



UNIVERSIDAD
Finis Terrae

UNIVERSIDAD FINIS TERRAE
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
ESCUELA DE ODONTOLOGÍA

**EVALUACIÓN DEL POTENCIAL ANTIVIRAL DE ANESTÉSICOS
LOCALES COMO LIDOCAÍNA Y PRILOCAÍNA CONTRA EL VIRUS
HERPES SIMPLEX TIPO 1.**

REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

FRANCISCA BELÉN VERA ARAYA
CATALINA JESÚS VERGARA BERNADOT

Tesis presentada a la Facultad de odontología de la Universidad Finis Terrae, para
optar al título profesional de cirujano dentista

Profesor Guía: Estefanía Andrea Castillo Vargas

Santiago, Chile

2022

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Agradecemos enormemente a nuestras familias, amigos y mascotas por el apoyo y soporte emocional que nos han brindado durante todo este proceso de confección de tesis. Y a nuestros docentes por guiarnos y ser parte de todo nuestro recorrido y formación profesional como odontólogas, con mención especial a nuestra profesora guía, doctora Estefanía Andrea Castillo Vargas.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
MARCO TEÓRICO	3
TRATAMIENTO	6
EFFECTOS DE LA TERAPIA PREVENTIVA A CORTO PLAZO	7
EFFECTOS SECUNDARIOS	8
ANESTÉSICOS LOCALES	9
METODOLOGÍA	12
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	17
CONCLUSIÓN	22
BIBLIOGRAFÍA	23

RESUMEN

El herpes labial corresponde a una infección orofacial causada por el virus herpes simplex tipo 1. Es una patología contagiosa que puede provocar molestias y/o dolor significativos, y se caracteriza por erupciones vesiculares recurrentes en el tejido peribucal y en los labios principalmente. El tratamiento convencional se basa en el uso de antivirales tópicos o sistémicos, tales como el aciclovir y sus derivados. Sin embargo, surge la problemática de que presenta una eficacia limitada, y hay evidencia de mecanismos de resistencia a estos fármacos que generan episodios de recaídas comunes, lo que es especialmente complejo en pacientes inmunodeprimidos. Además, el tratamiento con crema de aciclovir no provoca una disminución significativa en la duración o severidad del dolor al aplicarla tras la aparición de los primeros síntomas prodrómicos. Los anestésicos locales de uso común en odontología, tales como la lidocaína y prilocaína, han demostrado presentar una actividad antimicrobiana, antiviral y antiinflamatoria, por lo que, ha sido considerada como una alternativa de tratamiento tópico que presenta ventajas en su uso complementario al tratamiento convencional, al reducir la duración de los signos y síntomas, ofrecer mayor protección de la lesión, y disminuir la duración de tratamiento.

Palabras claves: Anestésicos locales, herpes simplex tipo 1, lidocaína y prilocaína.

ABSTRACT

Herpes labialis correspond to an orofacial infection caused by the herpes simplex virus type 1. It is a contagious pathology that can cause significant discomfort and/or pain, and is characterized by recurrent vesicular eruptions on the perioral tissue and mainly on the lips. Conventional treatment is based on the use of topical or systemic antivirals, such as acyclovir and its derivatives. However, the problem arises that it has limited efficacy, and there is evidence of resistance mechanisms to these drugs that generate common relapse episodes, which is especially complex in immunocompromised patients. In addition, treatment with acyclovir cream does not cause a decrease in the duration or severity of pain, when applied after the appearance of the first prodromal symptoms. Local anesthetics used in dentistry, such as lidocaine and prilocaine, have been shown to have antimicrobial, antiviral and anti-inflammatory activity, which is why it has been considered as an alternative topical treatment that presents advantages in its complementary use to conventional treatment by reducing the duration of signs and symptoms, offering greater protection from the injury, and decreasing the duration of treatment.

INTRODUCCIÓN

El herpes labial corresponde a un problema de salud pública, que afecta alrededor del 40% de la población mundial.¹

Es una infección orofacial provocada por el virus herpes simplex tipo 1 (HSV-1), el cual es un virus de ADN comúnmente llamado herpes simplex labialis (HSL).² Los virus herpes simplex tipo 1 (HSV-1) y 2 (HSV-2) son parte de la familia Herpesviridae, en la cual los diferentes herpesvirus comparten entre sí una estructura similar. Junto con el virus herpes zóster y de la varicela, se agrupan dentro de la subfamilia de α -herpesvirinae, debido a su neurotropismo.³ En este trabajo de tesis, nuestra investigación se centró en la patología provocada por HSV-1.

El virus ingresa a través del tejido mucoso de la región orofacial, provocando la infección primaria en la cual el virus infecta tejidos epiteliales, y tras un efecto citolítico, los viriones recién formados se liberan en el medio extracelular, y la apoptosis celular desencadena una respuesta inflamatoria local en el huésped.² Estos viriones pueden infectar neuronas motoras y/o sensitivas, desplazándose a través del axón hasta el soma neuronal donde el genoma viral se mantiene a permanencia a lo largo de toda la vida del individuo.

