

# EOPs

## Evidencia orientada a los pacientes

### Herpes Zoster

#### Caso clínico

Un paciente de 68 años consulta en la guardia por presentar, desde hace 1 día y medio, una erupción de vesículas distribuidas a lo largo de un dermatoma en la región torácica. No tiene antecedentes patológicos de importancia y se queja de dolor insoportable. El residente que lo atiende realiza el diagnóstico de herpes zoster localizado y decide indicar analgésicos (dextropropoxifeno más ibuprofeno). Da educación al paciente acerca de su afección en lo que respecta a causas y evolución.

El Residente comenta el paciente en la recorrida diaria y es duramente criticado por el Jefe de Residentes por no haber indicado un tratamiento específico a los fines de acortar el duración del dolor y la erupción y prevenir la neuralgia post-herpética. Un médico de planta cuestiona la efectividad de los tratamientos para acortar la enfermedad y prevenir la neuralgia post-herpética. Se decide realizar una búsqueda bibliográfica que aclare la cuestión.

Para realizar la búsqueda se debieron confeccionar las preguntas que generó el paciente con una "arquitectura" que facilitara encontrar la respuesta. Esta "arquitectura" debe contemplar tres partes a) la población, b) la intervención y c) los resultados.

#### Preguntas que generó el paciente:

1. En un paciente mayor con zoster localizado (la población), ¿pueden los antivirales (la intervención) reducir la duración del período sintomático? (el resultado que se espera)
2. En un paciente mayor con zoster localizado (la población), ¿Pueden los antivirales y/o los corticoides (intervención) disminuir el riesgo de neuralgia post-herpética? (el resultado que se espera)

#### Búsqueda bibliográfica en MEDLINE (sólo disponible en idioma inglés).

Se utilizaron como palabras "clave" (términos MeSH) "herpes zoster", "agentes antivirales", "corticoides", "tratamiento". Debido a que la pregunta a responder era de *tratamiento*, se buscaron estudios randomizados y controlados o metaanálisis. Se seleccionaron tres citas.

#### El herpes zoster

El herpes zoster está causado por la reactivación del virus de la varicela. El virus queda acantonado en un ganglio nervioso dorsal y la lesión que produce se caracteriza por una erupción de vesículas y dolor neurítico a lo largo de una dermatoma que corresponde al territorio de la raíz del ganglio dorsal afectado.

El zoster puede ocurrir a cualquier edad independientemente del estado inmunológico. Es mucho más frecuente luego de los 50 años. Los niños pueden infectarse con el virus varicela-zoster de sus madres si estas padecen la enfermedad durante el embarazo. En estos casos, los niños pueden presentar lesiones de zoster en el momento del parto.

El zoster suele ser unilateral y comprometer un dermatoma torácico (50% de las veces), o facial (40%). Entre 48 y 72 horas previas a la erupción, el paciente suele quejarse de dolor quemante, profundo o prurito en el área afectada. En los huéspedes inmunocompetentes, el cuadro resuelve en 7 a 10 días. Ocasionalmente, la cicatrización total puede demorar hasta 4 semanas. La diseminación cutánea o visceral es muy rara (1 a 2%) en pacientes inmunocompetentes.

Las complicaciones neurológicas son las más frecuentes. La más común es la neuralgia post-herpética (NPH). Otras complicaciones incluyen: encefalitis, mielitis y meningitis aséptica.

La reactivación del virus en el ganglio del nervio facial puede dar lugar al síndrome de Ramsay Hunt (zoster ótico, parálisis facial, adenopatía regional, vértigo y anestesia de los 2/3 anteriores de la hemilengua).

Con relación a la complicación más frecuente, la NPH, debemos destacar que hasta un 50% de los pacientes mayores con zoster la desarrollarán. La incidencia aumenta dramáticamente con la edad. Se la define como la persistencia de dolor en el lugar de la erupción. La NPH puede ser devastadora y constituir un cuadro de intolerable dolor crónico.

