

11212



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION



43

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL  
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION  
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA  
UNIDAD DEPARTAMENTAL DE ENSEÑANZA DE POSGRADO  
CENTRO DERMATOLOGICO "DR. LADISLAO DE LA PASCUA"

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN  
DERMATOLOGIA

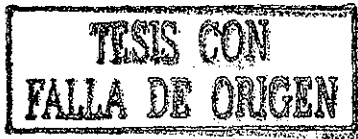
COMPARACION DE LA EFICACIA DE PREDNISONA  
VS IBUPROFENO EN LA PREVENCION DE  
NEURALGIA POSTHERPETICA

TRABAJO DE INVESTIGACION  
COMPARATIVO

PRESENTADO POR: DRA. ANGELICA VILLANUEVA OTAMENDI  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

DIRECTORA: DRA. OBDULIA RODRIGUEZ R.  
DIRECTORA DE TESIS: DRA. LOURDES ALONZO ROMERO P.

MEXICO



2002



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

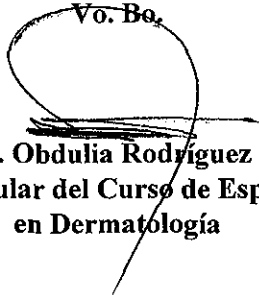
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

**Comparación de la eficacia de Prednisona vs Ibuprofeno en  
la prevención de neuralgia postherpética**

**Dra. Angélica Villanueva Otamendi**

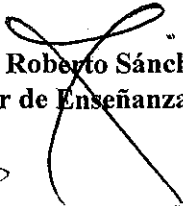
Vo. Bo.



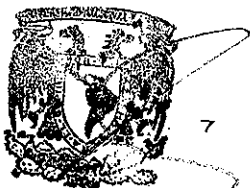
**Dra. Obdulia Rodríguez R.  
Profesora Titular del Curso de Especialización  
en Dermatología**

Vo. Bo.

**Dr. Roberto Sánchez Ramírez  
Director de Enseñanza e Investigación**



**DIRECCION DE EDUCACION  
E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE  
SALUD DEL DISTRITO FEDERAL**



**SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U. N. A. M.**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Vo. Bo.

**Dra. Lourdes Alonzo Romero P.**  
**Jefe del departamento de dermatosis reaccionales**




Vo. Bo.



**Dr. Virgilo Santamaría González**  
**Jefe de Investigación**

Vo. Bo.



**Dr. Fermín Jurado Santa Cruz**  
**Jefe de Enseñanza y Profesor Adjunto**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## AGRADECIMIENTOS

### ***A Dios.***

Por todas sus bendiciones y el haberme permitido llegar hasta este momento.

### ***A Edgardo.***

Gracias por ser mi cómplice y amigo, espero que continuemos juntos en éste y muchos otros proyectos. Te amo.

### ***A mis padres.***

Por su apoyo incondicional y la confianza en mí.

### ***A mis hermanos. Carmen, Alejandra y Toño.***

Los quiero mucho. Gracias por su cariño.



***A la Dra. Rodríguez y al Dr. Fermín Jurado***

Por todas sus enseñanzas, comprensión y oportunidades brindadas.

***A la Dra. Lourdes Alonzo.***

Por compartir sus conocimientos y ayuda.

***A mis maestros.***

Por ser inspiración constante para seguir aprendiendo y concederme el privilegio de ser parte del CDP.

***A mis compañeros.***

Por ser amigos y apoyo en esta etapa de mi vida. Espero que contemos los unos con los otros siempre.

***Al Ing. José Luis Angeles, César y Luis.***

Por el apoyo y asesoría que nos brindan a los residentes del CDP.

***A los pacientes del CDP.***

Porque sin ustedes nunca podría aprender lo poco que sé.



**INDICE**

ANTECEDENTES. ....03

VIRUS. GENERALIDADES.

    Morfología. ....06

    Replicación viral. ....07

    Genética Viral. ....08

    Daño celular y patogénesis viral. ....09

    Mecanismos de defensa antiviral. ....10

    Inmunidad frente a los virus. ....11

    Clasificación de los virus. ....14

HERPES VIRUS.

    Familia Herpes viridae. ....15

    Replicación viral. ....16

INFECCION POR VIRUS VARICELA ZOSTER.

    Estructura y resplicación. ....18

    Patogénesis. ....18

    Entidades clínicas.

        Varicela. ....20

        Herpes zoster. ....25

    Tratamiento

        Tratamiento sintomático. ....34

        Tratamiento específico. ....35

            Antivirales. ....35

            Otros medicamentos. ....39

NEURALGIA POSTHERPETICA.

    Epidemiología. ....41

    Dolor. ....42

    Fisiopatología. ....43

    Pronóstico. ....45

---

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Tratamiento. ....	46
Tratamiento tópico. ....	48
Tratamiento sistémico. ....	51
AINE .....	51
Ibuprofeno .....	55
Corticoesteroides .....	58
Prednisona .....	86
Antivirales. ....	90
Antidepresivos. ....	90
Anticonvulsivos. ....	91
Bloqueos nerviosos. ....	92
Opioides. ....	93
Otros tratamientos. ....	94

PROTOCOLO DE ESTUDIO

Planteamiento del problema .....	96
Objetivos .....	96
Hipótesis .....	97
Material y métodos .....	97
Resultados .....	105
Conclusiones .....	116
Bibliografía .....	117

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## ANTECEDENTES

Dentro de los registros que se tienen, Heberden es reconocido como el primero en diferenciar la varicela de la viruela en el año de 1767.

En 1831 Richard Bright observa la implicación neurológica de la distribución de las lesiones de herpes zóster.

Von Barenprung, en 1862 describe los cambios inflamatorios del correspondiente ganglio sensitivo y nervio raquídeo.

Steiner demuestra en 1875 la naturaleza infecciosa de la varicela, al inocular en varios voluntarios líquido de las vesículas de pacientes con varicela.

En 1888 Von Bokay es el primero en observar la relación entre varicela y herpes zóster, al corroborar que niños no inmunizados contraían varicela al estar en contacto con pacientes con herpes zóster.

En 1892 Osler creyó necesario destacar que la viruela y la varicela son dos entidades de etiología diferente.

En 1900 Head y Campbell trazan los dermatomas, que son mapas del área de la piel inervada por cada uno de los ganglios sensitivos. Esto lo lograron con base en exámenes postmortem de 21 pacientes con herpes zóster, junto con observaciones clínicas sobre 450 individuos con la enfermedad.

En 1906 Tysser hizo la descripción histopatológica de las lesiones cutáneas de la varicela haciendo hincapié en las células gigantes multinucleares y cuerpos de inclusión intranucleares.

En 1907 Ramsay Hunt describe una entidad debida a herpes zóster con afección del ganglio geniculado.

En 1921 Lipschutz observó que las lesiones del herpes zóster son histológicamente idénticas a las descritas por Tysser, llamando "crepúsculos zosterianos" a las inclusiones acidófilas observadas en los núcleos.

En 1932 Bruusgaard y Kundratitz inocularon a niños líquido de las vesículas de herpes zóster, demostrando así que las dos enfermedades eran producidas por el mismo agente. Ambos demostraron que las vesículas del sitio de la inoculación y el exantema generalizado eran histológicamente iguales a las de la varicela y herpes zóster comunes.

En 1933 Brean, Netter y Urbain efectúan las primeras pruebas de fijación de complemento, usando costras o contenido vesicular como antígeno de varicela, Haciéndolo reaccionar con suero de pacientes convalecientes de cualquiera de las dos enfermedades, siendo la reacción positiva; demostrándose además que existe una relación antigénica entre varicela y herpes zóster.

En 1943 Ruska realiza estudios de microscopía electrónica con líquido de vesículas de herpes zóster.

Goodpasture y Anderson intentan inocular el virus en pollos en 1944, pero fracasan Posteriormente se obtienen resultados al hacerlo en la membrana corioalantoidea de huevos embrionados.

En 1949 Evans y Melnick proponen la morfología del virus, de acuerdo a sus observaciones con el microscopio electrónico. <sup>6</sup>

A partir de 1951 se recomiendan los esteroides para el tratamiento del dolor en herpes zóster. <sup>7</sup>

Hasta 1952 Weller y Stoddar logran cultivar el virus en cultivo celular suspendido procedente del fluido vesicular de varicela o herpes zóster. <sup>1,6</sup>

Séller aisló el virus varicela zóster en 1953 y confirmó que era el agente causal de 2 enfermedades distintas, la varicela y el herpes zóster. <sup>8</sup>

En 1965 Hope-Simpson refiere que el herpes zóster es causado por la reactivación del virus varicela zóster, en los ganglios de las raíces dorsales, de ahí el virus es transportado a través de los axones sensoriales a la piel donde el rash se hace evidente, aunado a un deterioro del sistema inmune y observa que un número significativo de pacientes con herpes zóster agudo, especialmente la población mayor de 60 años de edad, puede desarrollar dolor persistente e intratable, que está más allá del período de lesiones activas en la piel, lo que se llama neuralgia postherpética.

En 1957 Burgoon y col. Describen que el herpes zóster clínicamente inicia con dolor en el área del segmento afectado y que el rash vesicular característico aparece usualmente en forma simultánea o días después del inicio del dolor.

Tomlinson y MacCallum en 1970 refieren que el incremento en la incidencia de neuralgia postherpética, particularmente en personas mayores, está asociado a una disminución en las defensas inmunológicas y títulos de anticuerpos. Esta observación está relacionada a la alta incidencia de zoster en pacientes con procesos neoplásicos e inmunosupresión.

---

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

En 1986 Baba y col. Demuestran que el período de latencia entre varicela y herpes zóster se acorta si se padece la varicela en los 2 primeros años de vida o se contrae in útero. Esta reactivación tan precoz, se debe a una respuesta atenuada a la infección intrauterina desencadenada por una depresión de la inmunidad celular.<sup>9</sup>

Se han hecho innumerables propuestas de tratamiento para la neuralgia postherpética, sin embargo, hasta el momento, no se ha encontrado uno que sea realmente efectivo para prevenir la aparición de esta complicación, cuya incidencia es mayor en la población mayor de 60 años.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **VIRUS. GENERALIDADES**

Los virus son partículas formadas por ácido nucleico y proteínas, funcionalmente activas. Desde un punto de vista estricto no son organismos vivos y se comportan in vitro como macromoléculas que pueden cristalizar.

Los virus son parásitos intracelulares obligados, que toman el material sintético de la célula para su replicación, utilizando sus enzimas, energía y material biológico.

El origen de los virus es una incógnita. Para tratar de resolverlo, se han emitido algunas teorías.

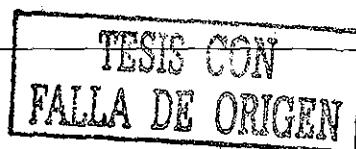
- a) Constituyeron los primeros habitantes de la Tierra, a partir de los cuales se inició la evolución de los seres vivos.
- b) Fueron microorganismos que llegaron a un estado de parasitismo tal, que perdieron la capacidad de existir como tales.
- c) Fueron parte de una célula como genes en el cromosoma que se adaptaron a vivir libres. <sup>11</sup>

### *Morfología.*

Lo que distingue a los virus de las células microbianas es la posesión de un solo ácido nucleico (ARN o ADN). La unidad infectante se llama virión, constituida por ácido nucleico y proteínas, aunque algunos presentan una cubierta lipídica.

El ácido nucleico constituye el genoma de los virus. Los virus con ADN lo contienen en forma de doble cadena, mientras que los ARN en cadena sencilla, a excepción de los reovirus, que tienen ARN de doble cadena. El genoma contiene la información necesaria para la multiplicación del virus.

La cápside está compuesta por proteínas dispuestas alrededor del genoma y contiene numerosas subunidades idénticas llamadas capsómeros. Esta estructura hace fácil el ensamble y mínimo el requerimiento de información genética para su síntesis. La forma



de la cápside puede ser helicoidal o icosaédrica y tiene la función de unirse a los receptores de membrana de la célula huésped, la protección del genoma del medio externo, así como facilitar la penetración del material genético viral. El conjunto cápside-ácido nucleico forma la nucleocápside. La envoltura está compuesta por lípidos, proteínas y glucoproteínas de la membrana de la célula de donde proviene el virus. Se origina cuando los virus que la poseen salen de la célula arrastrando parte de la membrana celular.<sup>10,11</sup>

### *Replicación viral.*

Se conoce con este nombre a la penetración de un virus a una célula, formación de nuevos virus dentro de ella y la eventual salida de éstos para infectar nuevas células.

Durante este fenómeno se llevan a cabo las siguientes fases:

1. Adsorción. El virus se une a los receptores de membrana de la célula huésped
2. Penetración. Se lleva a cabo por fusión o endocitosis (viropexis). En la primera el virus se fusiona con los componentes de la membrana (profusión). Este mecanismo es empleado por los virus con envoltura. La viropexis consiste en la formación de una vacuola a consecuencia de un proceso de fagocitosis que engloba al virus y lo penetra a la célula, mecanismo utilizado por los virus sin envoltura.
3. Período de latencia o eclipse. Recibe este nombre porque al penetrar el virus a la célula, desaparece toda huella del mismo. Lo que ocurre en esta etapa es la decapsidación del ácido nucleico que se incorpora al genoma celular y se apodera de la maquinaria celular dirigiendo a partir de ese momento, la síntesis de nuevos virus.
4. Maduración y síntesis. Se sintetizan proteínas virales que participarán en la replicación de los ácidos nucleicos y la formación de las nuevas nucleocápsides.
5. Liberación. Se lleva a cabo por 2 procedimientos: La lisis celular, o por exocitosis, por la cual el virus atraviesa la membrana celular en sitios codificados por el virus, provocando una evaginación. El virus arrastra entonces los componentes de la membrana celular, que constituirán la envoltura viral o peplos.

*Genética viral.*

Se conoce como mutación a un cambio que se produce en la información codificada en el ácido nucleico. Puede ser espontánea o inducida. La primera se produce igual que en los microorganismos cada millón de generaciones, aproximadamente. Las mutaciones inducidas por acción de agentes físicos y químicos.

Las mutaciones son cambios en la secuencia de los polinucleótidos del genoma, que son de 3 tipos: por redistribución, duplicación y supresión.

La redistribución consiste en el cambio del orden del polinucleótido: Al cambiarse el orden de las bases la información cambia. La duplicación se produce como consecuencia de la formación de un mayor número de bases que el normal y la disminución consiste en la disminución en el número normal de ellas.

Las alteraciones genéticas que se producen en los virus por mutaciones son: La recombinación, complementación, mezcla fenotípica, poliploidía y la interferencia.

La recombinación se produce cuando 2 virus presentes en una misma célula intercambian su material genético, dando lugar a un híbrido que tiene los 2 tipos de genes.

La recombinación genética puede dar lugar a nuevos virus, como sucede en el caso de la influenza o a la integración del ADN viral al ADN celular, llevándola a la malignidad.

La complementación es la codificación por un virus de una proteína necesaria para otro virus (virus defectuoso). Cuando un virus tiene un genoma y una cápside diferentes (perteneciente a otro), el fenómeno se conoce como mezcla fenotípica. Se conocen 2 tipos de mezcla: Por transcapsidación, cuando se intercambian las cápsides entre 2 virus y en mosaico, cuando se mezclan los capsómeros de un tipo con otro.

Poliploidismo es la presencia de más de un genoma en un solo virión. Cuando los genomas pertenecen a virus diferentes, se habla de heteropoliploidismo.

La interferencia consiste en la incapacidad de un virus de replicarse en una célula que ya había sido infectada por ése u otro virus, no necesariamente relacionado. Se debe esencialmente a la presencia de interferón en la célula.

La transformación es un fenómeno de recombinación entre un virus activo y el genoma de una célula huésped; las consecuencias pueden ser que no se manifieste, lo que se conoce como información muda o que dé lugar a una transformación maligna de la célula.

Los bacteriófagos o fagos son virus que parasitan bacterias. Uno de los aspectos interesantes de los bacteriófagos lo constituyen sus ciclos lítico y lisogénico.

1. Ciclo lisogénico. El bacteriófago se fija a la bacteria, le inyecta el ácido nucleico que se incorpora al ADN bacteriano (fase profago) transformando a la bacteria en sus funciones. Ésta se reproduce normalmente y cada bacteria de la nueva generación, es portadora de la información genética entregada originalmente por el bacteriófago.
2. Ciclo lítico. Después de muchas generaciones de bacterias lisogénicas, el profago se convierte en fago vegetativo, se sintetizan nuevos fagos en la bacteria, la cual se lisa y los deja en libertad, con capacidad para infectar nuevas células bacterianas

Cuando el fago está incorporado al cromosoma bacteriano, recibe el nombre de fago "temperado". Entre las informaciones genéticas proporcionadas por éste, se encuentran la capacidad de producir toxinas y de desarrollar resistencia a antimicrobianos.

#### *Daño celular y patogénesis viral.*

Los mecanismos de daño celular producidos por virus se pueden dividir en tres: Citocida o muerte celular, de latencia y transformación.

1. Efecto citocida. Cuando el virus provoca la muerte de la célula que ha infectado. Este efecto se produce mediante varios fenómenos, como son la suspensión de síntesis de ARN y proteínas celulares, la liberación de enzimas lisosomales hacia el citoplasma y diversos cambios histológicos entre los que se citan los "cuerpos de inclusión", alteraciones celulares que se pueden poner de manifiesto con colorantes o mediante el uso de anticuerpos específicos.
2. Efecto latente. Se produce cuando el virus infectante no se traduce en daño visible durante algún tiempo, el cual puede variar y alternar con etapas de enfermedad.

3. Transformación. Existen virus causantes de tumores, los cuales al infectar la célula, transforman su metabolismo, inhibiendo los mecanismos de supresión de la célula, con la consecuente activación de oncogenes y modificación de antígenos celulares.

En la fisiopatología de las enfermedades virales se producen los siguientes fenómenos:

- a) Entrada del virus a los tejidos.
- b) Diseminación en el huésped.
- c) Excreción y transmisión a otro huésped.

La entrada del virus al organismo puede ser por diversas vías, siendo las más comunes la respiratoria, el tracto gastrointestinal, membranas mucosas o heridas abiertas y por introducción directa mediante vectores o fomites. La penetración del virus al organismo constituye la infección. Ésta puede ser subclínica, inaparente o clínica.

Una vez penetrado el virus, se inicia la diseminación. Se produce la primera replicación en los ganglios linfáticos regionales, de donde pasan a la circulación sanguínea (viremia primaria), que lleva a los virus a diferentes órganos (hígado, bazo), donde sufren la segunda replicación, saliendo entonces al torrente sanguíneo o linfático (viremia secundaria), dirigiéndose a los órganos blanco de ataque.

Los virus se excretan por las mismas vías que fueron utilizadas para su penetración.

#### *Mecanismos de defensa antiviral.*

Los mecanismos de defensa de un organismo contra infecciones virales están constituidos por resistencia inespecífica y específica.

Las primeras están formadas por las barreras anatómicas, fisiológicas y bioquímicas de un organismo. La piel sana no puede ser penetrada por los virus, sólo lo logran cuando está lastimada o a través de un vector. Las mucosas, aunque menos efectivas que la piel, forman también una barrera de defensa contra muchos virus. El aparato respiratorio posee los cilios y los macrófagos, ambos elementos importantes en la eliminación de agentes infecciosos.

Las barreras químicas y fisiológicas representadas por el manto ácido de la piel, complemento, polipéptidos, etc., en la circulación. Otro factor importante en la defensa



antiviral lo constituye el estado fisiológico del huésped así como su edad, estado de inmunocompetencia, .

La raza y especie intervienen en los fenómenos de resistencia a infecciones virales: Para penetrara una célula, los virus utilizan receptores de membrana específicos, por lo que la resistencia o susceptibilidad del huésped dependen de la presencia o ausencia de ellos.

Otros elementos de resistencia fisiológica son el fenómeno de inflamación y la producción de interferón.

*Inmunidad frente a los virus.*

#### Inmunidad innata frente a los virus.

Existen 2 mecanismos principales:

1. La infección viral estimula directamente la producción de interferones (IFN) de tipo I por las células infectadas. Los IFN de tipo I inhiben la replicación viral.
2. Las células asesinas naturales (NK) lisan una amplia variedad de células infectadas por virus. Las células NK también reconocen y lisan eficazmente las células infectadas en las que los virus pueden haber inhibido la presentación de antígenos y la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I, eto porque las células NK se activan preferentemente a través de dianas negativas para clase I. El IFN tipo I puede aumentar la capacidad de las células NK para lisar células diana infectadas.

#### Respuestas inmunitarias específicas frente a los virus.

La inmunidad específica está mediada por una combinación de mecanismos inmunitarios humorales y celulares.

Los anticuerpos específicos son importantes en la defensa contra los virus al inicio del curso de la infección y en la defensa contra los virus citopáticos liberados tras la lisis de células infectadas. Los anticuerpos neutralizantes se unen a las proteínas de la envoltura o de la cápside e impiden la unión viral y penetración dentro del huésped. Los anticuerpos opsonizantes pueden aumentar la eliminación fagocítica de partículas virales.

Las inmunoglobulinas secretadas del isotipo IgA pueden ser importantes para neutralizar virus que penetran por la vía respiratoria o por el tracto gastrointestinal. La inmunización oral contra la poliomielitis se realiza induciendo inmunidad secretora. La activación del complemento puede también participar en la inmunidad mediada por anticuerpos, principalmente favoreciendo la fagocitosis posiblemente dirigiendo la lisis de los virus con envolturas lipídicas.

El éxito de la vacunación profiláctica con virus muertos o atenuados está relacionado sobre todo con la capacidad de estas vacunas para estimular las respuestas de anticuerpos específicos. La importancia de la inmunidad humoral la sugiere la observación de que la resistencia frente a un determinado virus, inducida por infección o vacunación, suele ser específica y parece correlacionarse con la especificidad de los anticuerpos.

El principal mecanismo de inmunidad específica frente a las infecciones virales establecidas, especialmente por virus no citopáticos, son los linfocitos T citotóxicos (LTC). De hecho, la función fisiológica de los LTC es la vigilancia de las infecciones virales. La mayor parte de los LTC específicos de los virus son células CD8+ que reconocen antígenos virales citosólicos sintetizados endógenamente asociados a las moléculas del MHC de clase I en cualquier célula nucleada. La diferenciación de los LTC CD8+ requiere la producción de citoquinas por las células colaboradoras CD4+ y/o coestimuladores expresados sobre las células infectadas. Los efectos antivirales de los LTC se deben a la lisis de las células infectadas, la introducción de enzimas dentro de ellas que degradan los genomas virales y a la secreción de citoquinas con actividad de interferón.

Los anticuerpos y los LTC colaboran en la protección del huésped frente a los virus: Los primeros bloquean la unión del virus y su entrada en las células huésped y los segundos inhiben la replicación viral matando a las células infectadas. Los LTC y los anticuerpos pueden ser específicos para diferentes antígenos virales.

En algunas infecciones por virus no citopáticos, los LTC pueden ser los responsables de la lesión tisular. Las respuestas inmunitarias a las infecciones virales pueden estar implicadas en la producción de enfermedad de 2 formas.

1. Una consecuencia de la infección persistente con algunos virus, como el de la hepatitis B, es la formación de complejos inmunes circulantes compuestos por

antígenos virales y anticuerpos específicos. Estos complejos se depositan en los vasos sanguíneos y provocan una vasculitis sistémica

2. Se sabe que algunos virus contienen secuencias de aminoácidos que también están presentes en antígenos propios. Se ha postulado que debido a este "mimetismo molecular" la inmunidad antiviral puede conducir a la producción de respuestas inmunitarias contra los antígenos propios. Sin embargo, no existen pruebas formales de que este mimetismo molecular participe en el desarrollo de enfermedades autoinmunes.

### Mecanismos de evasión de los virus a los mecanismos inmunitarios

Los virus han desarrollado numerosos mecanismos para evadir la inmunidad del huésped, especialmente la vigilancia por las células T.

1. Muchos virus son capaces de una enorme variación antigénica y se han identificado una gran cantidad de cepas serológicamente distintas de estos virus. Como ejemplos se encuentran el virus de la gripe y el VIH 1.
2. Algunos virus inhiben la presentación de antígenos proteicos citosólicos asociados al MHC de clase I. El virus del herpes simple produce una proteína que se une al sitio de los péptidos del heterodímero transportador del antígeno (TAP) y ello hace que este transportador no puede unirse ni trasladar péptidos desde el citosol hasta el interior del retículo endoplásmico. El citomegalivirus elimina las moléculas del MHC de clase I recién sintetizadas del retículo endoplásmico y aparentemente las deposita en el citoplasma, donde no son funcionales.
3. Algunos virus producen moléculas que inhiben la inmunidad innata o específica. Los poxvirus codifican moléculas que son homólogas a los receptores de varias citoquinas, como IFN gamma, factor de necrosis tumoral (TNF) e IL-1 y éstas son secretadas por las células infectadas. Los homólogos secretados del receptor de citoquinas pueden funcionar como antagonistas competitivos de las citoquinas.
4. Los virus pueden infectar y lisar o inactivar a las células inmunocompetentes. El ejemplo más obvio es el VIH, que sobrevive al infectar y eliminar a las células T CD4+, los reguladores clave de las respuestas inmunitarias a los antígenos proteicos.

*Clasificación de los virus.*

Los virus se han clasificado de numerosas formas, sin embargo, en el momento actual, se basa en sus características químicas y estructurales del virión.

Por su ácido nucleico se dividen en 2 grupos RNA (rivovirus) y DNA (desoxivirus), a su vez estos 2 grupos se subdividen por:

1. Simetría de la cápside: Helicoidal o icosaédrica.
2. Presencia o ausencia de envoltura.
3. Número de filamentos del ácido nucleico (monocatenarios o bicatenarios)
4. Tamaño o forma del virión (esférico, de bala, de tabique, ovalado, pleomórfico)
5. En el caso de virus icosaédricos, por el número de capsómeros
6. En el caso de virus helicoidales, por el diámetro de la espiral.
7. Por su capacidad para producir neoplasias (ONCOVIRUS).

### HERPES VIRUS

Los herpes virus son partículas medianas, constituidas por ADN de doble cadena, icosaédricos, presentan envoltura de lípidos, su replicación es el núcleo de la célula y establece infecciones latentes. Existen 3 subfamilias: alfa, beta y gammavirus.

Cuadro 1 Familia Herpesviridae

Genero o subfamilia	Ejemplo	Comentarios
Alfaherpesviridae	Herpes simple tipo 1 (Herpes virus tipo 1)	Encefalitis, gingivoestomatitis
	Herpes simple tipo 2 (Herpes virus tipo 2)	Herpes genital Encefalitis
	Varicela zóster (herpes virus tipo 3)	Varicela Herpes zóster
Gammaherpesviridae	Epstein Barr virus (Herpes virus tipo 4)	Mononucleosis, hepatitis, tumors
	Herpesvirus tipo 8	Sarcoma de Kaposi asociado a SIDA y algunos linfomas de células B
Betaherpesviridae	Citomegalovirus (Herpes virus tipo 5)	Mononucleosis, hepatitis, neumonitis congénita
	Herpes virus tipo 6	Exantema súbito o sexta enfermedad
	Herpes virus 7	Pitiriasis rosada de Gibert

Fuente: University of Rochester Medical Center.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### **Replicación viral.**

La replicación de los herpesvirus ha sido estudiada más extensamente en el virus del herpes simple (HSV); los betaherpesvirus y los gammaherpesvirus se replican más lentamente, pero generalmente siguen un patrón similar.

El virión HSV ataca vía su glicoproteína de envoltura gC al heparansulfato de los proteoglicanos celulares, pudiendo formar una unión más estable entre la glicoproteína gD y un segundo receptor celular desconocido. La entrada al citoplasma requiere de las glicoproteínas gB, gD y gH y ocurre por una fusión independiente del pH de la envoltura del virión con la membrana celular.

La expresión genética viral es fuertemente regulada, por 3 clases de ARN m, alfa, beta y gamma que son transcritos en una secuencia estrictamente ordenada por la RNA polimerasa II celular. Los alfa ARNm son transportados al citoplasma y traducidos a las diferentes alfa proteínas, las cuales son reguladoras y controlan la expresión de todos los genes "tardíos". Una proteína alfa inicia la transcripción de los genes beta "tempranos". Las proteínas beta se requieren para incrementar la base de nucleótidos y otras moléculas necesarias para la replicación del ADN. Posterior a la replicación del ADN, algunas proteínas beta inducen que el programa de transcripción se inicie nuevamente y los gamma ARNm traducidos en proteínas gamma, muchas de las cuales son proteínas estructurales requeridas en la morfogénesis del virión. Las proteínas de la cápside se ensamblan para formar cápsides vacías en el núcleo. Unidades de ADN viral seccionadas del DNA recién sintetizado son envueltas para formar nucleocápsides, que se asocian con fragmentos de la membrana nuclear que dan lugar al tegumento. Estas partículas pasan a través de la membrana nuclear. Los viriones envueltos se acumulan en el retículo endoplásmico y son excretados por exocitosis. Proteínas virales específicas se encuentran también en la membrana plasmática, involucradas con la fusión celular y pueden actuar como receptores de la fracción Fc y ser marcadores presumibles para la histolisis.



## **INFECCIÓN POR VIRUS VARICELA ZOSTER**

La infección por el virus varicela zoster (VVZ) en el individuo no inmune es causa de una enfermedad aguda febril caracterizada por una erupción cutánea generalizada que se conoce con el nombre de varicela. Tras la curación clínica de la primoinfección, el virus persistirá en estado latente, acantonado en los ganglios sensitivos, durante el resto de la vida. En determinadas circunstancias el virus puede reactivarse dando lugar a una infección localizada llamada herpes zoster.<sup>16</sup>

### ***Estructura y replicación.***

El virus varicela zóster (VVZ) es un miembro de la familiar herpesviridae. Su genoma contiene una doble cadena de ADN con cerca de 125000 pares de bases y codifica 70 diferentes productos. La expresión genética del VVZ es similar a la de otros herpesvirus, con secuencia en 3 partes. Los productos genéticos tempranos incluyen proteínas importantes para la replicación viral. La timidin cinasa fosforila el aciclovir, que inhibe a la ADN polimerasa viral y la replicación. Otros productos virales tempranos incluyen la proteasa viral y la ribonucleótido reductasa, las cuales son candidatos para terapia antiviral. Los últimos genes en ser expresados-los genes tardíos-, codifican componentes estructurales del virión que incluyen las glicoproteínas virales, las proteínas de la nucleocápside las cuales son importantes antígenos para el sistema inmune.

### ***Patogénesis.***

Los humanos son infectados con VVZ cuando se tiene contacto con la mucosa del tracto respiratorio superior o la conjuntiva. El virus se disemina a través del flujo sanguíneo a la piel en las células mononucleares. La varicela es extremadamente contagiosa. El paciente es infectante desde un día antes hasta unos 5 días después de la aparición del exantema o hasta que las lesiones alcanzan el estado de costra. El 90% de los casos ocurren en edad escolar, con una incidencia mayor en primavera e invierno. La persona no inmune expuesta a un paciente con herpes zoster puede contraer varicela. La transferencia



transplacentaria de inmunidad pasiva protege normalmente al niño durante los primeros meses de vida. El período de incubación es de 14 días; casi todos los casos ocurren entre 10 a 20 días después de la exposición.<sup>15,16</sup>

### ***Respuesta inmune al virus.***

El virus varicela zoster presenta muchas proteínas al sistema inmune. Los anticuerpos contra las glicoproteínas virales pueden neutralizar la habilidad del virus para infectar células *in vitro*. La inmunidad celular es más importante que la humoral, ambas limitan la extensión de la infección primaria con VVZ y para prevenir la reactivación del virus con herpes zoster. Los niños con defectos congénitos de las células T o SIDA son más propensas para desarrollar varicela diseminada y zoster que aquellos con anomalías de las células B. La infección por VVZ induce la producción de linfocitos citotóxicos que reconocen y destruyen las células infectadas. Los linfocitos T citotóxicos pueden reconocer células que expresan glicoproteínas gB, gC, gE, gH y gI así como las proteínas del tegumento IE62 e IE63. Las células T citotóxicas específicas para VVZ que son obtenidas de personas inmunizadas son de MHC clase I o clase II.<sup>17</sup>

### ***Mecanismos de evasión del VVZ.***

A pesar que el sistema inmune tiene muchas maneras de destruir las células infectadas por virus, el VVZ ha desarrollado mecanismos para reducir la presentación de las proteínas virales al sistema inmune así como para evadir su detección. El virus permanece latente en los ganglios sensitivos por el resto de la vida del huésped y limita la expresión de proteínas virales durante el período de latencia. A pesar que el virus codifica cerca de 70 productos genéticos, sólo un número limitado de genes han sido detectados esta etapa. El VVZ también evade la respuesta inmune disminuyendo la expresión de antígenos del MHC clase I en la superficie de las células infectadas. Cuando las células son infectadas por el virus, las proteínas virales son lisadas dentro de la célula. En la superficie de la membrana celular, las moléculas del MHC clase I presentan porciones de estas proteínas a los linfocitos T citotóxicos que pueden eliminar a las células infectadas. La infección de fibroblastos humanos con VVZ ocasionan reducción en los niveles de MHC clase I en la

superficie de las células infectadas comparadas con las no infectadas. Reduciendo la expresión de estas proteínas y limitando la presentación de péptidos virales a los linfocitos T citotóxicos, las células infectadas pueden escapar a la destrucción por el sistema inmune.<sup>18,19</sup>

### ***Entidades clínicas.***

#### **Varicela**

***Sinonimia:*** Viruelas "locas".

Es la infección primaria producida por el VVZ, muy contagiosa, autolimitada; se caracteriza por una erupción de distribución centrípeta, constituida por vesículas que aparecen sobre una base eritematosa, evolucionan hacia pústulas y costras y pueden dejar pequeñas depresiones.<sup>20</sup>

***Epidemiología.*** La varicela tiene una distribución mundial, es endémica en los grandes centros urbanos. Tiene una tasa de ataque del 70% aproximadamente. Es más frecuente en niños de 3 a 8 años. Es rara en niños menores de 1 año.

La mayor parte de los casos ocurren en primavera e invierno. Es contagiosa desde 24 a 48 hrs. antes de la aparición del exantema hasta el momento en que todas las lesiones han llegado a la fase de costra, lo que ocurre de 5 a 10 días después de la aparición de las primeras vesículas. El período de incubación varía de 13 a 21 días.

***Etiopatogenia.*** La vía de entrada es respiratoria. En un estudio reciente de Sawyer y col., se detectó VVZ mediante reacción de la cadena de polimerasa (PCR) en muestras de aire tomadas de cuartos hospitalarios de pacientes con varicela y herpes zoster.<sup>22</sup> En el epitelio respiratorio ocurre replicación del virus que llega al sistema reticuloendotelial, donde hay una nueva multiplicación; posteriormente a una segunda, el virus llega a la piel y mucosas. Los brotes sucesivos se pueden explicar por nuevas viremias.

Después de un ataque inicial de varicela, el virus puede quedar en estado latente en los ganglios sensoriales sin dar manifestaciones clínicas.<sup>20,21</sup>

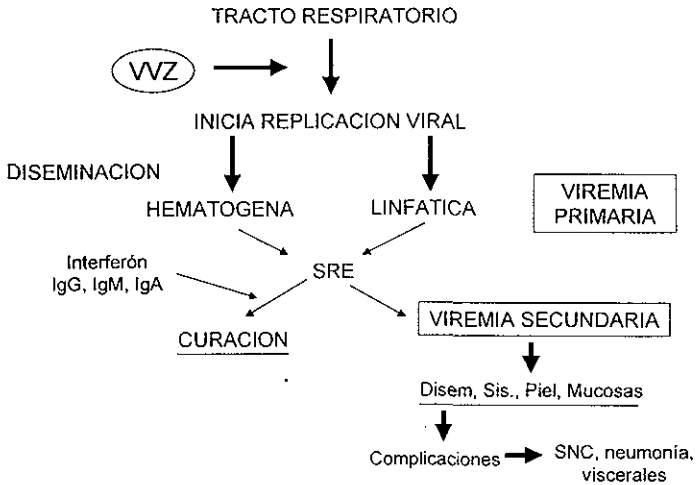


Fig. 3 Etiopatogenia de la varicela (Cortesía Dra. Beirana)

### ***Manifestaciones clínicas.***

Los datos característicos de la varicela son la distribución centrípeta, el polimorfismo en cada sitio afectado y la rápida progresión de la lesión individual de vesícula a costra.<sup>23</sup>

Las lesiones usualmente aparecen primero en cara y cabeza, se diseminan al tronco y posteriormente a las extremidades.<sup>20,24</sup> Habitualmente hay fiebre moderada que dura de 2 a 4 días y malestar que inician junto al exantema, aunque en los adultos puede haber una fase prodrómica. Las manifestaciones generales pueden estar ausentes.<sup>21</sup>

Las lesiones cutáneas, el sello característico de la infección, constan de maculopápulas, vesículas y costras en diferentes fases evolutivas. El paso de maculopápulas a vesículas se produce de horas a días. La mayor parte de ellas son pequeñas, tienen una base eritematosa y un diámetro de 5 a 10 mm. Los brotes sucesivos aparecen en intervalos de 2 a 4 días. Puede haber lesiones en la mucosa faríngea y vaginal. Su intensidad varía de un enfermo a otro. En general es más grave en los adultos, con más síntomas generales y cutáneos y las complicaciones son más frecuentes. Los sujetos inmunodeprimidos, tanto niños como adultos, y especialmente quienes padecen leucemia, tienen lesiones más numerosas, a menudo una base hemorrágica o necróticas y tardan más tiempo en curar.

20,25

**Complicaciones.** La complicación más común es la sobreinfección por cocos grampositivos (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus beta hemolítico del grupo A*). En los pacientes adultos hay mayor riesgo de neumonía (incidencia hasta del 20%), la cual oscila entre simples hallazgos radiográficos, hasta la muerte del paciente; encefalitis, que es más común en niños y aparece 3-8 días después de la erupción y en ocasiones, posteruptiva tardía (hasta 3 semanas posteriores).<sup>20-25</sup>

La varicela es frecuentemente severa en mujeres embarazadas, especialmente durante el tercer trimestre y la neumonía por varicela puede provocar parto prematuro o la muerte. Durante la primera mitad del embarazo, la varicela se asocia con el síndrome de varicela fetal, que se caracteriza por atrofia y cicatrices en la piel del o los segmentos afectados.<sup>26,27</sup> Son comunes el daño al sistema nervioso central y malformaciones oculares. Los niños cuyas madres tuvieron varicela durante el embarazo, frecuentemente desarrollan herpes zoster en su vida temprana.<sup>28,29</sup>



Foto 1 Paciente que presenta las lesiones típicas de varicela (cortesía Dra. Beirana)

**Diagnóstico.** Es clínico. Sin embargo, en personas en las que se sospechó un segundo cuadro de varicela, fueron seronegativos antes del segundo cuadro, lo cual sugiere que el diagnóstico inicial del exantema fue incorrecto.

El VVZ puede obtenerse del fluido vesicular posteriores al inicio del rash. Debido a su labilidad, solo 30 a 60% de los cultivos son positivos. La detección de antígenos de VVZ mediante microscopía fluorescente es más rápida y sensible que mediante el citodiagnóstico de Tzank. La amplificación del ADN de VVZ mediante PCR ha mostrado la presencia del virus en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con encefalitis o en biopsias de lesiones verrugosas de pacientes con SIDA, cuyos cultivos son generalmente negativos. Las pruebas serológicas pueden usarse para confirmar el diagnóstico en forma retrospectiva o determinar la necesidad de aislamiento o inmunización pasiva con inmunoglobulina varicela-zoster en personas expuestas.<sup>24</sup>

**Tratamiento.** Ya que en la mayoría de los casos la varicela tiene una evolución benigna, el tratamiento es sintomático. A partir de la pubertad está indicado el uso antivirales. El prurito puede aliviarse con medidas locales como la administración de lociones astringentes. Las infecciones secundarias pueden prevenirse con el aseo de las manos y corte de uñas. En el caso de la encefalitis, el tratamiento es de sostén dando prioridad al manejo del edema cerebral.

En los pacientes con inmunocompromiso con formas graves de varicela está indicado el tratamiento antiviral, ya sea con aciclovir, valaciclovir o famciclovir en las primeras 48 hrs.

<sup>21,24</sup>

**Prevención.** La gammaglobulina de pacientes convalecientes de herpes zóster tiene niveles muy altos de anticuerpos contra el virus y es capaz de evitar la enfermedad si se aplica en las primeras 72 hrs. de exposición. Está indicada en los pacientes de alto riesgo como son: niños con leucemia o linfomas que no hayan padecido la enfermedad, recién nacidos de madres con varicela y en pacientes con inmunodeficiencias congénitas o adquiridas que hayan estado en contacto con pacientes de varicela o herpes zoster.

Se ha desarrollado una vacuna con virus vivos atenuados (cepa Oka) que ha demostrado ser eficaz en la prevención de varicela en los contactos intrafamiliares.<sup>21,30</sup> Sin embargo,

existe un reporte de 3 casos de herpes zoster en 3 niños sanos que recibieron la vacuna contra varicela.<sup>31</sup>

Las medidas de aislamiento por lo general no son efectivas, pero deben emplearse en pacientes de alto riesgo, con el fin de evitar sobreinfecciones.<sup>21</sup>

***Herpes zoster***

***Sinonimia:*** Zona, cinturón de San Andrés.

Es una enfermedad infecciosa aguda y autolimitada, producida por la reactivación del VVZ, caracterizada por aparición súbita de una afección en la piel y los nervios periféricos que sigue un trayecto nervioso. Se manifiesta por hiperestesia y dolor, con aparición subsecuente de vesículas en racimos sobre una base eritematosa, desaparecen solas y en algunos pacientes dejan dolor persistente.<sup>33</sup>

***Epidemiología.*** Afecta a todas las razas, con ligero predominio en varones. Es más frecuente en adultos alrededor de los 30 años de edad (60%) y ancianos (75%), aunque también se observa en niños y puede aparecer en los 2 primeros años de edad por contagio materno-fetal.<sup>29,32</sup> Es endémico, se presenta durante todo el año, con una frecuencia de 0.74 a 3.4 casos por cada 1000 habitantes. En pacientes inmunodeprimidos se observa en un 2 a 25% y puede recidivar en el 1% de los pacientes.<sup>33</sup>

***Etiopatogenia.*** El herpes zoster es causado por la reactivación del VVZ que fue depositado e los nervios sensoriales durante un cuadro previo de varicela. La inmunidad celular previene la reexpresión del VVZ mediante un mecanismo desconocido. La disminución de la respuesta celular al virus con la edad avanzada o un estado de inmunocompromiso se asocia a la reactivación clínica. El virus infectante entonces reaparece en neuronas y células satélites asociadas a los nervios y se disemina a la piel a través de los nervios periféricos.<sup>34</sup>

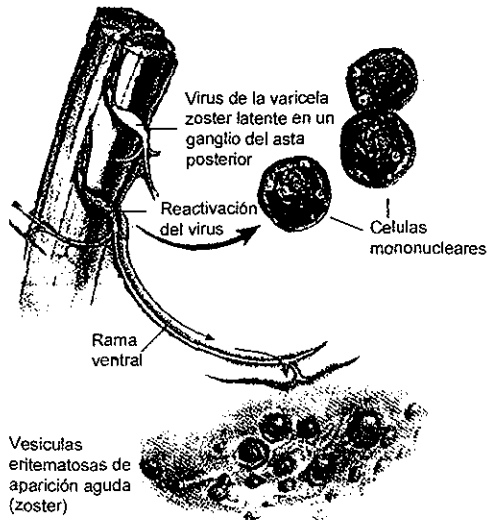


Fig. 4 Etiopatogenia del herpes zóster. Fuente: New Engl J Med 2000;342:635-45.

### **Manifestaciones clínicas.**

La primera manifestación del herpes zoster es usualmente el dolor, el cual puede ser severo y acompañarse de fiebre, cefalea y parestesias localizadas a las áreas de uno o más trayectos nerviosos. El dolor puede estar muy localizado o ser más difuso. El tiempo entre el dolor y la aparición de las lesiones es en promedio de 1.4 días en zoster trigeminal y 3.2 en al torácico. En ocasiones el dolor no es seguido de la erupción "zoster sine eruptione"<sup>36,37</sup>

Las lesiones de herpes zoster clínicamente emergen a lo largo de uno o dos dermatomas adyacentes. Estas progresan desde discretas placas eritematosas a vesículas arracimadas, que posteriormente forman costras en 7-10 días, aunque pueden tardar en sanar hasta un mes, en ocasiones con cicatrices anestésicas, cambios de pigmentación y dolor.<sup>32</sup>

Las raíces nerviosas más comúnmente afectadas son la torácica (53%), cervical-usualmente C2, C3, C4 -, (20%), trigémino, incluyendo la rama oftálmica (15%) y lumbosacras (11%). Raramente puede ser bilateral.<sup>23</sup>



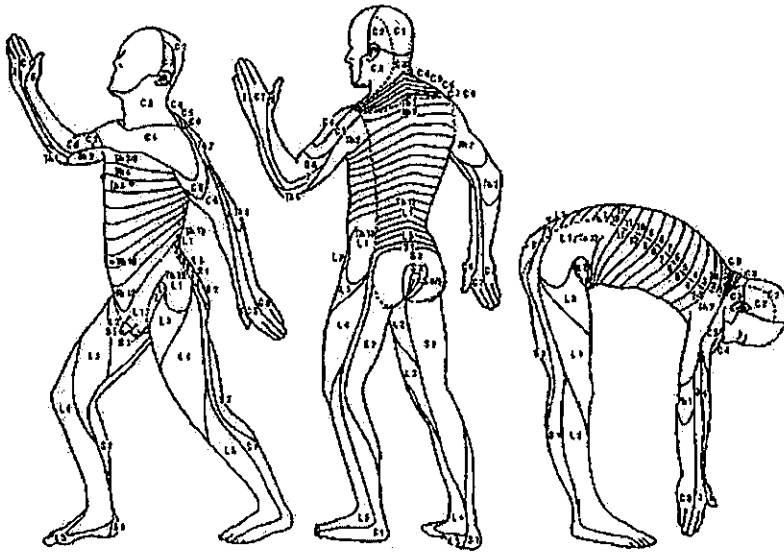


Fig. 5 Dermatomas <sup>36</sup>

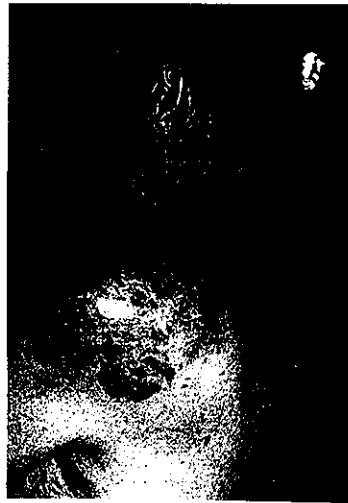


Foto 2,3 Paciente femenino con lesiones de herpes zoster que afecta la rama cervical derecha ( cortesía Dr. Sánchez )



Foto 4,5 Paciente masculino de 8 años, con afectación de la rama torácica.

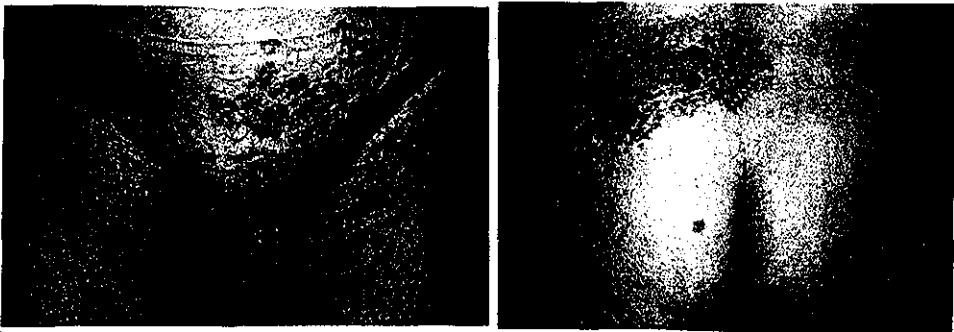


Foto 6,7 Se muestra la afección de la rama lumbar en un paciente adulto  
(cortesía Dr. Sánchez )

Morfología de las lesiones

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

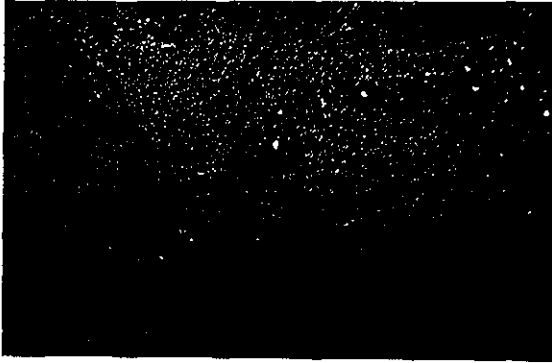


Foto 8 Observándose inicialmente eritema y vesículas (cortesía Dr. Sánchez )



Foto 9 Posteriormente la aparición de costras

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

En pacientes inmunocomprometidos, como los portadores de enfermedades linfoproliferativas (enfermedad de Hodgkin), receptores de trasplantes, pacientes sometidos a citostáticos y enfermos de VIH, pueden existir formas diseminadas, debido a la depresión de la inmunidad celular, la cual parece ser el factor principal en la reactivación del virus, cuyo riesgo aumenta con la edad, tanto en el paciente inmunocompetente como en el inmunodeprimido. Menos del 2% de las infecciones diseminadas por el VVZ son idiopáticas, por lo que su diagnóstico hace necesaria la investigación de una causa de inmunosupresión o malignidad subyacente.<sup>35</sup>

El herpes zoster puede ser el signo clínico más temprano del desarrollo de SIDA en individuos de alto riesgo. Su incidencia es significativamente alta en los pacientes seropositivos a VIH. El riesgo de herpes zoster no se asocia con la duración de la infección por VIH y no es predictivo de progresión rápida a SIDA.

Engels y col realizaron un estudio de cohorte en 1218 pacientes infectados de VIH 1, para determinar factores de riesgo para herpes zoster y su incidencia. Se encontraron 174 casos. Se encontró que el riesgo de episodios de zoster aumentaba en conteos de células CD4 menores a 200 células/mm. Durante los 14 años de seguimiento la incidencia de herpes zoster disminuyó 9% por año.<sup>38</sup>

El herpes zoster durante el embarazo, ya sea al principio o al final, no parece mostrar deterioro ni en la madre ni en el producto.

**Herpes oftálmico.** En el herpes con afección de la rama oftálmica del trigémino, el ojo se afecta en 2/3 de los casos. Cuando las vesículas involucran la región nasal, indican compromiso del nervio nasociliar (Signo de Hutchinson).<sup>23</sup> La uveítis anterior y diferentes variedades de queratitis son más comunes, afectando 92% y 52% de los pacientes con compromiso ocular, respectivamente. Otras complicaciones incluyen queratitis neuropática, perforación, glaucoma secundario, neuritis óptica, escleritis posterior y necrosis retiniana aguda. El dolor agudo ocurre en 93% de los pacientes y remite en 31% a los 6 meses. En pacientes mayores de 60 años, el dolor persiste en el 10% por 6 meses o más y permanece en el 71% de los pacientes mayores de 80 años.<sup>38</sup>

**Síndrome de Ramsay Hunt.** Cuando hay afección del ganglio geniculado, observamos herpes zoster ótico, parálisis del nervio facial y síntomas auditivos. Existe compromiso de

la porción sensitiva y motora del VII par craneal. Puede existir pérdida unilatera del gusto en los 2/3 anteriores de la lengua y vesículas en la membrana timpánica, meato auditivo externo, concha y pabellón. El compromiso de la rama motora del VII par craneal causa parálisis facial unilateral. La afección del nervio auditivo ocurre en 37.2% de los pacientes resultando en déficit auditivo y vértigo. La resolución de la parálisis motora generalmente es completa.<sup>20,36,39</sup>



Foto 10 Herpes zoster con afección de la rama ótica en un niño de 12 años

### ***Complicaciones.***

***Diseminación.*** Pacientes con enfermedad de Hodgkin son particularmente susceptibles a padecer herpes zoster. Del 15 al 50% de pacientes con zoster y enfermedad de Hodgkin activa tienen diseminación con compromiso de la piel, pulmones y cerebro; 10-25% de los pacientes mueren. En otros pacientes con otras neoplasias malignas, la muerte por zoster es inusual.<sup>35,36</sup>

***Paresia motora.*** La debilidad en el grupo muscular asociado con el dermatoma afectado, puede observarse antes, durante y posterior a un episodio de herpes zoster. Esto resulta de la extensión del virus de la raíz dorsal del ganglio al asta anterior. Los pacientes entre

la sexta y octava décadas de la vida son los más afectados. Las neuropatías motoras son usualmente transitorias y aproximadamente el 75% de los pacientes se recuperan.

***Necrosis, infección y cicatrices.*** En general, los pacientes desnutridos, debilitados o inmunosuprimidos tienden a tener un curso más virulento y extenso de la enfermedad. Puede haber pérdida de la piel en el sitio afectado, debido a la formación de múltiples ampollas. Las grandes costras adherentes pueden promover la infección e incrementa el compromiso de tejidos más profundos y la consecuente formación de cicatrices, en ocasiones hipertróficas o queloides.<sup>36</sup>

***Mielitis.*** En pacientes inmunocompetentes, la mielitis puede complicar varicela aguda o zoster usualmente 1 o 2 semanas después del desarrollo de lesiones. Las manifestaciones clínicas son paraparesias con un nivel sensorial y deterioro de esfínteres. El líquido cefalorraquídeo (LCR) es normal o muestra pleocitosis discreta con niveles normales de proteínas o elevación incipiente. La resonancia magnética nuclear revela lesiones hiperintensas, algunas veces con edema de la médula espinal. La condición de los pacientes mejora substancialmente, pero algunos persisten con debilidad en las piernas. Debido a que la mayoría de los pacientes inmunocompetentes sobreviven, la patología de esta mielitis transversa se desconoce. Cuando se requiere comprobación virológica e inmunológica, el VVZ no se puede cultivar de LCR, sin embargo, la PCR revela ADN de VVZ en LCR. En pacientes inmunocomprometidos, la mielopatía frecuentemente es más insidiosa y progresiva y a veces es fatal.<sup>40</sup>

***Encefalitis.*** La encefalitis por VVZ es reconocida como una vasculopatía que afecta los vasos arteriales pequeños o grandes (arteritis granulomatosa). La enfermedad de grandes vasos ocurre predominantemente en pacientes inmunocompetentes y la encefalitis mediada por los vasos pequeños se encuentra virtual y exclusivamente en pacientes inmunocomprometidos. La tasa de mortalidad es de 10 a 20%, muchos de los pacientes que sobreviven se recuperan completamente. El conteo celular y concentración de proteínas en el LCR se encuentran elevados en la encefalitis y en aproximadamente 40% de los pacientes con herpes zoster típico.<sup>36,40</sup>

**Neuralgia preherpética.** La existencia de ganglionitis sin lesiones es evidente por la presencia de dolor radicular precediendo el zoster, llamado neuralgia preherpética. El dolor precedió a las lesiones por 7 a 100 días y es severo, quemante, radicular y localizado a los dermatomas externos, así como en el área eventual del rash. Dos pacientes desarrollaron herpes diseminado que se complicó con encefalitis, ambos pacientes se sometían a tratamiento prolongado a dosis bajas de esteroides. El tercer caso de neuralgia preherpética se desarrolló en un paciente con carcinoma metastásico, y un cuarto caso en un paciente con un episodio temprano de neuritis braquial. En otros 2 casos con neuralgia preherpética no tuvieron enfermedad concomitante. A pesar de la poca documentación de la neuralgia preherpética, se puede determinar que existe una aparente asociación con terapia esteroidea y complicaciones serias, la cual es estadísticamente significativa. <sup>41</sup>

**Neuralgia postherpética. (NPH)** Por ser el tema principal de este estudio, se hablará en forma extensa de esta complicación más adelante.

### **Diagnóstico.**

Es clínico. Al igual que en la varicela, los métodos de identificación son el citodiagnóstico de Tzanck, biopsia de piel, fijación de complemento, microscopía electrónica y cultivo del líquido vesicular son algunos de los estudios a considerar. La PCR en casos de duda diagnóstica como lo es la infección diseminada o cuando e antecedente de varicela no se conozca. <sup>36</sup> Zirn y col. Sugieren la inmunofluorescencia directa como un método de detección rápida de infecciones cutáneas por herpesvirus. <sup>42</sup>

**Hallazgos histológicos.** Se observa una ampolla intraepidérmica formada por degeneración balonizante que contiene fibrina, leucocitos, células epiteliales y eritrocitos. Hay células gigantes multinucleadas y células epiteliales con inclusiones intranucleares acidófilas. En dermis media y superficial se observan infiltrados inflamatorios perivasculares, perianexiales y perineurales. Estos hallazgos son indistinguibles de los encontrados en la varicela. <sup>33</sup>

### **Tratamiento.**

En ocasiones no se requiere, como es el caso de niños y jóvenes, puesto que desaparece en forma espontánea sin dejar secuelas.

**Tratamiento del herpes zoster agudo.** Las metas del tratamiento del herpes zóster incluyen:

1. Minimizar el dolor.
2. Reducir la multiplicación viral.
3. Acelerar la cicatrización.
4. Mejorar el malestar físico, psicológico y emocional.
5. Prevenir la diseminación viral y otras complicaciones.
6. Prevenir y minimizar la neuralgia postherpética.

El tratamiento se divide básicamente en sintomático y específico.

#### **1. Tratamiento sintomático.**

*Tratamiento tópico.* En un caso ordinario se aplican localmente fomentos con subacetato de plomo (agua de vegeto) a partes iguales con agua destilada o pueden hacerse con solución de Burrow (subacetato de aluminio) o té de manzanilla; después se aplican pastas secantes. La aplicación de compresas húmedas y frías y loción de calamina proporciona cierto alivio y apresuran el secado de las lesiones vesiculosas. Más tarde, un ungüento blando o apósito de aceite de oliva puede contribuir a ablandar y desprender las costras. Si hay infección secundaria se recomiendan antisépticos débiles y/o antibióticos tópicos.

*Tratamiento sistémico.* El paracetamol, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y algunos narcóticos (codeína, oxicocona) disminuyen el dolor agudo del herpes zóster. La elección del tratamiento depende de la gravedad del dolor y de las condiciones subyacentes del paciente.<sup>43</sup>



## **2. Tratamiento específico.**

### **Medicamentos antivirales.**

*Aciclovir.* Es un análogo acíclico de la desoxiguanosina. Debe ser transformado en nucleósido trifosforilado para tener actividad. La monofosforilación se produce por la timidin cinasa vírica y las posteriores di y trifosforilaciones son catabolizadas por cinasas celulares. El aciclovir trifosfato se comporta como un inhibidor competitivo de la guanosin fosfato para la ADN polimerasa, preferentemente vírica. Se incorpora al ADN vírico e impide la prolongación de la cadena de ADN. Además, el aciclovir incorporado al ADN forma un complejo con la ADN polimerasa que la inactiva en forma irreversible. Su espectro de actividad comprende los virus de la familia herpesviridae. Es aproximadamente más potente contra VHS 1 y 2 que contra VVZ. Tiene poca actividad frente a CMV ya que éste carece de timidin cinasa. Aunque es activo in vitro frente a virus EB, no es eficaz en la infección latente, ni persistente ni modifica el curso clínico.

Pacientes tratados en forma crónica con aciclovir pueden desarrollar resistencias, las cuales son más frecuentes en pacientes con VVZ.

*Farmacocinética.* El aciclovir puede administrarse por vía tópica, oral o intravenosa. Su biodisponibilidad oral es del 15-21%, siendo menor en pacientes sometidos a trasplantes. El aciclovir se difunde adecuadamente en todos los fluidos orgánicos. Se consiguen niveles séricos adecuados para VHS 1 y 2 con dosis orales de 200 mg 5 veces al día o intravenosas de 5 mg/kg/8 horas. En cambio el VVZ requiere dosis orales de 800 mg 5 veces al día e intravenosas de 10 mg/kg/8 horas. El fármaco tiene una eliminación fundamentalmente por vía renal. Los pacientes con insuficiencia renal precisan una reducción de dosis.<sup>44</sup>

Depuración de creatinina	Intravenosa		Oral	
	Dosis estándar (%)	Intervalo	Dosis VHS/m <sup>2</sup>	Intervalo
> 50	100	8	200/800	4
10 a 50	100	12 a 24	200/801	4 a 8
< 10	50	24	200/802	12

Cuadro 2 Dosis de aciclovir en pacientes con función renal alterada.

Fuente: Piel 1996;11:445-8.

*Efectos adversos.* Aciclovir en pomada con polietilenglicol aplicado en la piel puede ocasionar quemazón local e irritación en mucosas. Aciclovir oral es bien tolerado y presenta escasos efectos como náuseas, diarrea, nefro o neurotoxicidad. Por vía intravenosa puede causar flebitis por extravasación de la solución, insuficiencia renal reversible por depleción de volumen y/o disfunción renal previa, nefropatía obstructiva por formación de cristales en los túbulos renales o neurotoxicidad con desorientación, alucinaciones, delirio, temblores, mioclonías o convulsiones. No hay evidencia de franco daño fetal durante el embarazo, no obstante, se aconseja evitar su administración en mujeres embarazadas, a menos que los beneficios superen los posibles riesgos.

El tratamiento del herpes zoster con aciclovir oral y parenteral reduce la aparición de nuevas lesiones, el tiempo de formación de costras y el dolor neurítico agudo, pero no previene la neuralgia postherpética.<sup>44,45</sup> Los beneficios son más evidentes cuando se comienza en las primeras 48 horas del inicio de los síntomas. El tratamiento con aciclovir oral del herpes zoster oftálmico disminuye la incidencia de queratitis y uveítis. Por vía intravenosa reduce el riesgo de diseminación y complicaciones viscerales del herpes zoster en adultos inmunodeprimidos, pero no le incidencia e intensidad de la neuralgia postherpética

*Valaciclovir.* Es el éster L-valina del aciclovir. Es un profármaco del aciclovir, que tras la administración se transforma rápidamente en aciclovir. La hidrólisis enzimática se produce en el hígado e intestino. Un gramo de valaciclovir se convierte en 700 mg de aciclovir y 300 mg de valina. El tiempo de eliminación plasmática es de 3.4 hrs, similar al aciclovir

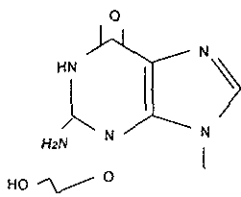
oral. Todo eso hace que la biodisponibilidad del valaciclovir sea 4 veces superior al aciclovir. La administración de 1 gr. Tres veces al día supera la concentración inhibitoria media de la mayoría de las cepas del VVZ. Los efectos adversos son escasos y similares al aciclovir oral. Este es un medicamento, ya que proporciona efectos similares al aciclovir por vía venosa en infecciones por VVZ y VHS.

*Penciclovir y famciclovir.* Penciclovir es un análogo acídico de la desoxiguanosina, con similar espectro de acción frente a herpesvirus que aciclovir. Famciclovir es el diacetiléster de penciclovir, profármaco del penciclovir con escasa actividad antiviral. El penciclovir es 2 veces superior al aciclovir para VHS y similar para VVZ y requiere ser trifosforilado para ser activo y la primera fosforilación está mediada por la timidin cinasa viral. Las cepas resistentes al aciclovir generalmente lo son al penciclovir. Famciclovir se absorbe bien y se transforma en penciclovir por acetilación y oxidación en la pared intestinal e hígado. Se elimina por vía renal y precisa el ajuste de dosis en relación a la función renal. Se indica para el tratamiento de herpes zóster a dosis de 500 mg 3 veces al día.

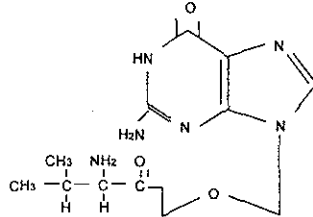
*Foscarnet.* Es un análogo del pirofosfato inorgánico con actividad frente a herpesvirus y VIH. Inhibe de forma reversible la ADN polimerasa viral. La forma activa es la molécula original, por lo que no necesita la acción de la timidin cinasa. Por lo tanto, el foscarnet se indica para el tratamiento de VHS y VVZ resistentes al aciclovir y de CMV resistente al ganciclovir. Los inconvenientes del fármaco son su vía de administración y sus efectos adversos. El más común es la insuficiencia renal, generalmente en sujetos deshidratados o que reciben al mismo tiempo medicamentos nefrotóxicos. Otras complicaciones son anemia, alteración en el calcio sérico, fósforo, magnesio y aminotransferasas. En pacientes con SIDA e infecciones mucocutáneas por VHS resistente a aciclovir, tratados con foscarnet (40mg/kg/8 hrs) se ha apreciado el cese de eliminación de las partículas virales en el 100% de los pacientes, con respuesta clínica en el 81% y completa reepitelización de las lesiones en el 73%. La dosis óptima inicial y de mantenimiento adecuada no se conoce.<sup>46</sup>

*Ribavirina.* Es un nucleósido análogo de la guanosina, inhibidor de la DNA polimerasa y la guanosilación del ARNm viral. Actúa contra virus ARN como son sincicial respiratorio, influenza A y B, coxsackie, sarampión, parotiditis, parainfluenza, hepatitis A, VIH. Entre los

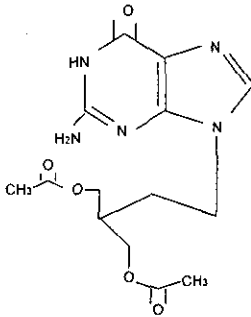
virus ADN contra VHS 1 y 2, CMV, VVZ, adenovirus y virus de la hepatitis B. La dosis es de 400 mg cada 8 días por 6 días mínimo. <sup>43</sup>



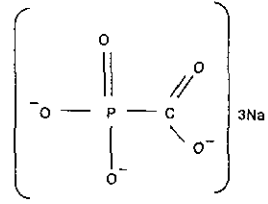
Aciclovir



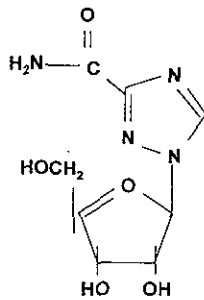
Valaciclovir



Famciclovir



Foscarnet



RIBAVIRINA

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Fig. 6 Estructura química de los antivirales. Fuente: Piel 1996;11:443-7;494-8.

### **Otros medicamentos.**

*Interferón.* Son citocinas producidas por las células para la protección contra las infecciones virales y el control de funciones celulares especializadas. Se concluyen el interferón alfa, producido por leucocitos, el beta por fibroblastos y el gamma por los linfocitos. El interferón alfa es el que tiene utilidad contra los virus. Hay 3 clases de interferón alfa con aplicación clínica: el recombinante, alfa-2<sup>a</sup> y alfa-2b y el natural alfa-n3. La administración de más de un millón de unidades por vía intramuscular o subcutánea se asocia con fiebre, mialgias, somnolencia y cefalea, no obstante, la administración de paracetamol alivia los síntomas.

El IFN-alfa a 10 millones de unidades al día subcutáneo, presenta un efecto sobre la evolución clínica y sintomatología de los pacientes con herpes zoster similar a aciclovir intravenoso, pero con importantes efectos adversos.

Rossi y col. Sugieren el uso combinado de trifluorotimidina tópica al 1% con interferón alfa-2b dos veces a la semana con 5 millones de unidades intralesionales divididas entre las lesiones residuales, en el caso de un paciente con infección por VVZ resistente al aciclovir, inmunocomprometido e intolerante al tratamiento con foscarnet, con buenos resultados.<sup>47</sup>

Cuadro 3. Terapéutica para infecciones por varicela y zoster

Grupo de pacientes	Terapéutica empleada
<b>Varicela</b>	
Neonatos	Aciclovir IV por 10 días
Niños menores de 10 años	Cuidados generales, considerar 5 días de aciclovir VO
Adolescentes y adultos	Valaciclovir VO, famciclovir o aciclovir por 5 días
Mujeres en el último trimestre de embarazo	Aciclovir VO por 5 días
Pacientes con neumonitis u otra infección severa	Aciclovir IV por 7 a 10 días
<b>Personas inmunocomprometidas</b>	
Tratadas con corticoesteroides continuo o intermitente a dosis altas.	Valaciclovir VO, famciclovir o aciclovir por 7 días
Fármaco citotóxicos diariamente a dosis bajas	Valaciclovir VO, famciclovir o aciclovir por 7 días
Infección por VIH	Aciclovir IV por 7 días o más o valaciclovir VO, famciclovir o aciclovir de 7 a 10 días si persisten los síntomas
Enfermedades hematológicas o neoplasias malignas o receptor de trasplante	Aciclovir IV por 7 a 10 días
Lesiones resistentes al aciclovir	Foscarnet IV por 14 días o más (hasta resolución)
<b>Zoster</b>	
Personas inmunocompetentes	Cuidados generales únicamente
Menores de 50 años con dolor moderado	
Herpes oftálmico	Famciclovir VO, valaciclovir o aciclovir por 7 días, revisión oftalmológica
50 años o más con dolor moderado a severo	Famciclovir VO, valaciclovir o aciclovir por 7 días; considerar corticoesteroides
<b>Personas inmunocomprometidas</b>	
Tratamiento con corticoesteroides continuo o intermitente a altas dosis	Famciclovir VO, valaciclovir o aciclovir por 7 días
Uso diario de dosis bajas de fármacos citotóxicos	Famciclovir VO, valaciclovir o aciclovir por 7 días
Infección por VIH	Valaciclovir VO famciclovir o aciclovir por 7 a 10 días
Enfermedad hematológica o neoplasias malignas o receptor de trasplante	Aciclovir IV valaciclovir VO o famciclovir por 7 a 10 días
Enfermedad diseminada	Aciclovir IV por 10 días
Lesiones resistentes a aciclovir	Foscarnet IV por 14 días o más (hasta resolución)

Fuente: Ann Intern Med 1999; 130:922-32

**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

**NEURALGIA POSTHERPETICA (NPH)**

La secuela más común e intratable del herpes zoster es la neuralgia postherpética, generalmente definida como la persistencia o recurrencia del dolor por más de un mes posterior al episodio agudo.<sup>23</sup>

Para muchos investigadores, una descripción más correcta de la respuesta dolorosa es "dolor asociado a zoster" la cual considera al dolor como continuo desde el inicio hasta su resolución.<sup>48</sup>

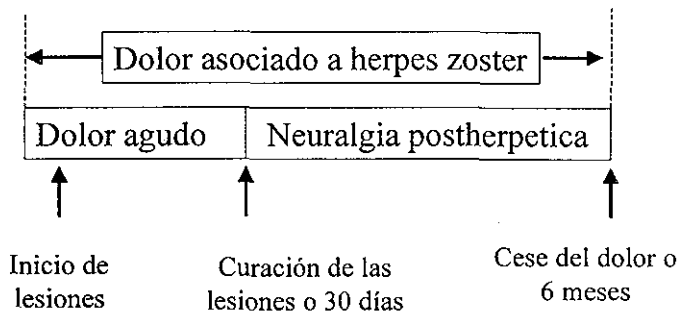


Fig. 11. Secuencia del dolor en el herpes zoster <sup>46</sup>

Fuente: Mills et al: Antiviral Chemotherapy 5 Kluwer Academic / Plenum publishers, 1999

***Epidemiología.***

A pesar que el herpes zoster no es una enfermedad que se reporte, se estima una incidencia de 300,000 a 500,000 casos anualmente en Estados Unidos.<sup>49</sup>

El riesgo de padecer NPH aumenta con la edad. Es rara en pacientes menores de 40 años, y se considera que el 50% de los pacientes mayores de 60 años la desarrollan.<sup>50,51</sup>

En un estudio realizado por Whithley y col. Se determinaron factores de riesgo para dolor persistente en pacientes con herpes zoster, encontrando correlación entre la severidad del dolor agudo y el número de lesiones con la persistencia del dolor.<sup>52</sup>

También se ha observado una mayor incidencia de NPH en la rama oftálmica y en el sexo femenino. <sup>34</sup>

### **Dolor.**

La función sensorial se encuentra frecuentemente alterada en pacientes con NPH. En un estudio, cerca de todos los pacientes tuvieron áreas cicatrizales que eran insensibles al dolor, con percepción anormal al tacto fino, dolor o temperatura en el dermatoma afectado. El dolor herpético es continuo, ardoroso y severo. Puede ser espontáneo provocado por estímulos triviales, exacerbándose con el roce de la ropa, la radiación solar, los cambios de temperatura, el estrés, la presión y la fatiga. Es segmentario, unilateral, que afecta más frecuentemente la región intercostal a nivel de las ramas T2 y T3y en ocasiones se extiende al miembro superior ipsilateral. <sup>53</sup>

Los pacientes con NPH sufren 3 tipos de dolor: Sensación dolorosa constante o dolor quemante, dolor punzante y alodinia. Los cambios sensoriales cutáneos se encuentran siempre presentes; todas las funciones sensitivas, incluyendo la percepción de sensaciones térmicas, táctiles y vibratorias parecen estar afectadas en el segmento involucrado, comparadas con las del segmento sano. Se presenta alodinia principalmente al movimiento y en menor grado a estímulos estáticos. Las alteraciones sensoriales son variables y se ha sugerido que la alodinia es mayor en el área sensorial relativamente conservada, mientras que el dolor espontáneo es percibido en el área de pérdida o daño sensorial. La mayoría de los pacientes refieren exacerbación del dolor tras la exposición al frío, mientras que la hiperalgesia por calor es rara. <sup>54</sup>

Aunque el dolor es la principal manifestación y puede llegar a ser incapacitante, los pacientes con NPH pueden presentar como sintomatología asociada trastornos en sus actividades cotidianas, así como cuadros depresivos que pueden prolongarse hasta llevar a intentos suicidas y sintomatología vegetativa como alteraciones del sueño, laxitud, anorexia, estreñimiento, inactividad, aislamiento social y secundariamente dolor musculoesquelético y anquilosis consecutiva a la inmovilización de la parte afectada. <sup>55</sup>



### ***Fisiopatología.***

Hasta el momento, no está bien determinado el mecanismo fisiopatológico mediante el cual se desencadena la NPH. Sin embargo, existen evidencias de afección de la raíz nerviosa con degeneración consiguiente de sus prolongaciones centrales en la médula espinal. La NPH se considera un dolor por desaferentación, debida a una reorganización anómala de las vías aferentes nociceptivas. Así mismo se produce una debilitación de los sistemas de inhibición del dolor en el tronco cerebral, disminuyendo el umbral doloroso hasta el punto en que se puede desencadenar dolor aún sin estímulos lesivos.<sup>55,56</sup>

Muller y Winkelmann en 1969,<sup>57</sup> así como Stucker y col. en 1997<sup>58</sup> estudiaron los cambios histopatológicos en pacientes con herpes zoster mediante biopsias de piel, la prueba de histamina y biopsia de los nervios del dermatoma afectado, comparando con el contralateral, ellos observaron cambios de denervación parcial y confirmaron que la persistencia de estos cambios en los pacientes con NPH apoyaba la teoría de que el ganglio sensitivo es el primer sitio involucrado en el zoster. En los pacientes con NPH la prueba de histamina fue negativa o muy disminuida en el dermatoma afectado, sugiriendo los autores que puede ser un método pronóstico para determinar la severidad y duración del dolor.

A partir de entonces se han hecho muchos estudios, realizando pruebas cuantitativas de la función aferente primaria, biopsias de piel y estudios controlados de tratamientos. Está claro que mecanismos tanto centrales como periféricos contribuyen al dolor de NPH. Algunos pacientes tienen una sensibilización anormal de los nociceptores amielínicos (nociceptores irritables). Algunos pacientes característicamente tienen una pérdida sensorial mínima. Otros sufren de dolor asociado a desaferentación de las fibras pequeñas. En ciertos casos el dolor y la sensación de temperatura se encuentran profundamente alterados estímulos luminosos y movimientos mecánicos pueden producir dolor severo (alodinia). En estos pacientes, la alodinia puede deberse a la formación de nuevas conexiones entre neuronas no nociceptivas aferentes primarias de gran diámetro y las neuronas centrales transmisoras de dolor. Otros casos de desaferentación sufren dolor severo espontáneo sin hiperalgesia o alodinia y presumiblemente han perdido las fibras tanto de pequeño como de gran diámetro. En este grupo, el dolor puede deberse al incremento espontáneo de actividad en las neuronas centrales desaferentadas y/o a la

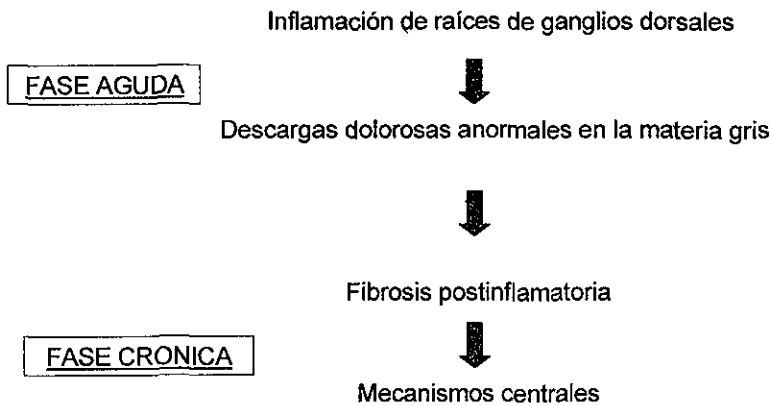
reorganización de las conexiones centrales. Estos 3 mecanismos pueden coexistir en el mismo paciente y cada uno ofrece la posibilidad de desarrollar nuevas opciones terapéuticas.<sup>59,60</sup>

La causa de la NPH permanece oscura. Sin embargo, la persistencia del dolor puede asociarse a fibrosis postinflamatoria de las raíces sensoriales de los ganglios y perpetuarse por un mecanismo central.<sup>61</sup>

Los hallazgos electrofisiológicos reportados por Mondelli y col.,<sup>62</sup> indican axonopatía sensorial, la cual variaba en severidad con los diferentes pacientes, pero estaba presente en los grupos con y sin NPH, lo cual descarta al daño a las fibras sensitivas de diámetro largo como causa de ella.

Se ha observado con frecuencia pérdida de axones y mielina en la raíz sensorial y en el nervio: Dicha pérdida parece ser similar en los casos con o sin dolor. Los estudios microscópicos de 4 nervios periféricos en distintas etapas del proceso inflamatorio por zoster mostraron la proliferación eventual de colágena, con la consecuente formación de tejido fibroso perineural, con escasas fibras viables. Sin embargo, los investigadores no lograron correlacionar estos hallazgos con la neuritis. Además se han encontrado cambios inflamatorios a varios niveles, afectando en forma bilateral raíces, ganglios y nervios. Y por otra parte, la inflamación progresiva se ha sugerido como uno de los mecanismos en la persistencia del dolor de la NPH. Se han detectado proteínas y ADN específico del VVZ en células mononucleares en pacientes con NPH meses o años después de la desaparición de las lesiones cutáneas. Es muy probable que el daño a las vías aferentes causado por el virus durante la inflamación inicial, sea clave en el desarrollo de la NPH. La diferencia crucial de los mecanismos de dolor asociado a herpes zoster se relaciona con la extensión y la naturaleza de la inflamación en el herpes zoster agudo y a los procesos que conducen a su persistencia a largo plazo.<sup>54</sup>

Otra de las posibles causas manejadas en forma reciente, conciernen al receptor N-metil-D-aspartato, como mediador de daño excitotóxico en la espina dorsal posterior, conduciéndonos a otro posible mecanismo de acción, que nos abre nuevas expectativas terapéuticas con fármacos que bloqueen a este receptor.<sup>63</sup>



### NEURALGIA POSTHERPETICA

Fig. 12. Fisiopatología de la neuralgia postherpética (Cortesía Dra. Beirana)

#### ***Pronóstico.***

Durante la fase aguda del herpes zoster se pueden presentar complicaciones las cuales suelen dejar secuelas que producen incapacidad en algunos casos. La más frecuente es la neuralgia postherpética, para la cual aún no existe un tratamiento que modifique su evolución.

El pronóstico de la evolución del paciente con herpes zoster dependerá de las características del mismo.

En los diferentes estudios basados en los resultados de ensayos clínicos, mostró que los pacientes de 50 años de edad o mayores, con síntomas prodrómicos, dolor moderado o severo, localización craneal o sacra, lesiones hemorrágicas, son los más susceptibles a padecer dolor asociado a herpes de forma prolongada.<sup>64,65</sup>

Otro factor de riesgo es la localización, ya que parece haber un peor pronóstico cuando el herpes involucra al nervio trigémino, debido a la posibilidad de pérdida de visión del lado afectado durante la fase aguda y la alta incidencia de neuralgia postherpética.

El tratamiento no parece cambiar el curso natural de esta complicación, que tiende a mejorar paulatinamente. Sin embargo, en algunos casos es estacionaria o aún progresiva y en los cuadros más severos, el bloqueo permanente de las fibras nerviosas es poco benéfico.

Los tratamientos utilizados tanto en la fase aguda como en la crónica del dolor asociado a herpes zoster no modificaron el curso natural de la neuralgia postherpética, de acuerdo al estudio realizado por Watson y col.<sup>66</sup>

### ***Tratamiento.***

Los tratamientos propuestos para la NPH son múltiples, sin embargo, ninguno parece ser totalmente efectivo y mientras algunos autores refieren excelentes resultados con uno, en otros estudios no se encuentran los mismos. Incluso en algunos casos, la NPH se caracteriza por dolor severo, que con el tiempo puede llegar a ser refractario al tratamiento.

Cuadro 4. Recomendaciones más comunes de tratamiento de neuralgia postherpética.

Tratamientos tópicos	Capsaicina Aspirina y otros AINE Benzidamida Anestésicos locales Cloroetilo en spray
Tratamientos sistémicos	Amitriptilina Nortriptilina Desipramina Maprotilina Opioides Anticonvulsivos Neurolépticos Inhibidores de la síntesis de serotonina Corticoesteroides
Otros tratamientos	Cirugía Bloqueos nerviosos Estimulación cerebral profunda Acupuntura Hipnosis Relajación Psicoterapia Estimulación eléctrica transcutánea

Fuente: Br J Dermatol 1998;139:66-72 <sup>67</sup>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## **Tratamiento tópico**

Son la primera alternativa terapéutica, sin embargo, en la gran mayoría de los casos se deben asociar a medicamentos sistémicos, ya que no suelen ser suficientes para mitigar el dolor.

### *Medidas físicas.*

Se debe considerar como una alternativa para los pacientes con NPH, la estimulación física del área afectada por medio de masajes, percusión, fomentos con agua fría o caliente y compresión de la zona dolorosa. La movilización de la zona dolorosa es importante para evitar en algunos casos contracturas y anquilosis. Esto debe tomarse en cuenta sobre todo en pacientes de edad avanzada o con problemas de movilidad. Se puede obtener de un 30 a 40% de mejoría con técnicas de electroestimulación y ultrasonido.

### *Anestésicos locales.*

Litman, et al, describen como exitoso el uso de EMLA en los casos de NPH resistentes a otras modalidades terapéuticas. Este anestésico es una mezcla de lidocaína y prilocaína en crema, que ofrece como ventaja el no tener que infiltrar los anestésicos y cuya penetración en la dermis tarda de 1 a 2 hrs. <sup>68</sup>. Attal y col., observaron que las aplicaciones repetidas de EMLA redujeron los paroxismos y los resultados fueron significativos en pacientes con mecano-alodinia dinámica. <sup>69</sup> El parche de lidocaína es recomendado y aprobado por la FDA como otra alternativa y se describen como efectos principales el bloqueo de los canales de sodio, inhibiendo tanto la sensibilización del nociceptor periférico como la hiperexcitabilidad del sistema nervioso central. <sup>70</sup> Se mencionan también anestésicos en spray, así como tratamientos complementarios de vibración y estimulación transcutánea del nervio.

*Capsaicina tópica.*

La capsaicina es el principio activo del chile y estimula aparentemente de forma selectiva a las neuronas aferentes de la fibra C amieléfica y provoca disminución de la sustancia P: La aplicación prolongada de la capsaicina depleta reversiblemente los niveles de sustancia P y posiblemente de otros neurotransmisores, de las terminaciones nerviosas sensitivas.<sup>71</sup> En el estudio realizado por Peikert y col a 39 pacientes de NPH, se observó que 19 de ellos (48.7%) mejoraron después de 8 semanas de tratamiento. Concluyen que el efecto analgésico de la capsaicina tópica en la NPH está mediado tanto por interferencia con el metabolismo de neuropéptidos como con cambios morfológicos.<sup>72</sup> Actualmente, la capsaicina se encuentra fuera del mercado.

*Láser de baja energía.*

Yaksich y col reportan mejoría del dolor por NPH, con terapia de láser a bajas dosis en series pequeñas, durante la fase temprana tan pronto como se resuelven las vesículas del herpes zoster obteniendo mejoría en aproximadamente 60% de los casos.<sup>73</sup>

*Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea. (TENS)*

Se realiza mediante el uso de una unidad TENS en la zona dolorosa o la parte proximal del nervio y puede producir alivio importante en traumatismos neurales dolorosos. Sin embargo, este efecto suele durar únicamente el tiempo de estimulación. Al cabo del tiempo, los pacientes se habitúan al efecto analgésico del TENS, lo cual puede empeorar el dolor.<sup>74</sup>

En cuanto a los pacientes con NPH, puede proporcionar una mejoría parcial a total al dolor.<sup>75</sup>

Se recomienda por diversos autores en combinación con tratamiento sistémico y capsaicina tópica.<sup>76,77</sup>

*Acupuntura.*

Se menciona como tratamiento alternativo. Es una técnica utilizada en China que consiste en la aplicación de agujas en puntos específicos del cuerpo, consiguiendo así analgesia.

Lewith y Field realizaron un estudio comparativo con acupuntura y placebo en pacientes con NPH, sin encontrar que esta modalidad terapéutica aporte beneficios.<sup>78</sup>

*AINE tópicos.*

De Benedittis y col. Realizaron un estudio utilizando aspirina con dietiléster, aplicándola en forma tópica a 28 pacientes con neuralgia herpética aguda y a 17 con NPH. El 93% de los pacientes con neuralgia aguda tuvieron una mejoría de buena a excelente mientras que en los pacientes de NPH se observó en el 65%. El tratamiento tópico aparentemente aceleró la curación de las lesiones durante el herpes agudo y probablemente modula la severidad de la infección herpética. Además se observó una menor incidencia de los pacientes que desarrollaron NPH, de acuerdo con lo reportado en la literatura, refiriéndose una excelente tolerancia al tratamiento sin efectos adversos.<sup>79</sup>

Otro estudio comparó la eficacia de la aspirina tópica con lidocaína en 40 pacientes, encontrándose mejoría similar en ambos grupos, por lo que se concluyó que el tratamiento con aspirina tópica no presenta diferencias significativas con la lidocaína por esta misma vía.<sup>80</sup>

*Iontoforesis.*

La iontoforesis se describe como el procedimiento de introducir drogas iónicas con propósitos terapéuticos. Ha sido utilizada mayormente en la terapia local, con el fin de aumentar la penetración de medicamentos dermatológicos y antivirales y provee un aumento de la penetración del fármaco de 20 a 60 veces en la aplicación local. Para llevar a cabo esta terapia se requieren: 1) Un fármaco que se coloque en un electrodo con la polaridad de la misma carga que la droga, 2) la enfermedad a tratar debe estar cerca de



la superficie y c) utilizar una fuente de corriente directa. La iontoforesis con vincristina se utilizó para el tratamiento de NPH, sin mostrar ser mejor que con solución salina en el trabajo de Dowd y col, mientras que la realizada con corticoesteroides se ha reportado con buenos resultados <sup>81,82</sup>

### *Radioterapia.*

En países europeos, la radioterapia también es utilizada en el tratamiento de la NPH. Sin embargo, pocos datos se pueden obtener para sustentar su uso. La técnica utilizada más frecuentemente es la radiación de la cadena simpática, descrita por Pautier. Benoldi y col. Realizaron un estudio comparativo entre el uso de aciclovir, prednisona y radioterapia en la prevención de neuralgia postherpética en 36 pacientes con herpes zoster, divididos en 3 grupos, sin encontrar diferencias significativas en los grupos de aciclovir y prednisona, que redujeron el dolor en la fase aguda, mientras que la radioterapia no fue útil ni en la fase aguda ni en la NPH. <sup>83</sup>

### **Tratamiento sistémico.**

#### **Antiinflamatorios no esteroideos. (AINE)**

Incluyen muy diversos compuestos que casi no tienen relación química alguna, pero que comparten algunas actividades terapéuticas y efectos colaterales. El compuesto prototipo es el ácido acetilsalicílico (aspirina).

