



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

INFORME TECNICO Nº 39- 2007

Aciclovir 5% (Crema) Aciclovir 5% (Ungüento)

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME: ¹	Aciclovir 200mg tableta Aciclovir 400mg tableta
ATC/DCI: ²	D06BB03 Aciclovir
DDD: ²	No se consigna
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: ³	No está incluido
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Agosto 2007
Condición(es) clínicas evaluadas:	Herpes Simple Herpes Zoster sin complicaciones

INTRODUCCION

- Existen dos tipos de Virus del Herpes Simple (VHS): VHS-1 y VHS-2.⁴ El VHS-1 causa habitualmente herpes labial, estomatitis herpética y queratitis; el VHS-2 suele producir herpes genital, es transmitido sobre todo por contacto directo (habitualmente sexual) y conduce a lesiones cutáneas.⁵
- Es difícil determinar el momento en el que se produjo la infección inicial por VHS. Después que se produce ésta, el virus permanece latente en los ganglios nerviosos.⁶ Se pueden producir erupciones herpéticas recurrentes precipitadas por exposición excesiva a la luz solar, enfermedad febril, sobrecarga emocional o física, o inmunosupresión.^{7,8} Muchas veces, se desconoce el estímulo desencadenante. La enfermedad recurrente es en general menos intensa que la primaria.⁵
- Las lesiones pueden aparecer en cualquier lugar de la piel o las mucosas, pero son más frecuentes alrededor de la boca, labios, conjuntiva, córnea y genitales.⁶ Tras un período prodrómico con hormigueo o prurito, aparecen pequeñas vesículas tensas sobre una base eritematosa.⁴ Las vesículas persisten durante unos pocos días, después comienzan a secarse y por último forman una costra amarillenta fina.⁹



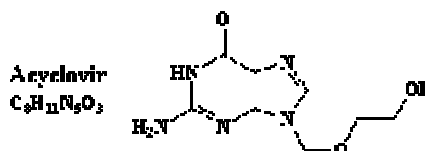
MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- El diagnóstico es clínico y se confirma mediante el cultivo del virus, hallazgos histológicos, seroconversión ó aumento progresivo de los anticuerpos séricos contra el serotipo causal.⁴ La curación se suele obtener en 8 a 12 días.⁵ Las lesiones herpéticas individuales curan en general por completo, pero las lesiones recurrentes en la misma zona pueden causar atrofia y dejar cicatrices.⁹
- El Herpes Zóster es producido por el mismo virus causante de la varicela.¹⁰ La enfermedad se produce cuando el virus es reactivado desde su estado latente en los ganglios radicales posteriores y en la piel del dermatoma correspondiente. La inflamación afecta en ocasiones a las astas posteriores y anteriores de la sustancia gris, las meninges y las raíces dorsales y ventrales.⁵ El Herpes Zóster es frecuente en pacientes VIH-positivos y resulta más grave en enfermos inmunosuprimidos.¹¹
- El dolor a lo largo de la futura erupción suele preceder al exantema en 2 ó 3 días. Después aparecen tandas de vesículas características sobre una base eritematosa, en la distribución cutánea de uno o más dermatomas adyacentes.¹² La zona afectada suele presentar hiperestesia, y el dolor puede ser intenso. Las erupciones son más frecuentes en la región dorsal y en la lumbar, y tienen carácter unilateral. De modo habitual siguen apareciendo lesiones durante 3 a 5 días. El herpes zóster se puede extender a otras regiones de la piel y a las vísceras, sobre todo en pacientes inmunosuprimidos.¹¹
- Menos del 4% de los pacientes con herpes zóster experimentan recidivas; la mayoría de los pacientes se recuperan, pero muchos, en particular los ancianos, desarrollan neuralgia postherpética que puede persistir durante meses o años.¹² El dolor de esta neuralgia puede ser agudo y persistente o intermitente, y a veces origina incapacidad seria.⁹
- El diagnóstico es difícil en la fase previa a la erupción, pero se establece con facilidad una vez que aparecen las vesículas.⁵ El VHS puede producir lesiones casi idénticas a las del zóster, pero a diferencia de éste, tiende a recidivar. La aplicación de compresas húmedas alivia las molestias, pero suele ser necesario el uso de analgésicos.⁹

FARMACOLOGIA

- El aciclovir es un análogo sintético de la deoxiguanosina⁸ y es activado por el virus a través de la enzima timidina quinasa.¹³ Presenta actividad antiviral contra el Virus Herpes Simple y el Virus Varicela-Zoster; en menor medida contra Citomegalovirus y el Virus Epstein-Barr.¹³ No es efectivo contra el Virus de Inmunodeficiencia Humana(VIH).¹⁴ Fue aprobado por Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) en 1982.¹⁵





**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- En relación al mecanismo de acción, el aciclovir inhibe la formación de ADN viral.¹⁶ Debe ser fosforilado a nivel intracelular para ser activo. Es convertido a monofosfato por la timidina quinasa del virus, luego pasará a difosfato y a trifosfato por enzimas celulares. El aciclovir trifosfato compite con la 2'-deoxiguanosina como sustrato para la ADN polimerasa viral. Una vez que el aciclovir se inserta en el ADN replicado del virus la unión es irreversible causando el cese de la formación de nuevas partículas virales.^{15,17}
- Aciclovir es efectivo solamente contra partículas virales en replicación, no elimina el ADN latente del virus.^{4,16} El mecanismo más común de resistencia al aciclovir se da por la pérdida de la actividad enzimática de la timidina quinasa viral, lo cual puede llevar a resistencia cruzada con otros antivirales.^{15,17}
- En relación a la farmacocinética, el aciclovir es administrado vía oral, tópica y endovenosa. Posterior a su aplicación tópica la absorción sistémica es mínima; no se le detecta en sangre ni orina. La ingesta de alimentos no afecta la absorción de aciclovir.^{15,17}
- Según la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), el aciclovir está indicado para el tratamiento de herpes simple genital, herpes labial recurrente y herpes zoster no complicado.¹⁷
- Para el tratamiento de infecciones localizadas por Herpes Simple y Herpes Genital (primer episodio o recurrente), con aciclovir en crema o ungüento, se recomienda aplicar la suficiente cantidad para cubrir todas las lesiones, cada 3 horas, 6 veces al día durante 7 días, iniciando el tratamiento al primer signo, síntoma o lesión. Si el tratamiento para adolescentes y adultos se realiza con aciclovir vía oral el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos recomienda 400mg tid ó 200mg cinco veces al día por 7 a 10 días hasta que se produzca resolución clínica.^{15,17}
- Para el tratamiento de Herpes Zóster no complicado, se recomienda el uso de aciclovir en tabletas, a dosis de 800mg cinco veces al día por 7 a 10 días. No se encuentra evidencia actual que indique que aciclovir crema o ungüento se utilice para dicha indicación.^{15,17}
- Aciclovir 5%, presentación ungüento y crema, es un medicamento no considerado en la 15ª lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud,³ ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente.¹
- En el Perú, a Agosto del 2007, los medicamentos: Aciclovir 5% crema y Aciclovir 5% ungüento cuentan con veinte (20) y cuatro (4) registros sanitarios vigentes respectivamente.¹⁸

EFICACIA

- Luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura científica nacional e internacional en las diferentes bases se encontró escasa información sobre la eficacia del medicamento aciclovir 5% crema o ungüento. La mayor parte de la información es desactualizada y no disponible.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- Según el estudio "Tratamiento exitoso de herpes labial con aciclovir tópico"¹⁹ se concluye que el aciclovir 5% crema sí es efectivo en los casos de herpes labial recurrente. Se reporta que la duración de los síntomas disminuyó al usar la crema por primera vez aunque estadísticamente no fue significativo. El número de participantes fue de 24 en cada grupo con 74 episodios de herpes labial en total. Se desconoce si recibieron co-intervenciones (aciclovir en tabletas) durante la investigación. Aciclovir tópico no fue efectivo en lesiones herpéticas nuevas.
- Shaw et al.²⁰ en una investigación doble ciego, aleatorizada, controlada con placebo encuentra que no hay beneficio con el uso de aciclovir en crema para lesiones de herpes labial. El tiempo promedio de curación fue de 9 días con aciclovir, 10 con la crema placebo y 13 cuando no se aplicó nada. El número de participantes fue de 45 con 72 episodios de herpes labial en total. El análisis estadístico no mostró diferencias significativas entre el uso de aciclovir y el placebo.
- Raborn et al.²¹ presenta 3 investigaciones con aciclovir para el tratamiento de herpes labial recurrente. Aciclovir oral, cinco veces al día, sí demostró beneficios en la resolución de las lesiones herpéticas. En relación al uso tópico, la preparación de aciclovir en base acuosa mostró resultados favorables mientras que la preparación en base a polietileno fue inefectiva.
- Una revisión sistemática en 1991 demostró que el tratamiento tópico con aciclovir no es eficaz para la fase aguda de herpes labial recurrente y un estudio controlado y aleatorizado del mismo año mostró que tampoco es útil para profilaxis.⁷ En otra revisión de 7 investigaciones sobre el uso profiláctico de aciclovir oral en herpes labial recurrente se observó que la frecuencia de lesiones disminuyó entre 50% a 78%. Sin embargo, se comenta que tales estudios tuvieron fallas metodológicas graves, incluyendo que las lesiones fueron inducidas experimentalmente así como que el diseño no incluyó el cegamiento respectivo.⁷
- Hacia el 2002 Spruance et al.²² publica "Resultados de dos investigaciones doble ciego, randomizadas, placebo-control sobre aciclovir crema para el tratamiento de Herpes labial" señalándose que la duración del episodio herpético es menor con la aplicación de aciclovir, incluso con soporte metodológico y estadístico. Sin embargo, la relevancia clínica no es satisfactoria ya que sólo se trata de horas de diferencia comparada con el placebo.
- En relación a Herpes Zóster (HZ), el meta-análisis "Aciclovir oral acelera la resolución del dolor en pacientes con HZ"²³ concluye que el aciclovir a dosis de 800mg cinco veces al día, sí acelera el término del dolor. Se incluyen 4 estudios doble ciego, randomizados, placebo control, con un total de 691 pacientes, con un análisis de intención a tratar. No evaluó la presentación aciclovir crema o ungüento.
- Según la publicación "Tratamiento de Herpes Zoster Agudo: Efecto del tratamiento temprano versus tardío con aciclovir y valaciclovir"²⁴ se encontró que el uso de aciclovir vía oral en pacientes adultos sí disminuía el tiempo para la resolución del dolor en comparación con el placebo, incluso si la terapia comenzaba 72 horas después del inicio de los síntomas. (riesgo relativo 2,20 IC:1,03-4,21 p=0,04).



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

SEGURIDAD

- Luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura científica nacional e internacional en las diferentes bases se encontró escasa información sobre la seguridad del medicamento aciclovir 5% crema o ungüento. La mayor parte de la información es desactualizada y no disponible.
- Aciclovir es considerado categoría B como medicamento de riesgo durante el embarazo según la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA).^{15,17} En relación al periodo de lactancia, la Academia Americana de Pediatría justifica su uso siempre y cuando el área de aplicación tópica no comprometa los senos. No se ha determinado la seguridad de aciclovir ungüento en pediatría; no se recomienda el uso de aciclovir oral en niños menores de 2 años.^{15,17}
- Se han observado efectos adversos al aciclovir cuando se utiliza en aplicación intravascular u oral. Entre los más frecuentes se encuentran: flebitis en el lugar de la inyección, diarrea, náuseas, vómitos, agitación psicomotriz, alucinaciones, vértigo, aumento de la urea sérica, aumento transitorio de creatinina.^{15,17}
- En relación a la aplicación tópica de aciclovir, las diferentes investigaciones reportan efectos adversos menores como Irritación de la piel en el área de aplicación, cefalea, labios secos y agrietados.^{19,20} Según la publicación "Resultados de dos investigaciones doble ciego, randomizadas, placebo-control sobre aciclovir crema para el tratamiento de Herpes labial" se presentó un caso de dolor torácico que requirió hospitalización.²²

COSTOS

- Según los medicamentos incluidos en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) utilizados en el tratamiento para las infecciones herpéticas solicitadas se obtiene el siguiente análisis de costos:

Medicamento	Costo/unidad S/.
Aciclovir 5% 15gr crema ^a	4,40
Aciclovir 5% 15gr crema ²⁵	3,06 – 10,00
Aciclovir 200mg tab ²⁵	0,12
Aciclovir 400mg tab ²⁵	0,31

(a) Propuesta formulada.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”

Tratamiento:	Duración	Costo Tto/día	Costo Tto completo
Herpes Simple			
Aciclovir 400mg tid ^{15,16}	7-10 días	0,93	6,5 - 9,3
Aciclovir 200mg cinco veces al día ^{9,15,16}	7-10 días	0,60	4,2 - 6,0
Aciclovir 400mg tid + Aciclovir 5% crema seis veces al día ^a	7 días	NA ^b	9,6 - 16,5
Aciclovir 200mg cinco veces al día + Aciclovir 5% crema seis veces al día ^a	7 días	NA ^b	7,3 – 14,2

Tratamiento:	Duración	Costo Tto/día	Costo Tto completo
Herpes Genital primer episodio			
Aciclovir 400mg tid ^{15,16,17}	7-10 días	0,93	6,5 - 9,3
Aciclovir 200mg cinco veces al día ^{9,15,16,17}	7-10 días	0,60	4,2 - 6,0
Aciclovir 400mg tid + Aciclovir 5% crema seis veces al día ^a	7 días	NA ^b	9,6 - 16,5
Aciclovir 200mg cinco veces al día + Aciclovir 5% crema seis veces al día ^a	7 días	NA ^b	7,3– 14,2
Herpes Genital recurrente			
Aciclovir 800mg tid ^{15,17}	2 días	1,9	3,7
Aciclovir 400mg tid ^{15,17}	3-5 días	0,9	2,8 - 4,7
Aciclovir 800mg tid + Aciclovir 5% crema seis veces al día ^a	7 días	NA ^b	6,8 – 13,7
Aciclovir 400mg tid + Aciclovir 5% crema seis veces al día ^a	7 días	NA ^b	7,7 – 14,7
Herpes Zóster no complicado			
Aciclovir 800mg cinco veces al día ^{9,11,15,16,17}	7-10 días	3,10	21,7 - 31,0
Aciclovir 800mg cinco veces al día + Aciclovir 5% crema ^c	7 días	NA ^b	24,8 – 31,7

(a) Propuesta formulada.

(b) No se aplica ya que no se puede adquirir por porciones de crema.

(c) No se encuentra evidencia actual que indique sea el tratamiento para la indicación solicitada.

- Se logra apreciar que los tratamientos, tanto en duración como posología, son diferentes según la enfermedad herpética. Asimismo es difícil calcular la cantidad de crema o ungüento que se utiliza, ya que va a depender de la extensión de las lesiones. Para la presente comparación se ha asumido la aplicación diaria de 1gr del medicamento.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- En el caso de Herpes Simple y Herpes Genital, ya que el uso de aciclovir tópico se adiciona al de vía oral, la combinación siempre representará un costo superior. El rango de precios del aciclovir tópico es amplio lo que llevaría a fluctuar el costo de la combinación hasta quizás dos veces el costo del tratamiento sólo con tabletas.
- Para Herpes Zoster no complicado, el costo del tratamiento con aciclovir tabletas no difiere significativamente en relación con la combinación, sin embargo, no se ha encontrado evidencia actual que indique que la presentación tópica se utilice para dicha indicación.

III. CONCLUSIONES

- El VHS-1 causa habitualmente herpes labial, estomatitis herpética y queratitis; el VHS-2 suele producir herpes genital, es transmitido sobre todo por contacto directo (habitualmente sexual) y conduce a lesiones cutáneas. El Herpes Zóster está producido por el mismo virus causante de la varicela. La enfermedad se produce cuando el virus es reactivado desde su estado latente en los ganglios radicales posteriores y en la piel del dermatoma correspondiente.
- El aciclovir es un análogo sintético de la deoxiguanosina y es activado por el virus a través de la enzima timidina quinasa, lo que permite la inhibición de la formación de más ADN viral. El aciclovir es efectivo solamente contra partículas virales en replicación, no elimina el ADN latente del virus. Es administrado vía oral, tópico y endovenoso.
- Según la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), el aciclovir está indicado para el tratamiento de herpes simple genital, herpes labial recurrente y herpes zoster no complicado. Para el tratamiento de Herpes Zóster no complicado, no se encuentra evidencia actual que indique que aciclovir crema o ungüento se utilice para dicha indicación.
- Aciclovir es considerado categoría B como medicamento de riesgo durante el embarazo según la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA). No se ha determinado la seguridad de aciclovir ungüento en pediatría; no se recomienda el uso de aciclovir oral en niños menores de 2 años.
- Aciclovir 5% crema y Aciclovir 5% ungüento son medicamentos no considerados en la 15^o lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud, ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente. En el Perú, a Agosto del 2007, Aciclovir 5% crema y Aciclovir 5% ungüento cuentan con veinte (20) y cuatro (4) registros sanitarios vigentes respectivamente.
- Al momento de realizar el presente informe técnico, la evidencia científica disponible considera que no se ha podido establecer la eficacia y seguridad de Aciclovir 5% crema y ungüento, para administración tópica, en el tratamiento de Herpes Simple ni Herpes Zóster sin complicaciones.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

- En el análisis de costos, ya que el uso de aciclovir tópico se adiciona al de vía oral en los casos de Herpes Simple y Herpes Genital, la combinación siempre representará un costo superior lo cual puede representar hasta dos veces el costo del tratamiento sólo con tabletas. Para Herpes Zoster no complicado no se ha encontrado evidencia actual que indique que la forma de presentación de crema/ungüento se utilice para dicha indicación
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de Aciclovir 5% crema o ungüento, administración vía tópica, no se encuentra justificada para el tratamiento de Herpes Simple ni Herpes Zóster sin complicaciones, debido a la falta de información que respalde su eficacia en esta patología y la existencia del tratamiento indicado por vía oral en el PNME vigente.

IV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales. 2005
2. WHO collaborating Centre for Drug Static Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2007. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd>
3. World Health Organization 2007. WHO Essential Drug List Nº 15. Medicamentos esenciales 15th edición. (marzo 2007)
4. Yeung-Yue KA, Brentjens MH, Lee PC, Tyring SK. The management of herpes simplex virus infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2002 Apr;15(2):115-22. Review.
5. Dynamed. Herpetic gingivostomatitis. Herpes genitalis. Zoster. Updated July 2007
6. Vander Straten M, Carrasco D, Lee P, Tyring SK. A review of antiviral therapy for herpes labialis. *Arch Dermatol.* 2001 Sep;137(9):1153-8.
7. Worrall G. Acyclovir in recurrent herpes labialis. *BMJ.* 1996 Jan 6;312(7022):6.
8. Jensen LA, Hoehns JD, Squires CL. Oral antivirals for the acute treatment of recurrent herpes labialis. *Ann Pharmacother.* 2004 Apr;38(4):705-9. Epub 2004 Feb 13. Review.
9. Dwyer DE, Cunningham AL. 10: Herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *Med J Aust.* 2002 Sep 2;177(5):267-73. Review.
10. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, Betts RF, Gershon AA, Haanpaa ML, McKendrick MW, Nurmikko TJ, Oaklander AL, Oxman MN, Pavan-Langston D, Petersen KL, Rowbotham MC, Schmader KE, Stacey BR, Tyring SK, van Wijck AJ, Wallace MS, Wassilew SW, Whitley RJ. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis.* 2007 Jan 1;44 Suppl 1:S1-26. Review.
11. Gnann J, Whitley R. *Clinical Practice: Herpes Zoster.* *N Engl J Med* 2002; 347: 340-6
12. Beers M. *Manual Merck Diagnóstico y terapéutica.* 17 edición en inglés. 1999. Editorial Elsevier



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

13. Raborn GW, Martel AY, Grace MG, McGaw WT. Oral acyclovir in prevention of herpes labialis. A randomized, double-blind, multi-centered clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998 Jan;85(1):55-9.
14. Bean B. Antiviral therapy: current concepts and practices. *Clin Microbiol Rev.* 1992 Apr;5(2):146-82. Review.
15. Gold Estándar Inc 2007. www.clinicalpharmacology.com. Mdconsult
16. Wood A. Drug Therapy: Antiviral Drugs. *N Engl J Med* 1999; 340: 1255-68
17. Drug Dex – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado en Enero del 2007.
18. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
19. Fiddian AP, Yeo JM, Stubbings R, Dean D. Successful treatment of herpes labialis with topical acyclovir. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983 May 28;286(6379):1699-701.
20. Shaw M, King M, Best JM, Banatvala JE, Gibson JR, Klaber MR. Failure of acyclovir cream in treatment of recurrent herpes labialis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985 Jul 6;291(6487):7-9.
21. Raborn GW, McGaw WT, Grace M, Percy J. Treatment of herpes labialis with acyclovir. Review of three clinical trials. *Am J Med.* 1988 Aug 29;85(2A):39-42.
22. Spruance SL, Nett R, Marbury T, Wolff R, Johnson J, Spaulding T. Acyclovir cream for treatment of herpes simplex labialis: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002 Jul;46(7):2238-43.
23. Lancaster T. Review: early treatment of acute herpes zoster may prevent or shorten the duration of postherpetic neuralgia. *Evid Based Med* 2000;5;144
24. Wood MJ, Shukla S, Fiddian AP, Crooks RJ. Treatment of acute herpes zoster: effect of early (< 48 h) versus late (48-72 h) therapy with acyclovir and valaciclovir on prolonged pain. *J Infect Dis.* 1998 Nov;178 Suppl 1:S81-4.
25. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Observatorio Peruano de Precios de Medicamentos. Actualizado al 31 de enero del 2007.
26. Lamey PJ. Topical acyclovir is beneficial in recurrent herpes labialis. *BMJ.* 1996 Apr 13;312(7036):975
27. Raborn GW. Failure of acyclovir cream in treatment of herpes labialis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985 Sep 7;291(6496):677-8.
28. Kingsley S, Yeo JM, Fiddian AP, Nebout T, Hantzperg M. Failure of acyclovir cream in treatment of recurrent herpes labialis. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1985 Jul 27;291(6490):284.
29. Worrall G. Evidence for efficacy of topical acyclovir in recurrent herpes labialis is weak. *BMJ.* 1996 Jul 6;313(7048):46.
30. Freeman DJ, Sheth NV, Spruance SL. Failure of topical acyclovir in ointment to penetrate human skin. *Antimicrob Agents Chemother.* 1986 May;29(5):730-2.



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año del Deber Ciudadano”*

31. Spruance SL, Freeman DJ, Sheth NV. Comparison of foscarnet cream, acyclovir cream, and acyclovir ointment in the topical treatment of experimental cutaneous herpes simplex virus type 1 infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 1986 Jul;30(1):196-8.
32. Spruance SL, Crumpacker CS, Schnipper LE, Kern ER, Marlowe S, Arndt KA, Overall JC Jr. Early, patient-initiated treatment of herpes labialis with topical 10% acyclovir. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984 May;25(5):553-5.
33. Holten KB. Treatment of herpes zoster. *Am Fam Physician.* 2006 Mar 1;73(5):882-4.

Lima, 22 de Agosto del 2007

SVL/PCJ/pcj