La infección por HSV-1 se caracteriza por erupciones vesiculares recurrentes en la piel peribucal y en los labios principalmente. Es una afección contagiosa que puede provocar molestias y/o dolores significativos, e incluso puede alterar la calidad de vida de las personas.⁴

El tratamiento convencional se basa en el uso de antivirales tópicos o sistémicos, tales como el aciclovir que está catalogado como “gold standard” de tratamiento, y sus derivados. Sin embargo, surge la problemática de que presenta una eficacia limitada sobre la sintomatología, existiendo evidencia de mecanismos de resistencia

a estos fármacos, que generan episodios de recaídas comunes, lo que es especialmente complejo en pacientes inmunodeprimidos.⁵ Adicionalmente, se cuenta con evidencia en diversos estudios que demuestran que el tratamiento con crema de aciclovir no se correlaciona necesariamente con una disminución en la duración o severidad del dolor al aplicarla posterior a la aparición de los primeros síntomas prodrómicos, 5 veces al día por 5 días.⁶

Es por esto que se vuelve necesario profundizar los estudios relacionados a infección por HSV-1, con el fin de identificar nuevas alternativas terapéuticas eficaces que afronten las limitaciones dadas por el tratamiento convencional con aciclovir y sus derivados.¹

Los anestésicos locales de uso en odontología, tales como la lidocaína y prilocaína, han demostrado presentar una actividad antimicrobiana, antiviral y antiinflamatoria, por lo que ha sido considerada como una alternativa de tratamiento tópico que presenta ventajas en su uso de forma complementario al tratamiento antiviral convencional. Diversos estudios han relatado reducción en la duración de los signos y síntomas, y mayor protección de la lesión con un menor intervalo de duración, en comparación con los tratamientos convencionales.⁵

El objetivo de este estudio es evaluar en la literatura el potencial antiviral de los anestésicos locales utilizados en odontología, tales como la lidocaína y prilocaína, contra el virus herpes simplex tipo 1 (HSV-1).

Este estudio busca generar evidencia respecto al uso de estos anestésicos locales utilizados en odontología en el co-tratamiento tópico del herpes labial, que permita mejorar los resultados y limitaciones dadas por el tratamiento convencional con aciclovir y sus derivados, y así mejorar la calidad de vida de las personas que padecen esta infección.

El propósito de esta investigación es evaluar en la literatura disponible a la fecha, el potencial antiviral de los anestésicos locales, lidocaína y prilocaína, frente al virus herpes simplex tipo 1 (HSV-1), con el fin de proyectar una nueva alternativa de tratamiento complementaria a la actualmente disponible y de esta manera, optimizar el manejo clínico de esta patología viral.

MARCO TEÓRICO

El herpes labial es un tipo de infección orofacial provocada por el virus Herpes simplex (HSV), el cual se presenta en dos subtipos HSV-1 y HSV-2. Las infecciones que producen lesiones a nivel orofacial generalmente son causadas por el virus herpes simplex tipo 1, mientras que las lesiones a nivel de los genitales ocasionalmente son provocadas por el virus herpes simplex tipo 2.⁵

El herpes labial es una infección contagiosa, que representa un mayor riesgo en personas con sistemas inmunológicos comprometidos, por ejemplo, aquellos sometidos a tratamientos con quimioterapia o infectados por VIH, y para las personas que no han sido infectadas por el virus anteriormente.⁶

La transmisión del virus se da por contacto directo con las secreciones de las zonas infectadas, por lo que ingresa al hospedero a través de la mucosa, membranas o la piel lesionada generando una infección primaria, y después se transporta a lo largo del axón de neuronas sensoriales periféricas a los ganglios, en los cuales se mantienen en un estado no replicativo.¹

Posterior a la infección primaria, el virus retrocede a través del nervio sensorial generalmente hacia el ganglio trigémino, donde se mantiene latente durante toda la vida de la persona. Diversos estímulos, entre los que se han identificado la fiebre, la luz solar, la menstruación, y las infecciones de las vías respiratorias superiores, entre otros, pueden desencadenar la reactivación del virus y que este regrese a las células epiteliales a través del nervio sensorial. A diferencia de la infección primaria, en la cual puede verse perjudicada toda la mucosa bucal, las infecciones recidivantes se restringen a la mucosa del paladar duro o, en el caso de niños mayores y adultos, a la zona de los labios.⁶

Otros estímulos que desencadenan las infecciones recurrentes pueden ser el estrés, la radiación ultravioleta, temperaturas extremas, los traumatismos o la condición de inmunosupresión.¹

El herpes labial corresponde a una erupción de las mucosas y la piel, en especial de los labios, y se caracteriza por la presencia de eritema y ampollas que se preceden y acompañan por un dolor quemante. Frecuentemente afecta a pacientes inmunocompetentes, y suele curarse de manera espontánea en un promedio de diez días.⁶

Esta lesión herpética se caracteriza por la presencia de vesículas eritematosas que contienen prurito y edema, generando molestias y un impacto psicosocial negativo en los pacientes que viven con esta enfermedad.⁵

