

# **Estudio retrospectivo para la evaluación de la eficacia del aciclovir oral en la prevención de recurrencias en pacientes con queratitis herpética recidivante**

Tesis presentada para aspirar a la obtención del título de  
Doctor en Medicina y Cirugía  
por la  
Universidad de Sevilla

Rafael Villanueva Blandón



## **Dedicatoria**

A mis hijas, Beatriz e Isabel María, y a mi mujer, Filo.  
Sin ellas, yo no sería posible.

A mis padres.

## **Agradecimientos**

A Jesús Montero Iruzubieta, por su infinita paciencia, su apoyo incondicional y su inestimable ayuda, sin las que no hubiera sido posible la realización de esta tesis.

A todos aquellos familiares y amigos que directa o indirectamente me han animado y prestado su apoyo de alguna u otra forma.

## Resumen

### I. INTRODUCCION Y JUSTIFICACION EL ESTUDIO

La queratitis herpética es la patología infecciosa que con más frecuencia causa ceguera corneal en los países desarrollados. Los episodios repetidos de inflamación ocular producen en muchos casos opacificación corneal con el consiguiente déficit visual.

La infección por VHS tipo 1 afecta al 1 por 1.000 habitantes y año. Se ha demostrado que las recurrencias aparecen en un 26% dentro de los dos años siguientes al primer episodio y en un 43% tras el segundo ataque.

La gravedad del herpes ocular está ligada esencialmente al carácter recurrente de la infección, suponiendo a medio y largo plazo una grave incapacitación funcional para el paciente.

El aciclovir es el antivírico más frecuentemente utilizado en nuestro medio. El aciclovir por vía oral alcanza dosis terapéuticas en el epitelio corneal y en el humor acuoso. Parece claro que tanto por vía tópica como vía oral, es capaz de inhibir la replicación viral en el epitelio en un paciente con una queratitis estromal, incluso si están en tratamiento con corticoides.

Asimismo, el uso de aciclovir por vía oral de 800-1000 mg al día o valaciclovir oral 500 mg al día, han demostrado ser eficaces en la prevención recurrencias de herpes simple, aunque se observa que la tasa de recurrencia recupera los valores anteriores al inicio de la profilaxis una vez suspendida ésta. Esta forma de tratamiento es muy bien tolerada y no induce resistencias clínicamente significativas. El uso del aciclovir/valaciclovir oral en la prevención de las recurrencias herpéticas en pacientes con queratitis herpética se basa en las características de la inervación corneal y de la liberación del virus en los tejidos oculares.

La causa más frecuente de fracaso de estos tratamientos se manifiesta por la recidiva de queratitis herpética, que tienen lugar en su mayor parte durante el primer año tras el primer episodio. La tasa de recurrencias varía según el tiempo de seguimiento y los criterios adoptados para su diagnóstico, con valores entre un 6 y un 41 % en diferentes estudios, y del 25% en nuestro medio.

En la casuística del Hospital Macarena se presenta una recidiva en el 70,76% con una media de tres ataques por paciente y año, siendo la más frecuente la conjuntivitis herpética (88,6%) la cual tarda en curar una media de 11 días usando antivíricos tópicos. En casos más graves como queratitis geográfica llegan a curar en un periodo de dos meses.

### II. PLANTEAMIENTO

#### 1. HIPOTESIS:

El uso de aciclovir oral es eficaz en la prevención de recidivas de queratitis herpéticas por virus del herpes simple y no representa un riesgo significativo en su uso prolongado.

#### 2. OBJETIVOS

##### • Objetivo principal

Evaluar la eficacia del aciclovir por vía oral en la prevención de recidivas de queratitis herpéticas por virus del herpes simple.

##### • Objetivos secundarios

- Evaluar la disminución del riesgo de recidivas por VHS replicante en pacientes afectados de queratitis herpética recidivante bajo tratamiento con aciclovir oral a dosis de 800 mg/d.
- Evaluar la seguridad con el uso prolongado de aciclovir oral a dosis de 800 mg/d y que este uso no supone un riesgo significativo de presentar efectos secundarios relevantes para el paciente.
- Evaluar la eficiencia y estimar el coste económico que supone el uso de aciclovir oral a largo plazo frente al coste del abordaje de las recidivas por herpes simple y sus complicaciones.

### III. MATERIAL Y METODOS

**Diseño:** Estudio retrospectivo.

**Permisos:** El Comité de Ética de la Investigación de Centro (CEIC) del H.U. Virgen Macarena ha emitido un dictamen favorable, ya que se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio.

**Ámbito del Estudio:** Área asistencial del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla y sus Centros periféricos de Especialidades.

**Reclutamiento de pacientes:** Aproximadamente unas 200 historias clínicas cumplen los criterios de inclusión referidos, que pertenecen al Área asistencial del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla y sus Centros periféricos de Especialidades.

**Variables:** La variable principal a evaluar es la aparición de recurrencias herpéticas. Para ello se valora la aparición de lesiones por herpes replicante a nivel de párpados, córnea y/o conjuntiva. También se valora la aparición de lesiones por herpes recidivante a nivel facial, fundamentalmente piel de cara y mucosa labial.

**Instrumentalización y Determinaciones:** Se efectúa una historia clínica y exploración oftalmológica protocolizadas a cada paciente. En la historia clínica se prestará especial atención a los antecedentes personales oculares herpéticos y no herpéticos, otros antecedentes personales y familiares, número de años en tratamiento con aciclovir, número de recidivas oculares, orales y de otra localización y tiempo transcurrido desde el último episodio, efectos secundarios presentados y grado de confort con el tratamiento.

La exploración incluirá al menos, determinación de la agudeza visual, examen en lámpara de hendidura y tonometría; se prestó especial atención a la existencia de úlceras epiteliales y su morfología, infiltraciones del estroma corneal, vascularización superficial y profunda, cuadrantes afectados y fondo bajo midriasis.

Se cursan analíticas (hemograma, perfil general y estudios inmunológicos humoral y celular) para valoración de los efectos del aciclovir.

**Análisis estadístico de datos:** Se utiliza prueba de McNemar, estadístico no paramétrico para muestras relacionadas, utilizándose test  $\chi^2$  para comparar otras variables, con una significación de  $p < 0.05$ , análisis realizado con sistema SPSS®.

### VI. CONCLUSIONES

- ❖ El uso de aciclovir oral redujo significativamente la frecuencia de recidivas oculares por virus herpes simple, durante su período de utilización.
- ❖ No parece que su efecto se prolongue tras la suspensión del tratamiento.
- ❖ No hemos encontrado efectos secundarios significativos en los pacientes tratados.
- ❖ Pensamos que es un tratamiento adecuado y con pocos riesgos en pacientes con queratitis recidivante por virus del herpes simple.
- ❖ Aunque inicialmente parece que el tratamiento a largo plazo es coste - beneficio positivo, son necesarios más estudios fármaco - económicos en esta línea.

## Índice

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>8</b>
Epidemiología	10
Patogénesis	13
<b>Ciclo replicativo</b>	14
<b>Serotipos</b>	15
<b>Patogenia y latencia</b>	16
<b>Mecanismos de respuesta inmune</b>	19
Formas clínicas	20
Tratamiento	29
<b>Aciclovir</b>	30
<b>Valaciclovir</b>	40
Análisis fármaco económico	44
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>48</b>
Hipótesis y Objetivos	48
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>50</b>
Plan de trabajo	51
Metodología	52
<b>Diseño</b>	52
<b>Autorizaciones</b>	53
<b>Reclutamiento</b>	54
<b>Sujetos de estudio</b>	55
<b>Criterios de inclusión y exclusión</b>	55
<b>Cálculo del tamaño muestral</b>	57
<b>Recogida y tratamiento de datos</b>	59
<b>Historia y exploración clínicas</b>	60
<b>Procedimiento</b>	65
Análisis fármaco económico	79
Anexos	80
<b>RESULTADOS</b>	<b>84</b>
Descripción de la muestra	84
<b>Características generales</b>	85
<b>Periodo de observación</b>	93
<b>Efectos secundarios durante el tratamiento</b>	98
Exploración clínica	109
Analíticas	116
Análisis estadístico	131
Análisis coste - beneficio	137
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>141</b>
Eficacia	142
Seguridad	147
Eficiencia. Estudio coste - beneficio	151
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>153</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>154</b>

## INTRODUCCIÓN

La queratitis herpética es la patología infecciosa que con más frecuencia causa ceguera corneal en los países desarrollados. Los episodios repetidos de inflamación ocular producen en muchos casos opacificación corneal con el consiguiente déficit visual.

Las manifestaciones clínicas primarias o recurrentes del herpes oftálmico pueden observarse en cualquier edad, aunque generalmente la primoinfección por virus herpes simple (VHS) tipo 1 suele aparecer en la infancia como una queratoconjuntivitis, y las recurrencias posteriores se manifestarán en el adulto como queratitis herpética con lesiones ulcerosas corneales y reacciones estromales profundas, que pueden llevar en un alto porcentaje a la pérdida de visión.

La gravedad del herpes ocular está ligada esencialmente al carácter recurrente de la infección, suponiendo a medio y largo plazo una grave incapacitación funcional para el paciente.

Dentro de los posibles tratamientos disponibles, el aciclovir es el antivírico más frecuentemente utilizado en nuestro medio. Es un análogo estructural de desoxiguanosina que tiene actividad antiviral frente al VHS 1, VHS 2, Varicela-Zoster, Epstein-Barr, y en menor grado frente al Citomegalovirus. Es capaz de inhibir la replicación viral actuando en tres puntos de la ruta de síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN).

El aciclovir por vía oral alcanza dosis terapéuticas en el epitelio corneal y en el humor acuoso. Parece que tanto por vía tópica como vía oral, es capaz de

inhibir la replicación viral en el epitelio en un paciente con una queratitis estromal, incluso si está en tratamiento con corticoides.

Asimismo, el uso de aciclovir por vía oral de 800-1000 mg. al día ha demostrado ser eficaz en la prevención de recurrencias de herpes simple, aunque se observa que la tasa de recurrencia recupera los valores anteriores al inicio de la profilaxis una vez suspendida ésta. Esta forma de tratamiento es muy bien tolerada y no induce resistencias clínicamente significativas.

El aciclovir es más específico que otros antivíricos, actuando sobre las células infectadas por el virus, por lo cual su toxicidad es menor. Sin embargo, no está exento de efectos indeseables, tanto a nivel sistémico como a nivel local.

La causa más frecuente de fracaso de estos tratamientos se manifiesta por la recidiva de queratitis herpética, que tienen lugar en su mayor parte durante el primer año tras el primer episodio. La tasa de recurrencias varía según el tiempo de seguimiento y los criterios adoptados para su diagnóstico.

La prevención de las recurrencias por queratitis herpéticas a largo plazo sería un objetivo deseable, dado la prevalencia de la enfermedad y la gravedad de sus complicaciones, si el balance riesgo – beneficio es positivo: eficacia del tratamiento con efectos secundarios asumibles. Actualmente, y dado los escasos estudios farmacoeconómicos existentes en esta materia, sería también deseable estudiar la eficiencia de estas medidas, por lo que habría que tener en cuenta igualmente el balance coste - beneficio.

## EPIDEMIOLOGIA

Los seres humanos son muy susceptibles a infecciones por Herpesvirus. Somos el huésped natural del VHS y las personas infectadas con el virus constituyen el único reservorio.

Dada esta alta susceptibilidad, las malas condiciones higiénicas y el hacinamiento predisponen a la infección. La presencia de anticuerpos neutralizantes y fijadores de complemento dentro de los diferentes grupos socioeconómicos como índice de infección han subrayado esta relación. En los grupos socioeconómicos más desfavorecidos en los Estados Unidos, el 80% de los individuos tienen anticuerpos. Esto contrasta con el 50% de los económicamente más favorecidos<sup>1</sup>.

La inmensa mayoría de infecciones primarias ocurren en la infancia y la adolescencia, pero los casos esporádicos de la infección primaria ocurren también entre individuos susceptibles durante la vida adulta. La mayoría de las personas ya han sido expuestas en edades medias de la vida, siendo detectables anticuerpos a VHS-1 en el 90 por ciento o más de la población<sup>2</sup>.

La transmisión de VHS-1, que es responsable de la mayoría de infecciones herpéticas faciales y oculares, se produce por contacto directo o a través de secreciones contaminadas. Se ha demostrado que las partículas del virus son localizables en lágrimas<sup>3</sup>, saliva<sup>4</sup>, y secreciones respiratorias<sup>5</sup>; así como en la zona genital, en ausencia de enfermedad manifiesta.

Los mecanismos de propagación desde la puerta de entrada no se conocen con exactitud. El período de incubación de VHS-1 es de 3 a 9 días<sup>6</sup>. La

infección primaria es subclínica en el 85% a 90% de los casos<sup>7</sup>. Los anticuerpos neutralizantes en suero se observan aproximadamente una semana después de la infección primaria. El título entonces disminuye pero permanece positivo durante toda la vida. Los anticuerpos fijadores de complemento sigue un patrón similar pero es más variable durante los períodos asintomáticos. En ocasiones, la primoinfección por VHS-1 es ocular y es causa de vesículas, blefaritis ulcerosa, queratitis y conjuntivitis.

Los individuos infectados se convierten en portadores de la enfermedad por la propagación del virus por vía transneuronal hacia los ganglios neurales. El virus latente puede ser detectado por PCR en la autopsia en el ganglio del trigémino de la mayoría de los adultos<sup>2, 8</sup>. El virus persiste allí en estado quiescente durante un tiempo indeterminado llamado *latencia* que puede ser interrumpido por períodos puntuales de recurrencia. Una variedad de estímulos endógenos y exógenos, tales como radiación solar, fiebre, menstruación y algunos problemas de índole psiquiátrica, como el estrés, puede servir como desencadenantes de la reactivación. Además, la reactivación en la córnea se puede precipitar por factores locales, uno de los cuales se ha demostrado que podría deberse a la exposición del láser excimer en cirugía refractiva.

La afectación ocular herpética es menos común que la infección sistémica. Aquella ocurre en menos del 5 por ciento de las infecciones primarias<sup>9</sup>. La mayoría de los casos oftálmicos por VHS es unilateral, con recidivas que afectan al mismo ojo. La enfermedad bilateral (no necesariamente concurrente) ocurre en 1 a 12 por ciento de los casos y es más común en pacientes con atopia u otras afectaciones inmunológicas<sup>10, 11</sup>.

La incidencia de la enfermedad ocular es 12 a 31 por 100.000 anualmente<sup>12, 13</sup>. La prevalencia en los Estados Unidos es cerca de 150 por 100.000, con una estimación de 20.000 nuevos casos y 48.000 episodios anualmente<sup>13, 14</sup>, siendo la infección por VHS la causa más frecuente de ceguera corneal en los países desarrollados.

Un episodio inicial de VHS-1 manifestado como queratitis epitelial tiene un riesgo de recurrencia del 25 por ciento dentro de los primeros dos años. Un segundo episodio tiene un riesgo 43 por ciento recurrencia<sup>5</sup>. La recidiva se produce en el ojo infectado originalmente en la mayoría de los casos, aunque el compromiso es bilateral en aproximadamente el 11% de los casos<sup>16</sup>. El porcentaje de recidivas después de un episodio inicial ocular se encuentra en la literatura en 9.6 por ciento en un año, 22.9 por ciento en dos años, 40.0 por ciento a los cinco años y 67.0 por ciento en 10 años<sup>2, 11, 15</sup>.

## **PATOGENESIS**

En las etapas iniciales de la infección vírica primaria de las células epiteliales, sintomática o asintomática, el virus invade las terminaciones nerviosas locales y asciende dentro de los axones para llegar al ganglio correspondiente (gasser, cervical superior, plexiformes, torácicos, etc.) donde establece una infección latente en las neuronas sensitivas que persiste durante toda la vida del huésped.

Pese a la inmunidad del huésped, este virus puede ser reactivado, viajando entonces dentro de los cilindroejes desde el soma neuronal a la periferia e infectando de nuevo piel y mucosas, provocando la infección recurrente que, en general, es menos severa, esta menos extendida y es de menor duración que la lesión primaria.

El virus del herpes muestra un especial tropismo por los tejidos de origen ectodérmico. Además de las ya conocidas lesiones cutáneo mucosas y a nivel ocular, puede ser responsable de meningoencefalitis y estar asociado a neuralgia del trigémino. En infecciones diseminadas puede afectar a parénquima hepático, adrenal y pulmonar.

## CICLO REPLICATIVO

El VHS es un parásito intracelular obligado, y a pesar de que contiene el material genético necesario para su propia replicación, necesita de una célula huésped para producir nuevos virus. Usa por tanto las vías metabólicas de la célula huésped y a menudo causa la destrucción de dicha célula.

El ciclo replicativo tiene básicamente tres fases:

### 1. Fase de entrada:

El virus se adhiere a la membrana plasmática de la célula huésped en sitios con receptores específicos (glicoproteínas de la envoltura viral gB y gC y sulfato de heparina de la superficie celular)<sup>16, 17</sup>, expresando genes líticos, el virus fusionándose con la membrana plasmática de la célula huésped. Entonces penetra en el citoplasma del huésped en una vesícula pinocítica donde la envoltura viral es eliminada por digestión enzimática, resultando una cápside viral desnuda, la cual es transportada hasta un poro de la membrana nuclear del huésped donde el ADN viral es liberado en el núcleo.

### 2. Fase de eclipse

Se caracteriza por una actividad molecular intensa dentro del núcleo del huésped y una pérdida de la morfología viral reconocible. El ADN viral se desenrolla y transcribe en ARNm que a su vez dirige la síntesis de proteínas virales en el ribosoma del huésped, produciendo enzimas,

proteínas estructurales y proteínas reguladoras virales, tras lo cual la cápside se reensambla.

### 3. Fase de envoltura y liberación

En menos de 6 horas desde la entrada, las partículas virales completamente envueltas son detectables en las células. La nueva partícula viral está rodeada por la envoltura, que se deriva principalmente de la membrana nuclear, tras dejar el núcleo y entrar en el citoplasma. El virus maduro salva la membrana de la célula por un proceso de fagocitosis inversa para alcanzar el espacio extra celular. El ciclo está completo<sup>18</sup>.

## SEROTIPOS

Dentro de la subfamilia alfa de los herpesvirus, existen dos serotipos clínicamente significativos: el VHS tipo 1 produce característicamente lesiones orales, faciales y oculares. Es responsable de 85% de los aislamientos oculares. El VHS tipo 2 o serotipo que convencionalmente se ha asociado con la forma de transmisión sexual de la enfermedad. Es responsable de la enfermedad ocular en la queratitis del simplex de herpes neonatal pero en sólo una minoría de adultos causa infecciones oculares. La queratitis por infección simultánea con VHS 1 y VHS 2 se ha descrito en algún paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)<sup>19</sup>

## PATOGENIA Y LATENCIA

La patogenia de la infección ocular por herpes simple presenta dos características fundamentales: complejidad y diversidad. Esto se demuestra en las marcadas diferencias en la patogenia entre enfermedad ocular primaria y recurrente. También es evidente en las muchas formas diversas de enfermedad ocular que resultan de la compleja interacción entre la replicación viral, el sistema de defensa del huésped y la respuesta reparadora del tejido.

La historia natural de las infecciones por VHS 1 en los seres humanos se caracteriza generalmente por una infección de inicio en la infancia, que puede presentarse como una infección respiratoria inespecífica de vías superiores o puede ser totalmente asintomática. Goodpasture<sup>20</sup> en 1929, y posteriormente otros<sup>21,22</sup>, postuló que el virus adquirido tiene acceso al sistema nervioso central durante la infección primaria moviéndose centripetamente a lo largo de los nervios sensitivos hacia los ganglios sensoriales. En 1973, Cook y Stevens<sup>23</sup> confirmaron el concepto del transporte axonal retrógrado y la latencia en los ganglios.

El proceso conducente a la latencia comprende tres etapas: entrada, propagación y establecimiento de la latencia. *Entrada* define el momento de la infección primaria. *Difusión o propagación* es la fase durante la cual el virus se mueve a los axones terminales de las neuronas sensoriales y luego, por transporte axonal retrógrado, a los cuerpos celulares neuronales en los ganglios sensoriales y autónomos donde puede haber mayor replicación viral. En la etapa final, *Establecimiento de latencia*, se suprime la expresión del gen

lítico, y los viriones no pueden ser detectados. Sin embargo, el genoma viral persiste en la neurona.

Bajo la influencia de varios estímulos, el control de la latencia puede disminuir y la replicación viral comienza otra vez en los ganglios, con la extensión a otros lugares periféricos donde la replicación puede ocurrir también<sup>24</sup>.

Los mecanismos por los cuales el virus mantiene la latencia y en última instancia es alterado para causar enfermedad recurrente se entienden solamente parcialmente. Mientras permanece el estado latente, la expresión de genes virales se suprime casi totalmente. Los componentes de la estructura viral y las partículas virales infecciosas no se producen, aunque el virus puede ser detectado por técnicas de cultivo celular. Sin embargo, las moléculas de ARN virales llamadas LATs<sup>25,26,27</sup> (Latency Associated Transcripts) se transcriben. Las LATs sirven como marcadores útiles para la detección de la infección de VHS latente. Las LATs pueden desempeñar además un papel en la reactivación.

También hay pruebas que sugieren que la infección latente puede ocurrir en sitios oculares tales como en las células endoteliales o queratocitos<sup>28,29</sup>. Esto ha planteado la cuestión de si la latencia extraganglionar ocurre dentro de la córnea. Se han identificado secuencias de ADN del VHS 1 en algunas córneas humanas que no tienen antecedentes de enfermedad herpética ocular<sup>26,28</sup>. Se han detectado secuencias de ácido nucleico de VHS 1 específico, y el VHS 1 ha sido cultivado desde botones corneales de pacientes con queratitis estromal crónica. Estos pacientes no tenían ninguna enfermedad activa en el momento que se realizó la queratoplastia penetrante. Estos datos sugieren que la córnea

humana también puede ser un sitio de latencia y una fuente potencial de enfermedad ocular clínica recurrente<sup>30</sup>.

Sin embargo, la existencia de latencia corneal no ha sido firmemente establecida. La posibilidad de latencia corneal tiene importantes repercusiones clínicas y permitiría la reactivación viral y la replicación dentro de la córnea sin reactivación de VHS a nivel ganglionar.

La enfermedad clínica recurrente al parecer se produce cuando las defensas del huésped en el ojo son incapaces de controlar el virus, o hay una rotura en la función de barrera epitelial. Está claro que la enfermedad recurrente ocurre clínicamente a pesar de la inmunidad sistémica humoral y mediada por células contra el virus.

Las variaciones en cepas de VHS 1 parecen afectar a la reactivación. Algunas cepas se asocian con tasas de recurrencia alta<sup>31</sup>. Las diferencias genéticas entre las cepas parecen afectar a las manifestaciones clínicas de la infección, incluyendo la morfología de las dendritas epiteliales. Algunas cepas son más propensas a producir enfermedad estromal y esto se ha correlacionado con la cantidad de glicoproteína producida durante la infección<sup>32,33</sup>. El impacto de los corticosteroides sobre el curso de la infección epitelial también parece relacionarse con la cepa<sup>34</sup>. Los corticosteroides pueden llevar a una mayor duración de la enfermedad herpética interrumpiendo el sistema inmune, pero es probable que induzcan la reactivación viral.

La respuesta del huésped al virus desempeña un papel en el proceso de la enfermedad. Sin embargo, la importancia de las diferencias individuales de los huéspedes para determinar el curso de la infección es incierta. Por razones

desconocidas, la infección herpética parece ser más común en pacientes con enfermedad atópica<sup>35</sup>.

## MECANISMOS DE RESPUESTA INMUNE

La fisiopatología de la enfermedad corneal por VHS 1 es compleja e implica la participación de tres procesos: la infección activa por sí misma, la inflamación causada por una infección activa y la reacción inmune posterior a la infección. Los cambios estructurales resultantes en la córnea pueden conducir a otras formas de queratitis.

En la infección primaria, una respuesta inflamatoria desencadena la respuesta inmunitaria específica de antígeno IgG y anticuerpos IgA. Las células CD4 + y CD8 + T están implicadas en la modulación de la infección y latencia<sup>36,37</sup>. En la recurrencia, los queratocitos pueden apoyar una infección activa con la consiguiente inflamación necrotizante. Los antígenos virales retenidos pueden llevar a subsecuente inflamación estromal mediada inmunológicamente sin replicación viral<sup>38</sup>.

## FORMAS CLINICAS

La enfermedad ocular por VHS-1 incluye lesiones en el párpado (blefaritis herpética), conjuntivitis, queratitis, retinitis y raramente escleritis<sup>39</sup>. La forma más común es la enfermedad corneal.

La queratitis VHS ha sido clasificada en cuatro categorías: queratitis epitelial infecciosa, queratitis estromal, endotelitis, y queratopatía neurotrófica<sup>39, 40</sup>. La queratitis epitelial representa la mayoría de episodios de la queratitis VHS, mientras que la queratitis estromal es inusual en la enfermedad inicial, pero es común en la recurrente. El pronóstico de la pérdida visual es significativamente peor en la queratitis estromal que en la epitelial. La enfermedad endotelial no es común pero a menudo conduce a un edema corneal.

De manera esquemática podemos dividir la enfermedad ocular en:

Inflamatorias	Queratitis
	Uveítis
No inflamatorias	Corneales
	Otras
Replicantes	Palpebral
	Conjuntivitis
	Queratitis
	Uveítis
	Retinitis

O por su presentación clínica en:

Blefarokonjuntivitis	Palpebral/ cutánea
	Borde libre
	Erupción variceliforme de Kaposi Juliusberg
	Konjuntivitis primaria/ secundaria

Queratitis epitelial

Con replicación	Punctata superficial
	Dendrítica
	Geográfica
	Subepitelial
Sin replicación	punctata superficial
	Tóxica
	Trófica
	Bacteriana

Queratitis estromal profunda

## QUERATITIS EPITELIAL

La queratitis epitelial es la forma más frecuente de infección ocular por VHS. Con un tratamiento adecuado, se produce una cura en dos o tres semanas, a menos que la infección progrese hacia una enfermedad estromal<sup>41</sup>. En un estudio, la queratitis epitelial sin tratar duraba un promedio de 17,6 días para un episodio inicial y 28,4 días para uno recurrente<sup>42</sup>.

La enfermedad epitelial se manifiesta como lesiones dendríticas o ulceraciones geográficas de la córnea. Estas lesiones pueden ser observadas tras la tinción con colorantes como fluoresceína<sup>43, 44</sup>. Aunque las lesiones dendríticas pueden ser ligeramente visibles con una linterna y sin tinción, la ampliación con una lámpara de hendidura y la coloración son normalmente necesarias para definir los detalles de las lesiones.

## QUERATITIS DENDRÍTICA

La forma característica de la queratitis herpética es la dendrita. La infección epitelial comienza con lesiones epiteliales granulares puntuales que forman vesículas, las cuales se fusionan rápidamente en una lesión dendrítica de ramificación lineal.

Las dendritas pueden ser únicas o múltiples y varían en extensión desde menos de un milímetro a varios milímetros de largo. Las dendritas se tiñen con una aplicación tópica de fluoresceína en el tejido y con rosa de Bengala en sus

bordes. Normalmente, los extremos de las ramas de la dendrita tienen engrosamientos bulbosos.

Las lesiones dendríticas son provocadas por virus que proliferan de manera activa dentro de las células epiteliales. La dendrita es elevada de manera inicial, pero, con la lisis de las células epiteliales centrales, altera la membrana basal epitelial de la córnea y se convierte en una úlcera corneal. Las lesiones de curación rápida pueden no ulcerarse. Aproximadamente una cuarta parte de las lesiones dendríticas se curarán rápidamente y de manera espontánea<sup>45</sup>.

## ÚLCERA GEOGRÁFICA

Las úlceras geográficas, que ocurren hasta en un 22% de los casos de VHS epitelial<sup>46</sup>, se desarrollan cuando una dendrita se ensancha y adopta una forma ameboide, a menudo con prolongaciones dendríticas en los bordes<sup>39</sup>. Como las dendritas, las úlceras geográficas suponen la destrucción y descamación de las células epiteliales por una infección viral activa.

Se piensa que el uso de glucocorticoides tópicos en pacientes con lesiones dendríticas promueve el desarrollo de úlceras geográficas, pero este hecho ha sido discutido<sup>42</sup>. Las úlceras geográficas responden más lentamente al tratamiento y son más probables que cicatricen que las dendritas.

## QUERATITIS MARGINAL (LIMBITIS)

Las lesiones epiteliales activas por VHS que se producen en el limbo (la zona de unión entre la córnea y la esclera) son nombradas queratitis marginal o limbitis<sup>39</sup>. Las lesiones marginales son a menudo menos dendríticas en su aspecto que las lesiones corneales centrales, y por eso no pueden diagnosticadas tan fácilmente. La proximidad a los vasos sanguíneos en el limbus permiten la infiltración de células blancas y la neovascularización del estroma corneal subyacente<sup>40</sup>.

## QUERATITIS ESTROMAL

La participación estromal en la queratitis VHS es raramente un dato ocular inicial que aparece en menos del dos por ciento de los casos iniciales, pero está entre el 20 y el 60 por ciento de los casos de enfermedad corneal recurrente<sup>42, 40, 47</sup>. Las lesiones estromales activas generalmente no ocurren al mismo tiempo que la enfermedad epitelial.

La enfermedad estromal puede producirse por una infección viral activa o una reacción inmune e inflamatoria a la infección<sup>38</sup>.

## QUERATITIS ESTROMAL INMUNE

La queratitis inmune no necrotizante ocurre en un 20 al 60 por ciento de los ojos con queratitis VHS recurrente<sup>42, 48, 49, 50</sup> y representa el 90 por ciento de la

queratitis estromal recurrente<sup>47</sup>. La reacción inmune se considera que representa una reacción de hipersensibilidad retardada por los linfocitos T que reaccionan ante los antígenos virales en la córnea<sup>51</sup>.

Ocurren de varias formas de esta afección:

- Una opacidad estromal superficial bajo el sitio de una dendrita previa. Estas lesiones superficiales en forma de dendrita son clínicamente insignificantes, pero pueden ser útiles en el diagnóstico de infecciones VHS pasadas.
- Inflamación localizada o difusa del estroma, generalmente sin enfermedad epitelial. Se cree que los depósitos inflamatorios del estroma representan complejos de antígeno viral con anticuerpos y complemento. Estos infiltrados pueden tomar la forma de anillo.
- El término queratitis disciforme se ha utilizado para describir áreas circulares de edema estromal. Aunque anteriormente era considerada una forma de queratitis estromal, ahora se reconoce como edema del estroma secundario a la inflamación endotelial corneal<sup>40</sup>.
- Puede aparecer neovascularización estromal. Pueden crecer los vasos sanguíneos en el estroma corneal normalmente avascular, especialmente cuando la enfermedad es larga. Estos vasos pueden retroceder con el tratamiento de la queratitis. Casi siempre aparece una cicatrización de la córnea estromal y puede disminuir la visión significativamente dependiendo de la ubicación y la gravedad, haciendo obligatorio el tratamiento inmediato de la inflamación activa.

- Adelgazamiento del estroma, fibrosis y vascularización por debajo de los depósitos de epitelio (pannus) y frecuentes depósitos lipídicos en vasos estromales.

## QUERATITIS ESTROMAL NECROTIZANTE

Esta forma de enfermedad estromal por VHS, también conocido como queratitis intersticial, es el resultado de la infección viral del estroma y es menos común que la queratitis estromal inmune. El hallazgo típico es la presencia de infiltrados celulares en el estroma en uno o más sitios.

Estos infiltrados pueden ser verdaderos abscesos y a menudo están asociados con la ulceración estromal. Por lo general son depósitos de leucocitos sobre el endotelio corneal, los precipitados y una reacción inflamatoria en la cámara anterior. Puede resultar en hipopion o hifema.

Puede ocurrir la perforación de la córnea, especialmente después de un tratamiento con glucocorticoides sin suficientes antivirales concurrentes<sup>45</sup>. La destrucción corneal severa y la progresión rápida de vez en cuando pueden hacer difícil de distinguir la queratitis necrotizante por VHS de una infección bacteriana o micótica.

## QUERATITIS DISCIFORME. ENDOTELITIS

El edema estromal en un patrón circular con precipitados queráticos en el endotelio subyacente aparece como una forma frecuente de la enfermedad VHS recurrente. Anteriormente conocida como queratitis disciforme, esta condición se denomina ahora endotelitis disciforme. Esto se cree que es más bien una manifestación de la reacción inmune de la infección de las células endoteliales, aunque el VHS ha sido aislado desde el humor acuoso en raros casos<sup>52</sup>.

No está temporalmente asociado ni con la infección epitelial activa ni con la enfermedad infiltrativa del estroma y se desconoce el desencadenante de la endotelitis disciforme. La endotelitis suele estar asociada con pérdida visual significativa, pero es generalmente reversible con glucocorticoides tópicos.

## QUERATOPATÍA NEUROTRÓFICA

La queratitis VHS se asocia de manera variable con hipoestesia corneal o anestesia completa por daño de los nervios de la córnea<sup>41</sup>. La hipoestesia puede conducir a defectos epiteliales persistentes. Estos defectos ovales no representan enfermedad viral activa y empeoran con los antivirales. Estas lesiones pueden conducir a cicatrices estromales, perforación corneal o una infección bacteriana secundaria.

## QUERATOUVEITIS

Uveítis, inflamación de los tejidos intraoculares vascularizados del iris, cuerpo ciliar y tracto uveal, que pueden presentarse con o sin afectación corneal. Cuando la iritis y queratitis aparecen juntos, se debe incluir en el diagnóstico diferencial el VHS recurrente.

Las iritis VHS aisladas pueden ser difíciles de diagnosticar. Una característica que distingue a la uveítis por VHS es la tendencia para la participación de la malla trabecular con el consiguiente aumento de la presión intraocular. La uveítis tiende a repetirse y a menudo no se diagnostica como herpética a menos que aparezcan lesiones corneales típicas.

## TRATAMIENTO

El tratamiento tópico para infecciones por herpes simple ha estado disponible desde 1962 (es decir, idoxuridina, vidarabina y trifluridina). Hasta hace relativamente poco tiempo, era difícil encontrar fármacos que inhibieran las funciones virales sin dañar también la célula huésped. En los últimos veinte años, sin embargo, el reconocimiento de las enzimas virales y de las proteínas que pueden servir como dianas moleculares de fármacos ha revolucionado el tratamiento de infecciones virales. Con la aparición del aciclovir cambió de algún modo la manera de enfrentarse a estas infecciones.

Otros agentes antivirales administrados sistémicamente como ganciclovir, valaciclovir, famciclovir, valganciclovir, foscarnet, cidofovir y los interferones, entre otros, han sido especialmente oportunos para el oftalmólogo ante la aparición de nuevas infecciones herpéticas, tales como el síndrome de necrosis retiniana aguda.

## ACICLOVIR

Aciclovir (9-[2-hidroxietoximetil] guanina) es el fármaco de elección para la mayoría de las formas de infección herpética. Su disponibilidad en preparados tópicos, orales e intravenosos permite su uso en una amplia gama de situaciones clínicas. Sin embargo, su pobre absorción oral ha estimulado el desarrollo de valaciclovir y famciclovir.

### MECANISMO DE ACCIÓN, FARMACOLOGÍA Y TOXICIDAD

Análogo acíclico de la guanosina, el aciclovir es el prototipo de una generación de fármacos antivirales específicos que son activados por una timidina viral para convertirse en potentes inhibidores de la ADN polimerasa viral<sup>53</sup>. El fármaco inhibe *in vitro*, en orden decreciente de efecto, al VHS-1 y VHS-2, herpes zoster (VHZ), el virus de Epstein - Barr (VEB), herpes virus humano 6 (HVH-6) y citomegalovirus (CMV)<sup>54, 55</sup>. Su actividad *in vitro* es 160 veces mayor que la de vidarabina<sup>56</sup>. El espectro antiviral del aciclovir, sin embargo, está limitado al grupo de herpesvirus.

Aciclovir debe ser fosforilado a la forma de nucleótido trifosfato de aciclovir para ejercer su actividad antiviral. Es selectivamente fosforilado a monofosfato de aciclovir por una timidinkinasa viral producido sólo en las células infectadas. Las quinasas celulares entonces convierten el monofosfato de aciclovir a la forma trifosfato<sup>57</sup>. El trifosfato de aciclovir se encuentra en células infectadas por VHS en concentraciones de 40 a 100 veces superiores que en las células

no infectadas<sup>58</sup>. Que el fármaco funcional predomine en las células infectadas explica su muy baja toxicidad.

El aciclovir trifosfato es un inhibidor irreversible y un sustrato para la ADN polimerasa viral<sup>59</sup> y tiene una mayor afinidad por la ADN polimerasa viral que por la ADN polimerasa celular. Además, la incorporación del trifosfato de aciclovir en una cadena creciente de ADN resulta en la terminación de la cadena porque carece de un grupo 3' hidroxilo y, por tanto, no queda ningún punto de enganche para el siguiente enlace<sup>60, 61</sup>.

El aciclovir puede administrarse por vía tópica, por vía intravenosa y oral. La dosis para alcanzar niveles de fármaco en el líquido extracelular mayores que la  $DI_{50}$  para serotipos de VHS 1 y 2 está en 0.1 a 1.6 Mm<sup>53, 54, 62</sup>.

Con la dosis intravenosa, la vida media en suero es alrededor de tres horas en adultos con función renal normal. Con una dosificación de 5 mg/kg tres veces al día, las concentraciones séricas están muy por encima de la  $DI_{50}$  para VHS-1 y VHS-2<sup>63</sup>.

El aciclovir se une un quince por ciento a proteínas y el volumen de distribución es del setenta por ciento, correspondiente al agua corporal total<sup>64</sup>. El nivel en el líquido cerebroespinal es del cincuenta por ciento del plasma<sup>65</sup>. El setenta por ciento de aciclovir se excreta inalterado en la orina por filtración y secreción<sup>64</sup>; por lo tanto, debe ajustarse la dosis en presencia de insuficiencia renal. Aciclovir es fácilmente hemodializable<sup>53, 61</sup>.

La absorción del aciclovir administrado por vía oral es lenta e incompleta, con una biodisponibilidad del quince al treinta por ciento. Niveles plasmáticos pico se alcanzan en 1.5 a 2 horas<sup>54</sup>. Niveles de estado estacionario tras la

administración de 200 mg por vía oral cada 4 horas alcanzan niveles entre 1.4  $\mu\text{M}$  a 4.0  $\mu\text{M}$  (media, 2.5  $\mu\text{M}$ )<sup>66</sup>. Aunque estos niveles son inhibitorios para VHS-1 y VHS-2, están cerca o por debajo de la  $\text{DI}_{50}$  de VHZ<sup>62, 63</sup>. Sin embargo, 800 mg. por vía oral cinco veces al día produce niveles séricos pico y meseta de 6,9  $\mu\text{M}$  y 3.5  $\mu\text{M}$ , respectivamente, que tienen un mejor efecto clínico en VHZ<sup>53, 67, 69</sup>.

El ungüento oftálmico tópico de aciclovir 3% tiene la mejor penetración corneal que cualquier fármaco antiviral tópico. Penetra el epitelio corneal intacto para lograr niveles acuosos dentro del rango terapéutico para VHS-1 y VHS-2.

También se alcanzan concentraciones intraoculares clínicamente significativas de aciclovir tras la administración oral o intravenosa. Administrando 400 mg. por vía oral cinco veces al día, los niveles en lágrima<sup>70, 71</sup> y humor acuoso<sup>72</sup> superan la  $\text{DI}_{50}$  para VHS-1. El nivel intravítreo de aciclovir dos horas después de una dosis intravenosa de 13 mg/kg se sitúa dentro del rango terapéutico para VHS-1 y VHS-2, VZV y EBV<sup>73</sup>. Dosis de aciclovir intravenoso de 5 mg/kg tres veces al día alcanzan concentraciones intravítreas de 8.8 a 11.0  $\mu\text{M}$ <sup>63</sup>. Inyecciones subconjuntivales de 25  $\mu\text{g}$  dan lugar a niveles clínicamente significativos en humor acuoso y vítreo<sup>74</sup> pero causan depósitos cristalinos subconjuntivales.

Experimentalmente, el aciclovir tópico no tiene ningún efecto perjudicial en la regeneración de epitelio corneal o en la curación de las heridas epiteliales o estromales. Sin embargo, una revisión de los ensayos clínicos publicados de aciclovir tópico no descubrió una disminución estadísticamente significativa en las reacciones adversas oculares en comparación con los otros fármacos

antivirales disponibles<sup>75</sup>. Un ensayo aleatorio halló una frecuencia significativamente menor de queratitis punctata superficial en los tratados con aciclovir en comparación con los tratados con idoxiuridina (IDU)<sup>76</sup>. Otras complicaciones notificadas, menos comunes, incluyen ardor o escozor, lagrimeo, conjuntivitis folicular y alergia palpebral<sup>75</sup>. En pacientes con necrosis retiniana que recibieron aciclovir en el líquido de infusión durante la vitrectomía en dosis de 10 a 40 µg, no hubo pruebas de toxicidad retiniana, pero un paciente desarrolló una catarata subcapsular posterior<sup>77</sup>.

El aciclovir es un fármaco muy seguro cuando se utiliza por vía sistémica durante períodos prolongados, tanto como 5 años<sup>78</sup>. Los efectos tóxicos se asocian predominantemente a dosis altas (más de 5 mg/kg) en la administración intravenosa<sup>79</sup>. El pH de la formulación intravenosa es 11, y las soluciones concentradas son cáusticas. Pueden aparecer por infiltración subcutánea Irritación local, flebitis y lesiones vesiculares<sup>80, 81</sup>. Tales reacciones pueden evitarse con la infusión de aciclovir en una concentración no superior a 6 mg/mL<sup>82</sup>. El principal efecto adverso de aciclovir está en la función renal. Esto es debido a la cristalización y el depósito del fármaco en los riñones de los pacientes que están deshidratados o tienen insuficiencia renal preexistente<sup>83</sup>. La disfunción renal puede evitarse mediante la infusión de aciclovir lentamente durante 1 hora y la administración de 1 litro de líquido con cada gramo del fármaco<sup>82</sup>. El aciclovir oral raramente se ha asociado con disfunción renal<sup>84</sup>. Pueden aparecer náuseas, vómito y dolor abdominal y probablemente representa un efecto tóxico directo sobre el tracto gastrointestinal<sup>79</sup>. Hay un informe de diarrea, causada probablemente por la presencia de lactosa en las

tabletas de aciclovir oral, que respondió a la administración oral de lactasa<sup>85</sup>. Se han producido notificaciones poco frecuentes de toxicidad del sistema nervioso central o trastornos psiquiátricos, principalmente en asociación con el uso de otros agentes neurotóxicos o en presencia de enfermedad renal<sup>84, 86, 87</sup>. Las reacciones de hipersensibilidad, como erupciones maculopapulares transitorias típicamente cerca de sitios de infusión, aparecen en menos del 1% de los pacientes<sup>82</sup>. El aciclovir puede ser incorporado en el ADN, y ha suscitado cierta preocupación sobre su posible mutagenicidad. En dosis muy superiores a las clínicamente relevantes, el aciclovir ha sido teratogénico en animales<sup>88</sup>, pero otros estudios en animales indican que no es un teratógeno significativo<sup>53, 89</sup>. Aunque no existe evidencia clínica que indica teratogenicidad<sup>90</sup>, aciclovir atraviesa la placenta<sup>91</sup> y no se ha establecido su seguridad en mujeres embarazadas o en recién nacidos<sup>92</sup>.

## APLICACIONES SISTÉMICAS

Aciclovir es comparable a la vidarabina en el tratamiento de infecciones de VHS neonatales pero es más fácil de administrar. Un número de ensayos clínicos controlados con placebo, doble ciego ha demostrado la eficacia terapéutica de aciclovir en el tratamiento de infecciones genitales primarias por VHS<sup>93, 95</sup>. El tratamiento oral e intravenoso son superiores al tratamiento tópico<sup>94</sup>.

El aciclovir oral durante 5 días sólo es moderadamente eficaz en el tratamiento de las recurrencias de VHS genital o orolabial en adultos inmunocompetentes<sup>96</sup>.

<sup>97</sup>. Sin embargo, la administración prolongada de aciclovir oral reduce la frecuencia de infección de VHS genital recurrente<sup>97</sup>. Dosis de 400 mg dos veces al día son eficaces y bien toleradas<sup>78, 98, 99</sup>. Por desgracia, después de completar la terapia de aciclovir, los pacientes pueden regresar a su patrón previo de infección recurrente.

El aciclovir sistémico en diferentes regímenes puede prevenir y tratar con éxito las infecciones de VHS mucocutáneas en pacientes inmunocomprometidos<sup>100, 101</sup>. Sin embargo, las recurrencias aparecen con frecuencia después del cese de la terapia.

## USO OFTÁLMICO

El aciclovir tópico en pomada al 3%, aunque es capaz de penetrar la córnea, no previene enfermedad estromal en países en desarrollo durante el tratamiento de la enfermedad epitelial aguda<sup>102, 103, 104</sup>. Un pequeño estudio retrospectivo de aciclovir oral en niños demostró la curación de queratitis epitelial en todos los pacientes (6 de los cuales también estaban recibiendo antivirales tópicos). También previno la enfermedad recurrente en los niños que reciben corticosteroides tópicos para la queratitis estromal inmune mientras permanecían con dosis completas de aciclovir oral<sup>106</sup>.

El aciclovir oral profiláctico es de evidente utilidad después de la queratoplastia penetrante en pacientes herpéticos, para la prevención de la reactivación del VHS durante la terapia con corticoesteroides postoperatoria<sup>105</sup>. Aunque el aciclovir no puede eliminar la latencia ganglionar, puede reducir la diseminación

viral en esta situación de alto riesgo<sup>107, 108</sup>; en un modelo de conejo, redujo significativamente la incidencia de queratitis<sup>107</sup>. Un beneficio estadísticamente significativo del uso de aciclovir oral profiláctico en la disminución de la tasa de recurrencia de queratitis herpética tras queratoplastia penetrante para la queratitis por VHS se ha encontrado en un pequeño ensayo aleatorizado (en dosis de 800 o 1000 mg diarios) y en un estudio retrospectivo más grande (con 400 mg dos veces al día)<sup>110</sup>. El aciclovir oral parece seguro y efectivo para esta indicación cuando se usa durante un año o más<sup>109, 111</sup>. Como en otras situaciones, el efecto profiláctico no persiste una vez se discontinúa el tratamiento. Aunque se necesitaría un ensayo prospectivo controlado con placebo aleatorizado grande para confirmar estos resultados, no es probable que se haga teniendo en cuenta el beneficio comprobado del aciclovir en la prevención de la enfermedad ocular herpética en otras circunstancias.

## OTROS ESTUDIOS

En un esfuerzo por aclarar estos y otros temas en la terapia para la queratitis estromal herpética y la iritis, incluida la prevención de la enfermedad recurrente, en el Herpetic Eye Disease Studies Group (HEDS, grupo para el estudio de la enfermedad herpética ocular) se iniciaron una serie de ensayos clínicos multicéntricos aleatorios, prospectivos, con doble enmascaramiento y controlados con placebo que han llegado a conclusiones importantes sobre el uso de aciclovir oral. HEDS determinó que no existe ningún beneficio clínico tras 10 semanas de tratamiento con aciclovir oral para tratar las queratitis

estromales por VHS en pacientes que reciben corticosteroides tópicos concomitantes y trifluridina<sup>112</sup>. De manera similar, la adición durante 3 semanas de aciclovir oral y trifluridina tópica al tratamiento de queratitis epitelial aguda por VHS no impidió el desarrollo subsecuente de la queratitis estromal o iritis en el año siguiente<sup>113</sup>. Para el tratamiento de la iridociclitis por VHS, hubo una importante sugerencia de beneficio clínico con 10 semanas de aciclovir oral 400 mg 5 veces diarias como complemento a los corticosteroides tópicos y trifluridina<sup>114</sup>. Por bajo reclutamiento, este estudio fue detenido prematuramente, proporcionando un número insuficiente de pacientes para llegar a una conclusión estadísticamente significativa. Sin embargo, existe un beneficio supresor claro de aciclovir oral a largo plazo en la prevención de la queratitis epitelial recurrente por VHS y queratitis estromal. Setecientos noventa y tres pacientes inmunocompetentes con episodios previos de enfermedad VHS ocular (blefaritis, conjuntivitis, queratitis epitelial o estromal o iritis) durante el año previo pero sin enfermedad activa, se asignaron al azar a aciclovir oral 400 mg dos veces al día o placebo durante 12 meses. La tasa de recurrencia acumulativa de cualquier presentación ocular por VHS se redujo significativamente del 32% al 19% con aciclovir. El beneficio fue mayor en aquellos con episodios más antiguos. El beneficio de prevención queratitis estromal (14% probabilidad acumulativa con aciclovir versus 28% con placebo), sin embargo, fue únicamente en pacientes con antecedentes de queratitis estromal (principalmente porque el riesgo de lo contrario es bajo). Una ventaja adicional fue la reducción de la probabilidad acumulativa de enfermedad por VHS no ocular (principalmente orofacial) del 19% al 36%. Como se esperaba,

no había ningún beneficio duradero una vez que se suspendió aciclovir oral, pero tampoco hubo un repunte en la tasa de enfermedad por VHS<sup>115, 116</sup>.

## RESISTENCIA

Hay al menos tres mecanismos de resistencia a aciclovir. La mutación más común es la pérdida de la síntesis de timidinquinasa viral de modo que el aciclovir no es fosforilado a su forma activa<sup>54</sup>. Un segundo tipo de mutación induce timidinquinasa con especificidad de sustrato alterado que fosforila timidina pero no aciclovir. Por último, una mutación en el gen de la polimerasa del ADN viral induce la alteración ADN polimerasa que no es sensible a la inhibición por el trifosfato de aciclovir.

Los VHS y VHZ aciclovir resistentes son infrecuentes en pacientes inmunocompetentes<sup>117</sup>. Un estudio británico demostró una sensibilidad reducida en 7.5% y resistencia al aciclovir en 2,5% en pacientes inmunocompetentes.<sup>261</sup> Un segundo estudio británico, sin embargo, no encontró ninguna resistencia de los virus VHS-1.<sup>263</sup> La resistencia al aciclovir se está volviendo más común en pacientes inmunodeficientes<sup>117, 118</sup>. Sobre todo en pacientes con SIDA que reciben tratamiento crónico con aciclovir.<sup>117, 119, 120</sup> Aunque muchos VHS mutados con deficiencia de timidin quinasa aparecen menos neuro virulentos y menos eficientes en el establecimiento de latencia ganglionar<sup>121</sup>, pueden causar enfermedad mucocutánea severa y progresiva en pacientes inmunocomprometidos, especialmente aquellos con SIDA<sup>118, 120</sup>.

## APLICACIONES EN RECURRENCIAS

El aciclovir oral se ha demostrado útil para reducir las recidivas de infecciones tanto labiales como genitales pero su efecto sobre la recurrencia de herpes ocular es menos conocido<sup>122, 123</sup>. Estudios que evaluaron el efecto del aciclovir sobre queratitis aguda y queratoplastia penetrante han demostrado algunos efectos beneficiosos<sup>124, 125</sup>. Se estiman tasas de recurrencia de queratitis herpética (epitelial) de un episodio cada 6 meses a 3 años, pero el tema de aciclovir oral a largo plazo como profilaxis de recidivas sigue siendo polémico, con poco apoyo datos<sup>126, 127</sup>. Un ensayo aleatorio controlado con placebo de aciclovir a corto plazo (3 semanas) para la prevención de la queratitis estromal o iritis en pacientes con queratitis epitelial VHS no mostró ningún beneficio del acyclovir<sup>128</sup>. Los pacientes en el grupo aciclovir tuvieron menos recurrencias de queratitis epitelial mientras estuvieron tomando aciclovir pero más recurrencias durante el resto del período de estudio (12 meses).

Un estudio no randomizado del efecto a largo plazo (media de 27 meses) de aciclovir profiláctico en 13 pacientes con una historia de recurrencias frecuentes de queratitis por VHS mostró una reducción en la tasa y duración de las recidivas<sup>127</sup>. La respuesta definitiva a esta pregunta no se encuentra, sin embargo, hasta que se lleve a cabo un estudio aleatorizado controlado con placebo.

## VALACICLOVIR

Valaciclovir, el L-valil éster del aciclovir, es un profármaco que se convierte rápida y casi completamente a aciclovir tras la administración oral. Su excelente biodisponibilidad alcanza resultados comparables en suero a aciclovir intravenoso, pero que requieren menor frecuencia de dosificación que aciclovir oral. Por lo tanto, tiene las mismas indicaciones y la seguridad del aciclovir oral, con la ventaja de la dosificación más sencilla.

### MECANISMO DE ACCIÓN, FARMACOLOGÍA Y TOXICIDAD

Tras la administración oral y la absorción, valaciclovir es hidrolizado casi totalmente a aciclovir activo y L -valina (aminoácido esencial) por metabolismo de primer paso intestinal y hepático. Su actividad antiviral, propiedades farmacodinámicas y toxicidad son, por lo tanto, esencialmente los de aciclovir<sup>129, 130</sup>. Valaciclovir, a diferencia de aciclovir, es un sustrato para un transportador estero específico y se absorbe bien a través de la pared intestinal<sup>131</sup>. Esto resulta en una biodisponibilidad de valaciclovir oral de tres a cinco veces mayor que la de aciclovir oral, que va desde 54% al 70%<sup>130, 133</sup>. Las concentraciones de aciclovir máximas promedio son de 5,65 µg/mL y se alcanzan 1,75 horas después de una dosis oral única de 1000 mg de valaciclovir<sup>131</sup>. Los alimentos no afectan a la administración de valaciclovir<sup>130</sup>. La vida media de eliminación del plasma promedio de aciclovir tras la administración de valaciclovir oral son de 2,62 a 3,13 horas, consistentes con la

de aciclovir intravenoso<sup>130, 131, 133</sup>. Menos del 1% de valaciclovir administrado se recupera en la orina, y se excreta principalmente como aciclovir<sup>131, 133</sup>. Como con aciclovir, se requiere la modificación de la dosis en insuficiencia renal pero no con insuficiencia hepática<sup>130</sup>.

Valaciclovir se administra sólo por vía oral. Es bien tolerado, con un perfil de toxicidad similar al del aciclovir. En estudios comparativos con aciclovir oral en pacientes inmunocompetentes, los eventos adversos han sido leves y poco frecuentes; los eventos más comunes registrados con cualquiera de los fármacos fueron diarrea, náuseas y dolor de cabeza<sup>130, 132</sup>. En pacientes tratados con valaciclovir o aciclovir para VHZ oftálmico, los eventos adversos más frecuentes fueron vómitos (5% y 3%, respectivamente) y edema facial (2% y 5%, respectivamente). Altas dosis de valaciclovir se han asociado con alucinaciones, confusión, gastrointestinales y nefrotoxicidad (especialmente en pacientes gravemente enfermos infectados por el VIH)<sup>130, 133, 134, 135</sup>. Como con aciclovir, la neurotoxicidad es más probable en presencia de insuficiencia renal, reforzando la necesidad de ajuste de la dosificación con disfunción renal<sup>136</sup>. Una advertencia importante es que a largo plazo (> 90 días) dosis altas (2 g cuatro veces al día) de valaciclovir en pacientes con SIDA avanzado se asoció con la aparición de la microangiopatía trombótica<sup>135</sup>.

Como con aciclovir, no existe evidencia clínica de teratogenicidad, pero los datos disponibles no son suficientes para proporcionar guías definitivas para el uso de valaciclovir durante el embarazo y recién nacidos<sup>132, 137</sup>.

## APLICACIONES SISTÉMICAS

Valaciclovir se usa para las mismas indicaciones que el aciclovir, que es su molécula activa. La excelente biodisponibilidad de valaciclovir permite una dosificación oral menos frecuente, que puede mejorar el cumplimiento del paciente.

Valaciclovir 500 mg una vez al día es también eficaz y seguro para la supresión crónica de la infección genital VHS; sin embargo, en pacientes infectados por el VIH o con recurrencias frecuentes, se prefiere 500 mg dos veces al día<sup>132, 140</sup>.

## USO OFTÁLMICO

Las indicaciones oftálmicas de valaciclovir son esencialmente las de aciclovir oral. No hay ensayos controlados aleatorios publicados de valaciclovir para la queratitis por VHS, pero se esperaría que fuera por lo menos tan eficaz como el aciclovir oral, con la ventaja de una dosificación más cómoda. En el humor acuoso a las concentraciones de aciclovir después de la administración de valaciclovir son casi el doble que con aciclovir oral y son cerca de 40% de las concentraciones plasmáticas<sup>142</sup>. La decisión de usar valaciclovir oral para la infección de VHS ocular debe basarse en las mismas consideraciones descritas previamente. En la queratitis epitelial herpética aguda o iritis, se esperaría que valaciclovir 1000 mg 2 o 3 veces al día por lo menos fuera tan eficaz y seguro como aciclovir usado 5 veces al día, basándose en los resultados de los ensayos de herpes genital<sup>138, 139</sup>. Del mismo modo,

valaciclovir 1000 mg una vez al día debe ser al menos tan eficaz como el aciclovir dos veces al día para el tratamiento supresivo crónico<sup>132, 140</sup>, aunque en pacientes VIH se recomendaría valaciclovir dos veces al día<sup>132</sup>. En un modelo de ojo de ratón para VHS-1, valaciclovir y famciclovir fueron igualmente efectivos en la limitación de la diseminación del VHS-1 con iguales tasas de reactivación<sup>141</sup>. En un modelo de ojo de conejo, la profilaxis con valaciclovir redujo los índices de reactivación de la queratitis VHS y de diseminación ocular del VHS-1 después queratomileusis asistida por láser (LASIK)<sup>143, 144</sup>. Son necesarios ensayos clínicos controlados para determinar si esto será eficaz o justificaría realizar estos procedimientos en pacientes con antecedentes de queratitis herpética.

## **ANALISIS FARMACO ECONOMICO**

La inclusión de la salud en los sistemas macro y microeconómicos ha resultado ser un hecho ineludible. La asistencia sanitaria, como principal generadora de salud, comparte espacio económico con el resto de los sectores productivos, pudiendo ser catalogada ésta como uno más, pero con la peculiaridad de que, aunque sus recursos son limitados como en el resto de los sectores, la demanda es considerada infinita. Dicho de otro modo, la sanidad es una actividad productiva, ya que cumple con la utilización de los factores de producción y realiza la transformación de una serie de bienes en un producto final, como es el incremento de salud.

La **economía de la salud** resulta ser una especialidad de reciente aparición dentro de los estudios económicos. Sus fundamentos se basan en el concepto de que a la salud se le pueden aplicar los métodos del análisis económico. Su función es analizar, investigar y medir macro y microsistemas de salud con el objetivo de racionalizar y optimizar la distribución de los recursos económicos disponibles para alcanzar un nivel de bienestar eficiente y equitativo.

Su objetivo último es la decisión en la utilización de esos recursos, ya que la mayor parte de las veces la solución no es única y la adopción de las diferentes alternativas produce la exclusión automática de las otras.

Por lo tanto la economía aplicada a la salud tiene como misión fundamental la toma de decisiones en virtud de las mediciones y los datos obtenidos mediante la utilización de diferentes sistemas de análisis<sup>145</sup>. A continuación se presentan los métodos de análisis más comunes.

## TIPOS DE ANÁLISIS

La necesidad de evaluar la eficiencia de la actuación pública se ha hecho patente debido al importante peso alcanzado por el gasto público en las economías, así como al reconocimiento de la existencia de fallos en el sector público y la exigencia consiguiente de orientar la toma de decisiones eficientes en su seno<sup>146</sup>.

Los tipos de análisis más frecuentemente utilizados son<sup>147</sup>:

### **1. Análisis coste-efectividad**

Quizá sea la forma de evaluación económica más utilizada en el sector sanitario. Su misión es identificar y cuantificar los costes y los resultados de diversas opciones o procedimientos alternativos para alcanzar un mismo objetivo.

Uno de los principales problemas planteados en este tipo de análisis es la existencia de costes y beneficios denominados intangibles que, como su propio nombre indica, son variables de difícil cuantificación. Un ejemplo podría ser la ausencia de dolor, la ausencia de incapacidad, el efecto de estar sano, etc. Una versión de este análisis es el coste-eficacia, que es el utilizado en ensayos clínicos o pruebas de laboratorio, en donde se consideran condiciones ideales de actuación médica.

## **2. Análisis coste-utilidad**

Es una forma de evaluación económica más reciente y que surge en gran parte debido a que la sociedad actual valora cada vez más el nivel de calidad de vida que un servicio sanitario produce (intencional o residualmente) en los individuos y en la población en general.

## **3. Análisis coste-beneficio**

Es la tercera de las formas de evaluación económica presentadas y la utilizada en el presente trabajo. Dentro de la economía se pueden asumir dos posturas frente a la realidad que se pretende analizar. La primera, llamada economía positiva, se limita a describir, explicar y predecir el sistema estudiado, como si de una ciencia natural se tratara. La segunda, denominada economía normativa, da un paso más allá y participa en los procesos que analiza para influir en su evolución. Prescribe antes que describe y se cuestiona si las decisiones son acertadas o no. Sugiere mejoras en las técnicas de toma de decisiones y propone asignaciones óptimas de recursos. La técnica de análisis coste-beneficio pertenece a este último grupo.

En los escasos estudios fármaco económicos realizados, la orientación predominante es hacia los estudios coste – efectividad. El gasto anual en Estados Unidos es de aproximadamente 17,7 millones de dólares para tratar los 59.000 episodios nuevos y recurrentes estimados de enfermedad ocular por VHS que ocurren en 29.000 personas cada año. El aciclovir oral a dosis supresora crónica supone unos costos de 8.532 dólares por episodio evitado.

El costo por infección evitada disminuiría hasta un 51% si la profilaxis antiviral fuese más efectiva y hasta un 87% si los pacientes tuvieran un mayor riesgo de recurrencia. Dirigir a la profilaxis a los pacientes con antecedentes de queratitis estromal no es más rentable que ofrecer aciclovir oral a pacientes con cualquier enfermedad ocular previa por VHS.

La enfermedad ocular herpética es costosa de tratar y prevenir. Ya que el aciclovir oral profiláctico no es una opción rentable para todos los pacientes con enfermedad ocular previa por VHS, las decisiones terapéuticas deben hacerse caso por caso<sup>148</sup>.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las investigaciones precedentes sobre eficacia y seguridad del uso de aciclovir por vía oral parecen ser bastante exhaustivas. Sin embargo, dejan algunas cuestiones por resolver en aspectos relativos a eficacia en recidivas, seguridad a largo plazo y eficiencia frente a otras alternativas terapéuticas.

Con esta Tesis nos planteamos la siguiente hipótesis y objetivos:

### **1. HIPOTESIS:**

El uso de aciclovir oral es eficaz en la prevención de recidivas de queratitis herpéticas por virus del herpes simple y no representa un riesgo significativo en su uso prolongado.

### **2. OBJETIVOS**

- **Objetivo principal**

Evaluar la eficacia del aciclovir por vía oral en la prevención de recidivas de queratitis herpéticas por virus del herpes simple.

- **Objetivos secundarios**

- Evaluar la disminución del riesgo de recidivas por VHS replicante en pacientes afectados de queratitis herpética recidivante bajo tratamiento con aciclovir oral a dosis de 800 mg/d.
- Evaluar la seguridad con el uso prolongado de aciclovir oral a dosis de 800 mg/d y que este uso no supone un riesgo significativo de presentar efectos secundarios relevantes para el paciente.
- Evaluar la eficiencia y estimar el coste económico que supone el uso de aciclovir oral a largo plazo frente al coste del abordaje de las recidivas por herpes simple y sus complicaciones.

## **MATERIAL Y METODOS**

La elaboración del presente estudio pretenderá demostrar las hipótesis anteriormente citadas: la eficacia del aciclovir oral en el uso a largo plazo en el tratamiento preventivo de queratitis herpética recidivante por virus herpes simple. Secundariamente se podrían contemplar otras posibles hipótesis de trabajo como la seguridad y la estimación de la eficiencia del tratamiento

## **PLAN DE TRABAJO**

La realización del proyecto se basa en tres apartados diferenciados que son la investigación previa sobre datos existentes, el trabajo de campo y la evaluación final, con el fin de confirmar o descartar las hipótesis planteadas.

### **Procedimientos y fases del proyecto:**

#### **1. Investigación documental previa al trabajo de campo:**

- revisión de bibliografía relevante existente sobre el tema.
- evaluación de las historias en el archivo del Hospital y localización de pacientes.
- revisión de los criterios de inclusión sobre las historias encontradas.

#### **2. Trabajo de campo:**

- citación de los pacientes.
- realización de historias clínicas, exploraciones y analíticas.

#### **3. Evaluación:**

- tratamiento estadístico y análisis de resultados.
- discusión.
- publicación resultados.

## METODOLOGIA

### Diseño

El estudio será retrospectivo y de distribución aleatoria.

La **muestra** estará formada por aquellos pacientes de cualquier sexo y edad, que pertenezcan al área asistencial del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla y sus Centros Periféricos de Especialidades, con diagnóstico de queratoconjuntivitis herpética recidivante por virus herpes simple que han sido estudiados, tratados y seguidos en la Unidad de Córnea e Inmunopatología Ocular del Servicio de Oftalmología de dicho hospital. Los antecedentes clínicos e historias clínicas deberán encontrarse disponibles y suficientemente documentados en los archivos del hospital.

La **variable principal** a evaluar será la aparición de recurrencias herpéticas. Para ello valoraremos la aparición de lesiones por herpes replicante a nivel de párpados, córnea y/o conjuntiva. También valoraremos como **variable secundaria** la aparición de lesiones por herpes replicante a nivel facial, fundamentalmente piel de cara y mucosa labial.

## **Investigación documental previa al trabajo de campo**

Hemos evaluado la bibliografía relevante existente sobre el tema, a fin de conocer el estado actual de lo que supone el tratamiento con aciclovir oral en la prevención de recurrencias herpéticas a nivel ocular. Estos datos ya han sido expuestos en el capítulo de Introducción.

## **Autorizaciones**

El Comité de Ética de la Investigación de Centro (CEIC) del H.U. Virgen Macarena ha emitido un dictamen favorable, ya que se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio:

- Están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el Consentimiento Informado.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.

Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios

éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

## SELECCIÓN DE PACIENTES

### **Reclutamiento de pacientes: revisión de los archivos hospitalarios del Área Hospitalaria**

Pacientes de cualquier sexo y edad, que pertenezcan al Área asistencial del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla y sus Centros periféricos de Especialidades, con historia conocida de haber presentado al menos un episodio de queratoconjuntivitis herpética y que en algún caso hayan estado un mínimo de un mes en tratamiento con aciclovir oral 800 mg./ día, o dosis equivalente.

Los antecedentes clínicos e historias clínicas deberán encontrarse disponibles y suficientemente documentados en los archivos del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

### **Número de pacientes**

En la actualidad existen 213 historias clínicas que cumplen los criterios del punto anterior.

## **Sujetos del Estudio**

Pacientes con diagnóstico de queratoconjuntivitis herpética recidivante por VHS que han sido estudiados, tratados y seguidos en la Unidad de Córnea e Inmunopatología ocular del Servicio de Oftalmología del Hospital Virgen Macarena de Sevilla. El diagnóstico de queratoconjuntivitis herpética recidivante por VHS se consideró por la historia clínica previa (úlceras dendríticas o geográficas, recurrencias, ulceración o queratitis disciforme de evolución típica).

## **Criterios de inclusión y exclusión**

### ***Criterios de inclusión***

El criterio fundamental de inclusión de los pacientes en el estudio será el diagnóstico de queratoconjuntivitis herpética recidivante.

El diagnóstico de queratoconjuntivitis herpética recidivante por virus herpes simple se considera por la historia clínica previa (úlceras dendríticas o geográficas, recurrencias, ulceración o queratitis disciforme de evolución típica).

### ***Criterios de exclusión***

1. Hipersensibilidad conocida al aciclovir.
2. Mujer embarazada o en lactancia.
3. Contracepción inadecuada (si aplicable).
4. Uso concomitante de medicación que altere significativamente los valores hematológicos y/o bioquímicos normales en sangre.
5. Patología conocida que impida el uso de aciclovir oral.
6. Concurrencia del mismo paciente en otros estudios clínicos.
7. Paciente no colaborador.

## CALCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Con este cálculo pretendemos hacer inferencia a valores poblacionales a partir de una muestra.

Si deseamos estimar una proporción, debemos saber:

- El nivel de confianza o seguridad (1- $\alpha$ ). El nivel de confianza prefijado da lugar a un coeficiente ( $Z_\alpha$ ). Para una seguridad del 95% = 1.96
- La precisión que deseamos para nuestro estudio.
- Una idea del valor aproximado del parámetro que queremos medir (en este caso el porcentaje de recurrencias en el primer año según la literatura<sup>2, 11, 15</sup>).
- Si la población es finita, es decir conocemos el total de la población y deseásemos saber cuántos del total tendremos que estudiar, la respuesta sería:

$$n = \frac{N * Z_\alpha^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_\alpha^2 * p * q}$$

donde:

- N = Total de la población
- $Z_\alpha^2 = 1.96^2$  (si la seguridad es del 95%)
- p = proporción esperada
- q = 1 – p (en este caso 1-0.096 = 0.904)
- d = precisión (en este caso deseamos un 7%, valor intermedio entre 5 y 10%).

Aplicando nuestros valores:

- Total de la población (N)=213
- Nivel de confianza o seguridad (1- $\alpha$ )=95%
- Precisión (d)=7%
- Proporción (valor del parámetro que queremos medir)= 9.6%

Por lo que resulta un TAMAÑO MUESTRAL (n)=50

En todos los estudios es preciso estimar las posibles pérdidas de pacientes por razones diversas, por lo que se debe incrementar el tamaño muestral respecto a dichas pérdidas.

