



INFORME ETES-DAUM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Revisión y actualización del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de revisión y actualización del PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Aciclovir 200mg/5mL suspensión oral
Indicación específica:	Estomatitis herpética Herpes zoster Varicela
Institución que lo solicita:	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN)
Número de casos anuales:	-----

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Aciclovir (J05AB01)
Formulación propuesta para inclusión	Aciclovir 200mg/5mL suspensión oral
Verificación de Registro Sanitario¹:	Aciclovir 200mg/5mL suspensión oral: 02 Registros Sanitarios vigentes, 02 Registros Sanitarios en proceso
Alternativas en el PNUME²:	Aciclovir 200mg tableta

III. Información que soporte la relevancia para la salud pública

Estomatitis herpética (gingivoestomatitis herpética): es la manifestación clínica más común de la infección por el virus del herpes simple primario (HSV) durante la infancia y se caracteriza por lesiones ulcerosas de las encías y en las membranas mucosas de la boca, a menudo con lesiones vesiculares peribucales³ La infección se produce principalmente por contagio de virus herpes simple tipo 1 (HSV-1), y en menor proporción con el virus del herpes simple tipo 2 (HSV-2)⁴

La contención inicial de la infección HSV requiere la inmunidad celular intacta; por lo tanto, los anfitriones inmunocomprometidos están en riesgo de aumento de la frecuencia y gravedad de las infecciones recurrentes por VHS. Asimismo, están en riesgo de diseminación de la infección, que puede incluir sitios que rara vez participan en huéspedes inmunocompetentes, como los pulmones o el tracto gastrointestinal. La difusión visceral esta asociada con una alta mortalidad. Los factores de riesgo para el aumento de la gravedad de la infección por HSV incluyen la historia de la infección por VIH, cáncer, trasplante de órganos, la desnutrición, el embarazo y la edad avanzada. Los pacientes con infección avanzada por el VIH (CD4 <200células/microlitro) tienen un mayor riesgo de recurrencia y extensas infecciones por VHS. Las infecciones por VHS pueden ocurrir en cualquier parte de la piel, a menudo se presenta como extensas

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso setiembre 2014.

² Resolución Ministerial N°599-2012-MINSA. Documento Técnico "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2012. Fecha de acceso setiembre 2014.

³Quillas M, Clements D, Kaplan L, Griffen A, Torchia M. Herpetic gingivostomatitis in young children UpToDate® (version 19.). [Internet]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

⁴ Oral herpes. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.



úlceras orales o perianales. Los pacientes infectados por el VIH también pueden desarrollar esofagitis, colitis, coriorretinitis, necrosis retiniana aguda, traqueobronquitis y neumonía⁵.

Herpes zoster: el herpes zóster, o "culebrilla", se caracteriza por una erupción vesicular unilateral con presencia de un dermatoma, siendo frecuente los torácicos y lumbares. El herpes zoster puede implicar los párpados cuando se ve afectada la primera o segunda parte del quinto nervio craneal, pero el herpes zóster oftálmico es una condición que amenaza la vista. Aunque las lesiones en la punta de la nariz se dice que son presagio de lesiones de la córnea, la ausencia de tales lesiones de la piel no garantiza preservación de la córnea. Generalmente, la aparición de la enfermedad es anunciada por el dolor en el dermatoma que precede a las lesiones en un 48 a 72 horas. El curso temprano de la enfermedad eritematosa, las lesiones maculopapulares aparecen y evolucionan rápidamente en una erupción vesicular. Las vesículas pueden unirse para formar lesiones ampollosas. En el huésped normal, estas lesiones se continúan formando durante un período de 3 a 5 días, con la duración total de la enfermedad de 10 a 15 días. Sin embargo, puede tardar hasta 1 mes antes que la piel vuelva a la normalidad⁶.

El rápido inicio de la terapia es particularmente crítico en el paciente severamente inmunocomprometido, tales como el receptor del trasplante de órganos. La terapia antiviral debe iniciarse en todos los pacientes inmunodeprimidos, incluso si se presentan después de 72 horas. Los huéspedes inmunocomprometidos con zoster diseminado deben ser hospitalizados para la administración intravenosa de terapia con aciclovir. Los pacientes inmunocomprometidos, como los receptores de trasplantes y los individuos infectados por el VIH con enfermedad avanzada, están en mayor riesgo de desarrollar infecciones complicadas por herpes zoster, incluyendo difusión cutánea y afectación de órganos extremo visceral. La difusión cutánea a menudo se presenta con múltiples lesiones cutáneas vesiculares en una distribución generalizada. La afectación orgánica visceral debido al herpes zóster puede presentarse en forma fulminante y rápida con el síndrome de neumonía, hepatitis o encefalitis en evolución y de vez en cuando se puede desarrollar en ausencia de erupción coincidentes⁷.

Varicela: es una enfermedad altamente contagiosa causada por la infección primaria con el virus de la varicela zoster, que se caracteriza por erupción vesicular y fiebre, típicamente se presenta en los niños, los síntomas pueden ser más graves en los bebés, adultos y pacientes inmunocomprometidos. El panorama general del tratamiento en niños sanos, es autolimitada y los medicamentos antivirales generalmente no se necesitan. La medicación antiviral está indicada para pacientes inmunodeprimidos, niños, adultos y mujeres embarazadas. El tratamiento de primera elección es la administración parenteral de aciclovir pero valaciclovir o famciclovir pueden usarse como alternativas al aciclovir⁸. El comienzo temprano del tratamiento con aciclovir oral a altas dosis, puede acortar el curso y reducir la gravedad del herpes zoster en huéspedes sanos; los antivirales alternativos son valaciclovir o famciclovir⁹.

⁵ Herpes Simple. UptoDate. Actualizada Octubre 2014. Acceso: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-herpes-simplex-virus-type-1-infection?source=preview&search=herpes+simple&selectedTitle>

⁶ Mandell, G.; Dolin, R.; Bennett, J. Principles and practice of infectious diseases. Whitley R, Chickenpox and Herpes Zoster (Varicella-Zoster Virus)

⁷ Herpes Zoster. UptoDate. Actualizada Octubre 2014. Acceso: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-herpes-simplex-virus-type-1-infection?source=preview&search=herpes+simple&selectedTitle>

⁸ Chickenpox. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>

⁹ Daniel D. Federman, M.D., M.A.C.P., Elizabeth G. Nabel, MD, eds. 2014. Infectious Diseases: The Clinician's Guide to Diagnosis, Treatment, and Prevention. Printed in the United States of America. Decker Publishing Inc. ISBN 0-9703902-6-2. STAT!Ref Online Electronic Medical Library. <http://online.statref.com/Document.aspx?fxId=65&docId=250>. 10/28/2014 10:48:45 PM CDT (UTC -05:00).



El virus de varicela zoster (VZV) diseminado se ha documentado en los receptores de trasplantes de órganos sólidos y en pacientes con neoplasias hematológicas sometidos a quimioterapia. La difusión cutánea suele ir acompañada de afectación visceral. La difusión visceral en el paciente inmunodeprimido sin trasplante es una emergencia que amenaza la vida. En pacientes trasplantados, la reactivación de VZV se produce normalmente a más tardar el CMV o HSV. Las lesiones cutáneas pueden ser retrasadas o atípicas con hemorragias. El VZV neumonitis en pacientes trasplantados se ha asociado con una alta mortalidad a pesar de un diagnóstico precoz y la institución empírica de la terapia antiviral¹⁰.

IV. Tratamiento

BestPractice¹¹ indica para el tratamiento de Herpes Zoster lo siguiente:

Grupo de pacientes	Línea de tratamiento	Tratamiento <small>mostrar todos</small>
síntomas agudos: inmunocompetentes	Primero	<p>▼ terapia antiviral oral</p> <p>→ Los antivirales acortan la duración de la diseminación viral, se detienen la formación de nuevas lesiones, y reducen la intensidad del dolor. El tratamiento suele ser con medicamentos antivirales administrados por vía oral, tales como aciclovir, <small>Evidencia C</small> famciclovir, <small>Evidencia A</small> y valaciclovir, <small>Evidencia A</small>. Éstas deberían comenzar dentro de 48 a 72 horas del inicio de la erupción y administrados durante 7 días (hasta el 10 día en pacientes con manifestaciones oculares). Una revisión sistemática de ensayos de alta calidad ha encontrado que famciclovir y valaciclovir fueron superiores al aciclovir en la reducción de la probabilidad de dolor prolongado. <small>[38]</small></p> <p>Opciones primarias</p> <p>famciclovir: 500 mg por vía oral cada 8 horas durante 7 días</p> <p>O</p> <p>valaciclovir: 1000 mg por vía oral cada 8 horas durante 7 días</p> <p>Opciones secundarias</p> <p>aciclovir: 800 mg por vía oral cinco veces al día durante 7-10 días; 10 mg / kg por vía intravenosa cada 8 horas durante 7 días</p>
* dolor leve	más	> analgésicos simples ± loción de calamina
* moderado a severo dolor	complemento	> analgésicos opioides ± analgésico tópico

¹⁰ Varicela Zoster. UptoDate. Actualizada Octubre 2014. Acceso: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-varicela-zoster-type-1-infection?source=preview&search=herpes+simple&selectedTitle>

¹¹ BestPractice. Fecha de acceso octubre 2014. Disponible en <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/603/treatment/details.html>



**síntomas agudos:
inmunocomprometidos**

enfermedad localizada sin afectación ocular o no severamente inmunocomprometidos

Primero

▼ **terapia antiviral oral**

⇒ Pacientes Immunocompromised deben recibir de inmediato la terapia antiviral dentro de 1 semana de inicio de la erupción o en cualquier momento antes de la plena formación de costras de lesiones. Enfermedad localizada se debe tratar con valaciclovir oral, famciclovir o aciclovir, con cerca de seguimiento ambulatorio.

Opciones primarias

aciclovir : 800 mg por vía oral cinco veces al día durante 7-10 días; 10 mg / kg por vía intravenosa cada 8 horas durante 7 días

○

famciclovir : 500 mg por vía oral cada 8 horas durante 7 días

○

valaciclovir : 1000 mg por vía oral cada 8 horas durante 7 días

más

> analgésicos simples ± loción de calamina

complemento

> analgésicos opioides ± analgésico tópico

Segundo

▼ **aciclovir intravenoso**

⇒ Si el paciente no puede tolerar la medicación oral, aciclovir por vía intravenosa se puede dar.

Opciones primarias

aciclovir : 10 mg / kg por vía intravenosa cada 8 horas durante 7 días

más

> analgésicos simples ± loción de calamina

enfermedad u ojo participación diseminada o inmunosupresión grave

Primero

▼ **aciclovir intravenoso**

⇒ Terapia de aciclovir intravenoso debe reservarse para los pacientes con infección diseminada, implicación oftálmica, o inmunosupresión muy grave.

Opciones primarias

aciclovir : 10 mg / kg por vía intravenosa cada 8 horas durante 7 días

complemento

> analgésicos opioides ± analgésico tópico



BestPractice¹² indica para el tratamiento de Varicela Zoster lo siguiente:

Grupo de pacientes	Línea de tratamiento	Tratamiento <small>mostrar todos</small>
niños sanos con bajo riesgo de enfermedad grave	Primero	<p>› atención de apoyo</p>
riesgo moderado de enfermedad grave	Primero	<p>✓ terapia antiviral oral</p> <ul style="list-style-type: none"> Los que están en riesgo moderado de enfermedad grave se incluyen: los pacientes de 13 años de edad y más; aquellos con enfermedad crónica de la piel concurrentes (por ejemplo, dermatitis atópica); aquellos con enfermedad pulmonar subyacente concurrente; los que recibieron la terapia salicilato; y los que recibieron curso corto o corticosteroides orales o corticoides inhalados intermitentes. La terapia antiviral oral dentro de las primeras 72 horas mejora el tiempo de curación de las lesiones cutáneas y disminuye la duración de la fiebre en los adolescentes y adultos. [75] [76] [77] [78] <p>Opciones primarias</p> <p>aciclovir ; niños > 2 años de edad: 20 mg / kg por vía oral cuatro veces al día durante 5 días; los niños > 40 kg de peso y adultos: 800 mg por vía oral cinco veces al día durante 5 días</p>
	más	› atención de apoyo
alto riesgo de enfermedad grave	Primero	<p>✓ terapia antiviral intravenosa</p> <ul style="list-style-type: none"> Los que están en alto riesgo de enfermedad severa incluyen: pacientes inmunodeprimidos (por ejemplo, trasplante de órganos, la quimioterapia, la infección por VIH); prematuros; neonatos; los que tomaban corticosteroides orales crónicas o altas dosis de inmunosupresores sistémicos; mujeres embarazadas. El retraso en el tratamiento puede tener graves consecuencias para estos pacientes. Los estudios prospectivos que han evaluado el uso de aciclovir en niños inmunosuprimidos han demostrado un menor riesgo de difusión y una reducción en la duración de la hospitalización. [79] [80] [81] [82] [83] Dosificación alternativo puede ser necesaria para los recién nacidos prematuros. <p>Opciones primarias</p> <p>aciclovir : recién nacidos y niños de 1-3 meses: 10 a 20 mg / kg por vía intravenosa cada 8 horas durante 7 a 10 días; niños de 3 meses a 12 años de edad: 250 a 500 mg / metro cuadrado de superficie corporal por vía intravenosa cada 8 horas durante 5-10 días; adultos: 10 mg / kg por vía intravenosa cada 8 horas durante 5-10 días</p>
	más	› atención de apoyo
	complemento	› orientación y derivación de las mujeres embarazadas

¹² BestPractice. Fecha de acceso octubre 2014. Disponible en <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/603/treatment/details.html>



enfermedad grave

Primero

v terapia antiviral intravenosa

Además de la terapia de la complicación, los pacientes que desarrollan complicaciones graves de la varicela deben recibir aciclovir intravenoso. El tratamiento debe comenzar empíricamente en pacientes con síntomas clínicos sugestivos de complicaciones. [2] [59] [64] [65] [66] [67] [68]

Opciones primarias

aciclovir: los niños de 1-3 meses: 10 a 20 mg / kg por vía intravenosa cada 8 horas durante 7 a 10 días; niños de 3 meses a 12 años de edad: 250 a 500 mg / metro cuadrado de superficie corporal por vía intravenosa cada 8 horas durante 5-10 días; adultos: 10 mg / kg por vía intravenosa cada 8 horas durante 5-10 días.

más

» atención de apoyo

Dosificación

Herpes Oral

Dynamed¹³ establece la siguiente dosificación:

Adultos: 400mg por vía oral 5 veces al día durante 5 días (400mg tres veces al día durante 7-14 días si la infección es por VIH).

Niños inmunocompetentes: 15mg/kg (hasta 200mg) por vía oral 5 veces al día durante 7 días.

Niños con infección por VIH con gingivostomatitis sintomática leve: 20mg/kg (hasta 400mg) por vía oral 3 veces al día durante 7-14 días.

Niños con infección por VIH con moderada a severa gingivostomatitis: 5-10mg/kg IV 3 veces al día durante 7-14 días.

Profilaxis de Varicela Zoster (VIH expuesto/positivo)

UptoDate¹⁴ establece para niños lo siguiente:

Considere el uso de aciclovir oral si la exposición >96h o si globulinainmune VVZ no está disponible; comenzar la terapia de 7 a 10 días después de la exposición.

Los bebés y niños: 20mg/kg/dosis 4 veces al día durante 5 a 7 días; dosis máxima: 800mg.

Adolescentes: 800mg 5 veces al día durante 5 a 7 días.

Tratamiento de Varicela Zoster

UptoDate¹⁵ establece para niños lo siguiente:

Huésped inmunocompetente: en el tratamiento dentro de las primeras 24 horas del inicio de la erupción (Oral: >40kg (inmunocompetentes): 800mg/dosis 4 veces al día durante 5 días).

Terapia ambulatoria: Oral: niños ≥ 2 años y adolescentes: 20mg/kg/dosis 4 veces al día durante 5 días; dosis diaria máxima: 3200mg/d.

Paciente hospitalizado: IV: niños ≥ 2 años y adolescentes: 10mg/kg/dosis o 500mg/m²/dosis cada 8 horas durante 7 a 10 días.

¹³ Herpes oral. Aciclovir. Micromedex. [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: <http://web.Ebscohost.com/dynamed/detail>

¹⁴ Aciclovir. UptoDate.Lexicomp. [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: www.uptodate.com/contens/aciclovir-sistemic-pediatric-drug-information

¹⁵ Aciclovir. UptoDate.Lexicomp. [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: www.uptodate.com/contens/aciclovir-sistemic-pediatric-drug-information

Huésped inmunocomprometido (no expuestos al VIH /no VIH positivo): IV:

Bebés: 10mg/kg/dosis cada 8 horas durante 7 a 10 días.

Niños y adolescentes: 500mg/m²/dosis cada 8 horas durante 7 a 10 días; algunos expertos recomiendan 10mg/kg/dosis cada 8 horas.

Huésped inmunocomprometido (VIH-expuesto/positivo):

Enfermedad leve sin complicaciones y sin la supresión inmune o moderada:

Oral:

Bebés y niños: 20mg/kg/dosis 4 veces al día durante 7 a 10 días o hasta que no hay nuevas lesiones durante 48 horas; dosis máxima: 800mg.

Adolescentes: 800mg 5 veces al día durante 5 a 7 días.

En enfermedad complicada enfermedad grave o la supresión inmune severa: IV:

Bebés: 10mg/kg/dosis cada 8 horas durante 7 a 10 días o hasta que no hay nuevas lesiones durante 48 horas.

Niños: 10mg/kg/dosis o 500mg/m²/dosis cada 8 horas durante 7 a 10 días o hasta que no hay nuevas lesiones durante 48 horas.

Adolescentes: de 10 a 15mg/kg/dosis cada 8 horas durante 7 a 10 días; puede convertir a la terapia oral después de la desaparición de fiebre y si no hay evidencia de afectación visceral evidente.

Tratamiento de Herpes Zoster (culebrilla)

UptoDate¹⁶ establece para niños lo siguiente:

Huésped inmunocompetente:

Terapia ambulatoria: oral: niños ≥ 12 años y adolescentes: 800mg cada 4 horas (5 dosis por día) durante 5 a 7 días.

Paciente hospitalizado: IV:

Bebés: 10mg/kg/dosis cada 8 horas durante 7 a 10 días.

Niños y adolescentes: 500mg/m²/dosis cada 8 horas durante 7 a 10 días; algunos expertos recomiendan 10mg/kg/dosis cada 8 horas.

Huésped inmunocomprometido (no expuestos al VIH / positivo): IV:

Infantes, niños y adolescentes: 10mg/kg/dosis cada 8 horas durante 7 a 10 días.

Huésped inmunocomprometido (VIH expuesto/positivo):

Enfermedad leve sin complicaciones y sin la supresión inmune o moderada:

Oral:

Bebés y niños: 20mg/kg/dosis 4 veces al día durante 7 a 10 días; dosis máxima: 800mg; considerar curso más largo si la resolución de las lesiones es lenta.

Adolescentes: 800mg 5 veces al día durante 7 a 10 días, considerar más tiempo si las lesiones se resuelven lentamente.

Inmunosupresión severa o enfermedad complicada; participación del nervio trigémino, múltiples dermatomas extensas zoster o lesiones cutáneas extensas o afectación visceral: IV:

Bebés: 10mg/kg/dosis cada 8 horas hasta la resolución de las lesiones cutáneas y enfermedad visceral, a continuación convertir a la terapia oral para completar un recorrido total de 10 a 14 día de tratamiento.

Niños: 10mg/kg/dosis o 500mg/m²/dosis cada 8 horas hasta la resolución de las lesiones cutáneas y enfermedad visceral, a continuación convertir a la terapia oral para completar un recorrido total de 10 a 14 día de tratamiento.

Adolescentes: 10 a 15mg/kg/dosis cada 8 horas hasta la mejoría clínica evidente, a continuación convertir a la terapia oral para completar un recorrido total de 10 a 14 día de tratamiento.

¹⁶ Aciclovir. UptoDate.Lexicomp. [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: www.uptodate.com/contents/aciclovir-sistemic-pediatric-drug-information



V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Leflore S. et al.¹⁷ realizaron un estudio para revisar y evaluar los riesgos y beneficios asociados con el uso de aciclovir en el tratamiento y profilaxis de las manifestaciones comunes de las infecciones del virus de herpes simple (HSV) en pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos. En este estudio se indica que los antivirales se utilizan en infecciones primarias y recurrentes para disminuir el dolor, la diseminación viral y la duración de los síntomas. El uso profiláctico de antivirales ha demostrado ser útil en la disminución de la frecuencia de las recurrencias, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos y en las personas inmunocompetentes que experimentan recurrencias frecuentes de infecciones por HSV oral o por HSV genital. Los medicamentos antivirales disponibles en la actualidad para el tratamiento de infecciones por HSV incluyen aciclovir, penciclovir, valaciclovir (profármaco de aciclovir), famciclovir (pro-droga de penciclovir), cidofovir y foscarnet. Aciclovir está disponible como comprimido, cápsula, suspensión, pomada o crema tópica, y polvo para inyección.

Disease	Treatment of choice	Alternative treatment	Prophylactic/suppressive
Immunocompetent host			
Herpes labialis	Penciclovir 1% cream applied every 2h (while awake) for 4 days	Aciclovir 200mg orally 5 times daily for 5 days ^a	Aciclovir 200mg orally 5 times daily and just before and during sun exposure ^a
Genital herpes initial episode	Aciclovir 200mg orally 5 times daily or 400mg 3 times daily for 7-10 days or Valaciclovir 1g orally twice daily for 7-10 days or Famciclovir 250mg orally 3 times daily for 5-10 days ^a	Aciclovir 5-10 mg/kg every 8h for 5-10 days (for severe cases only) ^b	
recurrent episode	Aciclovir 200mg orally 5 times daily or 400mg 3 times daily or 800mg twice daily for 5 days or Valaciclovir 500mg orally twice daily for 5 days or Famciclovir 125mg orally twice daily for 5 days		Aciclovir 200-400mg orally 2-3 times daily for 1 year or longer if necessary or Valaciclovir ^c 500-1000mg once daily for 1 year or longer if necessary or Famciclovir ^c 125-250mg twice daily for 1 year or longer if necessary
Immunocompromised host			
Mucocutaneous infections	Aciclovir 5-10 mg/kg IV every 8h for 7 days ^b	Aciclovir 400mg orally 5 times daily for 7 days ^a or Valaciclovir 1g 3 times daily for 7 days ^a or Famciclovir 500mg twice daily for 7 days ^a	Aciclovir 400mg orally 3 times daily for 2-3 months ^a or Valaciclovir 1g 3 times daily for 2-3 months ^a or Famciclovir 500mg twice daily for 2-3 months ^a
<p>a Not approved by the US Food and Drug Administration for this indication.</p> <p>b Reduce dose in renal failure according to package insert.</p> <p>c Less long term safety and efficacy data are available for these agents compared to aciclovir.</p> <p>IV = intravenous.</p>			

¹⁷ S Leflore, S. Anderson P.L. A Risk-Benefit Evaluation of Aciclovir for the Treatment and Prophylaxis of Herpes Simplex Virus Infections. Drug Safety 2000 Aug; 23 (2): 131-142



En la siguiente **Tabla** se muestra el resumen de los ensayos clínicos en los cuales se evaluaron la eficacia y la tolerabilidad de aciclovir para el tratamiento de las infecciones de herpes labial y genital en huéspedes inmunocompetentes e infecciones mucocutáneas en inmunocomprometidos.

Table II. Randomised, double-blind, placebo-controlled trials assessing the efficacy and tolerability of aciclovir in the treatment of gingivostomatitis, herpes labialis, genital herpes and mucocutaneous herpes

Clinical scenario (no. of patients)	Regimen	Patient characteristics	Results: aciclovir vs placebo	Adverse effects
Treatment of gingivostomatitis				
Amir et al. ^[22] (n = 61)	15 mg/kg suspension PO 5 times daily for 7 days	Children aged 1-6 years presenting within 72h of symptom onset. Only culture or serology confirmed cases were included; all were HSV-1	60% ↓ in median days until oral lesion healing; 67% ↓ in median days to fever resolution; 100% ↓ in median days until extraoral lesion resolution; 75% ↓ in median days viral shedding. Significant ↓ in eating and drinking difficulties as well as drooling were also noted	No significant adverse effects noted. Stomach upset was reported in 1 patient from each group
Prophylaxis for recurrent herpes labialis				
Rooney et al. ^[3] (n = 22) Spruance et al. ^[23] (n = 147) Raborn et al. ^[24] (n = 237)	400mg PO bid for 4mo (cross-over design) ^[3] or 400mg PO bid for 7 days ^[23] or 800mg PO bid for 7 days ^[24]	Otherwise healthy adults with ≥6 recurrent infections in 1y, or at a self-reported risk of outbreak during sun exposure or skiing	61% ↓ in time to first clinical recurrence; 0-74% ↓ in mean number of clinical episodes; 71% ↓ of virologically determined episodes. 1 trial ^[24] found no aciclovir effect	Headache and nausea were reported more than once (1 patient withdrew because of headache and nausea)
Treatment of recurrent herpes labialis				
Shaw et al. ^[25] (n = 45) Fiddian et al. ^[26] (n = 13)	5% ointment ^[25] or cream ^[26] 5 times daily as soon as prodrome detected	Otherwise healthy men and women with ≥2 recurrences of diagnosed HSV labialis in the past year	Ointment study: ^[25] 25% ↓ in time to crusting all episodes; 25% ↓ in time to complete healing all episodes; 4-fold ↑ in % abortive lesions Cream study: ^[26] no significant differences were found	Some skin flaking noted. No other adverse effects were reported
Treatment of first episode genital herpes				
Mindel et al. ^[27] (n = 30) Thin et al. ^[28] (n = 40) Corey et al. ^[29] (n = 77) ^a Mertz et al. ^[30] (n = 119) Bryson et al. ^[31] (n = 48) Nilsen et al. ^[34] (n = 31)	5 mg/kg IV over 45-60 min every 8h for 15 doses ^[27] 5% ointment applied 4-5 times daily ^[28,29] 200mg PO 5 times daily for 5 or 10 days ^[30,31,34]	Otherwise healthy adults presenting 5-6 days after initial lesion onset Patients who required hospitalisation were included in the IV trial ^[27]	IV study: ^[27] 50% ↓ in median time to healing of all lesions; 100% ↓ in duration of new vesicle formation; 40% ↓ of mean vesicle duration; 24% ↓ in duration of all symptoms; 76% ↓ in mean viral shedding time of all lesions Topical studies: ^[28,29] 41-89% ↓ in mean duration of viral shedding; 50% ↓ in duration of all symptoms; 33% ↓ in healing time; 32% ↓ in time to crusting Oral studies: ^[30,31,34] 60-100% ↓ of viral shedding of all lesions; 30-67% ↓ in time to crusting of all lesions; 25-45% ↓ in time to healing of all lesions; 71-100% ↓ in % pts forming new lesions (first 48h); 29-56% ↓ in duration of pain and itching	1 patient had a transient increase in urea and creatinine levels after a bolus dose (returned to normal in 48h). ^[27] Otherwise, the incidence of adverse events was similar in both groups
Treatment of recurrent genital herpes episodes				
Corey et al. ^[29] (n = 111) ^b Reichman et al. ^[32] (n = 88) Reichman et al. ^[33] (n = 377) Nilsen et al. ^[34] (n = 85)	5% ointment applied qid for 5 days ^[29] or 5% ointment applied 6 times daily for 5 days ^[32] or 200mg PO 5 times daily for 5 days ^[33,34]	Otherwise healthy adults; patients presented within 48h from onset of lesions	Topical studies: ^[29,32] 38-48% ↓ in viral shedding in men – all lesions (no significant differences in women or other significant findings) Oral studies: ^[33,34] 32-50% ↓ in duration of viral shedding of all lesions; 89% ↓ in % pts with new lesion formation; 19-38% ↓ in time to crusting of all lesions; 15-21% ↓ in time to healing of all lesions	Transient irritation, 1 withdrawal (rash). Otherwise, no significant differences vs placebo

**Suppression of initial and/or recurrent episodes of genital herpes in pregnant women**

Scott et al. ^[9] (n = 46)	400mg PO tid ^[9] or	Otherwise healthy pregnant	88-100% ↓ in % patients with clinical herpes at delivery; 50-100%	No reports of significant
Brocklehurst et al. ^[35] (n = 63)	200mg PO qid ^[35] week 36 gestation until delivery	women with the 1st occurrence or 1st clinical recurrence of cultured genital herpes during pregnancy	↓ in caesarean delivery because of herpes	adverse effects in mothers or neonates

Suppression of recurrent episodes of genital herpes

Thin et al. ^[36] (n = 88)	200mg PO 2-5 times	Otherwise healthy adults	Oral studies: ^[36,37,38,39,40] 4.6 to 13.6-fold ↑ in time to first	Transient leucopenia (n = 1) ^[38] , rash (n = 1), mean
Mertz et al. ^[37] (n = 1146)	daily until a recurrence (duration 84-125 days) ^[36]	with culture-proven genital herpes and 6 to 12 or more recurrences over 1y	recurrence; 63-86% ↓ in lesion recurrences; 58-77% ↓ in % viral isolation during episodes; 5.7 to 32-fold ↑ in the no. of patients with no lesions or symptoms; 53-70% all patients were episode-free over years 3-5; 20% of the original suppressive patients were episode free over entire 5 years.	corpuscular volume of erythrocytes and mean corpuscular haemoglobin level slightly elevated with aciclovir. 5 patients had resistant virus (2 had not taken aciclovir before). ^[40]
Goldberg et al. ^[38] (n = 389-950) ^c	400 or 400mg PO bid for up to 5y ^[37,38]		For year 5 (all patients): ^[38] 68.6%, no recurrences; 16.5%, 1 recurrence; 7.5%, 2 recurrences; 2.1%, 3 recurrences; 2.6%, 4 recurrences; 0.8%, 5 recurrences; 2.1%, ≥6 recurrences	Otherwise, no differences between groups
Douglas ^[39] (n = 143)				
Strauss et al. ^[40] (n = 32)				

Treatment of mucocutaneous herpes infections in immunocompromised patients

Shepp et al. ^[41] (n = 21)	250 mg/m ² IV q8h for 7 days ^[42,43] or 400mg PO	Immunocompromised patients (organ transplant, malignancy, immunodeficiency disease, bone marrow transplant, or the treatment of these diseases) with mucocutaneous HSV infection confirmed by culture	IV studies: ^[42,43] 83% ↓ in median virus shedding time; 31-50% ↓ in median time to scabbing; 32-38% ↓ in median time to cessation of pain; 32-50% ↓ in median time to complete healing	Phlebitis was more common with IV aciclovir than placebo in 1 study (5 vs 1) ^[42] Lightheadedness and substernal burning reported by 1 patient during rapid drug infusion.
Meyers et al. ^[42] (n = 97)	5 times daily for 10 days ^[41] or 5% ointment applied 6 times daily for 10 days ^[44]		Oral study: ^[41] 78% ↓ in viral shedding; 90% ↓ in days with new lesion formation; 81% ↓ in time to first decrease of pain; 63% ↓ in resolution of pain; 45% ↓ in time to 50% healing; 62% ↓ in time to total healing	1 report of aciclovir resistance (the isolate lacked thymidine kinase activity). ^[43] Otherwise, no differences found
Wade et al. ^[43] (n = 34)			Topical study: ^[44] 65% ↓ in viral shedding; 43% ↓ in median time to resolution of pain; 26% ↓ in time to healing	
Whitley et al. ^[44] (n = 59)				

Prophylaxis of mucocutaneous herpes infections in immunocompromised patients

Saral et al. ^[45] (n = 29)	250 mg/m ² IV q8h for 18	Immunocompromised patients (organ transplant, malignancy, immunodeficiency disease, bone marrow transplant, or the treatment of these diseases). Patients had 1:16 or greater anti-HSV antibody titer ^[45,50]	IV studies: ^[45,46,49] 80-100% ↓ in culture-positive HSV infection	1 herpes isolate with reduced aciclovir sensitivity. ^[46] Otherwise, adverse experiences were similar between groups
Prentice et al. ^[46] (n = 59)	or 32 days, ^[45,49] or 5		Oral studies: ^[47,48,50] 92-100% ↓ in clinical HSV infections; 93-100% ↓ viral shedding episodes	
Petterson et al. ^[47] (n = 35)	mg/kg IV q12h ^[46]			
Saral et al. ^[49] (n = 20)	200mg PO qid for 28 or 180 days, ^[47,48] or 200mg			
Seale et al. ^[50] (n = 40)	PO q8h for 30 days ^[50]			

a 77 of 188 patients with first episode infection.

b 111 of 188 patients with recurrent infection.

c No. of patients varied: 950 (1st year), 683 (2nd year), 525 (3rd year), 433 (4th year) and 389 (5th year).

bid = twice daily; HSV = herpes simplex virus; HSV-1 = herpes simplex virus-1; IV = intravenous; min = minutes; PO = orally; q8h = every eight hours; q12h = every 12 hours; qid = 4 times daily; tid = 3 times daily; ↑ = increase; ↓ = decrease.

Klassen TP et al.¹⁸ realizaron una revisión sistemática cuyos objetivos fueron evaluar las pruebas que evalúen la eficacia del aciclovir para aliviar los síntomas de la varicela y acortar su duración así como evaluar las complicaciones de la varicela y los efectos adversos asociados con el aciclovir informados en ensayos relevantes.

Criterios de selección:

Ensayos controlados aleatorios que evaluaron niños sin otra enfermedad de 0 a 18 años de edad, con varicela.

Resultados principales:

Se incluyeron 3 estudios. La calidad del estudio fue 3 (n=2) y 4 (n=1) en la escala de Jadad. El aciclovir se asoció con una reducción del número de días con fiebre (-1.1 días, IC95%: -1.3 a -0.9) y con la reducción del número máximo de lesiones (-76 lesiones, -145 a -8). Los resultados dieron menos apoyo en cuanto al número de días hasta la aparición de una nueva lesión y el número de días al alivio de la picazón. No hubo diferencias clínicamente importantes entre el aciclovir y el placebo con respecto a

¹⁸ Klassen TP, Hartling L, Wiebe N, Belseck EM Aciclovir para el tratamiento de la varicela en niños y adolescentes sin otra enfermedad (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.)



las complicaciones asociadas con la varicela o efectos adversos asociados con el tratamiento.

Los autores concluyeron que el aciclovir parece ser efectivo para reducir el número de días con fiebre y el número máximo de lesiones entre niños sin otra enfermedad con varicela. Los resultados fueron menos convincentes con respecto al número de días a ninguna lesión y al alivio de la picazón. La importancia clínica del tratamiento con aciclovir en niños sin otra enfermedad sigue siendo incierta.

01 Acyclovir versus placebo				
Medida de resultado	Nº de estudios	Nº de participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
01 Tiempo hasta la aparición de una nueva lesión	3	888	Diferencia de medias ponderada (efectos aleatorios) IC del 95%	-0.79 [-1.59, 0.02]
02 Número máximo de lesiones	3	888	Diferencia de medias ponderada (efectos aleatorios) IC del 95%	-76.42 [-144.95, -7.90]
03 Tiempo hasta la desaparición total de la fiebre	3	856	Diferencia de medias ponderada (efectos aleatorios) IC del 95%	-1.09 [-1.27, -0.92]
04 Tiempo hasta la desaparición total de la picazón	2	826	Diferencia de medias ponderada (efectos aleatorios) IC del 95%	-0.46 [-1.26, 0.34]
05 Días de actividad perdida	0	0	Diferencia de medias ponderada (efectos fijos) IC del 95%	No estimable
06 Tiempo hasta la formación de costras	0	0	Diferencia de medias ponderada (efectos fijos) IC del 95%	No estimable
07 Complicaciones de la piel	3	888	Riesgo Relativo (efectos aleatorios) IC del 95%	0.52 [0.19, 1.47]
08 Complicaciones del SNC	2	786	Riesgo Relativo (efectos aleatorios) IC del 95%	0.33 [0.03, 3.12]
09 Complicaciones respiratorias	2	786	Riesgo Relativo (efectos aleatorios) IC del 95%	1.01 [0.33, 3.06]

Nasser M et al¹⁹, realizaron una revisión sistemática cuyo objetivo fue evaluar la efectividad del aciclovir sistémico para el tratamiento de la gingivoestomatitis herpética primaria.

Criterios de selección:

Se consideraron los ensayos controlados aleatorios que compararon el aciclovir con placebo en niños y adultos jóvenes <25 años con un diagnóstico de gingivoestomatitis herpética primaria con o sin herpes labial.

Resultados principales:

Sólo se incluyeron en esta revisión dos ensayos clínicos, uno con 72 participantes y otro con 20 participantes. El segundo estudio no logró informar ítems metodológicos y fue incoherente en su informe sobre la medición de los resultados.

El primer ensayo, con un riesgo de sesgo moderado, mostró mejores resultados del grupo de aciclovir comparado con el grupo placebo en los niños < de 6 años de edad ya que el número de individuos con lesiones orales (cociente de riesgos [CR] 0.10 [intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.02 a 0.38]), nuevas lesiones extraorales (CR 0.04 [IC95%: 0.00 a 0.65]) y dificultades al comer (CR 0.14 [IC95%: 0.03 a 0.58]) y beber (CR 0.11 [IC95%: 0.01 a 0.83]) disminuyó luego de ocho días de tratamiento.

¹⁹ Nasser Mona, Fedorowicz Zbys, Khoshnevisan Mohammad H, Shahiri Tabarestani Maryam Aciclovir para el tratamiento de la gingivoestomatitis herpética primaria (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).



Después del inicio del tratamiento, tres pacientes del grupo placebo ingresaron al hospital para rehidratación ($p=0.11$).

Cuatro niños (dos del grupo de aciclovir y dos del grupo placebo) mostraron síntomas gastrointestinales leves que se resolvieron de manera espontánea luego de las 24 a 48 horas sin cambio en el tratamiento del estudio.

Los autores concluyeron que se hallaron dos ensayos relevantes en esta revisión sistemática, sólo uno de ellos pudo aportar algunas pruebas sobre el aciclovir como un tratamiento efectivo para reducir el número de lesiones orales aunque las mismas fueron poco sólidas. Este tratamiento previene el desarrollo de nuevas lesiones extraorales, disminuye el número de individuos con dificultades al comer y beber y reduce el ingreso al hospital de niños menores de seis años con gingivoestomatitis herpética primaria.

01 Acyclovir versus placebo				
Medida de resultado	No. of studies	No. of participants	Statistical method	Effect size
1 The number of individuals with oral lesions (8 days after the administration of the intervention)	1	72	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.10 [0.02, 0.38]
2 The number of individuals who developed new extraoral lesions after the administration of the intervention	1	72	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.05 [0.00, 0.65]
3 The number of individuals with eating difficulties (8 days after the administration of the intervention)	1	72	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.14 [0.03, 0.58]
4 The number of individuals with drinking difficulties (8 days after the administration of the intervention)	1	72	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.11 [0.01, 0.83]
5 The number of individuals admitted to hospital after the administration of the intervention	1	72	Risk Ratio (M-H, Fixed, 95% CI)	0.14 [0.01, 2.67]

Resumen de la evidencia comparativa entre las formas de presentaciones orales

El aciclovir está disponible para uso sistémico en forma de cápsulas, suspensión oral y parenteral. En las formulaciones orales (tabletas y suspensión), la absorción en el tracto gastrointestinal es variable e incompleta (10% a 30%), los estudios indican que después de la administración oral en pacientes sanos e inmunocomprometidos con herpes simple o infección viral de la varicela zoster, la biodisponibilidad osciló entre 10% a 20%, asimismo se observó que la biodisponibilidad disminuye con el aumento de la dosis, por lo que la administración de dosis múltiples, alcanza concentraciones en estado estacionario en 1 a 2 días²⁰. Las concentraciones plasmáticas máximas de aciclovir suelen manifestarse dentro de 1.5 a 2.5 horas después de la administración oral y no se ve modificada por las comidas; y las cápsulas disponibles en el mercado y suspensión oral son bioequivalentes²¹.

Sullender. et al.²², realizaron un estudio para determinar la farmacocinética y la tolerancia de aciclovir suspensión en niños.

Los pacientes incluidos fueron niños menores de 7 años de edad a quienes se les administró aciclovir suspensión oral quienes tuvieron infecciones por HSV o VZV sin

²⁰ Aciclovir. Micromedex. [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/E61637/ND_AppProduct/evidencexpert/DuplicationShieIdsync/DDCB5D/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DisplayDrugdexDocument?docId=0660&contentSetId=31&title=Acyclovir&servicesTitle=Acyclovir&topicId=pharmacokinetics.

²¹ Aciclovir. AHFS Drug Information.[En Línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2014]. URL disponible en: https://www.medicinescomplete.com/mc/ahfs/current/a381045.htm?q=aciclovir&t=search&ss=text&p=1#_hit

²² Sullender W.Mj. Arvin. A.M, Diaz P.S. Connor J.D., Straube. R., Dankner. W. Myron J., et al. Pharmacokinetics of Acyclovir suspension in infants and children. antimicrobial agents and chemotherapy. Nov. 1987



complicaciones que atenten la vida. Fueron excluidos aquellos pacientes que tuvieron concentración de creatinina sérica mayor de 1.5 mg/dL o si la bilirrubina sérica o la concentración de transaminasas hepáticas fue más de dos veces el valor normal. Los pacientes que habían sido sometidos a resección de cualquier porción del tracto gastrointestinal, que tuvieron algún síndrome de malabsorción, o habían recibido radioterapia en el abdomen al menos de 3 semanas antes del posible enrolamiento fueron también excluidos.

La suspensión de aciclovir (40mg/mL) fue administrada por vía oral o por sonda nasogástrica en 300mg o 600mg/m² por dosis. Las dosis fueron administradas cuatro veces al día a las 08:00h, 12:00h, 16:00h y 20:00h de 5 a 7 días. Trece niños recibieron dosis de 600mg/m² por dosis y cinco pacientes, incluyendo los tres infantes menores de 2 meses de edad, recibieron dosis de 300mg/m². Todos los pacientes recibieron cuatro dosis al día a excepción de un infante a quien se le administró 300mg/m² por dosis tres veces al día.

Los parámetros farmacocinéticos determinados de la información individual del paciente después de la última dosis son presentados por cada grupo de edad y régimen de dosificación en la siguiente **Tabla**.

TABLE 3. Noncompartmental analysis of acyclovir concentrations in plasma after last dose of oral acyclovir suspension

Age group (n)	Dose (mg/m ²)	C _{max} (µg/ml)	T _{max} (h)	AUC (µg · h/ml)	t _{1/2} (h)	CL _{CR} (ml/min per 1.73 m ²)
6 mo–4 yr (7) ^a	600	1.07 ± 0.44	3.21 ± 0.99	5.68 ± 2.40	2.61 ± 0.75	88 ± 27
4–7 yr (6) ^b	600	0.89 ± 0.30	2.64 ± 0.47	5.38 ± 2.12	2.57 ± 0.95	99 ± 19
Mean ± SD (13) 6 mo–7 yr	600	0.99 ± 0.38	3.00 ± 0.86	5.56 ± 2.17	2.59 ± 0.78	93 ± 24
<2 mo (3) ^c	300	1.88 ± 1.11	4.10 ± 0.48	6.54 ± 4.32	3.26 ± 0.33	50 ± 14
6 mo–4 yr (2)	300	0.77 ± 0.13	2.00 ± 0.00	2.87 ± 0.85	2.75 ± 0.17	92 ± 8.5

^a One patient received an extra dose 3.5 h after the last scheduled dose; the AUC was excluded from the mean calculation.

^b One patient was not included in the mean calculations because of substantial deviations from the protocol dose schedule. The elimination rate was indeterminate for one patient who had identical concentrations at 3.0 h and at the last sampling time (8.0 h). Therefore, T_{max}, AUC, and t_{1/2} were not included.

^c The data for one patient were insufficient for determination of the k_e; therefore, AUC and t_{1/2} are not reported; in this instance, the T_{max} was set equal to the mean at consecutive time points (3.083 and 4.167) at which C_{max} occurred.

Los valores medios para todos los pacientes que recibieron 600mg/m² por dosis fueron los siguientes: C_{max}, 0.99 + 0.38ug/mL (media desviación estándar); T_{max}, 3.0 ± 0.86h; AUC, 5.56 ± 2.17kg h/mL; y t_{1/2}, 2.59 ± 0.78h. La media de los valores farmacocinéticos fueron similares para los niños entre 6 meses y 4 años de edad y niños mayores de 4 años que recibieron 600mg/m² por dosis.

El presente estudio proporciona la base farmacológica para investigar la eficacia de la suspensión oral de aciclovir para el tratamiento de las infecciones del virus del herpes en pacientes pediátricos. Ensayos clínicos controlados con placebo serán necesarios para determinar si las concentraciones máximas en plasma de aproximadamente 1.0ug/mL obtenidos en nuestros pacientes que recibieron 600mg/m² dosis son adecuados para el tratamiento de las infecciones causadas por VZV y algunas cepas de HSV. Aunque muchos pacientes con infecciones por virus del herpes sin amenaza de la vida podrían beneficiarse de la terapia de suspensión oral, estos datos farmacocinéticos sugieren que la terapia de aciclovir oral no es apropiada para el tratamiento inicial de infecciones por HSV neonatal u otras infecciones graves por virus del herpes en niños.

Klassen T.P et al²³ realizaron una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios con la finalidad de evaluar aciclovir para el tratamiento de la varicela en niños sanos. Se revisaron las bases de MEDLINE, EMBASE y la Biblioteca Cochrane. Se examinaron las listas de referencias de artículos pertinentes y los autores principales y se estableció contacto con Glaxo Wellcome para identificar ensayos adicionales.

Dos revisores de forma independiente seleccionaron los estudios para su inclusión, evaluaron la calidad del estudio utilizando la escala de Jadad, la ocultación de la

²³ Klassen T.P., Belseck E.M. BMC Pediatrics. Acyclovir for treating varicella in otherwise healthy children and adolescents: a systematic review of randomised controlled trials



asignación y extrajeron los datos. Los datos continuos se convirtieron a una diferencia de medias ponderadas (DMP). Las estimaciones generales no se calcularon debido a diferencias en los grupos de edad estudiados.

Table 1: Characteristics of randomised controlled trials comparing acyclovir to placebo among immunocompetent children

Study	Number of participants		Age Range (mean)	Acyclovir protocol	Outcomes	Quality	
	Total	Per group				Jadad Score	Allocation Concealment
Balfour 1990	102	50 – acyclovir 50 – placebo	5–16 years (8.1)	5–7 years: 20 mg/kg 7–12 years: 15 mg/kg 12–16 years: 10 mg/kg 4x/days for 5-7 days	• Days to fever, crusting, no new lesions, maximum number of lesions, decrease in number of lesions and cessation of itching • Maximum number of lesions	4	Unclear
Dunkle 1991	815	408 – acyclovir 407 – placebo	2–12 years (5.2)	20 mg/kg 4x/day for 5 days	• Maximum number of lesions • Number with >500 lesions • Residual lesions at day 28	3	Unclear
Balfour 1992	62	31 – acyclovir 31 – placebo	13–18 years (14.8)	800 mg 4x/day for 5 days	• Days to maximum number of lesions and cessation of itching • Maximum number of lesions • Residual lesions at day 28	3	Unclear

Resultado primario: número de días hasta no lesiones nuevas

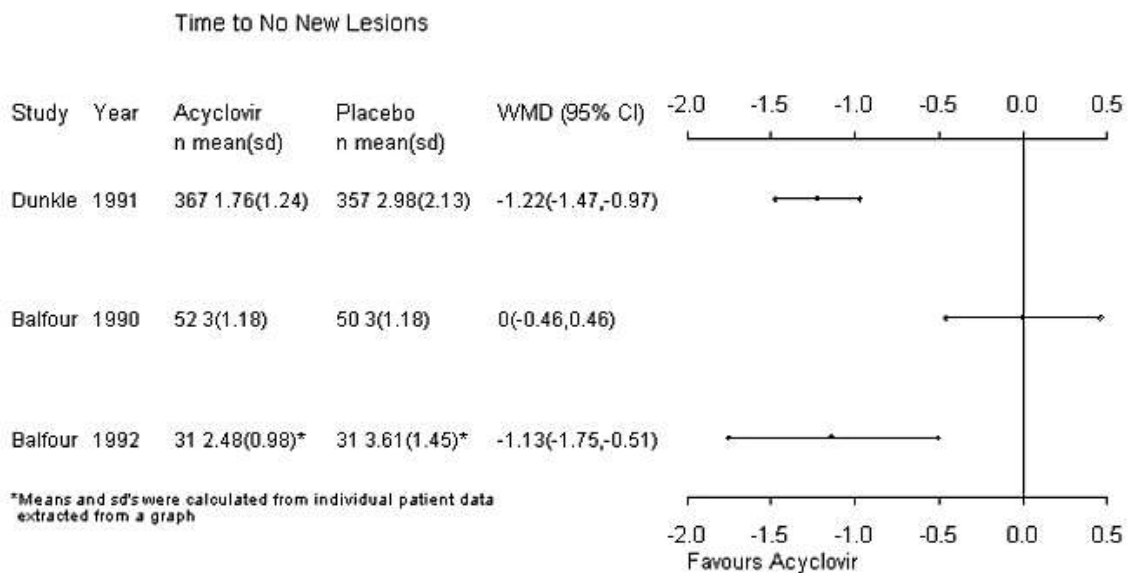
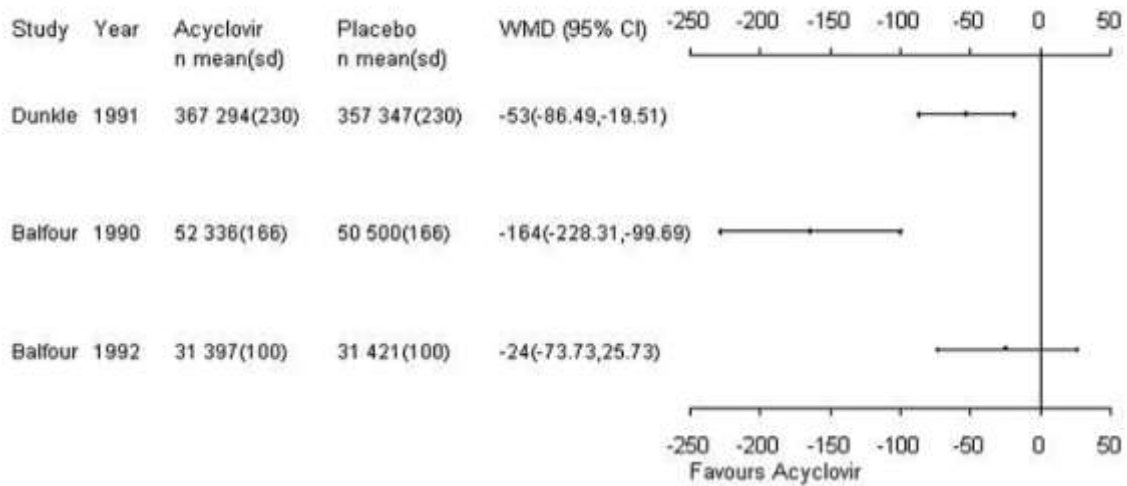


Figure 1
Metagraph of Acyclovir versus Placebo: time to no new lesions

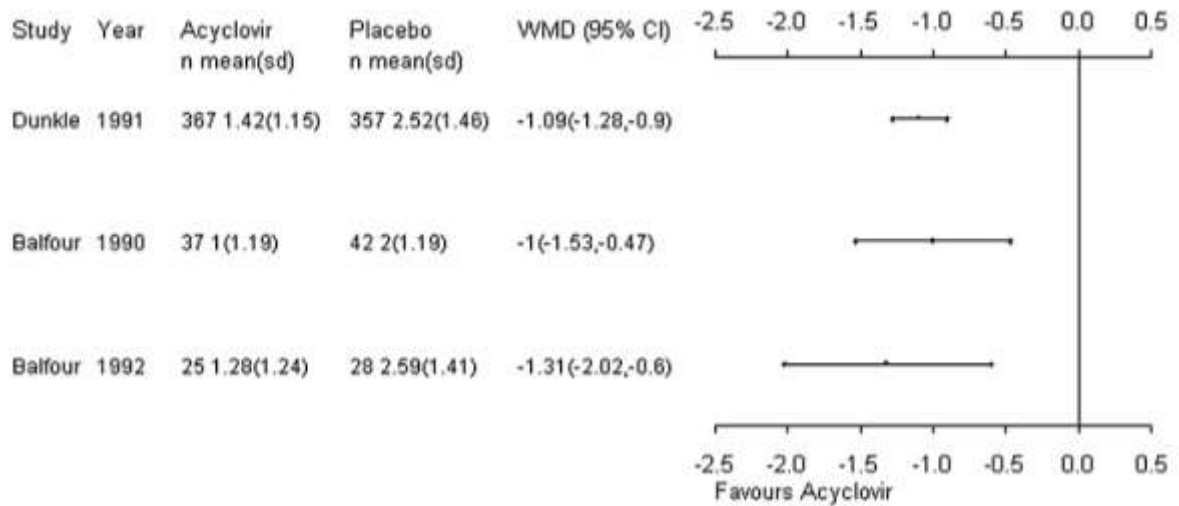
Resultados adicionales: los resultados con respecto al número máximo de lesiones aparentemente son homogéneas, sin embargo, solo dos de tres estudios reportaron una diferencia significativa a favor del tratamiento con aciclovir.



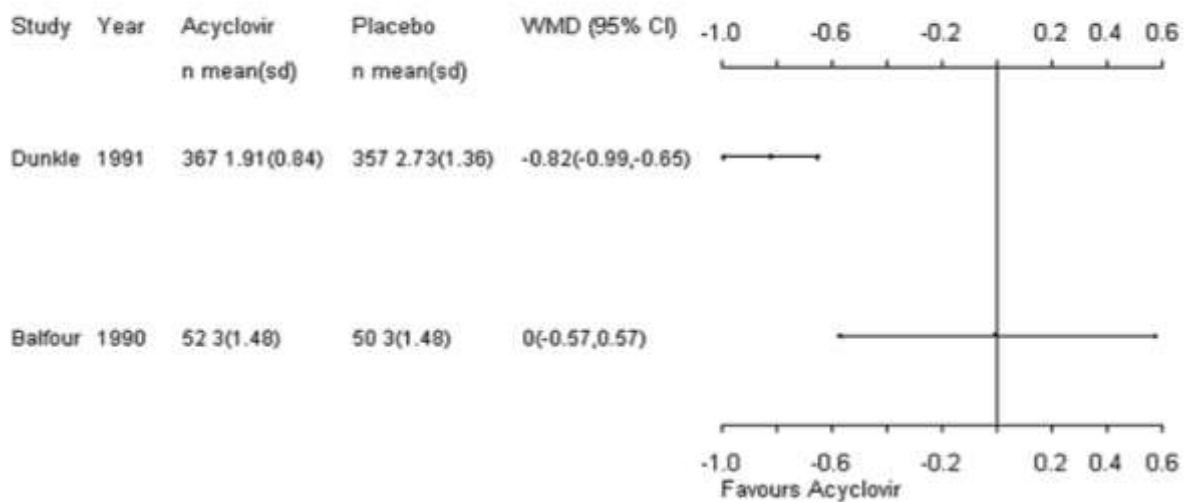
Maximum Number of Lesions



Time to No Fever



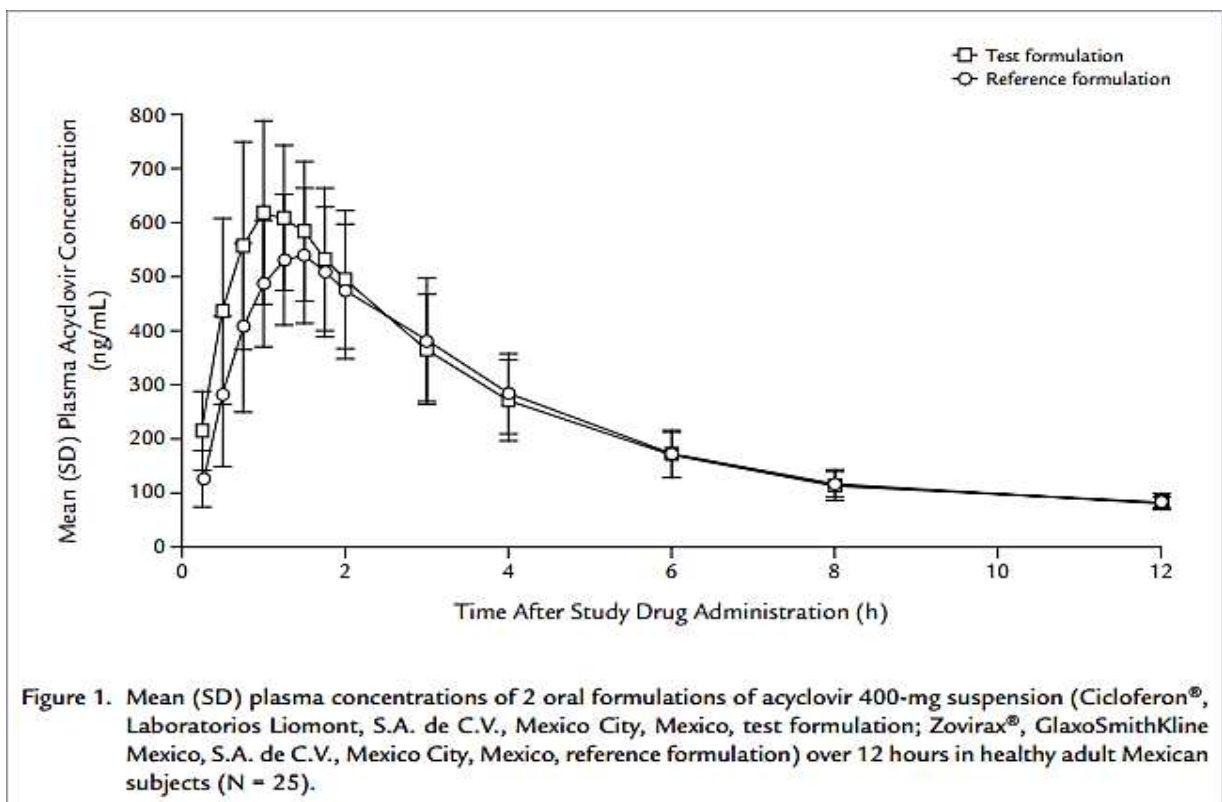
Time to No Pruritis



Palma-Aguirre J. A. et al.²⁴ realizaron un estudio, de dosis única, de etiqueta abierta, de estudios cruzados, en 2 períodos aleatorios separados en el Centro de Estudios Científicos y Clínicos Pharma, SA de CV (unidad clínica), Ciudad de México, con el objetivo de comparar la biodisponibilidad de 4 formulaciones orales de aciclovir 400mg – 2 formulaciones de comprimidos y 2 formulaciones en suspensión – con sus correspondientes referencias a las drogas que figuran en México (una lista emitida por las autoridades sanitarias mexicanas).

Para cada estudio, los sujetos fueron asignados al azar a recibir 1 formulación de prueba de aciclovir 400mg seguida de la formulación de referencia, o viceversa, con un período de lavado de 1 semana entre las dosis. Después de 12 horas (durante la noche), los sujetos recibieron una dosis única de 400mg (tableta o 10mL de suspensión) de la correspondiente formulación. Para el análisis de las propiedades farmacocinéticas, incluyendo $C_{máx}$, AUC desde el tiempo 0 (línea de base) para el tiempo t (AUC_{0-t}) y AUC desde el inicio hasta el infinito ($AUC_{0-\infty}$), las muestras de sangre fueron extraídas al inicio del estudio, 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 3, 4, 6, 8, 12, y 24 horas después de la dosificación. Las formulaciones fueron consideradas bioequivalentes si el logaritmo natural (ln), transformado en proporciones de $C_{máx}$ y AUC estaban dentro del rango predeterminado de equivalencia de 80% a 125% y si $p \leq 0.05$ para el IC del 90%. La tolerabilidad fue evaluada mediante el control de los signos vitales, resultados de análisis de laboratorio y entrevistas a sujetos.

La **Figura 1 y 2** muestran la concentración plasmática media de aciclovir después de las dos formulaciones



²⁴ Palma-Aguirre J.A. et al. Centro de Estudios Científicos y Clínicos Pharma, S.A. de C.V., Mexico City. Bioavailability of Two Oral Suspension and Two Oral Tablet Formulations of Acyclovir 400 mg: Two Single-Dose, Open-Label, Randomized, Two-Period Crossover Comparisons in Healthy Mexican Adult Subjects. *Clinical Therapeutics*/Volume 29, Number 6, 2007

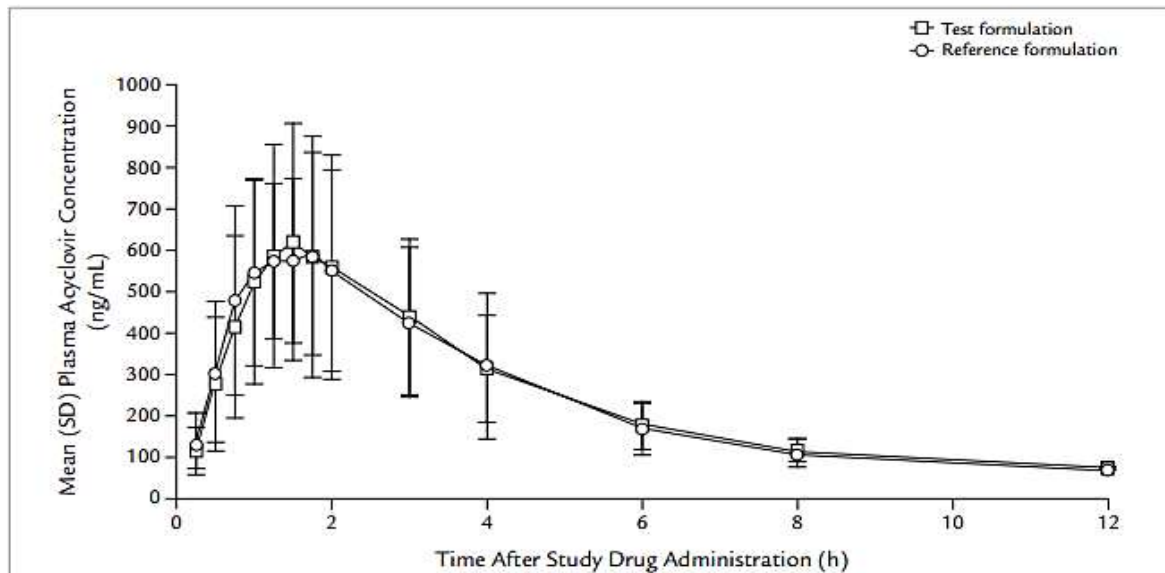


Figure 2. Mean (SD) plasma concentrations of 2 oral formulations of acyclovir 400-mg tablet (Cicloferon[®], Laboratorios Liomont, S.A. de C.V., Mexico City, Mexico, test formulation; Zovirax[®], GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, North Carolina, reference formulation) over 12 hours in healthy adult Mexican subjects (N = 24).

Para el estudio de la suspensión, los valores de la media y la SD de C_{max} , T_{max} , $t_{1/2}$, AUC_{0-t} , and $AUC_{0-\infty}$ para cada formulación se muestran en la siguiente **Tabla**.

Table I. Pharmacokinetic properties of 2 oral formulations of single-dose acyclovir 400 mg (suspension) in healthy subjects (N = 25). * Values are mean (SD).

Property	Cicloferon ^{®†}	Zovirax ^{®‡}
C_{max} , ng/mL	670.5 (165.1)	599.2 (123.7)
T_{max} , h	1.2 (0.2)	1.4 (0.5)
$t_{1/2}$, h	3.8 (1.7)	3.9 (1.2)
AUC_{0-t} , ng/mL · h	2649.4 (609.4)	2508.4 (609.5)
$AUC_{0-\infty}$, ng/mL · h	3171.4 (734.0)	3015.7 (662.3)

AUC_{0-t} = AUC from time 0 (baseline) to time t; $AUC_{0-\infty}$ = AUC from baseline to infinity.

*No significant between-treatment differences were found.

[†]Trademark of Laboratorios Liomont, S.A. de C.V., Mexico City, Mexico (test formulation).

[‡]Trademark of GlaxoSmithKline Mexico, S.A. de C.V., Mexico City, Mexico (reference formulation).

Para el estudio de la tableta, los valores de la media y la SD de C_{max} , T_{max} , $t_{1/2}$, AUC_{0-t} , and $AUC_{0-\infty}$ para cada formulación se muestran en la siguiente **Tabla**.

Table II. Pharmacokinetic properties of 2 oral formulations of single-dose acyclovir 400 mg (tablets) in healthy subjects (N = 24). * Values are mean (SD).

Property	Cicloferon ^{®†}	Zovirax ^{®‡}
C_{max} , ng/mL	681.1 (281.7)	704.4 (238.3)
T_{max} , h	1.6 (0.8)	1.4 (0.7)
$t_{1/2}$, h	2.7 (0.7)	2.6 (0.6)
AUC_{0-t} , ng/mL · h	2515.1 (994.7)	2503.3 (978.0)
$AUC_{0-\infty}$, ng/mL · h	2893.2 (1012.6)	2874.2 (971.5)

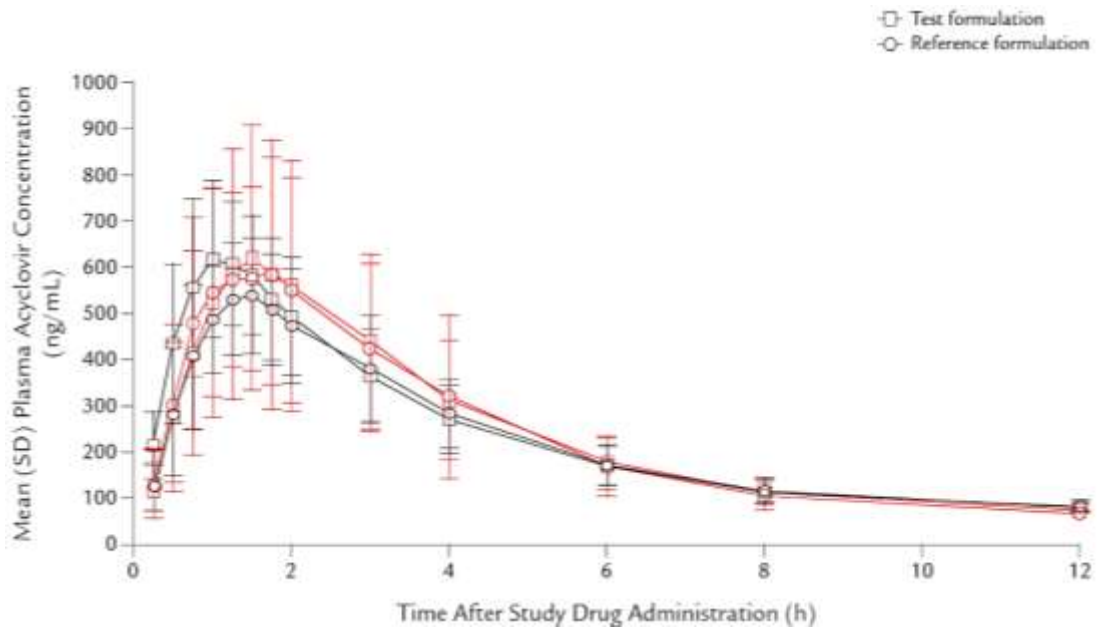
AUC_{0-t} = AUC from time 0 (baseline) to time t; $AUC_{0-\infty}$ = AUC from baseline to infinity.

*No significant between-treatment differences were found.

[†]Trademark of Laboratorios Liomont, S.A. de C.V., Mexico City, Mexico (test formulation).

[‡]Trademark of GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, North Carolina (reference formulation).

En base a las concentraciones plasmáticas medias de aciclovir después de las dos formulaciones se ha adaptado²⁵ la siguiente **Figura**.



Las líneas negras corresponden aciclovir suspensión y líneas rojas aciclovir tableta

Los autores concluyeron que estos 2 estudios en sujetos sanos, las dosis individuales, 400mg de la marca de prueba de aciclovir administrado ya sea en tabletas o en forma de suspensión, parecía ser bioequivalente a la formulación de referencia basado en la tasa y grado de absorción de acuerdo con la definición encontrada en la Guías de Bioequivalencia de la FDA de los Estados Unidos. Todas las formulaciones fueron bien toleradas.

Gámez L. M. et al.²⁶ realizaron un estudio de las propiedades físico químicas de 95 formas farmacéuticas de 82 fármacos, para los cuales se seleccionaron mediante un estudio prospectivo de fármacos prescritos en pacientes que recibían nutrición enteral por sonda en el hospital, el número total de paciente portadores de sonda fueron 66. Las propiedades físico químicas estudiadas fueron la osmolaridad, el pH y la viscosidad, encontrando para el aciclovir suspensión lo siguiente:

²⁵ Adaptado de las Figura 1 y 2 de Concentración plasmática de formulaciones Suspensión y Tabletetas. Palma-Aguirre J.A. et al. Centro de Estudios Científicos y Clínicos Pharma, S.A. de C.V., México City. Bioavailability of Two Oral Suspension and Two Oral Tablet Formulations of Acyclovir 400 mg: Two Single-Dose, Open-Label, Randomized, Two-Period Crossover Comparisons in Healthy Mexican Adult Subjects. *Clinical Therapeutics*/Volume 29, Number 6, 2007

²⁶ Gámez Lechuga, M. "Importancia de las características físico-químicas de los fármacos para su administración por sonda nasointestinal o enterostomía". *Farm Hosp* 1998; 22:137-43.

**Tabla 2. Formas farmacéuticas de medicamentos con osmolaridad ≥ 1.000 mOsm/kg que pueden producir efectos adversos, mayoritariamente cuando la administración del fármaco es transilórica**

Fármacos	Osmolaridad (mOsm/kg)	Alternativa
Cefixima susp. (Denvar [®])	3.001	↓
Eritromicina susp. (Pantomicina [®])	3.475	uu
Fluconazol susp. (Diflucán [®])	3.003	uu
Fluoxetina sol. (Prozac [®])	3.004	uu
Acetil salicilato de lisina sob. (Inyesprin [®])	2.562	yu
Ibuprofeno susp. (Daisy [®])	2.987	uu
Loperamida sol. (Fortasec [®])	2.968	ut
Zidovudina sol. (Retrovir [®])	2.860	Diluir en agua (100-150 ml)
Cotrimoxazol susp. (Septin [®])	5.000	
Aciclovir susp. (Zovirax [®])	3.000	
Codeína jbc. (Codeisan [®])	2.919	
Metamizol magnésico amp. (Nolotil [®])	2.300	
Potasio sol. (Potasion [®])	3.000	Diluir en agua (100-150 ml) o emplear potasio ascorbato (Boi K [®])
Potasio ascorbato + aspártico comp. eferv. (Boi K A [®])	1.965	
Valproato sódico sol. (Depakine [®])	1.783	Diluir en agua (75-100 ml) Emplear jarabe diluido o potasio ascorbato (Boi K [®]) Diluir en agua (75-100 ml) No administrar gragea

NOTA: susp.: suspensión; sol.: solución; sob.: sobre; jbc.: jarabe; comp. eferv.: comprimido efervescente; amp.: ampolla.

Tabla 3. Formas farmacéuticas de fármacos que contienen sorbitol

Fármacos	Dosis máxima/día	Sorbitol 70% g/5 ml	Sorbitol g/día (dosis máxima)	Alternativa
Aciclovir susp. (Zovirax [®])	400 mg x 5 v/d	2,250	7,8	Administrar comprimido
Parafina susp. (Agirol [®])	5 ml x 3 v/d	0,8	1,68	
Hierro sol. (Ferplex [®])	15 ml x 2 v/d	0,98	1,96	

NOTA: susp.: suspensión; sol.: solución

VI. Resumen de la evidencia comparativa en costo

Niños mayores de dos años: dosis usual 20mg/kg, cuatro veces al día por cinco días.
Niños con más de 40kg de peso y adultos: dosis de 800mg, cinco veces al día por cinco días.

Costo para cinco días de tratamiento

	Peso (Kg)	Dosis 20mg/kg x 4v/día	Dosis x 5 días	Unidades suspensión (125mL)	Costo ²⁷ en jarabe (S/. 82.8)	Unidades en tabletas	Costo ²⁸ en tabletas (S/. 0.07)
Mayores 2 años	5	400mg	2000mg	0.4	82.8	10	0.7
	10	800mg	4000mg	1	82.8	20	1.4
	15	1200mg	6000mg	1.2	165.6	30	2.1
	20	1600mg	8000mg	1.6	165.6	40	2.8
	25	2000mg	10000mg	2	165.6	50	3.5
	30	2400mg	12000mg	2.4	248.4	60	4.2
	35	2800mg	14000mg	2.8	248.4	70	4.9
40	3200mg	16000mg	3.2	331.2	80	5.6	
+ 40 Kg de Peso	42	3360mg	16800mg	3.36	331.2	84	5.8

No se estima la medida de suspensión en pacientes con pesos mayores a 40kg por que reciben el mismo tratamiento que paciente adulto, en los que no es de elección la suspensión de 200mg/5mL

²⁷ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). ESSALUD. 2013. [Internet]. [Fecha de consulta: octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>

²⁸ Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado (SEACE). ESSALUD. 2013. [Internet]. [Fecha de consulta: octubre 2014]. URL disponible en: <http://www.seace.gob.pe/>



Se realizó una búsqueda sobre el stock actual y los consumos del aciclovir 200mg en suspensión, encontrándose que en el período Oct2013 – Set2014 no hay consumos a nivel nacional²⁹.

Disponibilidad de aciclovir suspensión en el mercado mundial³⁰:

Forma farmacéutica: Líquido oral

Región*	Ventas en dólares americanos (\$):		
	Periodo final (año)	Periodo final (año)	% de variación
	31 marzo 2014	31 marzo 2013	
Estados Unidos de América (EUA)	8.3M	7.3M	13.7%
Unión europea: Top 5	8.6M	8.5M	3.5%
Resto de Europa	2M	1.9M	5.3%
América Latina	8.3M	8.3M	0%
Resto del Mundo	11.9M	13.5M	-11.9%
A nivel mundial	39.3M	39.5M	-0.5%

*Países por Región:

EUA: Estados Unidos, Puerto Rico.

EU Top 5: Francia, Alemania, Italia, España, Reino Unido.

Resto de Europa: Austria, Belarus, Bélgica, Bulgaria, Croacia, República Checa, Dinamarca, Estonia, Finlandia, Grecia, Hungría, Irlanda, Letonia, Lituania, Luxemburgo, Países Bajos, Noruega, Polonia, Portugal, Rumania, Federación de Rusia, Eslovaquia, Eslovenia, Suecia, Suiza.

América Latina: Argentina, Brasil, Centroamérica, Chile, Colombia, República Dominicana, Ecuador, México, Perú, Uruguay, Venezuela.

Resto del mundo: Argelia, Australia, Bangladesh, Canadá, China, Egipto, África Occidental Francesa, India, Indonesia, Israel, Japón, Jordania, Corea, Kuwait, Líbano, Malasia, Marruecos, Nueva Zelanda, Pakistán, Filipinas, Arabia Saudita, Singapur, Sudáfrica, Taiwán, Tailandia, Túnez, Turquía, Emiratos Árabes Unidos, Vietnam.

VII. Resumen del estatus regulatorio

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)³¹, presenta registro de la molécula sin permitir la revisión de la ficha técnica ni etiqueta.

La Food and Drug Administration (FDA)³², menciona que está indicado para el tratamiento agudo de infecciones de Herpes Zoster (culebrilla), el tratamiento de los episodios iniciales y la gestión de los episodios recurrentes de herpes genital y para el tratamiento de la varicela.

En el Perú³³ el aciclovir 200mg/5mL suspensión oral está aprobado para las siguientes indicaciones:

La formulación oral se indica en el tratamiento de las infecciones de la piel y las membranas mucosas, que son producidas por el virus del herpes simple, con inclusión del herpes genital inicial y recurrente.

Las formulaciones orales se indican para la supresión (prevención de recurrencias) de las infecciones recurrentes ocasionadas por herpes simple en paciente inmunocompetentes.

Las formulaciones orales se indican en la profilaxis de las infecciones ocasionadas por herpes simples en pacientes inmunodeficientes.

Las formulaciones orales están indicadas en el tratamiento de las infecciones ocasionadas por varicela y herpes zoster.

²⁹ Fuente. Productos de ICI SISMED repostada a nivel nacional. DIGEMID. Octubre 2014

³⁰ Newport Global™ Generic.Thomson Reuters. Disponible en: <https://newport.thomson-pharma.com/newport/Product/profile.do?apiGrpld=8616>

³¹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>

³² Food and Drug Administration (FDA). <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>

³³ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso setiembre 2014.



Las formulaciones orales se indican en el tratamiento de ciertos pacientes que exhiben un grado severo de inmunodeficiencia, principalmente aquellos que padecen la enfermedad del VIH en etapa avanzada (recuento de CD4+ menor de 200 por mm³, incluyendo pacientes con SIDA o CRS severo) o los que fueron sometidos a un trasplante de medula ósea.

La Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)^{34,35} considera al aciclovir suspensión oral de 200mg/5mL en la 18° Lista Modelo y en la 4° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para niños.

VIII. Conclusiones

Basado en la revisión de la información científica respecto al medicamento Aciclovir 200mg/5mL suspensión oral, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME), porque existen otras alternativas de seguridad y eficacia demostrada.

³⁴ WHO Model List of Essential Medicines. 18th list (April 2013)

³⁵ WHO Model List of Essential Medicines for childrens. 4th list (April 2013)