La infección primaria por el virus Herpes Simplex tipo 1 puede ocurrir de manera asintomática. No obstante, cuando se presenta sintomatología en los niños pequeños, a menudo manifiestan estomatitis herpética caracterizada por fiebre y la generación de pequeñas ampollas y úlceras de 2 a 10 mm alrededor de la boca, en la lengua y en los labios. En el caso de los adultos, estos suelen presentar inflamación de los ganglios linfáticos cervicales y dolor de garganta.⁶

Se definen seis etapas en el herpes labial recurrente: prodrómica, eritema, edema o pápula, úlcera, formación de costras y cicatrización. Las lesiones por herpes se preceden por síntomas de hormigueo, parestesia, dolor, ardor y prurito en el 60% de los casos, y posteriormente evolucionan a pápulas, y a vesículas y ampollas llenas de exudado inflamatorio, momento en el cual hay una mayor posibilidad de transmisión.¹

Las recaídas se manifiestan por una erupción cutánea quemante alrededor de la boca y en los labios, con la posterior aparición de pápulas, vesículas y costras.⁶

Tratamiento

El tratamiento convencional consiste en el uso de antivirales tópicos o sistémicos, tales como el aciclovir o sus derivados. Sin embargo, presenta una limitada eficacia sobre los virus, puesto que en algunos pacientes las recaídas son comunes y se ha observado el desarrollo de mecanismos de resistencia frente a estos medicamentos.⁵

El herpes labial generalmente ocurre entre una y seis veces al año, sin embargo, un pequeño porcentaje de pacientes presentan brotes que ocurren mensualmente o con una mayor frecuencia. Esta recurrencia podría estar asociada con la resistencia del virus Herpes Simplex tipo 1 a los antivirales de uso común.¹

Dentro de los tratamientos disponibles se encuentran:

1) Crema anestésica: En un estudio cruzado, aleatorizado y controlado con placebo (7 pacientes), se observó que la crema de prilocaína y la lidocaína (25 mg de cada una por 1 gramo) disminuyó la duración de los síntomas (5,1 a 2,1 días) y de las erupciones (7,3 a 2,6 días).⁶

2) Crema antiviral: En diez estudios se investigaron los efectos de la crema de aciclovir aplicada 5 veces al día por 5 días en un número determinado de pacientes. El tratamiento se inició en el momento en que aparecieron los primeros síntomas prodrómicos, y en ninguno de los estudios se observó una reducción en la duración o gravedad del dolor. No obstante, hubo una disminución en el tiempo de recuperación en ocho de los estudios. La crema de penciclovir mostró resultados similares en otros dos estudios, sin embargo, es menos práctica que la crema de aciclovir puesto que debe ser aplicada cada dos horas durante el día.⁶

3) Medicamentos antivirales orales: Respecto a los estudios sobre medicamentos antivirales orales, el tratamiento se inició cuando aparecieron las primeras sintomatologías prodrómicas. Al evaluar cinco estudios diferentes basados en los

efectos de los tratamientos antivirales orales sobre el herpes labial, se observó en uno de ellos (149 pacientes), que el aciclovir oral en una dosis de 200 mg 5 veces al día por 5 días no redujo el tiempo de recuperación, ni la sintomatología dolorosa. Sin embargo, en otro estudio (174 pacientes) donde se usó el doble de la dosis del medicamento (400 mg 5 veces al día por 5 días), sí reflejó una disminución de los síntomas de 12 a 8 días aproximadamente.⁶

En otros dos estudios (1524 y 1627 pacientes, respectivamente) se ocupó valaciclovir, que corresponde a un profármaco de aciclovir, y se administró en dos regímenes: en 1 día (2000 mg dos veces al día) y en 2 días (2000 mg dos veces el día uno y 1000 mg dos veces el día dos). Y como resultado, se observó en el régimen de 1 día, una disminución de un día en la duración de la sintomatología (4 frente a 5 días), y de medio día para el régimen de 2 días (4,5 frente a 5 días).^{6,7}

También se realizó un estudio (701 pacientes) sobre el efecto del famciclovir, que es un análogo de nucleósido y potente agente antiviral, en dos regímenes de tratamiento: una dosis única de 1500 mg o 750 mg dos veces al día por un día, dando como resultado una mediana de tiempo más reducida hasta la curación de las lesiones, en comparación con el grupo placebo. (dosis única: 4,4 días; 750 mg dos veces al día: 4 días; placebo: 6,2 días).⁶

