de virus dentro de la familia herpesviridae a la cual pertenecen los virus causales del herpes simple.

Clasificación de la familia de herpes virus.

La familia herpesviridae, se caracteriza por su arquitectura de DNA de doble cadena, a pesar de conocerse varias especies, solo las que a continuación se muestran son las que afectan al humano.²³

SUBFAMILIA	NOMENCLATURA	NOMBRE COMUN
Alphaherpesvirinae	Herpes virus humano 1	Herpes simple tipo 1
	Herpes virus humano 2	Herpes simple tipo 2
	Herpes virus humano 3	Virus varicela-zoster
Betaherpesvirinae	Herpes virus humano 5	Citomegalovirus
Gama herpesvirinae	Herpes virus humano 4	Virus de Epstein-Barr
	Herpes virus humano 6	Herpes virus humano 6
	Herpes virus humano 7	Herpes virus humano 7
	Herpes virus humano 8	Herpes virus humano 8

Los virus del herpes simple

Los virus del herpes simple 1 y 2 contienen una doble hélice de DNA lineal, que es su genoma. Esta masa molecular es de 160×10^3 kDa, rodeada por una capa proteica y envoltura lipídica. La primera tiene 162 capsómeros alrededor del ácido nucleico.

Los genomas de los virus tipo 1 y 2 tienen aproximadamente 50% de secuencias de nucleótidos en común y la otra mitad variable, y estos genomas codifican para un número aproximado de 50 proteínas virales específicas. Entre ellas se encuentra incluida 5 a 6 glicoproteínas viral-específicas, que están presentes tanto en la superficie del virus y en la superficie de las células infectadas por los virus.

Las glicoproteínas son importantes para la inducción de anticuerpos neutralizantes para virus y regulan la fusión celular viral. Sólo una de las glicoproteínas parece ser específica a cada uno: la gC para el tipo 1 y la gG para el 2. Hay una reactividad cruzada significativa entre ambas. La principal glicoproteína que produce anticuerpos neutralizantes es la gD, tanto en tipo 1 y 2. Posee un 80% de aminoácidos en común. Las proteínas del núcleo viral y su estructura proteica comprometen a 20 proteínas específicas.

El genoma del herpes simple codifica para numerosas proteínas no estructurales que son importantes para la replicación del DNA. Aquí incluimos a la timidina quinasa viral, DNA polimerasa, ribonucleótido reductasa y DNasa alcalina. Todas ellas ya han sido mapeadas y se tiene su localización específica en el genoma, y se han encontrado alteraciones enzimáticas en las cepas mutantes de herpes simple. Como característica especial las enzimas virales poseen la cualidad de ser inhibidas con mucho mayor facilidad que las enzimas de la célula por los antivirales.⁴

La replicación del herpes virus, sucede solo en el núcleo, provocando el hallazgo histopatológico clave de la replicación de los herpes virus, las inclusiones intranucleares de Cowdry tipo A.

El DNA viral y las proteínas selectas se ensamblan en una cápside icosaédrica que cubre a la membrana nuclear. Por otra parte las regiones específicas del genoma herpético se han asociado con la habilidad de inducir transformaciones morfológicas *in vitro*. La detección de estas secuencias virales específicas por ejemplo, en las neoplasias cervicales existe la teoría de que pueden contribuir estos virus al desarrollo de cáncer en los humanos. 17

Manifestaciones clínicas

La palabra herpes significa; vesícula, es por lo que se utiliza como adjetivo para aquellos cuadros donde las vesículas predominan. Tenemos dos tipos de virus del herpes simple:

El tipo 1, que preferentemente afecta de la cintura para arriba y el tipo 2 de la cintura hacia abajo, aunque puede variar.

El ciclo de la infección por herpes virus *in vivo* se puede dividir en cinco estadios:

- Infección mucocutánea primaria. Sigue a la inoculación del virus virulento en sitios de unión cutáneo-mucosa en un huésped susceptible.
- Infección aguda de los ganglios. Se produce la replicación con diseminación de virus progenitores a las células contiguas y de ahí a las proyecciones nerviosas sensoriales mucocutáneas.
- Establecimiento de la latencia. El virus viaja por los núcleos neuronales y es así como se establece la latencia, que es todavía un periodo lleno de incertidumbre. Se presenta a lo largo de toda la vida.
- Reactivación. Cuando la latencia se interrumpe, sobreviene la reactivación, y las infecciones se transforman de silentes a aparentes.
- Infección recurrente. El virus queda permanentemente en las neuronas, y aunque existen reportes anecdóticos de cese espontáneo de las recurrencias, no es la regla, sino que las infecciones se presenten repetitivamente conforme las condiciones del huésped lo permitan.

