

Punta al llapis

Tractament antiviral per a l'herpes zòster

Sònia Cibrián

Resident de 3r any. Centre de Salut Coll d'en Rebassa. Palma de Mallorca.

Nota: Adaptació del treball presentat al curs de doctorat "Introducció a la Medicina Basada en l'Evidència". Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia, i Medicina Preventiva. Departament de Medicina. UAB.

Escenari clínic

En Martí és un pacient de 56 anys, exfumador, amb una hipertensió arterial ben controlada com a únic antecedent d'interès.

Un dilluns al matí va a la consulta a veure la Margalida, la seva metgessa de família, per una erupció cutània a l'hemitòrax dret, que ens explica que va aparèixer dissabte. Es tracta d'una erupció vesiculosa, de base eritematosa, dolorosa amb prurigen, que ens suggereix un herpes zòster.

En Martí ens explica que ell coneix el que té, "*perquè la meua mare ho va tenir l'any passat i li van donar unes pastilles molt cares que li van anar molt bé*", i ens ensenya el tractament que va prendre: Valtrex® (valaciclovir). Donat que és dilluns i que a na Margalida li queden uns 40 pacients per veure, decideix no discutir amb en Martí i prescriure el tractament, però un dubte sobre la seva actuació acaba de quedar obert.

Discrepàncies

Aquella mateixa tarda la Margalida arriba a casa seva preguntant-se si ha fet bé en prescriure tractament amb un fàrmac antiviral a un pacient immunocompetent, menor de 65 anys, sense cap patologia important de base. Després de fer una cerca per comparar si està demostrat l'ús de tractament antiviral en aquest tipus de pacients i no trobar cap article relacionat, decideix iniciar una

recerca comparativa entre diferents tipus de tractament antiviral. Donat que coneix que la incidència de neuràlgia postherpètica és una de les complicacions més freqüents de la patologia, decideix enfocar la recerca cap a aquesta conseqüència.

Cerca d'una resposta

En primer lloc, la Margalida ha d'estructurar la pregunta per poder realitzar una cerca adequada:

- Problema: pacient menor de 65 anys amb herpes zòster de menys de 72 hores d'evolució.
- Intervenció: tractament antiviral.
- Comparació: diferents antivirals, sense cap concreció entre fàrmacs.
- Resultats: aparició de neuràlgia postherpètica.

Per tant, la pregunta quedaria estructurada: "*En pacients menors de 65 anys amb herpes zòster de menys de 72 hores d'evolució, quin tractament antiviral redueix més la incidència de neuràlgia postherpètica?*"

En primer lloc realitza una cerca a la base de dades EMBASE, localitzant els termes mitjançant l'EMTREE: *Herpes zoster*, *Postherpetic neuralgia* i *Antivirus agent*. Posteriorment els combina amb l'operador AND i obté 223 referències. Limitant la cerca a *Humans* i *Cochrane Review or Controlled Clinical Trial or Meta Analysis or Randomized Controlled Trial or Systematic Review*, EMBASE only i *age 18 - 64 years old*, obté 31 referències, que són les que posteriorment analitzarà.

Després repeteix la cerca, en aquesta ocasió a la base de dades PubMed, utilitzant la mateixa estratègia. En primer lloc localitza els termes mitjançant els MeSH: *Herpes zoster*, *Postherpetic neuralgia*, *Antiviral agent*. Posteriorment els combina amb l'operador AND i obté 16 referències. Si limita la cerca a *Humans*, *age 19 - 64 years old*, *clinical trial or metaanalysis or practice guideline or randomized controlled trial or review*, obté 50 referències, que són les que analitzarà.

Correspondència: Dra. Sònia Cibrián Sánchez
CS Coll d'en Rebassa
c/ Vicente Toño s/n
07007 Palma de Mallorca
Tel. 617 88 78 10
Adreça electrònica: soniacibrian@hotmail.com

Per últim, decideix realitzar una cerca a la Biblioteca *Cochrane* utilitzant diverses combinacions: *Herpes zóster neuralgia postherpètica antiviral*, *Herpes zóster antiviral*, *Herpes zóster*, *Neuralgia postherpètica*, *Neuralgia postherpètica antiviral*, i obté en total 531 referències, de les quals en selecciona 2:

De la base de dades Bandolera:

- 1) T Lancaster, C Silagy, S Gray. Primary care management of acute herpes zoster: systematic review of evidence from randomized controlled trials. *British Journal of General Practice*. 1995;45:39-45.

Del *Cochrane Central Register of Controlled Trials*:

- 2) Wassilew S, Collaborative Brivudin PHN Study Group. Brivudin compared with famciclovir in the treatment of herpes zoster: effects in acute disease and chronic pain in immunocompetent patients. A randomized, double-blind, multinational study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2005;19(1):47-55.

Una vegada localitzades les referències que interessen, la Margalida realitza un primer cribratge discriminant per títol i per resum les que creu que poden ser útils per dur a terme el treball, de manera que, finalment, només li queden 29 referències.

Per a seleccionar la referència més rellevant, en primer lloc es fixa en el disseny dels diferents estudis. Així, de les 29 referències anteriors en selecciona 12: 7 revisions/metanàlisis i 4 assaigs clínics amb aleatorització.

Entre les revisions es fixa ara en els possibles biaixos de publicació i selecció, en la manca de sistematització i/o transparència, en la valoració de la qualitat dels estudis seleccionats i en l'actualització i l'explotació de les dades, de manera que cap de les revisions compleix tots els requisits de qualitat.

