

Valaciclovir en el tratamiento de la primoinfección por el virus del herpes genital: estudio comparativo

Ángel García, Silvia García^a, Juan Antonio Sánchez, Ignacio García y Juan Luis Lanchares

Departamento de Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina. ^aFacultad de Farmacia. Salamanca.

FUNDAMENTOS. Conocer la eficacia terapéutica del tratamiento en el herpes genital de dos fármacos: aciclovir y valaciclovir.

MÉTODOS. Se incluyeron en el estudio 142 pacientes con diagnóstico de primoinfección clínica por herpes genital. Se distribuyeron en dos grupos iguales de 71 pacientes cada uno. La distribución en ambos grupos fue aleatoria para recibir una de las siguientes pautas de tratamiento: aciclovir 200 mg por vía oral cada 5 horas durante 7 días, o valaciclovir 500 mg por vía oral cada 12 horas durante 7 días, valorándose la respuesta objetiva y subjetiva al tratamiento.

RESULTADOS. El síntoma predominante fue el dolor (45% y 46,4%), seguido del ardor o sensación de quemazón. La lesión más frecuente en ambos grupos fueron las vesículas (39,4% y 46,4%). En el análisis de la respuesta al tratamiento, tanto en relación con los síntomas como en las lesiones, se pudo apreciar que no existen diferencias significativas en las pacientes tratadas en ambos grupos ($p=0,3$). Los efectos adversos comunicados por las pacientes tratadas fueron escasos y similares en los dos grupos.

CONCLUSIONES. Ambos fármacos son adecuados para el tratamiento del herpes genital. La ventaja observada con el valaciclovir es la comodidad de dosificación y la eficacia de cumplimentar el tratamiento.

Palabras clave: aciclovir, valaciclovir, herpes genital.

Valacyclovir in the treatment of primoinfection due to genital herpesvirus: comparative study

BASES. To know the therapeutic efficiency in the genital herpes of two drugs: acyclovir and valaciclovir.

METHODS. There were included in the study 142 patients with diagnostic of clinic first episode by genital herpes in two equal groups of 71 patients each one. The distribution in both groups was random to receive one of the following treatment standards: acyclovir 200 mg by verbal each 5 hours, during 7 days; valaciclovir: 500 mg by verbal each 12 hours during 7 days being valued objective and subjective response to the treatment.

RESULTS. The prevailing symptom was the pain (45% and 46.4%), followed by the warmth or burning sensation. The most frequent injury in both groups were the bladdres (39.4% and 46.4%). The analysis response to the treatment in relationship to the symptoms as well as in the injuries it could be appreciated that there are not significant differences in the patients treated in both groups ($p=0,3$). The adverse effect communicated by the discussed patients were scarce and similar in both groups.

CONCLUSIONS. Both drugs are suitable for the treatment of the genital herpes. The advantage observed with the valaciclovir is the dosing comfort and the facility of complimenting the treatment.

Key words: Acyclovir, valaciclovir, genital herpes.

Introducción

El herpes genital es una de las ocho enfermedades de transmisión sexual más frecuente, según referencia de algunos países¹. Aunque las cifras de prevalencia publicadas son muy variables, presenta en algunos casos una incidencia muy elevada².

Dada la gran difusión de la enfermedad, el herpes genital ha comenzado a ser una de las enfermedades más comunes de transmisión sexual, presentando un riesgo elevado en personas inmunodeprimidas y en el recién nacido (RN)³.

El herpes virus tipo 2 (HSV-2) es cinco veces más frecuente en las lesiones genitales de la primoinfección, mientras que el herpes virus tipo 1 (HSV-1) es el que suele causar las recurrencias⁴.

El herpes genital se manifiesta en forma de vesículas cutáneas y mucosas, acompañándose de unas marcadas

Correspondencia: Dr. A. García.
Departamento de Obstetricia y Ginecología.
Facultad de Medicina.
Avda. Alfonso X el Sabio s/n 2º piso.
37007 Salamanca.

Manuscrito recibido el 23-2-2000; aceptado el 25-10-2000.

Enferm Infect Microbiol Clin 2001; 19: 15-18

manifestaciones clínicas, que descubren a veces el dolor que se puede acompañar también de ardor. En un 30% de las ocasiones, se puede acompañar de hipertermia, cefalea, malestar general y llega a veces a presentar síntomas urinarios.

Las investigaciones sobre el herpes genital han tenido varias vertientes de estudio, entre las que se pueden resaltar los aspectos relacionados con el cáncer de vulva^{5,6}, con el diagnóstico⁷, con la clínica⁸ y con el tratamiento^{9,10} a pesar de las dificultades que presenta el desarrollo de un fármaco antivírico¹¹.

El correcto diagnóstico de las lesiones permite establecer la terapéutica adecuada, ya que las manifestaciones clínicas y los síntomas suelen ser tan marcados, que es necesario disponer de fármacos que acorten el tiempo de respuesta y hagan desaparecer las lesiones del herpes genital.

Nuestro objetivo es conocer la eficacia terapéutica del tratamiento del herpes genital femenino de dos fármacos: aciclovir y valaciclovir.

Pacientes y métodos

Se incluyeron en el presente estudio 142 mujeres, cuyas edades estaban comprendidas entre 18 y 36 años, con el diagnóstico de primoinfección clínica de herpes vulvar, considerando como tal, la presencia de manifestaciones clínicas como dolor, ardor o escocor y lesiones características del herpes genital: vesículas, ulceraciones y eritema.

Para ser incluidas en el estudio era necesario que no presentaran ninguna otra enfermedad, que por alguna circunstancia pudiera modificar la respuesta al tratamiento. Así mismo las pacientes deberían ser valoradas dentro de las primeras 24 horas en las que se iniciaron los síntomas o aparecieron las lesiones.

El tamaño de la muestra se estableció dependiendo de tres factores: la homogeneidad de la población, la cuantía de las diferencias que se pretendía poner de manifiesto entre los dos fármacos y los errores que se pudieran considerar aceptables.

Las pacientes fueron agrupadas de forma aleatoria y con la finalidad de evitar sesgos en la formación de los grupos. La asignación se realizó después de comprobar que cada paciente reunía los criterios de inclusión anteriormente citados y después de ser informada y habiendo dado su consentimiento, la propia paciente elegía una de las dos pautas de tratamiento, que se describe a continuación: aciclovir 200 mg por vía oral cada 5 horas, durante 7 días (4 veces al día), o valaciclovir 500 mg por vía oral cada 12 horas, durante 7 días (2 veces al día). En la respuesta al tratamiento se valoró: mejoría subjetiva con desaparición de los síntomas, y mejoría objetiva con desaparición o remisión de las lesiones.

Los síntomas fueron evaluados según las manifestaciones de la propia paciente y fueron recogidas en el protocolo.

La evolución de las lesiones fue seguida por exploración vulvoscópica con la que se observó la localización de las lesiones, morfología y cicatrización de las mismas. Los controles se realizaron a partir del primer día de la consulta (día cero) hasta el séptimo día.

El tiempo que se utilizó para la recogida de la muestra fue de 18 meses, debido a lo limitado de los criterios de selección.

Se rechazaron 6 pacientes que presentaron tratamiento entre cruzado y casualmente se distribuyeron 71 pacientes en cada grupo.

El análisis estadístico se realizó mediante el programa informático SPSS versión 7,5 aplicando la prueba de Fisher y estableciendo el nivel de significación en 0,05.

Resultados

En la tabla 1 se representa la frecuencia de los síntomas, siendo el dolor el más frecuente con 32 pacientes (45,1%) en el grupo del aciclovir y 33 (46,4%) en el del

TABLA 1. Distribución de las pacientes en función de los síntomas predominantes al inicio del tratamiento

	Aaciclovir	Valaciclovir
Dolor	32 (45,1%)	33 (46,4%)
Ardor	21 (29,5%)	23 (32,3%)
Escozor	18 (25,3%)	15 (25,1%)
Total	71	71

valaciclovir, seguido del ardor o sensación de quemazón en 21 mujeres (29,5%) en las tratadas con aciclovir y 23 (32,3%) en las tratadas con valaciclovir, y por último fue el escozor la manifestación clínica menos observada en ambos grupos.

En la tabla 2 se hace referencia a las lesiones observadas, apareciendo las vesículas en 28 pacientes del grupo del aciclovir (39,4%) y 33 en el del valaciclovir (46,4%). Las ulceraciones se manifestaron en 27 casos (38,1%) de las tratadas con aciclovir y 19 (26,8%) en las del grupo del valaciclovir.

En la figura 1 se expone la respuesta al tratamiento en relación con los síntomas, desapareciendo éstos antes con el valaciclovir 4,6 días, frente a 4,7 del aciclovir.

La figura 2 refleja la evolución de las lesiones, siendo ésta similar a la de los síntomas, ya que se aprecia que dichas lesiones desaparecen antes con el tratamiento de valaciclovir 4,6 días frente al 4,9 del aciclovir.

No se aprecian diferencias estadísticamente significativas en la respuesta al tratamiento en la desaparición de lesiones y síntomas ($p=0,3$).

La correlación entre la desaparición de síntomas y lesiones con valaciclovir fue de 0,95 (89%), mientras que la correlación de los mismos parámetros de las tratadas con aciclovir es de 0,88 (77%).

TABLA 2. Distribución de las pacientes en función de las lesiones predominantes al inicio del tratamiento

	Aaciclovir	Valaciclovir
Vesículas	28 (39,4%)	33 (46,4%)
Ulceraciones	27 (38,1%)	19 (26,8%)
Eritema	16 (22,5%)	19 (26,8%)
Total	71	71

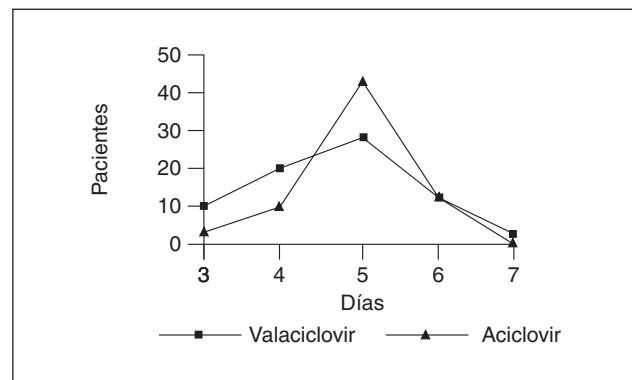


Figura 1. Respuesta al tratamiento del herpes genital. Evolución de las lesiones.

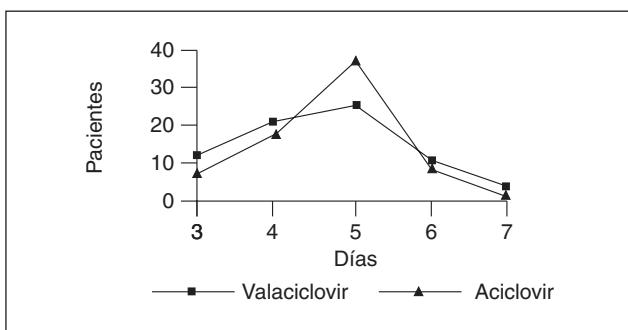


Figura 2. Respuesta al tratamiento del herpes genital. Evolución de los síntomas.

En la figura 3 se muestran los efectos adversos comunicados por las pacientes tratadas que fueron escasos y similares en ambos grupos, predominando las cefaleas y las náuseas como más frecuentes, seguidos de la diarrea y los vómitos.

Discusión

Las propiedades ideales de un fármaco antivírico administrado por vía oral incluyen en primer lugar la eficacia contra la diseminación de los virus, la adecuada biodisponibilidad para lograr unas adecuadas concentraciones en plasma y un excelente perfil de seguridad.

El tratamiento antivírico más comúnmente utilizado es el aciclovir, que es el 9-(2-hidroxietoximentil) guanina y que produce el bloqueo selectivo de la replicación del ADN vírico. Esto ocurre por analogía estructural con la desoxiguanosina. El resultado es que se inicia la síntesis del ADN, pero luego se detiene con un bloqueo definitivo de la replicación vírica¹². El aciclovir tiene una absorción lenta y variable, con una biodisponibilidad del 15%-30%, alcanzando la concentración plasmática máxima a las 1,5-2,5 horas. Si se administra por vía intravenosa, se observan concentraciones hasta 10 veces superiores, mientras que con la administración tópica no se detectan concentraciones plasmáticas, aunque puede llegar en la epidermis basal a concentraciones del 30%-50% tras

la administración por vía oral. Se distribuye bien en la mayor parte de los tejidos, en riñón y pulmón alcanza concentraciones 130 veces superiores a las plasmáticas¹³.

Dadas las características de la infección por el virus del herpes¹⁴, por las que se produce la morbilidad, las lesiones y los síntomas, así como la frecuencia de las recurrencias y las posibilidades de afectación neonatal, se han estudiado diversos derivados que pudieran proporcionar un incremento en el plasma de aciclovir después de la dosis oral, manteniendo la seguridad y la eficacia¹⁵.

Últimamente se han introducido dos fármacos como son el famciclovir y el valaciclovir que pudieran reunir estas condiciones.

Varios autores han investigado la evolución favorable de los síntomas y lesiones producidas en la infección por el virus del herpes tanto primaria como recurrente¹⁶⁻¹⁹ administrando aciclovir. Así mismo, se ha utilizado como profilaxis en el embarazo, para prevenir el herpes neonatal^{20,21} y en pacientes inmunodeprimidas con herpes recurrente^{22,23}, con la finalidad de evitar dichas recurrencias.

Entre los fármacos introducidos últimamente, se encuentran el valaciclovir, que es el éster L-valil de aciclovir y que tras su absorción se transforma rápida y casi totalmente en aciclovir y en el aminoácido esencial L-valina. La transformación del valaciclovir se realiza por defecto del primer paso hepático y a nivel intestinal¹⁵. La biodisponibilidad es de 3-5 veces superior a la del aciclovir, hidrolizándose en minutos por la valaciclovir-hidroxilasa, por lo que su mecanismo de acción y farmacocinética son los mismos que los del aciclovir²⁴.

Entre los escasos estudios que se han publicado comparando la eficacia de estos fármacos, Fife et al²⁵ analizan en un estudio multicéntrico internacional los resultados del tratamiento del herpes genital en dos grupos de pacientes tratados con aciclovir y valaciclovir durante 10 días, encontrando que ninguno de los dos fármacos difiere significativamente en eficacia con respecto a la duración de la diseminación vírica tiempo de curación de las lesiones, de la desaparición del dolor y de los síntomas, llegando a la conclusión de que el valaciclovir es una buena alternativa al tratamiento con aciclovir por las ventajas que presenta de una mejor dosificación. A pesar de que las características farmacológicas del valaciclovir hacían pensar que se obtendrían unos resultados terapéuticos mucho más eficaces con el valaciclovir, hay que tener en cuenta las dificultades que entraña la realización de estos estudios por la variabilidad de la muestra. Posiblemente puedan existir diferencias en la eficacia, dependientes de la época del inicio del tratamiento, por lo que creemos que no es lo mismo comenzar el tratamiento el primer día del inicio del cuadro clínico que a las 72 horas, como señalan Fife et al²⁵.

En un estudio randomizado realizado por Patel et al²⁶ en 643 pacientes, utilizando aciclovir y valaciclovir, no encuentran diferencias en la resolución de los síntomas y la clínica del primer episodio con ambos tratamientos, y no aprecian remisiones rápidas de los casos con clínica grave, sobre todo en disminución del dolor, aunque parece que hay una mejor respuesta con valaciclovir. Además señalan los escasos efectos adversos observados, como pueden ser las náuseas y los vómitos, siendo los resultados muy similares. De todo ello se deduce la buena tolerancia que presentan ambos productos farmacológicos durante el tratamiento del herpes genital.

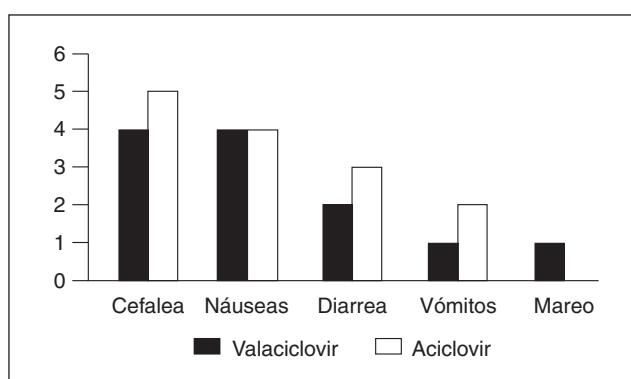


Figura 3. Reacciones adversas comunicadas por las pacientes con herpes genital.

Aunque no existen muchas publicaciones con resultados obtenidos en ensayos en fase IV, con estos dos fármacos, en la primoinfección por el virus del herpes, se han podido encontrar algunos más en el control de las recurrencias, y posiblemente esto sea debido a las dificultades de obtener muestras homogéneas y las derivadas del control diario de los pacientes.

Uno de los estudios más completos que se ha publicado sobre el valaciclovir es el realizado por Perry et al²⁷ que estudian su actividad antivírica, tanto *in vivo* como *in vitro*, así como resistencia, farmacocinética y eficacia terapéutica, valoran la respuesta al tratamiento del herpes genital en pacientes que presentaban un primer episodio de la enfermedad o recurrencias, observan que el valaciclovir reduce la duración de la diseminación vírica, y disminuye el tiempo de desaparición de las lesiones, así como el dolor. Se ha podido apreciar que el valaciclovir es efectivo en los episodios de recurrencia, que disminuye significativamente el tiempo de éstas, y es además, perfectamente tolerado por las pacientes, señalando que constituye un avance en el tratamiento antiherpético.

Hay que tener en cuenta que el aciclovir, después de 15 años de utilización clínica, ha permitido establecer que es el tratamiento adecuado en el manejo del herpes genital^{28,29}, tanto en la primoinfección como en la recurrencia. Publicaciones como las de Acosta y Fletcher³⁰, la de Weller et al³¹ o la de Beutner³², en las que se describen la eficacia del valaciclovir y sus características farmacológicas, hacen todas referencia a la mejor biodisponibilidad del valaciclovir que la del aciclovir, hacen pensar en una mejor eficacia, aunque los resultados no son así, circunstancias que nos indican que puede haber otros factores, como pudieran ser los inmunológicos que interferirían en la respuesta al medicamento, circunstancias que pensamos que habría que investigar.

Con todos estos resultados, podemos llegar a las conclusiones de que el aciclovir y el valaciclovir son igualmente efectivos en la rapidez de resolución de los síntomas y lesiones del primer episodio del herpes genital. Así mismo, el perfil de seguridad de ambos fue similar, haciendo por otra parte al valaciclovir como una buena alternativa al tratamiento con aciclovir, pues la comodidad de dosificación en el tratamiento del herpes genital le hace más asequible.

Bibliografía

1. Quan I. Investigation on the incidence of genital herpes in different professional groups in Qindao. Chung Hua Lius Tsa Chih 1993; 14: 262-265.
2. Mertz GJ. Herpes simplex virus En: Galasso GJ, Whitley RJ, Merigan TC, eds. New York. Raven Press, 1990; 65.
3. Patel R, Bodsworth NJ, Woolley P, Saari S, Gibb J, Robinsin J. Valaciclovir for the suppression of the recurrent genital HSV infection: A placebo controlled study of once therapy. Genitourin 1997; 73: 105-109.
4. Reeves WC, Correy L, Adams MG, Vontver R, Holmes K. Risk of recurrence after first episodes of genital herpes. Relations to VHS type and antibody response. N Engl J Med 1981; 305: 315-319.
5. Barberi Daste J, Viraben R, Icart J. Viroses et cancer de la vulva. Rev Franc Ginecol Obst 1987; 82: 583-585.
6. Costa S, Rotola J, Terzano P, Poggi MG, Di-Luca D. Search for herpes simplex virus 2 and human papillomavirus genetic expression in vulvar neoplasia J Rep Med 1990; 35: 1.108-1.112.
7. Bornstein J, Ben-Porath E, Nizari M, Satinger Y. Evaluation of monoclonal antibody-based enzyme immunoassay for early detection of herpes simplex virus genital infection. ISR J Med Sci 1993; 29: 445-448.
8. Prober CG. Herpetic vaginitis. Clin Obst Ginecol 1993; 36: 177-178.
9. Koelle DM, Benedetti J, Langenberg A, Corey L. Asymptomatic reactivation of herpes simplex virus in women after the first episode of genital herpes. Ann Inter Med 1992; 116: 433-437.
10. Maccato ML, Kaufman RH. Herpes genitalis. Dermatol Clin 1992; 9: 433-437.
11. Burnette TC, de Miranda P. Metabolic disposition of the aciclovir Pro-drugs valaciclovir in the rat. Drug Metab Dispos 1992; 3: 157-164.
12. De Palo G. Colposcopia y patología del tracto genital inferior (1^a ed). Buenos Aires: Panamericana, 1992.
13. Alrabiah FA, Sacks SL. New antiherpesvirus agents. Their targets and therapeutic potential. Drugs 1996; 52: 17-32.
14. Brugha R, Keersmaekers K, Renton A, Meheus A. Genital herpes infection A review. Int J Epidemiol 1997; 26: 698-709.
15. Beutner K. Valaciclovir a review of its antiviral activity pharmacokinetic properties and clinical efficacy. Ant Resear 1995; 28: 181-290.
16. Wald A, Corey L, Cone R, Hobson A, Davis G, Zeh J. Frequent genital herpes simplex virus 2 shedding in immunocompetent women . Effect of acyclovir treatment. J Clin Inv 1997; 99: 1.092-1.097.
17. Patel R, Cowan FM, Barton SE. Avisinng patients with genital herpes. Brit Med J 1997; 314: 85-86.
18. Barton SE, Munday PE, Patel RJ. Asyntomatic shedding of herpes simplex virus from the genital tract: Uncertainly and its consequences for patient manegement. The herpes simplex virus advisory Panel. Int J Std Aids 1996; 7: 229-232.
19. Wald A, Zeh J, Barnum G, Davis LG, Corey L. Suppression of subclinical shedding of herpes simplex virus type 2 with acyclovir. Ann Intern Med 1996; 124: 8-15.
20. Brocklehurst P, Roberts T. Should acyclovir prophylaxis be use in late pregnancy in women with recurrent genital herpes infection? How to use a clinical decisión analisis. Obstet Gynecol 1997; 73: 314-319.
21. Randolph AG, Hartshorn RM, Washington AE. Acyclovir profilaxis in late pregnancy to prevent neonatal herpes: A const-effectiveness analysis. Obstet Gynecol 1996; 88: 603-610.
22. Tyring S, Douglas J, Corey L, Spruance S. A randomized, placebo-controlled comparison oral valaciclovir and acyclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections. Arch Dermatol 1998; 134: 185.
23. Posavac C, Koelle MD, Shaughnessy M, Corey L. Severe genital herpes infections in HIV infected individuals with impaired herpes simplex virus-specific CD8+ cytotoxic T lymphocyte responses. Proc Natl Acad Sci 1997; 94: 10.289-10.294.
24. Perry NC, Faulds D. Valaciclovir: A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in herpes virus infection. Drugs 1996; 52: 754-772.
25. Fife K, Barbarash R, Rudolph T, De Gregorio B, Roth R. Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of first-episode genital herpes infection. Results of an International multicenter double-blind, randomized clinical trial. The valaciclovir international herpes simplex virus stugy group. Sex Trasm Dis 1997; 24: 481-486.
26. Patel R, Bodsworth T, Woohey P, Peters B, Vejlsgaard G, Saari S. Valaciclovir for the suppression of genital VSH infection: A placebo controlled study group. Genitourin Med 1997; 73: 105-109.
27. Perry C, Faulds D. Valaciclovir. A review of its antiviral activity pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in herpes virus infections. Drugs 1996; 52: 754-772.
28. Wagstaff A, Faulds D, Goa K. Acyclovir, a rea praisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. Drugs 1994; 47: 153-205.
29. Whitley R, Gnaan J. Acyclovir a decade later. N Engl J Med 1992; 327: 782-789.
30. Acosta, E, Fletcher C. Valaciclovir. Ann, Farmacol 1997; 31: 185-191.
31. Weller MS, Blum R, Doucette M, Burnette T, Cederberg D. Pharmacokinetics of the acyclovir pro-drug valaciclovir, after escalating single and multiple-dose administration to normal volunteers. Clin Pharmacol Therap 1993; 54: 595-609.
32. Beutner K. Valaciclovir: a review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy. Antiv Researchch 1995; 28: 281-290.