



Herpes zòster i neuràlgia postherpètica

I també:
 Fentanil transdèrmic

L'herpes zòster és causa d'una elevada morbiditat, sobretot en persones d'edat avançada i en pacients amb immunodepressió. Els símptomes prodròmics inicials com hiperestèsies, parestèsies o prujia al dermatoma afectat duren 1-2 dies o més, abans que apareguin les lesions cutànies; alguns pacients poden presentar-los sense desenvolupar l'erupció cutània característica; aquesta variant s'anomena "zoster sine herpette". La lesió cutània de l'herpes zòster s'inicia amb una erupció maculopapular que segueix la distribució del dermatoma i evoluciona a vesícules doloroses sobre una base eritematosa; l'erupció s'acompanya en ocasions d'ansietat i símptomes pseudogripals. Els dermatomes més sovint afectats són el vertebral T5-T6 i el de la branca oftàmica del trigemin. En cas d'afectació ocular, poden aparèixer complicacions en la meitat dels pacients amb conjuntivitis, queratitis i uveïtis anterior; es recomana la visita urgent a l'oftalmòleg (*Ann Pharmacother*, 34, 235-246, 2000).

Herpes zòster

L'objectiu del tractament de l'herpes zòster és tractar la infecció vírica i el dolor agut associat a l'herpes, i prevenir la neuràlgia postherpètica. El tractament antivíric per via oral durant 7 dies amb **aciclovir** (800 mg, 5 vegades al dia), **famciclovir** (500 mg cada 8 h) o **valaciclovir** (1 g cada 8 h), quan s'inicia durant les primeres 72 h, redueix la durada del dolor associat a l'herpes i la incidència de neuràlgia postherpètica (*J Fam Pract*, 49, 255-264, 2000; *Lancet*, 353, 1636-1637, 1999). Atès que en pacients immunocompetents és un quadre autolimitat i que en

molts casos respon bé al tractament simptomàtic, no sembla necessari tractar a tots els pacients (*BMJ*, 321, 1-4, 2000). El tractament antivíric actualment es recomana en els pacients d'edat avançada, i els que presenten erupció moderada o intensa, dolor moderat o intens, o afectació ocular (*Lancet*, 353, 1636-1637, 1999). **Famciclovir** i **valaciclovir** tenen una eficàcia similar a la de l'aciclovir en pacients immunocompetents, però s'administren amb intervals de dosificació més amplis (cada 8 h) (*Med Lett Drugs Ther*, 41, 113-120, 1999; *Drugs*, 59, 1317-1340, 2000). Els seus efectes adversos més freqüents són nàusees, vòmits, cefalea, mareig i dolor abdominal. L'administració de l'aciclovir per via intravenosa es recomana en els pacients amb immunosupressió greu o que no poden prendre el fàrmac per via oral. Els pacients immunodeprimits amb infecció resistent a l'aciclovir poden respondre al foscarnet, el qual és d'administració parenteral i de prescripció hospitalària.

L'ús dels **corticoides** per al tractament de l'herpes zòster és controvertit. Tot i que algun estudi suggereix que la seva addició al tractament antivíric pot reduir el dolor associat a l'herpes, altres indiquen que no escurça la durada global del dolor (*N Engl J Med*, 330, 896-900, 1994; *Ann Intern Med*, 125, 376-383, 1996). A més, els estudis que han avaluat la seva eficàcia per prevenir la neuràlgia postherpètica han estat contradictoris. Atès el risc potencial d'immunosupressió associat, en general no se'n recomana l'ús, tot i que alguns autors els recomanen en pacients de més de 50 anys amb dolor moderat o intens en els quals els corticoides no estan contraindicats (*Clin Infect Dis*, 32, 1481-1486, 2001).

Per a l'alleujament del dolor associat a l'herpes, es poden emprar **analgèsics**, segons la intensitat del dolor. En cas de dolor lleu o moderat, es poden emprar analgèsics menors, però en cas de dolor intens pot caldre l'addició d'un opiaci. L'aplicació de locions amb **calamina** pot alleujar el dolor i la prujja.

En persones d'edat avançada, s'ha suggerit que la immunització amb la vacuna atenuada de la varicel·la constitueix una possible mesura per prevenir l'herpes zòster i atenuar-ne les complicacions. Calen estudis a llarg termini per determinar la seva eficàcia clínica, així com les guies per a l'administració adequada d'aquesta intervenció profilàctica (*Ann Pharmacother*, 34, 228-234, 2000).

Neuràlgia postherpètica

La **neuràlgia postherpètica** pot aparèixer en prop d'un 15-20% dels pacients que han patit un herpes zòster. Es tracta d'un dolor lancinant causat per l'afectació dels nervis perifèrics produïda per la infecció. Es defineix com el dolor que persisteix en els tres mesos següents a la cicatrització de les lesions cutànies, i que apareix en l'àrea dels dermatomes afectats per la infecció activa. A diferència del dolor associat a les lesions cutànies, que en general es resol de manera espontània amb la cicatrització d'aquestes, la neuràlgia postherpètica pot persistir durant mesos o anys. Afecta sobretot els pacients de més de 60 anys i els que han patit un zòster oftàlmic. La neuràlgia postherpètica és difícil de tractar; cal individualitzar el tractament segons les malalties associades, el risc d'interaccions farmacològiques i la qualitat de vida. L'objectiu del tractament és millorar els símptomes mitjançant el bloqueig de la transmissió dolorosa central o perifèrica. Les mesures no farmacològiques com l'estimulació elèctrica transcutània, el *biofeedback*, la hipnosi i altres tècniques conductuals s'han mostrat efectives en alguns pacients, i en ocasions pot resultar efectiva la seva aplicació amb tractament farmacològic.

Els **antidepressius tricíclics**, com amitripilina, nortriptilina i desipramina poden alleujar el dolor, sobretot si és continuat (*Drugs*, 59, 1113-1126, 2000). Es recomana una dosi inicial de 10-25 mg a la nit, i augmentar-la de manera gradual segons la resposta (fins a un màxim de 150 mg al dia), durant 4 a 8 setmanes; de vegades cal administrar-los durant 6 mesos. Se'ls considera el tractament de referència en aquesta indicació. No obstant, el seu ús està limitat pels efectes adversos, com sedació, hipotensió ortostàtica,

retenció urinària, restrenyiment o visió borrosa, sobretot en pacients d'edat avançada. Bloqueen la recaptació de noradrenalina i serotonina, i inhibeixen les neurones espinals responsables de la percepció del dolor. L'addició de flufenazina no augmenta l'eficàcia de l'antidepressiu (*Clin J Pain*, 16, 188-192, 2000). Si la resposta als antidepressius tricíclics és insuficient, es pot afegir un anticonvulsivament com la **carbamazepina** (dosi inicial 100-200 mg al dia), sobretot si el pacient presenta crisis de dolor lancinant (*Drug Ther Bull*, 38, 89-93, 2000; *Clin J Pain*, 16 (suppl), 67-72, 2000).

La **gabapentina** (inicialment 100-300 mg al dia, fins a un màxim de 3.600 mg al dia), un nou antiepilèptic, té efecte analgèsic en pacients amb dolor neuropàtic (*Ann Pharmacother*, 34, 802-807, 2000) i millora el dolor de la neuràlgia postherpètica (*JAMA*, 280, 1837-1842, 1998), però manquen estudis comparatius amb els antidepressius tricíclics en aquesta indicació. No obstant, tot i que en assaigs clínics els antidepressius tricíclics han mostrat unes taxes de resposta similars, i que tenen més experiència d'ús, el millor perfil de seguretat aparent de la gabapentina la converteix en una possible alternativa en pacients que no toleren els tricíclics.

L'**àcid acetilsalicílic** i altres analgèsics menors s'utilitzen sovint com a tractament inicial, tot i que la seva eficàcia en aquesta indicació és poc avaluada. Les dades sobre l'eficàcia a llarg termini de fàrmacs anticonvulsivants o altres opcions terapèutiques com la **capsaicina** tòpica, la **lidocaïna** tòpica o els AINE, no són conclouents, tot i que també s'utilitzen sovint.

Conclusió

L'**herpes zòster** és relativament freqüent, sobretot en persones d'edat avançada i en pacients immunodeprimits. El tractament antivíric per via oral, per exemple amb valaciclovir (1 g cada 8 h), quan s'inicia durant les primeres 72 h, redueix la durada del dolor associat a l'herpes i el risc de neuràlgia postherpètica. Actualment està recomanat per als pacients d'edat avançada, i els que presenten erupció moderada o intensa, dolor moderat o intens, o afectació ocular. Famciclovir i valaciclovir tenen una eficàcia similar a la de l'aciclovir en pacients immunocompetents, però s'administren amb intervals de dosificació més amplis. El valaciclovir és el de cost inferior.

Cal individualitzar el tractament de la **neuràlgia postherpètica** segons les malalties associades i el risc d'interaccions farmacològiques. Els

antidepressius tricíclics alleugen el dolor i es consideren d'elecció, però el seu ús està limitat pels efectes adversos, sobretot en pacients d'edat avançada. Si la resposta als antidepressius és

insuficient, es pot afegir un anticonvulsivament com la carbamazepina. La gabapentina és una possible alternativa en pacients que no tolerin els tricíclics.

Fentanil transdèrmic

El fentanil és el primer opiàci per al qual es disposa d'una forma farmacèutica d'administració transdèrmica (Durogesic®). Les seves propietats fisicoquímiques (baix pes molecular i alta liposolubilitat) i la potència analgèsica (100 vegades la de la morfina) el fan apte per a aquesta administració. Està autoritzat per al tractament del dolor crònic que requereix analgèsia amb opiàcis.

Característiques farmacològiques

El fentanil és un agonista selectiu pur dels receptors opiàcis de tipus μ , i té uns efectes similars als de la morfina. L'absorció per via transdèrmica està sotmesa a una gran variabilitat interindividual, i també varia segons la zona del cos, l'àrea de difusió, la concentració de fàrmac i la permeabilitat de la pell. Es presenta en un sistema d'administració transdèrmica amb el qual el fabricant diu que aconsegueix una velocitat d'alliberació a la pell constant durant unes 72 h. La quantitat de fàrmac que s'allibera del sistema i les concentracions plasmàtiques assolides són proporcionals a la superfície del pegat.

El temps d'inici d'acció és variable; com més alta és la dosi i més gran la superfície del pegat, més aviat s'assoleixen les concentracions plasmàtiques efectives. El temps fins a assolir la concentració màxima pot variar de 12 a 48 h i, per tant, durant la fase de titulació de la dosi no s'han de fer canvis abans de 48 h. El temps necessari per assolir les concentracions constants és variable (de 12 a 72 h) i depèn de la dosi administrada. La biodisponibilitat mitjana del fentanil transdèrmic és d'un 92%, però hi ha una àmplia variabilitat interindividual. La semivida d'eliminació després de l'administració transdèrmica és de 13-25 h; quan es retira el pegat el fàrmac continua actuant durant aquest temps, i en cas que s'hagi produït algun efecte advers, aquest pot trigar 24 h en desaparèixer (*Clin Pharmacokinet*, 38, 59-89, 2000).

Eficàcia

En la majoria dels estudis no controlats en pacients

amb **dolor crònic oncològic**, s'ha observat que en substituir el tractament analgèsic amb morfina per fentanil transdèrmic es manté l'efecte analgèsic. Els resultats dels estudis controlats amb placebo i amb morfina d'alliberació sostinguda indiquen que el fentanil té una eficàcia similar a la de la morfina. Tot i que alguns pacients tractats amb fentanil necessiten més medicació de rescat, la incidència d'efectes adversos com nàusees, vòmits i constipació és menor amb fentanil (*J Pain Symptom Manage*, 5, 254-261, 1997; *J Clin Oncol*, 16, 1588-1593, 1998; *Acta Anaesthesiol Sin*, 35, 25-32, 1997). No obstant, en un dels assaigs clínics citats l'eficàcia del fentanil transdèrmic no va ser superior a la del placebo. Alguns dels assaigs en aquests pacients s'han realitzat sense emmascarament, i amb nombres reduïts de pacients (*Drugs*, 61, 2289-2307, 2001).

La informació disponible sobre el **dolor crònic no oncològic** és escassa. Els estudis publicats inclouen a pocs pacients i de malalties diverses. Tot i que les dades inicials suggereixen que podria ser útil en pacients que no responen de manera adequada a altres analgèsics, manquen més estudis que ho confirmin i que aclareixin la seva eficàcia i lloc en terapèutica en les diferents situacions associades a dolor crònic no oncològic (*Drugs*, 53, 109-138, 1997).

Tot i que els primers estudis que van avaluar el fentanil transdèrmic es van realitzar en **pacients postoperats**, actualment el seu ús està contraindicat en aquesta situació, perquè el risc de depressió respiratòria és superior a l'efecte terapèutic.

Efectes adversos

Els efectes adversos del fentanil transdèrmic són similars als de la resta d'opiàcis; a més, pot produir símptomes locals com eritema i pruija en el lloc d'aplicació del pegat. Els més freqüents són els vòmits, les nàusees i la constipació, tot i que els assaigs comparatius suggereixen que la freqüència de restrenyiment és menor que amb la morfina (*Drugs*, 53, 109-138, 1997; *Drugs*, 61, 2289-2307, 2001).

L'efecte potencialment més greu és la depressió respiratòria, més freqüent en pacients postoperats (4%); també se n'han descrit casos en pacients amb càncer. Apareix sobretot durant les primeres 24 h després de l'aplicació dels pegats de 50 i 100 µg/h, però se n'ha descrit algun cas més enllà de 36 h. Quant a la somnolència, les dades són contradictòries i no es pot concloure que la incidència amb el fentanil per via transdèrmica sigui superior, igual o inferior a l'observada amb la resta d'opiacis (*Clin Pharmacokinet*, 38, 59-89, 2000). Cal tenir en compte que quan apareix algun efecte advers i es retira el pegat, l'efecte encara pot continuar durant un temps.

Dosificació i cost

En els pacients no tractats prèviament amb opiacis, la dosi inicial recomanada no hauria de ser superior a 25 µg/h (pegats de 2,5 mg). En pacients que ja rebien opiacis, s'ha de calcular la dosi equianalgèsica i fer el canvi progressiu (<135 mg al dia de morfina oral equivalen a 25 µg/h de fentanil, 135-224 mg al dia a 50 µg/h i 315-404 mg al dia de morfina oral equivalen a 100 µg/h de fentanil transdèrmic), tenint en compte que l'efecte analgèsic màxim del fentanil transdèrmic no s'assoleix fins passades 12-48 h des de la seva aplicació. Cal titular la dosi cada tres dies, segons la resposta i en augments de 25 µg/h (*Clin Pharmacokinet*, 38, 5989, 2000).

El cost diari d'un pegat de fentanil transdèrmic varia segons la dosi de 2,9€ (487 ptes.) a 8,7€ (1.450 ptes.). Un tractament anàleg amb dosis equianalgèsiques de morfina d'alliberació sostinguda costa aproximadament la meitat.

Conclusió

El fentanil per via transdèrmica es considera una alternativa a la morfina per via oral en el tractament de pacients amb dolor crònic oncològic que no poden rebre morfina per via oral, a causa de nàusees, vòmits, disfàgia o constipació crònica prèvia; també pot estar indicat en pacients amb dolor crònic oncològic polimedcats amb problemes de seguiment del tractament. Comparat amb la morfina per via oral, té l'avantatge de la facilitat i comoditat d'administració, l'interval d'administració més llarg i la menor tendència a produir constipació. Per contra, té l'inconvenient de la variabilitat interindividual de l'absorció transdèrmica (que obliga a una acurada supervisió de la dosificació), la menor experiència d'ús i el cost més alt. En els pacients amb dolor crònic d'origen no oncològic, les dades inicials suggereixen que també podria ser una alternativa, però manquen estudis que ho confirmin. En el dolor agut postoperatori cal evitar-ne l'ús, perquè el risc de depressió respiratòria supera el seu efecte.

Data de redacció: **juny de 2001**

Data de revisió: **març de 2002**

En el proper número: **Ús terapèutic del cannabis (marihuana) i els seus derivats.**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya.

Director Eugeni Sedano i Monasterio. **Subdirector** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora** Neus Rams i Pla.

Redacció Fundació Institut Català de Farmacologia. **Redactor en cap** Joan-Ramon Laporte i Roselló. **Redactora** Montserrat Bosch i Ferrer.

Comitè científic Rafael Albertí, Joan Altimiras, Montserrat Bosch, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Joan-Ramon Laporte, Carles Llor, Rosa Madridejos, M^a Antònia Mangués, Rosa Monteserín, Neus Rams, Pau Salvà, Emília Sánchez, Joan Serra.

Secretària tècnica Adela Perisé i Piquer

Composició i impressió Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN En tràmit

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:
<http://www.gencat.es/sanitat> (Apartat de Farmàcia - Informació per als professionals)