Efectos de la terapia preventiva a corto plazo

a) Crema antiviral: En un estudio de 196 pacientes, se aplicó tópicamente una crema de aciclovir 5 minutos después de una exposición experimental a rayos UV, dando como resultado una nula efectividad en relación a la frecuencia y gravedad del herpes labial, presentando recaídas causadas por la exposición al sol. Luego se aplicó, al menos 12 horas previas a la exposición solar, 5 veces al día por 3 a 7 días, en 196 esquiadores en condiciones naturales, dando como resultado un efecto profiláctico, en el cual el 21% desarrolló lesiones en comparación con el 40% en el grupo de placebo. Esto no sólo se debe a la característica antiviral del fármaco, sino

también a su propiedad de absorción de luz ultravioleta, que puede haber causado este efecto.⁶

b) Medicamentos antivirales orales: En un estudio en 147 esquiadores, se administró aciclovir sistémicamente, doce días previo a la exposición solar, en una dosis de 400 mg dos veces al día por 7 días, obteniéndose como resultado que el 7% de los pacientes del grupo de aciclovir desarrollaron ampollas febriles, mientras que en el grupo placebo lo desarrollaron un 26%.⁶

En un ensayo controlado con placebo evaluado en 196 pacientes, al administrar aciclovir oral en una dosis de 200 mg 5 veces al día, empezando 7 días antes o 5 minutos posterior a la exposición a los rayos UV en condiciones experimentales, se observó que la dosis administrada no impidió el desarrollo de lesiones herpéticas de manera inmediata, es decir, dentro de las 48 horas de exposición. No obstante, se observó que inhibió las lesiones que se producen de manera tardía, las cuales corresponden a las desarrolladas 2 a 7 días después de la exposición.⁶

En un estudio realizado en 239 pacientes, se administró aciclovir oral en una dosis de 800 mg dos veces al día por 3 a 7 días, empezando 12 a 24 horas previas a la exposición solar, y no demostró tener efecto profiláctico.⁶

Efectos secundarios

a) Crema antiviral: Los efectos secundarios observados con el uso de cremas de aciclovir y penciclovir incluyen sensaciones de ardor y picazón, y de sequedad y tirantez, teniendo una frecuencia similar a las observadas en el grupo de placebo.⁶

b) Medicamentos antivirales orales: Los efectos secundarios más frecuentemente relatados fueron cefalea y náuseas, independientemente de la duración del tratamiento administrado y la dosis.⁶

Algunos estudios indican que los pacientes que presentan lesiones herpéticas, evitan la búsqueda de asistencia médica y optan por realizar una automedicación basada en antivirales orales, y anestésicos para poder aliviar el dolor causado por la infección. Sin embargo, al presentarse ocasionalmente los efectos adversos descritos, genera en el paciente una reducción en la adherencia al tratamiento y, por lo tanto, un aumento en la recidiva de la lesión. Es por esto, que se hace necesaria la búsqueda de nuevos tratamientos, especialmente contra virus que presentan resistencia al aciclovir.⁵

Anestésicos locales

De esta manera, surge la relevancia y el interés por los anestésicos locales de uso común en la odontología, como tratamiento coadyuvante de la sintomatología causada por el herpes labial.

Los anestésicos locales tienen la capacidad de desensibilizar la membrana celular neuronal al afectar de forma reversible la permeabilidad de iones de sodio, interrumpiendo la conducción nerviosa⁸, y de esta manera, evita la sintomatología dolorosa mediante el bloqueo neuronal. Su uso representa uno de los grandes progresos en el área de la salud, y ha sido extensamente utilizado, inclusive para tratar el dolor en las lesiones herpéticas. Los pacientes manifestaron una reducción en los signos y síntomas, además de una mayor capacidad protectora de la lesión, con un menor tiempo en comparación con los tratamientos tradicionales basados en medicamentos antivirales tópicos y/u orales.⁵

Los anestésicos locales presentan distintas acciones terapéuticas, tales como una actividad antiinflamatoria mayor a la presentada con los fármacos antiinflamatorios no esteroideos y algunos esteroideos, y menores efectos adversos. También se le atribuye una acción antimicrobiana, siendo utilizados como una alternativa o coadyuvante a los antimicrobianos tradicionales, ya que tienen la facultad de desestructurar o aumentar la permeabilidad de la membrana plasmática. Y, por último, presentan una acción antiviral.¹

En un estudio realizado en el año 1972 por los investigadores Poste y Reeve, se investigaron los efectos de distintos anestésicos locales en la fusión de células renales bovinas afectadas por el virus herpes simple. Se utilizó cocaína, dibucaína, procaína, lidocaína y tetracaína, dando como resultado que, dentro de la muestra de anestésicos locales estudiados, todos fueron capaces de inducir una inhibición significativa de la fusión celular. Y a partir de los resultados dados en el estudio, se propone que los anestésicos locales son capaces de ejercer esta inhibición porque tienen la capacidad de ocupar los sitios donde ocurre la fusión de la membrana plasmática.¹

Por otro lado, Cassuto estudió el efecto del tratamiento con lidocaína y prilocaína en el momento en que se comienzan a expresar los síntomas prodrómicos. Y obtuvo como resultado que la capacidad inhibitoria de los anestésicos locales de uso tópico, sobre el HSV, está asociado a mecanismos de interrupción de los reflejos axonales locales implicados en el proceso inflamatorio y que fueron activados por el virus, o bien por la capacidad de interferir en las interacciones de la membrana viral, y de esa manera impedir la penetración del virus.¹