- A los factores desencadenantes se les ha denominado "gatillo", que pueden seguir las vías de inmunidad celular y
- humoral, y vías neuroendócrinas. Todos los mecanismos anteriores han sido estudiados ampliamente en modelos clínicos y animales.¹⁷

Inmunología

Un conjunto complejo de respuestas, humoral y celular local, comprometen la respuesta del huésped contra infecciones por virus del herpes simple. La integridad de la piel normal es la primera barrera de defensa. Las membranas mucosas, conjuntivas y la piel dañada con dermatitis, quemaduras, trauma o agentes infecciosos, es más susceptible a la infección viral que la piel normal.

Los sujetos infectados con herpes simple desarrollan anticuerpos tipo IgM, IgG, e IgA dirigidos contra las proteínas virales, con un potencial de neutralización y opsonización.

Los interferones por su parte participan como virostáticos e inmunorreguladores, éste ha sido detectado en el líquido de las vesículas herpéticas y se cree que es capaz de prevenir la reactivación.

Los factores genéticos pueden jugar un papel importante, ya que existen estudios que comparan HLA de pacientes con recurrencias y sin ellas.

La inmunidad mediada por células es uno de los mecanismos de control para éstas infecciones, cuando por algún motivo ésta se encuentra deteriorada, como deficiencias congénitas o adquiridas, iatrogenia, los pacientes presentan cuadros severos, frecuentes y prolongados.¹⁷

El periodo de incubación es de 2 a 20 días, pasando la primoinfección inadvertida en el 95% de los casos. Son algunos pacientes tan sólo quienes muestran síntomas en piel y mucosas que son severos, acompañados de síndrome febril, queilitis, gingivoestomatitis, queratoconjuntivitis, eczema herpético (o pustulosis varioliforme de Kaposi-Julisberg) o panadizo herpético. 25

Cuando se trata del herpes simple tipo 2 las lesiones aparecen en pene, escroto, vulva y vagina, periné y regiones glúteas. Estas tienden a la curación en 10 a 15 días.

Los nuevos brotes aparecerán en relación con las condiciones inmunológicas del huésped y la reinfección. El virus permanecerá indefinidamente en los ganglios radiculares regionales, y de ahí se reactivará cada vez que disminuya la competencia inmunológica del huésped.

Los factores que determinan la aparición de nuevos brotes son: estados febriles, exposición solar intensa, infecciones, medicamentos inmunosupresores, enfermedades como leucemias y linfomas, SIDA ; que deterioran la inmunidad. De igual manera los cambios de temperatura e incluso los problemas emocionales.

El cuadro clínico es muy conocido, la gente les llama "fuegos" o "fogazos", si las lesiones aparecen en los labios. Son racimos de vesículas sobre un fondo eritematoso que se presentan bruscamente con marcado ardor, la erosión es rápida, por lo que a veces solo observamos exulceraciones cubiertas por costras melicéricas.

Su topografía habitual es en los labios o en comisuras labiales, mucosa labial o yugal, lengua, es decir las zonas mucocutáneas o alrededor de ellas, en el herpes simple tipo 1.

Para el herpes simple tipo 2, aparecen sobre el prepucio, glande, piel del pene, escroto, labios mayores o menores, paredes vaginales, periné y nalgas.

La evolución de las lesiones es aproximadamente de 7 días sin dejar cicatrices y sólo en casos de inmunodeprimidos, se pueden extender y esta ulceración durar hasta 4 semanas más.

En un buen número se presentan las recidivas: Herpes recidivante, que altera en gran medida la vida del paciente sobre todo en la localización genital. Estos brotes suelen presentarse en promedio cada 2 o 3 años, aunque muy a menudo son con una frecuencia menor de 1 vez por año; cada mes, cada 3 a 6 meses, pero en ocasiones se presentan cada 10 a 15 días.²⁶

La complicación más frecuente es la impetiginización por la manipulación de las lesiones, en tales casos se añaden pústulas y más costras melicéricas.

Diagnóstico

El diagnóstico se basa más que nada en el cuadro clínico y las recidivas. La presencia de un corto periodo prodrómico en el que se presenta prurito, ardor, seguido de la formación de pequeñas vesículas sobre una base eritematosa. Los racimos de vesículas son generalmente de 0.5 a 1.5 cm de diámetro y pueden coalescer en un área; en sitios húmedos las lesiones se encuentran sin techo y forman úlceras. ¹⁷

La biopsia de las lesiones mostrará vesículas intraepidérmicas por degeneración balonizante de las células espinosas, es decir degeneración por tumefacción y reticular, que son típicas de las ampollas virales y los hace diferenciarse de otros padecimientos ampollosos. Las células en balón poseen una

cantidad abundante de citoplasma eosinofílico homogéneo y con el núcleo único o múltiple, y con inclusiones intracitoplasmáticas mostrando cierto grado de acantolisis que esta dada por ruptura de los puentes intercelulares.²⁷

El cultivo viral es el método diagnóstico más sensible y específico, se tienen resultados en tan solo 24 a 48 horas., disminuyendo los títulos después de 7 días.

Hay producción específica de anticuerpos contra el virus que pueden ser detectados en el suero a diferentes títulos, que determinan la actividad del herpes.²⁸

El citodiagnóstico de Tzanck, es un método rápido en donde las células de las lesiones se tiñen con Giemsa o Wright y se valora la presencia de células multinucleadas, la sensibilidad y especificidad es muy baja. Cuando se combina el uso de anticuerpos monoclonales en microscopía de inmunofluorescencia indirecta la sensibilidad es del 78 al 88%.

Un mejor método combina el cultivo de tejidos con etiqueta específica utilizando anticuerpos marcados contra el virus del herpes simple, con fluoresceína, avidina-biotina con fluoresceína, inmunoperoxidasa, proteína A estafilocócica.

La microscopía electrónica directa es un método rápido que en tan solo 2 horas se puede obtener, desafortunadamente la sensibilidad es variable ya que no se puede distinguir entre diferentes miembros de la familia herpes virus, así como requiere de expertos y del microscopio no se encuentra accesible en todos los centros.

Los estudios serológicos para detectar anticuerpos contra virus del herpes simple tipo 1 y 2 se encuentran disponibles. Un inconveniente es que puede existir reactividad cruzada entre los 2 tipos.

La tipificación viral se puede realizar por 3 métodos; el primero y el clásico involucra una endonucleasa de restricción y digestión en gel de agarosa para electroforesis., teniendo diferentes puntos de clivaje. El segundo método utiliza anticuerpos monoclonales específicamente conjugados con la fluoresceína, cuya ventaja es la rapidez y aplicación directa de los cultivos infectados. El último método utiliza 2-bromovinil-2' desoxiuridina(BvdU), que es un agente que solo inhibe la replicación viral del tipo 1.¹⁷

III.-HISTORIA NATURAL DEL HERPES SIMPLE LABIAL RECURRENTE

Se estima que las infecciones recurrentes de los labios o del área perioral por virus del herpes simple suceden en un 20 a 40% de la población. Y por lo menos 100 millones de estadounidenses adultos se encuentran infectados por el virus del herpes simple. Y si bien la mayoría de estas infecciones son autolimitadas, cierto porcentaje, aproximadamente un 2% de ellas cursa con episodios frecuentes y severos que pueden ser incapacitantes y desfigurantes.²⁹

Otras observaciones estiman que anualmente en Estados Unidos, suceden 100 millones de episodios de herpes labial recurrente. Por otro lado, de un 16 a 45% de los adultos encuestados, tienen por lo menos un episodio de herpes labial durante toda su vida. De los pacientes reportados con herpes labial recurrente, un 28% presenta recurrencias por lo menos 2 veces por año, pero la frecuencia parece decaer después de la edad de 35 años.¹⁷

En cuanto a la etiopatogenia se piensa que las personas cursan con recurrencias frecuentes por virus del herpes simple ya que se encuentra latente en diferentes localizaciones de los ganglios trigeminales, y por otra parte darse la reactivación por el paso de los virus a través de neuronas y así tomar diferentes caminos dendríticos lo que nos da como resultado diferentes localizaciones faciales.²⁹

Esta etiopatogenia aún no es clara para nosotros ya que también se ha implicado la reactivación gracias a la luz ultravioleta, en modelos con humanos que han reproducido la infección por herpes hasta en un 60% de los sujetos, alrededor del sitio de exposición. La teoría apoya el hecho de que infecciones por el virus del herpes se suceden por acción de irritantes epiteliales. Esta inflamación provoca viaje de mediadores por el nervio rumbo hacia el ganglio. Es así como se ha sugerido el tratamiento con filtros solares y drogas antiinflamatorias como los inhibidores de las prostaglandinas, para prevenir éstas recurrencias.³⁰

También el uso de morfina epidural con fines obstétricos, y la erupción recurrente por virus del herpes simple se reporta en la literatura como factores desencadenantes, atribuyéndolo en parte a depresión de la inmunidad celular, pero solo en parte pues se trata de un fenómeno multifactorial.³¹

TRATAMIENTO.

Muchos tratamientos se ensayaron en el pasado, incluyendo inmunización contra varicela o vacunas de virus del herpes simple, terapéutica tópica como idoxiuridina, citosin- arabinósido, rojo neutro, éter y placebos, que en los estudios contra placebo no fueron efectivos.³² La gamaglobulina es otro de los medicamentos estudiados, pero el resultado no difiere mucho del uso de placebo.²⁹

Otra terapéutica que se menciona en la literatura, para las infecciones ocasionadas por herpes simple mucocutáneo, ha sido la cimetidina, pero en pacientes inmunocomprometidos principalmente, debido a su actividad inmunomoduladora. Debido a su propiedad de antihistamínico H₂, y la histamina se encuentra presente en los linfocitos T supresores, adquiere una función moduladora, logrando un aumento de la inmunidad celular.³³

Por tal motivo se han estudiado muchos aspectos de la inmunidad humoral en las infecciones herpéticas. Uno de éstos es el de los interferones. Por ejemplo, en el líquido de vesículas de infecciones producidas por herpes simple aparece interferón, que es un mediador natural soluble de la resistencia del huésped. Así se ha observado que éstos aparecen en las lesiones tempranas del herpes, que es realmente cuando mayor replicación viral existe y los títulos de antígenos virales son mayores, no así en lesiones maduras o en resolución, por lo que se ha planteado como una modalidad terapéutica para las infecciones labiales recurrentes por herpes simple.³⁴

Los anestésicos locales son otra forma de tratamiento tópico, partiendo del principio de que sucede replicación viral en los ganglios sensoriales nerviosos. Así se inhibe los reflejos axónicos de la piel e interrumpe la respuesta inflamatoria y de diseminación de los virus. Los anestésicos que se han usado son la lidocaína más prilocaína en crema.³⁵

Se ha buscado por lo tanto iniciar un tratamiento justo a tiempo cuando el episodio comienza. Por lo que se diseñan estudios clínicos donde el paciente a su juicio evalúa la mejoría, presencia de dolor, tiempo de formación de costra. En otros estudios experimentales se registran datos clínicos además de frotis y biopsias. De 80 sujetos que se evaluaron, la media de edad fue de 18 años, con una frecuencia de brotes herpes una vez al mes o más. La mayoría de las lesiones aparecieron en el labio superior o inferior pero en el tercio externo. El 80% cursó con pródromos. La progresión de vesícula a costra fue en tan solo 48 horas, así como el área de la lesión y dolor encontraron su *acmé* en las primeras 24 horas, posteriormente decayendo. Asimismo los títulos virales llegaron a su máximo nivel en las primeras 24 horas.³²

Otros estudios muestran que la madurez de las lesiones, desde el pródromos a vesícula se realiza en solo 8 horas, por lo que a pesar de ya existir a la disposición de los pacientes en el mercado nuevos antivirales potentes y selectivos, esta terapéutica exitosa antiviral permanece siendo aún un reto que desafiar. Es así como se aconseja el inicio de un medicamento incluso sin la apreciación de vesículas, ya que el periodo óptimo de tratamiento es muy breve.²⁷ Esto nos lleva a considerar que la quimioterapia potencial contra los periodos de herpes simple labial recurrente, debe ser iniciada tan pronto como sea posible.³²

IV.-TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES POR HERPES SIMPLE LABIAL RECURRENTE CON ACICLOVIR

Retomando los conceptos pasados, observamos que el herpes simple labial recurrente, puede afectar de 20 a 45% de la población general en Estados Unidos de América, y de éstos un cuarto de ellos se ven afectados con 3 o más recurrencias por año. Diversas modalidades terapéuticas se han intentado, sin ser alguna estadísticamente significativa.

Se tiene el reporte del estudio utilizando adenin arabinósido 5'-monofosfato (ara-A), para el tratamiento del herpes simple labial recurrente, sin embargo a pesar de mostrar buena actividad antiviral en cultivo de tejidos y en algunos modelos animales, en el estudio clínico no fue efectivo. Esto podría explicarse tal vez por la dificultad de penetrar a la piel.^{37,38}

En otro ensayo los medicamentos probados fueron ungüentos de aciclovir al 3% y de vidarabina al 3%, contra placebo para las infecciones orales y en los ganglios nerviosos, con resultados alentadores a nivel del ganglio nervioso. Esto nos es útil, ya que la infección latente en los ganglios es de donde parte la reactivación de la enfermedad como ya se ha valorado previamente.³⁹

Nuevos antivirales se ensayaron con la misma finalidad, y es así como posterior al nacimiento del aciclovir, se diseñan protocolos para la infección recurrente labial, que *in vitro* es 150 veces más potente que el adenin arabinósido 5'-monofosfato. Un estudio comparativo de ungüento de aciclovir al 5% en polietilenglicol contra un grupo que recibió placebo, se inició dentro de las primeras 0 a 8 horas de que comenzó el pródromos, 4 veces al día y durante 5 días. Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Los autores concluyen que las aplicaciones tal vez deben ser más frecuentes, la dosis mayor o se debería manipular el vehículo con otra sustancia para favorecer la penetración.^{38,40}

Otros autores prepararon el aciclovir en crema (que contienen propilenglicol) y no en ungüento (que contiene polietilenglicol o macrogol). En esta ocasión tampoco se encontraron resultados estadísticamente significativos. El tiempo de resolución fue de 9 días con la crema de aciclovir, 10 días con la crema con placebo y de 13 días si se deja a su libre evolución sin tratamiento. Una posibilidad que los autores comentan es que la crema simple con propilenglicol al 40% puede contribuir a la resolución.^{38,41}

Con el afán de demostrar que es la falla en penetración se examinaron 2 antivirales en diferentes vehículos para valorar la penetración en piel humana y en conejillos de indias. Los antivirales fueron aciclovir e idoxiuridina ambos en polietilenglicol, dimetilsulfóxido y crema en base acuosa. Los hallazgos fueron que la tasa de absorción de aciclovir en crema con base acuosa fue 8 veces mayor que en polietilenglicol, y que en dimetilsulfóxido fue 60 veces mayor. Coinciden de nuevo en que es por la falta de absorción del medicamento donde se encuentra el error.²⁰

A pesar de que el aciclovir tópico al 5% en polietilenglicol está aprobado por la FDA (Food & Drug Administration), desde 1982 para el tratamiento del herpes labial, en los sujetos inmunocompetentes, no parece ser muy eficiente. Es por lo que en otros estudios aumentan la concentración del aciclovir tópico, al 10% en polietilenglicol, sin que tampoco se encontrara diferencia estadísticamente significativa. Se explica de nuevo, que es tal vez por la falta de penetración de la piel.⁴²

En otro estudio se utiliza el aciclovir tanto en formulaciones tópicas como por vía oral para el herpes simple labial recurrente del paciente inmunocompetente, que están inducidas por la radiación ultravioleta. Sin embargo ninguna de las dos demostró ser efectiva. A pesar de esto se sigue prescribiendo por parte de médicos y dentistas.^{43,44}

Lo anterior puede explicarse por la poca disponibilidad del fármaco en los diferentes niveles de la epidermis. Se menciona que no tiene efecto en la progresión de la enfermedad, pero sí en el tiempo de resolución. Así mismo, el comienzo de la terapéutica ya en el periodo de pápula, resulta estar retrasado. Esta debe instituirse en el pródromos o en la fase de eritema.⁴⁵

Esto es diferente para los pacientes inmunocomprometidos, pues las dosis del antiviral por vía oral, incluyendo dosis subóptimas de mantenimiento, como puede ser 400 mg/d durante 18 meses, pudieron suprimir cuadros frecuentes y repetitivos de herpes labial.⁴⁶

Existe un reporte por otra parte, que la formulación tópica del aciclovir al 5% en crema con base acuosa y 40% de propilenglicol, aplicada 2 veces al día durante 16 semanas, previno la aparición de eritema multiforme asociado a herpes simple labial, pero solo en un paciente.⁴⁷ En otros ensayos clínicos la vía de administración del aciclovir para prevenir el eritema polimorfo asociado a la infección herpética debe ser oral, y ha dado buenos resultados.⁴⁸

En otro ensayo, el aciclovir tópico fue eficaz, ya que aceleró el tiempo de resolución del brote, de 6 a 4 días con la formulación tópica en crema, pero debe iniciarse tan pronto como se presentan los primeros síntomas, o la mínima lesión se encuentra presente.⁷

Algunos otros grupos preparan el antiviral aciclovir en crema con base acuosa con la misma concentración al 5%, pensando que la presentación en ungüento dificulta la absorción. Aquí encontraron que los efectos adversos que se presentaron fueron mínimos como: adormecimiento, sensación de quemadura, sequedad y descamación. También que la absorción de la crema fue mejor, siendo virustática. Sin embargo sugieren de mayores estudios para comprobarlo.⁴⁹

También se comparó el aciclovir al 5% con otros análogos nucleósidos, tal es el caso de la tromantadina al 1%, cuyo mecanismo de acción es diferente ya que:

- Interfiere con la penetración del herpes virus a la célula.
- Interfiere con la maduración viral intracelular.
- Bloquea la diseminación célula a célula.
- Altera el metabolismo celular.

Sin embargo no hubo diferencias estadísticamente significativas con el uso de los 2 medicamentos tópicos.⁵⁰

Se ha comparado también otro tipo de antivirales en estudios en modelo animal, el fosfonoformato (foscarnet) en crema, aciclovir en crema y aciclovir en ungüento en infecciones experimentales cutáneas por virus del herpes simple, en piel de conejillo de indias. Los resultados en este orden muestran que el foscarnet en crema es más efectivo que el aciclovir en crema y éste a su vez más efectivo que el aciclovir en ungüento. Y que los productos en crema tienen una penetración 10 veces mayor que el ungüento. Concluyen que no hay estudios en humanos, ya que de demostrarse que es efectivo el foscarnet para estas infecciones, sería una buena alternativa.⁵¹

Por la falla de los compuestos tópicos, se intentaron nuevas vías para la prevención, y así en el caso de la reactivación de la infección por virus del herpes simple en sujetos inmunocompetentes, se ensaya el aciclovir por vía oral para prevenir reactivación por radiación ultravioleta, en esquiadores con antecedentes de reactivación por la altitud y luz solar. Solo 7% del grupo con medicamento desarrolló las lesiones contra un 26% del grupo placebo, por lo que se concluyó que fue efectivo.