#### Resumen de los trabajos encontrados

1) Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: Effects on acute disease and postherpetic neuralgia. Autores: Tyring S, Barbarash RA, Nahlik, JE et al. Publicado en: *Annals of internal Medicine*. 15 de Julio de 1995, volumen 128:89-96.

Población estudiada: Pacientes con herpes zoster inmunocompetentes mayores de 18 años de 36 centros de Canadá, Estados Unidos y Australia. Se excluyeron pacientes con más de 72 horas de erupción.

Diseño e intervención: En este estudio randomizado doble ciego, se suministró placebo o famciclovir (500 mg o 750 mg, tres veces por día) durante siete días. El análisis fue por intención de tratar.

Medición de resultados: Como resultado principal se midió el tiempo hasta la fase de costra de todas las lesiones. Como resultados secundarios se midieron: duración de la replicación viral, tiempo de resolución del dolor agudo y duración de la neuralgia post-herpética (definida como la presencia de dolor luego de la resolución de la erupción).

Resultados: se incluyeron 419 pacientes. Con ambas dosis de famciclovir se redujo el tiempo hasta la formación de costras en un promedio de 1 a 2 días ( $P=0.02$ ). En las escalas de dolor no hubo diferencias excepto en el subgrupo de pacientes con erupción severa (más de 50 lesiones). El 44% de los pacientes tuvo dolor luego de la erupción. El famciclovir redujo la duración del dolor en estos pacientes (61 a 63 días vs. 119,  $P<0.05$ ). En los pacientes mayores de 50 años, el tiempo para la resolución del dolor fue de 63 días en el grupo tratamiento vs 163 días en el grupo control ( $P=0.03$ ). Seis meses después de la curación, 70% de los mayores de 50 años en el grupo placebo y 40% en el grupo intervención presentaban dolor. No se observó beneficio en los menores de 50 años.

Conclusión: el famciclovir oral es eficaz para reducir la duración de la neuralgia post-herpética y acelerar la resolución del cuadro agudo.

2) Acyclovir with and without Prednisone for the treatment of Herpes Zoster. Autores: Whitley RJ, Weiss H, Gnann JW et al. Publicado en: *Annals of Internal Medicine*. Fecha 1 de septiembre de 1996, volumen 125:376-83.

Población estudiada: 208 pacientes inmunocompetentes mayores de 50 años con zoster localizado de menos de 72 horas de evolución.

Diseño e intervención: Estudio randomizado, doble ciego, placebo-control con un diseño 2 X 2 factorial\*. Se administró acyclovir (o placebo) 800 mg 5 veces por día durante 21 días y prednisona (o placebo) 60 mg por día (luego dosis decrecientes) por 21 días. Hubo 4 regímenes de tratamiento: a) Prednisona+acyclovir o b) Prednisona + Placebo o c) Placebo+Placebo o d) Acyclovir+Placebo.\*

Medición de resultados: el resultado primario fue la duración del dolor y la calidad de vida (retorno a actividades normales, al sueño ininterrumpido, empleo de analgésicos) durante un período de 6 meses.

Resultados: El tiempo hasta la cicatrización fue menor en el grupo acyclovir+prednisona comparado con el grupo placebo+placebo con un RR 2.07 (IC 95%1.26-3.38). También disminuyó, en el grupo acyclovir+prednisona, el tiempo de duración de la neuritis aguda RR 3.02 (IC 95%1.42-6.41), el tiempo en el retorno a las actividades normales RR 3.22 (IC95%1.92-5.40) y al sueño ininterrumpido RR 2.12 (IC 95% 1.25-3.58). La resolución del dolor a los 6 meses no fue mayor en el grupo acyclovir-prednisona.

Conclusión: en mayores de 50 años, la combinación de acyclovir más prednisona puede mejorar la calidad de vida.

3) A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for the treatment of acute herpes zoster. Autores: Wood M, Johnson R, Mc Kendrick M et al. Publicado en: The New England Journal of Medicine. 31 de marzo de 1994, volumen 330:896-900.

Población estudiada: mayores de 18 años con zoster localizado de menos de 72 horas de evolución.