Los AINE inhiben muy diversas reacciones in vitro, pero antes de 1971 no se habían definidos sus efectos antiinflamatorios, antipiréticos y analgésicos, fecha en que Vane y colaboradores, Smith y Willis comprobaron que las concentraciones pequeñas de aspirina inhibían la producción enzimática de prostaglandinas. En esta fecha, se tenían algunas pruebas de que las prostaglandinas participaban en la patogenia de la inflamación y la

fiebre y ello reforzó la hipótesis de que la inhibición de la biosíntesis de dichos autacoides podría explicar diversas acciones clínicas de estos medicamentos. Otras observaciones ulteriores reforzaron dicho criterio, incluido el dato que las prostaglandinas se liberan siempre que hay daño celular, que aparecen en exudados inflamatorios y que los AINE inhiben la biosíntesis y liberación de estas sustancias en todas las células estudiadas.

Cuadro 5. Clasificación química de los analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos

<b>Derivados del ácido salicílico.</b> Ácido acetilsalicílico, salicilato de sodio, trisalicilato de magnesio y colina, salsalato. Diflunisal, ácido salícilsalicílico, sulfasalazina, olsalazina.
<b>Derivados del para-aminofenol.</b> Acetaminofén
<b>Indol y ácidos indenacéticos.</b> Indometacina, sulindac, etodolac.
<b>Ácidos heteroarilacéticos.</b> Tolmetin, diclofenaco, ketorolaco.
<b>Ácidos arilpropiónicos.</b> Ibuprofeno, naproxeno, furbiprofeno, ketoprofeno, fenoprofeno, oxaprozina.
<b>Ácidos antranílicos (fenamatos)</b> Ácido mefanámico, ácido mecloofenámico.
<b>Ácidos enólicos.</b> Oxicam (piroxicam, tenoxicam), pirozalidindionas (fenilobutazona, oxifenobutazona)
<b>Alcanonas</b> Nabumetona.

Fuente: Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la terapéutica 9ª. Ed. Vol. 1 1996.

Mecanismo de acción. La primera enzima en la vías sintética de prostaglandinas es la prostaglandina de endoperóxido sintetasa o *ciclooxigenasa* de ácidos grasos; esta enzima transforma al ácido araquidónico en productos intermediarios inestables, PGG2 y PGH2. Se sabe que hay 2 formas de la ciclooxigenasa llamadas ciclooxigenasa (COX-1) y ciclooxigenasa 2 (COX-2). La primera es una isoforma constitutiva que aparece en los

vasos sanguíneos, estómago y riñones, en tanto que la segunda se presenta en situaciones de inflamación por citocinas y mediadores inflamatorios. La biotransformación de los productos de ciclooxigenasas PGG<sub>2</sub>/PGH<sub>2</sub> difiere de un tejido a otro y depende de las actividades enzimáticas metabolizantes de PGG<sub>2</sub>/PGH<sub>2</sub> particulares que existan. El ácido araquidónico también puede ser transformado por medio de 12-lipooxigenasa en 12-HPETE y 12-HETE o por medio de la 5-lipooxigenasa en diversos leucotrienos. El ácido acetilsalicílico y los AINE inhiben a la enzima ciclooxigenasa y la producción de prostaglandinas, pero no suprimen las vías de la lipooxigenasa ni la formación de leucotrienos.

Los AINE de mayor uso inhiben de manera no selectiva las isoformas COX-1 y COX-2 o poseen pequeña selectividad por la isoforma constitutiva COX-1.

Efectos terapéuticos. Todos los AINE son además antipiréticos y analgésicos, pero existen diferencias importantes en sus actividades. No se conocen en detalle las causas de tales diferencias, pero tal vez sea importante la sensibilidad diferencial de enzimas en los medios históricos.

Los fármacos en cuestión, cuando se utilizan como analgésicos suelen ser eficaces sólo contra el dolor de intensidad leve a moderada. El dolor postoperatorio crónico o el que proviene de la inflamación es particularmente controlado por los productos de esta categoría, si embargo, no alivian el dolor que surge de vísceras huecas.

Como antipiréticos, los AINE aminoran la temperatura corporal en estados febriles; debido a que inhiben la síntesis de PGE<sub>2</sub>, la cual interviene en el aumento de la temperatura corporal.

La aplicación clínica principal de los AINE es como antiinflamatorios en el tratamiento de trastornos musculoesqueléticos como la artritis reumatoide, osteoartritis y espondilitis anquilosante.

Cabe mencionar las indicaciones derivadas de su efecto en la síntesis de prostaglandinas, como lo son la persistencia del conducto arterioso y la dismenorrea primaria, con éxito.

Efectos colaterales. El más frecuente es la propensión a inducir úlceras gástricas o intestinales, que a veces se acompañan de anemia por la pérdida hemática resultante. El daño al estómago causado por AINE puede surgir por 2 mecanismos diferentes. La irritación local de las sustancias digeridas permite la difusión retrógrada de ácido al

interior de la mucosa gástrica y la inducción de daño tisular, pero la administración parenteral puede ocasionar también daño y hemorragia en relación con la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas en estómago y en particular, PGI<sub>2</sub> y PGE<sub>2</sub> que actúan como agentes citoprotectores de la mucosa estomacal. Todos los AINE con excepción de los derivados de p-aminofenol muestran tendencia a causar efectos gastrointestinales, que van desde dispepsia y leve prolosis hasta úlceras de estómago y duodeno, a veces con resultados mortales. Es posible también que la mayor generación de productos de la lipooxigenasa contribuya a la ulcerogenicidad en sujetos que reciben AINE y que puede haber relación con la infección por *Helicobacter pylori*.

La función plaquetaria se altera porque los AINE evitan la formación de tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) por parte de las plaquetas, que es un potente agregante; ello explica la tendencia de este tipo de fármacos a prolongar el tiempo de hemorragia, lo cual se ha explotado en el tratamiento profiláctico de trastornos tromboembólicos con el uso de la aspirina.

En animales de experimentación y mujeres se ha demostrado que los AINE prolongan la gestación. Las prostaglandinas de las series E y F son potentes uterotróficos y su biosíntesis por parte del útero aumenta en forma extraordinaria horas antes del parto. Por tal razón se ha planteado la hipótesis de que tal vez intervengan de manera importante en el desencadenamiento y progresión del trabajo de parto y la expulsión. Sobre tal base, se han utilizado algunos AINE como tocolíticos para inhibir el parto pretérmino.

Los AINE poseen poco efecto en la función renal de seres humanos normales tal vez porque la producción de prostaglandinas vasodilatadoras ejerce mínimo efecto en los sujetos con suficiencia de sodio. Sin embargo, dichos fármacos disminuyen el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular en individuos con insuficiencia cardíaca congestiva, cirrosis hepática y ascitis, con nefropatías crónicas y en sujetos hipovolémicos. La nefropatía pocas veces surge con el empleo de AINE individuales durante largo tiempo, pero el abuso de mezclas analgésicas se ha vinculado con la aparición de daño renal, como necrosis papilar y nefritis intersticial crónica.

Algunas personas no toleran la aspirina y tampoco muchos de los AINE; ello se manifiesta por síntomas que incluyen desde rinitis vasomotora con abundante rinorrea, edema angioneurótico, urticaria generalizada y asma bronquial, hasta edema laríngeo y broncoconstricción, hipotensión y choque. El síndrome mencionado puede afectar 20 a 25% de los pacientes en etapa media de la vida, con asma, pólipos nasales o urticaria

crónica y surgir cuando dichos pacientes reciben cantidades pequeñas de aspirina (menos de 80 mg). Un subgrupo de sujetos con mastocitosis también puede presentar reacciones adversas con aspirina. A pesar de su semejanza con la anafilaxia, la reacción comentada al parecer no es de naturaleza inmunitaria. Aún más, una persona que no tolera un antiinflamatorio no esteroide puede reaccionar cuando entra en contacto con cualquier otro miembro de este grupo de agentes a pesar de sus diferencias químicas. Se desconoce el mecanismo que explica dicha sensibilidad a los AINE, pero un factor común parece ser la habilidad de los fármacos para inhibir la actividad de la ciclooxigenasa. Ello ha hecho que se proponga la hipótesis de que la reacción comentada manifiesta la "desviación" del metabolismo del ácido araquidónico para formar mayores cantidades de leucotrienos y otros productos de la vía de la lipooxigenasa.

*La hipersensibilidad a la aspirina es una contraindicación para utilizar cualesquiera de los AINE, pues la administración de cualquiera de ellos tal vez ocasione una reacción letal muy similar al choque anafiláctico.*<sup>84</sup>

Cuadro 6. Efectos adversos que comparten los AINE

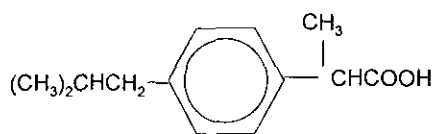
Ulcera e intolerancia en vías gastrointestinales
Bloqueo de la agregación plaquetaria (inhibición de la síntesis de tromboxano)
Inhibición de la motilidad uterina (prolongación de la gestación)
Inhibición de la función renal mediada por prostaglandinas.
Reacciones de hipersensibilidad.

Fuente: Goodman y Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9a. Ed. Vol. 1 1996.

*Ibuprofeno.*



Representa el primer medicamento derivado del ácido propiónico que se utilizó en forma general, de tal forma que se tiene mucha experiencia en su uso. En varios países se vende sin receta.



Ibuprofeno

Fig. 13. Estructura química del ibuprofeno.

Fuente: Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la terapéutica 9ª. Ed. Vol. 1 1996.

*Indicaciones y dosis.* En artritis reumatoide y osteoartritis la dosis recomendada es de 1200 a 3200 mg al día repartidos 3 o 4 veces al día en presentación de 400 u 800 mg. Los pacientes con artritis reumatoide regularmente responden mejor a dosis altas.

Para dismenorrea primaria se recomiendan 400 mg cada 4 hrs. por razón necesaria. El tratamiento debe iniciarse al comienzo del dolor.

En dolor de leve a moderado, la dosis recomendada es de 400 mg cada 4 a 6 hrs. por razón necesaria. Dosis mayores de 400 mg usualmente no proveen actividad analgésica.

(Prod Info Motrin®, 1999)

La presentación que se vende sin receta es de tabletas de 200 mg y se recomienda su uso cada 4 a 6 hrs. mientras los síntomas persistan. Si no se obtiene respuesta con dicha dosis, se deben tomar 400 mg, sin exceder los 1200 mg diarios (Prod Info Motrin IB®, 1999).

La dosis máxima recomendada de ibuprofeno es de 3200 mg al día.<sup>77</sup>

*Farmacocinética y metabolismo.* La vida media en plasma es de 2 hrs. aproximadamente. El ibuprofeno se liga ampliamente a proteínas plasmáticas (99%), pero ocupa solamente una fracción de los sitios de unión de ellas al fármaco en cifras habituales. Pasa lentamente al interior de los espacios sinoviales y en ellos puede permanecer a concentraciones mayores en tanto disminuyen las del plasma. En animales de experimentación, el ibuprofeno y sus metabolitos pasan fácilmente la placenta. Su metabolismo se lleva a cabo en el hígado. La excreción del ibuprofeno es rápida y completa. Más del 90% de la dosis ingerida se excreta por la orina en forma de metabolitos y sus conjugados. Los principales metabolitos son un compuesto hidroxilado y otro carboxilado.<sup>76,77</sup>

**Contraindicaciones.** Hipersensibilidad. Rinitis, urticaria o reacciones alérgicas a aspirina u otros AINE.

**Precauciones.**

1. Historia previa de sangrado gastrointestinal, úlcera o perforación.
2. Disfunción renal.
3. Hipertensión o enfermedades cardíacas agravadas por retención de líquidos y edema.
4. Historia de disfunción hepática.
5. Infección preexistente.
6. Historia de deficiencias en la coagulación.
7. Se requiere de evaluación oftalmológica en pacientes con cambios visuales durante el tratamiento.
8. Ingerir más de 3 bebidas alcohólicas diariamente puede incrementar el riesgo de hepatotoxicidad y de hemorragia gastrointestinal (Anon, 1998)
9. Dado que el ibuprofeno puede causar meningitis aséptica, se debe suspender ante signos y síntomas meníngeos. <sup>77</sup>

**Efectos colaterales.** Básicamente, el ibuprofeno comparte los mismos efectos que los demás AINE. Sin embargo, en reportes de casos se describen otros efectos como alteraciones en la agudeza visual, ambliopía, diplopia, rash, eritema multiforme, alopecia (por efluvio telógeno), fototoxicidad, síndrome de Stevens-Johnson, urticaria, vasculitis y síndrome de Reye.

**Aplicaciones clínicas.**

**Prevención de cáncer colo-rectal.** Se han propuesto 4 mecanismos mediante los cuales los AINE pueden ser quimiopreventivos. 1) La activación carcinogénica mediada por ciclooxigenasa (COX), 2) Proliferación celular, 3) apoptosis y 4) vigilancia inmunológica. Algunos mecanismos ocurren de forma independiente a la inhibición de la COX. COX-1, COX-2 ó ambas pueden iniciar la carcinogénesis por los siguientes mecanismos: a) Activación directa de carcinógenos, b) producción de MDA, un mutágeno y carcinógeno y

c) producción de radicales peroxil. Los AINE inhiben 2 de los 3 procesos antes mencionados. Además la carcinogénesis en el colon incrementa la expresión de COX-1 y COX-2 la cual a su vez, puede incrementar la activación carcinógena. La apoptosis o muerte celular programada, es inhibida durante el desarrollo del cáncer colorrectal. Los AINE inducen apoptosis en colon y recto. En cultivos de células y modelos animales, los tumores de colon producen incremento de prostaglandina E2 la cual disminuye la expresión genética de los antígenos HLA y su reconocimiento por las células inmunes. Los AINE incrementan esta expresión, así como el reconocimiento de los antígenos por las células del sistema inmune. Los estudios realizados a investigar este rubro, han mostrado resultados mixtos. Se necesitan ensayos clínicos bien controlados para determinar la eficacia de los AINE en este sentido.

Fibrosis quística. El ibuprofeno mejoró el decremento en la función pulmonar en niños con enfermedad pulmonar leve. Este efecto fue atribuido a sus propiedades antiinflamatorias.

Urticaria crónica. Existe el reporte de un caso en el que el ibuprofeno alivió los síntomas y disminuyó la incidencia de urticaria en una mujer de 63 años. Esta paciente sufría urticaria crónica acompañada de fiebre. (Doutre y Beylot, 1990)

Neuropatía diabética. En un solo estudio, no controlado el ibuprofeno fue efectivo para controlar el dolor de pie asociado a neuropatía periférica. Se requieren estudios clínicos bien controlados.<sup>84</sup>

Neuralgia postherpética. El estudio realizado por Max y col., muestra que el ibuprofeno es ineficaz para el tratamiento de la neuralgia postherpética. Sin embargo, se lleva a cabo mediante la ingesta de dosis única, ya que el dolor agudo del herpes zoster es debido a fenómenos inflamatorios, puede ser efectivo el tratamiento en etapas tempranas de la enfermedad.<sup>77</sup>

### Corticoesteroides.

Addison apreció por primera vez la importancia clínica de las glándulas suprarrenales durante una presentación en la South London Medical Society en 1849, describiendo los resultados letales en sujetos con destrucción suprarrenal. Estos estudios, publicados después (Addison, 1855), pronto fueron ampliados por Brown-Séquard, quien demostró que la suprarrenalectomía bilateral era letal en animales de laboratorio.



Los esfuerzos efectuados por varios investigadores condujeron finalmente al aislamiento de diversos suprarrenocorticoides y la caracterización de los mismos. Los estudios de los factores que regulan el metabolismo de los carbohidratos (denominados glucocorticoides) culminaron con la síntesis de la cortisona, el primer glucocorticoide con actividad biológica disponible en grandes cantidades. Posteriormente Tate y colaboradores aislaron y caracterizaron a un corticoesteroide distinto, la aldosterona, que tenía efectos potentes sobre el equilibrio de líquidos y electrolitos (y que por ende se denominó mineralocorticoide). El aislamiento de distintos corticoesteroides que regulan el metabolismo de carbohidratos o el equilibrio de líquidos y electrolitos, condujo, en última instancia, al concepto de que la corteza suprarrenal comprende dos unidades en gran parte independientes: Una zona externa que produce mineralocorticoides y una región interna que sintetiza glucocorticoides y andrógenos débiles.

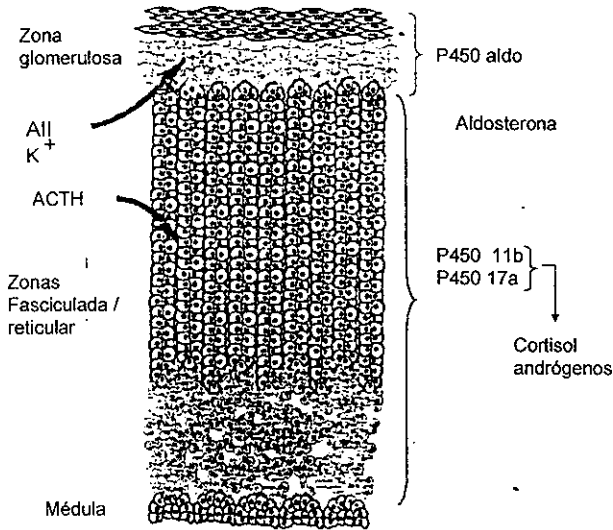


Fig. 14. La corteza suprarrenal contiene 2 compartimientos distintos desde el punto de vista anatómico y funcional.

Fuente: Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica 9a. Edición Vol 2 Ed. McGraw-Hill/Interamericana. México, 1996.

Los estudios referentes a los esteroides suprarrenocorticales también tuvieron una participación clave al definir la participación de la hipófisis anterior en la función endocrina. Desde 1912, Cushing describió pacientes (entre ellos Minnie G.) con hipercorticismo y más tarde reconoció que la basofilia hipofisiaria constituía la causa de la actividad suprarrenal excesiva. Con lo que estableció el enlace entre las funciones de la parte anterior de la hipófisis y las glándulas suprarrenales. Esos estudios condujeron finalmente a la purificación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) (Astwood y col. 1952), así como a la determinación de su estructura química. Se demostró además que esa hormona es esencial para conservar la integridad estructural y la capacidad esteroidogénica de las zonas corticales internas. Harris (1948) estableció la participación del hipotálamo en el control hipofisiario; postuló además que un factor soluble producido en el hipotálamo activaba la liberación de la hormona suprarrenocorticotrópica. Estas investigaciones culminaron con la determinación por Vale y colaboradores (1981), de la estructura de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), péptido hipotalámico que regula la secreción de ACTH a partir de la hipófisis.

Poco después que la cortisona sistémica quedó disponible. Hanch y colaboradores (1949) demostraron la acción notoria de los glucocorticoides y la ACTH en la terapia de la artritis reumatoide. Estos estudios prepararon el terreno para el uso clínico de los glucocorticoides en una amplia variedad de estados patológicos, como se enunciará más adelante.

#### *Mecanismos reguladores de la secreción de glucocorticoides.*

**Eje Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenal.** Las fluctuaciones en la velocidad de secreción de glucocorticoides están determinadas por la liberación de ACTH por los corticotropos hipofisiarios. Estos a su vez, están regulados por la hormona liberadora de corticotropina (CRH), hormona péptido liberadora generada por neuronas del hipotálamo endocrino. Estos tres órganos en conjunto se llaman eje hipotalámico-hipofisiario-suprarrenal (HPA), sistema integrado que conserva cifras apropiadas de glucocorticoides (Fig. 15). Hay tres niveles característicos de regulación del HPA: Ritmo diurno de la esteroidogénesis basal,

regulación por retroalimentación negativa por glucocorticoides suprarrenales e incrementos notorios de la esteroidogénesis en respuesta al estrés. El ritmo diurno depende de centros neuronales superiores que reacciona a los ciclos de sueño-vigilia, de modo que las cifras de ACTH son máximas durante las primeras 8 horas de la mañana, lo cual hace que las concentraciones circulantes de glucocorticoides alcancen un máximo alrededor de las 8:00 am. Como se comenta más adelante, la regulación por retroalimentación negativa ocurre en múltiples niveles del eje HPA y es el principal mecanismo que opera para conservar las concentraciones circulantes de glucocorticoides dentro de límites apropiados. Los estímulos que generan estrés pueden anular esos mecanismos normales de control por retroalimentación negativa, lo cual da pie a incrementos notorios de las concentraciones plasmáticas de esteroides suprarrenocorticales.

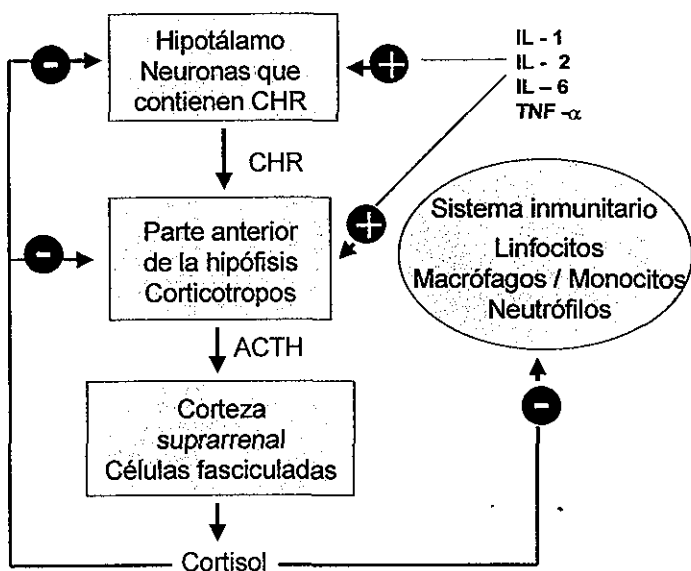


Fig. 15. Eje hipotalámico-hipofisiario-suprarrenal (HPA) y su comunicación bidireccional con el sistema inmunitario.

Fuente: Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 10ª. Edición Tomo 2 Ed. McGraw-Hill/Interamericana México, 1996.

**Retroalimentación negativa de los glucocorticoides.** Los glucocorticoides inhiben la secreción de ACTH mediante efectos directos e indirectos sobre neuronas que contienen hormona liberadora de corticotropina para disminuir las cifras de ARNm de dicha hormona, así como disminuir la liberación de ésta última y por medio de efectos directos sobre los corticotropos. La acción de la CRH puede estar mediada por receptores de corticoesteroides específicos en el hipocampo, que se propone tienen importancia en la inhibición por retroalimentación negativa ejercida por glucocorticoides (Jacobson y Sapolsky, 1991). A cifras más bajas de cortisol, el receptor de mineralocorticoide (tipo I), que posee más afinidad por los glucocorticoides y se localiza de modo primario en el hipocampo, es la principal especie ocupada. A medida que aumentan las concentraciones de glucocorticoides, el receptor de éstos últimos (tipo II) también queda ocupado conforme se excede la capacidad del receptor de mineralocorticoides. La actividad basal del eje HPA al parecer está controlada por ambas clases de receptor, en tanto que la inhibición por retroalimentación por glucocorticoides comprende de modo predominante al receptor de glucocorticoides.

En la hipófisis, los glucocorticoides actúan por medio del receptor de los mismos para bloquear la expresión de la proopiomelanocortina sobre los corticotropos, así como la liberación de la ACTH. Esos efectos son rápidos (ocurren en el transcurso de segundos a minutos y posiblemente están mediados por mecanismos independientes al receptor de glucocorticoides) y tardíos (que requieren horas y comprenden cambios de la transcripción de genes mediados por el receptor de glucocorticoides).

**Reacción al estrés.** Las circunstancias de estrés vencen la regulación por retroalimentación negativa del eje HPA, lo cual incrementa de modo notorio la producción de corticoesteroides. Entre los ejemplos de señales para aparición de estrés se encuentran: lesiones, hemorragia, infección grave, intervención quirúrgica mayor, frío, dolor y temor. Aún cuando no se han definidos por completo los mecanismos precisos que fundamentan esta respuesta de estrés, ni los efectos esenciales de los glucocorticoides, está claro que la secreción de éstos es vital para conservar la homeostasis bajo estas circunstancias. Las interacciones complejas entre el eje HPA y el sistema inmunitario pueden ser un componente fisiológico fundamental de esta reacción de estrés (Munk y col., 1984).

La corteza suprarrenal sintetiza 2 clases de esteroides: los corticoesteroides (glucocorticoides y mineralocorticoides), que tienen 21 átomos de carbono y los andrógenos, que poseen 19.

En seres humanos, la hidrocortisona (cortisol) es el principal glucocorticoide y la aldosterona, el mineralocorticoide más importante.

*Acciones fisiológicas.* Sus efectos diversos incluyen: alteraciones del metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos; conservación del equilibrio de líquidos y electrolitos.

Hasta hace poco, los efectos de los corticoesteroides se consideraron fisiológicos (se reflejan las acciones de los glucocorticoides a dosis que corresponden a las cifras normales de producción diaria) o farmacológicos (que representan efectos únicamente observados ante dosis que exceden la producción diaria de corticoesteroides). Conceptos más recientes sugieren que los efectos antiinflamatorios e inmunosupresores de los corticoesteroides, uno de los principales usos "farmacológicos" de esta clase de medicamentos, también proporcionan un mecanismo protector en la situación fisiológica, puesto que muchos de los mediadores inmunitarios relacionados con la respuesta inflamatoria disminuyen el tono vascular y podrían conducir a colapso cardiovascular en ausencia de oposición por los glucocorticoides suprarrenales. Esta hipótesis recibe apoyo por el hecho de que la velocidad de producción diaria de cortisol puede aumentar mucho (al menos 10 veces) en el estrés intenso. Además, las acciones farmacológicas de los glucocorticoides en distintos tejidos y muchos de sus efectos fisiológicos, parecen estar mediados por el mismo receptor. De este modo, los diversos derivados de glucocorticoides que se utilizan como compuestos farmacológicos generan efectos adversos en procesos fisiológicos, que corren al parejo con su eficacia terapéutica.

Las actividades de los glucocorticoides están relacionadas de maneras complejas con las de otras hormonas. Por ejemplo, en ausencia de hormonas lipolíticas, el cortisol casi no influye sobre la velocidad de lipólisis por adipocitos. De modo parecido, en ausencia de glucocorticoides la adrenalina y noradrenalina sólo tienen efectos menores sobre la lipólisis. No obstante, el uso de una pequeña dosis de un glucocorticoide, potencia de modo notorio la acción lipolítica de esas aminas.

Los corticoesteroides se agrupan según sus potencias relativas en la retención de Na<sup>+</sup>, las acciones sobre el metabolismo de carbohidratos (es decir, depósito de glucógeno en el hígado y gluconeogénesis) y efectos antiinflamatorios. En general, las potencias de los esteroides según se juzga por su capacidad para sostener la vida en animales con suprarrenalectomía, corren parejas de modo estrecho con las determinadas por la retención de Na<sup>+</sup>. Las potencias basadas en los efectos sobre el metabolismo de la glucosa son estrechamente paralelas a aquéllas para efectos antiinflamatorios. Las acciones sobre la retención de Na<sup>+</sup> y los efectos sobre el metabolismo de los carbohidratos/antiinflamatorios no muestran relación cercana. Con base en estas potencias diferenciales, los corticoesteroides se dividen en mineralocorticoides y glucocorticoides. En el cuadro 7, se muestran los estimados de las potencias de esteroides representativos en esas acciones. Cabe mencionar que aunque algunos esteroides como el cortisol y la prednisona se clasifican como glucocorticoides, también poseen actividad mineralocorticoide moderada, pero importante. En contraste, la aldosterona es en extremo potente con respecto a la retención de Na<sup>+</sup>, pero posee potencia moderada en lo que se refiere a efectos sobre el metabolismo de carbohidratos. A velocidades normales de secreción por la corteza suprarrenal o a dosis que tienen influencia máxima sobre el equilibrio de electrolitos, la aldosterona no posee actividad glucocorticoide importante y así, actúa como mineralocorticoide.

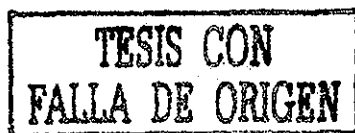
Cuadro 7. Potencias relativas y dosis equivalentes de corticoesteroides representativos.

Compuesto	Potencia antiinflamatoria	Potencia para retener Na <sup>+</sup>	Duración de la acción	Dosis equivalente mg VO/IV
Cortisol	1	1	Breve*	20
Cortisona	0.8	0.8	Breve*	25
Fludrocortisona	10	125	Breve*	S/efecto glucocorticoide
Prednisona	4	0.8	Intermedio**	5
Prednisolona	4	0.8	Intermedio**	5
6 $\alpha$ -metilprednisolona	5	0.5	Intermedio**	4
Triamcinolona	5	0	Intermedio**	4
Betametasona	25	0	Prolongado***	0.75
Dexametasona	25	0	Prolongado***	0.75

\* Vida media de 8 a 12 hrs. \*\* Vida media de 12 a 36 hrs. \*\*\* Vida media 36 a 72 hrs.

Nota: Estas relaciones sólo se aplican a la vía oral o intravenosa, puesto que las potencias de los glucocorticoides pueden diferir mucho después de la administración por vía intramuscular o intraarticular.

Fuente: Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéuticas 9ª. Edición Vol 2. McGraw-Hill/Interamericana México, 1996.



