

RESUMEN GRADE DEL ENSAYO CLÍNICO:

Inyección subcutánea de triamcinolona y lidocaína para prevenir la neuralgia postherpética.

Ni J, Wang X, Tang Y, et al. Subcutaneous Injection of Triamcinolone and Lidocaine to Prevent Postherpetic Neuralgia. Pain Physician. 2017 Jul;20(5):397-403.

Abreviaturas: DE: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; IQR: rango intercuartílico entre los percentiles 25 y 75; ITT: análisis por intención de tratar; NNT: número necesario a tratar para evitar 1 evento; NND: número necesario a tratar para dañar a 1 participante más que con el control; NPH: neuralgia postherpética; PP: análisis por protocolo; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.

ESCALAS Y OTROS INSTRUMENTOS DIAGNÓSTICOS (de los que hacemos una descripción breve en una addenda al final):
END: escala numérica del dolor de 10 cm; **SF-36 (Short Form 36):** cuestionario calidad de vida relacionada con la salud de 36 ítems que abarcan 8 dimensiones.

NOTA SOBRE NUESTROS CÁLCULOS: Para las variables dicotómicas, nosotros calculamos e informamos los beneficios y daños hasta RAR y NNT, con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%), por "incidencias crudas acumuladas". Para las variables cuantitativas continuas, estimamos las diferencias de las medias entre grupos independientes, afectándolas de sus correspondientes IC al 95% en función de la homo o heterocedasticidad, cuando es posible su aplicación por tratarse de pruebas paramétricas. Las calculadoras están disponibles en:
http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_dicot.xls y
http://evalmedicamento.weebly.com/uploads/1/0/8/6/10866180/calculadora_var_cont.xls

I. INTRODUCCIÓN.

El herpes zóster es una infección causada por el virus de la varicela-zóster, que queda acantonado e inactivo en el sistema nervioso, principalmente en el área del nervio trigémino y el ganglio espinal, pudiendo ocasionar la inflamación de los mismos y dar lugar a la neuralgia postherpética (NPH). Los mejores datos de incidencia en pacientes mayores provienen del grupo de placebo de un gran ensayo aleatorizado, publicado por Oxman y col en 2005, que evaluó la vacunación contra el virus varicela-zóster. De los 334 pacientes de 60 a 69 años de edad que desarrollaron herpes zóster, y fueron seguidos durante una mediana de 3,1 años, la NPH se presentó en 23 (6,9%). En contraste, entre 308 pacientes de 70 años o más que desarrollaron herpes zóster, la NPH se presentó en el 308 (18,5%)¹.

Se han probado diferentes tratamientos para prevenir la inflamación que da lugar a la NPH, como la administración epidural de corticoesteroides y un anestésico local; pero en varios estudios de diferentes autores se concluye que existe riesgo de aracnoiditis, siendo más segura la inyección subcutánea. El problema es la evidencia limitada de la efectividad de esta alternativa para prevenir la NPH, y para averiguarlo los investigadores diseñaron e implementaron el presente estudio.

II. LO PROYECTADO.

A) OBJETIVO: Comparar la incidencia de dolor asociado al zóster en pacientes entre la terapia estándar y la terapia estándar más una pauta de inyecciones subcutáneas de triamcinolona y lidocaína.

Duración programada: 6 meses de seguimiento.

B) TIPO DE ESTUDIO.

Estudio aleatorizado y controlado (terapia estándar) monocéntrico. Se acepta un error alfa del 5% para descartar la hipótesis nula y aceptar la hipótesis alternativa, y en este último caso un error beta del 20% (= potencia 80%) para descartar la hipótesis alternativa. Con estos requisitos,

¹ Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, on behalf of the Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zóster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med. 2005 Jun 2;352(22):2271-84.

esperando en el grupo de control una incidencia de dolor asociado a zóster del 24% a los 6 meses², y una mejora absoluta del 20% mediante la intervención, reduciéndose hasta el 24% -20% = 4%, se obtiene un tamaño de muestra de 48 pacientes por grupo.

Cálculo del tamaño necesario de la muestra			
Abreviaturas: RA: Riesgo Absoluto; Error alfa: significación estadística; Potencia estadística = 1 - Error beta; n: número de pacientes necesario de cada uno de los grupos			
CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA PARA UNA DIFERENCIA DE DOS PROPORCIONES			
% RA intervención	4,00%	qA	0,960
% RA control	24,00%	qB	0,760
pM (=proporción Media)	0,140	qM	0,860
Para un error alfa	5%	=> z $\alpha/2$ =	1,960
Para un error beta	20%	=> z β =	0,842
Numerador	1,89		
Denominador	0,04		
n (cada grupo) =	48		
2n (total) =	96		
Si espero pérdidas del	0,0%	=> Total =	48 por grupo

Los investigadores expresan los datos cuantitativos continuos como medias con sus respectivas desviaciones estándar, y los categóricos como porcentajes. Utilizaron el test t de Student para comparar variables cuantitativas continuas y el test exacto de Fisher o el test Chi-cuadrado para las variables categóricas. Mediante el ANOVA de medidas repetidas compararon las diferencias entre las varias mediciones a lo largo del tiempo de: a) las puntuaciones de la escala numérica de dolor; y b) las puntuaciones totales, y por dominios, del cuestionario de calidad de vida SF-36. En todos estos casos también asumieron una significación estadística del 5% (2 colas).

C) POBLACIÓN ESTUDIADA Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1º Elegibles: Los primeros 124 pacientes con dolor asociado al herpes zóster, del Departamento del Manejo del Dolor del hospital universitario Xaunwu de Beijing, China, durante el periodo de 12 meses (1-may-2014 a 30-abr-2015).

2º Criterios de inclusión: a) Tener infección por herpes zóster con lesiones dérmicas de duración <7 días; b) puntuación en la escala numérica de dolor > 3 cm; c) edad \geq 50 años; y d) aceptar cumplir el tratamiento asignado y las mediciones de seguimiento.

3º Criterios de exclusión: a) Alteraciones de la coagulación, incluido el uso de anticoagulantes cumarínicos, pero permitiéndose el uso de salicilatos; b) infección bacteriana de la piel en el dermatoma afectado por el herpes zóster, c) alergia a triamcinolona acetónido o lidocaína; o d) trastornos importantes de la inmunidad (ej.: SIDA).

D) VARIABLES DE MEDIDA (ENDPOINT).

1º Variable primaria: Pacientes con dolor asociado al herpes zóster a los 1, 3 y 6 meses tras el inicio de la erupción, definiéndose dolor como una puntuación > 3 cm en la escala numérica de dolor de 10 cm.

2º Variables secundarias: Duración del dolor, severidad, localización de las lesiones dérmicas y puntuación en el SF-36 de calidad de vida.

III. LO CONSEGUIDO.

A) ASIGNACIÓN DE LOS SUJETOS A LOS GRUPOS.

² Hemos tenido que inferirlo matemáticamente porque no se informa en el artículo.

1º ¿Se efectuó la aleatorización?: Sí, se realizó mediante un programa de ordenador y por bloques 1:1 (cada bloque uno de intervención y uno de control), para asegurarse que no hubiera desequilibrios con esta pequeña muestra.

2º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los reclutadores?: Sí.

3º Participantes que fueron aleatorizados a los grupos intervención y de control.

a) Grupo A de intervención: Tratamiento estándar + Pauta de inyecciones SC de triamcinolona y lidocaína, 50 pacientes.

b) Grupo B de control: Tratamiento estándar, 50 pacientes.

4º ¿Resultaron similares en el inicio los grupos de intervención y control con respecto a los factores pronósticos conocidos?: Sí en las variables que muestran, tal y como se resume a continuación: Edad 64,9 años (DE 10,2); Mujeres 53%; Duración del dolor tras el inicio de la erupción 3,3 días (DE 1,68); Puntuación en la escala numérica de dolor: 6,9 cm (DE 1,33); Localización facial 15%, región cervical 7%, región torácica 54%, región lumbar 24%. Puntuación de calidad de vida según el cuestionario SF-36: fue similar en ambos grupos en las 8 dimensiones (ofrecen gráficas de las 8 dimensiones, pero no pueden extraerse los números).

5º ¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los pacientes y los médicos que hacen el seguimiento?: No, porque no había inyección de placebo, por lo que el grupo control no recibía inyección³. **¿Y para los investigadores que asignan los eventos?:** Consideramos que sí, porque en el artículo dice que la entrada de datos fue hecha por asistentes administrativos, cegados al tratamiento asignado.

B) SEGUIMIENTO, ABADONOS Y PÉRDIDAS.

1º Pauta de tratamientos y cuidados: Todos los pacientes recibieron el tratamiento estándar actual para el herpes zóster: analgésicos (según las necesidades) y medicación antiviral oral (aciclovir 800 mg 5 veces al día), si la erupción había estado presente durante menos de 72 horas.

Los pacientes del grupo intervención recibieron además una combinación de triamcinolona acetónido (10 mg) y lidocaína al 0,5%, inyectadas por vía subcutánea en el área afectada, en los puntos donde los pacientes experimentaron el peor dolor (2 ml por punto, con hasta 10 puntos para cubrir toda el área del dolor). Las inyecciones se administraron una vez por semana durante 3 semanas, usando agujas 25G y jeringas hipodérmicas estériles.

Dado que en España no se comercializa triamcinolona acetónido susceptible de inyección subcutánea, en virtud de la equivalencia glucocorticoide de 10 mg de triamcinolona con 2 mg de dexametasona, cabe la utilización de "Dexametasona fosfato 4mg/ml, vial de 1 ml (Fortecortín®)".

Para obtener una mezcla que contenga 10 mg de triamcinolona ó 2 mg de dexametasona, más lidocaína en cantidad suficiente para el 0,5% en una solución de 20 ml (para 10 pinchazos de 2 ml cada uno), puede procederse según el siguiente modo operatorio:

³ Sin embargo, el mantenimiento del cegamiento habría sido imposible debido a la ausencia de analgesia local inmediata con el placebo

	Triamcinolona (mg)	Dexametasona (mg)
Equivalencia glucocorticoide	10	2
	<u>Solvente</u>	<u>Soluto</u>
Triamcinolona 10 mg/ml, vial de 1 ml	1 ml	10 mg
Suero fisiológico, vial de 10 ml	9 ml	
Lidocaína 10 mg/ml, vial de 10 ml	10 ml	10 mg
	<u>Solvente</u>	<u>Soluto</u>
Fortecortín 4 mg/ml, vial de 1 ml	0,5 ml	2 mg
Suero fisiológico, vial de 10 ml	9,5 ml	
Lidocaína 10 mg/ml, vial de 10 ml	10 ml	10 mg
MODO OPERATORIO: Tomar los solventes por este orden con una jeringa de 25 ml		
Mover el contenido entre las dos manos, hasta homogenización		
Encapuchar con aguja 25G		

2º Tiempo de seguimiento conseguido: 6 meses.

3º ¿Se detuvo el estudio antes de lo proyectado?: No.

4º Abandonos del tratamiento (discontinuación) y pérdidas:

Abandonos totales: Sin diferencias entre 1 en el grupo de intervención y 2 en el grupo de control, todos por incumplimiento del tratamiento.

Abandono por efectos adversos: Ninguno.

Pérdidas: Sin diferencias entre ambos (1 vs 1).

5º Se efectuó análisis por (intención de tratar, protocolo...): Intención de tratar.

C) RESULTADOS.

1º Pacientes con dolor (> 3 cm en la escala numérica de dolor de 10 cm).

A los 1, 3 y 6 meses hubo sendas diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo de intervención.

Al final, en la **tabla 1**, mostramos los resultados en detalle.

2º Medias de las puntuaciones en la escala numérica de dolor de 10 cm

En el inicio las medias de las puntuaciones habían sido 7,16 cm (DE 1,22) en el grupo de intervención y 6,64 cm (DE 1,44) en el grupo de control.

Por interpolación desde el gráfico, a los 1, 3 y 6 meses las respectivas medias de las puntuaciones descendieron significativamente hasta 0,41 cm en los tres puntos temporales en el grupo de intervención, y hasta 1,33 cm en el grupo de control también en los tres períodos.

3º Puntuaciones en el cuestionario SF-36 sobre calidad de vida.

En ambos grupos hubo una mejora significativa en las puntuaciones de los 8 dominios del SF-36 entre el inicio y los 3 y 6 meses. Pero las magnitudes de los cambios experimentados fueron significativamente mejores en el grupo de intervención que en el de control en 5 dominios: FF (funcionamiento físico) RF (rol físico), D (dolor), V (vitalidad) y SM (salud mental).

4º Efectos adversos.

En el grupo de intervención hubo 8/50 (16%) de pacientes con hemorragia subcutánea autolimitada, y 7/50 (14%) con dolor en el punto de inyección.

No se observaron eventos adversos mayores, como intoxicación aguda por lidocaína, disestesia, infección o diseminación del zóster.

IV. CONFLICTOS DE INTERESES Y VALIDEZ DE LA EVIDENCIA.

A) CONFLICTOS DE INTERESES: Informan que no hubo financiación externa y certifican que ningún autor tuvo conflicto intereses relacionado con el estudio, pues no habían recibido pagos por consultorías, ni tenían propiedad de acciones, participación accionarial, acuerdos de patentes /

licencias, etc.).

B) VALIDEZ DE LA EVIDENCIA.

¿Pregunta clara, precisa, con identificación de la población, intervención, control y resultados que van a medirse?: **Sí**
¿Se efectuó una aleatorización correcta?: **Sí**.
¿Se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los que hacen el reclutamiento?: **Sí**
¿Factores pronósticos equilibrados en el inicio y la implementación?: **Sí**
¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización para participantes y los médicos que hacen el seguimiento?: **No y no**. ¿Y para los que asignan los eventos, y para los que obtienen los datos de laboratorio?: **Sí**
¿Fue completo el seguimiento, cumpliendo con no detenerlo antes de lo previsto?: **Sí**
¿Se tienen en cuenta los abandonos y/o pérdidas para análisis de sensibilidad?: **Sí**
¿Se hacen los cálculos por intención de tratar (ITT), y/o por protocolo (PP)?: **Por ITT**
¿Los resultados son consistentes después de los análisis de sensibilidad?: **Sí**

Sistema GRADE: Calidad de la evidencia **Moderada**. Justificamos la rebaja porque: **1)** No se mantuvo oculta la asignación de los grupos para los participantes y para los investigadores que hacen el seguimiento. **2)** La muestra ha sido pequeña, lo cual dificulta además la traslación de su representatividad a otras poblaciones.

V. COMENTARIOS (DISCUSIÓN Y OPINIÓN DE LAS EVALUADORAS).

Una opción de prevención podría ser la vacuna varicela-zóster. El mismo ensayo clínico de Oxman y col, citado en la introducción, aleatorizó 38.500 personas de más de 60 años (el 54% de los cuales son de 60-70 años) a grupo de vacuna o a grupo placebo, y mostró que la incidencia de herpes zóster fue de 315/19254 (1,64%) casos en el grupo de vacuna frente a 642/19247 (3,34%) en el grupo de placebo; RR 0,49 (0,43-0,56); RAR 1,7% (1,39% a 2,01%); NNT 59 (50 a 72) en 3 años de seguimiento. Por su parte, la incidencia de NPH fue de 27/19254 (0,14%) casos en el grupo de vacuna frente a 80/19247 (0,42%) en el grupo de placebo; RR 0,34 (0,22-0,52); RAR 0,28% (0,17% a 0,38%); NNT 363 (264 a 606) en 3 años.

Estimamos que la representatividad de la muestra puede estar afectada por el pequeño número de la muestra. Y una manifestación de ello podría observarse porque entre los pacientes de 65,9 años (DE 10,2) con herpes zóster del grupo de placebo del estudio que estamos evaluando, hubo un 18% de incidencia de NPH en 6 meses, mientras entre los pacientes de 60-70 años con herpes zóster del estudio de Oxman y col, hubo un 6,9% en 3 años.

De acuerdo con la 14ª Guía GRADE, dadas las limitaciones del tamaño de la muestra y su representatividad, nos parece prudente por el momento no hacer recomendaciones⁴, aunque sí podemos extraer conclusiones.

VI. CONCLUSIONES DEL ENSAYO CLÍNICO.

Con una calidad de evidencia moderada, para Pacientes de BEJING de 65 años (DE 10), con infección por herpes zóster, lesiones dérmicas de menos de 7 días y escala numérica del dolor de 6,9 cm (DE 1,33), la pauta de inyecciones subcutáneas de tramcinolona y lidocaína más el tratamiento estándar, al compararlo con el tratamiento estándar solo:

- 1) Reduce la incidencia de pacientes con dolor desde un 18% a un 4% en 6 meses.

⁴ Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. J Clin Epidemiol. 2013 Jul;66(7):719-25.

2) Mejora los cambios entre el inicio y los 6 meses en las puntuaciones medias de la escala numérica de dolor desde un cambio de -5,73 puntos a un cambio mejor de -5,23.

3) Mejora las puntuaciones en cinco de los ocho dominios del cuestionario SF-36.

4) Presenta más efectos adversos moderados (16% con hemorragia subcutánea autolimitada y 14% con dolor en el punto de inyección), e informa que no observa eventos adversos mayores.

ADDENDA: BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS ESCALAS Y OTROS INSTRUMENTOS DIAGNÓSTICOS

Escala numérica de dolor

Es una regla de 10 cm que va desde el "0 cm" (que representa "sin dolor") hasta los "10 cm" (que representa "dolor tan malo como puedas imaginar" o "peor dolor imaginable"). Tras comprender el paciente la explicación de los significados, se le pide que señale con una línea el punto de la regla que en su opinión indique la autopercepción de su dolor HOY.



Cuestionario SF-36 sobre el Estado de Salud (Short-Form, SF-36)

Es un instrumento para evaluar el nivel de calidad de vida relacionada con la salud, conceptualmente basado en un modelo bidimensional de salud: física y mental. Deviene de los trabajos de Ware y Sherbourne⁵. Consta de 36 ítems. Los 35 primeros se agrupan en 8 dimensiones:

1) Funcionamiento físico (FF): 10 ítems que evalúan el grado en que la salud del individuo limita una serie de actividades físicas tales como ejercicios intensos, caminar, etc.

2) Rol físico (RF): 4 ítems que evalúan hasta qué punto los problemas de salud física interfirieron con el funcionamiento ocupacional del paciente.

3) Dolor (D): 2 ítems que evalúan tanto el grado de dolor como la interferencia que produce en la vida del paciente.

4) Salud general (SG): 5 ítems referidos a la percepción personal del estado de salud así como a una serie de creencias respecto a la salud del paciente.

5) Vitalidad (V): 4 ítems que valoran el nivel de fatiga y energía del paciente.

6) Funcionamiento social (FS): 2 ítems que interrogan acerca de las limitaciones en la vida sociofamiliar por problemas de salud.

7) Rol emocional (RE): 3 ítems que evalúan hasta qué punto los problemas emocionales interfirieron con el funcionamiento ocupacional del paciente.

8) Salud mental (SM): 5 ítems que intentan evaluar el estado de ánimo del paciente (inquietud, intranquilidad, desánimo) durante el último mes.

Las 8 dimensiones se agrupan a su vez en dos medidas sumarias: salud física y salud mental. Las dimensiones que forman la medida sumaria de salud física son: FF, RF, D, SG y V. Las que forman la medida sumaria de salud mental son: SG, V, FS, RE y SM.

Los ítems se puntúan con escalas Likert de rango variable, desde 2 valores hasta 6.

El marco de referencia temporal es el momento actual.

Para cada una de las 8 dimensiones, los ítems son codificados, agregados y transformados en una escala que tiene un recorrido desde 0 (el peor estado de salud para esa dimensión) hasta 100 (el mejor estado de salud). No existen puntos de corte; a mayor puntuación, mejor calidad de vida.

La 36 es la última pregunta, y se refiere al cambio percibido en el estado de salud en el tiempo (un año).

⁵ Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992 Jun;30(6):473-83.

Tabla 1: Incidencia de dolor (> 3 cm en la escala numérica de dolor de 10 cm) asociado a zóster, entre tratamiento estándar y tratamiento estándar más inyecciones SC de triamcinolona y lidocaína.

Seguimiento 6 meses	Nº pacientes (%), Tto Estándar + Inyecc SC, n= 50	Nº pacientes (%), Tto Estándar, n= 50	Cálculo por incidencias acumuladas sin ajustar por covariables			
			RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia
A los 1 meses	3/50 (6%)	12/50 (24%)	0,25 (0,08-0,83)	18% (4,02% a 32,09%)	6 (3 a 25)	71,24%
A los 3 meses	2/50 (4%)	10/50 (20%)	0,2 (0,05-0,87)	16% (2,65% a 28,89%)	6 (3 a 38)	69,21%
A los 6 meses	2/50 (4%)	9/50 (18%)	0,22 (0,05-0,98)	14% (0,88% a 26,54%)	7 (4 a 114)	60,92%