Diseño e intervención: estudio randomizado, doble ciego. Se suministró acyclovir a todos los pacientes por 7 o 21 días más placebo o prednisona.

Medición de resultados: se consideró la progresión de la erupción, la duración del dolor agudo y la presencia de dolor a los 6 meses de tratamiento. No hubo diferencias entre los grupos con relación a la progresión del erupción. Los tratados con esteroides, presentaron un área cicatrizada mayor entre los días 7 a 14. La reducción del dolor agudo fue mayor en los pacientes con esteroides o con 21 días de acyclovir. En el seguimiento no hubo diferencias en el tiempo hasta el cese total del dolor entre los grupos.

Conclusión: en el zoster agudo, el tratamiento con acyclovir por 21 días o el agregado de prednisona al acyclovir presenta mínimos beneficios comparado con el regimen de 7 días y no logran reducir la frecuencia de la neuralgia post-herpética.

#### Comentario

Al evaluar críticamente la literatura, el residente debía contestarse si los antivirales y/o los corticoides eran capaces de disminuir la neuralgia post-herpética y/o la duración de la neuritis aguda. Con los resultados de los estudios, el residente reflexionó acerca de la importancia clínica de los hallazgos ya que "no es suficiente la significancia estadística, sino la significancia clínica de los resultados".

Es sabido (por estudios placebo-control) que el tratamiento con acyclovir mejora la tasa de cicatrización y disminuye la severidad del dolor agudo en un zoster especialmente si se comienza dentro de las 72 horas de la erupción. Dado que la evolución natural del zoster en individuos jóvenes es benigna, podría reservarse el tratamiento pa-

ra los pacientes mayores o con dolor severo o intratable. Los estudios que demostraron menor tiempo de duración del zoster con acyclovir encontraron diferencias estadísticamente significativas, pero de significancia clínica dudosa (acortamiento del período sintomático entre 1 y 2 días).

El famciclovir también demostró acelerar la recuperación de un zoster agudo comparado con placebo. La ventaja sobre el acyclovir es la posología (puede tomarse 3 veces por día en vez de 5). La literatura no avala tratamientos por períodos mayores a 7 días.

Con relación a la NPH, la evidencia para el empleo de antivirales es más débil. Este resultado tiene una implicancia clínica mayor que el mero acortamiento del período agudo ya que la NPH puede ser devastadora. El famciclovir ha mostrado, además de disminuir la duración de la neuritis aguda, promover la recuperación de la NPH (placebo 119 días vs famciclovir 61 días); sin embargo la incidencia de NPH fue igual en ambos grupos.

Con relación al uso de esteroides, mostró que en mayores de 50 años la combinación de prednisona + acyclovir podría mejorar la calidad de vida sin afectar la NPH. Debido a que es un "resultado intermedio" y a que la administración de corticoides no está exenta de riesgo; podría considerarse su uso en pacientes con dolor incapacitante. Otro importante estudio, no demostró que el empleo de corticoides aporte beneficios significativos. En este estudio se incluyeron pacientes mayores de 18 años y no pudo analizarse el efecto de los corticoides sobre el grupo de mayor riesgo de mala evolución (mayores de 50 años).

#### Conclusión

Se podría decir, en función de la evidencia disponible hasta el momento que ante un paciente con zoster de menos de 72 horas de evolución, menor de 50 años o con síntomas leves se debería instaurar tratamiento paliativo (cuidado local y analgésicos). En los casos de erupción moderada o severa o edad mayor de 50 años podría prescribirse tratamiento antiviral con acyclovir (costo estimado: \$130) o famciclovir (no disponible) (también está aprobado el valacyclovir, costo estimado: \$130) por siete días. En los casos en los cuales la erupción lleve más de 72 horas, debe prescribirse tratamiento sintomático.

Vale la pena recordar que el zoster oftálmico debe tratarse con antivirales cualquiera sea la edad del paciente.

\*Ver Glosario

#### Dra. Karin Kopitowski

Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires.