

Tratamiento del herpes zoster con ribavirina oral y tópica vs. placebo.

Efecto sobre la incidencia de neuralgia postherpética.

Estudio doble ciego

Dra. Lourdes Alonzo Romero Pareyón,* Dra. Gisela Navarrete Franco,** Dr. Hugo Alarcón,***
Dr. Martín Izabal****

RESUMEN

Se realizó un estudio doble ciego, controlado con placebo, en 60 pacientes con herpes zoster, con el propósito de evaluar el efecto de la ribavirina por vía oral y tópica sobre la incidencia de neuralgia postherpética. Se encontró que la ribavirina elimina el dolor desde las primeras semanas de evolución, con buena tolerancia del medicamento.

Palabras clave: Herpes zoster, neuralgia postherpética, tratamiento, ribavirina.

ABSTRACT

A double blind, placebo controlled study in 60 patients with herpes zoster was carried out. Our objective was to evaluate the effect of topical and oral ribavirin on the incidence of post herpetic neuralgia. Results: Ribavirin eliminates pain in an acute phase and it has a very good tolerance.

Key words: *Herpes zoster, postherpetic neuralgia, ribavirin.*

INTRODUCCIÓN

El herpes Zoster es un padecimiento frecuente en la edad adulta, Hope Simson menciona que cada individuo tiene un 50% de probabilidad de ser afectado por herpes zoster antes de los 85 años de edad con diez probabilidades en 1,000 de un segundo episodio y dos de un tercero.¹

El zoster cursa con una neuritis sensitiva causada por la reactivación del virus varicela-zoster que ha permanecido latente en los ganglios sensitivos y que secundariamente afecta piel. Se caracteriza por una fase aguda con inflamación de una o más raíces nerviosas,

con dolor lancinante en la superficie cutánea inervada por la raíz nerviosa afectada así como vesículas y eritema.²

La neuralgia postherpética (NPH) es la complicación más frecuente del herpes zoster y la incidencia de ésta es variable dependiendo de la población de pacientes considerada. Su frecuencia aumenta con la edad, habiéndose estimado que se presenta en el 50% de los casos de pacientes mayores de 60 años, deteriorando de manera importante la calidad de vida.³

Pese a ser una definición arbitraria, la mayoría de los autores coinciden en definir a la neuralgia postherpética como el dolor crónico que persiste por más de un mes después de que la piel ha curado. El dolor que la caracteriza es de tipo urente o lancinante y se acompaña de alteraciones en la sensibilidad al tacto (parestesia), o bien de sensación de disestesia aguda e irritante desencadenada por un estímulo táctil suave de la piel (alodinia). El proceso inflamatorio puede extenderse y comprometer raíces motoras de las astas anteriores.

* Jefe del Servicio de Dermatoses Ocupacionales del Centro Dermatológico Pascua (CDP).

** Dermatopatóloga del CDP.

*** Dermatólogo del CDP.

**** Dermatólogo egresado del CDP.

res adyacentes, con debilidad motora segmentaria o parálisis.^{4,5}

Los pacientes con neuralgia postherpética pueden dividirse en dos grupos clínicos:

1. Aquéllos con predominio de dolor de tipo continuo localizado en una región, con pérdida de sensibilidad importante.
2. Pacientes en los que la alteración sobresaliente es la alodinia, con crisis de dolor paroxístico.⁵

La fisiopatología de la NPH no se conoce con precisión, pero se considera dentro de los dolores por desaférentación, debido a una reorganización anómala con interrupción patológica de vías aferentes nociceptivas, secundario a la infección viral, con debilitamiento de los sistemas de inhibición del dolor en el tronco cerebral, disminuyendo el umbral doloroso hasta el punto de percibir dolor en ausencia de estímulos lesivos. También se hace referencia en la literatura a un mecanismo de daño neuronal por liberación de glutamato por radicales libres, éstos se generarían durante la respuesta inmune desencadenada por la infección viral, mecanismo conocido como exitotoxicidad.^{6,7}

El tratamiento de la neuralgia postherpética es variado, se han utilizado desde antidepresivos tricíclicos y anticonvulsivantes hasta fisioterapia y psicoterapia, todos con resultados controversiales. Partiendo del hecho de que el daño neural, consecuencia de la infección viral es la responsable de la persistencia del dolor, se ha propuesto que la destrucción temprana del virus mediante el uso adecuado de antivirales, tendrá por efecto disminuir la frecuencia de NPH.^{4,8}

En México existe experiencia clínica sobre la efectividad de la ribavirina en el tratamiento del herpes zoster, sin embargo se desconoce su efecto sobre la neuralgia postherpética.⁹⁻¹¹

El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de la ribavirina, sobre la incidencia de la neuralgia postherpética (NPH), administrada por vía oral y tópica, en pacientes con herpes zoster, en forma comparativa con placebo.

MATERIAL Y MÉTODOS

De la consulta del Centro Dermatológico Pascua, se seleccionaron 60 pacientes con diagnóstico de herpes zoster, no recidivante, con evolución no mayor de cuatro días, sin inmunodepresión, sin enfermedad concomitante ni tratamiento con antivirales o esteroides y que presentaran dolor al momento de ser incluidos en el

estudio. De todos los pacientes se obtuvo información acerca de edad, sexo, tiempo de evolución y topografía de las lesiones. Se excluyeron los pacientes que no cumplieran los criterios anteriores, aquellos con zoster neocrótico y los que presentaran zoster oftálmico. Previo a la administración del medicamento se practicaron los siguientes estudios de laboratorio:

Biometría hemática, química sanguínea y estudio de ELISA para VIH.

La asignación del tratamiento fue aleatoria, dividiéndose a los pacientes en dos grupos, el grupo A recibió ribavirina cápsulas de 400 mg cada ocho horas y ribavirina crema al 7.5% cada ocho horas y el grupo B que recibió placebo en cápsulas y crema indistinguibles del medicamento activo, con los mismos intervalos de administración. Ambos tratamientos se utilizaron durante ocho días.

Fueron eliminados del estudio seis pacientes, dos de ellos por negarse a seguir los controles, dos por ser portadores de VIH, uno por mala evolución de su padecimiento y uno presentó infarto del miocardio mortal, no relacionado con el medicamento. Todos ellos fueron sustituidos.

Medicamentos concomitantes: Se permitió la utilización de medicamentos antihipertensivos y antiácidos. Todos los pacientes recibieron tratamiento analgésico a base de clonixinato de lisina.

Visitas de control: Se controló a los pacientes semanalmente durante dos etapas, aguda (dos semanas) y postherpética (12 semanas más).

Evaluación del dolor: La evaluación del dolor se realizó mediante la escala visual de intensidad de 0 a 10; escala de repercusión funcional del dolor, mediante preguntas directas con puntaje de 1 a 6 y por estimación de la necesidad de consumo de analgésicos

ESCALA VISUAL:

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Escala funcional:

1. Siente dolor al pensar en él
2. Se olvida del dolor con la actividad
3. Es ocasional y permite la actividad
4. Le impide concentrarse
5. Impide la actividad
6. No le permite levantarse de la cama

Se registró la evolución del dolor semanalmente y se hizo una evaluación final de los pacientes a las 14 semanas de haber iniciado el tratamiento.

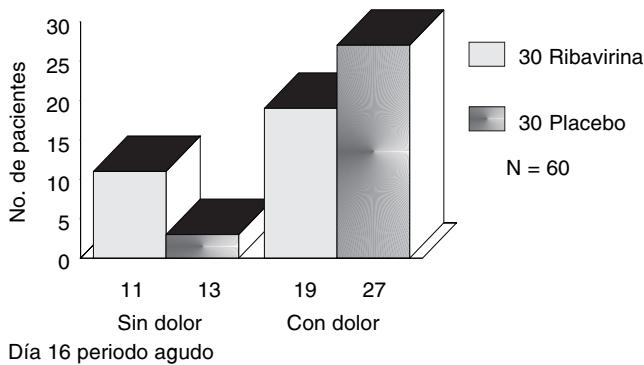


Figura 1. Ribavirina vs placebo. Efecto sobre el dolor.

Análisis estadístico: Se estimó el riesgo relativo (RR) con el procedimiento de Maentel y Haenszel, se calculó la X² hm, se estimaron los límites con 95% de confianza, se obtuvo prueba de P y la diferencia fue evaluada por la prueba de c² de heterogeneidad.¹³

RESULTADOS

Se estudiaron 60 pacientes. En el grupo placebo 16 mujeres (53.3%) y 14 hombres (46.6%), con un promedio de edad de 56 años y en el grupo de ribavirina 18 mujeres (60%) y 12 hombres (40%), con un promedio de edad de 52 años.

Todos los pacientes presentaban dolor al momento de iniciar el tratamiento. En la visita de control en el día 16 (periodo agudo), se encontró desaparición del dolor en 11 de 30 pacientes (36.6%) tratados con ribavirina y en tres de 30 (10%) de los que recibieron placebo (*Figura 1*). En el análisis secuencial y estratificado, al evaluar el efecto de la ribavirina en el período agudo (día 16) se encontró que un paciente que recibió placebo

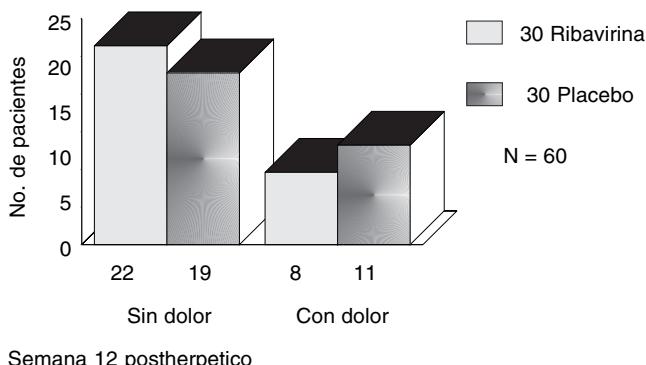


Figura 2. Ribavirina vs placebo. Evolución del dolor.

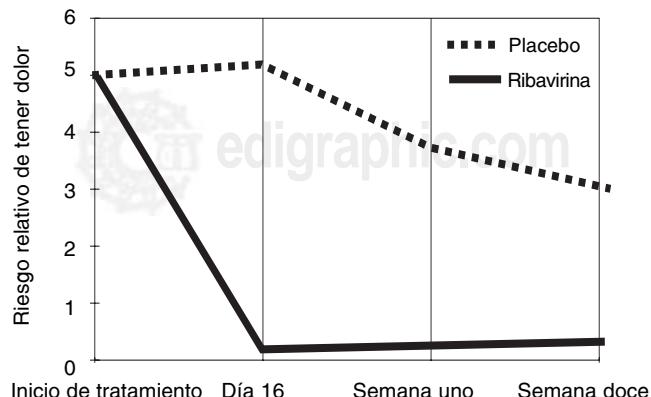


Figura 3. Evaluación del dolor ribavirina vs placebo.

tuvo un riesgo relativo de más de cinco veces (5.21) de tener dolor, comparado con un paciente que recibió el medicamento (ribavirina). Se calculó una X² hm de 2.4 y una p de 0.01, esta relación encontrada no se explicó por las otras variables incluidas en el estudio

En la semana 12 (*Figura 2*) un paciente que recibió placebo tuvo un riesgo relativo de más de tres veces (3.03) de continuar con dolor comparado con un paciente que recibió ribavirina se estimó; una X² hm de 2.15 y una p de 0.03 Esta relación encontrada no se explicó por las otras variables incluidas en el estudio.