En otro estudio realizado por Kutchai y Geddis, se sugirió que la capacidad antiviral de los anestésicos locales se debe a su facultad de inhibir las ATPasa de membrana, y a la liberación de radicales libres y lisozimas. Por lo mismo, se puede explicar que el corto periodo de cicatrización de las lesiones herpéticas (entre 1 y 3 días), se debe a una indefinida actividad antiviral de los anestésicos tópicos.¹

Se ha comprobado que los anestésicos locales tienen la capacidad de disminuir la sintomatología dolorosa causada por la lesión, y que también pueden ayudar en la cicatrización. Esta característica se debe a que son capaces de formar una película fina, que favorece su mantención en el área afectada, permitiendo proteger a la lesión de agentes externos que alteren el proceso de cicatrización. Además, esta

formulación se desarrolló con propiedades bioadhesivas, y un patrón de liberación mantenido.⁵

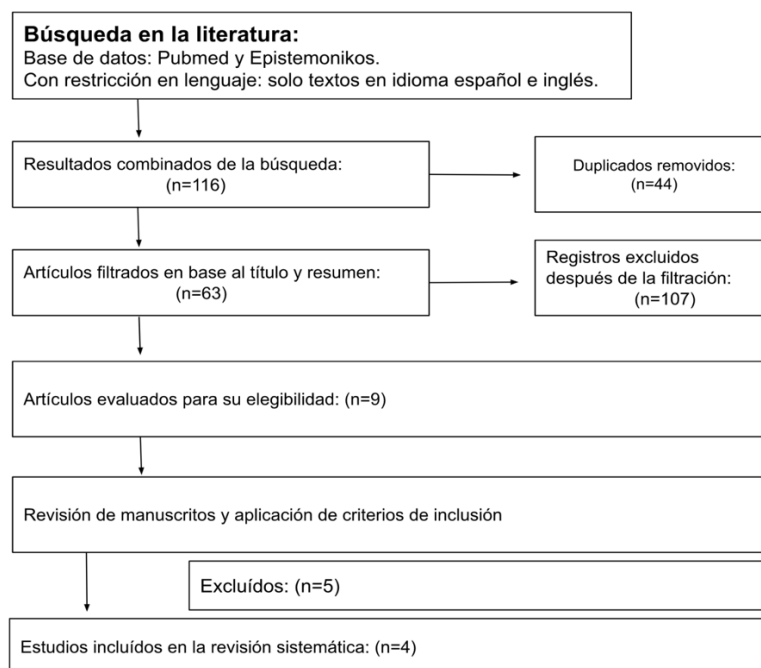
De acuerdo a estos antecedentes, la evidencia científica relaciona el uso de anestésicos locales de uso común en odontología, como la lidocaína y prilocaína, con un posible efecto antimicrobiano además de su función anestésica.

El propósito de esta investigación, es evaluar en la literatura disponible a la fecha el potencial antiviral de anestésicos locales de uso común en odontología, tales como la lidocaína y prilocaína, frente al virus herpes simplex tipo 1 (HSV-1), con el fin de proyectar una nueva alternativa de tratamiento complementaria a la actualmente disponible y de esta manera, optimizar el manejo clínico de pacientes afectados por esta patología viral.

METODOLOGÍA

Este estudio se realizó mediante una búsqueda bibliográfica utilizando la base de datos MEDLINE a través del uso de dos motores de búsqueda: pubmed y epistemonikos. El estudio se realizó bajo los protocolos PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), siguiendo sus indicaciones de búsqueda y selección de estudios. Los términos de búsqueda utilizados fueron: ((Local anesthetics)) AND ((Oral anesthetics)) AND ((Herpes simplex virus type 1)) AND ((HSV-1)) AND ((Herpes simplex type 1 labialis)) AND ((Lidocaine)) AND ((Prilocaine)).

Los resultados combinados de la búsqueda dieron un total de 116 artículos, dentro de los cuales se excluyeron 44 artículos duplicados. Posteriormente la filtración se realizó en base a los títulos y resúmenes de la información disponible, detectando 9 artículos potencialmente elegibles. Una vez definidos, se analizaron en su totalidad y se realizó una selección final mediante los criterios de inclusión, que consideraron disponibilidad de texto completo, idioma en inglés y/o español, y antigüedad de la publicación con menos de 15 años de antigüedad, dando como resultado la inclusión de 4 estudios en la revisión sistemática.



RESULTADOS

A continuación se presenta una tabla resumen que indica el nombre de los autores, año, país de publicación, revista, y los resultados obtenidos, de cada publicación revisada en este estudio.