El tratamiento de prevención actualmente no solo debe limitarse como en tiempos pasados a uso de filtro solar o pantallas opacas, y que en la región de la boca por tratarse de un área húmeda, pierde con facilidad el protector solar. Se recomienda por otra parte que se continúe además con esta costumbre, pues previene de queilitis o cáncer.⁵²

V. EFICACIA Y SEGURIDAD DEL ACICLOVIR AL 5% EN CREMA VS. PLACEBO EN EL TRATAMIENTO DEL HERPES LABIAL RECURRENTE.

OBJETIVO:

Valorar comparativamente la eficacia y seguridad del aciclovir tópico al 5% en crema con propilenglicol vs. Placebo en la terapia inicial del herpes simple labial recurrente.

HIPOTESIS

Ho = El aciclovir al 5% en crema es menos efectivo y seguro que el placebo para reducir el número de días a la curación en el tratamiento del herpes simple labial recurrente.

H1 = El aciclovir al 5% en crema es más efectivo y seguro que el placebo para reducir el número de días a la curación en el tratamiento del herpes labial recurrente.

JUSTIFICACION

El herpes labial recurrente es una infección de difícil tratamiento, sobre todo en cuanto a las recurrencias. Por otro lado los beneficios de la terapia tópica con aciclovir son discutibles. Por una parte encontramos estudios en los que se reporta mejoría de la sintomatología e incidencia de las recurrencias, como otros que no encuentran utilidad alguna.

Dado que el aciclovir es un producto frecuentemente prescrito por el médico, sería conveniente contar con evidencias más firmes para aconsejar su empleo o para el abandono de su uso.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo y doble ciego, con distribución aleatoria en paralelo.

MATERIAL Y METODOS

1.- POBLACION

Se estudiaron pacientes de la consulta externa del Servicio de Dermatología del Hospital General De México que acudieron a consulta durante el periodo comprendido entre enero a noviembre de 1996.

A.- CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes de ambos sexos.
- Edades comprendidas entre 18 y 50 años.
- Con herpes simple labial recurrente definiéndose éste como: presencia de afección inflamatoria de la piel y mucosa oral, situada en la unión cutáneo-mucosa, caracterizada por la aparición de pequeñas vesículas transparentes reunidas en grupos, rodeadas de un halo rojo, que ocurre cuando menos en 3 ocasiones por año.
- Portador de cuadro o brote herpético labial en etapa prodrómica, definiéndose ésta como la presencia de signos o síntomas previos a la erupción (ardor, sensación de hormigueo o parestesias, eritema y/o edema local en la unión cutáneo-labial). Con una duración de 12 a 24 horas.

B.- CRITERIOS DE NO INCLUSION

- Negativa a participar en el estudio.
- Sobreinfección bacteriana.
- Tratamiento actual prescrito o no por facultativo, con aciclovir u otro antiviral, en cualquier modalidad.

C.- CRITERIOS DE EXCLUSION

- Presencia de infección herpética diseminada, oral o faríngea, o bien labial en fase resolutive.
- Antecedente de hipersensibilidad al aciclovir o a cualquiera de sus derivados y análogos.
- Pacientes portadores de enfermedad crónica degenerativa que altere la respuesta inmune. (diabetes mellitus, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico).
- Pacientes en tratamiento con esteroides.
- Pacientes portadores de inmunodeficiencia primaria o secundaria, v.g. complejo relacionado a infección por virus de inmunodeficiencia humana, crioglobulinemia, etcétera.

D.- CRITERIOS DE SUSPENSION DEL TRATAMIENTO

- Pacientes que desarrollen hipersensibilidad franca al fármaco.
- Presenten efectos adversos severos.
- Decidan en cualquier momento salir del protocolo.

2.- CRITERIOS DE EVALUACION DE LA RESPUESTA CLINICA

Definición de las variables:

-Demográficas: Edad, sexo, tiempo de evolución (meses/años).

- Eficacia :

a) Variable principal: Número de días de curación de la infección herpética.

b) Respuesta clínica: determinada por parte del médico, como el resultado actual comparativo al del ingreso del paciente con respecto a los exámenes realizados en las visitas inicial y número dos.

El eritema, costra , ardor y vesículas fueron valorados en base a:

ausente

leve

moderado

severo

- Seguridad : Se evaluó conforme a los reportes de efectos adversos presentes durante el estudio.

Se consideraron efectos adversos, aquellos signos o síntomas que aparecieron o empeoraron durante el estudio, de acuerdo a las siguientes categorías:

Leve.- Signo o síntoma referido como tolerable.

Moderado.- Capaz de interferir con la actividad normal.

Severo.- Cuando es incapacitante.

3.- PROCEDIMIENTO

Se incluyeron a los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, con diagnóstico de herpes labial recurrente y con el cuadro actual en etapa inicial, a quienes se les determinó:

- 1.- Número de brotes herpéticos durante un año
- 2.- Tiempo de evolución del cuadro herpético labial recurrente.
- 3.- Factor o factores predisponentes del cuadro actual.

Evaluándose las siguientes visitas:

a) **Visita inicial:** Registro de datos del paciente, características del cuadro clínico.

Iniciando la medicación (día 0) con el tubo de crema correspondiente al código aleatorio, la cual se aplicó sobre las lesiones cada 4 a 5 horas (5 veces al día), para mantener una capa delgada y fresca sobre ellas.

b) Visita dos: Al día 5 de iniciada la medicación, realizando examen dermatológico de la región afectada .

Se asignó al paciente una tarjeta de autoevaluación, para anotar los signos y síntomas presentes durante el tiempo del estudio.

4.- ANALISIS ESTADISTICO

Las características demográficas se reportan de acuerdo a estadística descriptiva de medidas de tendencia central (promedios, desviación estándar y porcentajes). Las diferencias porcentuales y los promedios observados en los grupos con respecto a la basal se analizaron con la prueba de t de Student o la prueba exacta de Fisher para grupos independientes.

5.- CONSIDERACIONES ETICAS

A.- Formas de consentimiento

Se explicó claramente a cada uno de los pacientes participantes, lo relacionado con el estudio y su protocolo, asegurándose de que esto fue comprendido; recabando, en forma escrita su consentimiento.

B.- Aprobación por parte del Comité Científico Local.

Se obtuvo la aprobación del Comité de Investigación Clínica Local con registro DIC/95/109/02/079.

C.- Declaración de Helsinki.

Este estudio se realizó de acuerdo a la Declaración de Helsinki.

VI.-RESULTADOS

1. DESCRIPCION DE DATOS

1.1.Sujetos.

Se estudiaron 43 pacientes con diagnóstico clínico de herpes labial recurrente vistos en el Servicio de Dermatología del Hospital General de México, O.D. en el período comprendido del mes de enero a noviembre de 1996. De éstos, solo 42 pacientes fueron evaluables, quienes completaron el protocolo de estudio.

1.2. Parámetros basales y demográficos.

El grupo de aciclovir lo constituyeron 20 pacientes, 13 mujeres (65%) y 7 hombres (35%) con una edad promedio de 33 (D.E.:7.82) años (Rango: 20-46), y el grupo de placebo lo constituyeron 22 pacientes, 16 mujeres (72.7%) y 6 hombres (27.3%) con una edad promedio de 34 (D.E.: 7.67) años (Rango:18-50). [Gráficas 1 y 2]

El tiempo de evolución del herpes labial recurrente en el grupo de aciclovir en promedio fue de 4 (D.E.: 1.64) años (Rango:1-7) y en el de placebo de 5.5 (D.E.: 2.46) años (Rango: 1-10) [Tabla 1].

Tabla 1

GRUPO	ACICLOVIR n=20	PLACEBO n=22
SEXO:		
Masculino	7	6
Femenino	13	16
EDAD:		
Promedio (años)	33	34
Rango	(20-46)	(18-50)
Desviación Estándar	7.82	7.67
EVOLUCION		
Promedio	4	5.5
Rango	(1-7)	(1-10)
Desviación Estándar	1.64	2.46

1.3 Factores precipitantes.

En cuanto al factor desencadenante o gatillo de la infección labial recurrente por virus del herpes simple, encontramos que la mayoría de los pacientes tanto en el grupo de aciclovir como en el que recibió placebo, fue la radiación ultravioleta (35% y 45.5% respectivamente) así como la fiebre (30% y 22.7%). Los demás factores se ilustran en la **tabla 2**.

Tabla 2

FACTORES PRECIPITANTES				
	ACICLOVIR	%	PLACEBO	%
RADIACION U.V.	7	35	10	45.45
FIEBRE	6	30	5	22.72
EMOCIONAL	1	5	3	13.63
LABORAL	2	10	1	4.55
MESTRUACION	0	0	1	4.55
NINGUNO	4	20	2	9.10
TOTAL	20	100	22	100

1.4 Número de brotes:

En cuanto al número de brotes herpéticos anuales, de los pacientes con aciclovir 15 (75%), presentaron más de 3 brotes anuales, 3 pacientes (15%), más de 6 brotes anuales y 2 pacientes (10 %) más de 9 brotes anuales.

En cuanto a los del grupo placebo, más de 3 brotes anuales 16 (72.7%), más de 6 brotes 6 (27.3 %), y más de 9 brotes ninguno (0%).

2.- RESULTADOS DE EFICACIA

2.1 Visita inicial

Se compararon los datos clínicos con respecto a las visitas inicial y número dos, en cuanto a la presencia de signos y síntomas, encontrando que en la visita inicial, en el grupo del aciclovir ninguno carecía de síntomas (0%), al igual que en el grupo placebo (0%), en el grupo del principio activo 5 pacientes se presentaron con síntomas leves (25%), contra 7 pacientes del grupo placebo (32%), con sintomatología moderada 8 pacientes del primer grupo (40%), contra 9 pacientes (41%), y con síntomas severos 7 pacientes (35%), del grupo del aciclovir contra 6 pacientes (27%), del grupo placebo. [Tabla 3]

Tabla 3.

VISITA INICIAL

PARAMETRO	ACICLOVIR		PLACEBO	
	n	%	n	%
AUSENTE	0	0	0	0
LEVE	5	25	7	32
MODERADO	8	40	9	41
SEVERO	7	35	6	27
TOTAL	20	100	22	100

Se ejemplifica de igual manera en las gráficas, para ilustrar que el estadio clínico en el que se encontraban ambos grupos de pacientes fue similar durante la primera visita. [Gráfica 3]

2.2 Visita dos.

2.2.1 Sintomatología.

En el grupo del aciclovir se observó una disminución global de los síntomas ya que 3 pacientes (15%), de este grupo presentaron ausencia de los síntomas, contra 1 paciente (9.1%), del grupo de placebo.

Síntomas leves en el grupo de aciclovir ya a la visita número 2, se apreciaron en 15 de nuestros pacientes (75%), con el principio activo y en 11 (50%), del grupo del placebo. Ninguno de los pacientes presentó síntomas moderados en el grupo de aciclovir (0%), pero sí 4 (18.2%), del grupo placebo. Los síntomas severos se refirieron en 2 pacientes (10%), del grupo de aciclovir y en 5 pacientes del grupo placebo (22.7%). [Tabla 4]

Tabla 4
VISITA DOS

PARAMETRO	ACICLOVIR		PLACEBO		
	N	%	n	%	p=
AUSENTE	3	15	1	9.1	0.33
LEVE	15	75	11	50	0.12
MODERADO	0	0	4	18.2	0.10
SEVERO	2	10	5	22.7	0.41
TOTAL	20	100	22	100	-

La sintomatología clínica con respecto a la visita inicial, y la segunda visita se modificó, sin embargo al comparar los resultados entre ambos grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Prueba exacta de Fisher) [Gráfica 4].

2.2.2 Días promedio para la curación clínica.

En cuanto a la variable principal, que corresponde a los días de curación:

En los pacientes del grupo de aciclovir se encontró un rango de 5 a 12 días (8.5) promedio de curación, (D.E. = 2.52).

En el grupo placebo de 4 a 14 días (9) promedio de curación, (D.E. =2.16).

Para valorar significancia estadística se aplicó la prueba de t de student, encontrando un resultado de $p=0.295$.

3.- RESULTADOS DE SEGURIDAD

3.1 Número de sujetos.

El 2.38% (1 de 42) de los pacientes presentó efectos adversos, durante el tratamiento.

El paciente correspondió al grupo placebo.

3.2 Evaluación de los efectos adversos.

Se presentó ardor en un paciente, evaluándose como efecto adverso leve, no se tomó medida alguna, y se resolvió sin tratamiento. Se consideró que tal vez podría encontrarse relacionado al vehículo. Durante el estudio no se descubrió el código. El paciente correspondió al grupo placebo.

DISCUSION

Debido al número de sujetos en el estudio no se apreció significancia estadística en cuanto al número de días de curación con respecto al grupo de tratamiento y el grupo placebo.

Esto coincide con la literatura reportada previamente, en donde el uso del aciclovir tópico al 5% en el herpes simple labial recurrente no modifica el curso clínico de la enfermedad.

Saliéndose del marco estadístico, en cuanto a la clínica, mejora únicamente la sintomatología, en cuanto a la severidad, pero siendo estrictos, ésto es subjetivo.

CONCLUSIONES

1.- El aciclovir tópico al 5% en base de crema con polietilenglicol para el tratamiento del herpes simple labial recurrente, no modifica el curso de la enfermedad; ya que con el uso del tratamiento, el promedio de días de curación es de 8.5, contra 9 días utilizando placebo.

2.- No se pudo demostrar diferencia estadísticamente significativa, en parte por el tamaño reducido de la muestra, sin embargo el uso del principio activo no parece modificar la evolución natural de la enfermedad.

3.- Los factores desencadenantes de la enfermedad son en la mayoría la radiación ultravioleta, tal como en los reportes previos, ya que en el grupo del aciclovir correspondió al 35%, y en el del placebo al 45.45% de los casos.

4.- Sólo se presentó en un paciente (2.38%) un efecto adverso, ardor, el cual fue catalogado como leve y no ameritó la suspensión del tratamiento y se relacionó con el vehículo.