Durante las catorce semanas de seguimiento de los pacientes la ribavirina mostró una efectividad superior sobre el placebo, como se observa en la *figura 3*.

CONCLUSIONES

En nuestro grupo de estudio, la ribavirina mostró ser superior al placebo para eliminar el dolor desde el período agudo, manteniéndose dicha mejoría en las evaluaciones subsecuentes. Los resultados obtenidos fueron estadísticamente significativos.

COMENTARIOS

Sabemos que el dolor es la manifestación del herpes zoster que más preocupa al enfermo, y a decir de los pacientes el motivo más importante de consulta, en el adulto mayor el dolor asociado a zoster puede llegar a ser invalidante, con deterioro importante de su calidad de vida, hasta el momento actual los tratamientos que se han utilizado para tratar la neuralgia postherpética no son satisfactorios.

En vista de que la ribavirina demostró efectividad para eliminar el dolor a corto plazo y de manera sostenida,

se le considera un medicamento conveniente para disminuir la frecuencia de neuralgia postherpética.

Riesgo relativo: (RR) Es la medida de asociación que estima el riesgo de presentar dolor en una persona que recibió la ribavirina, comparada con una persona que recibió placebo.

Procedimiento de Maentel-Haenszel: Incluye las variables de manera secuencial y simultánea y evalúa distractores y modificadores del efecto. Se calcula la Xhm, la que se refiere con los siguientes valores; 1.64 = a 90% de confianza, 1.96 = a 95% de confianza, 2.06 = a 99% de confianza.

Prueba de p: Estima la probabilidad de obtener un resultado al azar.

Reacciones adversas: Se presentó un caso de anemia hemolítica relacionada con el tratamiento, misma que se resolvió sin necesidad de tratamiento, en las semanas posteriores a suspender la ribavirina, con recuperación total en la semana 12 de seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hope Simpson E. The nature of herpes zoster: A long term study and a new hypothesis. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 1965; 58: 9-20.
2. Hasson A, Norero M, Oestreicher E. Actualizaciones en la terapéutica médica de la neuralgia postherpética. *Rev Chilena Dermatol* 1966; 12(4): 188-192.
3. Shmader Ken. Manejo de infecciones producidas por virus herpes (VVZ, VEB) en el anciano inmunocompetente. *Rev Foro Int Manejo Herpes* 1996; 2(1): 4-12.
4. Huff JC, Drucker JL, Clemmer A, Laskin OL et al. Effect of oral acyclovir on pain resolution in herpes zoster: a reanalysis. *J Med Virol* 1993; (suppl. 1): 93-96.
5. Montero A, Vidal F. Neuralgia postherpética. *Rev Piel* 1990; 5: 365-367.
6. Nurmikko T. Características clínicas y mecanismos fisiopatológicos de la neuritis postherpética. *Neurology* 1995; 45(suppl 8): S54-S55.
7. Dugan LL, Choi DW. Excitotoxicity, free radicals and cell membrane change. *Ann Neurol* 1994; 35(suppl.): 17-21.
8. Rowbotham MC. Treatment of postherpetic neuralgia. *Semin Dermatol* 1992; 11(3): 218-225.
9. Wood MJ, Johnson RW, Mc Kendrick MW et al. A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days. *New Journal England of Medicine* 1994; 331(330) 932-934.
10. Macotela E, Ruz C. Ribavirina en el tratamiento del herpes zoster. *Investigación médica internacional* 1988; 15: 15-22.
11. Flores R, Dorantes FJ, Garibay M, Fortuño V, Palacio MEC. Tratamiento del herpes zoster con ribavirina. *Infectología* Año 12, Nº2, Febrero, 1992; 12(2): 73-79.
12. Valles Y, Garibay M. Tratamiento del herpes zoster con ribavirina. Estudio doble ciego, comparado con placebo. *Investigación médica internacional* 1988; 15: 15-22.
13. Andersson N. La estimación del riesgo. Prioridades de Salud: el CIET informa. 1990; 2:57-66.