Publicación	Herpes Labialis: A New Possibility for Topical Treatment with Well-Elucidated Drugs	Local anesthetic improves individuals affected with herpes simplex type 1 labialis	Herpes neolabialis: infección por virus herpes simplex tipo 1 de los neolabios en una mujer transgénero	Inyección de dexametasona y lidocaína en el ganglio de Gasser guiada por tomografía computarizada para el tratamiento del dolor recalcitrante asociado con la infección por herpes simple tipo 1 de la división oftálmica del nervio trigémino
Autores	Amanda F. Silva-Alvarez, Ana Clara Wada de Carvalho, Érica Benassi-Zanqueta, Thalita Z. Oliveira, Dyenefer P. Fonseca, Maíra P. Ferreira,	Monica Danielle Ribeiro Bastos, Felipe Augusto Tocchini de Figueiredo, Ana Paula Macedo, Amanda Cristina Funari Silva, Maíra Peres Ferreira,	Lian Elfering, Wouter B van der Sluis, Joline F. Mermans y Marlon E. Buncamper	Kenneth D. Candido, Andrew Germanovich, Ramsis F. Ghaly, FACS,* Gleb H. Gorelick, Nebojsa Nick Knezevic.

	Fabiana T.M.C. Vicentini, Tania Ueda-Nakamura, Vinicius Pedrazzi, Osvaldo de Freitas.	Osvaldo de Freitas, Vinicius Pedrazzi.		
Año	2021	2020	2016	2011
País de publicación	Brasil	Brasil	Holanda, Amsterdam	Estados Unidos
Revista	Journal of Pharmaceutical Sciences	Journal of medical virology	International Journal of STD & AIDS	International Anesthesia Research Society

<p>Resultados obtenidos</p>	<p>La formulación propuesta en base a lidocaína y prilocaína combinadas con adyuvantes, es efectiva para reducir las lesiones y la sintomatología dolorosa provocada por el HVS-1. Además, la película evita la propagación viral, permite una buena cicatrización de los tejidos y disminuye la duración del tratamiento, al aplicarla en un lapso de 24 horas, con intervalos de 8 horas entre aplicaciones, totalizando 3 aplicaciones, en</p>	<p>La formulación propuesta en base a lidocaína y prilocaína combinadas con adyuvantes presentó un potencial terapéutico positivo, disminuyendo los signos y síntomas, el tiempo de exposición, tratamiento y cicatrización de las lesiones por HSV-1 humano. Además, presenta un bajo costo de producción, un aspecto favorable de la película desde el punto de vista estético, y una tasa de recurrencia muy</p>	<p>Los antivirales pueden acortar de manera efectiva el período sintomático de la infección por el virus herpes simplex tipo 1, y el tratamiento con crema analgésica de lidocaína aplicada de manera tópica puede aliviar su sintomatología, en una mujer transgénero.</p>	<p>El tratamiento de las infecciones del virus herpes simplex tipo 1 basado en la inyección de lidocaína y dexametasona en el ganglio trigémino, puede ser útil en pacientes que presentan un dolor intenso, y que no responden a tratamientos no intervencionistas o a terapias no dirigidas que incluyen bloqueos del ganglio estrellado, y de los nervios supratroclear y supraorbitario.</p>
------------------------------------	---	---	---	--

	una muestra de ratones.	baja, al aplicarla en un lapso de 24 horas, con intervalos de 8 horas entre aplicaciones, totalizando 3 aplicaciones.		
--	-------------------------	---	--	--

DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue realizar una revisión de la literatura respecto del potencial uso terapéutico de anestésicos locales de uso común en la práctica odontológica, como la lidocaína y prilocaína, para el tratamiento de la sintomatología clínica causada por el virus herpes simplex tipo 1. En nuestra investigación, identificamos cuatro trabajos de diferente tipo que evalúa la función de anestésicos como la lidocaína y prilocaína sobre la infección causada por el virus HSV-1.

Entre éstos, en el paper “Herpes Labialis: A New Possibility for Topical Treatment with Well-Elucidated Drugs”, se realizó un estudio *in vivo* en ratones, a los que se aplicó una formulación filmógena semisólida con propiedades bioadhesivas y un perfil de liberación preservados con 8,8% de lidocaína y 8,8% de prilocaína, en su forma base (no ionizada), administrado durante los primeros síntomas visuales de la infección viral (eritema y vesículas), en un tramo de 24 horas, totalizando 3 aplicaciones, con intervalos de 8 horas entre cada aplicación. Cabe destacar que en su forma no ionizada se facilita la penetración y permanencia de los activos en el tejido, lo que se dificulta en su forma ionizada. Este ensayo *in vivo* resultó efectivo para reducir las lesiones provocadas por la infección del virus herpes simplex tipo 1 y disminuir la duración del tratamiento, ya que tres dosis aplicadas en 24 horas permitieron una buena cicatrización en los animales estudiados. Respecto a los fenómenos de cicatrización, fue esencial el uso de un sistema de formación de película fina que favoreciera su mantención en el área afectada, ya que esta protege las lesiones de noxas externas. Esta propiedad bioadhesiva es facilitada por los anestésicos locales que provocan una disminución en la interacción entre los componentes de la formulación, permitiendo una mayor interacción con el tejido, y como resultado, se mejora su adhesividad en la lesión. Los anestésicos locales también permiten aliviar la sintomatología dolorosa en el sitio infectado. Este tratamiento es sencillo de aplicar, seguro y evita la propagación viral, que es fundamental para el control de la enfermedad ⁵, por lo que, este trabajo de reciente publicación da indicios de que el uso de anestésicos locales en una formulación

adecuada puede ser utilizada con fines terapéuticos. Sin embargo, la expansión de estos ensayos a estudios clínicos es fundamental para poder evaluar su eficacia en humanos.

Otro trabajo atinente a esta revisión es “Local anesthetic improves individuals affected with herpes simplex type 1 labialis”, publicado por Journal of medical virology, en el cual también se evaluó una formulación semisólida *in situ* en base a lidocaína y prilocaína combinadas con adyuvantes, para el tratamiento de las lesiones herpéticas en 81 pacientes que padecían herpes simple recurrente de labios. Esta composición se aplicó en un tramo de 24 horas, totalizando 3 aplicaciones, con intervalos de 8 horas entre cada aplicación, resultando en 90 mg de anestésico total administrado. Estos se distribuyeron en la zona prevesicular que presentaba prurito y ardor, y posvesicular aplicándose sobre las vesículas y región adyacente. Como resultado, después del uso de la nueva formulación, los signos y síntomas de las lesiones herpéticas disminuyen, con un menor tiempo de curación en comparación con el uso de antirretrovirales tópicos. Además, presenta un costo de producción más bajo, con un beneficio de dosificación de sólo tres aplicaciones en 24 horas. Y respecto a las influencias psicosociales, mejoró la relación de los participantes en comparación con el uso de los tratamientos convencionales, ya que disminuyó el dolor, incomodidad, y/o irritación, el tiempo de exposición, tratamiento y cicatrización de las lesiones, resultando en la permanencia de la lesión herpética en hasta 72 horas. También, la película presentó un aspecto favorable desde el punto de vista estético que no se encuentra en los ungüentos y geles de uso actual, y la tasa de recurrencia de las lesiones fue muy baja. Esta nueva formulación tiene la capacidad de tratar las lesiones herpéticas fácilmente, mediante aplicaciones sencillas, y ofreciendo resultados prometedores en las cuatro fases sintomáticas del HVS-1, a excepción de la etapa de curación. ¹

Este estudio presentó una ventaja respecto al estudio anterior, ya que fue realizado en humanos, por lo que, entrega una evidencia más certera de los resultados que se espera obtener en la población con herpes labial. Además, el aspecto favorable

de la formulación, permite una mayor adherencia al tratamiento, ya que la apariencia desfavorable de los ungüentos y geles de uso actual genera que los pacientes no logren utilizarlo con la frecuencia indicada, por la incomodidad visual que genera su utilización en un medio social.

En ambos estudios, realizados tanto en una muestra de ratones como humanos, la formulación en base a los anestésicos locales, lidocaína y prilocaína, presentó una ventaja de dosificación respecto al tratamiento convencional con aciclovir, ya que con anestésicos locales, la aplicación fue efectiva en un lapso de 24 horas, no así, con el uso de aciclovir que se utiliza con una dosificación de 5 aplicaciones al día por 5 días.

Como complemento, se revisaron dos reportes de casos: en el primer paper “Herpes neolabialis: infección por virus herpes simplex tipo 1 de los neolabios en una mujer transgénero”, se describió a una mujer transgénero de 24 años de edad, sin comorbilidades, que asistió a la consulta médica por dolor progresivo y picazón en los labios menores izquierdos en el transcurso de tres días. Al examen físico se observó que los labios menores izquierdos presentaban edema, eritema y vesículas herpéticas con ulceración. No tenía signos de fiebre, ni adenopatías inguinales, y mediante un ensayo de PCR se detectó la presencia del HSV-1. En base a esto, se aplicó crema de lidocaína (3%) de manera tópica para el control de la sintomatología dolorosa, además de 500 mg de valaciclovir oral, dos veces al día, por un total de cinco días. Esta modalidad de tratamiento resultó en un alivio de la sintomatología en cinco días, y 14 días posterior al inicio de los síntomas, no se presentaron signos de infección activa al examen físico.⁹ Por lo tanto, al igual que en los estudios anteriores, la crema analgésica de lidocaína aplicada de manera tópica fue efectiva para aliviar los síntomas de la infección por HSV-1. Y, pese a que la duración del tratamiento fue mayor en comparación a los otros dos estudios, se lograron los mismos resultados satisfactorios en cuanto a la disminución de la sintomatología producida por el HSV-1.

Y, en el segundo caso clínico del paper “Inyección de dexametasona y lidocaína en el ganglio de Gasser guiada por tomografía computarizada para el tratamiento del dolor recalcitrante asociado con la infección por herpes simple tipo 1 de la división oftálmica del nervio trigémino”, se describió a un hombre de 17 años de edad, con brotes dermatológicos del HSV-1, con dolor facial incapacitante, y que necesitó de múltiples hospitalizaciones. Se comenzó el tratamiento con valaciclovir y aciclovir administrado por vía intravenosa, y este último se continuó por vía oral, e incluso, posterior a la resolución de los brotes cutáneos, el paciente manifestó sentir dolor localizado e intratable en la zona supraorbitaria, que permaneció por 18 meses. El dolor no disminuyó frente a distintos tratamientos intervencionistas, tales como los bloqueos del ganglio estrellado (3 veces), de los nervios supratroclear y supraorbitario, con anestésicos locales de larga duración. Los medicamentos para el dolor fueron tramadol, pregabalina, paracetamol, hidromorfona intravenosa, amitriptilina, naproxeno, topiramato, crema de capsaicina tópica y parche de lidocaína tópica al 5 %, sin embargo, ninguno generó un alivio del dolor, o sólo un alivio momentáneo. El paciente decidió realizarse un bloqueo del ganglio trigémino mediante una inyección de 1 mL de lidocaína al 1% y 2 mg de dexametasona fosfato sódico, guiada por tomografía computarizada. Posterior al término de la inyección, el paciente presentó un alivio completo e inmediato del dolor por primera vez desde el inicio de los síntomas, y no tuvo complicaciones ni efectos secundarios tardíos del procedimiento.¹⁰ Por lo tanto, la inyección de un anestésico local como lidocaína, permitió resultados satisfactorios y prometedores, que no se lograron con la administración de múltiples analgésicos y antirretrovirales como el aciclovir y valaciclovir, lo que comprueba su gran capacidad antiviral frente al HSV-1, y refuerza su potencial terapéutico por sobre los tratamientos tradicionales.

En los cuatro estudios, se observó un mismo patrón de tratamiento basado en el uso de anestésico local de lidocaína, el cual mostró efectividad al ser aplicado de manera tópica o inyectable, dando indicios de que no existe una única forma de aplicación para que el tratamiento de resultados positivos.

Hoy en día no hay estudios que utilicen sólo lidocaína y/o prilocaína, ya que hasta el momento su efectividad ha estado relacionada con la combinación con otros fármacos, y dentro de estos, la mayoría utiliza lidocaína, y muy pocos mencionan la prilocaína.

Y, dentro de las limitaciones, aún no existen suficientes estudios en la literatura que comprueben esta hipótesis, por lo que, se hace necesaria una mayor profundización en su investigación.

CONCLUSIÓN

Los anestésicos locales de uso en odontología, tales como la lidocaína y prilocaína, han demostrado presentar una actividad antimicrobiana, antiviral y antiinflamatoria, proporcionando resultados prometedores en las cuatro fases sintomáticas del virus herpes simplex tipo 1, excluyendo la etapa de curación, a través de su capacidad de desensibilizar la membrana celular neuronal evitando la sintomatología dolorosa, intervenir en la replicación del virus a través de interacciones con la membrana viral, y ayudar en la cicatrización de las lesiones al formar una película fina, que favorece su mantención en el área afectada, permitiendo proteger a la lesión de agentes externos que alteren el proceso de cicatrización.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bastos MDR, de Freitas O, Ferreira MP, Figueiredo FAT, Macedo AP, Silva ACF, et al. Local anesthetic improves individuals affected with herpes simplex type 1 labialis. *Journal of Medical Virology*. 2020 Dec 1;92(12):3638–44.
2. Alpár A, Andrei G, Kazsoki A, Palcsó B, Snoeck R, Zelkó R. Formulation of acyclovir (core)-dexpanthenol (sheath) nanofibrous patches for the treatment of herpes labialis. *International Journal of Pharmaceutics*. 2022 Jan 5;611.
3. Alain S, Hantz S. Infecciones por el virus del herpes simple. *EMC - Pediatría*. 2018 Jun;53(2):1–13.
4. Barankin B, Leung AKC. Herpes Labialis: An Update. *Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery*. 2017 Dec 22;11(2).
5. Benassi-Zanqueta É, de Carvalho ACW, Ferreira MP, Fonseca DP, Oliveira TZ, Silva-Alvarez AF, et al. Herpes Labialis: A New Possibility for Topical Treatment with Well-Elucidated Drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021 Oct 1;110(10):3450–6.
6. Eekhof J, Knuistingh Neven A, Opstelten W. Clinical Review Treatment and prevention of herpes labialis [Internet]. Canada; 2008 Dec [cited 2022 Jul 9].
7. Lebrun-Vignes B. [Valaciclovir]. *Annales de dermatologie et de venerologie*. 2002 May;129(5 Pt 1):708–15.
8. Malamed, SF. *Manual de anestesia local*. Sexta edición. España: Barcelona. DRK edición; 2013.

9. Buncamper, ME, Elfering, L, Mermans, JF, van der Sluis, WB. (2017). Herpes neolabialis: herpes simplex virus type 1 infection of the neolabia in a transgender woman. *International Journal of STD & AIDS*, 28(8), 841–843. <https://doi.org/10.1177/0956462416685658>

10. Candido, KD, Germanovich, A, Ghaly, RF, Gorelick, GH, Knezevic, N. (2011). Computed Tomography Scan-Guided Gasserian Ganglion Injection of Dexamethasone and Lidocaine for the Treatment of Recalcitrant Pain Associated with Herpes Simplex Type 1 Infection of the Ophthalmic Division of the Trigeminal Nerve. *Anesthesia & Analgesia*, 112(1), 224–227. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3181fec988>