*Mecanismos generales de los efectos de los corticoesteroides.*

Los corticoesteroides interactúan con proteínas específicas en tejidos blancos para regular la expresión de genes con capacidad de respuesta a corticoesteroides, lo cual modifica las cifras y la disposición de las proteínas sintetizadas por los diversos tejidos blanco. Como consecuencia del tiempo necesario para que haya cambios de la expresión de genes y de la síntesis de proteína, casi ninguna de las acciones de los corticoesteroides es inmediata. En contraste con esos efectos genómicos, estudios recientes han detectado la posibilidad de que algunas acciones de los corticoides son inmediatas y están mediadas por receptores unidos a membrana (Wehling, 1994).

Por ser los glucocorticoides las sustancias que se utilizan mayormente en la terapéutica de la inflamación, nos avocaremos a mencionar los principales efectos de estos fármacos.

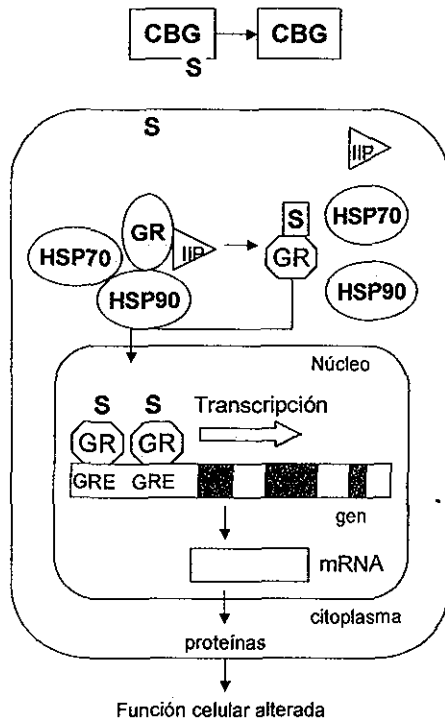
*Receptor de glucocorticoide.* Reside de manera predominante en el citoplasma, de forma inactiva, hasta que se une al ligando esteroide glucocorticoide, denotado como S en la figura 16. Esta unión activa al receptor y su traslocación hasta el núcleo. El receptor glucocorticoide inactivo se encuentra como un complejo con otras proteínas, incluyendo la proteína de choque por calor (HSP) 90, un miembro de la familia de las proteínas de choque por calor inducido por estrés, HPS 70 y una inmunofilina de 56 kDa., una del grupo de proteínas intracelulares que se une a los inmunosupresores ciclosporina y tacrolimo. La HSP 90, por medio de interacciones con el dominio de unión a esteroides, puede facilitar la formación de pliegues en el receptor de glucocorticoides hasta adoptar una conformación apropiada que se cree es esencial para la unión a ligando.

*Regulación de la expresión de genes por glucocorticoides.* Después de la unión a ligando, la HSP 90 y las otras proteínas relacionadas se disocian y el receptor de glucocorticoide se dirige hacia el núcleo donde interactúa con secuencias de ADN específicas dentro de las regiones reguladoras de los genes afectados. Estas secuencias cortas de ADN reconocidas por el receptor activado de glucocorticoide se denominan elementos de reacción glucocorticoide (GRE) y proporcionan especificidad a la inducción de transcripción de genes por los glucocorticoides. El consenso reconocido en la actualidad en cuanto a la secuencia de ADN del elemento de respuesta a glucocorticoide es GGTA<sub>n</sub>CGTTCT, donde n es cualquier nucleótido.

También se han identificado genes cuya expresión es regulada de manera negativa por glucocorticoides (Saatcioglu y col., 1994). Un ejemplo bien caracterizado es la regulación negativa por glucocorticoides de la expresión del gen que codifica para la proopiomelanocortina en corticotropos, acción que es un componente de importancia de la regulación por retroalimentación negativa por glucocorticoides. Otros genes regulados de manera negativa por los glucocorticoides incluyen los que codifican para diversas citocinas, moléculas reguladoras que muestran participaciones claves en las redes inmunitaria e inflamatoria, así como para colagenasa y estromelisin, enzimas clave en la destrucción de las articulaciones, como se observa en artritis reumatoide. Al menos en parte, la regulación negativa de esos genes por los glucocorticoides comprende



interacciones entre el receptor de glucocorticoide y miembros de la familia Fos y Jun de proteínas reguladoras de la transcripción. Como un complejo heteromérico, denominado proteína activadora 1 (AP 1), esos miembros de dicha familia inducen la expresión de múltiples genes, entre ellos los que codifican para citocinas y colagenasa. El receptor de glucocorticoide disminuye la activación de algunos genes (dependientes de la proteína activadora 1) al interactuar de modo directo con esta última proteína, con lo que queda secuestrada lejos de su sitio de unión. Para algunos otros genes, los elementos con capacidad de respuesta a glucocorticoides están situados cerca de sitios de proteína activadora 1 en las regiones promotora/reguladora, de modo que la interacción del receptor de glucocorticoide con el elemento con capacidad de reacción a glucocorticoide obstaculiza de manera estérica la propiedad de la proteína activadora 1 para unirse a su sitio vecino.



**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Fig. 16. Mecanismo de acción intracelular del receptor de glucocorticoides.

*Metabolismo de carbohidratos y proteínas.* Los corticoesteroides originan profundos efectos sobre el metabolismo de carbohidratos y proteínas. Desde el punto de vista teleológico, estos cambios en el metabolismo intermediario pueden considerarse como protectores de tejidos dependientes de glucosa (corazón, cerebro) contra la inanición. Esto se logra al estimular al hígado para que forme glucosa a partir de aminoácidos y glicerol y mediante estímulo del depósito de glucosa como glucógeno hepático. En la periferia, los glucocorticoides disminuyen la utilización de glucosa, aumentan la desintegración de proteínas y activan la lipólisis, con lo que se proporcionan aminoácidos y glicerol para la gluconeogénesis. El resultado neto consta de incremento de la glicemia. Debido a esas acciones sobre el metabolismo de la glucosa la terapéutica con esteroides puede empeorar el control en pacientes con diabetes manifiesta y precipitar el inicio de hiperglucemia en sujetos por lo demás predispuestos.

No se entienden por completo los mecanismos por los cuales los glucocorticoides bloquean la utilización de glucosa en tejidos periféricos. Disminuyen la captación de glucosa en tejido adiposo, piel, fibroblastos, timocitos y polimorfonucleares. Se postula que tales efectos dependen de traslocación de los transportadores de glucosa desde la membrana plasmática hasta una localización intracelular. Estas acciones periféricas se relacionan con diversos efectos catabólicos, entre ellos atrofia del tejido linfoide, masa muscular disminuida, balance negativo de nitrógeno y adelgazamiento de la piel.

De modo similar, no están definidos por completo los mecanismos por los cuales los glucocorticoides favorecen la gluconeogénesis. Los aminoácidos movilizados desde diversos tejidos, en reacción a los glucocorticoides, llegan al hígado y proporcionan sustrato para la producción de glucosa y glucógeno. En hígado, los glucocorticoides inducen la transcripción de diversas enzimas comprendidas en la gluconeogénesis y el metabolismo de los aminoácidos, entre ellas, la fosfoenolpiruvato carboxicina (PEPCK), glucosa 6-fosfatasa y fructosa 2,6-bifosfatasa (Pilkis y Granner, 1992). Análisis de la base molecular para la regulación de la expresión de genes que codifican para la fosfoenolpiruvato carboxicina han identificado influencias reguladoras complejas que comprenden una interrelación entre glucocorticoides, insulina, glucagon y catecolaminas. Los efectos de esas hormonas y aminas sobre la expresión de genes que codifican para la fosfoenolpiruvato carboxicina reflejan la regulación compleja de la gluconeogénesis en el organismo intacto.

**Metabolismo de lípidos.** El primero es la redistribución notoria de grasa corporal que ocurre en el hipercorticismo, como el síndrome de Cushing. El otro es la facilitación permisiva del efecto de otros compuestos, como hormona del crecimiento y agonistas de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, en la inducción de la lipólisis en adipocitos, como incremento resultante de los ácidos grasos libres, luego de administración de glucocorticoides. En lo que se refiere a la distribución de grasa, hay aumento de ésta en la parte posterior del cuello ("giba de búfalo"), la cara ("fascies de luna llena") y el área clavicular, junto con pérdida de grasa en las extremidades.

Una hipótesis para este fenómeno es que los adipocitos periféricos y del tronco difieren en sus sensibilidades relativas a la insulina y a las acciones lipolíticas facilitadas por los glucocorticoides. Según esta hipótesis, los adipocitos del tronco responden de modo predominante a cifras altas de insulina originadas por hiperglucemia inducida por glucocorticoide, en tanto que los adipocitos periféricos son menos sensibles a la insulina y responden en su mayor parte a los efectos de otras hormonas lipolíticas facilitados por glucocorticoide.

**Equilibrio de electrolitos y agua.** Los glucocorticoides también generan efectos sobre el equilibrio hidroelectrolítico, debido en gran parte a acciones permisivas sobre la función tubular y efectos que conservan la velocidad de filtración glomerular. Muestran un efecto en la excreción renal de agua libre. En parte, la incapacidad de los pacientes con enfermedad de Addison para excretar agua libre depende del incremento de la secreción de arginina-vasopresina, que estimula la resorción de agua en los riñones.

Además de sus efectos sobre cationes monovalentes y agua, los glucocorticoides también generan múltiples acciones sobre el metabolismo de  $\text{Ca}^{++}$ . En intestino, los esteroides interfieren con la captación de  $\text{Ca}^{++}$  por medio de mecanismos no definidos, en tanto que hay incremento de la excreción de  $\text{Ca}^{++}$  por los riñones. En conjunto, esos efectos conducen a decremento de las reservas corporales totales de  $\text{Ca}^{++}$ .

**Sistema cardiovascular.** Las acciones más notorias de los glucocorticoides sobre el sistema cardiovascular, dependen de cambios de la excreción renal de  $\text{Na}^+$  inducidos por los mineralocorticoides, como queda manifiesto en el hiperaldosteronismo primario. La hipertensión resultante puede originar un grupo diverso de efectos adversos sobre el

sistema cardiovascular, entre ellos, aterosclerosis aumentada, hemorragia cerebral, apoplejía y cardiopatía hipertensiva. Todavía no se comprende el complejo mecanismo que fundamenta la hipertensión.

El segundo efecto importante es el aumento de la reactividad vascular a sustancias vasoactivas. Mientras que en los pacientes con hiposuprarrenalismo existe hipotensión relacionada con pobre respuesta a vasoconstrictores, como noradrenalina y vasopresina II, los pacientes con secreción excesiva de glucocorticoides desarrollan hipertensión. Se desconoce el mecanismo causante de la hipertensión por glucocorticoides o la relacionada con secreción endógena de cortisol, no se sabe si está mediada por el receptor de glucocorticoide o de mineralocorticoide. Y al contrario de la hipertensión causada por hiperaldosteronismo, la causada por exceso de glucocorticoides es por lo general resistente a la restricción de Na<sup>+</sup>.

**Músculo estriado.** El exceso de glucocorticoides durante periodos prolongados, tiende a causar emaciación del músculo estriado por medio de mecanismos desconocidos. Este efecto, denominado miopatía por esteroides, explica en parte la debilidad y fatiga que se notan en pacientes cushingoides.

**Sistema nervioso central.** Los corticoesteroides generan diversas acciones indirectas sobre el sistema nervioso central mediante conservación de la presión arterial, de las cifras plasmáticas de glucosa y de las concentraciones de electrolitos. El mayor entendimiento de la distribución de los receptores de esteroides en el cerebro y la función de los mismos ha conducido al reconocimiento cada vez mayor de sus efectos directos sobre el sistema nervioso central, entre ellos, acciones sobre el estado de ánimo, conducta y excitabilidad del cerebro.

La mayoría de los pacientes muestra respuesta con mejoría del estado de ánimo, que puede generar sensación de bienestar a pesar de la persistencia de la enfermedad fundamental. Algunas personas muestran cambios conductuales más pronunciados, como euforia, insomnio, inquietud y actividad motora aumentada. Un porcentaje más pequeño pero importante de individuos tratados con glucocorticoides, presenta ansiedad, depresión o psicosis manifiesta. Se ha notado una alta incidencia de neurosis y psicosis en pacientes con síndrome de Cushing. Esas anormalidades por lo general desaparecen luego del cese

del tratamiento con glucocorticoides o al tratar el síndrome de Cushing. Se desconocen los mecanismos por los cuales los corticoesteroides afectan la actividad neuronal. Estudios recientes sugieren que los esteroides producidos en el cerebro (denominados neuroesteroides) pueden regular la excitabilidad neuronal (Mellon, 1994).

**Elementos formes de la sangre.** Los glucocorticoides ejercen efectos menores sobre el contenido de hemoglobina y eritrocitos en la sangre, según queda manifiesto por la aparición frecuente de policitemia ante síndrome de Cushing y de anemia normocítica y normocrómica en enfermedad de Addison. Se observan efectos más profundos en presencia de anemia hemolítica autoinmunitaria, en la cual las acciones inmunosupresoras de los glucocorticoides pueden disminuir la autodestrucción de eritrocitos.

Los glucocorticoides también afectan los leucocitos circulantes. La enfermedad de Addison se relaciona con incremento del tejido linfoide y linfocitosis. En contraste, el síndrome de Cushing se caracteriza por linfocitopenia y decremento de la masa de tejido linfoide. El uso de glucocorticoides origina menor número de linfocitos, eosinófilos, monocitos y basófilos en la circulación. Una dosis única de hidrocortisona genera una declinación de estas células circulantes en el transcurso de 4 a 6 hrs. ; este efecto persiste 24 hrs. y depende de la redistribución de las células desde la periferia, más que de incremento de la destrucción. En contraste, los glucocorticoides aumentan las concentraciones de polimorfonucleares circulantes como resultado del incremento de la liberación a partir de la médula ósea, reducción en la velocidad de eliminación desde la circulación y aumento de la desmarginación desde las paredes vasculares. Como quiera que sea, la terapéutica con glucocorticoides destruye algunas células linfoides malignas. Este último efecto puede relacionarse con la acción lítica rápida de los glucocorticoides sobre tejidos linfáticos en roedores, que no se observa en tejidos humanos normales.

#### *Acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras.*

Además de sus acciones sobre el número de linfocitos, los corticoesteroides alteran profundamente sus acciones inmunitarias. Estos efectos constituyen una faceta importante de las actividades antiinflamatorias e inmunosupresoras de los glucocorticoides. Estos

últimos pueden evitar o suprimir la inflamación en respuesta a múltiples fenómenos incitantes, entre ellos, estímulos radiantes, mecánicos, químicos, infecciosos e inmunitarios. Aunque el uso de glucocorticoides como antiinflamatorios no ataca la causa fundamental de la enfermedad, posee enorme utilidad clínica y ha hecho que estos compuestos figuren entre los que se prescriben con mayor frecuencia. De modo similar, los glucocorticoides son inmensamente útiles para tratar enfermedades que se originan de reacciones inmunitarias indeseables. Éstas varían desde padecimientos que sobrevienen de forma predominante por inmunidad humoral, como la urticaria, hasta los mediados por mecanismos inmunitarios celulares, como el rechazo a trasplante. Las acciones inmunosupresora y antiinflamatoria de los glucocorticoides están enlazadas de manera intrincada, quizá porque ambas se originan en gran parte de la inhibición de funciones específicas de los leucocitos.

Múltiples mecanismos participan en la supresión de la inflamación por glucocorticoides. Ahora está claro que dichos fármacos inhiben la producción de factores producidos por las células que son críticos en la generación de la respuesta inflamatoria. Como resultado, hay decremento de la liberación de factores vasoactivos y quimioatrayentes, secreción disminuida de enzimas lipolíticas y proteolíticas, menor extravasación de leucocitos hacia áreas de lesión y finalmente, fibrosis disminuida.

Los glucocorticoides también ejercen profundos efectos sobre reacciones inmunitarias del huésped específicas, al menos en parte por sus profundos efectos sobre la producción de citocinas. Los factores que quedan inhibidos incluyen interferón  $\gamma$ , factor estimulante de colonias de granulocitos/monocitos (GM-CSF), interleucinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6) y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).

Estudios recientes sugieren una relación íntima entre el sistema inmunitario y el eje hipotalámico-hipofisiario-suprarrenal. Los glucocorticoides bloquean profundamente múltiples sitios del sistema inmune; se propone que esos efectos "protegen" al organismo contra las consecuencias de una reacción inflamatoria completa, que en potencia ponen en peligro la vida. También hay pruebas considerables que indican que múltiples citocinas regulan el eje HPA (Reichlin, 1993). Entre los compuestos más estudiados están la IL-1, IL-2 e IL-6, así como el TNF- $\alpha$ , todos los cuales son estimulantes. Entre ellos, la IL-1 parece tener la mayor gama de acción, ya que estimula la liberación de hormona liberadora de corticotropinas por células hipotalámicas, interactúa de manera directa con

la hipófisis para incrementar la secreción de ACTH y también puede incrementar de forma directa la liberación de glucocorticoides por las glándulas suprarrenales. Así, el eje HPA y el sistema inmunitario poseen capacidad de interacciones bidireccionales durante la respuesta al estrés, las cuales parecen tener importancia en la homeostasis.

Tipo de célula	Factor	Comentarios
Macrófagos y monocitos	Acido araquidónico y sus metabolitos (prostaglandinas y leucotrienos)  IL-1, IL-6 TNF- $\alpha$  Reactantes de fase aguda	Inhibidos en parte por inducción de una proteína (lipocortina) que inhibe a la fosfolipasa A2  La producción y liberación quedan bloqueadas. Las citocinas ejercen muchos efectos sobre la inflamación (p.ej. activación de células T, estimulación de la proliferación de fibroblastos).  Incluyen el tercer componente del complemento (C3).
Células endoteliales	Molécula de adherencia de leucocitos endoteliales 1 (ELAM-1) y molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM-1)  Reactantes de fase aguda Citocinas Derivados del ácido araquidónico	ELAM-1 e ICAM-1 son moléculas de adhesión intracelular críticas para la localización de leucocitos.  Como se explicó en macrófagos y monocitos
Basófilos	Histamina Leucotrieno C4	Los glucocorticoides bloquean la liberación dependiente de IgE
Fibroblastos	Metabolitos del ácido araquidónico	Como se explicó en macrófagos y monocitos. Los glucocorticoides también suprimen la síntesis de ADN y la producción de fibroblastos inducida por factor de crecimiento.
Linfocitos	Citocinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- $\alpha$ , GM-CSF, IFN- $\gamma$ ).	Como se explicó en macrófagos y monocitos

Cuadro 8. Efectos de los glucocorticoides sobre componentes de las reacciones inflamatoria/inmunitaria

Fuente: Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9ª. Edición, Vol. 2 Ed. McGraw-Hill/Interamericana. México, 1996.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

*Absorción, transporte y metabolismo.*

La hidrocortisona y muchos congéneres, incluyendo análogos sintéticos, son eficaces cuando se administran por vía oral. Algunos ésteres hidrosolubles de la hidrocortisona se administran por vía intravenosa para alcanzar cifras altas del medicamento en líquidos corporales. Se obtienen efectos más prolongados con la inyección intramuscular de suspensiones de hidrocortisona, así como de sus derivados y ésteres. Cambios menores de la estructura química pueden alterar la velocidad de absorción, el tiempo de inicio de la acción y la duración del efecto.

Los glucocorticoides también se absorben a la circulación sistémica desde sitios de aplicación local, como espacios sinoviales, saco conjuntival, piel y vías respiratorias. Cuando la administración es prolongada, el sitio de aplicación se cubre con vendaje oclusivo o hay grandes áreas de piel afectadas, la absorción puede bastar para originar efectos sistémicos, incluyendo la supresión del eje HPA.

Después de su absorción, bajo circunstancias normales, 90% o más del cortisol en plasma se une de manera reversible a proteínas. Únicamente la fracción no unida a proteínas del esteroide puede entrar en las células para mediar efectos del corticoesteroide. Dos proteínas explican la mayor parte de la capacidad de unión a corticoesteroide: la globulina de unión a corticoesteroide (CBG, también denominada transcortina) y albúmina. La CBG es una  $\alpha$ -globulina secretada por el hígado, que tiene afinidad alta por los esteroides, pero capacidad total de unión relativamente baja; en tanto que la albúmina, también producida en el hígado, posee afinidad reducida, pero mayor capacidad de unión. A concentraciones normales o bajas de corticoesteroides, la mayor parte se encuentra unida a proteínas. A cifras más altas, se excede la capacidad de unión a proteína y una fracción mucho mayor del esteroide existe en estado libre. Los corticoesteroides compiten entre sí por sitios de unión en la CBG. Ésta tiene afinidad relativamente alta por el cortisol y casi todos sus congéneres sintéticos y poca por la aldosterona y metabolitos de esteroides conjugados con glucurónido, de tal modo que se encuentran porcentajes mayores de estos últimos esteroides en la forma libre.

Todos los esteroides suprarrenocorticales y sus congéneres sintéticos poseen un doble enlace en la posición 4,5 y un grupo cetona en C3. Como regla general, el metabolismo de los esteroides comprende adiciones secuenciales de átomos de oxígeno o hidrógeno,



seguidas por conjugación en el hígado, para formar derivados hidrosolubles, los cuales son excretados predominantemente por la orina.

*Relaciones entre estructura y actividad.*

Las modificaciones químicas de la molécula del cortisol han generado derivados con mayores separaciones entre la actividad glucocorticoide y mineralocorticoide; las acciones de diversos glucocorticoides sintéticos sobre los electrolitos son mínimas, incluso ante las dosis más altas usadas. Además, estas modificaciones han conducido a la obtención de derivados con mayores potencias y efecto más prolongado. En consecuencia, se dispone de una amplia gama de preparaciones para su uso por vía oral, parenteral y tópica.

Es difícil distinguir con eficacia entre las acciones antiinflamatorias y los efectos sobre el metabolismo de los carbohidratos, proteínas y grasas o las acciones supresoras del eje HPA, de los diversos derivados. En la fig. 17 se muestran las estructuras de la hidrocortisona (cortisol) y algunos de sus principales derivados. Los cambios de la estructura química pueden desencadenar modificaciones de la especificidad, potencia o ambas, como resultado de cambios en la afinidad intrínseca en receptores de corticoesteroides, alteraciones de la absorción, unión a proteínas, velocidad de transformación metabólica, velocidad de excreción o permeabilidad de membrana. El doble enlace 4,5 y el grupo 3-ceto en el anillo A son esenciales para la actividad tanto glucocorticoide como mineralocorticoide; se requiere un grupo 11 $\beta$ -hidroxil en el anillo C para la actividad glucocorticoide exclusivamente. El grupo 17 $\alpha$ -hidroxil en el anillo D es un sustitutivo sobre el cortisol y todos los glucocorticoides sintéticos que se utilizan en la actualidad, lo cual proporciona una potencia óptima.

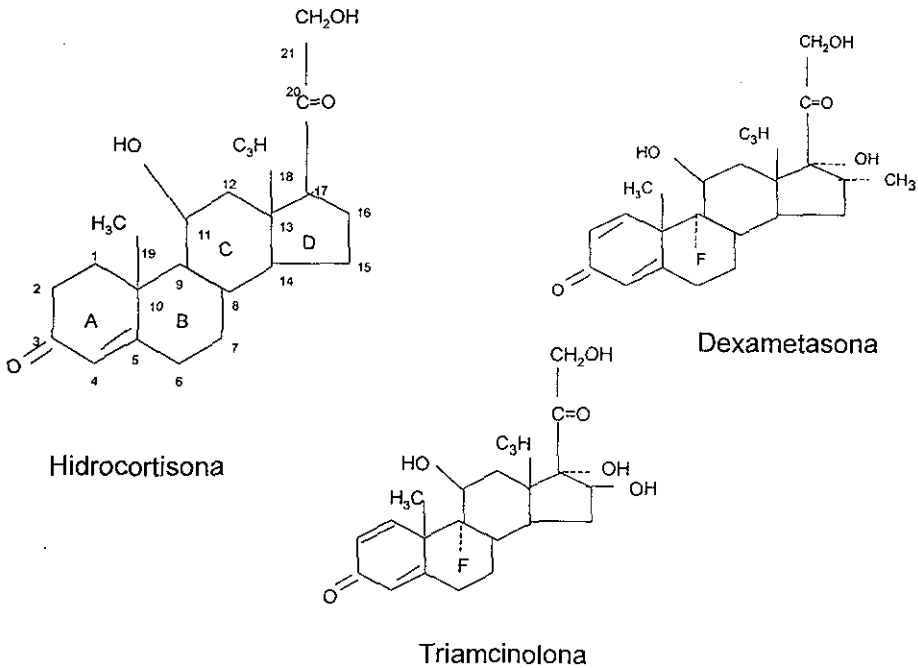
La introducción de otro doble enlace en la posición 1,2 del anillo A, como en la prednisona o prednisolona, incrementa de modo selectivo la actividad glucocorticoide (aproximadamente 4 veces más que la hidrocortisona).

La fluoración en la posición 9 $\alpha$  del anillo B aumenta la actividad tanto glucocorticoide como mineralocorticoide y quizá se relacione con un efecto de supresión de electrones del grupo 11 $\beta$ -hidroxil cercano. Cuando se combina con el doble enlace 1,2 en el anillo A y otras sustituciones en C16 en el anillo D, los derivados 9 $\alpha$ -fluoro formados (triamcinolona,

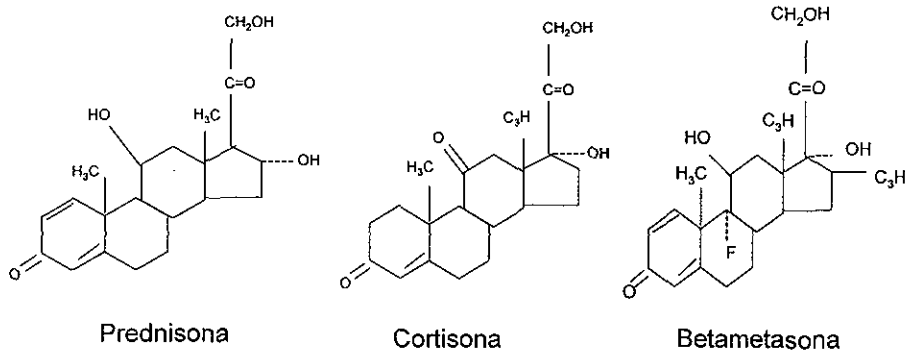
dexametasona, betametasona) poseen actividad glucocorticoide notoria. Estas sustituciones en C16 casi eliminan la actividad mineralocorticoide.

Otros métodos para lograr actividad glucocorticoide local, en tanto se minimizan las acciones sistémicas, comprenden la formulación de análogos que se inactivan con rapidez después de la absorción. Los ejemplos de este último grupo comprenden los ésteres de glucocorticoides carboxilato o carbotionato C21, que se metabolizan con rapidez hacia ácidos 21-carboxílicos.

Fig. 17. Estructura y nomenclatura de productos corticoesteroides y derivados sintéticos seleccionados .



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Fuente: Goodman y Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 9ª. Edición. Vol. 2 Ed. McGraw-Hill/Interamericana. México, 1996.

### *Toxicidad.*

El uso terapéutico de corticoesteroides origina dos clases de efectos tóxicos: los que sobrevienen por supresión del tratamiento esteroide y los que aparecen por uso continuo de dosis suprafisiológicas. Los efectos adversos de estas 2 categorías ponen en peligro la vida y necesitan valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios en cada paciente.

**Supresión del tratamiento.** La supresión de la terapéutica con corticoesteroides plantea diversas decisiones difíciles. Tiene importancia recordar que el problema más frecuente en la supresión de esteroides es un agravamiento de la enfermedad fundamental para la que se prescribieron.

La complicación más grave del cese de esteroides, la insuficiencia suprarrenal aguda, depende de supresión demasiado rápida de corticoesteroides, luego de tratamiento prolongado, ante el cual ha quedado suprimido el eje HPA. Hay gran variación entre los enfermos con respecto al grado de supresión suprarrenal y la duración de la misma, después del tratamiento con corticoesteroides, lo que dificulta establecer el riesgo relativo en cualquier paciente. Muchos enfermos se recuperan de la supresión del eje HPA inducida por corticoesteroides en el transcurso de varias semanas a meses; sin embargo,

en algunos individuos el tiempo necesario para la recuperación puede ser de un año o más.

**Uso continuo de dosis suprafisiológicas de corticoesteroides.** Además de las consecuencias que aparecen por la supresión del eje HPA existen otras complicaciones que sobrevienen por tratamiento prolongado con corticoesteroides. Éstas incluyen anomalías de líquidos y electrolitos, hipertensión, hiperglucemia, incremento de la sensibilidad a infección, osteoporosis, miopatía, alteraciones conductuales, cataratas, interrupción del crecimiento, así como el hábito característico originado por dosis excesivas que incluye redistribución de la grasa corporal, estrías, equimosis, acné e hirsutismo.

*Equilibrio de líquidos y electrolitos.* Las alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico pueden causar alcalosis hipopotasémica, edema e hipertensión. La hiperglicemia con glicosuria por lo general puede tratarse con dieta, insulina o ambas y su aparición no debe constituir un factor importante en la decisión de continuar con la terapéutica con corticoesteroides o de iniciarlo en pacientes diabéticos.

*Reacciones inmunitarias.* Debido a sus muchos efectos que inhiben al sistema inmunitario y la respuesta inflamatoria, el uso de glucocorticoides también se relaciona con incremento de la sensibilidad a la infección, así como riesgo de activación de tuberculosis latente. En presencia de infecciones conocidas que generan consecuencias de cierta magnitud, los glucocorticoides sólo han de proporcionarse si es absolutamente necesario, en adición a tratamiento antimicrobiano o antimicótico apropiado y eficaz.

*Posible riesgo de úlcera péptica.* Hay considerable debate acerca del vínculo entre úlceras pépticas y el tratamiento con glucocorticoides. El posible inicio de hemorragias y perforación en úlceras y su inicio incidioso hacen que las úlceras pépticas sean problemas terapéuticos. Un informe indica que la mayoría de los pacientes hemorragia gastrointestinal durante el tratamiento con corticoesteroides, también recibió AINE, que se sabe favorecen la ulceración, por lo que la participación de los corticoesteroides en la génesis de las úlceras aún está abierta a debate (Piper y col., 1991). Aún así, es prudente ejercer vigilancia especial en cuanto al desarrollo de úlcera péptica en quienes reciben tratamiento con corticoesteroides, en especial cuando se administran junto con AINE.

*Miopatía.* Se caracteriza por debilidad de los músculos proximales de las extremidades y se observa ocasionalmente en los sujetos que toman corticoesteroides a dosis altas y forma parte también del cuadro clínico en individuos con síndrome de Cushing endógeno. Puede ser tan grave como para alterar la deambulación y es indicación para suspender el tratamiento. Recientemente, se ha enfocado la atención a la miopatía de los músculos respiratorios por la administración de corticoesteroides en pacientes con asma o enfermedad obstructiva crónica. En quienes sufren de miopatía por esteroides, la recuperación suele ser lenta e incompleta.

*Cambios conductuales.* Las alteraciones en la conducta se observan a menudo después de administrar corticoesteroides y en sujetos con síndrome de Cushing a consecuencia de hipercorticismismo endógeno. Estas alteraciones pueden adoptar muchas formas, entre ellas nerviosismo, insomnio, cambios del estado de ánimo o de la psique o psicosis manifiesta (Haskett, 1985). Se observan con cierta frecuencia tendencias suicidas. Un antecedente de enfermedad psiquiátrica no impide el uso de esteroides en pacientes en quienes están por lo demás indicados. Por el contrario, la ausencia de antecedentes psiquiátricos no asegura que un enfermo dado no presentará trastornos conductuales mientras recibe esteroides.

*Cataratas.* Constituyen una complicación bien establecida de la terapéutica con glucocorticoides y se relacionan tanto con la dosificación como con la duración del tratamiento. Los niños parecen tener riesgo particular. El cese de la terapéutica puede no generar resolución completa de las opacidades y es posible que las cataratas progresen a pesar de la reducción del tratamiento o conclusión del mismo.

*Osteoporosis.* La osteoporosis y fracturas por compresión de vértebras son complicaciones frecuentes y graves de la terapéutica con glucocorticoides en sujetos de todas las edades y se relacionan tanto con la dosificación como con la duración del tratamiento. Los sitios donde la afección es más grave son las costillas y vértebras que poseen un alto grado de estructuras trabeculares. Los glucocorticoides bloquean de manera directa la actividad de los osteoblastos, lo cual disminuye la formación de hueso. Además, debido a la inhibición de la absorción de calcio en el intestino, los glucocorticoides incrementan la secreción de hormona paratiroidea (PTH), esta última a su vez actúa con los osteoclastos para incrementar la resorción ósea. Por último, como se mencionó, los glucocorticoides aumentan la excreción de calcio por los riñones. El efecto neto de estas alteraciones es un decremento en la densidad ósea. Cuando se diagnostica, hay acuerdo general con

respecto a la osteoporosis que es una indicación para suspender la terapéutica siempre que sea posible.

*Osteonecrosis.* La necrosis aséptica del hueso (osteonecrosis) puede complicar la terapéutica a largo plazo con glucocorticoides y se ha informado también después de periodos breves con dosis altas. La cabeza del fémur queda afectada con mayor frecuencia, pero también puede haber compromiso de otras grandes articulaciones. El dolor y la rigidez pueden ser los síntomas más tempranos y el síndrome puede progresar de modo que finalmente se requiere reemplazo de la articulación.

*Retraso del crecimiento.* Aún cuando se desconoce el mecanismo preciso, hay informes de que en niños es posible restituir la síntesis de colágena y crecimiento lineal por medio de tratamiento con hormona del crecimiento. Se necesitan más estudios para explorar los posibles efectos de la exposición a glucocorticoides in útero. Estudios en animales han mostrado cierta relación con paladar hendido y puede regular el desarrollo neuronal, lo que conduce en última instancia a anomalías conductuales complejas. De este modo, si bien las acciones de los glucocorticoides para favorecer la diferenciación celular poseen funciones fisiológicas importantes en el desarrollo de seres humanos durante el periodo neonatal (inducción de las enzimas hepáticas gluconeogénicas y producción de agente tensoactivo en pulmones), persiste la posibilidad de que la exposición neonatal a esteroides pueda conducir a anomalías leves del desarrollo fetal.

#### *Aplicaciones terapéuticas.*

La decisión de instituir un tratamiento con glucocorticoides siempre exige consideración cuidadosa de los riesgos y beneficios relativos en cada paciente.

Cuando han de proporcionarse glucocorticoides durante periodos prolongados, la dosis debe determinarse mediante ensayo y error y será la mínima para obtener el efecto deseado. Se debe reducir a intervalos frecuentes y de forma gradual hasta que los síntomas empeoran, lo cual indica que se ha encontrado la dosis mínima aceptable. Cuando la terapéutica se dirige a una enfermedad que pone en peligro la vida (pénfigo), la dosis inicial debe ser alta, dirigida a alcanzar el control rápido de la crisis. Cuando no se observa cierto beneficio a corto plazo, es necesario duplicar o triplicar la dosis. Después del control inicial ante una enfermedad en potencia letal, la dosis debe reducirse bajo

situaciones que permiten observaciones frecuentes y exactas del enfermo. Siempre es esencial sopesar los peligros relativos de la terapéutica y de la enfermedad que se está tratando.

*Tratamiento de reemplazo.* La insuficiencia suprarrenal puede sobrevenir por lesiones estructurales o funcionales de la corteza suprarrenal (insuficiencia suprarrenal primaria) o por lesiones estructurales o funcionales de la hipófisis anterior o del hipotálamo (insuficiencia suprarrenal secundaria). En uno u otro caso, el paciente puede presentar insuficiencia suprarrenal aguda y desastrosa (crisis suprarrenal) o insuficiencia suprarrenal crónica. Diferentes elementos de la secreción de corticoesteroides suprarrenales pueden estar alterados de modo selectivo en distintas situaciones.

*Cuadros reumatológicos.* Los glucocorticoides se utilizan para tratar diversos trastornos reumáticos y constituyen la piedra angular de la terapéutica de enfermedades reumáticas inflamatorias más graves como lupus eritematoso sistémico y diversos trastornos vasculíticos como poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener y arteritis de células gigantes. Al principio se utiliza a menudo prednisona (1 mg/kg/día).

*Cuadros renales.* La utilidad de los glucocorticoides ante nefropatía también ha sido efecto de considerables debates. Las personas con síndrome nefrótico consecutivo a enfermedad con cambios mínimo, muestran por lo general buena respuesta al tratamiento con esteroides y en la actualidad los glucocorticoides se aceptan de manera uniforme como tratamiento de primera elección.

Los estudios con respecto a otras formas de nefropatía, como glomerulonefritis membranosa y membranoproliferativa y esclerosis focal, han proporcionado datos contradictorios acerca de la participación de los glucocorticoides.

*Cuadros alérgicos.* Es necesario hacer hincapié en que el inicio de acción de los glucocorticoides en enfermedades alérgicas es tardío y en los enfermos con reacciones alérgicas graves, como anafilaxia, requieren de tratamiento inmediato con adrenalina: para adultos 0.5 ml de una solución 1:1000 por vía intramuscular o subcutánea (repetida hasta cada 15 min., hasta otras 3 dosis, si es necesario). Las manifestaciones de enfermedades alérgicas de duración limitada, como fiebre del heno, enfermedad del suero, urticaria, dermatitis por contacto, reacciones farmacológicas, picaduras de abeja y edema angioneurótico, pueden suprimirse por medio de dosis adecuadas de glucocorticoides administradas como complemento del tratamiento primario. Ante

enfermedad grave, son apropiados los glucocorticoides por vía intravenosa (metilprednisolona 125 mg cada 6 hrs o su equivalente). En enfermedad menos grave, los antihistamínicos son los fármacos más adecuados.

*Asma bronquial.* Con frecuencia se utilizan glucocorticoides en asma bronquial. A veces se emplean en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, en particular cuando hay algunos datos de enfermedad obstructiva reversible. El uso adecuado de los glucocorticoides en asma refleja una apreciación mayor de la participación de la inflamación en la inmunopatogenia de este trastorno. En crisis de asma grave que requiere de hospitalización, la terapéutica enérgica con glucocorticoides por vía parenteral se considera esencial, aún cuando su inicio de acción se retrasa de 6 a 12 hrs.

Las exacerbaciones agudas menos graves de asma ( así como los brotes agudos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica ) suelen tratarse con periodos breves de glucocorticoides por vía oral. Cuando se suprime la exacerbación, los glucocorticoides regularmente pueden disminuirse de modo progresivo con rapidez sin que haya efectos nocivos importantes.

En muchos pacientes, el uso de esteroides inhalados (con mayor frecuencia dipropionato de beclometasona, acetónido de triamcinolona, flunisolida o budesonida) puede reducir la necesidad de corticoesteroides por vía oral o reemplazarlos por completo. Además, muchos médicos recomiendan los glucocorticoides inhalados en lugar de la teofilina por vía oral en el tratamiento de niños con asma moderadamente grave, debido en parte a la toxicidad relacionada con el uso prolongado de teofilina. Cuando se utilizan según recomendaciones, los glucocorticoides inhalados son eficaces para disminuir la hiperreactividad bronquial, con menos supresión de la función suprarrenal que los glucocorticoides por vía oral. Es posible que aparezca disfonía o candidosis bucofaríngea, pero la incidencia de estos efectos adversos puede reducirse por medio de maniobras que disminuyen el depósito del medicamento en la cavidad oral, como espaciadores y enjuagues bucales.

*Cuadros infecciosos.* Aún cuando parecería paradójico usar glucocorticoides inmunosupresores en enfermedades infecciosas, hay un número limitado de situaciones en las cuales están indicados. Un ejemplo de estos efectos benéficos se observa en pacientes con SIDA que presentan neumonía por *Pneumocystis carinii* e hipoxia de moderada a



grave: la adición de glucocorticoides al régimen antibiótico mejora la oxigenación y disminuye la incidencia de insuficiencia respiratoria y la mortalidad. De manera similar, los glucocorticoides se han convertido en la terapéutica estándar en lactantes y niños al menos 2 meses de edad con meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b, con decrementos documentados del deterioro neurológico a largo plazo.

*Cuadros oculares.* Los glucocorticoides se utilizan con frecuencia para suprimir la inflamación en el ojo y pueden preservar la visión cuando se usan de manera adecuada. Se administran de forma local en enfermedades de la parte externa y del segmento anterior del ojo y alcanzan concentraciones terapéuticas en el humor acuoso después de instalación en el fondo de saco conjuntival. En enfermedades del segmento posterior se requiere administración por vía sistémica. En general, se recomienda que el uso ocular de glucocorticoides se efectúe bajo la supervisión de un oftalmólogo.

El tratamiento con glucocorticoides por vía tópica suele incrementar la presión intraocular en ojos normales y exacerba la hipertensión intraocular en pacientes con antecedente de glaucoma. Este último no siempre es reversible al concluir la terapéutica con glucocorticoides. Cuando se aplican éstos en los ojos durante más de 2 semanas, es necesario vigilar la presión intraocular.

La administración de glucocorticoides por vía tópica en personas con conjuntivitis bacteriana, viral o micótica, puede enmascarar datos de progresión de la infección, hasta que hay pérdida irreversible de la visión. Los glucocorticoides están contraindicados en la queratitis por herpes simple porque la progresión de la enfermedad puede generar opacidad corneal irreversible. Los esteroides tópicos no han de usarse para tratar laceraciones o abrasiones mecánicas del ojo porque retardan la cicatrización y favorecen la aparición y diseminación de infecciones.

*Cuadros cutáneos.* Los glucocorticoides son muy eficaces en el tratamiento de una amplia variedad de dermatosis inflamatorias. Como resultado se dispone de muchas preparaciones y concentraciones de glucocorticoides de potencias variables por vía tópica. La eficacia aumenta por medio de la aplicación del esteroide bajo una película oclusiva, como una cubierta de plástico. Lamentablemente los vendajes oclusivos también incrementan el riesgo de absorción sistémica y éste puede constituir un problema importante cuando se aplican los glucocorticoides más potentes en la piel inflamada. Los glucocorticoides se aplican de forma sistémica en episodios graves de trastornos

dermatológicos agudos, así como en exacerbaciones de trastornos crónicos. En esas circunstancias, la dosis por lo general es de 40-60 mg/día de prednisona. El uso de esteroides por vía sistémica puede salvar la vida en pénfigo, que puede requerir dosis diarias de hasta 120 mg de prednisona.

*Cuadros del tubo digestivo.* El tratamiento con glucocorticoides está indicado en pacientes seleccionados con enfermedad intestinal inflamatoria (colitis ulcerosa crónica y enfermedad de Chron). Pueden resultar benéficos en individuos que no muestran reacción ante tratamiento más conservador (reposo, dieta, sulfasalazina); los esteroides son más útiles en exacerbaciones agudas. Es posible que sobrevengan complicaciones importantes de la colitis ulcerosa o la enfermedad de Chron a pesar del tratamiento con glucocorticoides y estos últimos pueden enmascarar síntomas y signos de complicaciones como perforación intestinal o peritonitis.

*Cuadros hepáticos.* El uso de corticoesteroides en hepatopatía ha despertado muchas controversias. Está claro que los glucocorticoides resultan benéficos en hepatitis crónica activa autoinmune, en la cual hasta 80% de los enfermos muestra remisión histológica cuando recibe tratamiento con prednisona. No está definida por completo la participación de los corticoesteroides en la hepatopatía de origen alcohólico, estudios recientes, incluso un metaanálisis de los informes publicados con anterioridad, sugieren una participación benéfica de la prednisolona en sujetos con indicadores de enfermedad grave sin hemorragia gastrointestinal activa (Carey, 1992). Se requieren más estudios para confirmar o refutar la participación de los esteroides en estas circunstancias. En hepatopatía grave hay razones menos teóricas por las cuales debe usarse prednisolona en lugar de prednisona, que requiere conversión en el hígado para tener actividad.

*Cuadros malignos.* Los glucocorticoides se utilizan en la quimioterapia de leucemia linfocítica aguda y linfomas, debido a sus efectos antilinfocíticos. Con mayor frecuencia, los glucocorticoides son un componente de la terapia combinada que se administra bajo protocolos programados. Alguna vez se usaron con frecuencia en hipercalcemia propia de enfermedad maligna, pero han quedado en gran parte suplantados por medicamentos más eficaces como los bifosfonatos.

*Edema cerebral.* Los corticoesteroides son útiles en la reducción o la prevención del edema cerebral relacionado con parásitos y neoplasias, en especial las metastásicas. Aunque

suelen utilizarse para tratar edema cerebral causado por traumatismo o enfermedades vasculares, estudios clínicos no apoyan su uso en estas situaciones.

*Sarcoidosis.* La sarcoidosis se trata con esteroides para inducir remisión. Las dosis de sostén que a menudo se requieren durante periodos prolongados, pueden ser tan bajas como 10 mg/día de prednisona. Estos enfermos, al igual que todos los pacientes que requieren tratamiento crónico con esteroides a dosis que exceden la velocidad de producción diaria normal, tienen incremento del riesgo de tuberculosis secundaria; por ende, los individuos con una reacción positiva a la tuberculina u otros datos de tuberculosis han de recibir tratamiento profiláctico contra esta enfermedad.

*Trombocitopenia.* En este caso se utiliza prednisona (0.5 mg/kg) para disminuir la tendencia a la hemorragia. El paciente con enfermedad más grave y para el inicio de tratamiento de trombocitopenia idiopática, se emplean dosis diarias de prednisona de 1 a 1.5 mg/kg/día. Los pacientes que muestran resistencia al tratamiento pueden mostrar respuesta a la terapéutica intermitente con glucocorticoides a dosis altas.

*Anemia hemolítica autoinmune.* Quienes presentan este padecimiento reciben tratamiento con prednisona (1 mg/kg/día). En presencia de hemólisis grave pueden utilizarse dosis más altas, con disminución lenta y progresiva a medida que se reduce la anemia. En sujetos que muestran reacción, tal vez se requieran dosis de sostén pequeñas durante varios meses.

*Trasplante de órgano.* En el momento de la operación, se administran dosis altas de prednisona (50 a 100 mg) junto con otros inmunosupresores y la mayoría de los enfermos permanece bajo un régimen de sostén que incluye dosis más bajas de glucocorticoides.

*Apoplejía y lesión de la médula espinal.* Estudios recientes han mostrado que grandes decrementos de los déficit neurológicos en personas con lesión aguda de la médula espinal tratadas con dosis altas de metilprednisolona, seguidos por administración endovenosa lenta, durante 23 hrs., en el transcurso de 8 hrs. luego de la lesión. La capacidad de los glucocorticoides para proteger contra la lesión celular mediada por radicales libres, como ocurre después de isquemia y reperfusión, ha conducido a la creación de análogos 21-aminoesteroides (Hall, 1993), con efectos aumentados contra la peroxidación de lípidos. En algunos países de Europa, se ha aprobado un fármaco de este tipo, el mesilato de tirilazad, para usar después de hemorragia subaracnoidea. Se

encuentra bajo investigación en otros sitios para el mismo uso y para emplearse después de apoplejía y lesiones de médula espinal y encéfalo.<sup>17</sup>

### *Prednisona.*

Como ya se mencionó, la prednisona es un corticoesteroide sintético análogo del cortisol. Posee un bajo grado de actividad mineralocorticoide. Se utiliza para terapia de reemplazo para insuficiencia suprarrenal secundaria e hiperplasia adrenal congénita. Además, debido a sus efectos antiinflamatorios, la prednisona es útil para una gran variedad de enfermedades como artritis reumatoide, púrpura trombocitopénica trombótica, asma, sarcoidosis, nefropatía membranosa, nefritis lúpica y en los receptores de trasplantes.

*Dosificación.* La dosis por vía oral varía entre 5 a 60 mg al día, ya sea en dosis divididas o una sola dosis diaria. Ésta depende también de la enfermedad a tratar y debe individualizarse en cada caso y seleccionar adecuadamente al paciente.

Para efectos antiinflamatorios o inmunosupresores, la dosis usual es 0.05 –2 mg/kg/día, la cual puede dividirse y administrarse de 1 a 4 veces al día.

*Equivalencias en la dosis de esteroides.* En términos de potencia, 5 miligramos de prednisona equivalen a 20 mg de hidrocortisona, 5 mg de prednisolona, 4 mg de metilprednisolona, 4 mg de triamcinolona, 0.6 a 0.75 mg de betametasona y 0.5 a 0.75 mg de dexametasona.

*Farmacocinética, metabolismo y excreción.* Tras la administración por vía oral, se absorbe el 92% y el 70% se liga a proteínas. Su metabolismo es hepático, siendo su metabolito activo la prednisolona. Su excreción es urinaria, como con los demás glucocorticoides.

*Mecanismo de acción.* Inicialmente se pensaba que los glucocorticoides disminuían la inflamación estabilizando los lisosomas de los neutrófilos, previniendo así su degranulación y la resultante respuesta inflamatoria. Estudios adicionales han demostrado que inducen la producción de la lipocortina, una proteína antiinflamatoria, que inhibe a la enzima fosfolipasa A2, inhibiendo a su vez la síntesis de prostaglandinas y productos de la

vía de la lipooxigenasa. Como se explicó anteriormente, los glucocorticoides se unen al receptor de glucocorticoides localizado en el citoplasma celular. Después de la unión, los receptores activados se dirigen al núcleo y promueven la transcripción de genes antiinflamatorios (lipocortina, endopeptidasa neutral, inhibidores del activador de plasminógeno). Los glucocorticoides también disminuyen la estabilidad de moléculas de ARNm selectas que alteran la transcripción genética. Los genes afectados por esta acción incluyen a aquellos involucrados en la síntesis de colagenasa, elastasa, activador del plasminógeno, COX-2, citocinas y quimiocinas. (Barnes, 1996).

*Efectos colaterales.* Además de los efectos colaterales ya antes mencionados, se reportan algunos otros referentes a la prednisona.

*Reacción leucemoide.* Se define como una cuenta de leucocitos mayor a 20,000/mm<sup>3</sup> en ausencia de infección o neoplasia. Se han reportado después de tratamiento con betametasona (Bielawski et al, 1978), dexametasona (Anday y Harris, 1982) y prednisona (Ahoenfeld et al, 1981). Los leucocitos retornaron a cifras normales 2 semanas después de suspendidos los fármacos.

*Pseudotumor cerebri.* El uso a largo plazo de causó pseudotumor cerebri o hipertensión intracraneal benigna en menos del 2% de todos los casos inducidos por drogas. Los pacientes con pseudotumor cerebri inducido por corticoesteroides usualmente presentan cefalea y alteraciones visuales como visión borrosa y diplopia. Los síntomas ocurren después de una reducción rápida del corticoesteroide o del cambio a otro análogo. El tratamiento empírico consiste en incrementar la dosis de esteroide y disminuirla gradualmente por un periodo prolongado. (Walker y Adamkiewicz, 1964; Neville y Wilson, 1970).

*Hipertiroidismo.* El hipertiroidismo secundario a tratamiento prolongado con corticoesteroides se ha publicado en algunos reportes de casos, sin embargo, no se ha establecido una relación causa-efecto definida.

*Hiperuricemia.* La hiperuricemia y nefropatía por ácido úrico aguda puede ocurrir posteriormente a la destrucción de células malignas por prednisona. Estos efectos pueden prevenirse con el uso profiláctico de manitol para diuresis o alopurinol (Holland y Holland, 1968).

Pancreatitis. Es una complicación rara de los corticoesteroides. Aparece en pacientes que han recibido dosis altas o por periodos prolongados de esteroides. Se ha postulado que los corticoesteroides pueden alterar la secreción pancreática y posiblemente producen cambios obstructivos en los hacinos, con incremento de las enzimas pancreáticas.

Efectos dermatológicos. Todos los corticoesteroides causan los siguientes efectos adversos: erupciones, eritema facial, equimosis, atrofia, hirsutismo, problemas en la cicatrización, estrías, telangiectasias y dermatitis acneiforme. (Prod Info Deltasone®, 1995; Twycross, 1994).

Infección por VVZ. La prednisona ha sido implicada en la inducción de un caso fatal de varicela diseminada. Un niño de 12 años recibió una dosis total de 40 mg de prednisona y 500 mg de metilprednisonona mientras se hospitalizaba para tratamiento de un ataque agudo de asma. El paciente se impregnó con 10 mg de prednisona al día y 3 días después desarrolló exantema de varicela. La acción inmunosupresora de la prednisona se cree facilitó la diseminación de la infección, la cual eventualmente condujo a la muerte del niño. En pacientes inmunocomprometidos como éste, se recomienda aciclovir ante la aparición del exantema por varicela. (Kasper y Howe, 1990).

Efectos durante el embarazo. Se ha descrito la supresión adrenal como rara (Rolf, 1966). Un lactante varón de 6 meses de edad tuvo catarata congénita. La madre tenía una enteritis regional tratada durante el embarazo con prednisona a dosis que variaron de 15 a 60 mg/día. Desde que se sabe que los corticoesteroides cruzan la barrera placentaria, se sugiere una relación causal entre el uso de prednisona y la aparición de cataratas en la infancia. (Kraus, 1975).

La incompetencia inmunológica ocurrió en un neonato nacido de una madre de 19 años, quien recibió 30 mg/día de prednisona durante el embarazo por una glomerulonefritis crónica. Durante su primera semana de vida, los ganglios linfáticos del infante no se palpaban y las inmunoglobulinas séricas se encontraban bajas. La sombra tímica no se observó en las radiografías se demostraba linfopenia moderada. Pocos linfocitos de lo normal sobrevivieron en los cultivos posterior a estimulación con fitohemaglutinina, pero grandes células blastoides se observaron. Los títulos de anticuerpos para CMV en sangre del cordón umbilical fueron de 1:32. No se administró tratamiento específico para CMV, el cual fue aislado de la orina por un periodo de 1 año. Al año, hubo recuperación casi

completa del sistema inmune con excepción de la IgA sérica, que permaneció indetectable (Cote et al, 1974)

Pancitopenia neonatal con inmunodeficiencia combinada severa ocurrió en un infante pretérmino posterior a la administración de azatioprina y prednisona a la madre durante el embarazo (De Witte et al, 1984).<sup>88</sup>

*Aplicaciones clínicas.* Están relacionadas con sus efectos tanto antiinflamatorios como inmunosupresores y ya han sido mencionadas previamente.

Los corticoesteroides sistémicos se han utilizado en las infecciones de herpes zoster para la prevención de la neuralgia postherpética. Esta práctica ha causado controversia debido al incremento del riesgo de producir un herpes zoster diseminado. Aunque los primeros estudios realizados hablan de una reducción importante en la incidencia de NPH, estos resultados se dan en estudios los cuales se observa que no están bien controlados y no poseen un análisis estadístico que los respalde.<sup>83,89,90</sup>

En ensayos clínicos mejor diseñados, con seguimiento de los pacientes a un mayor plazo, se observan resultados similares en cuanto a la incidencia de NPH tanto en los grupos tratados con corticoesteroides como en los controles. Algunos estudios limitados sugieren que dosis antiinflamatorias de corticoesteroides (prednisona 40-60 mg/día durante 3 semanas) son bien toleradas y pueden conferir cierto beneficio en reducir la duración de la neuralgia aguda y mejorar los parámetros de calidad de vida. Los pacientes tratados en estos estudios generalmente fueron sanos y libres de enfermedades concomitantes como diabetes mellitus, hipertensión y desórdenes psiquiátricos, los cuales pueden exacerbarse en presencia de corticoesteroides. A pesar de que la diseminación del herpes zoster se ha reportado como infrecuente, respresenta un riesgo potencial con el uso de corticoesteroides. Por lo pronto y hasta que no se repitan los estudios en diferentes poblaciones de pacientes, los corticoesteroides parecen tener un papel limitado en el manejo de la neuralgia aguda asociada a herpes zóster.<sup>50,91</sup>

### **Antivirales.**

Mucho se ha hablado de que el uso de los fármacos antivirales en las primeras 72 hrs. posteriores a la aparición de las lesiones de herpes zoster reduce la aparición de NPH. Los estudios realizados son variados.<sup>92</sup>

Mondelli y col. Estudiaron el efecto del tratamiento con aciclovir en la neuropatía axonal sensitiva, la paresia motora segmentaria y la NPH. Se realizó un examen electrodiagnóstico de nervios y músculos de los dermatomas afectados, incluyendo estudios de conducción nerviosa motora, reflejos osteocutáneos y electromiografía (EMG). Los resultados mostraron reducción en el número de casos en donde había evidencia electrofisiológica de daño axonal en las fibras aferentes de los nervios correspondientes a la ruta que siguen los dermatomas afectados. Por lo que se concluyó que el tratamiento con aciclovir por vía oral reduce la axonopatía periférica sensitiva debida a daño ganglionar y previene la posibilidad de daño a las astas anteriores y motoneuronas espinales. De esta forma reduce la incidencia de neuritis del segmento motor, pero no reduce la incidencia de NPH.<sup>93</sup>

De hecho, la mayor parte de las publicaciones corroboran el hecho de que el tratamiento oportuno con aciclovir a dosis de 800 mg vía oral 5 veces al día reduce de forma importante la duración de la NPH, pero no influye sobre su incidencia.<sup>77,94,95,96</sup>

En cuanto al famciclovir, el efecto es equivalente en cuanto al acortamiento del tiempo que el paciente sufre de NPH.<sup>97,98</sup>

### **Antidepresivos.**

Cuando se revisan los diversos estudios aleatorios realizados en el manejo de NPH establecida, los antidepresivos tricíclicos (ADT) aparecen como los que ofrecen mayor beneficio.<sup>99</sup>

Su utilidad para el control de síntomas dermatológicos asociados a enfermedades psicocutáneas es bien conocida.



Los antidepresivos tienen la capacidad de unirse a varios receptores del sistema nervioso central, los cuales incluyen los de histamina H1 y H2, los muscarínicos para la acetilcolina, noradrenérgicos  $\alpha$ -1,  $\alpha$ -2 y  $\beta$ , así como los de serotonina.

Su mecanismo de acción es incrementar las reservas de norepinefrina y/o serotonina por medio de 2 mecanismos:

1. Bloqueando la reutilización postsináptica.
2. Disminuyendo la regulación de los autorreceptores presinápticos.

Se ha sugerido que los ADT, por la propiedad de su estructura química interfieren de manera no específica con el mecanismo sináptico responsable del procesamiento de la información referente a la nocicepción en el hombre, de este modo pueden ser considerados como analgésicos en sentido restringido.<sup>43</sup>

En el estudio realizado por Bowsher, en el que se revisa a 191 pacientes con NPH a quienes se inició tratamiento después de transcurridos 3 meses ó más a partir del cuadro agudo de herpes zoster, encontrándose que la probabilidad de alivio del dolor se correlacionaba fuertemente con la brevedad del intervalo entre la aparición de las lesiones y el comienzo del tratamiento con antidepresivos adrenérgicamente activos. En este estudio se sugiere que el iniciar con dosis bajas de antidepresivo al momento del diagnóstico de herpes herpes zoster (ami o nortriptilina 10-25 mg por la noche) reduce la incidencia de NPH en un 50%. En la NPH establecida, el manejo es más agresivo, y se manejan dosis a rangos que van desde 10-25 mg a 50-75 mg por 2 a 3 semanas.<sup>100,101</sup>

En el trabajo realizado por Watson y col., se comparó el uso de amitriptilina y su metabolito noradrenérgico, la nortriptilina en 33 pacientes con NPH, encontrando que la segunda, provee de mayor efecto analgésico y menos efectos tanto antidepresivos como indeseables que la amitriptilina, a pesar de tener el mismo mecanismo de acción para producir analgesia y se menciona, por lo tanto, que es mejor tolerada por los pacientes.

102,103

### **Anticonvulsivos.**

Los medicamentos anticonvulsivos se han utilizado también en el tratamiento de la NPH. Uno de los más utilizados es la carbamazepina a dosis inicial de 100 mg 2 veces al día. La

mayor parte de los pacientes requiere dosis de 200 300 mg 3 o 4 veces al día y algunos pocos dosis de 1600 mg al día.<sup>104</sup> Sin embargo, estudios más recientes sugieren que el uso de gabapentina parece reducir el dolor de manera significativa a dosis mayores de 1800 mg/día.<sup>105</sup> Los pacientes en diferentes estudios han, mostrado un alivio del dolor dosis-dependiente. La ventaja de la gabapentina con respecto a otros anticonvulsivos es que no induce actividad en las enzimas hepáticas y los efectos colaterales como somnolencia y mareos se relacionan con la dosis (de 1800 a 3600 mg) y no son tan marcados como con la fenitoína o carbamazepina. Los efectos idiosincráticos como reacciones de hipersensibilidad, son raros.

El mecanismo de acción de la gabapentina es desconocido. A pesar de sintetizarse como un análogo GABA, no interactúa con los receptores GABA. Alternativamente, puede interactuar con receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), como un inhibidor. Debido a que la NPH puede ocasionarse mediante un mecanismo excitotóxico mediado por NMDA que ataca la médula espinal posterior, esta acción sobre NMDA provee un posible mecanismo de alivio. Por lo que la gabapentina debe considerarse como un tratamiento de elección para el dolor, especialmente cuando otras terapéuticas fallan o no son bien toleradas.

106,107

La Dra. Cabrera realizó un estudio doble ciego, comparativo de la combinación de amitriptilina, perfenazina y diazepam (Adepsique) contra placebo en pacientes con NPH instalada a dosis de 10 mg de amitriptilina, 3 mg de diazepam y 2 mg de perfenazina (1 tableta) por la noche durante 4 meses, haciendo la evaluación de los pacientes mensualmente. Se encontró superioridad de la combinación antes mencionada con respecto al placebo, siendo estadísticamente significativa. También cabe mencionar que el tratamiento fue más efectivo en los pacientes con NPH instalada que a los que se les administró durante el periodo agudo, sin encontrarse efectos colaterales.<sup>43</sup>

### **Bloqueos nerviosos.**

Los bloqueos de los nervios simpáticos se han utilizado tradicionalmente para pacientes con herpes zoster y NPH con 3 diferentes objetivos terapéuticos: alivio del dolor durante el herpes zoster agudo, alivio del dolor durante la NPH y prevención de ésta tratando a los pacientes con herpes zoster agudo. El papel de los bloqueos simpáticos en herpes zoster y

NPH es controvertido, debido a irregularidades metodológicas en los estudios publicados y el conocimiento limitado del papel del sistema nervioso simpático en la mediación del dolor.<sup>108</sup> Otros autores observan que el tratamiento invasivo con bloqueos de los nervios simpáticos, puede disminuir de forma significativa la necesidad del uso de opioides a largo plazo, así como de anticonvulsivos, antidepresivos o estabilizadores de membrana.<sup>109</sup>

Bahrgavay col. realizaron un estudio en el que se aplicaba un bloqueo mediante la inyección de lidocaína, bupivacaína y dexametasona de forma subcutánea a 3960 pacientes en total a los que se siguieron durante 6 periodos semanales, si aún existía dolor después de la primera inyección, en las visitas subsecuentes se les volvían a aplicar los fármacos. Se realizó seguimiento a estos pacientes por 19 años, encontrándose que el 96% obtuvo alivio completo del dolor. Este tratamiento se utilizó en los pacientes que no tuvieran contraindicaciones para la administración de los fármacos y que presentaron resistencia a otras modalidades terapéuticas.<sup>110</sup>

### **Opioides.**

A pesar que los analgésico opioides se utilizan en el manejo del dolor neuropático, la evidencia de su eficacia aún no está establecida. La neuralgia postherpética es un ejemplo común de un síndrome de dolor neuropático y es frecuentemente utilizada como modelo para la evaluación de la eficacia de los analgésicos.

En el estudio de Watson y Babul se administró oxycodona por vía oral a pacientes con NPH a dosis de 10 mg cada 12 hrs., durante 4 semanas con incremento semanal hasta un máximo de 60 mg al día. Se reclutaron 50 pacientes y 38 completaron el estudio, encontrándose alivio del dolor, paroxismos y alodinia. Los efectos colaterales encontrados más frecuentemente fueron constipación, náusea y sedación. Sin embargo, no se mencionan los motivos por los que los demás pacientes abandonaron el estudio y si éstos se relacionan con los efectos colaterales del tratamiento con opioides como alucinaciones, aunque los autores refieren que los reportes sobre este tipo de trastornos son anecdóticos en cuanto a la oxycodona.<sup>111</sup>

Pensando en la disminución de los efectos colaterales de los opioides, se ha intentado la administración por diferentes vías, entre ellas la epidural. En un estudio realizado a 11 pacientes con NPH establecida, rebelde a tratamiento con antidepresivos, se observó en 2 pacientes alivio del dolor mayor al 50% tras la aplicación de 0.5 mg de morfina. La duración del alivio fue entre 36 y 72 hrs. Las dosis repetidas fueron ineficaces en uno de los pacientes e intolerables en el otro. Los otros 6 pacientes que recibieron morfina desarrollaron efectos relacionados con los opioides sin alivio del dolor. Curiosamente los pacientes que recibieron placebo obtuvieron un alivio más prolongado, por lo que se llegó a la conclusión de que se tienen mayores efectos colaterales que alivio del dolor con la morfina en los pacientes con NPH. <sup>112</sup>

Sin embargo, al administrar la morfina con ketamina y bupivacaína conjuntamente, Wong y col. obtuvieron resultados satisfactorios con la administración de dosis subanalgésicas de ketamina (10mg), morfina (1 mg) y 6 ml de puvacaína al 0.1% a través de la ruta torácica epidural, con pocos efectos colaterales, actuando sobre el receptor NMDA. Cabe aclarar que éste es un reporte de caso, por lo que sería conveniente un estudio aleatorio y comparativo con una muestra significativa. <sup>113</sup>

En lo que coinciden todos los autores es que esta opción terapéutica se aplica cuando la NPH ha sido rebelde a las otras alternativas de tratamiento antes mencionadas.

### **Otros tratamientos.**

**Tratamiento quirúrgico.** Procedimientos neuroquirúrgicos como la cirugía de la zona de entrada de las astas posteriores, la gangliectomía y la estimulación de la médula espinal son métodos ofrecidos a los pacientes con NPH intratable. La pobre eficacia y alta morbilidad han limitado el uso de estos procedimientos. <sup>114</sup>

**Lidocaína intravenosa.** Se realizó un estudio comparando lidocaína a dosis de 1 mg/kg y 5 mg/kg durante 2 hrs y placebo (solución salina) en el dolor y alodinia de la NPH. Se estudiaron 24 pacientes en un estudio aleatorio doble ciego, observándose reducción en el dolor y alodinia con la infusión de menor dosis de lidocaína. Sin embargo, a mayor dosis

podía producir niveles plasmáticos en el rango tóxico, sin incremento significativo de la respuesta.<sup>115</sup>

**Tratamientos alternativos.** Se han descrito algunos métodos como la acupuntura, hipnosis y otros tratamientos alternativos, los cuales muestran resultados variables comentando que en combinación con la terapéutica convencional ofrecen alivio al dolor.  
78,116

En conclusión, la NPH es un síndrome doloroso neuropático, cuyo tratamiento es difícil en ocasiones. En las revisiones de la literatura hechas, así como en múltiples metaanálisis se coincide que la monoterapia es ineficaz en los casos que desarrollan NPH. Se menciona que el diagnóstico temprano de herpes zoster, el inicio de antiviral en las primeras 72 hrs. del inicio del cuadro agudo, así como la administración de antidepresivos, anticonvulsivos y tratamiento tópico, suelen dar un alivio importante al dolor. Los procedimientos invasivos deben limitarse a los casos rebeldes. Se requiere un manejo multidisciplinario. Un equipo integrado por el médico familiar, especialista en dolor, neurólogo, geriatra, psiquiatra y fisioterapeuta puede proveer los mejores resultados aunados con la calidez en la atención al paciente.<sup>103,109,117,118,119,120,121</sup>

**Protocolo de estudio**

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál es la eficacia al administrar corticoesteroides en ciclos cortos o antiinflamatorio no esteroideo en etapas tempranas de herpes zóster en la prevención de neuralgia postherpética ?

**OBJETIVOS**

Objetivo general.

Comparar el beneficio terapéutico con prednisona e ibuprofeno en la evolución de la neuralgia postherpética, en los pacientes mayores de 40 años, con cuadro de herpes zóster de menos de 30 días de evolución, sin lesiones activas, captados en el Centro Dermatológico Pascua , del 1 de marzo de 2000 hasta el 31 de agosto del mismo año.

**Objetivos específicos.**

1. Determinar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes en estudio
2. Determinar la topografía más frecuente.
3. Observar la evolución de la neuralgia en los pacientes captados en visitas posteriores, tanto con la prednisona como con el ibuprofeno.
4. Cuantificar el grado de incapacidad que produce a los pacientes el dolor en herpes zóster mediante una escala funcional y su evolución posterior a la administración de los medicamentos.
5. Evaluar la disminución la neuralgia herpética en ambos tratamientos

**Protocolo de estudio**

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál es la eficacia al administrar corticoesteroides en ciclos cortos o antiinflamatorio no esteroideo en etapas tempranas de herpes zóster en la prevención de neuralgia postherpética ?

**OBJETIVOS**

Objetivo general.

Comparar el beneficio terapéutico con prednisona e ibuprofeno en la evolución de la neuralgia postherpética, en los pacientes mayores de 40 años, con cuadro de herpes zóster de menos de 30 días de evolución, sin lesiones activas, captados en el Centro Dermatológico Pascua , del 1 de marzo de 2000 hasta el 31 de agosto del mismo año.

**Objetivos específicos.**

1. Determinar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes en estudio
2. Determinar la topografía más frecuente.
3. Observar la evolución de la neuralgia en los pacientes captados en visitas posteriores, tanto con la prednisona como con el ibuprofeno.
4. Cuantificar el grado de incapacidad que produce a los pacientes el dolor en herpes zóster mediante una escala funcional y su evolución posterior a la administración de los medicamentos.
5. Evaluar la disminución la neuralgia herpética en ambos tratamientos

## **HIPÓTESIS.**

Ha: El uso de corticoesteroides por ciclos cortos en etapas tempranas de la neuralgia herpética, disminuye el riesgo de padecer neuralgia postherpética de manera más efectiva que el antiinflamatorio no esteroideo.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

### ***Tipo de estudio***

Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal, experimental, comparativo.

### ***Criterios de Inclusión.***

- Pacientes con diagnóstico de herpes zoster
- Pacientes con diagnóstico de neuralgia herpética
- Menos de de 30 días de evolución
- Sin lesiones activas.
- Sin tratamiento antiviral adecuado.
- Inmunocompetentes.
- Mayores de 40 años

### ***Criterios de exclusión.***

- Con enfermedades asociadas que impliquen inmunocompromiso.
- Con tratamientos inmunosupresores
- Pacientes embarazadas.



## **HIPÓTESIS.**

Ha: El uso de corticoesteroides por ciclos cortos en etapas tempranas de la neuralgia herpética, disminuye el riesgo de padecer neuralgia postherpética de manera más efectiva que el antiinflamatorio no esteroideo.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

### ***Tipo de estudio***

Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal, experimental, comparativo.

### ***Criterios de Inclusión.***

- Pacientes con diagnóstico de herpes zoster
- Pacientes con diagnóstico de neuralgia herpética
- Menos de de 30 días de evolución
- Sin lesiones activas.
- Sin tratamiento antiviral adecuado.
- Inmunocompetentes.
- Mayores de 40 años

### ***Criterios de exclusión.***

- Con enfermedades asociadas que impliquen inmunocompromiso.
- Con tratamientos inmunosupresores
- Pacientes embarazadas.

### *Criterios de eliminación*

*Pacientes que no acudan a sus citas subsecuentes*

### ***Población***

Pacientes con neuralgia herpética mayores de 40 años de menos de 30 días de evolución, sin lesiones activas, sin importar el sexo.

### ***Grupo de estudio***

El estudio se llevó a cabo con 26 pacientes de la consulta de primera vez del Centro Dermatológico Pascua, que presentaron neuralgia herpética de menos de 30 días de evolución y que rebasaron el período de lesiones activas.

### ***Selección de la muestra***

Se dividió a los pacientes en estudio en dos grupos y se les administró de manera alterna ibuprofeno y prednisona, conforme acudían a la consulta por primera vez, hasta completar la muestra.

### ***Método de trabajo***

Informado el paciente de su enfermedad así como de los beneficios y riesgos propios del tratamiento (Anexo1) y firmada a la carta de consentimiento (Anexo2) se procedió al llenado de una forma en la que se anotaron los datos del paciente (Edad, sexo,

enfermedades asociadas), así como la descripción de la topografía de las lesiones, el tiempo de evolución, el o los tratamientos previos. A continuación se le preguntaba que tan intenso era el dolor que manifestaba de acuerdo a una escala de 1 a 10, donde 1 representa un dolor mínimo y 10 un dolor intenso, así como, una escala funcional en la que se evaluó el grado de incapacidad (que va desde el dolor únicamente cuando se piensa en él hasta el dolor francamente incapacitante). Según el criterio de selección previamente establecido al primer grupo recibió prednisona a dosis de 0.5 mg/kg/día durante 1 semana, con reducción de la dosis gradualmente durante 2 o 3 semanas según el peso del paciente. Al segundo grupo se le administró ibuprofeno a dosis de 1200 mg/día durante 4 semanas. A todos los pacientes se les dio un seguimiento de siete citas distribuidas de la siguiente manera. Las primeras 4 citas fueron semanales para verificar la evolución del dolor y control de dosis, las 3 siguientes fueron mensuales con el fin de registrar el grado de incapacidad e intensidad del dolor.

HOJA DE CONSENTIMIENTO

ESTUDIO DEL TRATAMIENTO CON PREDNISONA VS. IBUPROFENO COMO PROFILACTICO DE LA NEURALGIA POSTHERPETICA.

Yo, \_\_\_\_\_ entiendo que soy voluntario para un estudio clínico con medicamento por vía oral, el cual se encuentra aprobado para su venta en el mercado mexicano para diversas enfermedades, entre ellas el dolor asociado a herpes zóster. El propósito de mi participación en este estudio es obtener información sobre la seguridad y eficacia de este medicamento en el tratamiento del dolor asociado a herpes zóster y evaluar su efecto sobre una complicación frecuente en pacientes mayores de 40 años de edad llamada neuralgia postherpética.

- He sido informado que el herpes zóster es una enfermedad que puede complicarse con una neuralgia la cual consiste en dolor de larga duración y que puede ser permanente.
- Entiendo que no existen medicamentos que hayan demostrado prevenir dicha complicación.
- Este estudio se llevará a cabo en el Centro Dermatológico Pascua
- El tratamiento será administrado en tabletas de acuerdo a mi peso por 1 semana, con reducción gradual en las 2 semanas siguientes.
- Durante mi participación en el estudio se me realizará una historia clínica y examen físico completo y me citará después de mi primera visita 1 vez a la semana por 3 semanas y posteriormente cada mes por 4 meses.
- Sólo utilizaré el tratamiento prescrito por mi médico en las dosis indicadas.
- Entiendo que si el medicamento es efectivo, me puedo beneficiar directamente de dicho tratamiento. También entiendo que un posible beneficio derivado será también a la humanidad.
- Cualquier información nueva que está disponible sobre el medicamento que pueda alterar mi deseo de participar en el estudio clínico, me será dada inmediatamente.
- Entiendo que los expedientes médicos usados para documentar mi tratamiento serán confidenciales.
- Entiendo que puedo hacer cualquier pregunta a mis médicos.
- Entiendo que mi participación en el estudio clínico es voluntaria y que mi rechazo a participar no involucrará una pérdida de los beneficios a los cuales tengo derecho.

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE \_\_\_\_\_

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO TRATANTE \_\_\_\_\_

TESTIGO \_\_\_\_\_

FECHA \_\_\_\_\_

### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

#### NEURALGIA POSTHERPETICA TRATAMIENTO CON PREDNISONA VS. IBUPROFENO

Nombre: \_\_\_\_\_ No. progresivo \_\_\_\_\_  
No. de expediente \_\_\_\_\_ Fecha de inclusión \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_  
Sexo \_\_\_\_\_  
Ocupación \_\_\_\_\_ Teléfono \_\_\_\_\_  
Lugar de origen \_\_\_\_\_  
Domicilio \_\_\_\_\_  
Topografía : Cabeza Cuello Tórax Lumbar Extr. Sup. Extr. Inf.  
Morfología: Ampollas serosas Ampollas Hemáticas Costras Necrosis  
Inicio de las lesiones (días): \_\_\_\_\_ Fecha de desaparición de las lesiones \_\_\_\_\_  
Inicio del dolor en días 1. Antes \_\_\_\_\_ 2 Simultáneo con las lesiones \_\_\_\_\_ 3. Después \_\_\_\_\_  
Tratamientos empleados: Aciclovir 1. Optimo 2. No óptimo Rivabirina 3. Optimo 4. No óptimo  
Valaciclovir 5. Optimo 6. No óptimo 7. Isoprosine 8. Tromantadina 9. IDU  
1. Otros \_\_\_\_\_  
Intensidad del dolor  
0 \_\_\_\_\_ 5 \_\_\_\_\_ 10 \_\_\_\_\_  
Sin dolor Moderado Dolor máximo

#### Escala Funcional.

1. Dolor cuando piensa en él.
2. Dolor apenas perceptible o se olvida con la actividad.
3. Ocasionalmente evidente y le permite realizar sus actividades
4. Realiza actividades cotidianas pero le impide concentrarse
5. El dolor le impide realizar sus actividades habituales.
6. Dolor incapacitante que le impide levantarse.

Analgésicos 0. No toma 1. Una vez al día 2. Cada 12 hrs. 3. Cada 8 hrs. 4. Cada 6 hrs.

	Fecha	Escala 0-10	Escala 1-6	Dosis	Suma
1ª. Cita					
1ª. Semana					
2ª. Semana					
3ª. Semana					
Mes 1					
Mes 2					
Mes 3					

## **HOJA DE INFORMACION**

### *¿Qué causa el herpes zóster?*

El herpes zóster es una infección del tejido nervioso causada por el virus de la varicela. Se debe a la activación del virus de la varicela que ha permanecido en su organismo desde que padeció la varicela, quizá muchos años atrás. La activación del virus se limita a una raíz nerviosa. Esto responde al patrón de aparición de las lesiones, el cual siempre termina en la línea media del cuerpo. El nervio afectado explica la comezón, ardor o dolor comunes en el herpes zóster. Algunos pacientes experimentan cierto malestar antes de que aparezcan las vesículas.

Las lesiones por herpes zóster comienzan como una placa roja dolorosa, siguiéndose con la aparición de vesículas. Estas pueden permanecer pequeñas o alargarse. Sanan dos a cuatro semanas y pueden en ocasiones dejar algunas cicatrices.

Muchos pacientes creen que el "nerviosismo" causa herpes zóster. Esto no es cierto; el herpes zóster es una infección viral de un nervio y no tiene nada que ver con "los nervios".

### *Contagio.*

No se ponga en cuarentena por sí solo. Sin embargo, hasta que las lesiones hayan sanado debe mantenerse apartado de aquellas personas que no hayan padecido varicela. Los niños pequeños o los lactantes pueden adquirir la varicela debido al contacto con personas que padecen herpes zóster. Aquellas personas cuya resistencia a la infección es deficiente por enfermedades o por la administración de algunos medicamentos, pueden también adquirir el herpes zóster. El contacto con adultos sanos al parecer es seguro.

### ***Variables***

Variables independientes: Prednisona, Ibuprofeno

Variables dependientes

Intensidad del dolor según una escala funcional de 1 a 10

Grado de incapacidad según una escala funcional del 1 a 6

### ***Variables concursantes***

- Edad: en años
- Sexo: masculino y femenino
- Tiempo de evolución. En días
- Topografía: Afección en ramas cefálica, cervical, torácica, lumbar o sacra.

### ***Análisis estadístico.***

Para la evaluación de las variables clínicas, se determinaron medidas de tendencia central. La eficacia entre ambos tratamientos se calculó a partir de la prueba exacta de Fischer, que es de tipo no paramétrica y muestras pequeñas.

### ***Actividades realizadas***

La captación de pacientes, tabulación, clasificación y organización de los datos clínicos y epidemiológicos, análisis de datos y presentación de resultados, se llevo acabo del primero de marzo a 30 de noviembre del 2000

***Aspectos éticos.***

Los pacientes tenían la opción de abandonar el protocolo de estudio previo conocimiento de los riesgos y ser atendidos en cualquier momento en su consultorio y horario correspondiente

***Recursos materiales***

Los medicamentos empleados (prednisona e ibuprofeno) fueron adquiridos por el paciente.

***Recursos humanos***

- Personal médico de la consulta externa del Centro Dermatológico Pascua.



## **Resultados**

Se estudiaron 26 pacientes provenientes de consulta externa del Centro Dermatológico Pascua, con diagnóstico de neuralgia herpética, mayores de 40 años, ambos sexos, con menos de 30 días posteriores a la aparición de las lesiones, sin tratamiento antiviral de forma adecuada. Para formar dos grupos de 13 pacientes respectivamente con características clínicas-epidemiológicas similares que no modifiquen los resultados al comparar la eficacia del tratamiento de Prednisona e Ibuprofeno en relación a disminución o desaparición del dolor.

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes tratados Prednisona

Sexo	Edad	Topografía	Inicio días	Forma de inicio
Femenino	80	Torácica	15	Dolor
Masculino	70	Lumbar	20	Dolor y lesiones
Femenino	68	Lumbar	15	Dolor
Masculino	67	Cervical	15	Dolor y lesiones
Femenino	67	Cervical	25	Dolor
Masculino	63	Torácica	25	Dolor
Masculino	63	Torácica	30	Dolor
Femenino	62	Lumbar	15	Dolor
Femenino	58	Cervical.	21	Dolor y lesiones
Masculino	57	Torácica.	12	Dolor
Femenino	57	Torácica	25	Dolor
Masculino	50	Torácica	15	Dolor
Femenino	46	Torácica.	28	Dolor

Fuente: Consulta externa de Centro Dermatológico Pascua

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

Tabla 2. Características clínicas de los pacientes tratados con Ibuprofeno

Sexo	Edad	Topografía	Inicio en días	Forma de inicio
Femenino	76	Lumbar	12	Dolor
Femenino	72	Cervical	15	Dolor y lesiones
Masculino	70	Sacra	21	Dolor y lesiones
Masculino	66	Lumbar	9	Dolor
Masculino	65	Torácica	30	Dolor y lesiones
Femenino	62	Cervical	15	Dolor
Femeninos	60	Torácica	23	Dolor
Femeninos	59	Trigémico mand.	14	Dolor
Femenino	56	Cervical	10	Dolor
Masculinos	56	Torácica	15	Dolor
Femenino	55	Torácica	15	Dolor
Femenino	47	Torácica	15	Dolor
Masculino	43	Torácica	20	Dolor

Fuente: Consulta externa de Centro Dermatológico Pascua

TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN

**Características clínicas epidemiológicas de los grupos en estudio**

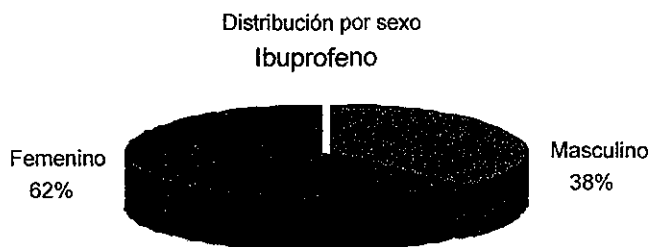
Sexo

Existe un ligero predominio del sexo femenino con el 58% en relación al sexo masculino que es del 42%, lo cual no resulta relevante para los fines del estudio.

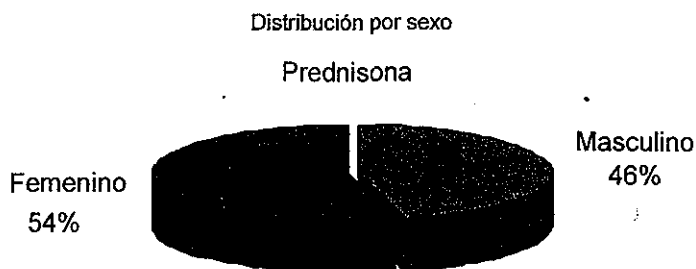
Tabla 3 Distribución por sexo

Sexo	Ibuprofeno		Prednisona		Total
	Masculino	Femenino	Masculino	Femenino	
No de pacientes	5	8	6	7	26
%	19%	31%	23%	27%	

Fuente: Consulta externa de Centro Dermatológico Pascua



Fuente: Consulta externa del C.D.P.



Fuente: Consulta externa del C.D.P.

Gráfica 1

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

### Edad

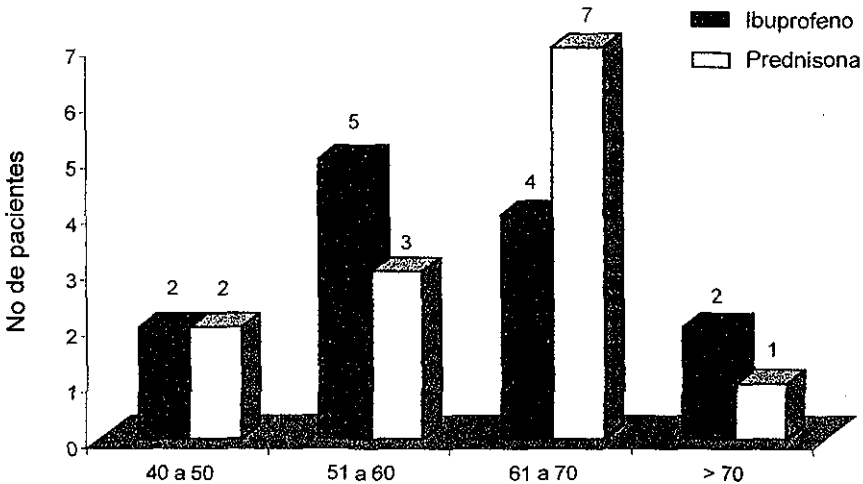
El rango de edad de los pacientes en estudio fue 43 a 80 años con un promedio de 62, 12 casos (46.2%) tenían menos de 60 años y 14 (53.8%) más de 60, en relación a los grupos el rango de variación fue 43-76 con un promedio de 60 años en los pacientes tratados con Ibuprofeno y de 46-80 con un promedio de 62 en el grupo de prednisona.

Tabla 4 Distribución por grupos de edad

Edad	40 a 50	51 a 60	61 a 70	> 70	Total
Ibuprofeno	2	5	4	2	13
Prednisona	2	3	7	1	13
Total	4	8	11	3	26
%	15.4%	30.8%	42.3%	11.5%	

Fuente: Consulta externa de Centro Dermatológico Pascua

**Distribución por grupos de edad**



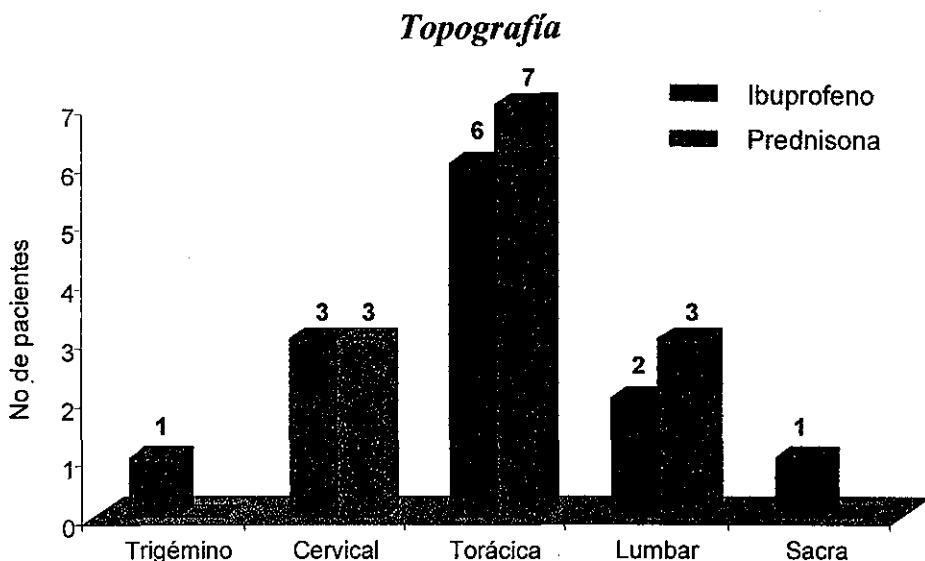
Fuente: Consulta externa del C.D.P.

Gráfica 2

**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

### **Topografía**

Se observó en ambos grupos el predominio de la afección en la rama torácica, con 7 casos en el grupo de prednisona y 6 en el de ibuprofeno seguida de la cervical, con 3 casos por grupo; posteriormente la rama lumbar y en el grupo tratado con ibuprofeno se tuvo un caso de afección sacra y otro con afectación de la rama mendibular del trigémino.



Fuente: Consulta externa del C.D.P.

Gráfica 3

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Morfología.**

No se encontraron lesiones necróticas en los pacientes estudiados

**Tiempo de evolución**

El tiempo de evolución se midió en los días previos al inicio del tratamiento

Tabla 5 Tiempo de evolución en días

Tiempo de inicio	Ibuprofeno	Prednisona	Total	%
10 y menos	6	0	6	23.1%
11 a 15	3	6	9	34.6%
16 a 20	1	1	2	7.7%
21 a 25	2	4	6	23.1%
26 a 30	1	2	3	11.5
	13	13	26	100%

Fuente: Consulta externa de Centro Dermatológico Pascua

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

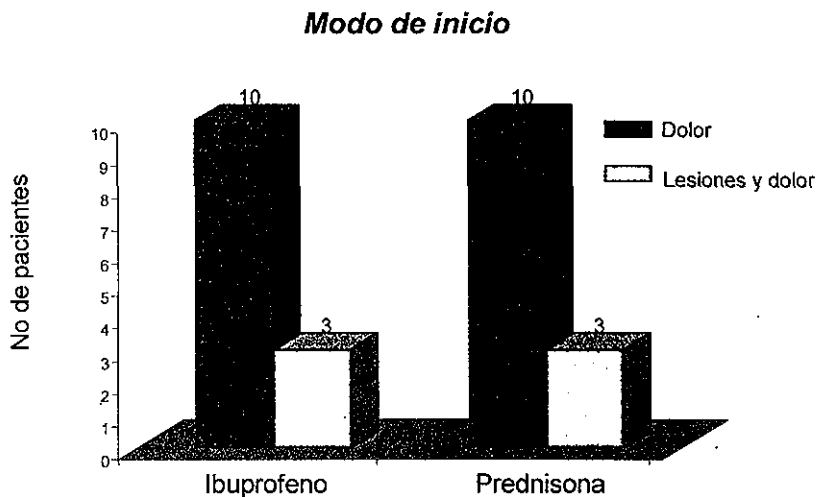
### Forma de inicio

Ambos grupos fueron homogéneos con la aparición inicial de dolor en el 76.9% de los casos y el inicio simultáneo dolor-lesiones en el 23.1%

Tabla 6. Forma de inicio de las lesiones

Modo de inicio	Ibuprofeno	Prednisona	Total	%
Dolor	10	10	20	76.9%
Lesiones y dolor	3	3	6	23.1%

Fuente: Consulta externa de Centro Dermatológico Pascua



Fuente: Consulta externa del C.D.P.

Gráfica 4

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## Evaluación de los tratamientos

La evaluación de la intensidad del dolor se llevó a cabo a partir de que se inició el tratamiento y a los 90 días mediante la escala funcional del 1 al 10. En el caso del grado de incapacidad, se realizó a través de la escala funcional del 1 al 6, anotando la cifra referida al principio y la obtenida a los 90 días. Las diferencias observadas se representaron mediante un porcentaje. En ambos grupos se observó concordancia entre el porcentaje de mejoría y el grado de incapacidad del dolor.

Tabla 7. Evaluación de ibuprofeno

Características clínicas				Intensidad del dolor			Grado de incapacidad			
Sexo	Edad	Topografía	Evol.	Inicio	Inicio	Final	mejoría%	Inicio	Final	% mejoría
F	56	Cervical	10	Dolor	10	0	100.0%	4	0	100
F	62	Cervical	15	Dolor	7	0	100.0%	4	0	100
F	47	Torácica	15	Dolor	10	0	100.0%	4	0	100
F	72	Cervical	15	Dolor y lesiones	4	0	100.0%	4	0	100
F	76	Lumbar	12	Dolor	6	0	100.0%	4	0	100
M	70	Lumbar	21	Dolor y lesiones	8	1	87.5%	4	1	75%
M	43	Torácica	20	Dolor	7	1	85.7%	4	1	75%
F	55	Torácica	15	Dolor	10	4	60.0%	4	2	50%
M	66	Lumbar	9	Dolor	10	5	50.0%	4	2	50%
M	65	Torácica	30	Dolor y lesiones	10	2	80.0%	3	2	25%
M	56	Torácica	15	Dolor	10		FT	4	FT	FT
F	60	Torácica	23	Dolor	10		FT	4	FT	FT
F	59	Trigémico	12	Dolor	10		FT	4	FT	FT

FT: Fracaso terapéutico

Fuente: Consulta externa CDP

En el grupo de pacientes tratados con ibuprofeno, notamos 6 casos en los que se refiere una intensidad de 10, dos pacientes con 7 y uno respectivamente en 8, 6 y 4. El porcentaje de mejoría fue de 5 casos al 100%, 4 de mejoría entre un 60 a 90%, uno con respuesta en un 50% y uno sin respuesta al tratamiento. En cuanto a grado de incapacidad, 11 pacientes refirieron que realizaban sus actividades cotidianas, sin embargo el dolor no les permitía concentrarse (4) y uno manifestó que el dolor era ocasionalmente evidente y 7 le permitía realizar sus actividades. Encontramos en 5 pacientes curación, en

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



2 casos sólo existía dolor cuando se pensaba en él, en 3 el dolor fue apenas perceptible y se olvidaba con la actividad y en uno no hubo mejoría . Este último paciente acudió a las citas mientras estuvo con el medicamento y posteriormente dejó de asistir, ya que la intensidad y grado de incapacidad no variaron, sin embargo, nos pareció importante incluirlo dado que se trata de un fracaso terapéutico.

Tabla 8 Evaluación de prednisona

Características clínicas				Intensidad del dolor			Grado de incapacidad			
Sexo	Edad	Topografía	Evol.	Inicio	Inicio	Final 3 m	Mejoría %	Inicio	Final	Mejoría%
M	70	Lumbar	20	Dolor y lesiones	6	0	100.0%	3	0	100
M	67	Cervical	15	Dolor y lesiones	9	0	100.0%	5	0	100
F	46	Torácica	28	Dolor	7	0	100.0%	3	0	100
F	62	Lumbar	15	Dolor	9	0	100.0%	4	0	100
F	68	Lumbar	15	Dolor	10	1	90.0%	5	1	80%
F	80	Torácica	15	Dolor	10	4	60.0%	4	1	60%
F	58	Cervical.	21	Dolor y lesiones	8	1	87.5%	3	1	40%
M	63	Torácica	25	Dolor	3	1	66.7%	2	1	20%
M	57	Torácica	12	Dolor	8	3	62.5%	3	2	20%
M	50	Torácica	15	Dolor	6		FT	4	FT	FT
F	67	Cervical	25	Dolor	9		FT	4	FT	FT
M	63	Torácica	30	Dolor	8		FT	2	FT	FT
F	57	Torácica	25	Dolor	9		FT	4	FT	FT

FT: Fracaso terapéutico

Fuente: Consulta externa CDP

En el grupo de pacientes tratados con prednisona, los pacientes mostraron un rango de intensidad del dolor más disperso, el cual osciló entre 10 y 3. En este sentido observamos 100% de mejoría en 4 pacientes y de 60 a 90% en los otros 5. En cuanto al grado de incapacidad hubo curación en 4 pacientes, dolor cuando se piensa en él en 4 y dolor ocasionalmente evidente que se olvida con la actividad en uno.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Comparativo de los tratamientos

Tabla 9 Eficacia de los tratamientos

Tratamiento	Sin neuralgia	Con neuralgia
Ibuprofeno	5	8
Prednisona	4	9

Fuente: Consulta externa de Centro Dermatológico Pascua

Observamos en los pacientes tratados con ibuprofeno curación en 5 casos, una respuesta buena al tratamiento en 4, regular en 1 y sin respuesta en un caso. En el grupo de pacientes tratados con prednisona, 4 curaron y 5 tuvieron buena respuesta.

## Evaluación estadística

### Elección de la prueba

Como los grupos son pequeños y la evaluación clínica de la neuralgia postherpética es cualitativa en escala nominal, se utilizó la prueba exacta de Fisher para contrastar las hipótesis establecidas. Calculando un índice a partir de las frecuencias observadas en los tratamientos, con un intervalo de confianza de 95% y un nivel de significancia igual o menor de 0.5% de probabilidad.

Tabla 10. Razón de momios

Tratamiento	Sin neuralgia	Con neuralgia	Total
Ibuprofeno	5 ( a )	8( b )	13 (a+b)
Prednisona	4( c )	9( d )	13(c+d)
Total	9(a+c)	17(b+d)	26 (GT)

Riesgo relativo

$$RR = ad/cb = 5 \cdot 9 / 4 \cdot 8 = 1.4$$

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Fórmula exacta de Fisher.

$$P = \frac{(a+b)! \times (c+d)! \times (a+c)! \times (b+d)!}{a! \times b! \times c! \times d! \times GT!}$$

Aplicación de la prueba

$$P = \frac{13! \times 13! \times 9! \times 17!}{26! \times 5! \times 8! \times 4! \times 9!} = 0.29$$

Decisión

Como el valor de probabilidad calculado es mayor que el nivel de significancia (0.05). Por lo tanto se rechaza la hipótesis de trabajo ( $H_a$ )

Interpretación

El uso de ambos tratamientos por ciclos cortos en etapas tempranas de la neuralgia herpética, no es significativo en la disminución de neuralgia postherpética

## **Conclusiones**

1. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a la mejoría del dolor entre ibuprofeno y prednisona.
2. No hay diferencia entre la frecuencia de neuralgia postherpética en la evolución natural del herpes zoster y de neuralgia postherpética en aquellos pacientes que recibieron antiinflamatorio no esteroideo y corticoesteroide.
3. No observamos efectos colaterales en ninguna de las 2 modalidades terapéuticas
4. Es necesario continuar el estudio con el fin de obtener una muestra más grande para validar mejor los resultados.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Molina C.: Herpes zoster. Correlación clínico-serológica. Tesis de postgrado en Dermatología, Leprología y Micología. Centro Dermatológico Pascua; 1989.
2. Oxman M., Alan R.: Varicella and herpes zoster en Fitzpatrick. *Dermatology in General Medicine*, 1993 pp 2543-72.
3. Brown D., et al: Pathological features of herpes zoster. A note on "geniculate herpes". *Arch Neurol Psychiatr* 1994;51:216-31.
4. Ostrone JM, Incharpe G.: Varicella zoster virus infections. Biology, natural history, treatment and prevention. *Ann Intern Med* 1988;108:221-37.
5. Simal E, García R, Porta N, et al: Herpes zoster ótico y parálisis facial: Síndrome de Ramsay Hunt. *Actas Dermosifiliogr* 1994;85:420-4
6. Ortiz Y, Giner M.: Herpes zoster. Tratamiento con emetina. *Dermat Rev Mex* 1977;203-27.
7. Esmann. Prednisolone does not prevent postherpetic neuralgia. *Lancet* 1987;126:124.
8. Weller T. Varicella and herpes zoster. Changing concepts of the natural history, control and importance of a not-so-being virus. *N Engl J Med* 1983;309:1362-8.
9. Baba K, Yabuchi H, Takahashi M, et al.: Increase incidence of herpes zoster in normal children infected during the infancy: community-based follow-up study. *J Pediatr* 1986;108:372-7.
10. Alonzo L.: Virus. Generalidades. Apuntes del curso para Dermatólogos postgraduados 2000.
11. Romero Cabello. Microbiología y Parasitología Humana. Bases etiológicas de las enfermedades infecciosas. 1ª. edición. Ed. Médica Panamericana. Pp107-119.
12. Abbas AK, Litchman AH, Pober JS. Inmunología celular y molecular. 3ª. Edición Ed. Interamericana/McGraw-Hill. Madrid 1999 pp 731-3
13. Miller MJ.: *Clin Infect Dis* 1999;29:731-3.
14. Pringle CR.: *Arch Virol* 1999;144:421-9.

15. White DO, Ferrer FJ.: Medical Virology 4<sup>th</sup> Edition. Academic Press. USA1994 pp 318-23;330-4.
16. Garan J. Infecciones por los virus herpes simple y varicela zoster en: Farreras, Rozman Medicina Interna. 13ª. Edición. Ediciones Doyma, S.A. y Mosby-Doyma Libros, S.A. AVT Consultores (Producto multimedia), 1996. (CD)
17. Harbin AM, Moffat JF, Redman R.: Varicella zoster virus: aspects of Pathogenesis and host response to natural infection and varicella vaccine Adv Virus Res 1996;46:263-309.
18. Mahalingam R, Wellesh M, Wolf W, et al.: Latent varicella zoster viral DNA in human trigeminal and thoracic ganglia. N Engl J Med 1990;323:627-31.
19. Cohen JI: Infection of cells with varicella zoster virus down-regulates surface expression of class I major hystocompatibility complex antigens J Infect Dis 1998;177:1390-3.
20. Arenas R Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento. 2ª. Edición McGraw-Hill/Interamericana. México, 1996 pp558-9.
21. Cedillo RM: Enfermedades eruptivas I en: Games J, Palacios J.: Introducción a la Pediatría. 5ª. Edición Ed. Méndez Editores. México, 1994 pp 401-4.
22. Sawyer MH, Chamberlin CJ, Wu YN, et al.: Detection of varicella zoster virus DNA in air samples from hospital rooms. J Infect Dis 1994;169:91-4.
23. Hight AS, Kurtz J.: Viral Infections en Rook Textbook of Dermatology. Blackwell Scientific Publication. Attica Cybernetics, 1992 (CD)
24. Cohen JI, Brunell PA, Strauss SE.: Recent advances in varicella zoster virus infection. Ann Intern Med 1999;130:922-32.
25. Whitley R. Infecciones por virus de la varicela zoster en Harrison Principios de Medicina Interna 13ª. Edición. McGraw-Hill/Interamericana. México, 1994 pp 915-17.
26. Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, et al.: Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy. Prospective study of 1739 cases. Lancet 1994;343:1548-51.
27. Patuszack AI, Levy M, Schick B, et al.: Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy N Engl J Med 1994;330:901-5.
28. Brunell PA, Kotchar GS Jr.: Zoster in infancy: failure to maintain virus latency following intrauterine infection. J Pediatr 1981;98:71-3.

29. García FJ, Paricio J, López-Pestaña MA, et al.: Herpes zoster en lactante y varicela materna durante la gestación. *Actas Dermosifiliogr* 1995;86:115-8.
30. Fonseca E.: Vacuna contra varicela y herpes zoster. *Piel* 1992;7:1-3.
31. Yoen G.: Herpes zoster in three healthy children immunized with varicella vaccine (Oka/Biken); the causative virus differed from vaccine strain on PCR analysis of the IV variable region (R5) and of a PstI-site region. *Br J Dermatol* 1997;137:255-8.
32. Wallace MR, Chanderline C.: Reliability of a history of previous varicella infection in adults *JAMA* 1997;278:1520-2.
33. Arenas R.: Op Cit pp 545-6
34. Kost RG, Strauss SE.: Drug Therapy: Postherpetic neuralgia: Pathogenesis, treatment and prevention *N Engl J Med* 1996;335:32-42.
35. de las Heras Soto C.: Casos para el diagnóstico. Erupción vesiculosa generalizada. *Piel* 1991;6:299-300.
36. Habif. *Clinical Dermatology*. Mosby Year Book Inc. Times Mirror Company. USA, 1996. (CD)
37. Unger S, Lynfield Y, Alatapi U, et al.: An atypical presentation of a common disease. *Arch Dermatol* 1998;134:1279-80.
38. Engels EA, Rosenberg PS, Biggar RJ.: Zoster incidence in human immunodeficiency virus infected hemophiliacs and homosexual men 1984-97. *J Infect Dis* 1999;180:1784-9.
39. Alonzo L, Medina M, Navarrete G, et al.: Síndrome de Ramsay Hunt. Comunicación de cuatro casos. *Med Cutan IberLat Am* 1999;27:131-4.
40. Gilden DH, Kleinschmidt-De Masters BK, La Guardia JJ, et al.: Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *N Engl J Med* 2000;342:635-45.
41. Gilden DH, Dueland AN, Cohrs R, et al.: Preherpetic neuralgia. *Neurology* 1991;41:1215-8.
42. Zirn JR, Tompkins SD, Huie Ch, et al.: Rapid detection and distinction of cutaneous herpesvirus infections by direct immunofluorescence. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:724-8.

43. Cabrera E.: Efecto de la combinación amitriptilina, perfenazina y diazepam comparado con placebo sobre la evolución de la neuralgia postherpética. Tesis de postgrado en Dermatología, Centro Dermatológico Pascua, 1999.
44. Ramos JM, Belinchón I.: Antivíricos en Dermatología: Estado actual y nuevas perspectivas (I) *Piel* 1996;11:443-8.
45. Snoeck R, Andrei G, De Clercq E.: Current pharmacological approaches to the therapy of varicella zoster virus infections. *Drugs* 1999;57:187-206.
46. Ramos JM, Belinchón I.: Antivíricos en Dermatología: Estado actual y nuevas perspectivas(II). *Piel* 1996;11:494-9.
47. Rossi S, Whitfield M, Berger.: The treatment of acyclovir-resistant herpes zoster with trifluorothymidine andinterferon- $\alpha$ . *Arch Dermatol* 1995;131:24-6.
48. Withley RJ, Gnann W Jr.: Therapeutic approaches to the management of herpes zoster en: Mills et al.: *Antiviral Chemotherapy 5*. Kluwer Academic/Plenum Publishers. New York, 1999 pp159-65.
49. Weller TH.: Varicella and herpes zoster. A perspective and overview. *J Infect Dis* 1992;166 (suppl 1):S1-6.
50. Brusco JE, Jaimovich CB, Bacchiocchi MF.: Herpes zoster. Estudio de 96 pacientes. Neuralgia postherpética y esteroides. *Arch Arg Dermat* 1993;43:174-83.
51. Hope-Simpson RE.: The nature of herpes zoster: A long term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med* 1965;58:9-20.
52. Withley RJ, Weiss HL, Soony SJ et al.: Herpes zoster. Risk categories for persistent pain. *J Infect Dis* 1999;179:9-15.
53. Watson CPN. Postherpetic neuralgia. *Neurol Clin* 1989;7:231-48.
54. Numikko T.: Clinic characteristic and physiopathologic mechanisms of postherpetic neuralgia. *Neurology* 1995;45:S54-S55.
55. Montero A, Vidal F.: Neuralgia postherpética. *Piel* 1990;5:365-7.
56. Schmader K. Postherpetic neuralgia in immunocompetent elderly people. *Vaccine* 1998;16:1768-70.
57. Muller SA, Winkelmann RK.: Cutaneous nerve changes in zoster. *J Invest Dermatol* 1969;52:71-7.



58. Stucker M, Hugler P, von Kobyletzki et al.: Intracutaneous histamine can detect damage of cutaneous afferent fibres in postherpetic neuralgia. *Dermatology* 1997;195:311-6.
59. Fieldes HL, Rowbotham M, Baron R.: Postherpetic neuralgia. Irritable nociceptors and deafferentation. *Neurobiol Dis* 1998;45:S58-S60.
60. Rowbotham MC, Yosipovitch G, Connolly MK, et al.: Cutaneous innervation density in the allodinic form of postherpetic neuralgia. *Neurobiol Dis* 1996;3:205-14.
61. Watson CPN. The treatment of postherpetic neuralgia. *Neurology* 1995;45:S58-S60.
62. Mondelli RM, Romano C, Della Porta P, et al.: Electrophysiological findings in peripheral fibres of subjects with and without postherpetic neuralgia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;101:185-91.
63. Bennet GJ.: Hypothesis of pathogenesis of herpes zoster-associated pain. *Ann Neurol* 1994;35: S38-S40.
64. Whitley RJ, Shukla S, Crooks RJ.: Identification of risk factors associated with persistent pain following herpes zoster. *J Infect Dis* 1998;178 (Suppl 1):S71-5.
65. Meister W, Neiss A, Gross G, et al.: A prognosis score for postherpetic neuralgia in ambulatory patients. *Infection* 1998;26:359-63.
66. Watson C, Watt V, Chipman M, et al.: The prognosis with postherpetic neuralgia. *Pain* 1991;46:195-9.
67. Ladhani S, Williams HC.: The management of established postherpetic neuralgia: a comparison of the quality and content of traditional vs. systematic reviews. *Br J Dermatol* 1998;139:66-72.
68. Litman SJ, Vitkun SA, Poppers PJ.: The use of EMLA cream in the treatment of postherpetic neuralgia. *J Clin Anaesth* 1996;8:54-7.
69. Attal N, Bresseur L, Chauvin M, et al.: Effects of single and repeated applications of an eutetic mixture of local anaesthetics (EMLA) cream on spontaneous and evoked pain in postherpetic neuralgia. *Pain* 1999;81:203-9.
70. Argoff CE.: New analgesics for neuropathic pain: the lidocaine patch. *Clin J Pain* 2000;16 (suppl 2):S62-6.

71. Rains C, Bryston HM.: Topical capsaicin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in postherpetic neuralgia, diabetic neuropathy and osteoarthritis. *Drugs Aging* 1995;7:317-28.
72. Peikert A, Hentrich M, Ochs G.: Topical 0.025% capsaicin in chronic postherpetic neuralgia: efficacy, predictors of response and long term course. *J Neurol* 1991;231:452-6.
73. Yaksich I, Tan LC, Previn V.: Low-energy LASER therapy for treatment of postherpetic neuralgia. *Ann Acad Med Singapore* 1993;22 (suppl 3): S441-2.
74. Fields HL, Martin JB.: Dolor. Fisiopatología y manejo en: Harrison. Principios de Medicina Interna. Vol. I 13ª. Edición. Ed. McGraw-Hill/Interamericana. México, 1994 pp 57-63.
75. Nathan PW, Wall PD.: Treatment of of postherpetic neuralgia by prolonged electric stimulation *BMJ* 1974;3:645-7.
76. Rowbotham MC.: Treatment of postherpetic neuralgia. *Semin Dermatol* 1992;11:218-25.
77. Carmichael JK.: Treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Am Fam Physician* 1991;44:203-10.
78. Lewitn GT, Field J, Machin D.: Acupuncture compared with placebo in postherpetic pain. *Pain* 1983;17:361-8.
79. De Benedittis G, Besana F, Lorenzetti A.: A new topical treatment for acute herpetic neuralgia and postherpetic neuralgia: the aspirin/diethyl ether mixture: an open-label study plus a double-blind controlled clinical trial. *Pain* 1992;48:383-90.
80. Tajti J, Szok D, Vecsei L.: Topical acetylsalicylic acid versus lidocaine for postherpetic neuralgia: results of a double-blind comparative clinical trial. *Neurobiology* 1999;7:103-8.
81. Gangarosa L, Osawa A, Ohkido M, et al.: Iontophoresis for enhancing penetration of dermatologic and antiviral drugs. *J Dermatol* 1995;22:865-75.
82. Dowd NP, Day F, Timon D, et al.: Iontophoretic vincristine in the treatment of postherpetic neuralgia: a double-blind, randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:175-80.

83. Benoldi D, Mirizzi S, Zucchi A, et al.: Prevention of postherpetic neuralgia. Evaluation of treatment with oral prednisone, oral acyclovir and radiotherapy. *Int J Dermatol* 1991;30:288-90.
84. Insel PA.: Analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios y fármacos antiagregantes  
Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9a. Edición Ed. McGraw-Hill/Interamericana. México 1996 pp 661-86.
85. Drugdex index evaluations. Ibuprofen. [info@mail.jcrc.edu.mx](mailto:info@mail.jcrc.edu.mx)
86. Max MB, Schafer SC, Culnane M, et al.: Association of pain relief with drug side effects in postherpetic neuralgia: a single-dose study with clonidine, codeine, ibuprofen and placebo. *Clin Pharmacol Ther* 1988;43:363-71.
87. Schimmer BP, Parker KL.: Hormona supradrenocorticotrópica, esteroides suprarrenocorticales y sus análogos sintéticos; inhibidores de la síntesis y los efectos de las hormonas suprarrenocorticales en Goodman y Gilman *Op Cit* pp 1551-76.
88. Drugdex . Drugs evaluations. Prednisone [info@mail.jcrc.edu.mx](mailto:info@mail.jcrc.edu.mx)
89. Licka BAS.: Postherpetic neuralgia and systemic corticosteroid therapy. Efficacy and safety. *Int J Dermatol* 1990;29:523-7.
90. Sauer GC.: Herpes zoster: treatment of postherpetic neuralgia with cortisone, corticotropin and placebo. *Arch Dermatol* 1955;77:488-9.
91. Ernst ME, Santee JA, Klepser TB.: Oral corticosteroids for pain associated with herpes zoster. *Ann Pharmacother* 1998;32:1099-103.
92. Jackson JL, Gibbons R, Meyer G, et al.: The effect of treating herpes zoster with oral acyclovir in preventing postherpetic neuralgia. *Arch Intern Med* 1997;157:909-12.
93. Mondelli M, Romano C, Passero S, et al.: Effects of acyclovir on sensory axonal neuropathy, segmental motor paresis and postherpetic neuralgia in herpes zoster patients. *Eur Neurol* 1996;36:288-92.
94. Alper BS, Lewis PR.: Does treatment of acute herpes zoster prevent or shorten postherpetic neuralgia? *J Fam Prac* 2000;49:255-64.
95. Stankus SJ, Dlugopolski M, Packer D.: Management of herpes zoster (shingles) and postherpetic neuralgia *Am Fam Physician* 2000;61:2437-44;2447-8.

96. Estrada-Parra S, Nagaya A, Serrano E, et al.: Comparative study of transfer factor and acyclovir in the treatment of herpes zoster. *Int J Immunopharmacol* 1998;20:521-35.
97. Dworkin RH, Boon RJ, Griffin DR et al.: Postherpetic neuralgia: Impact of famciclovir, age, rash, severity and acute pain in zoster patients. *J Infect Dis* 1998;178(Suppl 1):S76-S80.
98. Gershon AA.: Epidemiology and management of postherpetic neuralgia. *Semin Dermatol* 1996;15(suppl 1):S8-S13.
99. Volmink J , Lancaster T, Gray S, et al.: Treatments for postherpetic neuralgia. A systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract* 1996;13:84-91.
100. Bowsher D.: Postherpetic neuralgia and its treatment: a retrospective survey of 191 patients. *J Pain Symptom Manage* 1996; 12:290-9.
101. Bowsher D.: The management of postherpetic neuralgia. *Postgrad Med J* 1997;73:623-9.
102. Watson CPN, Vernich L, Chipman M, et al.: Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial:*Neurology* 1998;51:1166-71.
103. Kanazi GE, Johnson RW, Dworkin RH.: Treatment of postherpetic neuralgia: an update. *Drugs* 2000;59:113-26.
104. Leppard B, Ashton R.: Herpes zoster. *Tratamiento en Dermatología* 1994:83-4.
105. Filadora VA 2nd, Sist TC, Lema MJ.: Acute herpetic neuralgia and postherpetic neuralgia in the head and neck: response to gabapentin in five cases. *Reg Anesth Pain Med* 1999;24:170-4.
106. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, et al.: Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1837-42.
107. \*Segal AZ, Rordorf G.: Gabapentin as a novel treatment of postherpetic neuralgia. *Neurology* 1996;46:
108. Wu CL, Marsh A Dworkin RH.: The role of sympathetic nerve blocks in herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Pain* 2000;87:121-9.
109. Ackerman WE 3<sup>rd</sup>, Ahmad M.: Multidisciplinary approach for the management of postherpetic neuralgia in elderly patients. *J Ark Med Soc* 1999;95:528-31.
110. Bhargava R, Bhargava S, Haldia N, et al.: Jaipur block in postherpetic neuralgia *Int J Dermatol* 1998;37:465-8.

111. \*Watson CPN, Babuk N.: Efficacy of oxycodone in neuropathic pain. A randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998;50:
112. Walt Jw, Wiles JR, Bowsher DR.: Epidural morphine for postherpetic neuralgia. *Anaesthesia* 1996;51:647-51
113. Wong CS, Shen TT, Liaw WJ, et al.: Epidural coadministration of ketamine, morphine and bupivacaine attenuates postherpetic neuralgia. A case report. *Acta Anesthesiol Sin* 1996;34:151-5.
114. Papagallo M, Campbell JN.: Chronic opioid therapy as alternative treatment for postherpetic neuralgia. *Am Neurol* 1994;35 suppl:S54-6.
115. Baranowski AP, De Courcey J Borello E.: A trial of intravenous lidocaine on the pain and allodynia of postherpetic neuralgia. *J Pain Symptom Manage* 1999;17:429-33.
116. Hui F, Chung A, Chiu M, et al.: Integrative approach to the treatment of postherpetic neuralgia: a case series. *Altern Med Rev* 1999;4:429-35.
117. Johnson RW.: Herpes zoster and postherpetic neuralgia. Optimal treatment. *Drugs Aging* 1997;10:80-94.
118. Menke JJ, Heins JR.: Treatment of postherpetic neuralgia. *J Am Pharm Assoc* 1999;39:217-21.
119. Bonezzi C, Demartini L. Treatment options in postherpetic neuralgia. *Acta Neurol Scand* 1999; 173 suppl:S25-S35.
120. Watson CP.: Postherpetic neuralgia. The importance of preventing this intractable endstage disorder. *J Infect Dis* 1998 (Suppl 1): S91-4.
121. Dworkin Rh, Perkins FM, Nagasako EM Prospects for the prevention of postherpetic neuralgia in herpes zoster. *Clin J Pain* 2000;16 (Suppl 2): S90-100.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN