
Experiencia clínica con el uso de Valaciclovir en pacientes con Herpes Zoster y Herpes simple

Clinical Experience with Valaciclovir in Patients with Herpes Zoster and Herpes Simplex

Dra. Lilia María Barahona, Dra. Ofelia de Sierra**, Dr. Efraín Bu'*

RESUMEN. Valaciclovir, un nuevo agente antiviral oral, es el ester L-valil del aciclovir, que tiene una biodisponibilidad significativamente mayor que el aciclovir, produciendo niveles plasmáticos comparables a los logrados con la dosificación intravenosa del aciclovir.

El propósito de este estudio fue evaluar la respuesta clínica usando valaciclovir para el tratamiento de Herpes Zoster (H.Z.) y Herpes Simple (H.S.). La población estudiada fue de 57 pacientes; 32 casos con H.Z. y 25 casos con H.S., cada grupo fue evaluado al inicio, durante y al final del tratamiento. Se obtuvo una respuesta favorable acelerando significativamente la resolución de la erupción en comparación con la evolución natural de la enfermedad. Se observó una buena tolerancia a la droga. De los resultados de este estudio la terapia con valaciclovir puede considerarse un tratamiento efectivo para el Herpes Zoster y Herpes Simple.

Palabras Clave: Valaciclovir, Herpes zoster, Herpes Simple.

SUMMARY. Valacyclovir, a new oral antiviral agent, is an L-valine ester of acyclovir. It has bioavailability significantly greater than acyclovir, producing plasma concentrations similar to those achieved by administering acyclovir intravenously. The purpose of this study was to evaluate the clinical response using valacyclovir for the treatment of Herpes Zoster (H.Z.) and Herpes Simplex (H.S.). A group of 57 patients were studied; 32 cases of H.Z. and 25 cases of H. S., each group was evaluated at the beginning, during and at the end of the treatment. The results achieved were favorable. The treatment accelerated significantly the resolution of the eruption in comparison to the natural evolution of the infection; and a good tolerance of the drug was observed.

From the results of this study, the therapy with Valaciclovir may be considered an effective treatment for Herpes Zoster and Herpes Simplex.

Residente 11 Año Postgrado de Dermatología
Jefe del Servicio de Dermatología, Hospital Escuela
Jefe del Departamento de Medicina Interna Hospital Escuela

Key Words: Valaciclovir, Herpes Zoster, Herpes Simplex.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por virus herpes son una de las infecciones virales más comunes en el hombre. Se ha calculado que entre 60 y 95% de la población mundial total ha sido infectada con uno o más virus pertenecientes a la familia de Herpes Virus. En individuos inmunocompetentes, las infecciones por Herpes Virus pueden, ocasionalmente, dejar secuelas tanto psicológicas como físicas^(1,2).

El Herpes Zoster es una enfermedad autolimitada producida por el Virus Varicela-Zoster, caracterizada por aparición súbita de una afección cutánea neural que sigue un trayecto nervioso, a menudo intercostal. Se manifiesta por hiperestesia y dolor con aparición subsecuente de vesículas en grupos sobre una base eritematosa que sigue un trayecto neural; desaparecen espontáneamente en 15 días y deja en adultos y ancianos una neuritis postherpética⁽³⁾.

La mayoría de los pacientes menores de treinta años no experimentan dolor. A los cuarenta años el riesgo de neuralgia postherpética aumenta a treinta y tres por ciento, y a los setenta años el riesgo aumenta a setenta y cuatro por ciento.⁽⁴⁾

El Herpes Simple afecta piel y mucosa como ser la cavidad oral y los genitales. Sus lesiones son vesículas que asientan sobre una base eritematosa y desaparecen espontáneamente en 10 días, sin dejar inmunidad por lo que pueden ser recidivantes.^[3,4,5]

El empleo de compuestos antivirales en la quimioterapia y quimioprofilaxis de las enfermedades virales, es una adquisición relativamente reciente. El aciclovir fue la primera droga antiviral desarrollada para uso sistémico. Es altamente específica para las células infectadas por el Herpes Virus. Sin embargo los Herpes Virus varían en cuanto a su sensibilidad al aciclovir. Esto significa que son necesarias dosis orales altas o su administración endovenosa para el manejo de las infecciones causadas por Herpes Virus menos sensibles como el virus de la Varicela-Zoster.^(6,7)

El valaciclovir (Valtrex), es un nuevo agente antiviral. Es el ester L-valil del aciclovir y en la actualidad está siendo desarrollado como una terapia oral para las infecciones por Herpes Virus. La biodisponibilidad

oral del valaciclovir es significativamente mayor que el aciclovir. Es mayormente absorbido, rápida y extensamente convertido en aciclovir en el cuerpo, produciendo niveles plasmáticos comparables a los logrados con la dosificación intravenosa del aciclovir y mucho más alta que los alcanzados con altas dosis orales de aciclovir.^(8,9,10)

El valaciclovir está indicado para el tratamiento de Herpes Zoster y Herpes Simple en adultos inmunocompetentes, con especial indicación en pacientes con Herpes Genital recurrente.⁽¹¹⁾

La dosis recomendada de Valaciclovir es de 1 gramo 3 veces al día por 7 días con o sin alimentos para la infección por Herpes Zoster. La terapia debe ser iniciada al más temprano síntoma o signo de infección por Herpes Zoster. Valaciclovir es más efectivo cuando se indica a las 48 horas del inicio de las lesiones vesiculares. No hay datos disponibles sobre la eficacia del uso de Valaciclovir cuando se inició la terapia después de 72 horas del inicio de la erupción.⁽⁸⁾

En infecciones por Herpes Simple, la dosis recomendada de Valaciclovir es de 500 mg dos veces al día por 5 días con o sin alimentos. La droga debe ser administrada al primer síntoma o signo; no se conoce la eficacia de la droga si se administra a las 24 horas o más después del inicio de los síntomas o signos.⁽⁸⁾

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, experimental en los pacientes que acudieron a la Consulta Externa del Servicio de Dermatología del Hospital Escuela en un período comprendido entre los meses de junio a septiembre de 1997. Algunos pacientes cursaban con infección por Herpes Zoster y otros con infección por Herpes Simple.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

1. Pacientes inmunocompetentes de ambos sexos que presentaban erupción cutánea causada por Herpes Zoster y Herpes Simple.

se excluyeron los siguientes pacientes:

1. Mujeres embarazadas y lactantes.
2. Pacientes con desórdenes hepáticos, renales, de médula ósea y cardíaca.
3. Pacientes conocidos por presentar una enfermedad inmunosupresora, o que usaran medicamentos inmunosupresores.
4. Historia de hipersensibilidad al aciclovir.
5. Pacientes que toman probenecid y cimetidina.

Con en el propósito de investigar inmunosupresión se realizó serología por VIH. con técnica de ELISA a los pacientes que cursaban con infección por Herpes Zoster.

El Valaciclovir fue administrado de acuerdo al régimen descrito por el reporte original en el tratamiento de infecciones por Herpes Zoster: para adultos de 1 gramo oral tres veces al día por 7 días y en niño 500 mg oral tres veces al día por 7 días. Los pacientes con Herpes Simple recibieron dosis de 500 mg oral 2 veces al día por 5 días.

Todos los pacientes fueron controlados al 5° día para detectar la respuesta al tratamiento y sus efectos adversos durante y después de la terapia.

El método de seguimiento consistió en la evaluación de los sintonías y signos.

La resolución fue definida como la ausencia de los síntomas y signos al momento de la evaluación y mejoría como la disminución de la intensidad de los mismos.

RESULTADOS:

Se estudiaron un total de 57 pacientes de los cuales 32 cursaban con Herpes Zoster y 25 con Herpes Simple.

Herpes Zoster:

Entre los 32 pacientes con Herpes Zoster 18 (56%) correspondían al sexo femenino y 14 (44%) al sexo masculino.

Se distribuyó la población por edades encontrándose que la mayoría de los pacientes estaba comprendida entre los 31 a 40 años (25%).

Al momento de incorporarse al estudio el 4 casos (12%) tenía un día de evolución, 5 casos (16%) tenían 2 días de evolución, 14 casos (44%) tenían 3 días de evolución, 5 casos (16%) con 4 días de evolución, 2 casos (6%) con 5 días de evolución, 1 caso (3%) con 6 días de evolución y 1 caso (3%) con 7 días de evolución.

Los dermatomas afectados fueron: cervical 12%, torácico 82%, lumbar 3% y oftálmica 3%.

La tabla N° 1 presenta los síntomas del Herpes Zoster encontrados al inicio del estudio y su evolución al 5° día de tratamiento, de los cuales 27 pacientes que presentaron cefalea todos presentaron resolución al 5° día; de 30 pacientes que presentaron prurito, 20 presentaron resolución al 5° día y 10 presentaron una mejoría al 5° día. 32 pacientes presentaron neuralgia sólo 7 presentaron resolución y 25 una mejoría al 5° día. 25 pacientes presentaron linfadenopatía sólo 5 resolvieron y 20 mejoraron al 5° día. 28 pacientes presentaron malestar general, 24 presentaron resolución al 5° día y sólo 4 una mejoría. 32 pacientes presentaron hiperestesia cutánea, 24 resolvieron al 5° día y sólo 8 presentaron una mejoría. 32 pacientes presentaron erupción, 24 resolvieron al 5° día y sólo 8 una mejoría, 16 pacientes presentaron fiebre y todos presentaron resolución del síntoma al 5° día.

Tabla No. 1

| SÍNTOMAS Y SIGNOS | AL INICIO | RESOLUCIÓN AL 5° DÍA | MEJORÍA AL 5° DÍA |
|----------------------|-----------|----------------------|-------------------|
| Cefalea | 27 | 27 | |
| Prurito | 30 | 20 | 10 |
| Neuralgia | 32 | 7 | 25 |
| Linfadenopatía | 25 | 5 | 20 |
| Malestar General | 28 | 24 | 4 |
| Hiperestesia Cutánea | 32 | 24 | 8 |
| Erupción | 32 | 24 | 8 |
| Fiebre | 16 | 16 | |

Entre los efectos secundarios durante el estudio solamente se presentó dolor abdominal en un paciente (3%) y mareo en un paciente (3%).

A todos los pacientes estudiados se les realizó serología para investigar infección por VIH. encontrándose 4 casos positivos que corresponden a un 12.5% de la población estudiada.

Herpes Simple:

Se estudió una población total de 25 pacientes con Herpes Simple de los cuales 21 (84%) correspondían al sexo femenino y 4 (16%) del sexo masculino.

La mayoría de los casos (22) correspondían a edades entre los 20 a 40 años (88%), no encontrándose casos en personas mayores de 40 años y solamente 3 casos en menores de 20 años (12%).

Los lugares de presentación del Herpes Simple fueron: oral 19 casos (76%), glúteo 3 casos (12%), genital 2 casos (8%) y braquial 1 caso (4%).

Herpes Simple Oral:

Entre los factores desencadenantes se encontró que el más frecuente fue la actividad física extenuante 4 casos (21%), tensión emocional 6 casos (32%) y exposición solar prolongada 4 casos (21%). No se encontró que los cuadros febriles ni la menstruación fueran factores desencadenantes.

De los 19 pacientes estudiados, 15 presentaban el primer episodio (79%) y 4 eran recidivantes (21%). De los pacientes recidivantes 2 fueron previamente tratados con aciclovir.

Al momento de incorporarse al estudio 6 pacientes (32%) tenían menos de un día de evolución, 10 casos (53%) con dos días, y tres casos con 3 días de evolución (15%).

La tabla N° 2 muestra la evolución de los síntomas y signos al inicio y al 5° día del tratamiento de los cuales se puede observar que el 100% de los pacientes resolvieron su sintomatología al 5° día de iniciado el tratamiento.

Tabla No. 2

| SÍNTOMAS Y SIGNOS | AL INICIO | RESOLUCIÓN AL 5º DÍA |
|----------------------|-----------|----------------------|
| Cefalea | 1 | 1 |
| Prurito | 12 | 12 |
| Sensación de ardor | 16 | 16 |
| Hiperestesia cutánea | 4 | 4 |
| Erupción | 19 | 19 |
| Linfadenopatía | 0 | 0 |
| Malestar general | 0 | 0 |
| Fiebre | 0 | 0 |

Ninguno de los pacientes con Herpes Simple presentó efectos secundarios al medicamento.

DISCUSIÓN:

La investigación de agentes antivirales nos ha llevado al descubrimiento de drogas antiherpes específicas con pocos efectos secundarios.

Valaciclovir es una prodroga del aciclovir. El incremento de su biodisponibilidad mejora la eficacia clínica y permite regímenes de dosis orales menos frecuentes y menor dosificación.

La literatura mundial reporta que la evolución natural del Herpes Zoster cesa en 15 días.⁽⁴⁾ En nuestro estudio, el Valaciclovir a dosis de 1000 mg tid por 7 días en adultos y 500 mg. tid por 7 días en niños logró el cese de la aparición de nuevas lesiones y una franca involución de la erupción a los 5 días post-tratamiento, observando una importante ventaja.

No hay datos disponibles en la literatura mundial sobre la eficacia de la droga administrada después de los 3 días del inicio de la erupción. Este estudio reveló que la droga resultó ser eficaz en los pacientes con más de 3 días.

La neuralgia, un síntoma muy incapacitante para los pacientes con Herpes Zoster presentó en este estudio una mejoría notable.

La reactivación de Herpes Zoster ocurre en el 10-20% de los enfermos con infección por VIH. Este síndrome

me de reactivación del virus de la Varicela Zoster indica una disminución moderada de la función inmunitaria y suele ser la primera indicación de inmunodeficiencia.⁽⁶⁾ Dado lo anteriormente expuesto se realizó una serología por V.I.H. a todos los pacientes con Herpes Zoster encontrándose 12.5% V.I.H. positivos.

La literatura mundial reporta que la evolución natural de Herpes Simple cesa en 15 días. Administrando Valaciclovir al Herpes Simple oral a dosis de 500 mg. bid por 5 días se observó una resolución del cuadro en 5 días.

Igualmente, la literatura no tiene disponible datos sobre su eficacia cuando se administra después de un día del inicio de la erupción.⁽⁸⁾ Sin embargo, nuestro estudio mostró igual eficacia cuando fue administrada al primero, segundo y tercer día de iniciada la erupción.

Concordando con la literatura, en ambos grupos estudiados se observó una buena tolerancia a la droga

CONCLUSIONES

1. La alta biodisponibilidad del Valaciclovir a permitido un tratamiento rápido y efectivo de la enfermedad aguda en Herpes Zoster y Herpes Simple.
2. La mejor biodisponibilidad del Valaciclovir permitió regímenes de dosificación más simples lo que facilita el cumplimiento del tratamiento.
3. El tratamiento con Valaciclovir en pacientes con Herpes Zoster y Herpes Simple mejoro síntomas acelero la cicatrización de vesículas y clínicamente acorto el período de evolución de la enfermedad aun en aquellos pacientes a los que se les inició tratamiento después del período recomendado.

4. La infección por Herpes Zoster es predictiva de seropositividad por V.I.H.
5. La población estudiada demostró una excelente tolerancia al Valaciclovir.
6. De los resultados de este estudio la terapia con Valaciclovir es un tratamiento efectivo para el Herpes Zoster y el Herpes Simple.

REFERENCIAS

1. Monografía del producto Valtrex (valaciclovir) Laboratorio Glaxo Wellcome.
2. Woolley P.D., Kinghoen G.R. The Psychological Aspects of Genital Herpes, Stress Med., 1986;2:193-195.
3. Arenas Roberto. Dermatología, Atlas, Diagnóstico y Tratamiento, McGraw-Hill, 1987, pag. 589-195
4. Habif Thomas. Clinical Dermatology. Third Edition. 1996, Mosby. pag. 351-359.
5. Pereira Frederick A., M.D. Journal of the American Academy of Dermatology, October, 1996, 3S<4>, pag.503-520.
6. Isselbacher K.J., Braunwald E., Wilson J.D., et al. Harrison principios de Medicina Interna 13a Edición, Interamericana McGraw Hill, 1994, volumen 1, pag. 902-918.
7. Busso Mariano, Berman B. Antivirals in Dermatology. J. Am. Acad. Dermatol, 1995; 32:1031-40.
8. Drug Evaluation Monographs, Topic: Valacyclovir, Proinf o Valtre (R), 1996. Pag.l.
9. Acosta E.P., Fletcher Ch V. Valacyclovir, Ann. Pharmacother., 1997, Feb.31 (21): 185.91.
10. Beutner K.R. Valacyclovir: A Review of its Antiviral Activity, Pharmacokinetic, Properties, and Clinical Efficacy. Antiviral Res. 1995;28(4)281-90.

*Déme una mano dispuesta en
vez de una lengua dispuesta*

Giuseppe Garibaldi