D'entre els assaigs clínics, per avaluar la qualitat decideix utilitzar l'escala de Jadad, que valora l'aleatorització correcta dels participants, l'emascament i la descripció de les pèrdues i retirades. Així, aconsegueix identificar 2 estudis amb una puntuació de 5 i, per tant, considerats d'alta qualitat. Un d'ells, però realitza l'anàlisi de les dades "per protocol" en comptes de "per intenció de tractar". Per tant, finalment, l'article escollit és el següent: "Tyring SK, Beutner KR, Tucker BA, Anderson WC, Crooks RJ. Antiviral therapy for herpes zoster. *Arch Fam Med* 2000;9:863-9".

Es fixa, ara, en alguns aspectes més per acabar d'avaluar la qualitat de l'estudi.

Validesa interna

Per valorar la validesa interna hi ha dos criteris primaris que l'assaig ha de complir en qualsevol cas:

- Correcta aleatorització dels pacients als tractaments: en l'article seleccionat l'aleatorització es realitza mit-

jançant un codi generat per ordinador. Es considera, doncs, una forma correcta d'aleatorització.

- Anàlisi per intenció de tractar, especificant les pèrdues i retirades, incloent un correcte seguiment o control evolutiu dels pacients.

A més, hi ha uns altres criteris que també ha de considerar:

- Emmascament de l'assaig: s'especifica l'emascament, que es realitza mitjançant l'administració de càpsules idèntiques als diferents grups de tractament.
- Comparabilitat dels grups a l'inici de l'assaig: s'especifiquen les característiques; per tant, es pot analitzar la comparabilitat.
- Tractament similar als 2 grups: s'assagen valaciclovir 1 g cada 8 h i famciclovir 500 mg cada 8 h; tots dos són tractaments correctes per la patologia, a dosis adequades.

Validesa externa

A l'assaig s'inclouen pacients majors de 50 anys, immunocompetents, amb diagnòstic d'herpes zòster de menys de 72 hores d'evolució; per tant, en Martí encaixa dintre del grup d'estudi.

La resolució

A l'assaig clínic escollit per na Margalida la variable principal d'estudi és la desaparició completa del dolor associat a l'herpes zòster (des d'on s'analitza també la desaparició de la neuràlgia postherpètica) que és el que interessa en el cas d'en Martí. A més, també es considera la desaparició de les sensacions anormals associades a l'herpes zòster, la intensitat del dolor, la resolució del rash i la disseminació de les lesions. També es descriu la seguretat del tractament. Els resultats estan expressats en mitjanes, percentatges i ràtios dins de cada variable analitzada (Valaciclovir –V– vs. Famciclovir –F–). Els principals resultats són:

- Desaparició del dolor associat a l'herpes zoster [IC 95%: 1,02 (0,84-1,23), $p = 0,84$] durada mitjana en dies: V (42 dies) vs. F (49 dies).
- Desaparició de la neuràlgia postherpètica desde la curació del rash (anàlisi per intenció de tractar): IC 95%: 1,01 (0,84-1,23); $p = 0,89$; durada mitjana en dies: V (36 dies) vs. F (37 dies).
- Desaparició de la neuràlgia postherpètica a partir del dia 30 (anàlisi per intenció de tractar): IC 95%: 1,01 (0,84-1,22); $p = 0,91$; durada mitjana en dies: V (15 dies) vs. F (19 dies).
- Desaparició de la neuràlgia postherpètica desde la curació del rash: IC 95%: 1,01 (0,82-1,24); $p = 0,93$; durada mitjana en dies: V (42 dies) vs. F (44 dies).
- Desaparició de la neuràlgia postherpètica a partir del dia 30: IC 95%: 1,06 (0,81-1,39); $p = 0,94$; durada mitjana en dies: V (55 dies) vs. F (61 dies).

- Desaparició del dolor clínicament rellevant: IC 95%: 0,99 (0,83-1,19); $p = 0,94$; durada mitjana en dies: V (35 dies) vs. F (35 dies).
- Desaparició de sensacions anormals: IC 95%: 1,00 (0,82-1,21); $p = 0,98$; durada mitjana en dies: V (42 dies) vs. F (35 dies).

No es proporcionen resultats sobre NNT de cada tractament.

Així, les conclusions a les que arriba la Margalida són:

- No pot afirmar l'eficàcia dels antivirals en general sobre l'aparició i evolució de la neuràlgia postherpètica en el cas d'en Martí.

- A l'estudi descrit es conclou que tant les pautes de valaciclovir com de famciclovir són igualment eficaces en el cas d'en Martí.

Per tant, la Margalida podria indicar qualsevol dels dos tractaments en aquest cas, amb l'evidència que tots dos tractaments són igualment efectius, però sense tenir evidència que cap d'ells sigui més efectiu que placebo.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Lancaster T, Silagy C, Gray S. Primary care management of acute herpes zoster: systematic review of evidence from randomized controlled trials. *British Journal of General Practice*. 1995;45:39-45.
2. Wassilew S, Collaborative Brivudin PHN Study Group. Brivudin compared with famciclovir in the treatment of herpes zoster: effects in acute disease and chronic pain in immunocompetent patients. A randomized, double-blind, multinational study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2005;19(1):47-55.
3. Tyring SK, Beutner KR, Tucker BA, Anderson WC, Crooks RJ. Antiviral therapy for herpes zoster. *Arch Fam Med*. 2000;9:863-869.