En nuestro caso esperamos que no sea muy elevado, por lo que lo fijamos en un 5%. El tamaño muestral ajustado a las pérdidas se puede calcular:

Muestra ajustada a las pérdidas =  $n (1 / 1-R)$

- n = número de sujetos sin pérdidas
- R = proporción esperada de pérdidas

En nuestro caso, Proporción esperada de pérdidas (R)=5%

Por lo que resulta un TAMAÑO MUESTRAL AJUSTADO A LAS PÉRDIDAS=52

## **Recogida y tratamiento de datos**

Una vez localizadas y seleccionadas las historias clínicas, se procede a ponernos en contacto con los pacientes afectados. La relación de estos pacientes se ordena por orden alfabético. Todos los datos de estos pacientes entran a formar parte en un archivo de base de datos informatizada. Se emplea software de proceso de texto (MS Word ®), base de datos (MS Excel ®), proceso gráfico (MS PowerPoint ®) y análisis estadístico (SPSS ®), todo ello en entorno Windows ®.

Cada semana se seleccionan un número determinado de pacientes, en función de la capacidad asistencial de la consulta de la Unidad de Córnea e Inmunopatología Ocular del Servicio de Oftalmología del Hospital Virgen Macarena, con el fin de no interferir el normal funcionamiento de dicha Unidad.

A través del Servicio de Cita Previa del hospital, se contacta con los pacientes, bien por escrito o bien telefónicamente, se les explica la finalidad del estudio y la conveniencia de una revisión en función de su patología herpética, y se formaliza la fecha de revisión, siempre y cuando se pueda localizar al afectado y éste voluntariamente acceda a ser revisado. Una vez en la Unidad del hospital, se le amplía dicha información y lo que se pretende realizar en el estudio.

En cada visita se seguirán las instrucciones según Anexo I.

En primer lugar, una vez que acude el paciente al Servicio de Oftalmología, se procede a comprobar su proceso herpético y se formaliza el cuestionario de Procedimiento de Inclusión en el estudio, en el que se encuentran protocolizados los pasos que determinan si dicho paciente puede entrar a formar parte de dicho estudio, así como los criterios de inclusión y/o exclusión. (Anexo II).

Una vez admitido, se le informa amplia y detalladamente de la finalidad del estudio, asegurándose que comprende y acepta los términos y alcance de esta investigación. Se siguen en todo momento las recomendaciones de B.P.C. Seguidamente, se le facilita al paciente una copia de la Hoja de Información y Consentimiento Informado, que debe firmar voluntariamente (Anexo III).

## **Historia y Exploración Clínicas**

### **Instalaciones y técnicas disponibles**

Se utilizarán las instalaciones de la Unidad de Córnea e Inmunopatología ocular del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla, la cual cuenta con instrumental adecuado para la realización de exploración oftalmológica exhaustiva, incluyendo medida de agudeza visual, examen biomicroscópico de polo anterior, medida de presión intraocular, examen gonioscópico y estudio de fondo bajo midriasis.

## **Instrumentalización y Determinaciones**

La confección de la historia y exploración se basa en un formulario protocolizado (Anexo IV) para que se facilite la homogeneidad en su redacción y evite en lo posible pasar por alto datos de relevancia.

La realización de la historia clínica y la exploración de cada paciente revisado en estudio se basa en el protocolo habitualmente utilizado en la Sección, para herpes ocular, creado en 1.987 por Montero J. y cols. en el cual se recogen datos de filiación, historia de su patología herpética y la exploración propiamente dicha.

Nº \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
 FECHA

SINTOMAS OCULARES  
 0-0 SENSIBILIDAD 0-0 NO 0-0 SI  
 0-0 SEQUEDO 0-0 ENROJECIMIENTO 0-0 FOTOFOBIA  
 0-0 BACA AV 0-0 PICOR 0-0 LAGRIMOS  
 0-0 DOLOR 0-0 HINCHAZON 0-0 SECRECION  
 A.V. OD (.....) ESF (.....) OI (.....) ESF (.....)  
 OFTALMOMETRIA DO..... OI..... OI.....

PARPADOS 0-0 NORMAL 0-0 PATOLOGIA  
 PIEL 0-0 NORMAL 0-0  
 BORDE LIBRE 0-0 NORMAL 0-0  
 OTROS 0-0 NORMAL 0-0

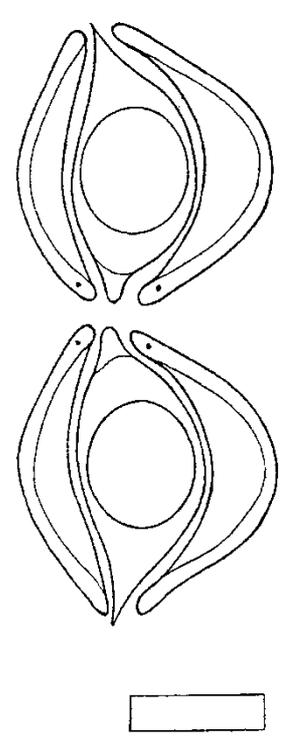
CONJUNTIVA 0-0 NORMAL 0-0 PATOLOGIA  
 HIPEREMIA 0-0 NO 0-0  
 FORMACIONES 0-0 NO 0-0  
 SECRECION 0-0 NO 0-0  
 SIMBLEFARON 0-0 NO 0-0  
 RB ..... (.....) (.....)  
 OTROS 0-0 NO 0-0

FILM LAGRIMAL 0-0 NORMAL 0-0 PATOLOGIA  
 T.SCHIRMER I ..... MENISCO ..... BUT.....  
 OTROS 0-0 NO 0-0

CORNEA  
 R ..... FL ..... 0-0 NORMAL 0-0 PATOLOGIA  
 ULCERA 0-0 NO 0-0 DIFUSI .....  
 EPITELIO 0-0 NO 0-0 PUNTATA 0-0  
 ESTROMA 0-0 NO 0-0  
 ENDOTELIO 0-0 NO 0-0

ACUOSO 0-0 NO 0-0  
 UVEA 0-0 NO 0-0  
 ESCERA 0-0 NO 0-0  
 CRISTALINO 0-0 NO 0-0  
 FONDO OJO 0-0 NO 0-0  
 ORBITA 0-0 NORMAL A.P. LAGRIMAL 0-0 NORMAL MOTILIDAD 0-0 NORMAL  
 OTROS 0-0 NO 0-0

PIO ..... mmHG ESTESIOMETRIA 0-0 NORMAL 0-0  
 EXFTALMOMETRIA ..... mm APERTURA PALPEBRAL ..... mm



A: _____ mm	A: _____ mm
B: _____ mm	B: _____ mm
C: _____ mm	C: _____ mm
TOTAL mm²	TOTAL mm²

1 mm																			
------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

IMPRESION: .....

DIAGNOSTICO: .....

1) .....  
 2) .....  
 3) .....  
 4) .....  
 5) .....

TRATAMIENTO  
 TOPICO 0-0 ..... CADA ..... H DURANTE ..... DIAS  
 0-0 ..... CADA ..... H DURANTE ..... DIAS  
 0-0 ..... CADA ..... H DURANTE ..... DIAS  
 0-0 ..... CADA ..... H DURANTE ..... DIAS

GENERAL 0 .....  
 0 .....  
 0 .....  
 0 .....

FISICO 0 .....  
 CIRUGIA 0 .....  
 OTROS 0 .....

OBSERVACIONES: .....

REVISION EN ..... CITADO EL DIA .....  
 DR.D.: ..... / .....

FIRMADO .....

U-U UVHS 0-0 QCS 0-0 OCA 0-0

APPELLIDOS..... DOMICILIO..... NOMBRE  
 EDAO..... SEX..... TIPO  
 VIVIENDA.....  
 TRABAJO.....

MOTIVO DE LA CONSULTA:

ANTECEDENTES OCULARES HERPÉTICOS 0-0 NO 0-0 SI  
 ENFERMEDAD ACTUAL 0-0 NO 0-00 0-01 DESDE 0-0 NO 0-0 SI  
 AFECCIÓN INICIAL? 0-0 NO 0-0  
 ESTIMULO PREVIO? 0-0 NO 0-0  
 0-0 LESION PALPEBRAL  
 0-0 LESION CONJUNTI  
 0-0 LESION EPITELIAL  
 0-0 LESION ESTROMAL  
 0-0 LESION UVEAL  
 0-0 HIPERTENSION  
 0-0 OTRAS

TIO OCULAR ACTUAL 0-0 NO 0-0  
 CONFORME TIO: EDAD PRIMER ATAQUE EDAD ULTIMO ATAQUE  
 ATAQUES PREVIOS N°  
 FRECUENCIA  
 RELACIONADO CON:  
 TIPO AFECCIÓN:  
 TIO OCULAR PREVIO 0-0 NO 0-0  
 SECUELAS 0-0 NO 0-0

OTROS 0-0 NO 0-0

ANTECEDENTES OCULARES NO HERPÉTICOS 0-0 NO 0-0 SI  
 QCS 0-0 NO 0-01 EVOLUCION TIO ACTUAL  
 CONFORME TIO:  
 DCA 0-0 NO 0-01 FORMA CLINICA T. EVOLUCION  
 REACCION 0-0 NO 0-01 D-LEJOS 0-0 CERCA FECHA ULTIMA REF.  
 LENTILLAS 0-0 NO 0-0 DURAS 0-0 BLANDAS PD 0-0 BLANDAS PP  
 COMPLICACIONES  
 INYECCIONES 0-0 NO 0-0  
 TRAUMATISMOS 0-0 NO 0-0  
 OTROS 0-0 NO 0-0  
 TIO OCULAR 0-0 NO 0-0

ANTECEDENTES PERSONALES HERPÉTICOS 0-0 NO 0-0 SI  
 HERPES CUTANEO 0-0 NO 0-01 FACIAL LOCALIZACION FRECUENCIA  
 EDAO COMIENZO T. EVOLUCION  
 TIO PREVIO 0-0 NO 0-01  
 OTRAS HERPES NO OCULARES 0-0 NO 0-01 LOCALIZACION FRECUENCIA  
 EDAO COMIENZO T. EVOLUCION  
 TIO PREVIO 0-0 NO 0-01 LOCALIZACION FRECUENCIA  
 OTROS 0-0 NO 0-01

AP LOGCOMOTOR 0-0 NO 0-0 DESDE  
 DERMOPATIA 0-0 NO 0-0 DESDE  
 INTERCONSULTA 0-0 NO 0-0 INFORME/H... DESDE  
 D.R.L. 0-0 NO 0-0 INFORME/H... DESDE  
 INTERCONSULTA 0-0 NO 0-0 INFORME/H... DESDE  
 RESPIRATORIO 0-0 NO 0-0  
 HIA: 0-0 NO 0-0 SI CARDIOVASCULAR 0-0 NO 0-0  
 GENITOURINARIO 0-0 NO 0-0  
 ENDOCRINO 0-0 NO 0-0  
 DIGESTIVO 0-0 NO 0-0  
 NEUROPSIQUIA 0-0 NO 0-0  
 OTROS 0-0 NO 0-0

CIRUGIA 0-0 NO 0-0  
 TIO ACTUAL 0-0 NO 0-0  
 TIOS PREVIOS 0-0 NO 0-0

ANTECEDENTES FAMILIARES HERPÉTICOS 0-0 NO 0-0 SI  
 PADRES 0-0 NO 0-0  
 HERMANOS N° 0-0 NO 0-0  
 OTROS 0-0 NO 0-0

ANTECEDENTES FAMILIARES NO HERPÉTICOS 0-0 NO 0-0 SI  
 OCULARES 0-0 NO 0-0  
 NO-OCULARES 0-0 NO 0-0

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS 0-0 NORMAL 0-0 PATOLOGICA  
 0-0 AC-VHS // 0-0 PRIMOINYECCION 0-0 RECIDIVA 1º ATAQUE 0-0 RECIDIVANTE  
 0-0 CULTIVO VIRUS 0-0 (+) 0-0 (-) 0-0 CULTIVO  
 0-0 CITOLOGIA 0-0  
 0-0 HEMOGRAMA 0-0  
 0-0 SMAC 20x 0-0  
 0-0 PROTEINOGRAMA 0-0  
 0-0 IGE 0-0 IgA 0-0 IgM 0-0 IgG 0-0 C3 0-0 C4 0-0 ICC  
 0-0 MANTOUX 0-0 I. CELULAR  
 0-0 ( )  
 0-0 ( )  
 0-0 ( )  
 0-0 ( )

RECIDIVAS 0-0 NO 0-0 SI  
 FECHA FORMA CLINICA T. CURACION SECUELAS/AV

En la historia clínica se presta especial atención a los antecedentes personales oculares herpéticos y no herpéticos, otros antecedentes personales y familiares, número de meses en tratamiento con aciclovir, número de recidivas oculares, orales y de otra localización y tiempo transcurrido desde el último episodio, efectos secundarios presentados y grado de confort con el tratamiento.

La exploración incluye al menos, determinación de la agudeza visual, examen en lámpara de hendidura y tonometría; se presta especial atención a la existencia de úlceras epiteliales y su morfología, infiltraciones del estroma corneal, vascularización superficial y profunda, cuadrantes afectados y fondo bajo midriasis.

Se cursan analíticas (hemograma, perfil bioquímico general y estudios inmunológicos humoral y celular) para valoración de los efectos del aciclovir, según los parámetros siguientes:

1. Hemograma: leucocitos, recuento diferencial, eritrocitos, hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media, concentración hemoglobina corpuscular media, ancho de distribución de hematíes y plaquetas.

2. Bioquímica: Glucemia, urea, creatinina, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, proteína total, albúmina, transaminasas (SGOT, SGPT), fosfatasa alcalina, láctico deshidrogenasa, calcio, fósforo inorgánico, bilirrubina indirecta, bilirrubina total y gamma glutamil transpeptidasa (GGT).
3. Inmunología: IgG, IgA, IgM, C3, C4, CD3, CD19, CD3-CD4, CD3-CD8, CD3-CD8-CD16+56, Cociente CD4/CD8, NK totales, NK citotóxicas y NK.

## **Procedimiento**

Lo primero que se realiza al iniciar la historia es comprobar los datos demográficos del paciente, sobre todo a efectos de una localización fiable que permita un posible seguimiento, si procede.

En este apartado se recoge la fecha de la revisión actual, número de historia clínica, número de la Seguridad Social, nombre y apellidos, sexo, fecha de nacimiento y edad actual, domicilio y teléfonos de contacto.

La historia clínica se realiza según un formulario protocolizado que facilite su gestión informatizada. Las preguntas del cuestionario son fácilmente comprensibles por el usuario y pueden ser realizadas por cualquier profesional sanitario con un mínimo entrenamiento. Al ser respuestas subjetivas, en las que confiamos en la memoria del paciente, deben ser contrastadas con los

datos recogidos en la Historia previa de cada paciente; no se computarán datos dudosos o no suficientemente documentados.

Describimos a continuación cada uno de los ítems y lo que pretendemos conocer con las respuestas a dichas preguntas:

1. Queratitis herpética recidivante por virus herpes simple:

El paciente contestará si ha tenido alguna vez algún brote por virus herpes simple a nivel ocular. Dicha respuesta será contrastada con los antecedentes que figuran en su historia clínica. La respuesta será afirmativa, negativa o desconocida.

2. Ojos afectados:

Se anota qué ojos han sido afectados por virus herpes simple: ojo derecho (OD), izquierdo (OI) o ambos ojos (AO).

3. Fecha primer episodio virus herpes simple (Edad):

Se anota cuándo apareció por primera vez un brote por virus herpes simple y que edad tenía el paciente en ese momento.

4. Antecedentes virus herpes simple en familiares:

Preguntamos si otros familiares o personas que conviven habitualmente con el paciente tuvieron algún brote por virus herpes simple. La respuesta será afirmativa, negativa o desconocida.

5. Familiar afectado:

Anotamos qué familiar o familiares han tenido brotes por virus herpes simple. Pueden existir varios familiares afectados. La respuesta será

- 0: ninguno afectado
- 1: padre o madre
- 2: hermanos
- 3: pareja
- 4: hijos
- 5: otros familiares o convivientes.

6. Localización brotes en familiares:

Describe la aparición y localización del o de los brotes en familiares. Puede que el brote tenga varias localizaciones diferentes. La respuesta será

- 0: no afectado
- 1: ocular
- 2: oral
- 3: otra localización.

7. Historia de patología alérgica:

Indicar si tiene antecedentes de algún tipo de patología alérgica. La respuesta será afirmativa, negativa o desconocida. Pueden aparecer varias entidades simultáneamente. En caso afirmativo, el tipo de patología alérgica:

- 0: ninguna
- 1: queratoconjuntivitis alérgica (QCA)
- 2: asma
- 3: rinitis
- 4: dermatopatías
- 5: otras alergias.

#### 8. Historia de patología reumática:

Indicar si tiene antecedentes de algún tipo de patología reumática. La respuesta será afirmativa, negativa o desconocida. Pueden aparecer varias entidades simultáneamente. En caso afirmativo, el tipo de patología reumática:

- 0: ninguna
- 1: queratoconjuntivitis seca (QCS)
- 2: patología reumática
- 3: patología autoinmune
- 4: otras enfermedades reumáticas.

#### 9. Historia de Blefaritis:

Indicar si tiene antecedentes de algún tipo de blefaritis. La respuesta será afirmativa, negativa o desconocida.

10. Blefaritis en periodo sin tratamiento aciclovir:

En caso afirmativo, y en el periodo en el que no ha estado bajo tratamiento con aciclovir oral, el tipo de blefaritis:

0: no

1: seborreica

2: virus herpes simple

y su localización:

1: ojo derecho (OD)

2: izquierdo (OI)

3: ambos ojos (AO)

11. Blefaritis en periodo con tratamiento aciclovir:

En caso afirmativo, y en el periodo en el que sí ha estado bajo tratamiento con aciclovir oral, el tipo de blefaritis:

0: no

1: seborreica

2: virus herpes simple

y su localización:

1: ojo derecho (OD)

2: izquierdo (OI)

3: ambos ojos (AO)

12. Cirugía ojo derecho (OD) / ojo izquierdo (OI):

Indicar si ha sido intervenido quirúrgicamente a nivel ocular en relación, o no, con su proceso virus herpes simple. La respuesta será afirmativa o negativa. Se tendrá en cuenta la localización: ojo derecho (OD) o izquierdo (OI).

13. Tipo de cirugía:

En caso afirmativo, tipo de intervención practicada:

0: no operado

1: queratoplastia o transplante (QP)

2: catarata

3: glaucoma

4: otras intervenciones.

14. Enfermedades comunes:

Indicar si ha tenido enfermedades comunes coincidentes, o no, con los brotes por virus herpes simple, o son procesos crónicos, y qué tratamiento o tratamientos ha recibido para estas enfermedades comunes.

Las enfermedades comunes han sido clasificadas según al criterio siguiente:

- 0: ninguna
- 1: hepato digestivas
- 2: hematológicas
- 3: cardiovasculares
- 4: dermatológicas
- 5: genito urinarias
- 6: aparato locomotor
- 7: neuro psiquiátricas
- 8: respiratorias
- 9: endocrino metabólicas
- 10: otorinolaringológicas y órganos de los sentidos
- 11: VIH – infecciosas
- 12: otras.

Los tratamientos para estas enfermedades se han clasificado, a fin de facilitar el proceso informático, siguiendo los códigos de identificación de la nomenclatura del Vademécum Internacional, por ejemplo: C0200, M0100, etc.

Tras esta anamnesis general, procedemos a realizar un cuestionario específico sobre el uso de aciclovir oral:

15. Ha realizado tratamiento con aciclovir oral:

Se contesta afirmativamente si el paciente ha tomado alguna vez durante su proceso herpético una dosis de 800 miligramos al día durante un periodo de al menos un mes, o dosis equivalente, independientemente de cuántas veces haya realizado dicho tratamiento. La respuesta será negativa si el paciente nunca ha tomado aciclovir oral a lo largo de su proceso herpético, o la dosis es menor de 800 miligramos al día.

16. Tiempo total de observación: (En meses)

Tiempo transcurrido desde que apareció por primera vez un brote herpético por virus herpes simple a nivel ocular hasta la fecha de revisión, cuantificado en meses. Se registra solamente aquel periodo de tiempo suficientemente documentado, ya que pueden existir diferencias entre lo que recuerda subjetivamente el paciente y lo que realmente se describe en su historia clínica previa.

17. Tiempo de observación sin tratamiento aciclovir: (En meses)

Tiempo de evolución de su proceso herpético cuantificado en meses sin haber recibido tratamiento con aciclovir oral, desde la fecha del primer brote, suficientemente documentada, hasta la fecha de revisión actual. Puede ocurrir que el paciente tenga varios episodios herpéticos y solamente tome aciclovir oral durante cortos periodos, o bien reciba otros tratamientos, y en relación con el brote agudo, abandonando posteriormente dicho tratamiento.

18. Recidivas en periodo sin tratamiento aciclovir:

Número total de episodios por virus herpes simple aparecidos durante el tiempo de observación en el que no recibió tratamiento con aciclovir oral, cuantificación en Número de episodios / Año y su localización: ocular, oral u otra. Cabe la posibilidad de presentar varias localizaciones simultáneamente.

19. Tiempo de observación con tratamiento aciclovir: (En meses)

Tiempo de evolución de su proceso herpético cuantificado en meses bajo tratamiento con aciclovir oral. Se registra el tiempo durante el que ha estado bajo tratamiento de una dosis de aciclovir oral de al menos 800 miligramos al día.

20. Recidivas en periodo con tratamiento aciclovir:

Número total de episodios por virus herpes simple aparecidos durante el tiempo de observación en el que recibió tratamiento con aciclovir oral, cuantificación en número de episodios / año y su localización: ocular, oral u otra. Igualmente, cabe la posibilidad de presentar varias localizaciones simultáneamente.

## 21. Efectos secundarios:

Efectos secundarios directamente atribuibles al uso de aciclovir oral, según la estimación subjetiva del paciente:

0: ninguno

1: digestivos

2: renales

3: neurológicos

4: dermatológicos

5: otros

Pueden presentarse dos o más efectos adversos simultáneamente. Asimismo, puede que dicha sensación subjetiva obedezca a otras causas.

Posteriormente a la anamnesis, se procede a la medida de la talla en centímetros y al peso en kilogramos de cada paciente.

A continuación, se procede a la medición de la agudeza visual de cada ojo según escala de Wecker obtenida con la mejor corrección óptica posible.

Seguidamente se toma la presión intraocular en cada ojo con tonómetro de aplanación.

La anamnesis posterior la dividimos en dos apartados: estado subjetivo y objetivo:

- Estado subjetivo: el paciente referirá cual es su estado actual, si presenta alguna sintomatología en relación a su proceso herpético y en caso afirmativo, cuáles son esos síntomas, ajustándose a una escala como la siguiente:

0: asintomático

1: sensación de arenilla

2: ojo rojo

3: fotofobia

4: sequedad ocular

5: picor

6: lagrimeo

7: agudeza visual disminuida

8: hinchazón

9: secreción

10: dolor

11: otros.

- Estado objetivo: el resto de la exploración tendrá en cuenta datos objetivos observados mediante lámpara de hendidura y examen biomicroscópico, ajustándose a las siguientes escalas:

Párpados:

- 0: normal
- 1: alteraciones de la piel palpebral
- 2: alteraciones del borde palpebral
- 3: otros signos.

Conjuntiva:

- 0: normal
- 1: hiperemia
- 2: secreción
- 3: formaciones
- 4: otros

Córnea:

- 0: normal
- 1: ulcera
- 2: leucoma
- 3: alteraciones del epitelio
- 4: alteraciones del endotelio
- 5: alteraciones del estroma
- 6: edema
- 7: otros

Cristalino:

0: normal

1: catarata

2: lente intraocular

3: otros

Otros, si procede:

- fondo bajo midriasis
- film lagrimal
- acuoso
- úvea
- esclera

Una vez completado el examen oftalmológico, se realizan las pertinentes recomendaciones sobre tratamiento o necesidad de seguimiento, en función del estado actual del paciente y de la evolución de su proceso herpético. Entre las recomendaciones podemos citar la conveniencia de realizar tratamiento con aciclovir oral a largo plazo, la indicación quirúrgica u otras medidas pertinentes. En caso necesario se citará nuevamente al paciente y en otras ocasiones, comprobando la benignidad del proceso, se remitirá a su oftalmólogo de zona para un posterior seguimiento en caso necesario.

Por último, se envía al paciente al Servicio de Extracciones sanguíneas para proceder a la realización de una analítica que incluya hemograma completo, bioquímica general y estudio inmunológico, según se ha descrito. Los resultados de los análisis serán remitidos al Servicio de Oftalmología.

## **ANÁLISIS FARMACO - ECONÓMICO**

Para realizar el estudio coste beneficio nos hemos basado esencialmente en el indicador para la enfermedad común o índice de absentismo. La experiencia acumulada en estudios de este tipo, avalado por organismos oficiales (OMS<sup>149</sup>, Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo<sup>150</sup>, INS, servicios de salud laboral...), indican que la simple utilización del índice de absentismo como indicador proporciona una información abundante y fiable para la descripción de los costes y beneficios. Asimismo, la confección y análisis de tablas y gráficas con evoluciones hipotéticas del mencionado índice es una herramienta útil para la gestión y evaluación de dicho tratamiento.

## **Anexo I.**

### INSTRUCCIONES PARA LA VISITA

1. COMPLETAR LA HOJA DE PROCEDIMIENTO DE INCLUSIÓN DEL PACIENTE (Anexo II).
2. LEER HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE (Anexo III).
3. OBTENER EL CONSENTIMIENTO INFORMADO.
4. COMPROBAR LOS DATOS DEMOGRÁFICOS (Anexo IV).
5. COMPLETAR LA HISTORIA CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO.
6. COMPLETAR EL EXAMEN OFTALMOLOGICO.
7. RECOMENDACIONES SOBRE TRATAMIENTO Y/O SEGUIMIENTO.
8. ESTABLECER FECHA PRÓXIMA REVISIÓN SI PROCEDE.
9. ENVIAR AL PACIENTE A REALIZARSE ANALÍTICA SANGUÍNEA.

## Anexo II.

### PROCEDIMIENTO DE INCLUSIÓN DEL PACIENTE EN EL ESTUDIO

#### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

La respuesta debe ser afirmativa para incluir al paciente en el estudio. SI NO

Diagnóstico de queratoconjuntivitis herpética recidivante.

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Todas las respuestas serán negativas para incluir al paciente en el estudio.

Hipersensibilidad conocida al aciclovir

Mujer embarazada o en lactancia.

Contracepción inadecuada (si aplicable)

Uso concomitante de medicación que altere significativamente los valores hematológicos y/o bioquímicos normales en sangre.

Patología conocida que impida el uso de aciclovir oral.

Concurrencia en otros estudios clínicos.

Paciente no-colaborador.

### Anexo III.

## INFORMACION PARA EL PACIENTE. CONSENTIMIENTO INFORMADO

ESTUDIO RETROSPECTIVO PARA LA EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL ACICLOVIR ORAL EN LA PREVENCIÓN DE RECURRENCIAS EN PACIENTES CON QUERATITIS HERPÉTICA RECIDIVANTE.

El aciclovir es un antivírico activo in vivo e in vitro contra los tipos I y II de virus del herpes simple y virus de varicela zoster, siendo baja su toxicidad para las células infectadas del hombre y los mamíferos.

Este estudio pretende establecer que el tratamiento con aciclovir oral a dosis de 800 mg./día disminuye significativamente el riesgo de recidivas por VHS replicante en pacientes afectados de queratitis herpética recidivante, y que su uso prolongado no supone un riesgo significativo de presentar efectos secundarios para el paciente.

Ha sido seleccionado para este estudio por presentar dicha patología y que consecuentemente ha estado en tratamiento con aciclovir oral, hecho avalado por numerosos estudios y siguiendo las normas de B.P.C. que recomiendan el uso de aciclovir oral como tratamiento de primera línea de la queratitis herpética recidivante.

Se le realizará una historia clínica y exploración oftalmológica detallada, incluyendo pruebas analíticas para determinar la presencia de efectos secundarios atribuibles al tratamiento con aciclovir oral.

Las pacientes femeninas podrán participar en este estudio siempre que no estén embarazadas y usen un método anticonceptivo eficaz. Si están embarazadas o en periodo de lactancia natural no podrán participar en el estudio, ya que no se aconseja el uso de aciclovir en este estado. Así mismo, tampoco podrán participar aquellos pacientes con conocida hipersensibilidad al aciclovir, alteraciones de la función renal, inmunodeficiencia u otras circunstancias que impidan el uso de aciclovir oral.

Los efectos secundarios con el uso de aciclovir oral son poco frecuentes, si bien se han descrito erupciones cutáneas en algunos pacientes. En casos extremadamente raros se han descrito alteraciones bioquímicas (elevación transitoria de la bilirrubina y enzimas hepáticas, ligeros aumentos en la urea y creatinina plasmáticas, ligeras disminuciones en los índices hematológicos), alteraciones gastrointestinales, cefalea, fatiga, o reacciones neurológicas leves y reversibles. Sin embargo, si notara algún efecto adverso durante el uso de aciclovir oral deberá de notificarlo inmediatamente a su médico.

El equipo investigador no se hace responsable de enfermedades pasadas o presentes, así como de tratamientos administrados sin relación con el estudio. Este equipo se limita a valorar la eficacia del aciclovir oral en usos prolongados, el cual no está exento de efectos secundarios, sobre la aparición de recurrencias en una patología de carácter crónico como la queratitis herpética recidivante, así como valorar la relación riesgo/beneficio.

Su participación es voluntaria y podrá abandonar el estudio cuando desee. Será informado sobre cualquier duda que quiera hacer constar en cualquier momento sobre su participación en dicho estudio. Los datos recogidos serán confidenciales y serán incluidos en su historial clínico.

Yo, \_\_\_\_\_, una vez leído y comprendido los términos de este documento, autorizo mi participación en el estudio para la evaluación de la eficacia del aciclovir oral en la prevención de recurrencias en pacientes con queratitis herpética recidivante.

FIRMA Y FECHA

## Anexo IV

### HISTORIA Y EXPLORACIÓN CLÍNICAS.

FECHA REVISIÓN / /

Nº Historia

Nº S. Social

Apellidos, Nombre:

Sexo

1-HOMBRE 2-MUJER

Fecha Nto./ edad

Domicilio

Ciudad, C. Postal:

Teléfono

Queratitis herpética recidivante por VHS: 1-SI 2-NO 3-?

Ojos afectados: 1-OD 2-OI 3-Ambos

Fecha primer episodio VHS (Edad)  años

Antecedentes VHS en familiares: 1-SI 2-NO 3-?

Familiar afectado  0:nadie 1:padres 2:hijos 3:hermanos 4:pareja 5: otros

Localización brotes en familiares  0:no afecto 1:ocular 2:oral 3:otro

Historia de patología alérgica: 1-SI 2-NO 3-?

Tipo de patología alérgica  0.No 1.QCA 2.Asma 3.Rinitis 4.Dermopatías 5.Otras

Historia de patología reumática: 1-SI 2-NO 3-?

Tipo de patología reumática  0.No 1.QCS 2.Reumática 3.Autoinmunes 4.Otras

Historia de Blefaritis: 1-SI 2-NO 3-?

Blefaritis en periodo sin tratamiento ACV  0: No 1.Seborreica 2.VHS  1.OD 2.OI 3.AO

Blefaritis en periodo con tratamiento ACV  0: No 1.Seborreica 2.VHS  1.OD 2.OI 3.AO

Cirugía OD 1-SI 2-NO

Tipo cirugía  0: No operado 1:QP 2:Catarata 3:Glaucoma 4:Otra

Cirugía OI 1-SI 2-NO

Tipo cirugía  0: No operado 1:QP 2:Catarata 3:Glaucoma 4:Otra

Enfermedades comunes:

Tratamientos de enfermedades comunes:

Otras incidencias: 1-OD 2-OI 3-Ambos  \_\_\_\_\_

PESO

TALLA

Ha realizado tratamiento con ACV oral 1-SI 2-NO

Tiempo total de observación: (En meses)  \_\_\_\_\_

Tiempo de observación sin tratamiento ACV: (En meses)  \_\_\_\_\_

Recidivas en periodo sin tratamiento ACV: Nº/Año  Total \_\_\_\_\_ oculares  orales  otras

Tiempo de observación con tratamiento ACV: (En meses)  \_\_\_\_\_

Recidivas en periodo con tratamiento ACV: Nº/Año  Total \_\_\_\_\_ oculares  orales  otras

Efectos secundarios: 0: ninguno 1: digestivos 2: renales 3: neurológicos 4: dermatológicos 5: otros

### EXPLORACIÓN

Agudeza visual OD

Estenopeico

Agudeza visual OI

Estenopeico

Presión intraocular OD

OI

Estado subjetivo actual: síntomas oculares actuales.

Estado objetivo actual - Biomicroscopia: párpados, conjuntiva, córnea, cristalino, otros.

---

## **RESULTADOS**

### **Descripción de la Muestra**

La procedencia de los pacientes ha sido tanto directamente enviados por sus médicos generalistas, como derivados por los oftalmólogos de los Centros Periféricos de Especialidades. Son casos de herpes llegados de manera consecutiva a las consultas del hospital desde el año 1.985 a la actualidad, en los cuales se ha realizado el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de su enfermedad, que continúa en la mayoría de los casos hasta la actualidad.

La muestra está formada por aquellos pacientes que pertenecen al área asistencial del Hospital Virgen Macarena de Sevilla y sus Centros periféricos de especialidades, con historia conocida de haber presentado al menos un episodio de queratitis herpética por virus herpes simple, cuyos antecedentes clínicos e historiales se encuentran en los archivos de este Hospital.

## CARACTERÍSTICAS GENERALES

Han sido localizadas y extraídas de la casuística general de pacientes herpéticos de la Sección de Córnea e Inmunopatología Ocular del Servicio de Oftalmología del Hospital un total de 213 historias clínicas que **forman la muestra** y cumplen estos requisitos.

Tras depurar la muestra en función de los criterios de inclusión y exclusión, así como teniendo en cuenta el cálculo estadístico realizado, encontramos que 79 pacientes (37.1 %) no han podido ser citados por diversas causas, entre las que destacan datos de filiación incompletos, cambio de domicilio o teléfono, y fallecimiento.

Otros 82 pacientes (38.5 %) han sido clasificados como no colaboradores, ya que no han querido participar voluntariamente en este estudio. Los motivos principales han sido el hecho de encontrarse asintomáticos actualmente, con o sin recidivas, de no disponer de tiempo para acudir a la consulta o simplemente por no estar interesados.

Aquellos pacientes que han sido revisados, 52 (24.4 %) cumplen los criterios de inclusión iniciales estimados para el estudio y supone el número de pacientes calculado suficiente para obtener resultados con un nivel de significación estadística aceptable.

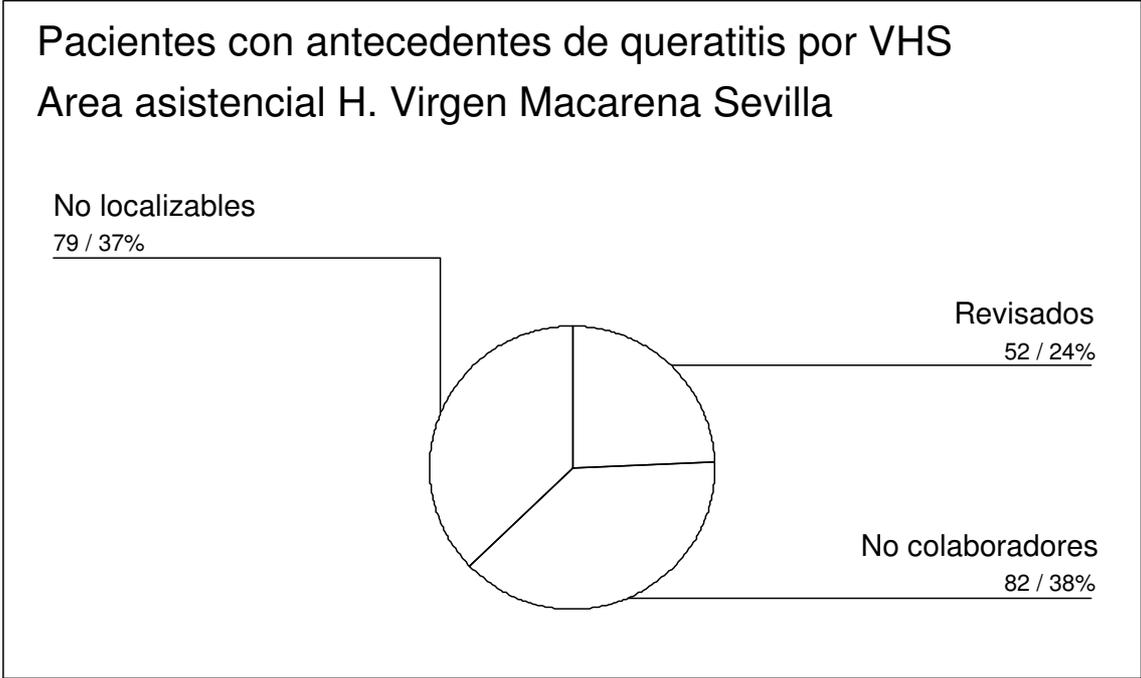


Figura 1

<b>Pacientes en estudio</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>% Acumulado</b>
<b>Revisados</b>	52	24.4	24.4
<b>No colaboradores</b>	82	38.5	62.9
<b>No localizables</b>	79	37.1	100.0
<b>Total</b>	213	100.0	

La **distribución por sexo** indica que 22 (42.3 %) son hombres y 30 (57.7 %) mujeres.

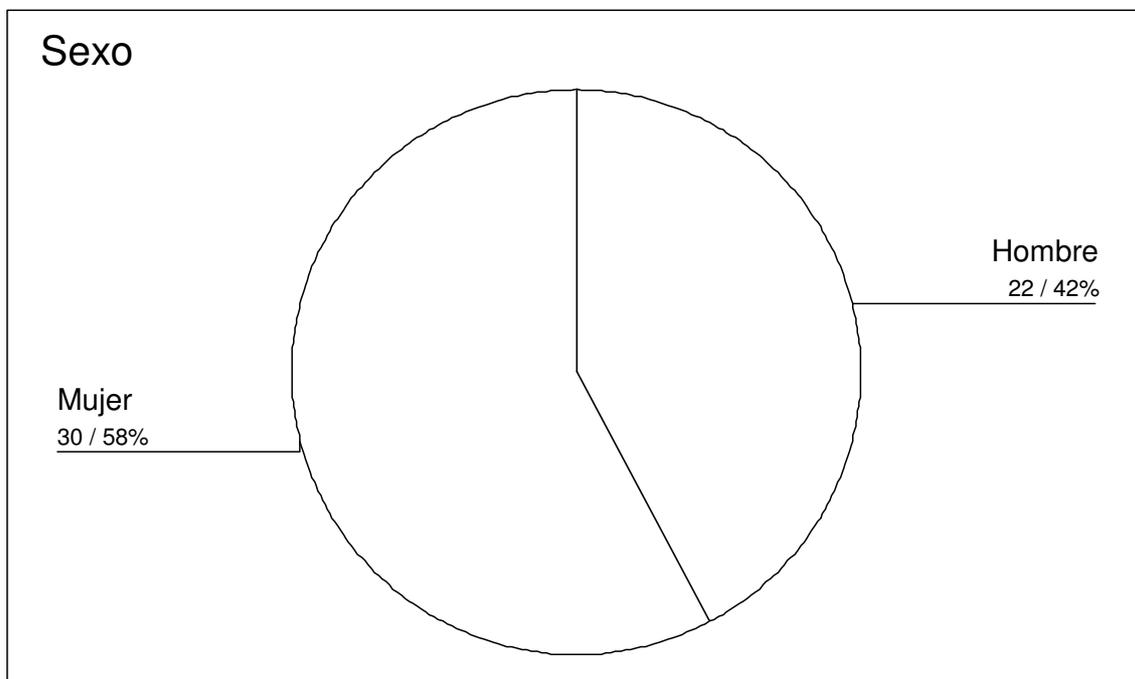


Figura 2

Sexo	Frecuencia	Porcentaje	% Acumulado
<b>Hombre</b>	22	42.3	42.3
<b>Mujer</b>	30	57.7	100.0
<b>Total</b>	52	100.0	

La **edad actual** en el momento de realizar la revisión de aquellos pacientes incluidos en el estudio, muestra que la edad media es de 48.173 años, con una desviación típica de 19.136; la edad máxima es de 84 años y la mínima de 9 años.

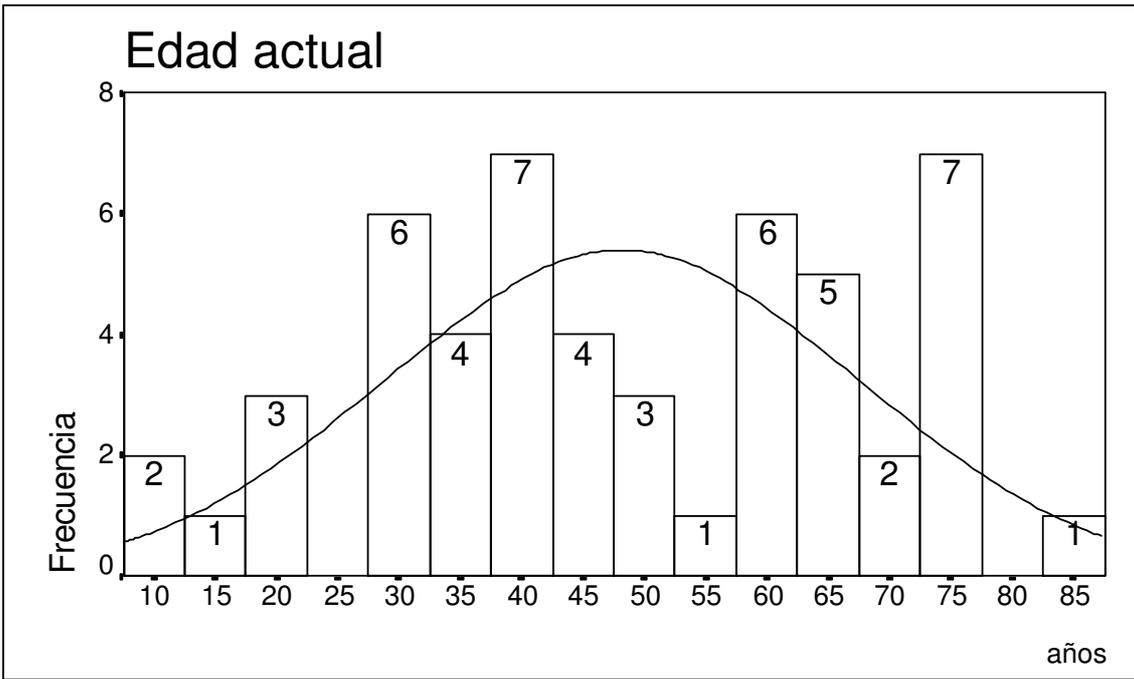


Figura 3

El **peso en kilogramos** de los pacientes en estudio observa un peso medio de 68.135 kilos, desviación típica de 15.302, mínimo de 25 y máximo de 100 kilos.

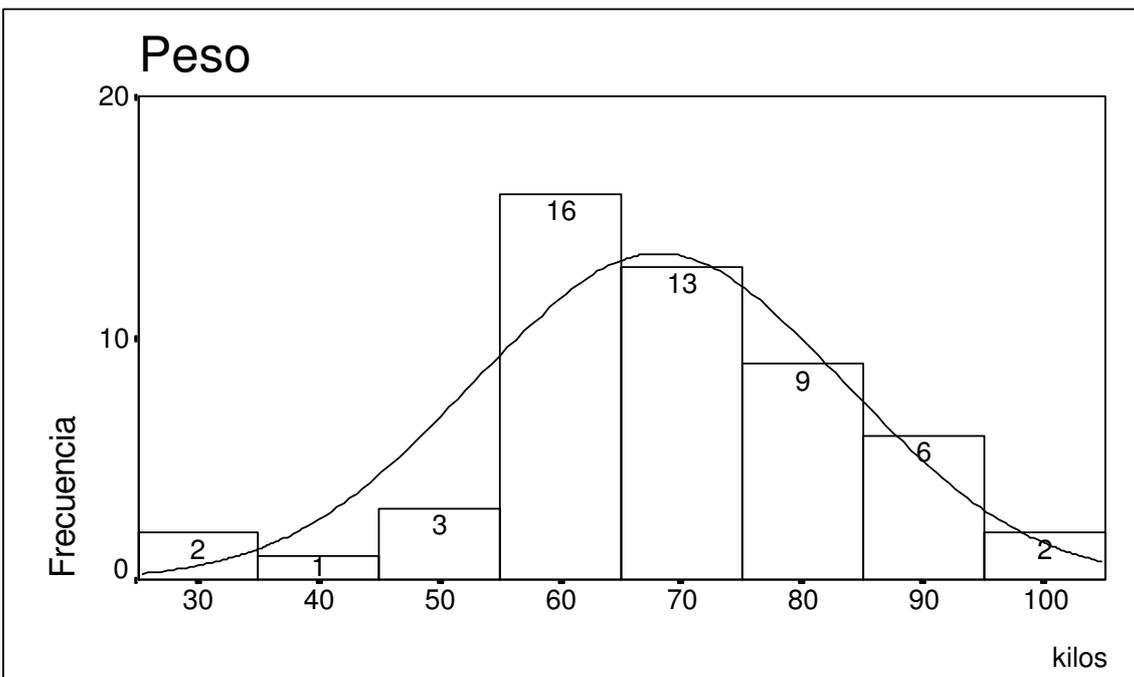


Figura 4

La **talla en centímetros** de los pacientes en estudio observa una media de 162.808 centímetros y desviación típica de 10.319; talla mínima de 125 y máxima de 184 centímetros.

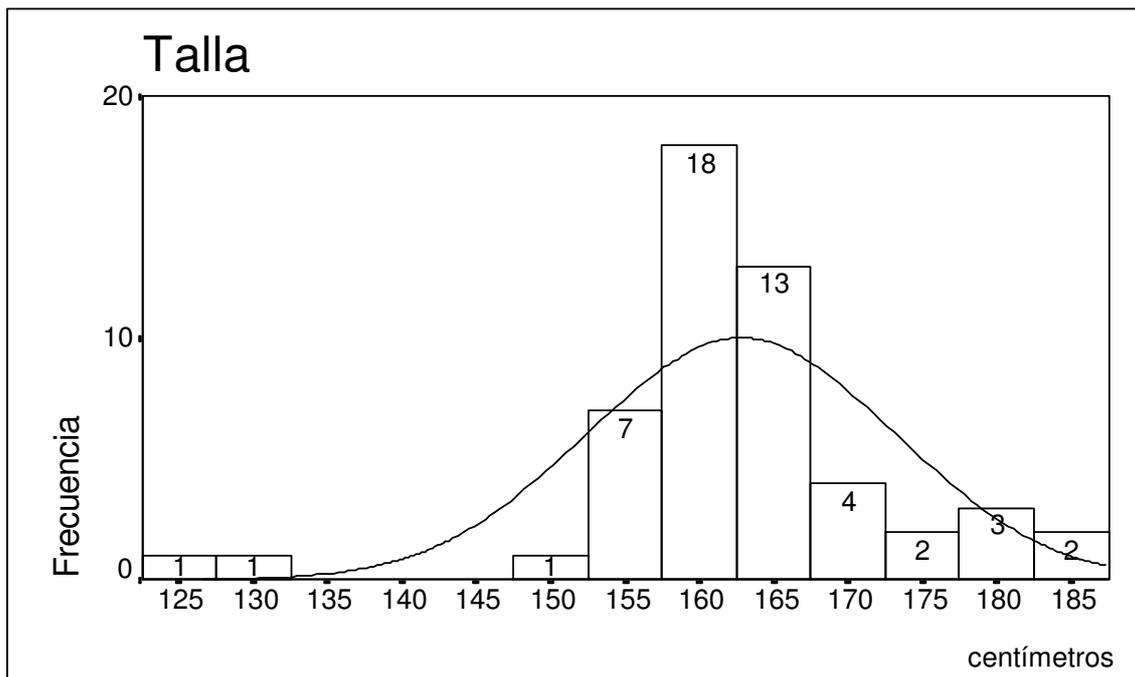


Figura 5

De los 52 casos revisados, todos ellos han presentado al menos un episodio de **queratitis herpética por virus herpes simple**. El criterio para definir la recurrencia se ha basado en determinar cuáles de aquellos pacientes han presentado dos o más episodios de queratitis por virus herpes simple. Se observa que en 48 pacientes (92.3 %) existen recidivas, presentando al menos dos episodios de queratitis por virus herpes simple; en 4 pacientes (7.7 %) sólo

se observó un único brote de queratitis por virus herpes simple sin haberse advertido recurrencias posteriores.

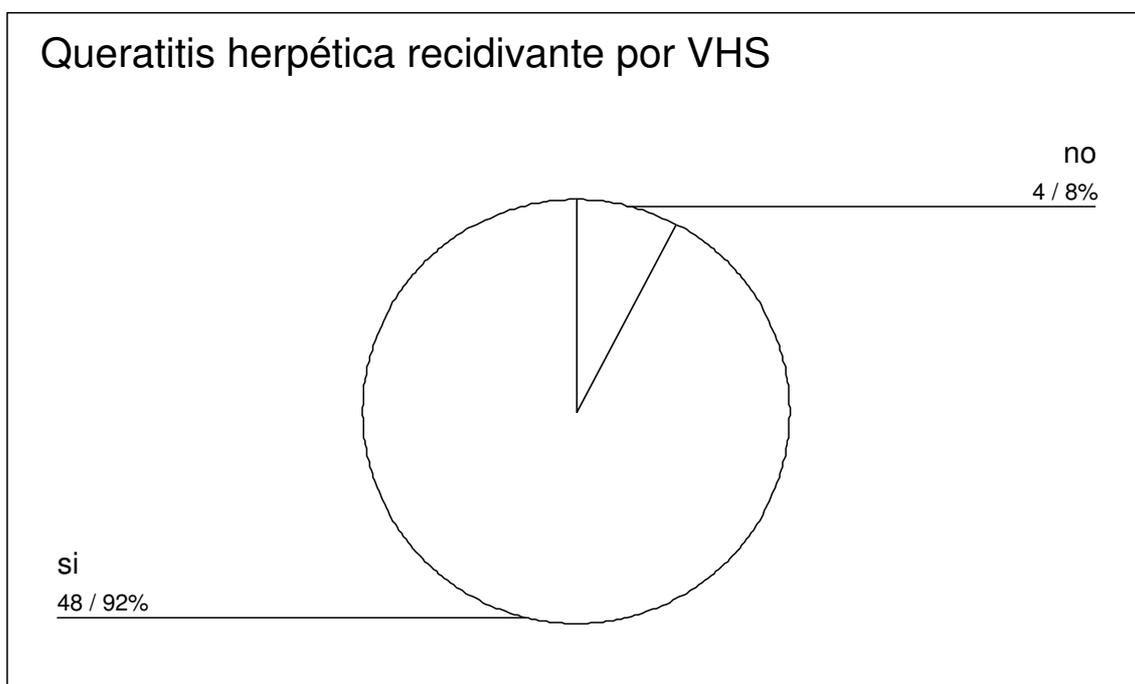


Figura 6

Queratitis Herpética Recidivante	Frecuencia	Porcentaje	% Acumulado
<b>Sí</b>	48	92.3	92.3
<b>No</b>	4	7.7	100.0
<b>Total</b>	52	100.0	

La **edad media** a la que apareció el **primer episodio** de queratitis herpética por virus herpes simple fue de 36.942 años, con una desviación típica de 23.602; la edad mínima fue de 2 y la máxima de 74 años.

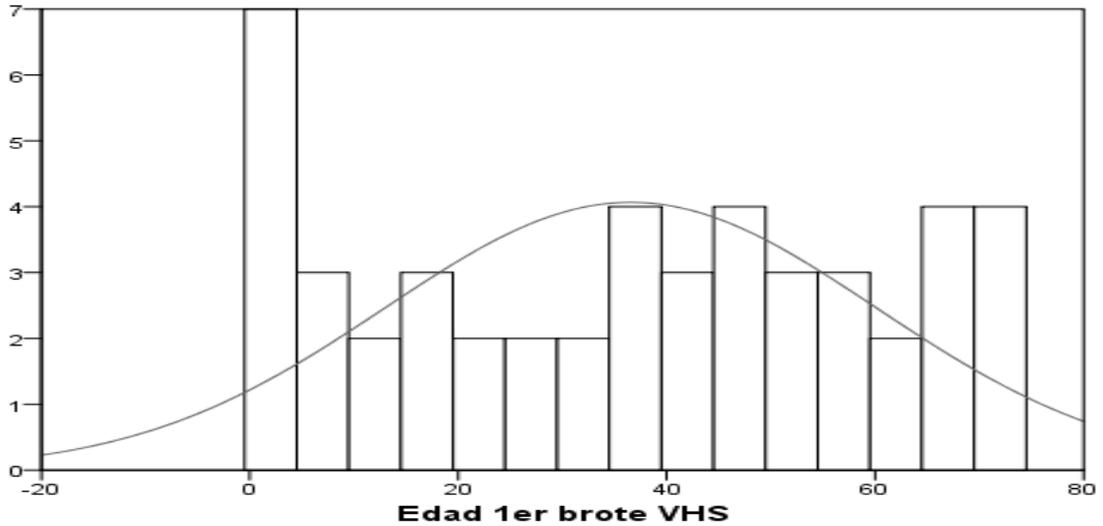


Figura 7

El **ojo afectado** por virus herpes simple con mayor frecuencia ha sido el derecho con 25 casos (48.1 %), seguido del ojo izquierdo con 18 casos (34.6 %) y en 9 ocasiones (17.3 %) han sido afectados ambos ojos. Es decir, 82.7 % unilaterales y 17.3 % bilaterales.

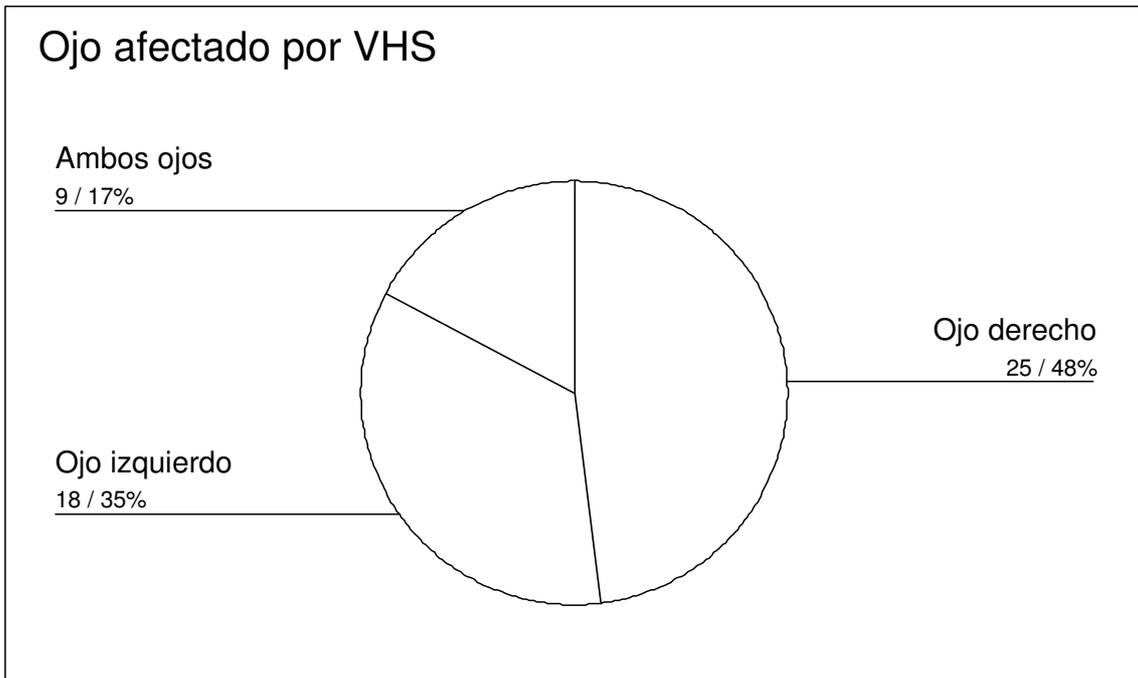


Figura 8

Ojo afectado por VHS	Frecuencia	Porcentaje	% Acumulado
<b>Ojo derecho</b>	25	48.1	48.1
<b>Ojo izquierdo</b>	18	34.6	82.7
<b>Ambos ojos</b>	9	17.3	100.0
<b>Total</b>	52	100.0	

De aquellos pacientes incluidos en el estudio, 38 (73.1 %) realizaron alguna vez **tratamiento con aciclovir** oral durante un periodo de tiempo de al menos un mes, con dosis de al menos 800 miligramos al día. Sin embargo, 14 de ellos (26.9 %) nunca realizaron tratamiento con aciclovir oral, o su duración fue menor de un mes, o con dosis menores.

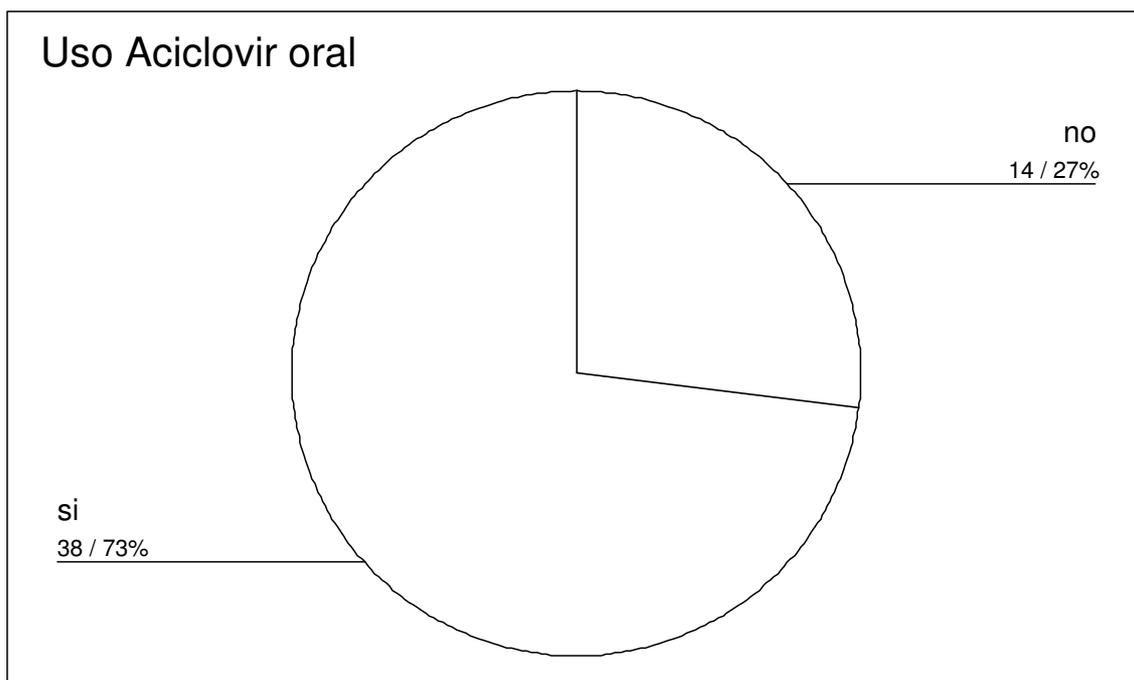


Figura 9

Uso aciclovir oral	Frecuencia	Porcentaje	% Acumulado
<b>No</b>	14	26.9	26.9
<b>Sí</b>	38	73.1	100.0
<b>Total</b>	52	100.0	

## PERIODO DE OBSERVACION

El tiempo durante el que han sido observados los pacientes en estudio se encuentra documentado en cada una de las historias clínicas. Aquellos periodos de tiempo no suficientemente documentados no han sido considerados en este estudio. Se ha examinado el tiempo total en observación, medido en meses; el tiempo observado sin tratamiento con aciclovir oral y el tiempo observado bajo tratamiento con aciclovir oral, también en meses.

El **tiempo total** que han sido **observados** los pacientes de la muestra, en meses, se contempla en la siguiente gráfica, siendo sus valores los siguientes:

media: 95; desviación típica: 76.291; mínimo: 3; máximo: 312.

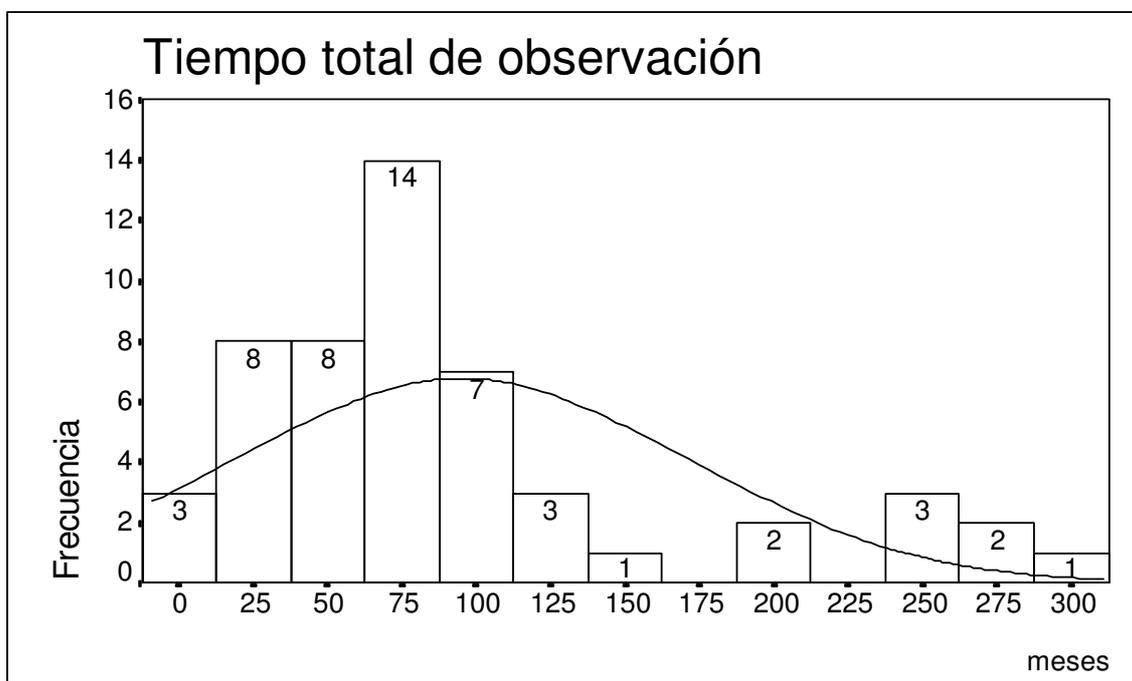


Figura 10

El **tiempo observado sin tratamiento** con aciclovir oral, medido en meses, de los pacientes de la muestra se contempla en la siguiente gráfica, siendo sus valores los siguientes:

media: 78.115; desviación típica: 71.796; mínimo: 1; máximo: 287.

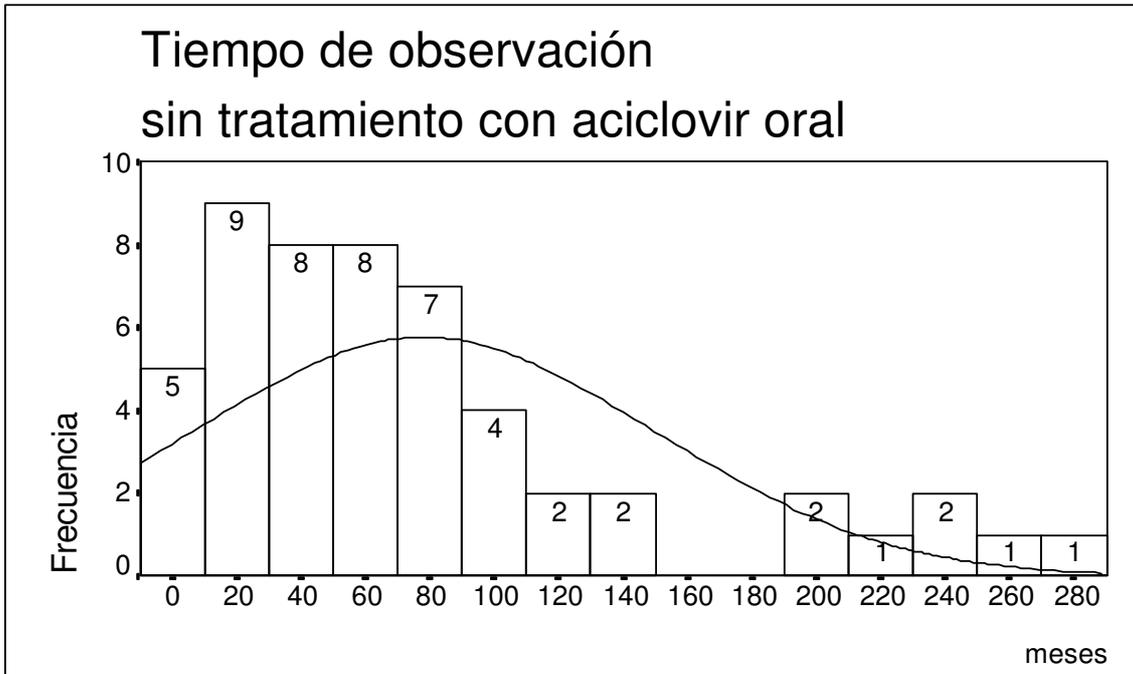


Figura 11

Durante este periodo, el **número de episodios de queratitis** por virus herpes simple observados ha sido de 5.404 de media con una desviación típica de 5.563; mínimo: 0 y máximo: 25.

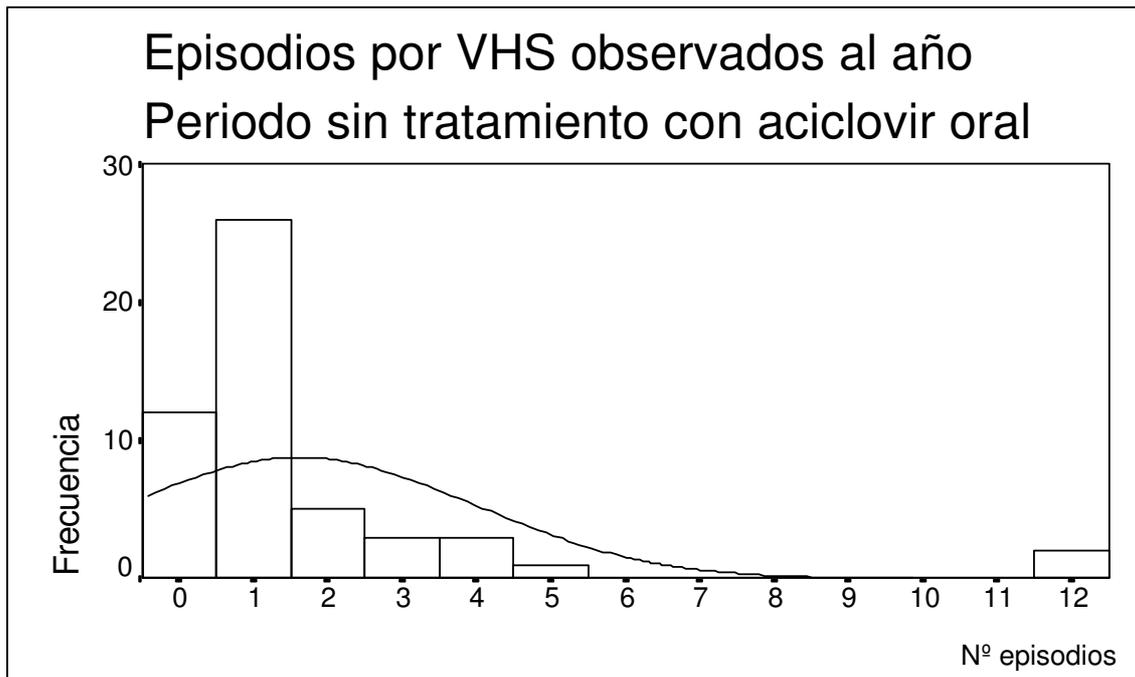


Figura 12

Esto supone la aparición de 1.62 episodios de queratitis por virus herpes simple de media por paciente al año, con una desviación típica de 2.355, en el periodo de tiempo en el que no se ha utilizado el tratamiento con aciclovir oral. Se han observado un mínimo de 0 brotes y un máximo de 12 en este periodo.

Existe un caso en el que se consideran 0 episodios de queratitis por virus herpes simple observados; en este caso, el periodo total de observación estimado es de 120 meses, en el que en los primeros 96 meses aparecen recurrencias que no se encuentran suficientemente documentadas en su historia, y en los últimos 24 meses no presenta más episodios de queratitis herpética recidivante por virus herpes simple, suficientemente documentado, por lo que se considera únicamente este periodo.

Estos episodios se **localizan** en la región ocular en 52 casos (100 %), en la región perioral en 7 casos (13.5 %) y en otras localizaciones, fundamentalmente cutáneas, en 6 de los casos (11.5 %).

El **tiempo observado bajo tratamiento** con aciclovir oral, medido en meses, de los pacientes de la muestra se contempla en la siguiente gráfica, siendo los valores encontrados:

media: 16.885; desviación típica: 23.538; mínimo: 0; máximo: 108.

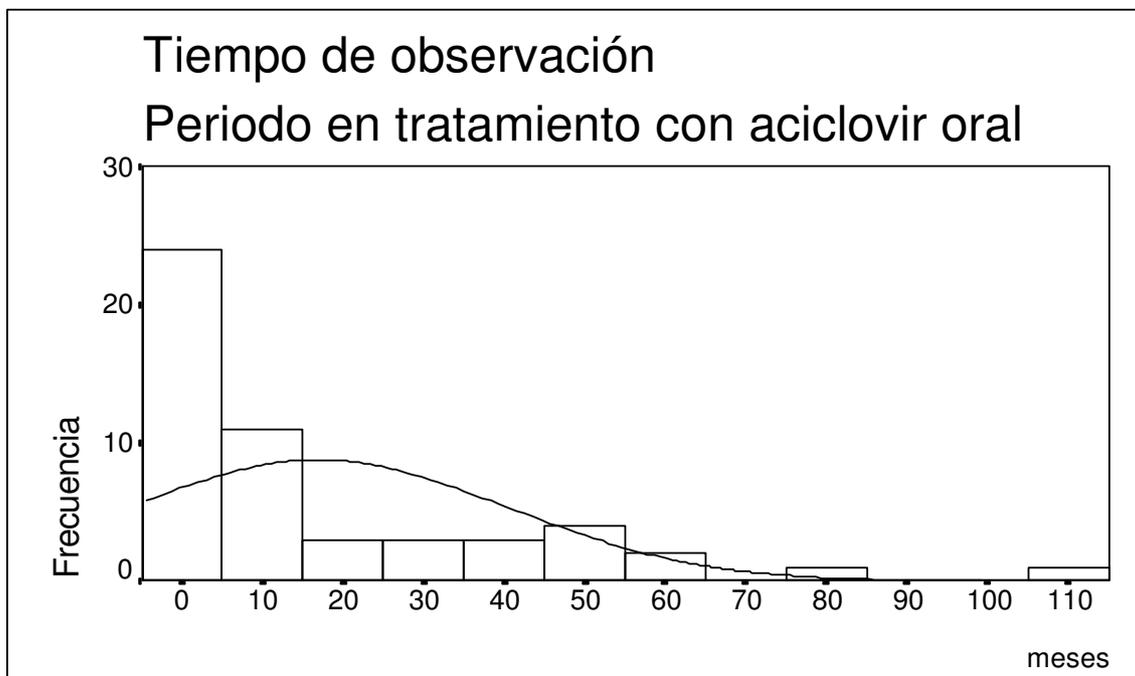


Figura 13

Durante este periodo, el **número de episodios** de queratitis por virus herpes simple observados ha sido de 0.25 de media con una desviación típica de 0.968; mínimo: 0 y máximo: 6.

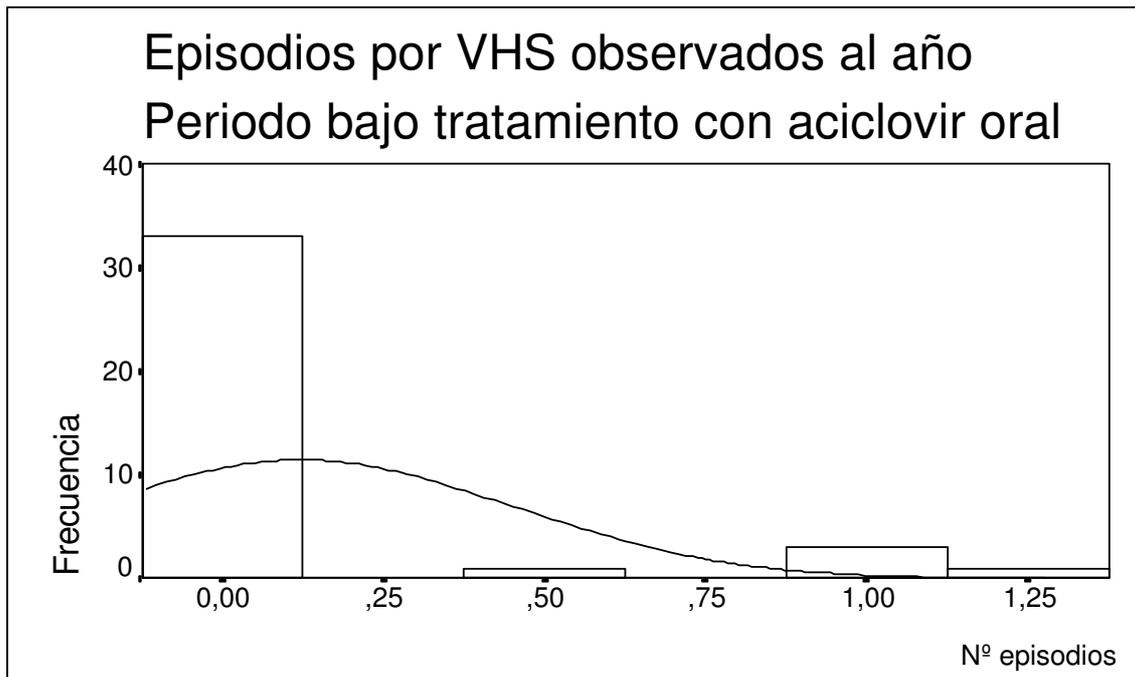


Figura 14

Esto supone la aparición de 0.122 episodios de queratitis por virus herpes simple de media por paciente al año, con una desviación típica de 0.33; media: 95; mínimo: 0; máximo: 1.2.

Se consideran 38 de los 52 pacientes en estudio, ya que 14 de ellos no realizaron nunca tratamiento con aciclovir oral durante un periodo de al menos un mes.

Estos episodios se **localizan** en la región ocular en 3 casos (5.8 %), en la región perioral en 1 caso (1.9 %), y en otras localizaciones, cutáneas, en 1 caso (1.9 %).

## EFFECTOS SECUNDARIOS DURANTE TRATAMIENTO CON ACICLOVIR

En aquellos casos que recibieron tratamiento con aciclovir oral se presentaron efectos secundarios durante el periodo de tiempo que estuvieron bajo tratamiento en 7 ocasiones (13.5 %), según las apreciaciones subjetivas de los pacientes.

Estos efectos secundarios fueron de tipo digestivo en 5 casos (9.6 %), de tipo neurológico en 2 casos (3.8 %) y dermatológico en 2 casos (3.8 %). No se presentaron efectos secundarios renales o de otro tipo.

La relación de casos que presentaron efectos secundarios con tratamiento de aciclovir oral se muestra en la siguiente tabla:

<b>Caso Nº</b>	<b>Efectos secundarios</b>
<b>18</b>	dermatológicos
<b>24</b>	neurológicos
<b>30</b>	digestivos
<b>45</b>	digestivos, neurológicos y dermatológicos
<b>46</b>	digestivos
<b>49</b>	digestivos
<b>50</b>	digestivos

## ANTECEDENTES HERPÉTICOS EN FAMILIARES

En treinta y tres casos (63.5 %) no existen **antecedentes herpéticos en los familiares** de los pacientes en revisión. Se observa que en 19 casos (36,5 %) aparecen familiares o personas que conviven con los pacientes afectados por algún episodio de virus herpes simple. En la siguiente tabla se describen el familiar o familiares afectados y la localización de dicho episodio:

<b>Caso Nº</b>	<b>Familiar afectado</b>	<b>Localización</b>	<b>Otros familiares</b>	<b>Localización</b>
<b>3</b>	hijos	ocular		
<b>4</b>	pareja	oral		
<b>8</b>	padres	oral		
<b>9</b>	padres	otras		
<b>10</b>	padres	oral		
<b>11</b>	padres	oral		
<b>12</b>	hermanos	otras		
<b>20</b>	hijos	oral y otras	hijos	oral y otras
<b>21</b>	hijos	oral y otras	hijos	oral y otras
<b>24</b>	hermanos	oral		
<b>26</b>	padres	otras		
<b>34</b>	pareja	otras		
<b>37</b>	padres	otras		
<b>39</b>	pareja	oral		
<b>42</b>	hijos	oral		
<b>44</b>	pareja	otras	padres	ocular y oral
<b>46</b>	hijos	oral		
<b>48</b>	hermanos	otras	otros	otras
<b>50</b>	padres	ocular		

## ANTECEDENTES PERSONALES

Se han considerado varias circunstancias que pudieran influir sobre los resultados: antecedentes alérgicos, antecedentes por patología reumática, antecedentes de blefaritis y cirugía ocular. Incluimos también las enfermedades comunes y tratamientos recibidos.

### **Antecedentes alérgicos**

En 11 casos (21.2 %) existen antecedentes alérgicos, que se dividen en patología asmática 5 casos (9.6 %), rinitis 1 caso (1.9 %), dermatitis alérgica 4 casos (7.7 %), otras alergias 6 casos (11.5 %) y queratoconjuntivitis alérgica ningún caso.

### **Antecedentes reumáticos**

En 18 casos (34.6 %) existen antecedentes reumáticos, que se dividen en patología reumática 13 casos (25 %), patología autoinmune 1 caso (1.9 %), otras enfermedades reumáticas 5 casos (9.6 %) y queratoconjuntivitis seca 2 casos (3.8 %).

### **Antecedentes de blefaritis**

En 19 casos (36.5 %) existen antecedentes de blefaritis.

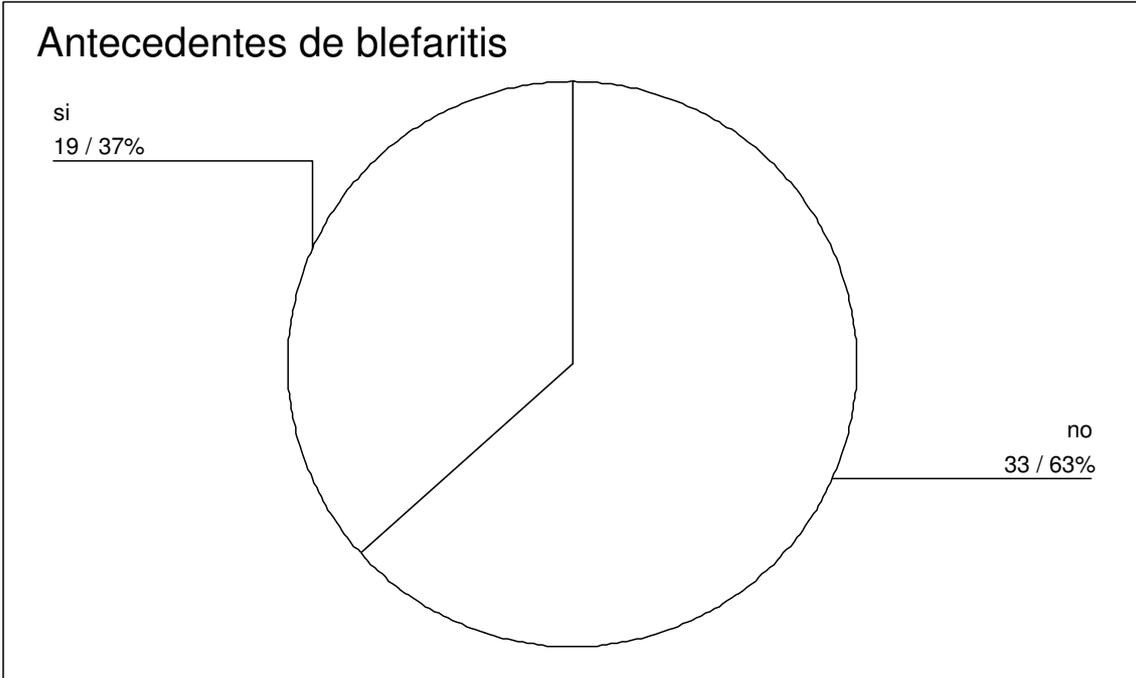


Figura 15

En el periodo sin tratamiento con aciclovir oral aparecen 4 casos (7.7 %) con blefaritis por virus herpes simple en ojo derecho, 2 casos (3.8 %) con blefaritis por virus herpes simple en ojo izquierdo, 1 caso (1.9 %) con blefaritis por virus herpes simple en ambos ojos, y 4 casos (7.7 %) de blefaritis seborreica en ambos ojos; en 41 casos (78.8 %) no aparecen blefaritis en este periodo.

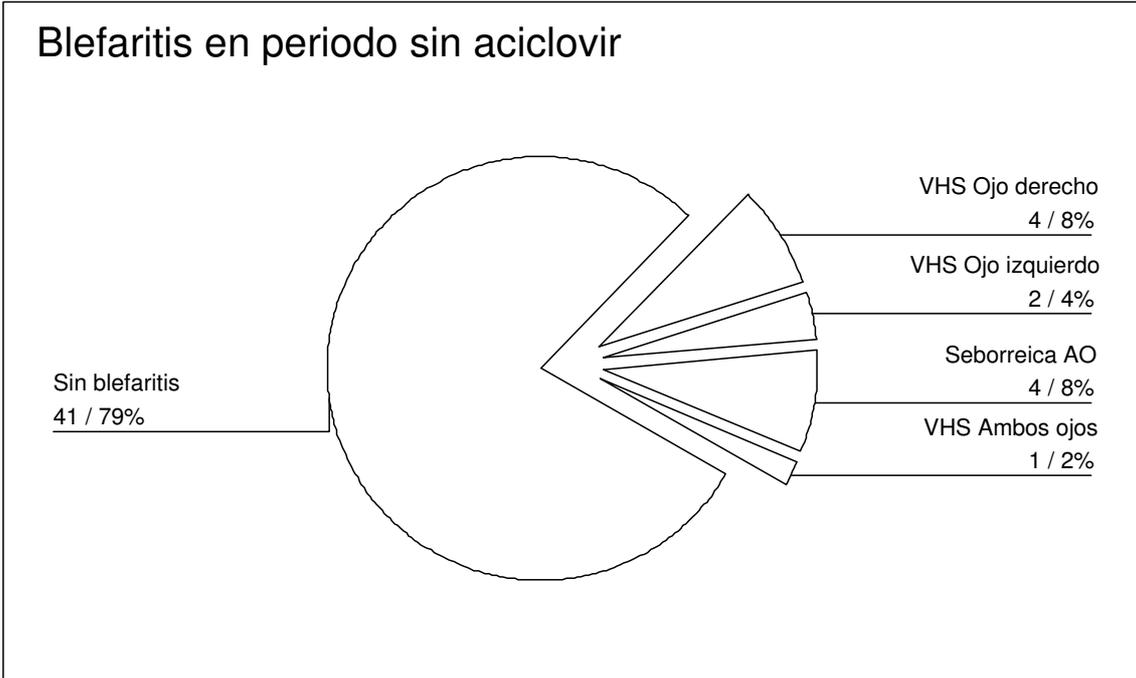


Figura 16

En el periodo bajo tratamiento con aciclovir oral aparecen 2 casos (3.8 %) con blefaritis por virus herpes simple en ojo derecho, y 12 casos (23.1 %) de blefaritis seborreica en ambos ojos; en 38 casos (73.1 %) no aparecen blefaritis en este periodo.

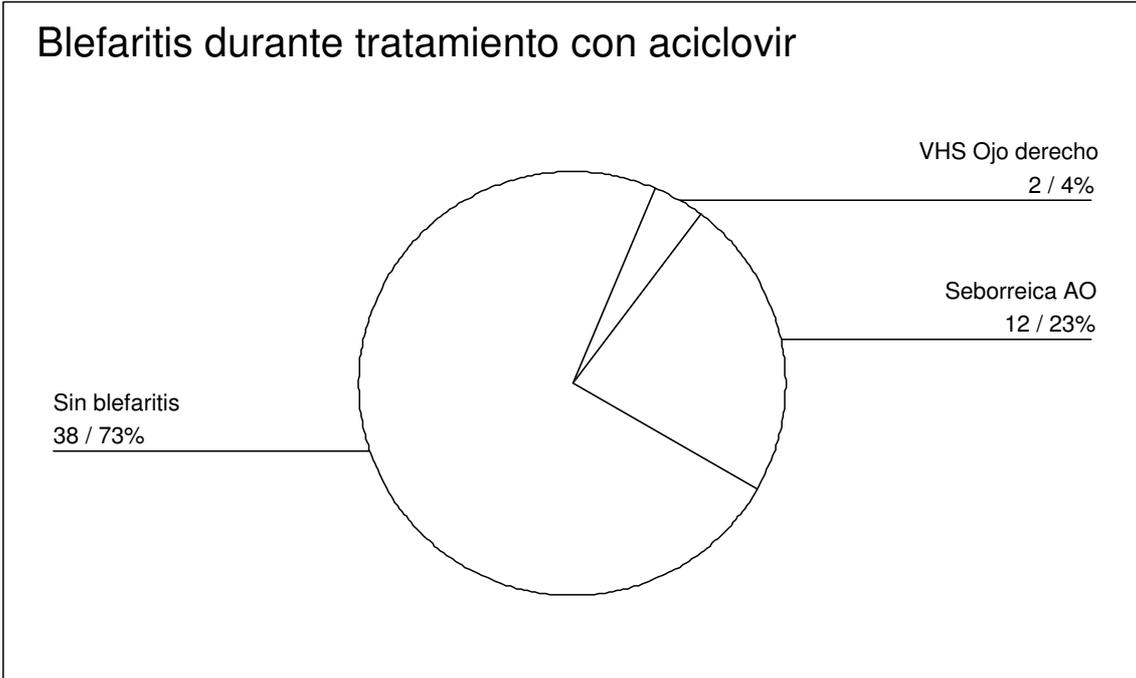


Figura 17

### **Cirugía Ocular**

En 12 casos (23 %) existen antecedentes de cirugía ocular en el ojo derecho. De estos, 9 casos (17.3 %) son intervenciones relacionadas con virus herpes simple: 5 casos (9.6 %) corresponden a queratoplastia, 1 caso (1.9 %) a queratoplastia más glaucoma y 3 casos (5.8 %) a otras intervenciones. En tres casos (5.8 %) no hay relación con virus herpes simple. Otros cuarenta casos (77 %) no han sido intervenidos en el ojo derecho.

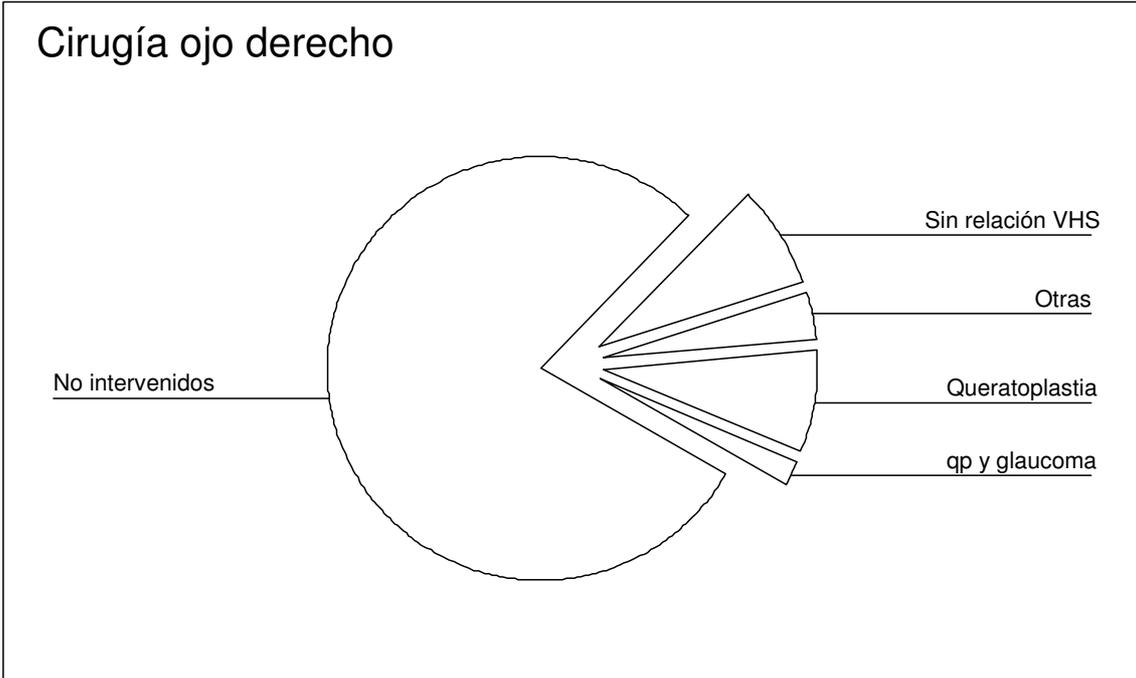


Figura 18

En 5 casos (9.6 %) existen antecedentes de cirugía ocular con relación a virus herpes simple en el ojo izquierdo. De estos, 4 casos (7.7 %) corresponden a queratoplastia, 1 caso (1.9 %) a queratoplastia, cataratas, y glaucoma.

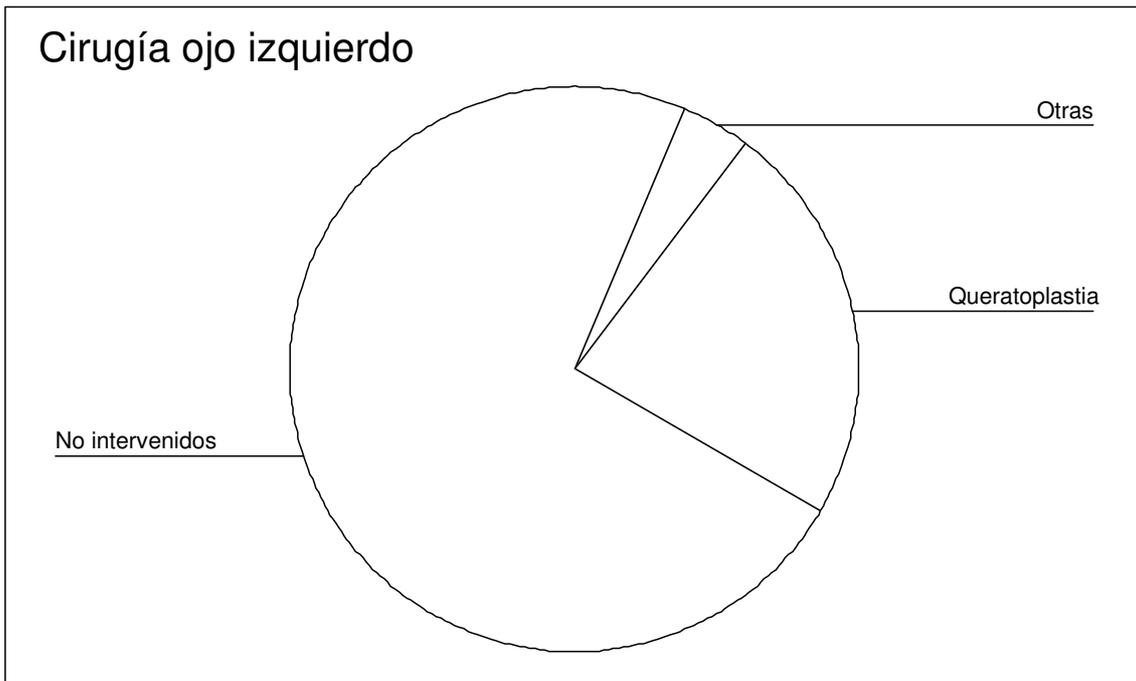


Figura 19

En 2 casos (3.8 %) existen antecedentes de cirugía ocular en ambos ojos. Un caso (1.9 %) corresponde a una doble queratoplastia con vitrectomía y lente intraocular en ojo derecho con relación a episodios por virus herpes simple más enucleación ojo izquierdo por glaucoma sin relación a episodios por virus herpes simple. Otro caso (1.9 %) corresponde a queratoplastia bilateral en relación a episodios por virus herpes simple más catarata bilateral.

### **Enfermedades Comunes. Tratamientos.**

En 23 casos (44.2 %) no hay antecedentes de enfermedad común ni reciben tratamiento.

En 29 casos (55.8 %) hay antecedentes de enfermedades comunes, de los cuales en 18 casos (34.6 %) recibieron algún tratamiento farmacológico.

*Enfermedades Comunes. Tratamientos.*

<b>Caso Nº</b>	<b>Enfermedades</b>				<b>Tratamientos</b>
1	COR	LOC			Hipotensores
3	COR	LOC			Hipotensores
7	GU	LOC			No
8	DIG	LOC	PSQ		AINE + Psicoanalépticos
9	RES				No
12	RES				Antibióticos
13	DIG	LOC	RES	END	No
14	END	DIG			Insulina
15	DIG	GU			Antiácidos
16	DIG				No
17	LOC				AINE
18	DIG	DER			No
19	COR	RES			Hipotensores
20	RES	LOC			No
21	COR	LOC	END		Hipotensores + AINE + hipolipemiantes
22	COR	END			Antidiabéticos orales + antiagreg. plaquetarios
23	LOC	END			AINE
24	HEM				No
28	RES	ORL			No
29	DIG				Antiácidos
34	END				Antitiroideos
39	LOC	PSQ			No
40	DIG	INF	OTR		Antivirales + analgésicos narcóticos
42	COR				Antiagregantes plaquetarios
44	LOC				AINE + Bifosfonatos
45	LOC	DER			AINE
47	DIG	GU			No
49	COR	LOC	GU	END	AINE - Corticoides + hipolipemiantes + antianémicos + hipotensores - diuréticos
50	DIG				No

DIG: hepato digestivas, LOC: aparato locomotor, RES: respiratorias, END endocrino metabólica, GU: genito urinarias, COR: cardiovasculares, PSQ: neuropsiquiátricas, DER: dermatológicas, INF: VIH - infecciosas, ORL: O.R.L. y órganos de los sentidos, HEM: hematológicas, OTR: Otras. AINE: Antiinflamatorios - antirreumáticos no esteroideos

Caso N°	Efectos 2 <sup>os</sup> por ACV	Ant. Alergicos	Ant. Reumaticos	Enfermedades Comunes	Tratamientos
1			Reuma	COR, LOC	Hipotensores
3			QCS, reuma	COR, LOC	Hipotensores
7			Reuma	GU, LOC	No
8			Reuma	DIG, LOC, PSQ	AINE + Psicoanalépticos
9				RES	No
12				RES	Antibióticos
13		Asma	Reuma	DIG, LOC, RES, END	No
14				END, DIG	Insulina
15			Otras	DIG, GU	Antiácidos
16				DIG	No
17			Reuma	LOC	AINE
18	DER	Derma, Otros		DIG, DER	No
19		Asma, Otros		COR, RES	Hipotensores
20			Reuma	RES, LOC	No
21			Reuma	COR, LOC, END	Hipotensores + AINE + Hipolipemiantes
22			Reuma	COR, END	Antidiabéticos Orales + Antiagregantes Plaquetarios
23		Otros	Reuma	LOC, END	AINE
24	NEU		Otras	HEM	No
28		Asma, Rinitis, Otros	Otras	RES, ORL	No
29		Asma, Otros		DIG	Antiácidos
30	DIG				
34		Otros	QCS	END	Antitiroideos
39			Otras	LOC, PSQ	No
40				DIG, INF, OTR	Antivirales + Analgésicos Narcóticos
42				COR	Antiagregantes Plaquetarios
44			Reuma	LOC	AINE + Bifosfonatos
45	DIG, NEU, DER	Derma	Reuma, otras	LOC, DER	AINE
46	DIG	Asma			
47				DIG, GU	No
49	DIG		Reuma, autoinmune	COR, LOC, GU, END	AINE - Corticoides + Hipolipemiantes + Antianémicos + Hipotensores - Diuréticos
50	DIG	Derma		DIG	No
52		Otros			

DIG: hepato digestivas, LOC: aparato locomotor, RES: respiratorias, END endocrino metabólica, GU: genito urinarias, COR: cardiovasculares, PSQ: psiquiátricas, NEU: neurológicas, DER: dermatológicas, INF: VIH - infecciosas, ORL: O.R.L. y órganos de los sentidos, HEM: hematológicas, OTR: Otras. AINE: Antiinflamatorios - antirreumáticos no esteroideos

## EXPLORACION CLINICA

### Agudeza visual

Existen 25 pacientes (48 %) con antecedentes de afectación por virus herpes simple exclusivamente en el ojo derecho. En estos, la agudeza visual en dicho ojo presentó unos valores medios de 0.332, con desviación típica de 0.353. Con estenopeico, la media fue de 0.407 con una desviación típica de 0.364.

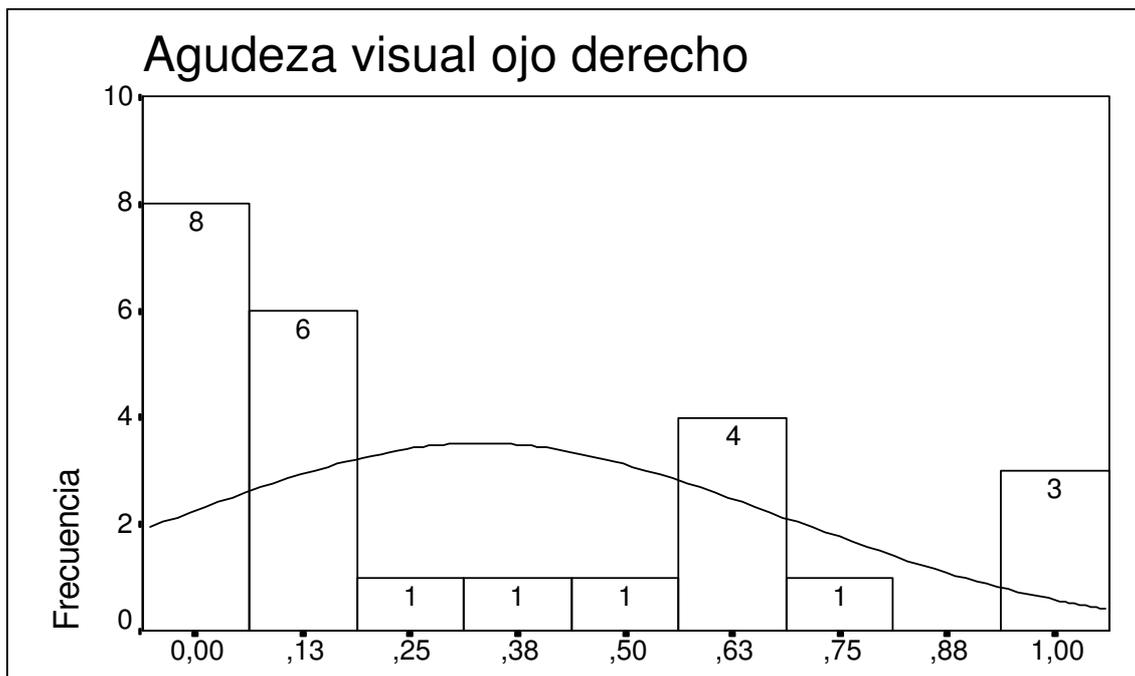
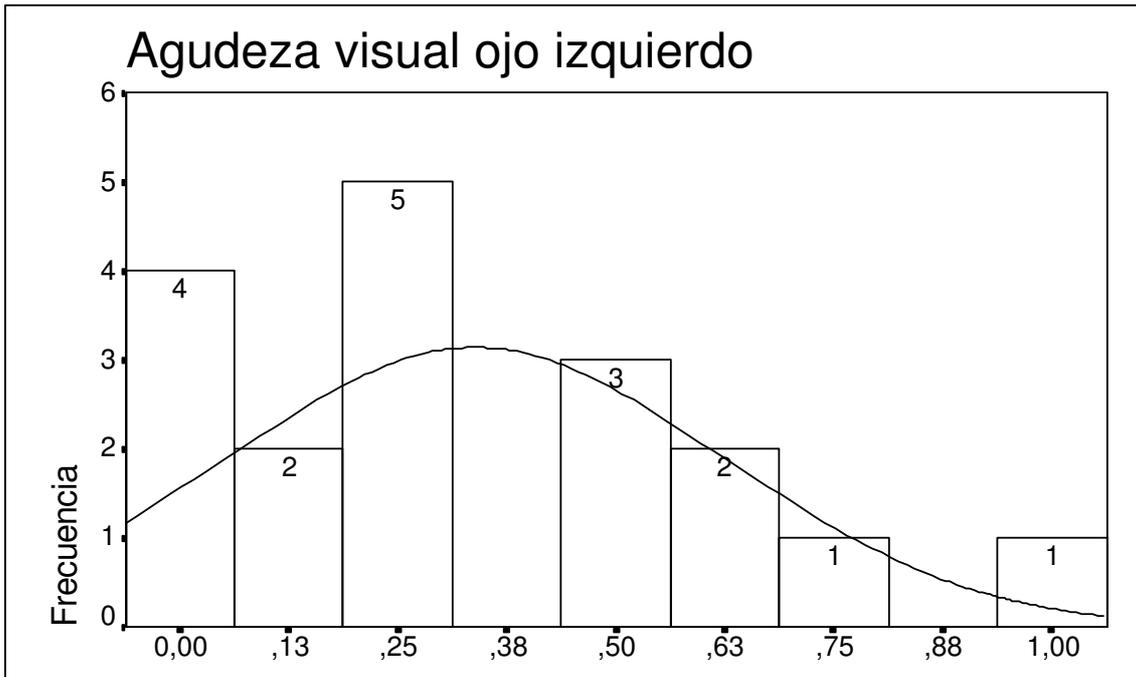


Figura 20



Existen 18 pacientes (34.6 %) con antecedentes de afectación por virus herpes simple exclusivamente en el ojo izquierdo. En estos, la agudeza visual en dicho ojo presentó unos valores medios de 0.339, con desviación típica de 0.285. Con estenopeico, la media fue de 0.498 con una desviación típica de 0.310.

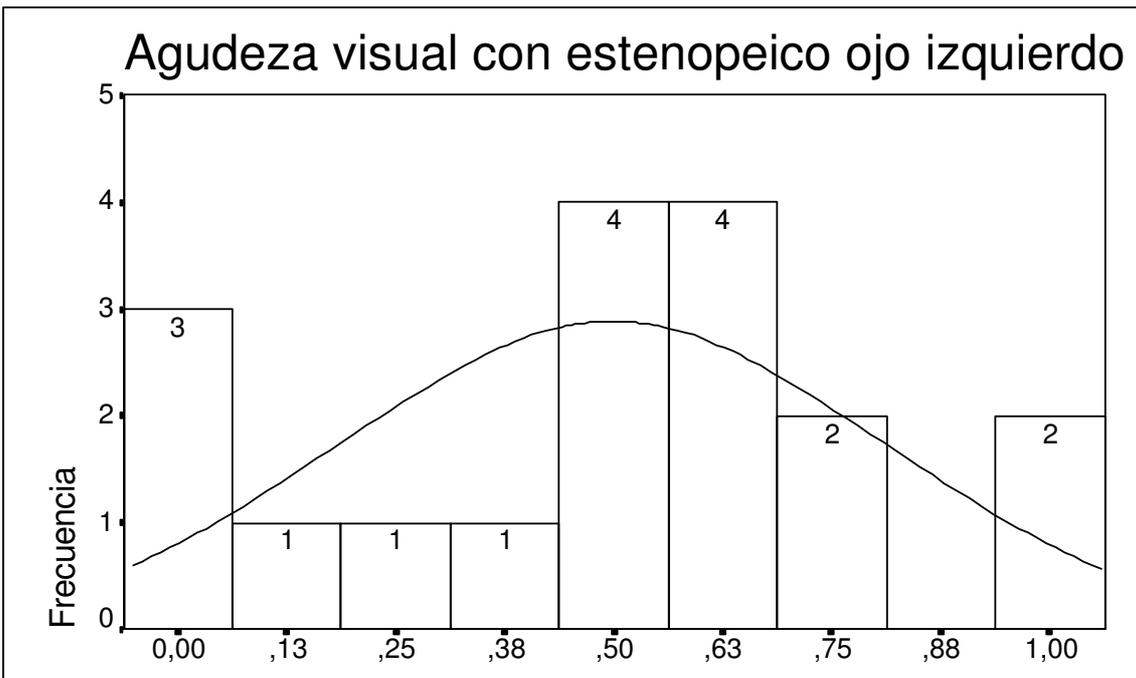
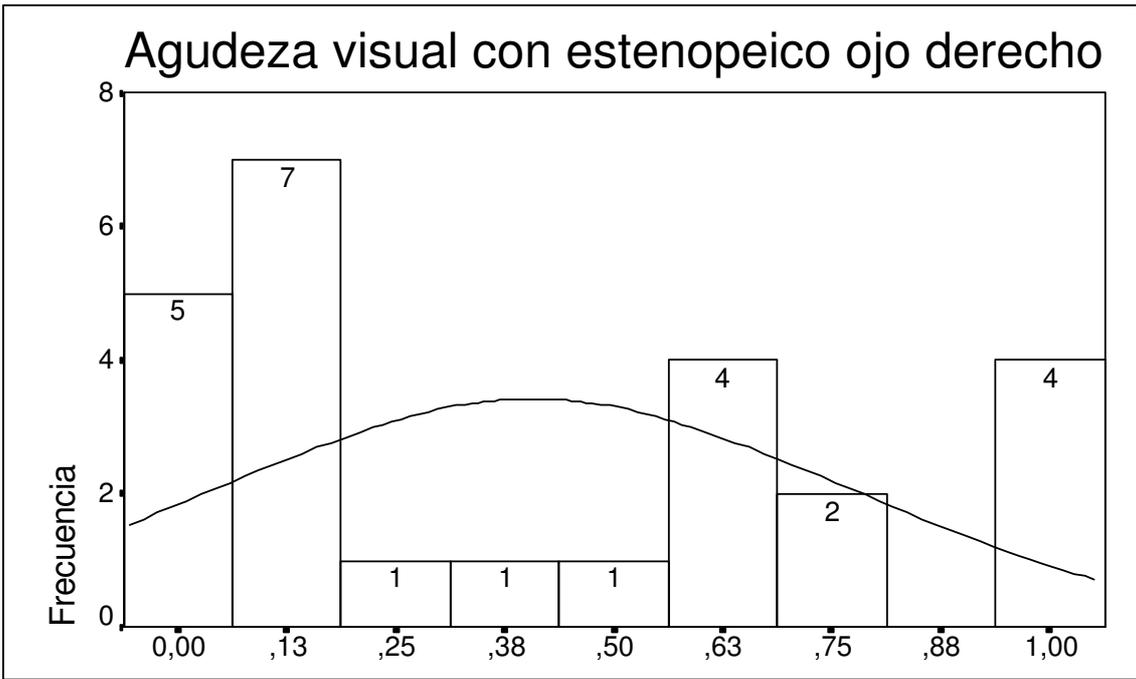


Figura 20

Existen 9 pacientes (17.4 %) con antecedentes de afectación por virus herpes simple bilateral. En estos, la agudeza visual presentó unos valores medios de:

- Ojo derecho: media de 0.587, con desviación típica de 0.413. Con estenopeico, la media fue de 0.676 con una desviación típica de 0.372.
- Ojo izquierdo: media de 0.554, con desviación típica de 0.392. Con estenopeico, la media fue de 0.648 con una desviación típica de 0.377.

#### Presión intraocular

La presión intraocular en el ojo derecho presentó unos valores medios de 13.68, con desviación típica de 2.286. Los valores mínimos de 10 y máximo de 20.

La presión intraocular en el ojo izquierdo presentó unos valores medios de 13.444, con desviación típica de 1.822. Los valores mínimos de 8 y máximo de 16.

En los casos con afectación bilateral, la presión intraocular en el ojo derecho presentó unos valores medios de 14.778, con desviación típica de 2.682. Los valores mínimos de 12 y máximo de 20. En el ojo izquierdo presentó unos valores medios de 13.556, con desviación típica de 1.667. Los valores mínimos de 12 y máximo de 17.

## Sintomatología actual

De los pacientes en estudio 32 casos (61.54 %) no presentaron síntomas en el momento de la revisión. Los 20 casos restantes (38.46 %) presentaron uno o más síntomas subjetivos:

<b>Caso Nº</b>	<b>Ojo afectado por VHS</b>	<b>Síntomas ojo derecho</b>	<b>Síntomas ojo izquierdo</b>
<b>3</b>	OD	AV disminuida	Asintomático
<b>4</b>	OD	Picor, fotofobia, ojo rojo, dolor	Asintomático
<b>10</b>	AO	AV disminuida, arenilla, dolor	Asintomático
<b>11</b>	OI	Asintomático	Arenilla
<b>12</b>	OI	Asintomático	Ojo rojo
<b>19</b>	OI	AV disminuida	
<b>20</b>	OD	AV disminuida	
<b>23</b>	OI	AV disminuida	
<b>26</b>	OD	AV disminuida	Asintomático
<b>27</b>	OI	Ojo rojo	
<b>28</b>	OD	Picor, secreción	
<b>29</b>	OD	AV disminuida	Asintomático
<b>31</b>	OI	Asintomático	AV disminuida
<b>33</b>	OD	AV disminuida	Asintomático
<b>35</b>	OI	Asintomático	AV disminuida
<b>36</b>	OI	Picor	
<b>41</b>	AO	Asintomático	Arenilla, secreción
<b>42</b>	OI	Asintomático	AV disminuida
<b>49</b>	AO	AV disminuida, arenilla, fotofobia, dolor	
<b>50</b>	AO	Picor	

## Exploración de los párpados

En cuarenta y cinco casos (86.54 %) la exploración de los párpados no presentó anomalías. En siete casos (13.46 %) se encontraron alteraciones. De estas, cinco casos (9.61 %) presentaron alteraciones en el borde palpebral y dos casos (3.85 %) alteraciones de la piel del párpado.

<b>Caso Nº</b>	<b>Ojo afectado por VHS</b>	<b>Exploración</b>
<b>11</b>	OI	Borde
<b>27</b>	OI	Borde
<b>28</b>	OD	Borde
<b>31</b>	OI	Piel
<b>36</b>	OI	Borde
<b>49</b>	AO	Borde
<b>50</b>	AO	Piel

## Exploración conjuntival

En cuarenta y ocho casos (92.31 %) la exploración conjuntival fue normal. En cuatro casos (7.69 %) se encontraron alteraciones consistentes en hiperemia y otros signos.

<b>Caso Nº</b>	<b>Ojo afectado por VHS</b>	<b>Exploración ojo derecho</b>	<b>ojo izquierdo</b>
<b>4</b>	OD	Hiperemia	Normal
<b>27</b>	OI	Normal	Hiperemia
<b>32</b>	AO	Otros	Normal
<b>44</b>	OI	Normal	Hiperemia

## Exploración corneal

En veintidós casos (42.31 %) la exploración corneal fue normal. En treinta casos (57.69 %) se encontraron alteraciones consistentes en leucoma, edema, alteraciones del epitelio, endotelio y del estroma, y otros signos.

<b>Caso Nº</b>	<b>Ojo afectado por VHS</b>	<b>Exploración ojo derecho</b>	<b>ojo izquierdo</b>
4	OD	Leucoma	Normal
6	OI	Leucoma	Normal
7	OD	Leucoma	Normal
10	AO	Edema	Normal
11	OI	Normal	Leucoma
13	OI	Otros	Leucoma
19	OI	Normal	Leucoma
24	OD	Leucoma	Normal
25	AO	Normal	Leucoma
26	OD	Leucoma	Normal
27	OI	Normal	Alt. endotelio y estroma
28	OD	Leucoma	Normal
29	OD	Leucoma	Normal
30	OD	Leucoma	Normal
31	OI	Normal	Leucoma
32	AO	Normal	Edema
34	OI	Normal	Leucoma
35	OI	Normal	Leucoma
36	OI	Normal	Leucoma y alt. estroma
37	OI	Normal	Alt. estroma
39	OD	Leucoma	Normal
42	OI	Normal	Alt. epitelio
43	OD	Leucoma	Normal
44	OI	Normal	Leucoma
45	OD	Alt. epitelio y estroma	Normal
46	AO	Alt. epitelio	Leucoma
47	OI	Normal	Otros
49	AO	Normal	Leucoma
52	OD	Leucoma	Normal

## Exploración del cristalino

En cuarenta y un casos (78.85 %) la exploración del cristalino fue normal. En once casos (21.15 %) se encontraron alteraciones consistentes en cataratas, lentes intraoculares y otros signos.

<b>Caso Nº</b>	<b>Ojo afectado por VHS</b>	<b>Exploración ojo derecho</b>	<b>ojo izquierdo</b>
<b>1</b>	OD	LIO	Normal
<b>3</b>	OD	Catarata	Normal
<b>13</b>	OI	Otros	Normal
<b>19</b>	OI	Catarata	
<b>23</b>	OI	Catarata	
<b>27</b>	OI	Catarata	
<b>32</b>	AO	LIO	
<b>34</b>	OI	Normal	Catarata
<b>36</b>	OI	Normal	Otros
<b>49</b>	AO	Catarata	
<b>52</b>	OD	Catarata	Normal

## ANALITICAS

A cada paciente se le realizó un análisis completo (hemograma, bioquímica e inmunología) del que se obtuvieron los siguientes resultados:

## HEMOGRAMA

### LEUCOCITOS

Once casos (21,1 %) con valores fuera del rango de normalidad. Ocho casos (15,4 %) superiores a la normalidad; casos nº 4 - 16 - 25 - 27 - 32 - 46 - 47 - 51. Tres casos (5,7 %) inferiores a la normalidad; casos nº 15 - 39 - 40.

### NEUTROFILOS

Existen múltiples modas. Se muestra el valor menor.

Cuatro casos (7,7 %) con valores superiores a la normalidad; casos nº 38 - 45 - 47 - 50

### LINFOCITOS

Existen múltiples modas. Se muestra el valor menor.

Seis casos (11,5 %) con valores inferiores a la normalidad; casos nº 33 - 36 - 38 - 45 - 47 - 50.

### MONOCITOS

Existen múltiples modas. Se muestra el valor menor.

Cinco casos (9,6 %) con valores superiores a la normalidad; casos nº 1 - 14 - 20 - 33 - 42

## EOSINOFILOS

Treinta casos (57,7 %) con valores fuera del rango de normalidad. Trece casos (25 %) superiores a la normalidad; casos nº 2 - 4 - 5 - 6 - 8 - 13 - 17 - 19 - 21 - 32 - 34 - 37 - 46. Diecisiete casos (32,7 %) inferiores a la normalidad; casos nº 1 - 10 - 11 - 15 - 16 - 20 - 23 - 24 - 27 - 40 - 41 - 42 - 43 - 45 - 47 - 48 - 52.

## BASOFILOS

Ocho casos (15,4 %) con valores superiores a la normalidad; casos nº 6 - 10 - 15 - 19 - 21 - 25 - 40 - 42.

## ERITROCITOS

Existen múltiples modas. Se muestra el valor menor.

Hombres: cuatro casos (7,7 %) con valores inferiores a la normalidad; casos nº 12 - 33 - 40 - 42.

Mujeres: cinco casos (9,6 %) con valores inferiores a la normalidad; casos nº 3 - 34 - 45 - 49 - 52.

## HEMOGLOBINA

Hombres: cuatro casos (7,7 %) con valores inferiores a la normalidad; casos nº 6 - 29 - 40 - 42. Un caso (1,9 %) con valor superior a la normalidad; caso nº 25.

Mujeres: dos casos (3,8 %) con valores inferiores a la normalidad; casos nº 45 - 49.

## HEMATOCRITO

Existen múltiples modas. Se muestra el valor menor.

Hombres: tres casos (5,7 %) con valores inferiores a la normalidad; casos nº 6 - 40 - 42. Un caso (1,9 %) con valor superior a la normalidad; caso nº 25.

Mujeres: dos casos (3,8 %) con valores inferiores a la normalidad; casos nº 45 - 49.

## VOLUMEN CORPUSCULAR MEDIO (MCV)

Cinco casos (9,6 %) con valores fuera del rango de normalidad. Cuatro casos (7,7 %) con valores superiores a la normalidad; casos nº 15 - 33 - 40 - 42. Un caso (1,9 %) inferior a la normalidad; caso nº 6.

## HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MEDIA (MCH)

Once casos (21,1 %) con valores fuera del rango de normalidad. Diez casos (19,2 %) con valores superiores a la normalidad; casos nº 9 - 12 - 15 - 16 - 33 - 34 - 36 - 40 - 42 - 44. Un caso (1,9 %) inferior a la normalidad; caso nº 6.

## CONCENTRACION DE HEMOGLOBINA CORPUSCULAR MEDIA (MCHC)

Todos los casos dentro de la normalidad

## PLAQUETAS

Existen múltiples modas. Se muestra el valor menor.

Tres casos (5,7 %) con valores inferiores a la normalidad; casos nº 15 - 32 - 42.

VOLUMEN PLAQUETARIO MEDIO (MPV) (fl)

Existen múltiples modas. Se muestra el valor menor.

## **BIOQUIMICA**

Casos válidos 49. No disponibles 3.

GLUCOSA SUERO

Existen múltiples modas. Se muestra el valor menor.

Siete casos (14 %) con valores fuera del rango de normalidad. Seis casos (12 %) superiores a la normalidad; casos nº 4 - 15 - 16 - 25 - 27 - 51. Un caso (2 %) inferior a la normalidad; caso nº 41.

UREA

Siete casos (14 %) con valores fuera del rango de normalidad. Cinco casos (10 %) superiores a la normalidad; casos nº 1 - 12 - 21 - 45 - 51. Dos casos (4 %) inferiores a la normalidad; caso nº 24 - 37.

CREATININA SUERO

Existen múltiples modas. Se muestra el valor menor.

Veintidós casos (44 %) con valores fuera del rango de normalidad. Un caso (2 %) superior a la normalidad; casos nº 12. Veintiún casos (42 %) inferiores a la normalidad; caso nº 2 - 6 - 8 - 10 - 11 - 17 - 18 - 20 - 23 - 24 - 26 - 31 - 33 - 34 - 35 - 37 - 40 - 43 - 46 - 48 - 50.

## ACIDO URICO

Existen múltiples modas. Se muestra el valor menor.

Nueve casos (18 %) con valores fuera del rango de normalidad. Seis casos (12 %) superiores a la normalidad; casos nº 6 - 10 - 18 - 26 - 34 - 50. Tres casos (6 %) inferiores a la normalidad; caso nº 5 - 19 - 42.

## COLESTEROL

Existen múltiples modas. Se muestra el valor menor.

Veintitrés casos (46 %) con valores fuera del rango de normalidad. Dieciocho casos (36 %) superiores a la normalidad; casos nº 1 - 3 - 5 - 7 - 9 - 12 - 14 - 15 - 17 - 19 - 21 - 32 - 34 - 36 - 44 - 45 - 49 - 51. Cinco casos (10 %) inferiores a la normalidad; casos nº 24 - 27 - 35 - 41 - 52.

## TRIGLICERIDOS

Existen múltiples modas. Se muestra el valor menor.

Veintiséis casos (52 %) con valores fuera del rango de normalidad. Diez casos (20 %) superiores a la normalidad; casos nº 4 - 5 - 7 - 12 - 16 - 19 - 21 - 37 - 49 - 52. Dieciséis casos (32 %) inferiores a la normalidad; casos nº 2 - 6 - 11 - 18 - 20 - 24 - 26 - 27 - 31 - 33 - 35 - 40 - 41 - 43 - 48 - 50.

## PROTEINA TOTAL

Seis casos (12 %) con valores superiores a la normalidad; casos nº 11 - 26 - 37 - 43 - 48 - 51.

## ALBUMINA SUERO

Veintitrés casos (46 %) con valores superiores a la normalidad.

## TRANSAMINASA OXALACETICA (SGOT)

Dos casos (4 %) con valores superiores a la normalidad; casos nº 7 - 37.

## TRANSAMINASA PIRUVICA (SGPT)

Ocho casos (16 %) con valores superiores a la normalidad; casos nº 5 - 7 - 15 - 25 - 37 - 44 - 48 - 52.

## FOSFATASA ALCALINA

Existen múltiples modas. Se muestra el valor menor.

Siete casos (14 %) con valores fuera del rango de normalidad. Cinco casos (10 %) superiores a la normalidad; casos nº 2 - 6 - 41 - 50 - 51. Dos casos (4 %) inferiores a la normalidad; casos nº 36 - 47.

## LACTICO DESHIDROGENASA

Cinco casos (10 %) con valores superiores a la normalidad; casos nº 7 - 18 - 24 - 27 - 50.

## CALCIO

Todos los casos con valores dentro de la normalidad.

#### FOSFORO INORGANICO

Tres casos (6 %) con valores fuera del rango de normalidad. Un caso (2 %) superior a la normalidad; caso nº 19. Dos casos (4 %) inferiores a la normalidad; casos nº 14 - 15.

#### BILIRRUBINA DIRECTA

Tres casos (6 %) con valores superiores a la normalidad; casos nº 8 - 12 - 47.

#### BILIRRUBINA TOTAL

Un caso (2 %) con valor superior a la normalidad; caso nº 51.

#### GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (GGT)

Once casos (22 %) con valores fuera del rango de normalidad. Cuatro casos (8 %) superiores a la normalidad; casos nº 15 - 19 - 37 - 44. Siete casos (14 %) inferiores a la normalidad; casos nº 2 - 10 - 24 - 26 - 28 - 31 - 41.

## INMUNOLOGIA

### INMUNOGLOBULINA G

Tres casos (6 %) con valores superiores a la normalidad; casos nº 18 - 37 - 42.

### INMUNOGLOBULINA A

Existen múltiples modas. Se muestra el valor menor.

Doce casos (24 %) con valores fuera del rango de normalidad. Diez casos (20 %) superiores a la normalidad; casos nº 3 - 11 - 13 - 19 - 26 - 27 - 34 - 42 - 49 - 51. Dos casos (4 %) inferiores a la normalidad; casos nº 24 - 43.

### INMUNOGLOBULINA M

Doce casos (24 %) con valores fuera del rango de normalidad. Once casos (22 %) superiores a la normalidad; casos nº 2 - 7 - 8 - 11 - 17 - 18 - 26 - 31 - 36 - 37 - 47. Un caso (2 %) inferior a la normalidad; caso nº 50.

### COMPLEMENTO C3

Existen múltiples modas. Se muestra el valor menor.

Cinco casos (10 %) con valores fuera del rango de normalidad. Cuatro casos (8 %) superiores a la normalidad; casos nº 1 - 9 - 42 - 49. Un caso (2 %) inferior a la normalidad; caso nº 35.

## COMPLEMENTO C4

Seis casos (12 %) con valores fuera del rango de normalidad. Dos casos (4 %) superiores a la normalidad; casos nº 27 - 42. Cuatro casos (8 %) inferiores a la normalidad; casos nº 15 - 18 - 28 - 37.

## SUBPOBLACIONES

### CD3

Cinco casos (10 %) con valores fuera del rango de normalidad. Un caso (2 %) superior a la normalidad; casos nº 42. Cuatro casos (8 %) inferiores a la normalidad; casos nº 8 - 17 - 49 - 50.

### CD19

Dos casos (4 %) con valores inferiores a la normalidad; casos nº 42 - 47.

### COCIENTE CD4/CD8

Existen múltiples modas. Se muestra el valor menor.

Catorce casos (28 %) con valores fuera del rango de normalidad. Trece casos (26 %) superiores a la normalidad; casos nº 3 - 13 - 15 - 17 - 18 - 23 - 25 - 33 - 36 - 38 - 40 - 44 - 49. Un caso (2 %) inferior a la normalidad; caso nº 42.

> de lo normal

< de lo normal

normal

HEMOGRAMA

Nº Caso	RBC	HGB	HTC	MCV	MCH	MCHC	RDW	PLT	MPV	WBC	NEU	LYM	MON	EOS	BAS
1	4,42	13,2	40,0	90,4	29,9	33,0	13,4	161	10,7	5,9	64,8	22,1	11,8	0,8	0,5
2	4,52	14,6	42,0	92,8	32,2	34,7	11,4	221	9,4	7,0	56,1	26,8	6,5	10,3	0,3
3	3,85	12,2	37,2	96,4	31,7	32,9	12,8	212	9,0	6,2	58,1	30,1	9,4	1,9	0,5
4	5,01	15,5	45,5	90,7	30,9	34,0	12,9	345	8,2	11,9	55,4	31,2	8,1	4,5	0,8
5	4,58	14,8	43,8	95,5	32,2	33,7	12,0	217	9,2	7,0	51,4	33,5	9,9	4,7	0,5
6	4,69	11,4	35,0	74,5	24,3	32,6	14,9	336	7,6	6,7	40,0	41,3	9,5	8,1	1,1
7	4,56	14,7	42,5	93,0	32,1	34,5	11,5	189	9,5	7,3	50,1	39,6	6,4	3,0	0,9
8	4,20	13,5	39,7	94,5	32,2	34,0	15,0	341	7,6	5,2	54,2	30,4	8,0	6,8	0,6
9	4,73	15,7	45,5	96,1	33,2	34,5	12,4	239	9,1	7,8	50,0	39,6	7,2	2,7	0,5
10	4,66	13,4	40,3	86,6	28,8	33,3	12,8	286	8,5	6,5	58,5	31,6	7,4	0,9	1,6
11	4,57	13,8	40,4	88,2	30,3	34,3	11,6	191	9,3	6,5	66,0	24,8	8,2	0,7	0,3
12	4,32	14,5	41,6	96,3	33,5	34,8	12,5	218	8,2	7,7	62,3	28,9	7,0	1,4	0,4
13	4,64	13,9	41,6	89,6	30,1	33,5	13,3	191	8,9	8,1	63,9	23,6	8,6	3,1	0,8
14	4,40	13,7	40,8	92,6	31,2	33,7	12,2	210	9,5	6,3	42,9	44,3	10,4	1,8	0,6
15	4,86	16,6	48,6	99,9	34,2	34,2	12,4	92	10,4	3,8	57,9	34,2	6,5	0,6	2,3
16	4,83	16,3	47,0	97,2	33,7	34,7	12,5	245	7,7	14,1	65,8	25,7	7,3	0,5	0,7
17	4,98	15,1	44,9	90,1	30,4	33,7	14,0	281	9,0	7,8	45,8	42,3	8,1	3,2	0,6
18	4,56	14,2	41,2	90,5	31,2	34,4	12,0	175	8,7	5,5	62,4	26,3	8,1	2,3	0,9
19	4,10	12,6	37,5	91,5	30,9	33,7	13,5	293	8,3	8,7	50,8	38,9	5,9	3,2	1,2
20	4,84	14,6	43,0	88,8	30,1	33,9	12,6	200	8,8	7,1	54,9	33,7	10,8	0,5	0,1
21	4,70	14,8	44,5	94,6	31,5	33,2	11,6	211	10,0	5,3	64,4	21,5	8,4	3,6	2,1
22	4,94	15,2	45,1	91,3	30,7	33,6	13,5	299	8,0	9,1	54,5	34,6	8,6	1,9	0,4
23	4,23	12,8	39,1	92,4	30,3	32,8	12,4	219	10,2	8,7	64,2	26,5	7,8	0,9	0,6
24	4,15	12,8	38,0	91,5	30,8	33,7	12,5	177	9,4	6,7	69,7	22,3	6,7	0,8	0,5
25	5,86	18,1	53,4	91,2	30,9	33,9	12,8	175	10,6	11,6	63,1	27,0	6,8	1,6	1,5
26	4,36	13,1	39,8	91,3	30,0	32,8	12,5	221	10,6	6,9	45,8	42,6	9,2	2,3	0,1
27	5,06	16,2	47,7	94,1	32,0	34,0	12,6	235	8,9	17,4	64,5	27,6	6,4	0,8	0,7
28	4,07	12,7	37,3	91,6	31,3	34,1	11,9	251	9,6	5,9	47,3	40,7	8,9	2,7	0,4
29	4,93	5,2	45,1	91,4	30,9	33,7	13,1	215	9,1	7,6	62,0	26,7	9,5	1,4	0,4
30	5,33	14,8	44,4	83,2	27,7	33,2	13,7	289	8,2	8,7	58,3	31,6	7,3	2,3	0,5
31	4,07	13,2	39,0	95,8	32,4	33,7	12,5	207	8,6	5,9	49,7	42,1	5,7	2,2	0,3
32	4,67	15,3	45,1	96,4	32,7	33,9	12,5	148	10,6	11,0	62,3	26,9	7,3	3,1	0,4
33	4,37	15,0	44,0	99,9	34,4	34,1	12,0	181	9,2	6,8	67,4	19,8	10,1	2,3	0,4
34	3,97	13,2	38,8	97,6	33,2	34,0	12,7	255	8,8	6,0	44,8	43,2	6,8	4,7	0,5
35	5,44	16,3	48,9	89,8	30,0	33,4	14,3	168	8,5	4,9	55,7	33,2	7,7	3,0	0,4
36	4,24	14,0	40,4	95,3	33,1	34,7	12,5	255	8,7	7,0	74,2	17,7	6,7	1,0	0,4
37	4,70	14,0	42,5	90,4	29,9	33,0	14,2	229	9,3	5,6	61,9	24,2	9,8	3,4	0,7
38	4,21	12,1	36,2	85,9	28,6	33,3	12,5	232	8,6	9,5	75,6	15,7	6,8	1,7	0,2
39	4,01	13,0	38,1	94,9	32,3	34,0	12,4	227	8,3	4,0	53,0	36,3	8,0	2,2	0,5
40	3,08	13,2	39,0	99,9	42,8	33,9	13,1	237	7,7	3,8	61,3	26,7	9,8	0,5	1,7
41	4,53	14,4	42,6	94,0	31,7	33,7	11,8	209	9,1	6,8	63,2	26,5	9,2	0,9	0,2
42	3,00	10,2	31,0	99,9	33,9	32,9	13,7	147	8,1	5,1	50,6	20,3	27,7	0,2	1,2
43	5,13	15,4	45,2	88,0	30,1	34,2	12,2	240	8,8	9,4	66,1	27,3	5,5	0,8	0,3
44	4,92	16,6	48,3	98,1	33,7	34,4	12,7	209	8,4	7,0	57,0	31,5	9,5	1,5	0,5
45	3,70	11,6	35,0	94,6	31,3	33,1	12,4	270	7,6	6,6	81,6	12,8	4,7	0,8	0,1
46	4,73	13,6	40,4	85,3	28,7	33,6	12,5	242	9,7	10,5	59,9	24,7	9,1	5,9	0,4
47	5,07	15,3	45,2	89,1	30,2	33,9	14,0	301	9,3	11,3	76,4	15,0	7,4	0,8	0,4
48	4,76	14,3	42,7	89,8	30,0	33,3	12,2	198	9,1	7,3	62,7	29,5	6,8	0,8	0,2
49	3,20	9,6	28,7	89,7	29,9	33,3	16,9	389	7,9	6,3	67,4	24,8	4,4	2,7	0,7
50	4,38	12,3	36,3	82,8	28,2	34,0	13,1	279	8,5	7,8	75,5	13,7	9,7	1,1	0,0
51	5,30	17,5	49,0	92,4	33,0	35,7	12,5	163	10,6	14,8	71,6	20,3	6,0	1,1	1,0
52	3,73	12,1	36,2	97,2	32,5	33,4	14,2	217	9,8	8,3	62,2	28,7	8,1	0,7	0,3

## BIOQUIMICA

N° Caso	Gluc	Urea	Creatin	Urico	Colest	Triglic	Prot	Albumina	Got	Gpt	Fosfalc	Ldh	Calcio	Fosforo	Brrdir	Brrtot	Ggt
1	98	69	0,70	5,9	234	77	7,5	4,2	12	12	105	351	9,9	3,1	0,2	0,5	24
2	82	31	0,20	3,6	165	47	7,6	5,1	21	13	339	281	9,5	3,5	0,3	0,6	9
3	113	49	0,70	3,9	256	138	7,2	4,4	25	29	206	377	9,1	2,8	0,1	0,5	20
4	141	38	0,80	6,3	216	222	7,7	5,1	22	20	186	292	9,5	4,0	0,2	0,4	41
5	94	48	0,70	7,6	290	234	6,9	4,6	37	47	167	334	9,4	3,7	0,1	0,4	28
6	95	30	0,50	2,9	178	63	7,4	5,1	20	16	516	380	9,7	4,3	0,3	0,6	12
7	103	48	1,00	6,1	230	180	7,2	5,0	39	53	108	551	9,5	3,9	0,2	0,6	27
8	92	40	0,30	3,5	217	155	7,5	5,0	18	16	107	344	9,4	4,0	0,4	1,1	17
9	83	42	1,20	7,0	228	138	7,7	5,3	10	14	147	355	10,4	2,7	0,3	1,0	26
10	103	28	0,40	2,9	201	90	7,3	4,5	16	12	139	373	9,6	2,8	0,1	0,2	7
11	93	32	0,60	3,4	193	49	8,1	5,3	13	10	188	242	9,6	3,0	0,2	0,5	15
12	115	70	1,50	5,3	278	319	7,6	4,9	19	12	116	298	9,9	4,0	0,4	0,7	34
13	93	41	0,70	5,9	215	123	7,2	4,6	24	20	141	272	9,1	3,5	0,2	0,8	23
14	108	45	0,90	4,6	238	114	8,0	5,1	20	16	108	279	10,0	2,3	0,1	0,4	21
15	194	27	1,00	3,8	257	151	7,2	4,4	35	55	156	305	9,2	2,3	0,2	0,5	114
16	126	28	0,80	5,8	206	243	7,5	5,2	23	28	157	415	9,6	3,3	0,2	0,7	26
17	96	35	0,60	4,3	256	133	6,9	4,5	19	22	238	348	9,2	3,3	0,2	0,5	28
18	88	31	0,60	2,9	178	46	7,7	4,9	12	9	94	212	9,1	3,4	0,1	0,4	11
19	84	41	0,80	7,4	258	190	7,5	5,1	25	22	226	323	9,2	4,7	0,1	0,3	101
20	106	46	0,60	4,6	161	37	7,5	5,1	17	12	162	295	10,3	2,9	0,3	1,0	15
21	104	64	0,90	4,0	275	263	7,2	4,5	29	25	138	418	9,9	3,0	0,2	0,5	24
22																	
23	91	50	0,60	4,9	198	95	7,1	4,5	25	23	220	368	9,4	3,8	0,2	0,5	16
24	74	16	0,50	3,7	138	31	7,2	4,7	19	23	126	215	9,6	2,7	0,3	0,7	7
25	124	32	0,70	6,2	161	133	7,6	5,3	35	61	253	324	9,8	2,8	0,2	0,6	49
26	88	31	0,60	2,8	176	74	8,6	5,5	21	17	127	275	9,8	3,0	0,2	0,6	8
27	126	44	0,80	6,1	97	70	6,9	4,0	15	27	230	224	8,9	3,7	0,2	0,5	34
28	89	25	0,70	5,0	184	94	7,9	5,2	19	17	164	299	9,9	3,8	0,1	0,6	8
29																	
30	97	34	0,80	6,6	186	106	7,4	5,3	15	24	186	306	9,6	3,2	0,3	0,8	36
31	87	30	0,40	3,7	196	27	7,2	5,1	14	13	140	256	9,2	3,0	0,2	0,4	10
32	85	41	0,70	4,0	228	97	7,9	5,3	20	15	180	388	9,5	3,5	0,2	0,4	16
33	110	37	0,60	5,2	158	68	7,8	5,2	15	14	224	247	9,3	3,4	0,1	0,2	14
34	110	33	0,60	3,1	224	87	7,4	4,8	18	20	181	324	9,6	3,6	0,1	0,4	11
35	118	41	0,60	4,5	144	35	7,3	4,9	16	12	155	247	9,7	2,8	0,2	0,5	17
36	85	36	0,90	4,1	254	112	7,2	4,8	15	10	72	455	8,9	2,8	0,3	0,5	16
37	77	17	0,50	3,6	176	350	8,4	5,2	94	81	146	346	9,8	3,2	0,3	0,7	83
38																	
39	86	35	0,70	3,8	215	120	6,6	4,3	35	35	177	397	9,6	3,0	0,1	0,5	42
40	110	37	0,60	5,2	158	68	7,8	5,2	15	14	224	247	9,3	3,4	0,1	0,2	14
41	66	28	0,70	4,4	130	72	7,4	4,9	19	13	265	259	10,0	3,8	0,2	0,6	10
42	96	41	0,70	8,0	155	135	7,9	3,6	21	17	134	272	9,5	3,1	0,1	0,3	30
43	103	30	0,60	5,2	150	49	8,1	5,7	20	11	156	257	10,5	2,7	0,1	0,3	16
44	81	26	1,10	6,3	245	126	7,0	4,8	32	41	160	266	9,1	3,1	0,2	0,4	57
45	92	68	0,80	6,2	254	107	6,9	5,1	19	13	148	320	10,1	4,4	0,1	0,4	26
46	94	32	0,50	4,8	151	138	7,6	5,1	25	32	157	238	9,5	3,0	0,2	0,5	29
47	105	49	0,90	5,5	219	114	7,6	4,8	17	17	51	359	9,9	4,3	0,4	1,0	19
48	98	24	0,60	3,7	193	64	8,5	5,7	30	49	146	321	9,7	3,2	0,3	0,9	22
49	108	34	0,70	5,0	300	172	7,8	4,7	22	24	240	335	9,6	3,4	0,2	0,5	25
50	81	27	0,40	2,5	165	49	7,9	5,3	33	15	427	718	9,4	3,8	0,1	0,7	12
51	278	58	0,90	5,7	253	155	8,1	4,8	20	38	277	406	9,7	3,3	0,2	1,3	41
52	105	35	0,70	5,6	148	216	7,2	4,9	30	59	234	338	9,7	3,6	0,1	0,3	45

## INMUNOLOGIA

N° Caso	Igg	Iga	Igm	C3	C4	Cd3	Cd19	Cd3cd4	Cd3cd8	Cd3_4_8	Cd3_8_16	Cd4	Cd8	Nk_Tot	Nk_Citox	Nk
1	1774	386	107	129	39	67	12	44	16	3	4	2,75	21	5	16	
2	1342	176	252	75	25	70	16	39	27	1	2	1,44	13	1	12	
3	1428	610	89	79	24	68	11	56	10	1	2	5,60	4	1	3	
4	1179	242	88	99	29	64	16	41	20	0	4	2,05	20	9	11	
5																
6	1586	194	182	99	25	65	19	33	25	2	2	1,32	16	6	10	
7	1450	149	269	62	28	68	12	42	22	2	1	1,91	20	5	15	
8	1319	375	362	116	24	58	11	36	19	2	2	1,89	31	15	16	
9	1215	195	98	125	37	68	20	47	18	1	3	2,61	12	6	6	
10	1074	305	190	101	46	60	14	37	19	1	2	1,94	26	7	19	
11	1326	487	483	69	22	66	14	44	18	1	2	2,44	20	6	14	
12	1167	287	159	73	24	73	8	46	23	2	8	2,00	19	12	7	
13	1389	492	208	115	25	65	11	54	10	1	1	5,40	24	2	22	
14	1385	314	187	106	23	64	14	35	22	1	1	1,59	22	7	15	
15	1083	135	66	62	14	67	17	53	13	1	1	4,07	16	6	10	
16	1150	258	165	59	23	63	19	38	23	1	1	1,65	17	7	10	
17	829	150	543	96	32	59	10	42	14	1	2	3,00	31	3	28	
18	1869	419	284	59	12	74	11	51	17	0	3	3,00	15	3	12	
19	1292	657	130	80	47	78	10	56	20	1	1	2,80	12	2	10	
20	1485	307	136	88	28	79	10	42	30	1	4	1,40	11	3	8	
21	1686	336	109	87	34	67	7	45	21	1	3	2,14	25	3	22	
22																
23	1234	321	172	82	31	65	10	46	14	5	3	3,28	25	7	18	
24	1408	29	152	56	24	79	16	47	28	2	4	1,67	15	7	8	
25	1295	279	153	96	23	67	13	50	15	1	1	3,33	20	8	12	
26	1762	470	352	65	33	64	9	33	26	0	2	1,26	26	5	21	
27	1710	530	142	78	54	85	8	34	48	2	9	0,70	7	2	5	
28	1602	203	183	64	14	72	11	48	21	1	3	2,28	17	8	9	
29																
30	997	165	96	83	36	70	14	43	22	1	3	1,95	16	6	10	
31	988	107	257	58	24	76	16	52	20	1	1	2,60	7	2	5	
32	1030	300	161	79	48	72	10	42	22	0	2	1,90	18	5	14	
33	1295	171	109	91	42	77	8	55	18	1	1	3,05	17	4	11	
34	1586	498	188	69	29	79	8	50	23	6	4	2,17	12	2	9	
35	1221	249	116	51	28	79	12	47	29	2	3	1,62	8	1	9	
36	1077	255	329	61	23	64	12	47	15	1	3	3,13	24	4	20	
37	2066	293	436	77	19	64	10	40	23	0	3	1,75	26	1	25	
38	1151	444	191	82	26	82	9	59	18	2	2	3,27	10	4	6	
39	947	150	79	80	26	82	10	43	86	2	4	1,19	8	1	7	
40	1295	171	109	91	42	77	8	55	18	1	1	3,05	15	4	11	
41	1234	252	138	66	33	69	22	39	26	1	0	1,50	9	3	6	
42	1844	816	177	147	51	95	0	4	91	0	10	0,04	5	1	4	
43	1383	29	133	65	28	73	15	47	20	1	4	2,35	12	4	8	
44	1156	217	106	80	37	60	20	49	10	1	0	4,90	20	8	12	
45	970	101	133	93	31	74	9	47	24	3	3	1,95	17	2	15	
46	1655	279	185	90	26	78	9	49	27	1	9	1,81	13	5	8	
47	871	335	297	89	45	85	5	49	31	1	2	1,58	10	2	8	
48	1371	346	150	77	34	76	10	34	37	1	2	0,91	14	1	13	
49	1511	689	101	133	26	57	15	46	10	1	2	4,60	27	5	22	
50	1391	140	11	73	41	59	9	33	18	0	5	1,83	32	9	23	
51	1567	650	81	99	44	72	7	45	25	0	3	1,80	21	5	16	
52	1478	447	151	82	35	82	7	50	25	5	4	2,00	10	3	7	

## Hemograma

	Media	Desv. Típica	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo
Leucocitos Normal: 4 - 10 10 <sup>3</sup> /μl	7.706	2.699	7.000	7.000	3.800	17.400
Neutrófilos Normal: 40 - 75 %	59.715	9.150	61.6000	45.800	40.000	81.600
Linfocitos Normal: 20 - 45 %	29.056	8.077	27.450	20.300	12.800	44.300
Monocitos Normal: 2 - 10 %	8.298	3.162	8.000	6.800	4.400	27.700
Eosinófilos Normal: 1 - 3 %	2.321	2.012	1.850	0.800	0.200	10.300
Basófilos Normal: < 1 %	0.638	0.486	0.500	0.400	0.000	2.300
Eritrocitos Normal: 4.5 - 5.9 10 <sup>6</sup> /μl * 4 - 5.2 10 <sup>6</sup> /μl	4.503	0.561	4.565	4.070	3.000	5.860
Hemoglobina Normal: 13.5 - 17.5 g/dl * 12 - 16 g/dl	13.888	2.096	14.000	13.200	5.200	18.100
Hematócrito Normal: 41 - 53 %	41.637	4.687	41.600	40.400	28.700	53.400
Mcv Normal: 82 - 99 fl	92.204	4.821	92.000	99.900	74.500	99.900
Mch Normal: 27 - 33 pg	31.381	2.459	31.200	30.900	24.300	42.800
Mchc Normal: 32 - 36 g/dl	33.781	0.608	33.700	33.700	32.600	35.700
Rdw %	12.869	1.005	12.500	12.500	11.400	16.900
Plaquetas Normal: 150 - 400 10 <sup>3</sup> /μl	229.577	55.751	220.000	175.000	92.000	389.000
Mpv fl	8.988	0.854	8.950	9.100	7.600	10.700

## Bioquímica

	Media	Desv. Típica	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo
Glucosa suero Normal: 70 - 120 mg/dl	103.571	32.406	96.000	103.000	66.000	278.000
Urea Normal: 20 - 50 mg/dl	38.245	12.308	35.000	41.000	16.000	70.000
Creatinina suero Normal: 0.70 - 1.40 mg/dl	0.702	0.226	0.700	0.600	0.200	1.500
Ácido úrico Normal: 3.4 - 7.0 mg/dl	4.839	1.363	4.800	2.900	2.500	8.000
Colesterol Normal: 150 - 220 mg/dl	203.796	46.440	201.000	158.000	97.000	300.000
Triglicéridos Normal: 15 - 170 mg/dl	121.959	73.342	112.000	49.000	27.000	350.000
Proteína total Normal: 6 - 8 g/dl	7.524	0.433	7.500	7.200	6.600	8.600
Albúmina suero Normal: 3.5 - 5.0 g/dl	4.910	0.414	5.000	5.100	3.600	5.700
Transaminasa oxalacética Normal: < 37 μl	23.163	12.536	20.000	19.000	10.000	94.000
Transaminasa pirúvica Normal: < 40 μl	24.449	16.078	17.000	12.000	9.000	81.000
Fosfatasa alcalina Normal: 90 - 258 μl	182.531	82.356	160.000	108.000	51.000	516.000
Láctico deshidrogenasa Normal: 230 - 460 μl	327.592	87.824	321.000	247.000	212.000	718.000
Calcio Normal: 8.5 - 10.5 mg/dl	9.586	0.358	9.600	9.600	8.900	10.500
Fósforo inorgánico Normal: 2.5 - 4.5 mg/dl	3.345	0.535	3.300	3.000	2.300	4.700
Bilirrubina directa 0.1 - 0.3 mg/dl	0.198	0.088	0.200	0.200	0.100	0.400
Bilirrubina total Normal: 0.2 - 1.2 mg/dl	0.561	0.237	0.500	0.500	0.200	1.300
Glutamil transpeptidasa Normal: 11 - 49 μl	27.265	22.177	22.000	16.000	7.000	114.000

## Inmunología

	Media	Desv. Típica	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo
Inmunoglobulina G Normal: 800 - 1800 mg/dl	1349.449	276.229	1326.000	1295.000	829.000	2066.000
Inmunoglobulina A Normal: 90 - 450 mg/dl	314.490	175.832	287.000	29.000	29.000	816.000
Inmunoglobulina M Normal: 60 - 250 mg/dl	183.571	108.288	153.000	109.000	11.000	543.000
Complemento C3 Normal: 55 - 120 mg/dl	84.408	21.318	80.000	80.000	51.000	147.000
Complemento C4 Normal: 20 - 50 mg/dl	30.898	9.711	28.000	24.000	12.000	54.000

## Subpoblaciones

	Media	Desv. Típica	Mediana	Moda	Mínimo	Máximo
CD3 Normal: 60 - 85 %	70.959	8.254	70.000	64.000	57.000	95.000
CD19 Normal: 7 - 23 %	11.714	4.272	11.000	10.000	0.000	22.000
CD3 - CD4 %	44.163	8.898	46.000	47.000	4.000	59.000
CD3 - CD8 %	24.020	15.125	21.000	18.000	10.000	91.000
CD3 - CD4 - CD8	1.367	1.253	1.000	1.000	0.000	6.000
CD3 - CD8 - CD16 + 56 %	2.898	2.182	2.000	2.000	0.000	10.000
Cociente CD4/CD8 Normal: 0.6 - 2.8 %	2.336	1.132	2.000	1.950	0.040	5.600
NK Totales %	17.061	7.028	17.000	20.000	4.000	32.000
NK Citotóxicos %	4.653	2.997	4.000	1.0000	1.000	15.000
NK %	12.408	5.965	11.000	8.000	3.000	28.000

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Debido a que la muestra poblacional procedía de derivación de las unidades de atención primaria, el porcentaje de usuarios que había mostrado recidivas antes del tratamiento fue del 100%. Sin embargo, tras el tratamiento, el 90.4% de los pacientes no tuvieron ninguna recidiva. La prueba de McNemar, estadístico no paramétrico para muestras relacionadas muestra que el número de recidivas tras el tratamiento es significativamente menor que el número de recidivas antes del tratamiento indicando la eficacia del fármaco ( $p < 0.05$ ).

	Pre tratamiento	Post tratamiento
<b>Con recidivas</b>	100%	9.6%
<b>Sin recidivas</b>	0%	90.4%

### Recidiva pre tratamiento

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Válido</b> 1,00	52	100,0	100,0	100,0

### Recidiva post tratamiento

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Válido</b> ,00	47	90,4	90,4	90,4
1,00	5	9,6	9,6	100,0
Total	52	100,0	100,0	

### Resumen de contrastes de hipótesis

	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	Las distribuciones de valores diferentes entre recidivapre y recidivapost tienen las mismas probabilidades.	Prueba de McNemar para muestras relacionadas	,000	Rechace la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significancia es ,05

Con relación al tipo de recidivas, antes del tratamiento las más frecuentes fueron las oculares que se produjeron en el 100% de la muestra. Las recidivas orales solo se produjeron en el 13.5% de la muestra y en un 11.5% de la muestra la recidiva se produjo en otra localización.

Tras el tratamiento, el porcentaje de recidivas disminuyó en las tres categorías, tomando los valores de 5.8% para las oculares, y 1.9% para las orales y otras localizaciones. El análisis estadístico realizado con la prueba no paramétrica para muestras relacionadas, de McNemar, mostró que el fármaco produjo una disminución significativa del número de recidivas oculares ( $p=0.00$ ), y del número de recidivas orales ( $p=0.031$ ). Sin embargo, la disminución del número de recidivas producidas en otra localización no fue significativa ( $p=0.125$ ). Este hecho pudo deberse a un efecto suelo debido a que el número de pacientes que presentaba recidivas en otra localización antes del tratamiento fue muy bajo ( $n=6$ ).

Comparación entre las recidivas antes del tratamiento y después del tratamiento

	Pre tratamiento	Post tratamiento
<b>Recidivas oculares</b>	100%	5.8%
<b>Sin recidivas oculares</b>	0%	94.2%

Recidivas oculares sin aciclovir oral

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<b>Válido</b> si	52	100,0	100,0	100,0

Recidivas orales sin aciclovir oral

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	P. acumulado
<b>Válido</b> no	45	86,5	86,5	86,5
si	7	13,5	13,5	100,0
Total	52	100,0	100,0	

Recidivas de otra localización sin aciclovir oral

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	P. acumulado
<b>Válido</b> no	46	88,5	88,5	88,5
si	6	11,5	11,5	100,0
Total	52	100,0	100,0	

---

Recidivas oculares bajo tratamiento aciclovir oral

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	P. acumulado
<b>Válido</b>	no	49	94,2	94,2	94,2
	si	3	5,8	5,8	100,0
	Total	52	100,0	100,0	

---

---

Recidivas orales bajo tratamiento aciclovir oral

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	P. acumulado
<b>Válido</b>	no	51	98,1	98,1	98,1
	si	1	1,9	1,9	100,0
	Total	52	100,0	100,0	

---

---

Recidivas otra localización bajo tratamiento aciclovir oral

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	P. acumulado
<b>Válido</b>	no	51	98,1	98,1	98,1
	si	1	1,9	1,9	100,0
	Total	52	100,0	100,0	

---

### Resumen de contrastes de hipótesis

	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	Las distribuciones de valores diferentes entre Recidivas oculares sin ACVo y Recidivas oculares bajo tto ACVo tienen las mismas probabilidades.	Prueba de McNemar para muestras relacionadas	,000	Rechace la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

### Resumen de contrastes de hipótesis

	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	Las distribuciones de valores diferentes entre Recidivas orales sin ACVo y Recidivas orales bajo tto ACVo tienen las mismas probabilidades.	Prueba de McNemar para muestras relacionadas	,031 <sup>1</sup>	Rechace la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

<sup>1</sup>Se muestra la significación exacta para esta prueba.

### Resumen de contrastes de hipótesis

	Hipótesis nula	Prueba	Sig.	Decisión
1	Las distribuciones de valores diferentes entre Recidivas de otra localización sin ACVo y Recidivas de otra localización bajo tto ACVo tienen las mismas probabilidades.	Prueba de McNemar para muestras relacionadas	,125 <sup>1</sup>	Conserve la hipótesis nula.

Se muestran significaciones asintóticas. El nivel de significancia es ,05.

<sup>1</sup>Se muestra la significación exacta para esta prueba.

En relación con los brotes anuales en pacientes con y sin tratamiento se realiza prueba de chi cuadrado  $\chi^2(15)= 44.52$ ,  $p<0.05$  mostrando que el grupo que recibió el tratamiento con el fármaco sufrió significativamente menos brotes anuales que el grupo que no recibió tratamiento.

Pruebas de chi-cuadrado			
	Valor	Gl	Sig. asintótica (2 caras)
<b>Chi-cuadrado de Pearson</b>	44,525 <sup>a</sup>	15	,000
<b>Razón de verosimilitud</b>	48,784	15	,000
<b>Asociación lineal por lineal</b>	15,366	1	,000
<b>N de casos válidos</b>	52		

a. 30 casillas (93,8%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es ,27.

## **ANÁLISIS COSTE - BENEFICIO**

En la casuística del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla se presenta una recidiva herpética por VHS en el 70,76% de los casos, con una media de tres ataques por paciente y año, siendo la más frecuente la conjuntivitis herpética (88,6%) la cual tarda en curar una media de 11 días usando antivíricos tópicos. En casos más graves como queratitis geográfica llegan a curar en un periodo de dos meses.

El índice de absentismo por enfermedad común se define como jornadas perdidas por enfermedad común dividido entre jornadas teóricas trabajadas x 100. O lo que es igual, número de jornadas no trabajadas debido a enfermedad común por cada cien jornadas teóricas que deberían haberse trabajado. Un trabajador teórico desarrollaría 20 jornadas mensuales durante once meses al año, lo que supone 220 jornadas teóricas trabajadas al año.

En nuestra muestra habría que contabilizar como jornadas perdidas la duración media del brote herpético, once días, por el número medio de brotes al año, tres, lo que suponen 33 jornadas perdidas al año, resultando un índice de absentismo de 15; es decir, 15 jornadas no trabajadas debido a enfermedad común por cada cien jornadas teóricas que deberían haberse trabajado.

En relación al coste por baja laboral, si el salario medio interprofesional en 2.013 lo situamos en 22.790 euros brutos, es decir de 1.891 € brutos al mes, unos 1.300 euros netos al mes (12 mensualidades) aproximadamente (en función del IRPF de cada trabajador<sup>151</sup>) (63,03 €/día x 30 días) resulta un costo por baja laboral de 2.079,99 € /paciente /año (tres brotes al año de 11 días de duración cada uno), o igualmente 693,3 € /brote.

En relación a los costes quirúrgicos<sup>152, 153, 154</sup>, y teniendo en cuenta que sólo los gastos por acto médico suponen entre el 40 y 50 % del coste total, compuesto por coste por acto médico, coste de instalaciones (quirófano, hospitalización...) y material (productos sanitarios, fármacos...), en el total la muestra que está compuesta por 52 pacientes, de los cuales 19 fueron intervenidos quirúrgicamente a causa de las secuelas producidas por los episodios herpéticos, de los cuales, 12 intervenciones fueron en ojo derecho, 5 en ojo izquierdo y 2 en ambos ojos, lo que supuso un total de 40 actos quirúrgicos diferentes, el coste global por actuaciones quirúrgicas ha sido estimado en 38.171 €, lo que supone una media de 2.009 € por paciente intervenido /año. Generalizando a tres brotes por año, los gastos por acto médico por brote suponen unos 669,6 €. Si suponemos un gasto adicional por baja laboral, coste de instalaciones y fármacos, obtenemos una estimación de coste global por brote de 2.033 a 2.366 € por brote/ paciente.

ACTO MEDICO	COSTE/INTERVENCION €	INTERVENCIONES	TOTAL (€)
Queratoplastia (QP)	985	10	9.856
Enucleación	375	1	375
Catarata (EECC+LIO)+ reforzamiento	995	1	995
QP + EECC + LIO	1.875	1	1.875
Raspado epitelial	195	3	585
EECC + LIO	855	1	855
QP + Tabeculoplastia	1.500	2	3.000
QP + LIO + Vitrectomía	4.350	1	4.350
QP + LIO + Pterigion	3.395	1	3.395
Crioterapia	300	1	300
QP + LIO + Trabeculoplastia	3.560	1	3.560
Otros (hospitalización, material, fármacos)			9.025
<b>TOTAL</b>			<b>38.171</b>

El uso de aciclovir oral en dosis de 800 mg/día supone un coste de 552,40 € /año, el cual supondría un coste/día de 1,51 € (un envase de Zovirax® 35 comp. 800 mg cuesta 52,97 €<sup>155</sup>). Este gasto se reduce en un 23 %, lo que supone un gasto de 1,15 € /día o 421,40 € /año, si se utilizara valaciclovir (un envase de Valtrex® 42 comp. 500 mg cuesta 48,49 €<sup>155</sup>).

<b>Aciclovir 800 mg/ día</b>	552,40 €/ año
<b>Valaciclovir 500 mg/ día</b>	421,40 €/ año
<b>VHS brote (global)</b>	2.366 €/ año

## DISCUSION

En este estudio queremos comprobar que un medicamento que suponemos seguro y eficaz contra el VHS, además resulta con un coste beneficio favorable frente otras alternativas terapéuticas. Por tanto, y en función de los resultados de nuestro estudio, nos detendremos por separado en cada uno de estos aspectos.

El estudio es retrospectivo porque revisa historias desde 1.985 a la actualidad. Se toma como fecha 1.985 por ser la de la primera historia bien documentada. La distribución es aleatoria porque se recogen historias que cumplen unos determinados requisitos. Esto supone un sesgo, ya que los pacientes son enviados desde la atención primaria y centros periféricos de especialidades, lo cual implica que su patología es más severa que la que se observa en la población general.

Dificultades y limitaciones encontradas:

- Localización de historias clínicas antiguas en los archivos del hospital.
- Citar a los correspondientes pacientes; algunos no han podido ser localizados (cambio de domicilio, cambio de teléfono, fallecimiento, etc.) , y otros no han querido participar en el estudio.
- Los pacientes pueden diferir en su descripción subjetiva de síntomas oculares.

## EFICACIA

La práctica común y opiniones de cien especialistas en córnea del Cornea Society Listserv, concluyen que no existe un consenso sobre uso prolongado de antivirales para prevenir la recurrencia de herpes, aunque se limitan al manejo del herpes zoster. Los resultados demuestran la necesidad de más estudios sistemáticos sobre tratamiento y profilaxis en el herpes zoster recurrente. Un 56% de los encuestados estaban a favor del uso prolongado de aciclovir como profilaxis para reducir la recurrencia del herpes zoster (VHZ<sup>156</sup>).

No hemos encontrado estudios específicos en esta línea, pero el Grupo de Estudio de la Enfermedad Herpética Ocular (HEDS) que se creó hace más de 20 años para el estudio de los mejores tratamientos para la queratitis por VHS mediante ensayos clínicos controlados, doble ciego, aleatorizados, ha demostrado que la profilaxis antiviral acortaba el curso de la queratitis estromal y que el aciclovir oral de manera profiláctica reducía significativamente las recurrencias<sup>157</sup>.

En nuestro estudio, los resultados abocan a que el uso de aciclovir reduce significativamente el número de recurrencias y mostró que el fármaco produjo una disminución significativa del número de recidivas oculares ( $p=.00$ ), y del número de recidivas orales ( $p=.031$ ). Además, hemos mostrado que el grupo que recibió el tratamiento con el fármaco sufrió significativamente menos brotes anuales que el grupo que no recibió tratamiento ( $\chi^2(15)= 44.52, p<.05$ ).

Numerosos estudios van confirmando la eficacia del aciclovir en los mismos términos. La terapia antiviral con aciclovir oral 800 mg/d durante un periodo de dos años de manera profiláctica reduce la tasa de recurrencias de manera significativa en una muestra de 79 pacientes con uveítis herpética en seguimiento en el Uveitis Unit of the Ulucanlar Eye Training and Research Hospital de Ankara desde 1996 a 2011<sup>158</sup>.

En un estudio de seguimiento de 5 años en una muestra de 47 pacientes controlada con placebo y aleatorizada de uso de aciclovir profiláctico tras queratoplastia por enfermedad ocular herpética, los resultados sugieren que el aciclovir oral durante al menos 6 meses protege contra recurrencias clínicamente significativas durante los primeros 5 años tras queratoplastia<sup>159</sup>.

En un estudio realizado en 54 pacientes de 244 posibles (190, 77.87%, no cumplían criterios de inclusión) que previamente presentaban diagnóstico de infección ocular por VHS. La profilaxis con 400 mg de aciclovir oral cada 12 horas seguidos durante una media de 8.1 años redujo significativamente la aparición de recurrencias<sup>160</sup>.

El uso de aciclovir oral 400 mg dos veces al día durante al menos 12 meses disminuye las recurrencias de VHS ocular en dos grupos de 18 y 22 pacientes con un seguimiento de al menos 18 meses. Análisis estadístico realizado con

método Kaplan–Meier y test  $\chi^2$ . Estudio retrospectivo en pacientes del Will's Eye Hospital de Filadelfia entre los años 1996 y 2001<sup>161</sup>.

En nuestro estudio, los aspectos más significativos respecto a la literatura son un considerablemente mayor plazo de seguimiento (llegando hasta los 26 años en un caso; media: 95 meses; desviación típica: 76.291; mínimo: 3 meses; máximo: 312 meses) con una muestra de tamaño similar (N=52) que permite obtener resultados con un nivel de confianza o seguridad (1- $\alpha$ ) del 95%, una precisión (d) del 7% y una proporción esperada de pérdidas (R) del 5%.

Excepcionalmente, hemos encontrado un estudio que analiza una población de 356 pacientes seguidos durante 30 años y que comparaba tasas de recurrencia entre pacientes tratados con aciclovir frente a otros tratados con idoxuridina, indicando significativamente menores tasas de recurrencia en el grupo de aciclovir<sup>162</sup>.

La aparición de queratitis herpética en la población infantil es más frecuente que en adultos, siendo la tasa de recurrencia del 80 % en esta población. El uso de aciclovir en periodos de seguimiento de hasta 6 años no solamente es eficaz sino seguro, y su uso previene aparición de complicaciones visuales en esta población en su posterior etapa adulta<sup>163</sup>. En nuestro estudio no existen suficientes pacientes menores de edad para llegar a conclusiones en este rango de edad.

La elección del antiviral para el tratamiento de la queratitis herpética recidivante es otro punto de atención. La información obtenida de cultivos in vitro no se correlaciona necesariamente con la eficacia clínica o la toxicidad de los agentes antivirales<sup>164</sup>, y la relación definitiva entre la susceptibilidad viral in vitro y la respuesta clínica no siempre es aplicable<sup>165, 166</sup>.

El aciclovir inhibe la replicación de los virus herpes hominis en cultivos celulares. El más susceptible es el VHS I. El aciclovir in vitro es menos potente que el 2'-fluor-5-iodoarabinosil citosina (FIAC) y ganciclovir, pero más potente que idoxuridina y trifluridina, y considerablemente más potente que vidarabina<sup>167</sup>

En función de su farmacocinética, el aciclovir oral se absorbe lenta, variable e incompletamente, con picos de concentración en plasma a las 1.5 – 2.5 horas postdosis. La biodisponibilidad es del 15 al 30 %<sup>168</sup>. En humor acuoso se llega al 30-50 % de la concentración plasmática<sup>169, 170</sup>. Se excreta en orina hasta el 80 % en sujetos con función renal normal<sup>171</sup>.

Por estas razones y siguiendo la práctica clínica habitual en nuestro medio, en nuestro estudio el tratamiento se centra en aciclovir oral y valaciclovir oral, que en última instancia hemos observado su idoneidad, tanto por su eficacia como por su seguridad y su eficiencia.

La latencia es la característica menos estudiada y clínicamente más frustrante de la infección por herpes virus. La evaluación de la latencia en sistemas in

vitro igualmente que en modelos animales, evidencia de que el aciclovir interrumpe la infección por VHS, pero no es capaz de erradicar el foco latente. Sin embargo, durante la incubación con aciclovir, la reactivación viral se previene totalmente y por lo menos una parte del reservorio gangliónico es eliminado<sup>172, 173</sup>. La profilaxis con aciclovir suprime completamente las recurrencias en varios modelos animales con infección latente por VHS durante el periodo de tratamiento; aunque no erradica el virus latente del ganglio neuronal<sup>174</sup> (Demengone 87). Esto puede explicar la disminución significativa de recurrencias en nuestra población estudiada a pesar de la retirada del tratamiento en algunos casos.

El aciclovir administrado a dosis de 400-800 mg/d durante un año es muy eficaz, eliminando las recurrencias de herpes genital en ensayos terapéuticos con pacientes inmunocompetentes<sup>175</sup> (Bloom 86, Thin 85, Kinghorn 85). Otros autores refieren lo mismo<sup>176</sup> Mertz 88a: dos años, Thomas 85: 12 semanas 800 mg/d. Se evitan las recidivas en 60-90 % de los casos. Aparecen recurrencias cuando se interrumpe el tratamiento. Es un medicamento muy bien tolerado. No aparecen resistencias clínicamente significativas. En nuestro estudio, sin embargo, la disminución del número de recidivas producidas en otra localización no ocular o no orofacial no fue significativa ( $p=.125$ ).

## SEGURIDAD

Los datos de tolerancia de los pacientes incluidos en nuestro estudio que han recibido al menos 800 mg de aciclovir oral durante un periodo de tiempo de al menos un mes para el tratamiento de las recurrencias por VHS indican que el aciclovir es bien tolerado, con un perfil de efectos secundarios similar al grupo control, aquellos que no tomaron aciclovir, que tomaron menos de 800 mg /día, o con una duración menor de un mes.

En esta serie se incluyen 38 pacientes en tratamiento, con un periodo de tratamiento de 16,885 meses de media (desviación típica: 23,538; mínimo: 0; máximo: 108 meses), en los que aparecen un porcentaje de incidencia de efectos secundarios del 18.42%. En nuestra serie, la incidencia de efectos adversos más habituales comunicados por estos pacientes ha sido de tipo digestivo en 5 casos (9.6 %), de tipo neurológico en 2 casos (3.8 %) y dermatológico en 2 casos (3.8 %). No se presentaron efectos secundarios renales o de otro tipo. Al igual que en otros estudios, que detallamos a continuación, la administración prolongada de altas dosis de aciclovir oral se asocia a efectos adversos reversibles y dependientes de la dosis. Ninguno de ellos fue lo suficientemente grave para interrumpir el tratamiento o tomar otras medidas.

Las alteraciones en las determinaciones de los parámetros de laboratorio, hemáticos, bioquímicos e inmunológicos no mostraron ninguna asociación consistente con la dosis o la duración del tratamiento con aciclovir. Podemos

advertir que los efectos presentados están probablemente poco relacionados con el uso de aciclovir oral. Además, no se observan diferencias clínicamente significativas en la incidencia de alteraciones analíticas entre los grupos que recibieron aciclovir y los que no.

Desde que se inicia la comercialización del aciclovir en sus diferentes presentaciones, alrededor de inicios de 1985, Tilson et al<sup>177</sup> estiman que de los 10 a 15 millones de pacientes tratados con zovirax® oral en los Estados Unidos de América (17 a 18 millones de prescripciones de cápsulas, suspensión y comprimidos) sólo se reciben 923 notificaciones de efectos adversos hasta el 31 de diciembre de 1991; esto incluye 1.738 efectos adversos individuales, con un 14 % de efectos graves y menos de un 3% de efectos fatales. Fuera de los Estados Unidos, sobre 10 millones de envases de zovirax® oral comercializados, se remiten 421 casos de efectos adversos, con 785 síntomas diferentes, de los cuales 67 son graves y 9 fatales.

Está establecida la relativa seguridad de las distintas formulaciones de aciclovir. Sin embargo, se observan dos importantes efectos secundarios, neuropsiquiátricos y renales, sobre todo relacionados con el uso intravenoso de aciclovir y con altas concentraciones plasmáticas.

Bean y Acpli (1985)<sup>178</sup> describen en un estudio randomizado y controlado con placebo, el uso de altas dosis (500 mg/m<sup>2</sup>) de aciclovir intravenoso en pacientes con herpes zoster en el que aparecen elevadas concentraciones de

creatinina en suero y reacciones sintomáticas (náusea, mareos y vómito) en relación con picos plasmáticos de aciclovir de >25 mg/l.

El fabricante<sup>179</sup> aconseja una dosis de aciclovir oral en pacientes con función renal normal en el uso profiláctico de infecciones por VHS de 200 mg 4 veces al día en adultos inmunocomprometidos y niños mayores de 2 años, y de 100 mg 4 veces al día en niños menores de 2 años, siendo la duración del tratamiento determinada por el periodo de riesgo. Refiere reacciones neurológicas reversibles en relación con el uso intravenoso, sobre todo temblor, confusión y cambios EEG. Además, refiere síntomas psiquiátricos como confusión, alucinaciones e ilusiones<sup>180</sup>. Estos efectos aparecen con mayor frecuencia en pacientes inmunocomprometidos<sup>181, 182, 183, 184, 185, 186, 187</sup>, y en pacientes con insuficiencia renal que reciben mayores dosis de las recomendadas<sup>188, 189, 190</sup>. La dosis mínima eficaz como profilaxis parece estar en los 800 mg /día<sup>191</sup>. Respecto al uso oral de aciclovir, la mayoría de los efectos adversos se asocian a uso durante periodos cortos de tiempo, con náusea y vómito<sup>192, 193</sup>. El uso prolongado de dosis bajas como profilaxis ha sido estudiado por Mertz 1988<sup>194</sup>: 950 pacientes con historia de herpes genital recurrente en un ensayo clínico de 12 meses de seguimiento, multicéntrico y controlado con placebo, en el que se utilizan dosis de 400 mg de aciclovir dos veces al día; se describen efectos secundarios en menos del 5% de estos pacientes y consisten en vómitos, náusea, diarrea, dolor abdominal, rash y cefalea. Otros efectos secundarios son más raros: erupción liquenoide<sup>195</sup>, erupción maculopapular<sup>196</sup>, trombopenia y aumento de urea en sangre<sup>197</sup> y

neurotoxicidad reversible<sup>198</sup>. En estudios anteriores no se observan efectos adversos importantes: Nilsen 1982<sup>199</sup>, en un ensayo con 548 pacientes inmunocompetentes con infección por herpes genital, a los que se administró 200 mg de aciclovir oral cinco veces al día durante cinco días, describe dos casos de diarrea, otro de disconfort gastrointestinal, y otros de erupción y cansancio, con incidencia, naturaleza y severidad similar al grupo con placebo. Es interesante destacar que los pacientes que sufrieron efectos secundarios renales – insuficiencia renal- por uso intravenoso de altas dosis no recayeron en estos efectos adversos con el uso de aciclovir oral<sup>200</sup>.

## **EFICIENCIA. ESTUDIO COSTE – BENEFICIO**

Hoy día es indudable que la influencia de la economía sobre todos los aspectos de nuestra sociedad es cada vez mayor. La toma de decisiones en el campo de la sanidad cada vez está más mediatizada por criterios economicistas. En parte, esto es deseable para mantener unos servicios sostenibles a largo plazo. Sin embargo, son escasos los estudios publicados en materia fármaco económica, aunque sí es notable su auge en los últimos años y su repercusión en la práctica clínica habitual.

El análisis coste-efectividad quizá sea la forma de evaluación económica más utilizada en el sector sanitario. Uno de los principales problemas planteados en este tipo de análisis es la existencia de costes y beneficios intangibles que son variables de difícil cuantificación<sup>201</sup>. En los análisis coste-eficacia utilizados en ensayos clínicos o pruebas de laboratorio encontramos la dificultad en considerar condiciones ideales de actuación médica, a veces de difícil traslado a la realidad.

Frente a estas técnicas, es el análisis coste-beneficio, la que usamos en este estudio, la forma de evaluación económica que sugiere mejoras en las técnicas de toma de decisiones y propone asignaciones óptimas de recursos.

Una de las limitaciones en este estudio es que durante la realización del trabajo de campo y la recogida de datos no se incluyeron inicialmente en el protocolo

variables específicas sobre bajas laborales, calidad de vida ni repercusiones económicas del tratamiento o la ausencia de este. Por tanto, y siendo este apartado un objetivo secundario, los cálculos se han realizado sobre estimaciones genéricas y cálculos globales. Aun así, los resultados muestran una diferencia significativa entre el costo que supone mantener el tratamiento antiviral durante un año frente al coste que supone abordar las complicaciones de cada brote sin tratamiento preventivo.

<b>Aciclovir 800 mg/ día</b>	552,40 €/ año
<b>Valaciclovir 500 mg/ día</b>	421,40 €/ año
<b>VHS brote (global)</b>	2.366 €/ año

La relación B/C se considera viable si es mayor que la unidad. En este caso B= 2.366 €, C= 552,40 €, lo que  $2.366/552.40= 4.28$ . Esto significa que por cada euro invertido en profilaxis tenemos un beneficio de 3.28 € sobre otros costes que habría que afrontar (secuelas, bajas laborales...). En el caso de valaciclovir, el beneficio es aún mayor:  $2.366/421.40= 5.61$ .

Por tanto, podemos concluir que el tratamiento profiláctico con aciclovir a dosis de 800 mg/d no solamente es eficaz y seguro sino también representa una relación coste beneficio positiva.

## CONCLUSIONES

1. El uso de aciclovir oral redujo significativamente la frecuencia de recidivas oculares por virus herpes simple, durante su período de utilización.
2. No parece que su efecto se prolongue tras la suspensión del tratamiento.
3. No hemos encontrado efectos secundarios significativos en los pacientes tratados.
4. Pensamos que es un tratamiento adecuado y con pocos riesgos en pacientes con queratitis recidivante por virus del herpes simple.
5. Aunque inicialmente parece que el tratamiento a largo plazo es coste - beneficio positivo, son necesarios más estudios fármaco - económicos en esta línea.

## BIBLIOGRAFIA

1. Nahmias et al. Sero-epidemiological and sociological patterns of herpes simplex virus infections in the world. *Scand J Infect Dis* 69 (supp):19, 1990
2. Liesegang TJ. Herpes simplex virus epidemiology and ocular importance. *Cornea* 2001; 20:1.
3. Kaufman HE, Brown DC, Ellison ED. Herpesvirus in the lacrimal gland, conjunctiva and corneal of man - a chronic infection. *Am J Ophthalmol* 65:32, 1968
4. Kaufman HE. In vivo studies with antiviral agents. *Ann N Y Acad Sci.* 130:168, 1965
5. Lindgren KM, Douglas GR Jr, Couch RB. Significance of Herpesvirus hominis in respiratory secretions of man. *N Engl J Med* 278:517, 1968
6. Rawls WE, Campione-Picardo J: Epidemiology of herpes simplex virus type 1 and type 2 infections. In Nahmias AJ, Dowdle WR, Schinazi RF, eds: *The Human Herpesviruses. An Interdisciplinary Perspective.* New York: Elsevier, 1981:139
7. Arffa RC: Viral diseases. In Grayson's *Diseases of the Cornea*, 3rd ed. St. Louis: CV Mosby, 1991: 238–294

8. Liedtke W, Opalka B, Zimmermann CW, Lignitz E. Age distribution of latent herpes simplex virus 1 and varicella-zoster virus genome in human nervous tissue. *J Neurol Sci* 1993; 116:6
9. Holland EJ, Mahanti RL, Belongia EA, et al. Ocular involvement in an outbreak of herpes gladiatorum. *Am J Ophthalmol* 1992; 114:680
10. Souza PM, Holland EJ, Huang AJ. Bilateral herpetic keratoconjunctivitis. *Ophthalmology* 2003; 110:493.
11. Liesegang TJ. Epidemiology of ocular herpes simplex. Natural history in Rochester, Minn, 1950 through 1982. *Arch Ophthalmol* 1989; 107:1160
12. Young RC, Hodge DO, Liesegang TJ, Baratz KH. Incidence, recurrence, and outcomes of herpes simplex virus eye disease in Olmsted County, Minnesota, 1976-2007: the effect of oral antiviral prophylaxis. *Arch Ophthalmol* 2010; 128:1178
13. Labetoulle M, Auquier P, Conrad H, et al. Incidence of herpes simplex virus keratitis in France. *Ophthalmology* 2005; 112:888
14. Liesegang TJ, Melton LJ, Daly PJ, Ilstrup DM. Epidemiology of ocular herpes simplex. Incidence in Rochester, Minn, 1950 through 1982. *Arch Ophthalmol* 1989; 107:1155
15. Shuster JJ, Kaufman HE, Nesburn AB. Statistical analysis of the rate of recurrence of herpesvirus ocular epithelial disease. *Am J Ophthalmol* 1981; 91:328

16. Liesegang TJ: Biology and molecular aspects of herpes simplex and varicellazoster virus infections. *Ophthalmology* 99:781, 1992
17. Shieh MT, Spear PG: Herpesvirus-induced fusion that is independent on cell surfaced heparin sulphate or soluble heparin. *J Virol* 68:1224, 1994
18. Darlington RW, Moss LH: III: Herpesvirus envelopment. *J Virol* 2:48, 1968
19. Rosenwasser GO, Greene WH: Simultaneous herpes simplex types 1 and 2 keratitis in acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Ophthalmol* 113:102, 1992
20. Goodpasture EW: Herpetic infection with special reference to involvement of the nervous system. *Medicine* 8:223, 1929
21. Roizman B: In Pollard M (ed): *Perspectives in Virology*. New York: Harper & Row, 1965
22. Fenner F: *The Biology of Animal Viruses*. New York: Academic Press, 1968
23. Cook ML, Stevens JG: Pathogenesis of herpetic neuritis and gangliomites in mice: evidence of intra-axonal transport of infection. *Infect Immunol* 7:272–288, 1973
24. Pepose JS, Lieb DA, Stuart M, Easty D: Ocular infections and immunity. In *Herpes Simplex Virus Diseases: Anterior Segment of the Eye*. St. Louis: Mosby, 1995:908–909
25. Liesegang TJ: Biology and molecular aspects of herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *Ophthalmology* 99:781, 1992

26. Cook SD: Herpes simplex virus in the eye. *Br J Ophthalmol* 76:365, 1992
27. Fraser NW, Spivack JG, Wroblewska Z, et al: A review of the molecular mechanism of HSV-1 latency. *Curr Eye Res* 9:1, 1990
28. Cook D, Hill JH: Herpes simplex virus: molecular biology and the possibility of corneal latency. *Surv Ophthalmol* 36:140, 1991
29. Cook SD, Batra SK, Brown SM: Recovery of herpes simplex virus from corneas of experimentally infected rabbits. *J Gen Virol* 68:2013, 1987
30. Tullo AB, Easty DL, Shimeld C, et al: Isolation of herpes simplex virus from corneal discs of patients with chronic stromal keratitis. *Trans Ophthalmol Soc UK* 104:159, 1985
31. Gerdes JC, Smith DS: Recurrence phenotypes and establishment of latency following rabbit keratitis produced by multiple herpes simplex virus strains. *J Gen Virol* 64:2441, 1983
32. Centifanto-Fitzgerald YM, Fenger T, Kaufman HE: Virus proteins in herpetic keratitis. *Exp Eye Res* 35:425, 1982
33. Smeraglia R, Varnell ED, Centifanto UM, et al: The role of herpes simplex virus secreted glycoproteins in herpetic keratitis. *Exp Eye Res* 35:443, 1982
34. Kaufman HE, Varnell ED, Centifanto YM, et al: Effect of the herpes simplex virus genome on the response of infection to corticosteroids. *Am J Ophthalmol* 100:114, 1985

35. Arffa RC: Viral diseases. In Grayson's Diseases of the Cornea, 3rd ed. St. Louis: CV Mosby, 1991:238–294
36. Pollara G, Speidel K, Samady L, et al. Herpes simplex virus infection of dendritic cells: balance among activation, inhibition, and immunity. *J Infect Dis* 2003; 187:165.
37. Knickelbein JE, Khanna KM, Yee MB, et al. Noncytotoxic lytic granule-mediated CD8+ T cell inhibition of HSV-1 reactivation from neuronal latency. *Science* 2008; 322:268
38. Inoue Y. Immunological aspects of herpetic stromal keratitis. *Semin Ophthalmol* 2008; 23:221.
39. Liesegang TJ. Classification of herpes simplex virus keratitis and anterior uveitis. *Cornea* 1999; 18:1 27.
40. Holland EJ, Schwartz GS. Classification of herpes simplex virus keratitis. *Cornea* 1999; 18:144.
41. Cook SD. Herpes simplex virus in the eye. *Br J Ophthalmol* 1992; 76:365.
42. Liesegang TJ. Epidemiology of ocular herpes simplex. Natural history in Rochester, Minn, 1950 through 1982. *Arch Ophthalmol* 1989; 107:1160.
43. Teng CC. Images in clinical medicine. Corneal dendritic ulcer from herpes simplex virus infection. *N Engl J Med* 2008; 359:e22.
44. Langston DP, Dunkel EC. A rapid clinical diagnostic test for herpes simplex infectious keratitis. *Am J Ophthalmol* 1989; 107:675.

45. Kaye S, Choudhary A. Herpes simplex keratitis. *Prog Retin Eye Res* 2006; 25:355
46. Wilhelmus KR, Coster DJ, Donovan HC, et al. Prognostic indicators of herpetic keratitis. Analysis of a five-year observation period after corneal ulceration. *Arch Ophthalmol* 1981; 99:1578.
47. Knickelbein JE, Hendricks RL, Charukamnoetkanok P. Management of herpes simplex virus stromal keratitis: an evidence-based review. *Surv Ophthalmol* 2009; 54:226.
48. Liesegang TJ. Herpes simplex virus epidemiology and ocular importance. *Cornea* 2001; 20:1.
49. Wishart MS, Darougar S, Viswalingam ND. Recurrent herpes simplex virus ocular infection: epidemiological and clinical features. *Br J Ophthalmol* 1987; 71:669.
50. Green LK, Pavan-Langston D. Herpes simplex ocular inflammatory disease. *Int Ophthalmol Clin* 2006; 46:27.
51. Streilein JW, Dana MR, Ksander BR. Immunity causing blindness: five different paths to herpes stromal keratitis. *Immunol Today* 1997; 18:443.
52. Suzuki T, Ohashi Y. Corneal endotheliitis. *Semin Ophthalmol* 2008; 23:235.
53. Dorsky DI, Crumpacker CS: Drugs five years later: Acyclovir. *Ann Intern Med* 107:859, 1987.

54. Wagstaff AJ, Faulds D, Goa KL: Aciclovir. A reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs* 47:153, 1994.
55. Griffiths PD, Emery VC: Cytomegalovirus. In Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG (eds): *Clinical Virology*, pp 433–461. Washington, DC, ASM Press, 2002.
56. Schaeffer HJ: Acyclovir chemistry and spectrum of activity. *Am J Med* 73:4, 1982.
57. Elion GB, Furman PA, Fyfe JA et al: Selectivity of action of an antiherpetic agent 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 74:5716, 1977.
58. Elion GB: Mechanism of action and selectivity of acyclovir. *Am J Med* 73:7, 1982.
59. Furman PA, St Clair MH, Fyfe JA et al: Inhibition of herpes simplex virus induced DNA polymerase activity and viral DNA replication by 9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine and its triphosphate. *J Virol* 32:72, 1979.
60. Colby BM, Shaw JE, Elion GB et al: Effect of acyclovir [9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanine] on Epstein-Barr virus DNA replication. *J Virol* 34:560, 1980.
61. Laskin OL: Acyclovir: Pharmacology and clinical experience. *Ann Intern Med* 144:1241, 1984.
62. Biron KK, Elion GB: In vitro susceptibility of varicellazoster virus to acyclovir. *Antimicrob Agents Chemother* 18:443, 1980.

63. Balfour HH Jr: Acyclovir. In Peterson PK, Verhoeft J (eds): Antimicrobial Agents Annual 3, p 345. Amsterdam, Elsevier Science, 1988.
64. DeMiranda P, Whitley RJ, Blum MR: Acyclovir kinetics after intravenous infusion. Clin Pharmacol Ther 26:718, 1979.
65. Whitley RJ, Blum MR, Barton N et al: Pharmacokinetics of acyclovir in humans following intravenous administration: A model for the development of parenteral antivirals. Am J Med 73:165, 1972.
66. Van Dyke RB, Connor JD, Wyborny C et al: Pharmacokinetics of orally administered acyclovir in patients with herpes proenitalis. Am J Med 73:172, 1982.
67. McKendrick MW, Case C, Burke C et al: Oral acyclovir in herpes zoster. J Antimicrob Chemother 14:661, 1984.
68. McKendrick MW, McGill JI, Bell HM et al: Oral acyclovir for herpes zoster. Lancet 2:925, 1984.
69. McKendrick MW, McGill JI, White JE et al: Oral acyclovir in acute herpes zoster. Br Med J 293:1529, 1986.
70. Collum LMT, Akhtar J, McGettrick P: Oral acyclovir in herpetic keratitis. Trans Ophthalmol Soc UK 104:629, 198.
71. Collum LMT, McGettrick P, Akhtar, et al: Oral acyclovir (Zovirax) in herpes simplex dendritic corneal ulceration. Br J Ophthalmol 70:435, 1986.

72. Hung SO, Patterson A, Rees PJ: Pharmacokinetics of oral acyclovir (Zovirax) in the eye. *Br J Ophthalmol* 68:192, 1984.
73. Schulman JA, Peyman GA, Fiscella RG et al: Parentally administered acyclovir for viral retinitis associated with AIDS. *Arch Ophthalmol* 102:1750, 1984.
74. Schulman J, Peyman GA, Liu J et al: The intraocular penetration of acyclovir after subconjunctival administration. *Ophthalmic Surg* 18:111, 1987.
75. Grant DM: Acyclovir (Zovirax) ophthalmic ointment: A review of clinical tolerance. *Curr Eye Res* 6:231, 1987.
76. McCulley JP, Binder PS, Kaufman HE, et al: A double-blind, multicenter clinical trial of acyclovir vs idoxuridine for treatment of epithelial herpes simplex keratitis. *Ophthalmology* 89:1195, 1982.
77. Carney MD, Peyman GA, Goldberg MF et al: Acute retinal necrosis. *Retina* 6:85, 1986.
78. Goldberg LH, Kaufman R, Kurtz TO et al: Continuous five-year treatment of patients with frequently recurring genital herpes simplex virus infection with acyclovir. *J Med Virol* 41:45, 1993.
79. Bean B, Aeppli D: Adverse effects of high-dose intravenous acyclovir in ambulatory patients with acute herpes zoster. *J Infect Dis* 151:362, 1985.
80. Keeney RE, Kirk LE, Bridgen D: Acyclovir tolerance in humans. *Am J Med* 73(1A):176, 1982.

81. Sylvester RK, Ogden WB, Draxler CA et al: Vesicular eruption: A local complication of concentrated acyclovir infusions. *JAMA* 255:385, 1986.
82. Balfour HH Jr: Acyclovir therapy for herpes zoster: Advantages and adverse effects. *JAMA* 255:387, 1986.
83. Bridgen D, Rosling AE, Woods NC: Renal function after acyclovir intravenous injection. *Am J Med* 73:182, 1982.
84. Eck P, Silver SM, Clark EC: Acute renal failure and coma after a high dose of oral acyclovir. *N Engl J Med* 325:1178, 1991.
85. Manka RL: Exogenous lactase in the treatment of oral acyclovir intolerance. *Am J Ophthalmol* 108:733, 1989.
86. Cohen SMZ, Minkove JA, Zebley JWIII et al: Severe but reversible neurotoxicity from acyclovir. *Ann Intern Med* 100:920, 1984.
87. Wade JC, Meyers JD: Neurologic symptoms associated with parenteral acyclovir treatment after bone marrow transplantation. *Ann Intern Med* 98:921, 1983.
88. Klug S, Lewandowski C, Blankenburg G et al: Effect of acyclovir on mammalian embryonic development in culture. *Arch Toxicol* 58:29, 1985.
89. Moore HL Jr, Szczech GM, Rodwell DE et al: Preclinical toxicology studies with acyclovir: Teratologic, reproductive and neonatal tests. *Fundam Appl Toxicol* 3:560, 1983.

90. Reiff-Eldridge R, Heffner CR, Ephross SA et al: Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries: A pharmaceutical company commitment. *Am J Obstet Gynecol* 182:159, 2000.
91. Greffe BS, Dooley SL, Deddish RB et al: Transplacental passage of acyclovir. *J Pediatr* 108:1020, 1986.
92. Brown ZA, Baker DA: Acyclovir therapy during pregnancy. *Obstet Gynecol* 73:526, 1989.
93. Bryson YJ, Dillon M, Lovett M et al: Treatment of first episodes of genital herpes simplex virus infection with oral acyclovir: A randomized double-blind controlled trial in normal subjects. *N Engl J Med* 308:916, 1983.
94. Corey L, Benedetti J, Critchlow C et al: Treatment of primary first-episode genital herpes simplex virus infections with acyclovir: Results of topical, intravenous, and oral therapy. *J Antimicrob Chemother* 12:79, 1983.
95. Nilsen AE, Aasen T, Halsos AM et al: Efficacy of oral acyclovir treatment for primary genital herpes. *Lancet* 1:697, 1982.
96. Mertz GJ, Jones CC, Mills J: Long-term acyclovir suppression of frequently recurring genital herpes simplex virus infection. *JAMA* 260:201, 1988.
97. Spruance SL, Stewart JCB, Rowe NH et al: Treatment of recurrent herpes simplex labialis with oral acyclovir. *J Infect Dis* 161:185, 1990.

98. Kaplowitz LG, Baker D, Gelb L et al: Prolonged continuous acyclovir treatment of normal adults with frequently recurring genital herpes simplex virus infection. *JAMA* 265:745, 1991.
99. Mertz GJ, Eron L, Kaufman R et al: Prolonged continuous versus intermittent oral acyclovir treatment in normal adults with frequently recurring genital herpes simplex virus infection. *Am J Med* 85:14, 1988.
100. Gold D, Corey L: Acyclovir prophylaxis for herpes simplex virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 31:361, 1987.
101. Wade JC, Newton B, McLaren C et al: Intravenous acyclovir to treat mucocutaneous herpes simplex infection after marrow transplantation. *Ann Intern Med* 96:265, 1982.
102. McGill J, Tormey P, Walter CB: Comparative trial of acyclovir and adenine arabinoside in the treatment of herpes simplex corneal ulcers. *Br J Ophthalmol* 65:610, 1981.
103. Laibson PR, Pavan-Langston D, Yeakley WR et al: Acyclovir and vidarabine for the treatment of herpes simplex keratitis. *Am J Med* 73:281, 1982.
104. Collum LMT, Logan P, McAuliffe-Curtin D et al: Randomised double-blind trial of acyclovir (Zovirax) and adenine arabinoside in herpes simplex amoeboid corneal ulceration. *Br J Ophthalmol* 69:847, 1985.
105. Gordon, YJ: The evolution of antiviral therapy for external ocular viral infections over twenty-five years. *Cornea* 19:673, 2000.

106. Schwartz GS, Holland EJ: Oral acyclovir for the management of herpes simplex virus keratitis in children. *Ophthalmology* 107:278, 2000.
107. Beyer CF, Arens MQ, Hill GA et al: Oral acyclovir reduces the incidence of recurrent herpes simplex keratitis in rabbits after penetrating keratoplasty. *Arch Ophthalmol* 107:1200, 1989.
108. Pavan-Langston D, Park NH, Lass JH: Herpetic ganglionic latency: Acyclovir and vidarabine therapy. *Arch Ophthalmol* 97:1508, 1979.
109. Barney NP, Foster CS: A prospective randomized trial of oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. *Cornea* 13:232, 1994.
110. Tambasco FP, Cohen EJ, Nguyen LH et al: Oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpes simplex. *Arch Ophthalmol* 117:445, 1999.
111. Simon AL, Pavan-Langston D: Long term oral acyclovir therapy: Effect on recurrent infectious herpes keratitis in patients with and without grafts. *Ophthalmology* 103:1399, 1996.
112. Barron BA, Gee L, Hauck WW et al: Herpetic Eye Disease Study. A controlled trial of oral acyclovir for herpes simplex stromal keratitis. *Ophthalmology* 101:1871, 1994.
113. The Herpetic Eye Disease Study Group: A controlled trial of oral acyclovir for the prevention of stromal keratitis or iritis in patients with herpes simplex virus epithelial keratitis. The epithelial keratitis trial. *Arch Ophthalmol* 115:703, 1997.

- 114.. The Herpetic Eye Disease Study Group: A controlled trial of oral acyclovir for iridocyclitis caused by herpes simplex virus. *Arch Ophthalmol* 114:1065, 1996.
115. The Herpetic Eye Disease Study Group: Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. *N Engl J Med* 339:300, 1998.
116. The Herpetic Eye Disease Study Group: Oral acyclovir for herpes simplex virus eye disease. Effect on prevention of epithelial keratitis and stromal keratitis. *Arch Ophthalmol* 118:1030, 2000.
117. Jacobson MA, Berger TG, Fikrig S et al: Acyclovir-resistant varicella zoster virus infection after chronic oral acyclovir therapy in patients with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 112:187, 1990.
118. Englund JA, Zimmerman ME, Swierkosz EM et al: Herpes simplex virus resistant to acyclovir: A study in a tertiary care center. *Ann Intern Med* 112:416, 1990.
119. Chatis PA, Miller CH, Schragar LE et al: Successful treatment with foscarnet of an acyclovir-resistant mucocutaneous infection with herpes simplex virus in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 320:297, 1989.
120. Marks GL, Nolan, PE, Erlich KS et al: Mucocutaneous dissemination of acyclovir-resistant herpes simplex virus in a patient with AIDS. *Rev Infect Dis* 11:474, 1989

121. Field, HJ, Darby G: Pathogenicity in mice of strains of herpes simplex virus which are resistant to acyclovir in vitro and in vivo. *Antimicrob Agents Chemother* 17:209, 1980
122. Spruance SL: prophylactic chemotherapy with acyclovir for the recurrent herpes Simplex Labialis. *J Med Virol* 1993 252, 1:27.
123. Mertz GJ, Jones CC, Mills J et al: Suppression of acyclovir in the long term that is frequently repeated genital herpes simplex virus infection. A multicenter double blind trial. *JAMA* 260:201, 1988
124. Well hung, Patterson A, Clark DI et al: Oral acyclovir in the treatment of herpetic corneal ulceration dendritic. *BR j pupillary* 68:398, 1984
125. Barney NP, Foster CS: a prospective randomized study of oral aciclovir after penetrating keratoplasty for herpes simplex keratitis. *Cornea* 13:232, 1994
126. Liesegang TJ: Epidemiology of ocular herpes simplex. Natural history at Rochester, Minnesota, 1950-1982. *ARC pupillary* 107:1160, 1989
127. Simon to, Pavan-Langston D: oral acyclovir long-term therapy. Effect on recurrent infectious herpes simplex keratitis in patients with and without grafts. *Ophthalmology* 103:1399, 1996
128. The Herpetic Eye Disease Study Group: A controlled trial of oral acyclovir for prevention of stromal keratitis and iritis in patients with herpes simplex virus epithelial keratitis. *Epithelial keratitis essay. Pupillary arc* 115:703, 1997

129. Perry CM, Faulds D: Valaciclovir. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in herpes virus infections. *Drugs* 52:755, 1996.
130. Ormrod D, Goa K: Valaciclovir. A review of its use in the management of herpes zoster. *Drugs* 59:1317, 2000.
131. Weller S, Blum MR, Doucette M et al: Pharmacokinetics of the acyclovir pro-drug, valacyclovir after escalating single- and multiple-dose administration to normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 54:595, 1993.
132. Ormrod D, Scott LJ, Perry CM: Valaciclovir. A review of its long term utility in the management of genital herpes simplex virus and cytomegalovirus infections. *Drugs* 59:839, 2000.
133. Soul-Lawton J, Seaber E, On N et al: Absolute bioavailability and metabolic disposition of valaciclovir, the  $\beta$ -L-valyl ester of acyclovir following oral administration to humans. *Antimicrob Agents Chemother* 39:2759, 1995.
134. Decroix J, Partsch H, Gonzalez R et al: Factors influencing pain outcome in herpes zoster: An observational study with valaciclovir. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 14:23, 2000.
135. Feinberg JE, Hurwitz S, Cooper D et al: A randomized, double-blind trial of valaciclovir prophylaxis for cytomegalovirus disease in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 177:48, 1998.
136. Izzedine H, Mercada IL, Aymard G et al: Neurotoxicity of valacyclovir in peritoneal dialysis: A pharmacokinetic study. *Am J Nephrol* 21:162, 2001.

137. Dekker, CL, Prober CG: Pediatric uses of valacyclovir, penciclovir and famciclovir. *Pediatr Infect Dis J* 20:1079, 2001.
138. Fife KH, Barbarash RA, Rudolph T et al: 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 Study Group. *Sex Transm Dis* 24:481, 1997.
139. Tyring SK, Douglas JM Jr, Corey L et al: A randomized placebo-controlled comparison of oral valacyclovir and acyclovir in immunocompetent patients with recurrent genital herpes infections. The Valaciclovir International Study Group. *Arch Dermatol* 134:185, 1998.
140. Reitano M, Tyring S, Lang W et al: Valaciclovir for the suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection: A large scale dose range-finding study. *J Infect Dis* 1278:603, 1998.
141. Leblanc RA, Pesnicak L, Godleski M et al: The comparative effects of famciclovir and valacyclovir on herpes simplex virus type 1 infection, latency, and reactivation in mice. *J Infect Dis* 180:594, 1999.
142. Harding SP, Rigal D, Easty DL et al: Superior intraocular penetration of aciclovir from valaciclovir in comparison with oral aciclovir. *J Antimicrob Chemother* 44:44, 1999.
143. Asbell PA: Valacyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease after excimer laser photokeratectomy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 98:285, 2000.

144. Dhalimal DK, Romanowski EG, Yates KA et al: Valacyclovir inhibition of ocular herpes simplex type 1 after experimental reactivation by laser in situ keratomileusis. J Cataract Refract Surg 27:1288, 2001.
145. Johannesson M, Jönsson B, Karlsson G. Outcome measurement in economic evaluation. Health Economics 1996;5: 279-296.
146. Meltzer MI. Introduction to health economics for physicians. Lancet 2001; 358 (9286): 993-8
147. Zarate V. Evaluaciones económicas en salud: Conceptos básicos y clasificación. Rev Med Chile 2010; 138 (Supl 2): 93-97
148. Lairson DR1, Begley CE, Reynolds TF, Wilhelmus KR. Prevention of herpes simplex virus eye disease: a cost-effectiveness analysis. Arch Ophthalmol. 2003 Jan;121(1):108-12.
149. Mossink, Jos C. M. Comprender y aplicar el análisis económico en la empresa; editado por Deborah Imel Nelson (Serie protección de la salud de los trabajadores; no. 2). 2004. ISBN 92 4 359100 2
150. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Análisis coste beneficio en la acción preventiva: estrategias de medición. Colección de Notas Técnicas de Prevención (NTP), 2014. NTP 982, 983, 984
151. Encuesta Anual de Estructura Salarial 2014. INE. Consultado el 3 de diciembre de 2014.
152. <http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/ordenpreciospublicos>

153. [www.defensa.gob.es/isfas/Galerias/.../Isfas/TARIFAS.pdf](http://www.defensa.gob.es/isfas/Galerias/.../Isfas/TARIFAS.pdf)
154. [www.xunta.es/dog/Publicados/.../AnuncioC3K1-091112-0002\\_es.html](http://www.xunta.es/dog/Publicados/.../AnuncioC3K1-091112-0002_es.html)
155. [www.cofpo.org/index.php/medices.html?file.../PreciosMedicamentos](http://www.cofpo.org/index.php/medices.html?file.../PreciosMedicamentos)
156. Aileen Sy, Stephen D. McLeod, Elisabeth J. Cohen, Todd P. Margolis, Mark J. Mannis, Thomas M. Lietman, Nisha R. Acharya. Practice patterns and opinions in the management of recurrent or chronic herpes zoster ophthalmicus. *Cornea*. 2012; 31(7): 786–790.
157. Scott M. Guess, Amir L. Butt, Stephen B. Neely, Robert C. Wild, Ann F. Chou, James Chodosh. Dissemination of knowledge from randomized clinical trials for herpes simplex virus keratitis. *Arch Ophthalmol*. 2010; 128(12):1624.
158. Pinar Nalcacioglu-Yüksekkaya, Pinar C. Ozdal, Mehmet Yasin Teke, Caner Kara, Faruk Ozturk. Presumed herpetic anterior uveitis: a study with retrospective analysis of 79 cases. *Eur J Ophthalmol* 2014; 24(1): 14 – 20
159. Aateke F. G. Jansen, Wilhelmina J. Rijneveld, Lies Remeijer, Henny J. M. Volker-Dieben, Catharina A. Eggink, Annette J. M. Geerards, Paul G. H. Mulder, Jeroen van Rooij. Five-year follow-up on the effect of oral acyclovir after penetrating keratoplasty for herpetic keratitis. *Cornea*. 2009; 28(8): 843-845.
160. Renata A. Rezende, Tiago Bisol, Kristin Hammersmith, Christopher j. Rapuano, Ana Luisa h. Lima. Efficacy of oral antiviral prophylaxis in preventing ocular herpes simplex virus recurrences in patients with and without self-reported atopy. *Am J Ophthalmol* 2006;142:563–567.

161. Uchoa, Renata A. Rezende, Maria A. Carrasco. Long-term acyclovir use to prevent recurrent ocular herpes simplex virus infection. *Arch Ophthalmol.* 2003; 121:1702-1704.
162. Uchio E1, Hatano H, Mitsui K, Sugita M, Okada K, Goto K, Kagiya M, Enomoto Y, Ohno S. A retrospective study of herpes simplex keratitis over the last 30 years. *Jpn J Ophthalmol.* 1994;38(2):196-201.
163. Karen Revere, Stefanie L. Davidsonb. Update on management of herpes keratitis in children. *Curr Opin Ophthalmol* 2013; 24: 343–347.
164. Richards DM, Carmine AA, Brogden RN, et al. Acyclovir. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1983;26:378-438.
165. Collins P, Ellis MN. Sensitivity monitoring of clinical isolates of herpes simplex virus to acyclovir. *J Med Virol.* 1993;Suppl 1:58-66.
166. McLaren C, Sibrack CD, Barry DW. Spectrum of sensitivity of acyclovir of herpes simplex virus clinical isolates. *Am J Med.* 1982 Jul 20;73(1A):376-9.
167. Collins P, Ellis MN. Sensitivity monitoring of clinical isolates of herpes simplex virus to acyclovir. *J Med Virol.* 1993;Suppl 1:58-66.
168. de Miranda P, Blum MR. Pharmacokinetics of acyclovir after intravenous and oral administration. *J Antimicrob Chemother.* 1983 Sep;12 Suppl B:29-37.
169. Hung SO, Patterson A, Clark DI, Rees PJ. Oral acyclovir in the management of dendritic herpetic corneal ulceration. *Br J Ophthalmol* 1984; 68:398-400.

171. Hung SO, Patterson A, Rees PJ. Pharmacokinetics of oral acyclovir (Zovirax) in the eye. *Br J Ophthalmol* 1984;68: 192-5.
172. Klein RJ. Problems of herpes simplex virus latency. *Antiviral Res.* 1985;Suppl 1:111-20.
173. Millin JA, Opremcak EM, Wells PA, Foster CS. Ganglionic permissivity to HSV-1 replication and acyclovir-induced latency: an in vitro model. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1988 Feb;29(2):232-8.
174. Demangone M, Hill JM, Kwon BS. Effects of acyclovir therapy during simultaneous reactivation of latent HSV-1 in rabbits. *Antiviral Res.* 1987 May; 7(4):237-43.
175. Thin RN, Jeffries DJ, Taylor PK, et al. Recurrent herpes suppressed by oral acyclovir: a multicenter double-blind trial. *J Antimicrob Chemother.* 1985; 16:219-226.
176. Mertz GJ, Jones CC, Mills J, et al. Long-term acyclovir suppression of frequently recurring genital herpes simplex virus infection. A multicenter double-blind trial. *JAMA* 1988; 260:201-6.
177. Tilson HH, Engle CR, Andrews EB. Safety of acyclovir: a summary of the first 10 years experience. *Journal of Medical Virology supplement* 1: 67-73. 1993.
178. Bean B, Acpli D. Adverse effects of high-dose intravenous acyclovir in ambulatory patients with acute herpes zoster. *Journal of Infectious Diseases* 151: 362-365. 1985.

179. En Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA  
<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
180. O'Brien J, Campoli D. Acyclovir. An updated review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 37: 233-309. 1989.
181. Auwerk J, Knockaert D, Hofkens P. Acyclovir and neurologic manifestations. Correspondence. *Annals of Internal Medicine* 99: 882-883. 1983.
182. Meyers JD, Wade JC et al. Multicenter collaborative trial of intravenous acyclovir for treatment of mucocutaneous herpes simplex virus infection in the immunocompromised. *American Journal of Medicine* 73: 229-235. 1982.
183. Saral R, Burns WH et al. Acyclovir profilaxis against herpes simplex virus infections: a randomized, double-blind controlled trial in bone-marrow-transplant recipients. *New England Journal of Medicine* 305: 63-67. 1981.
184. Sirota P, Stoler M, Meshulam B. Major depression with psychotic features associated with acyclovir therapy. *Drug intelligence and Clinical Pharmacy* 22: 306-308. 1988.
185. Straus SE, Smith HA, et al. Acyclovir for chronic mucocutaneous herpes simplex virus infection in immunosuppressed patients. *Annals of Internal Medicine* 96: 270-277. 1982.
186. Vartian CV, Shlaes DM. Intravenous acyclovir and neurologic effects. *Annals of Internal Medicine* 99: 568. 1983.

187. Wade JC, Meyers JD. Neurological symptoms associated with parenteral acyclovir treatment after marrow transplantation. *Annals of Internal Medicine* 98: 921-925. 1983.
188. Bataille P, Devos P et al. Psychiatric side-effects with acyclovir. *Lancet* 2: 724. 1985.
189. Rubin J. Overdose with acyclovir in CAPD patient. *Peritoneal Dialysis Bulletin* 7: 42-43. 1987
190. Tomson CR, Goodship THJ, Rodger RSC. Psychiatric side-effects of acyclovir in patients with chronic renal failure. *Lancet* 2: 385-386. 1985.
191. Legmann A, Pavan-Langston D. Long-term oral acyclovir therapy: effect on recurrent infectious herpes simplex keratitis in patients with and without grafts. *Ophthalmology* 103: 1399-1405. 1996.
192. Ardnt KA. Adverse reactions to acyclovir: topical, oral and intravenous. *Journal of the American Academy of Dermatology* 18 (part 2): 188-190. 1988.
193. Richards DM, Carmine AA et al. Acyclovir. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 26: 378-438. 1983.
194. Mertz GJ, Jones CC et al. Long term acyclovir suppression of frequently recurring genital herpes simplex virus infection. A multicentre double-blind trial. *Journal of the American Medical Association* 260: 201-206. 1988.
195. Robinson GE, Weber J, et al. Cutaneous adverse reactions to acyclovir: case reports. *Genitourinary Medicine* 61: 62-63. 1985.

196. Grattan CHE, Boyle J. Reaction to oral acyclovir. *British Medical Journal* 289: 1424. 1984.
197. Salo OP, Lassus A, Hovi T. Double-blind placebo-controlled trial to acyclovir in recurrent genital herpes. *European Journal of Sexually Transmitted Diseases* 1: 95-98. 1983.
198. Krigel RL. Reversible neurotoxicity to oral acyclovir in a patient with chronic lymphocytic leukemia. *Journal of Infectious Diseases* 154: 189. 1986.
199. Nilsen AE, Assen T et al. Efficacy of oral acyclovir in the treatment of initial and recurrent genital herpes. *Lancet* 2: 571-573. 1982.
200. Sawyer MH, Webb DE et al. Acyclovir-induced renal failure. *American Journal of Medicine* 84: 1067-1071. 1988.
201. Lairson DR1, Begley CE, Reynolds TF, Wilhelmus KR. Prevention of herpes simplex virus eye disease: a cost-effectiveness analysis. *Arch Ophthalmol*. 2003 Jan;121(1):108-12.

