

# Dolor, calidad de vida relacionada con la salud y utilización de servicios médicos asociados al herpes zoster en Argentina

Recibido: 17-08-2016 Aceptado: 01-11-2016

Claudia Vujacich<sup>1</sup>, Luisa de Wouters<sup>2</sup>,  
Alejandra M. Margari<sup>3</sup>, Mariana Gordóvil<sup>2</sup>,  
Emmanouil Rampakakis<sup>4</sup>, Eliofotisti Psaradellis<sup>4</sup>,  
John S. Sampalis<sup>4</sup>, Kelly Johnson<sup>5</sup>, José Luis Montes<sup>6</sup>,  
Homero A. Monsanto<sup>7</sup>, Camilo J. Acosta<sup>5</sup>.

## Resumen

El herpes zoster (HZ) es causado por reactivación del virus varicela-zoster latente. Se caracteriza por exantema vesicular unilateral, neuritis aguda y neuralgia posherpética. Aún hay escasos datos sobre el dolor asociado al HZ (DAZ), su repercusión en la calidad de vida (CdV) y la utilización de recursos sanitarios (URS) asociada en Argentina. En este estudio prospectivo, observacional, de una cohorte, realizado en 3 centros argentinos se valuó la carga de morbilidad asociada al HZ en Argentina en contextos clínicos reales. Los pacientes fueron enrolados en diversos momentos durante un episodio herpético, y seguidos activamente los días 14, 21, 30, 60, 90, 120, 150 y 180. Hubo 96 enrolados (edad  $70 \pm 10,7$  años; tiempo desde el inicio del exantema  $16 \pm 16,9$  días [media  $\pm$  DE]). El puntaje del peor dolor (media  $\pm$  DE) disminuyó de  $5,5 \pm 3,1$  en el enrolamiento a  $0,2 \pm 0,7$  a los 180 días de seguimiento. El puntaje del cuestionario de calidad de vida EQ-5D (media  $\pm$  DE) disminuyó significativamente de  $0,8 \pm 0,1$  antes del inicio del exantema a  $0,6 \pm 0,2$  tras su inicio ( $P < 0,001$ ), con mejoría gradual de la CdV durante 180 días ( $0,9 \pm 0,1$ ), hasta un puntaje similar al previo al inicio del exantema. La URS más frecuente fueron visitas al consultorio médico (96,9 %). La gran mayoría de pacientes compró

<sup>1</sup>Fundación Centro de Estudios Infectológicos (FUNCEI), Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup>Hospital Privado de la Comunidad, Mar del Plata, Argentina.

<sup>3</sup>Hospital Naval, Buenos Aires, Argentina.

<sup>4</sup>JSS Medical Research Inc., Saint-Laurent, QC, Canada.

<sup>5</sup>Merck Co. & Inc., Center for Observational and Real-World Evidence, Vaccines, Kenilworth, NJ, EE. UU.

<sup>6</sup>Medical Manager MSD Argentina, Buenos Aires, Argentina.

<sup>7</sup>Latin AmericaHealthOutcomesResearch, Carolina, Puerto Rico.

### Dirección para correspondencia:

Dr. José Luis Montes Cazadores de Coquimbo 2841. Piso 7°. Merlo. Buenos Aires. Argentina.

Te: (54.11) 6090-7570. Cel: (54.911) 4162-9087

jose.montes@merck.com

### Conflicto de intereses:

Fuentes de financiación: estudio financiado por Merck & Co. CV, LDW, AMM, y MG no tienen nada que revelar.

ER, EP y JSS son todos los empleados de JSS Medical Research Inc, el CRO contratada por Merck Co. & Inc. para llevar a cabo el análisis de datos y la escritura médica.

KJ es un empleado de Merck Co. & Inc. y ha recibido y acciones de Merck.

JLM es el encargado médico para las vacunas en MSD Argentina.

HAM es un empleado y accionista de Merck Co. & Inc.

CJA es un empleado y accionista de Merck Co. & Inc.

medicamentos recetados (95,8 %) y de venta sin receta (83,3 %) para los episodios herpéticos. El DAZ estuvo asociado a gran carga de morbilidad, deterioro de CdV, aumento de URS y costos asociados en Argentina. Esto subraya la importancia de estrategias de intervención precoz o prevención para disminuir la carga de morbilidad asociada al HZ.

**Palabras Clave:** Carga de morbilidad, herpes zoster, calidad de vida, dolor por zoster.

El herpes zoster (HZ), frecuentemente llamado zoster o culebrilla, es causado por la reactivación del virus de la varicela-zoster que se encuentra latente dentro de ganglios sensitivos espinales o craneales. Habitualmente se caracteriza por un dolor debilitante, un exantema ampollar unilateral con afectación limitada al dermatoma (1-3). En 2013, Vujacich y col. informaron la prevalencia del HZ en Argentina como de 3,57 casos por 1000 años-persona (4). Se informaron tasas de incidencia de HZ similares en Norteamérica y Europa, donde las tasas estuvieron entre 3,2 y 3,7 casos por 1.000 años-persona (5-9).

La incidencia, la gravedad y la duración del HZ aumentan con la edad, probablemente debido a la inmunosenescencia (10,11). El dolor asociado al HZ (DAZ) aparece frecuentemente en la fase aguda y puede convertirse en un dolor crónico o de larga duración, de mayor o igual a 90 días, tras el inicio del exantema. Este dolor angustioso y debilitante se conoce como neuralgia posherpética (NPH) y puede generar ansiedad, fatiga crónica, trastornos del sueño y depresión intensa (12-15). En la literatura médica previa, se registra un aumento de la proporción de pacientes con NPH desde el 5 %, en pacientes menores de 60 años, hasta el 20 %, en pacientes de 80 o más años de edad (16). El DAZ supone un impacto negativo importante en la calidad de vida (CdV) del paciente y altera en gran medida la capacidad funcional, al punto que el daño se considera comparable al causado por otras enfermedades crónicas como la insuficiencia cardíaca congestiva, el infarto de miocardio, la diabetes de tipo 2 y la depresión mayor (5,13,17-21). El sufrimiento del paciente, la debilidad para el autocuidado y la necesidad de utilización de recursos sanitarios (URS) contribuyen a la disminución de la CdV del paciente y al aumento de la carga económica del HZ y la NPH (22). Aunque los antivirales como aciclovir, famciclovir y valaciclovir se usan frecuentemente para disminuir el número de lesiones, acortar la duración de la enfermedad y prevenir la NPH, y otros medicamentos como los antidepresivos tricíclicos y los anti-convulsivantes, así como los bloqueos nerviosos, se usan para aminorar los síntomas de DAZ y NPH, aún no existen conclusiones con respecto a la eficacia de

estos medicamentos en el tratamiento del DAZ y de la NPH entre los adultos de edad más avanzada.

En la actualidad, no disponemos de datos suficientes sobre la carga de morbilidad relacionada con el HZ en la población residente en Argentina. Por lo tanto, este estudio prospectivo tiene como objetivo evaluar la carga de morbilidad debida a episodios de HZ, evaluar su repercusión en la CdV general y determinar el uso asociado de recursos sanitarios en un contexto clínico de atención habitual en Argentina.

## Materiales y métodos

### Diseño del estudio

El estudio se diseñó sobre la base de métodos similares a los descritos en el conjunto de estudios MASTER (Monitoring and Assessing Shingles through Education and Research) (23). Fue un estudio prospectivo y observacional de 6 meses de duración realizado en pacientes que representaban casos nuevos y prevalentes del episodio de exantema por HZ o DAZ en curso. Se definieron casos nuevos como los pacientes enrolados durante un episodio de HZ en curso con una duración menor o igual a 7 días desde el inicio del exantema o el comienzo del DAZ. Se definieron casos prevalentes como los pacientes enrolados durante un episodio de HZ en curso con una duración >7 días desde el inicio del exantema o el comienzo del DAZ. Se incorporaron pacientes de los consultorios de médicos de cabecera o especialistas en 3 centros de Argentina (Fundación Centro de Estudios Infectológicos (FUNCEI), de la Ciudad de Buenos Aires; Hospital Naval, Dr. Pedro Mallo, CABA, y Hospital Privado de la Comunidad, de Mar del Plata) entre julio de 2007 y septiembre de 2012. Para todos los pacientes incorporados, se definió el inicio de la enfermedad como la fecha de inicio del exantema por HZ y no como la fecha de enrolamiento en el estudio. Se hizo un seguimiento prospectivo de todos los pacientes inscriptos durante 6 meses, a fin de evaluar la carga de morbilidad asociada al HZ, la repercusión en la CdV relacionada con la salud, la URS y los costos sa-

nitarios asociados al HZ. El estudio fue aprobado por los comités de revisión institucional locales, como se exige, y fue ejecutado de conformidad con las Guías de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

### **Población del estudio**

Los pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión fueron elegibles para su participación en el estudio. Los pacientes elegibles incluyeron hombres y mujeres de edad mayor o igual a 50 años de edad en la fecha de inicio del exantema por HZ con diagnóstico confirmado por un médico, de exantema por HZ o DAZ (incluyendo dolor agudo o neuritis posherpética) y una fecha de inicio del exantema por HZ registrada en la historia clínica del paciente.

### **Evaluaciones del estudio**

Durante el estudio hubo un total de 10 evaluaciones para los casos nuevos los días 0, 7, 14, 21, 30, 60, 90, 120, 150 y 180. Todas ellas se llevaron a cabo en el consultorio del médico. Con relación a los casos prevalentes, hubo un total de 7 evaluaciones las cuales también se llevaron a cabo en el consultorio del médico los días 0, 30, 60, 90, 120, 150 y 180. Cabía la posibilidad de que los casos prevalentes recibieran una llamada del investigador, si hubiera sido necesario, después de la primera visita. El día 0 se evaluaron las características del paciente, incluidos edad, sexo, empleo, ingreso mensual, dermatoma principal del HZ, número de lesiones en el dermatoma principal y en los adyacentes, tratamientos para el HZ y el puntaje del peor dolor prodrómico. Además, el día 0 se hicieron las siguientes evaluaciones: la fecha de inicio del exantema por HZ, la evaluación del dolor (mediante el cuestionario de impacto inicial del zoster [*initial zoster impact questionnaire*, IZIQ] y el inventario breve del dolor por el zoster [*zoster brief pain inventory*, ZBPI], la percepción del médico del episodio de HZ, la evaluación de la CdV (mediante el EuroQoL de 5 dimensiones/EQ-5D para antes del episodio de HZ o para el episodio de HZ), la URS (mediante un cuestionario sencillo), los costos sanitarios directos/gastos de bolsillo (mediante un cuestionario) y los costos sanitarios indirectos (mediante el cuestionario de trabajo y productividad). El registro de los medicamentos y tratamientos necesarios para el episodio de HZ y los siguientes cuestionarios del estudio ZBPI, EuroQoL, cuestionario de trabajo y productividad, URS y el cuestionario de costos sanitarios se completaron los días 14, 21, 30, 60, 90, 120, 150 y 180. Se efectuaron evaluaciones simi-

lares con los casos nuevos el día 7. Las evaluaciones de los días 7, 14, 21 y 30 tuvieron una ventana de  $\pm 3$  días y las evaluaciones de los días 60, 90, 120, 150 y 180 tuvieron una ventana de  $\pm 7$  días.

### **Criterios de valoración**

#### **Mediciones del dolor**

El criterio principal de valoración sirvió para evaluar la carga de morbilidad debida al DAZ en diversos momentos desde el inicio del exantema por HZ mediante el cuestionario ZBPI. El cuestionario permitió evaluar el dolor asociado al HZ y la interferencia del dolor en siete actividades de la vida diaria: actividad general, estado de ánimo, capacidad para caminar, trabajo habitual, relación con otras personas, sueño y disfrute de la vida. El cuestionario ZBPI consta de 9 preguntas basadas en una escala de Likert de 11 puntos, de 0 (ausencia de dolor) a 10 (el peor dolor posible), lo que permitió calificar el dolor en cuatro formas (en curso, peor, menor, promedio durante las últimas 24 horas), el alivio del dolor por el tratamiento o los medicamentos de 0 % (sin alivio) a 100 % (alivio completo), y la interferencia del dolor por HZ en las actividades de la vida diaria durante las últimas 24 horas de 0 (sin interferencia) a 10 (interferencia completa). La intensidad del dolor se basó en la calificación del dolor obtenida de la pregunta del ZBPI sobre el 'peor dolor durante las últimas 24 horas' (24).

El cuestionario IZIQ permitió evaluar la duración, la intensidad y las características del peor dolor durante la fase prodrómica el día 0. Se definió NPH como una puntuación mayor o igual a 3 en el "peor dolor durante las últimas 24 horas" en el momento mayor o igual a 90 días después del inicio del exantema.

#### **Mediciones de la calidad de vida**

El impacto del HZ y/o el DAZ en la CdV se evaluó con el cuestionario EuroQoL (EQ-5D), que midió cinco dominios, específicamente movilidad, autocuidado, actividades habituales (trabajo, estudio, tareas de la casa, familia o actividades del tiempo libre), dolor/malesstar y ansiedad/depresión. Se les pidió a los pacientes que indicaran su estado de salud actual en una escala visual analógica de 0 (el peor estado de salud imaginable) a 100 (el mejor estado de salud imaginable). El día 0, los pacientes llenaron dos veces el cuestionario EuroQoL para describir la CdV: 1) cuando no presentaban HZ o DAZ y 2) durante el episodio de HZ. En otras visitas de seguimiento, excepto el día 7, llenaron el cuestionario EuroQoL una sola vez. Se usaron los coeficientes de peso hispánicos para proporcionar las preferencias específicas de la población para los estados de salud definidos en EQ-5D (25).

### Utilización de recursos sanitarios

La URS comunicada por el paciente se evaluó mediante un cuestionario sencillo que se administró en cada visita del estudio. Se les pidió a los pacientes que proporcionaran información sobre el uso realizado de servicios de salud debido al exantema por HZ o al DAZ desde su última visita. La URS incluyó las visitas a los servicios de emergencia, el ingreso en el hospital o en centros de atención a largo plazo, el uso de servicios de ambulancia o enfermería, visitas a consultorios médicos, fisioterapia/rehabilitación, consulta a un psiquiatra/psicólogo/psicoterapeuta o a un especialista.

### Costos sanitarios de bolsillo

Los costos de bolsillos para atención médica, incluidos los costos de los medicamentos recetados (predominantemente medicamentos antivirales), los medicamentos de venta sin receta y alternativos, se registraron en un cuestionario de costos sanitarios.

### Costos sanitarios indirectos

Los costos sanitarios indirectos se midieron mediante un cuestionario de trabajo y productividad descriptivo sencillo en el que se registraron el número de veces que el paciente se ausentó del trabajo debido a los efectos del HZ y el DAZ/medicación/tratamiento, la(s) causa(s) principal(es) de ausentismo, la duración de la licencia por enfermedad, la discapacidad y el tiempo de licencia para recuperarse del HZ o de los episodios de DAZ desde la última visita. Además, se les pidió a los pacientes que calificaran su eficacia en el trabajo durante el episodio de 0 % (ninguna eficacia) a 100 % (eficacia completa).

### Análisis estadístico

Se empleó estadística descriptiva para todas las variables en el estudio; media, mediana, desviación estándar, rango, intervalo de confianza del 95 % para las variables continuas y la distribución de frecuencia de las variables categóricas. Se evaluó la significación estadística de los cambios de la CdV en el transcurso del tiempo mediante la prueba t de muestras pareadas. Se empleó estadística descriptiva para describir el análisis de subgrupos por grupos etarios (50 - 59, 60 - 69, mayor o igual a 70) en el inicio del exantema para la URS y otros parámetros sanitarios.

## Resultados

En el estudio se enroló un total de 96 pacientes elegibles con HZ; 77 (80,2 %) pacientes eran del FUNCEI, 13 (13,5 %) del Hospital Privado de Comunidad y 6 (6,3 %) del Hospital Naval. De los 96 pacientes,

39 (40,6 %) pacientes eran casos nuevos y 57 (59,4 %) eran casos de HZ prevalentes. Hubo 91 pacientes el día 7, 88 el día 14, 87 el día 21, 86 los días 30, 60 y 90, 82 los días 120 y 150, y 80 pacientes en la visita de seguimiento a los 180 días.

En la tabla 1 se resumen las características de los pacientes al momento del enrolamiento. La media  $\pm$ DE de edad al momento de la inscripción fue de  $70 \pm 10,7$  años y el 66,7 % de los pacientes fueron mujeres. La media  $\pm$ DE del tiempo desde el inicio del exantema fue de  $16 \pm 16,9$  días y 95 (99,0 %) pacientes presentaban exantema al momento de la inscripción. El 7,3 % de los pacientes estaban inmunocomprometidos. La región del dermatoma principal más frecuente para el HZ fue la región torácica (31,3 %) seguida de la región lumbar (26,0 %) y la región cervical (19,8 %). La mayoría de los pacientes (65,2 %) con exantema en el enrolamiento presentó entre 11 y 50 lesiones en el dermatoma principal/adyacentes. Con respecto a la situación de empleo antes del episodio del HZ, el 41,7 % eran jubilados, el 41,7 % eran empleados (el 30,2 % de tiempo completo y el 11,5 % de tiempo parcial) y el 15,6 % eran amas de casa. El nivel educativo más alto comunicado fue 33,3 % para carreras terciarias, 29,2 % para escuela secundaria, 21,9 % para universidad y 15,6 % para escuela primaria. El tratamiento del HZ inicial más frecuente fue el uso de antivirales (90,6 %), específicamente aciclovir (51,0 %), valaciclovir (33,3 %), famciclovir (9,4 %), seguidos por los AINE/aspirina (59,4 %). Hubo 62 (64,6 %) pacientes que presentaron dolor moderado a intenso (puntaje del peor dolor mayor o igual a 3) durante la fase prodrómica. El 11,5 % de los pacientes presentó NPH (peor dolor mayor o igual a 3 después de un periodo mayor o igual a 90 días desde el inicio del exantema).

En la figura 1 se ilustra la intensidad del peor dolor asociado al HZ (categorizado como ausencia de dolor, dolor leve, moderado e intenso) durante las últimas 24 horas. La proporción de pacientes con dolor moderado e intenso disminuyó del 79,1 % en el momento de la inscripción al 3,8 % a los 180 días. En la tabla 2 se ilustra la media del puntaje del peor dolor durante las últimas 24 horas (evaluado mediante el cuestionario ZBPI) y el puntaje de CdV de los pacientes (puntajes de EQ-5D) desde la inscripción hasta los 180 días. La intensidad del dolor estuvo en su máximo en el momento de la inscripción y disminuyó de manera estable durante los 180 días (la media  $\pm$  DE disminuyó desde  $5,5 \pm 3,1$  en la inscripción hasta  $1,8 \pm 2,5$  a los 30 días y  $0,2 \pm 0,7$  a los 180 días). Además, hubo una disminución significativa del puntaje de EQ-5D desde el momento previo al inicio del exantema hasta la inscripción (de  $0,8 \pm 0,1$  a  $0,6 \pm 0,2$ ;  $P < 0,001$ ), segui-

Tabla 1: Características de los pacientes al enrolamiento

Características de los pacientes	Número total de pacientes (N = 96)
Edad (en años), media $\pm$ DE	70 $\pm$ 10,7
<b>Categoría etaria, n (%)</b>	
<60	18 (18,8)
60-69	30 (31,3)
>69	47 (48,9)
Faltante	1 (1,0)
Sexo femenino, n (%)	64 (66,7)
Días desde el inicio del exantema, media $\pm$ DE	16 $\pm$ 16,9
Presencia de exantema en la inscripción, n (%)	95 (99,0)
Peor dolor por NPH mayor o igual a 3 después de un tiempo $\geq$ 90 días desde el inicio del exantema, n (%)	11 (11,5)
Inmunocomprometidos	7 (7,3)
<b>Dermatoma principal del HZ, n (%)</b>	
Torácico	32 (31,3)
Lumbar	25 (26,0)
Cervical	19 (19,8)
Cefálico	12 (12,5)
Sacro	5 (5,2)
Faltante	3 (3,1)
<b>Número de lesiones en el dermatoma primario/adyacente, n (%)</b>	
1-10	14 (14,7)
11-20	37 (38,9)
21-50	25 (26,3)
51-100	19 (20,0)
<b>Empleo antes del episodio de HZ, n (%)</b>	
Jubilado	40 (41,7)
Tiempo completo	29 (30,2)
Tiempo parcial	11 (11,5)
Ama de casa	15 (15,6)
Otro	1 (1,0)
<b>Nivel de educación más alto, n (%)</b>	
Escuela primaria	15 (15,6)
Escuela secundaria	28 (29,2)
Terciario	32 (33,3)
Universidad	21 (21,9)
<b>Tratamiento del HZ, n (%)</b>	
Antiviral	87 (90,6)
Aciclovir	49 (51,0)
Valaciclovir	32 (33,3)
Famciclovir	9 (9,4)
AINE/Aspirina	57 (59,4)
Antiepilépticos	17 (17,7)
Paracetamol	17 (17,7)
Opiáceo	15 (15,6)
Medicamento tópico	12 (12,5)
Antidepresivo	9 (9,4)
Antibiótico	5 (5,2)
Medicamento oftálmico	3 (3,1)
Esteroides	3 (3,1)
Ansiolítico	2 (2,1)



Tabla 1. Características de los pacientes al enrolamiento (continuación)

Puntaje del peor dolor prodrómico, n (%)	
Ausencia de dolor (0)	31 (32,3)
Leve (1-2)	3 (3,1)
Dolor moderado (3-6)	18 (18,7)
Dolor intenso ( $\geq 7$ )	44 (45,9)

NPH: neuralgia posherpética; DE: desviación estándar.

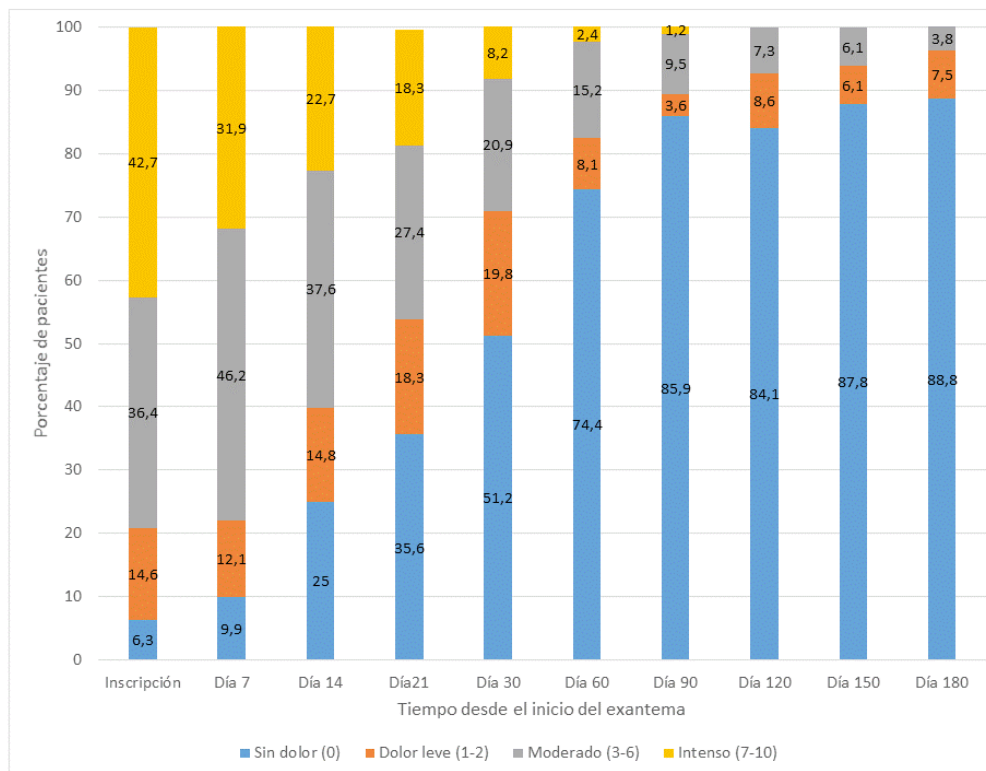


Figura 1. Peor dolor asociado al herpes zoster durante las últimas 24 horas.

do de una mejoría gradual de la CdV con el paso del tiempo, y llegó a un puntaje de EQ-5D de  $0,9 \pm 0,1$  a los 180 días.

En la figura 2 se muestra la repercusión del DAZ en la actividad general, el estado de ánimo, la capacidad para caminar, el trabajo habitual, las relaciones con otras personas, el sueño y el disfrute de la vida del paciente durante los 180 días. La interferencia del DAZ en las actividades diarias del paciente (medida con el cuestionario ZBPI) disminuyó significativamente desde la inscripción hasta los 180 días.

En la tabla 3 se resume por categorías etarias la URS relacionada con el HZ desde el inicio del exantema hasta los 180 días. La URS más frecuente fueron las visitas

al consultorio del médico (96,9 % pacientes) seguidas de las visitas a la sala de emergencias (44,8 % pacientes) y a especialistas (17,7 % pacientes). La proporción de pacientes de entre 50 y 59 años de edad presentó un aumento del uso de visitas a salas de emergencias e ingresos hospitalarios, en comparación con los pacientes de otras categorías etarias. Los pacientes de edad mayor o igual a 70 años de edad presentaron un uso mayor de servicios de enfermería, visitas a fisioterapeutas y visitas a especialistas, mientras que los pacientes de entre 60 y 69 años de edad presentaron un número más alto de visitas al psiquiatra/psicólogo/psicoterapeuta en relación con los pacientes de otras categorías etarias. La proporción de pacientes que visitaron el consultorio del médico fue comparable en todos los grupos etarios.

Tabla 2. Puntajes del peor dolor y de EQ-5D a través del tiempo

Peor dolor durante las últimas 24 h		Puntaje de EQ-5D	
Inscripción	5,5 ± 3,1	Antes del inicio del exantema	0,8 ± 0,1
Día 7	4,9 ± 2,9	Inscripción	0,6 ± 0,2
Día 14	3,7 ± 3,0	Día 7	0,7 ± 0,2
Día 21	3,0 ± 3,0	Día 14	0,7 ± 0,2
Día 30	1,8 ± 2,5	Día 21	0,8 ± 0,1
Día 60	0,9 ± 1,7	Día 30	0,8 ± 0,1
Día 90	0,5 ± 1,6	Día 60	0,8 ± 0,1
Día 120	0,4 ± 1,2	Día 90	0,8 ± 0,1
Día 150	0,3 ± 0,8	Día 120	0,9 ± 0,1
Día 180	0,2 ± 0,7	Día 150	0,9 ± 0,1
		Día 180	0,9 ± 0,1

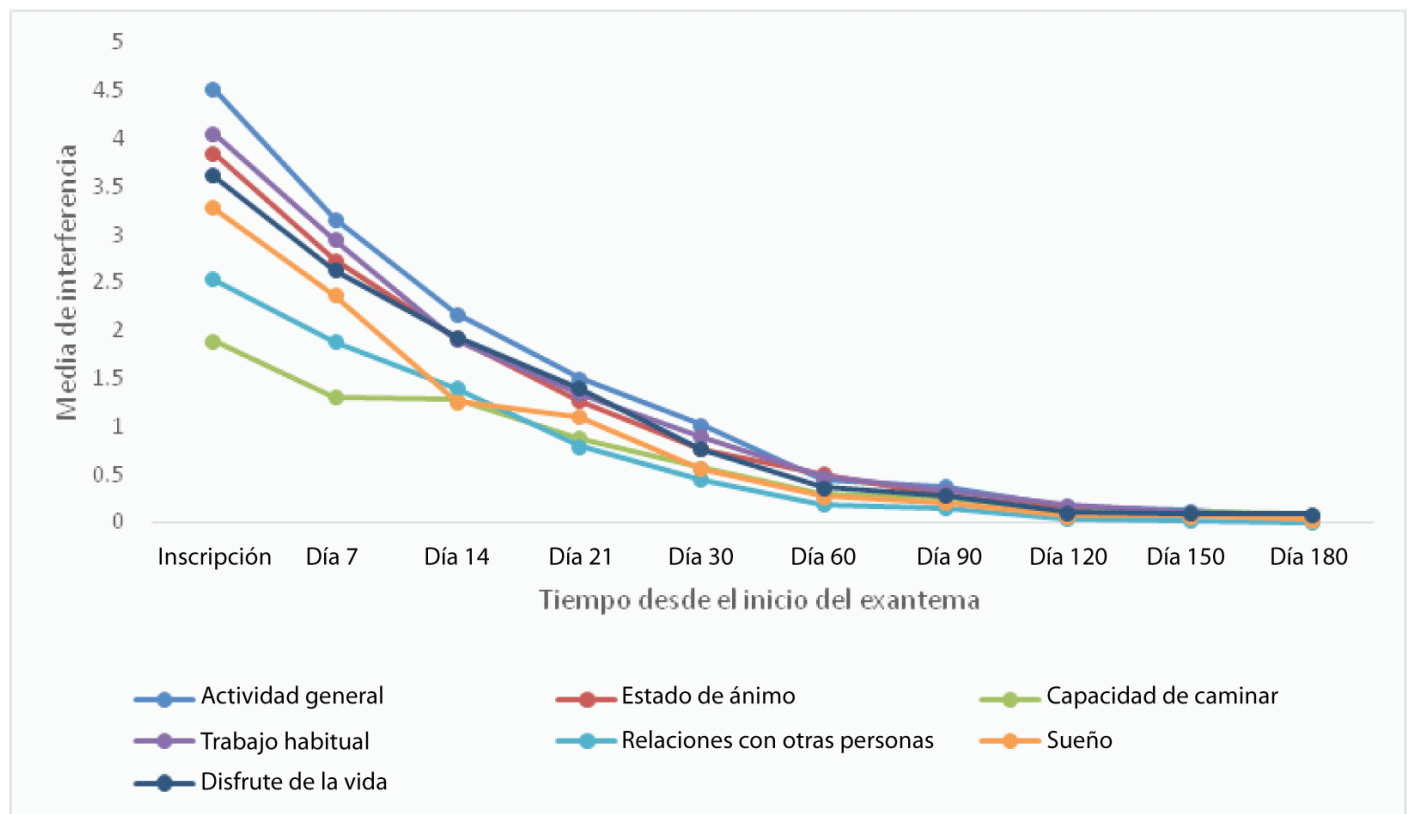


Figura 2. Media de interferencia del dolor asociado al zoster en las actividades diarias. Un puntaje de '0' indica 'sin interferencia' y un puntaje de '10' indica 'interferencia completa'.

En la tabla 4 se resumen los costos de atención sanitaria asociados al HZ para la población general y por categorías etarias. De los 96 pacientes, 35 (36,5 %) requirieron la atención de otras personas durante los episodios de HZ y 8 (8,3 %) pacientes contrataron o aumentaron el uso de cuidadores o asistentes personales durante esos episodios. La proporción de pacientes cuyos familiares registraron ausentismo laboral mientras se ocupaban de ellos fue del 19,8 %, y per-

dieron en promedio  $7,2 \pm 8,6$  días de trabajo. Hubo 92 (95,8 %) pacientes que compraron medicamentos recetados y 80 (83,3 %) que compraron medicamentos de venta sin receta durante los episodios de HZ. La proporción de pacientes que compraron medicamentos alternativos (medicamentos que no eran los recetados ni los de venta sin receta para los episodios de HZ) fue del 12,5 %. Entre los usuarios de medicamentos comprados, el costo promedio fue \$ 280 en el caso

**Tabla 3. Utilización de recursos sanitarios asociada al herpes zoster desde el inicio del exantema hasta los 180 días por categorías etarias\***

Tipo de URS	Edad (en años) al inicio del exantema, n (%)/media ± DE			Número total de pacientes (N = 96)	
	50-59 (n = 18)	60-69 (n = 30)	≥ 70 (n = 47)	n (%)	Media ± DE <sup>†</sup>
Visita al consultorio del médico de atención primaria	17 (94,4)/6,2 ± 3,8	29 (96,7)/4,5±4,3	46 (97,9)/4,6±4,4	93 (96,9)	4,9±4,2
Visita a una sala de emergencias	11 (61,1)/1,7 ± 0,8	12 (40,0)/1,4 ± 0,7	20 (42,6)/1,5 ± 0,6	43 (44,8)	1,5±0,7
Visita al especialista	2 (11,1)/1,5 ± 0,7	5 (16,7)/1,6 ± 0,9	10 (21,3)/3,1 ± 2,6	17 (17,7)	2,5±2,2
Visita al psiquiatra/psicólogo/psicoterapeuta	1 (5,6)/3,0 ± NC	3 (10,0)/2,7 ± 2,9	3 (6,4)/1,0 ± 0	7 (7,3)	2,0±1,9
Servicio de ambulancia	1 (5,6)/1,0 ± NC	2 (6,7) /1,0 ± 0	3 (6,4)/1,3 ± 0,6	6 (6,3)	1,2±0,4
Visita a fisioterapeuta/rehabilitación	1 (5,6)/2,0 ± NC	1 (3,3)/1,0 ± NC	3 (6,4)/4,7 ± 6,4	5 (5,2)	3,4±4,8
Hospitalización	2 (11,1)/1,0 ± 0	0	2 (4,3)/7,5 ± 5,0	4 (4,2)	4,3±4,7
Servicios de enfermería	0	0	3 (6,4)/7,0 ± 4,0	3 (3,1)	7,0±4,0

\*Faltó la edad de un paciente. <sup>†</sup>Veces que se usó cada recurso de salud o duración (en días) de la hospitalización entre quienes recurrieron a la URS. NC: no calculable; DE: desviación estándar

**Tabla 4. Costos sanitarios asociados al herpes zoster desde el inicio del exantema hasta los 180 días por categorías etarias\***

Tipo de costo sanitario	Edad (en años) al inicio del exantema, n (%)/media ± DE <sup>†</sup>			Número total de pacientes (N = 96)	
	50-59 (n = 18)	60-69 (n = 30)	≥70 (n = 47)	n (%)	Media ± DE <sup>†</sup>
<b>Gastos de bolsillo</b>					
Se necesitó la ayuda de otra persona que se ocupara del paciente durante los episodios de HZ	7 (38,9)	8 (26,7)	19 (40,4)	35 (36,5)	N/C
Se contrató/aumentó la participación del cuidador durante los episodios de HZ	1 (5,6)/330,0 ± NC <sup>§</sup>	0	7 (14,9)/316,7 ± 350,2 <sup>§</sup>	8 (8,3)	318,6 ± 319,8 <sup>§</sup>
Un miembro de la familia se ausentó del trabajo mientras se ocupaba del HZ del paciente	5 (27,8)/7,6 ± 1,3 <sup>¶</sup>	5 (16,7)/6,4 ± 5,5 <sup>¶</sup>	8 (17,0)/8,4 ± 13,3 <sup>¶</sup>	19 (19,8)	7,2 ± 8,6 <sup>¶</sup>
Compra de medicamentos recetados para el HZ	17 (94,4)/234,0 ± 101,1 <sup>§</sup>	29 (96,7)/284,3 ± 115,0 <sup>§</sup>	45 (95,7)/297,3 ± 211,7 <sup>§</sup>	92 (95,8)	279,9 ± 166,4 <sup>§</sup>
Compra de medicamentos de venta sin receta para el HZ	14 (77,8)/238,6 ± 207,6 <sup>§</sup>	26 (86,7)/207,3 ± 325,0 <sup>§</sup>	39 (83,0)/399,1 ± 532,5 <sup>§</sup>	80 (83,3)	304,7 ± 430,1 <sup>§</sup>
Compra de medicamentos alternativos para el HZ	4 (22,2)/210,0 ± 114,9 <sup>§</sup>	4 (13,3)/182,5 ± 279,4 <sup>§</sup>	4 (8,5)/292,5 ± 300,4 <sup>§</sup>	12 (12,5)	228,3 ± 227,8 <sup>§</sup>
<b>Trabajo y productividad</b>					
Empleados antes de los episodios de HZ	13 (72,2)	14 (46,7)	12 (25,5)	40 (41,7)	N/C
Pérdida de un día laboral completo por el HZ	13 (100,0) <sup>‡</sup> /11,2 ± 9,4 <sup>¶</sup>	9 (64,3) <sup>‡</sup> /9,3 ± 6,2 <sup>¶</sup>	6 (50,0) <sup>‡</sup> /31,7 ± 31,6 <sup>¶</sup>	29 (72,5) <sup>‡</sup>	15,0 ± 17,4 <sup>¶</sup>
Pérdida de parte de un día laboral por el HZ	9 (69,2) <sup>‡</sup> /12,9 ± 11,7 <sup>¶</sup>	10 (71,4) <sup>‡</sup> /10,3 ± 12,0 <sup>¶</sup>	6 (50,0) <sup>‡</sup> /39,5 ± 52,8 <sup>¶</sup>	26 (65,0) <sup>‡</sup>	17,8 ± 28,3 <sup>¶</sup>
Continuaron con licencia por enfermedad prolongada por episodios de HZ	11 (84,6) <sup>‡</sup> /11,4 ± 10,4 <sup>¶</sup>	5 (35,7) <sup>‡</sup> /8,6 ± 3,8 <sup>¶</sup>	3 (25,0) <sup>‡</sup> /46,0 ± 30,0 <sup>¶</sup>	21 (52,5) <sup>‡</sup>	17,5 ± 19,9 <sup>¶</sup>
Continuaron con discapacidad por episodios de HZ	5 (38,5) <sup>‡</sup> /12,8 ± 6,8 <sup>¶</sup>	3 (21,4) <sup>‡</sup> /8,7 ± 1,5 <sup>¶</sup>	1 (8,3) <sup>‡</sup> /46,0 ± 35,4 <sup>¶</sup>	11 (27,5) <sup>‡</sup>	17,2 ± 18,8 <sup>¶</sup>
Uso de vacaciones para recuperarse de los episodios de HZ	1 (7,7) <sup>‡</sup> /50,0 ± NC	2 (14,3) <sup>‡</sup> /1,0 ± 0	2 (16,7) <sup>‡</sup> /11,5 ± 5,0	5 (12,5) <sup>‡</sup>	15,0 ± 20,4 <sup>¶</sup>
Tasa de eficacia en el trabajo durante los episodios de HZ	14 (100,0) <sup>‡</sup> **/84,1 ± 13,0	14 (100,0) <sup>‡</sup> /69,0 ± 36,5	11 (91,7) <sup>‡</sup> /78,8 ± 22,9	40 (100,0) <sup>‡</sup>	77,4 ± 26,1

\*Faltó la edad de un paciente. <sup>†</sup>Entre los pacientes que pagaron de su bolsillo los respectivos recursos y el trabajo perdido por la respectiva razón. <sup>‡</sup>Proporción de pacientes basada en el número total de pacientes empleados antes de los episodios de HZ (N = 40). <sup>§</sup>Cantidades gastadas en ARS. <sup>¶</sup>La unidad representa el número de días. <sup>¶</sup>La unidad representa el número de veces. <sup>\*\*</sup>Un paciente comunicó la tasa de eficacia aunque no estaba empleado durante el episodio de HZ. N/C:no corresponde; NC:no calculable; DE:desviación estándar.



de los medicamentos recetados, \$ 228 en el caso de los medicamentos alternativos y \$ 305 en el caso de los medicamentos de venta sin receta (valores expresados en pesos argentinos). Hubo 40 (41,7 %) de los pacientes que trabajaban en un empleo pago antes de su episodio de HZ, de los cuales 29 (72,5%) y 26 (65,0%) comunicaron la pérdida de un día laboral completo y parte de un día laboral durante un período promedio de  $15,0 \pm 17,4$  y  $17,8 \pm 28,3$  veces, respectivamente. Hubo 21 (52,5%) de los pacientes que tomaron licencia por enfermedad prolongada por episodios de HZ durante un promedio de  $17,5 \pm 19,9$  días, 11 (27,5 %) de los mismos continuaron con discapacidad por episodios de HZ durante un promedio de  $17,2 \pm 18,8$  días y 5 (12,5 %) usaron una media de tiempo de vacaciones o licencia de  $15,0 \pm 20,4$  para recuperarse del episodio de zoster. La eficacia en el trabajo calificada por los pacientes estuvo en una media  $\pm$  DE de  $77,4 \pm 26,1$  % durante los episodios de HZ.

Con respecto a las categorías etarias, la proporción de pacientes empleados durante el estudio fue de 72,2 %, en el caso de los pacientes de entre 50 y 59 años, de 46,7 %, para los pacientes de entre 60 y 69 años y de 25,5 %, para los pacientes de edad mayor o igual a 70 años. Después de los episodios de zoster, una proporción mayor de pacientes de entre 50 y 59 años de edad tomaron licencias por enfermedad prolongada (84,6 %) y continuaron con discapacidad (38,5 %). Se comunicó que proporciones más altas de pacientes de entre 60 y 69 años de edad, con el 71,4 %, y de entre 50 y 59 años de edad, con el 69,2 %, perdieron una parte de un día laboral debido al HZ que pacientes de edad mayor o igual a 70 años de edad (50,0 %). La tasa de eficacia en el trabajo durante los episodios de HZ fue comparable en las categorías etarias de 50 a 59 años y de edad mayor o igual a 70 años ( $84,1 \pm 13,0$  % frente a  $78,8 \pm 22,9$  %) (Tabla 4).

## Discusión

Según nuestro conocimiento, este es el primer estudio prospectivo de Argentina en el que se evaluó y se demostró la carga de morbilidad asociada al HZ y su repercusión en la CdV, la URS y el costo sanitario. Debido al proceso inflacionario en nuestro país, las estimaciones de costos en el presente estudio pueden ser difíciles de evaluar, pudiendo no reflejar con exactitud los costos actuales.

En el momento de la inscripción en el estudio, el 64,6 % de los pacientes presentaron dolor moderado a intenso (puntaje del peor dolor mayor o igual a 3) duran-

te la fase prodrómica. Los resultados actuales fueron concordantes con los registrados en la literatura médica previa, donde se comunicaron resultados similares (22-23,26-28). Solo el 11,5 % de nuestros pacientes presentó NPH, según la comparación con los datos médicos publicados con anterioridad, a pesar de tener una media etaria de 70 años. En un estudio, el 21 % de los pacientes presentaron NPH en una población con una media de edad de 65 años (22). En otro estudio, el 38,4 % de los pacientes presentaron NPH en una población con un promedio de edad de 64 años (29). En Canadá y Tailandia, la prevalencia de NPH fue del 46,7 % y del 19,6 %, respectivamente (23,28). Los motivos por los que en el presente estudio se observa una proporción baja de NPH, a pesar de la edad avanzada y el dolor prodrómico (65 % de los pacientes), pueden haber radicado en la brevedad del período desde el inicio del exantema hasta el enrolamiento en el estudio y el alto uso de medicamentos antivirales (91 %).

En el enrolamiento, una proporción más alta de pacientes presentaban dolor asociado al HZ moderado a intenso (el peor dolor durante las últimas 24 horas) y una interferencia máxima en todas sus actividades diarias. En el transcurso de los 180 días, disminuyeron la intensidad del DAZ y la interferencia en las actividades diarias y aumentó la CdV. Los resultados fueron análogos a los registrados por la literatura médica previa, donde el dolor agudo y el malestar por el HZ planteó una repercusión negativa importante en el estado funcional y la CdV de los pacientes (22, 29). En el presente estudio, la CdV mejoró significativamente desde el enrolamiento hasta los 180 días; durante este período de tiempo se observaron visitas frecuentes de los pacientes al consultorio médico (96,9 %), ingresos en la sala de emergencia (44,8 %), atención recibida de otras personas durante los episodios de zoster (36,5 %), y la compra de medicamentos recetados (95,8 %) y antivirales (90,6 %). Con respecto a la URS, las diferencias de grupo entre las categorías etarias mostraron que los pacientes de 50 a 59 años comunicaron proporciones más altas de visitas a la sala de emergencias, hospitalizaciones y uso de servicios de ambulancia en relación a los pacientes con edad mayor o igual a 60 años. Además, los cuestionarios sobre trabajo y productividad indicaron que proporciones más altas de pacientes de este grupo etario continuaron también con licencia por enfermedad prolongada y discapacidad por episodios de HZ que los pacientes de 60 a 69 y mayor o igual a 70 años de edad. Estos grupos etarios, en Argentina, ocupan el tercer lugar en América del Sur y el décimo-tercer lugar en el mundo. Según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos, la cohorte de personas de edad mayor o igual a 65 años

es relativamente alta (11 %) y se prevé un rápido crecimiento hasta el 19 % para el año 2050 en el país. El porcentaje de personas de edad avanzada en Argentina durante mucho tiempo ha sido el segundo en Latinoamérica después de Uruguay y ha estado muy por encima del promedio mundial (7 %) (30,31). Es bien sabido que los pacientes de edad avanzada son más vulnerables al HZ y a la aparición de NPH (22,29) por lo tanto, deben hacerse esfuerzos considerables para planear estrategias preventivas orientadas a disminuir la carga general de morbilidad.

El estudio presente tiene varias limitaciones. En primer lugar, la población del estudio incluyó pacientes de mayor edad (>50 años) que buscaron atención por los episodios de HZ, lo cual puede haber resultado en la inclusión de casos más graves de HZ que los presentes en la población general. En segundo lugar, no hubo confirmación de laboratorio de la infección por HZ antes del enrolamiento de los pacientes en el estudio; los pacientes se enrolaron sobre la base del diagnóstico de exantema por HZ o DAZ confirmado por el médico, lo que puede haber llevado a la clasificación errónea de HZ. Sin embargo, el diagnóstico de HZ es clínicamente característico por su presentación como rash metamérico, de esta manera la evaluación clínica es habitualmente suficiente sin necesidad de pruebas de laboratorio. En tercer lugar, la inclusión de datos provenientes solamente de 3 centros disminuye la validez externa de los hallazgos, aunque los resultados actuales son coincidentes con los informados en la literatura médica (15,32).

En conclusión, el presente estudio demostró que el HZ en Argentina se asocia a una importante carga de morbilidad, deterioro de la CdV y aumento de la URS y los costos asociados. En la medida en que aumenta la proporción de pacientes de edad avanzada en el país y este es un factor pronóstico importante de mayor gravedad de la enfermedad, se sospecha que en el futuro próximo aumentará la proporción de casos de HZ y NPH. Por lo tanto, es de suma necesidad contar con estrategias de intervención precoz y prevención, como la vacunación, para disminuir en Argentina la carga de morbilidad asociada al HZ.

#### Expresiones de gratitud

Kosuke Kawai proporcionar apoyo general al proyecto.

#### Referencias

1. Hope Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc. R. Soc. Med*, 1965;58:9-20.
2. Ragozzino M W *et al.* Population-based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine (Baltimore)*, 1982;61(5):310-316.
3. Lydick E *et al.* Herpes zoster and quality of life: a self-limited disease with severe impact. *Neurology*, 1995;45(12 Suppl 8):S52-S53.
4. Vujacich C, de Wouters L, Margari A. Assessment of burden of illness due to herpes zoster in Argentina: A prospective observational study, in *Value Health* 2013.
5. Jr GJ, W. RJ. Clinical practice: Herpes zoster. *New England Journal of Medicine*, 2002;347(5):340-6.
6. Brisson M, Edmunds WJ. Epidemiology of Varicella-Zoster Virus in England and Wales. *J. Med. Virol*, 2003. 70 (Suppl 1):S9-14.
7. Insinga R P *et al.* The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. *J. Gen. Intern. Med*, 2005;20(8):748-753.
8. Mullooly J P *et al.* Incidence of herpes zoster, 1997-2002. *Epidemiol. Infect*, 2005;133(2):245-253.
9. de MH *et al.* The epidemiology of varicella and herpes zoster in The Netherlands: implications for varicella zoster virus vaccination. *Vaccine*, 2006;24(18):3946-3952.
10. Oxman MNet *et al.* A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N. Engl. J. Med*, 2005;352(22):2271-2284.
11. Schmader KE, Dworkin RH. Natural history and treatment of herpes zoster. *J. Pain*, 2008;9(Suppl 1):S3-S9.
12. Hope Simpson RE. Postherpetic neuralgia. *J. R. Coll. Gen. Pract*, 1975;25(157):571-575.
13. Watson CP. Postherpetic neuralgia. *Neurol. Clin*, 1989;7(2):231-248.
14. Oxman MN. Clinical manifestations of herpes zoster. In: *Varicella-zoster virus: virology and clinical management*. Arvin AM, Gershon AA, eds. Cambridge University Press, 2000;255-62.
15. Kawai K *et al.* Predictors of postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster: a pooled analysis of prospective cohort studies from North and Latin America and Asia. *Int J Infect Dis*, 2015;34:126-31.
16. Bowsher D. Postherpetic neuralgia and its treatment: a retrospective survey of 191 patients. *J Pain Symptom Manage*, 1996; 12(5):290-9.
17. Gershon, A. A. , *et al.* , Varicella-zoster virus infection in children with underlying human immunodeficiency virus infection. *J. Infect. Dis*, 1997. 176(6):p. 1496-1500.
18. Derryck A *et al.* Varicella and zoster in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr. Infect. Dis. J*, 1998; 17(10):931-933.
19. Opstelten W *et al.* Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database. *Fam. Pract*, 2002;19(5):471-475.
20. Johnson RW. Zoster-associated pain: what is known, who is at risk and how can it be managed? *Herpes*, 2007; 14 (Suppl 2):30-34.

21. Schmader K, Gnann Jr. JW, Watson CP. The epidemiological, clinical, and pathological rationale for the herpes zoster vaccine. *J. Infect. Dis.*, 2008;197(Suppl 2):S207-S215.
22. Tsai TF et al. Herpes zoster-associated severity and duration of pain, health-related quality of life, and healthcare utilization in Taiwan: a prospective observational study. *Int J Dermatol*, 2015;54(5):529-36.
23. Drolet M, et al. A prospective study of the herpes zoster severity of illness. *Clin. J. Pain*, 2010. 26(8): p. 656-666.
24. Coplan P M et al. Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: adaptation of the brief pain inventory. *J. Pain*, 2004;5(6):344-356.
25. Zarate V, Kind P, Chuang LH. Hispanic valuation of the EQ-5D health states: a social value set for Latin Americans. *Value Health*, 2008;11(7):1170-7.
26. van Seventer R et al. A cross-sectional survey of health state impairment and treatment patterns in patients with postherpetic neuralgia. *Age Ageing*, 2006.;35(2):132-7.
27. Benbernou A et al. Association between prodromal pain and the severity of acute herpes zoster and utilization of health care resources. *Eur. J. Pain*, 2011;15(10):1100-1106.
28. Aunhachoke K et al. Measuring herpes zoster, zoster-associated pain, post-herpetic neuralgia-associated loss of quality of life, and healthcare utilization and costs in Thailand. *Int J Dermatol*, 2011;50(4):428-35.
29. Song H et al. Burden of illness, quality of life, and healthcare utilization among patients with herpes zoster in South Korea: a prospective clinical-epidemiological study. *Int J Infect Dis*, 2014; 20:23-30.
30. Howland-Jackson. <http://www.argentinaindependent.com/socialissues/urbanlife/grey-ba-the-woes-of-argentinas-ageing-population/>. 2008.
31. The World Factbook: <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/ar.html>. 2015.
32. Kawai K, Gebremeskel BG, AcostaCJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open*, 2014. 4(6): p. e004833.

## ***Herpes zoster-associated pain, health-related quality of life, and healthcare utilization in Argentina***

### Summary

*Herpes zoster (HZ) is caused by re-activation of latent varicella zoster virus and is characterized by unilateral, vesicular cutaneous eruptions, acute neuritis, and post-herpetic neuralgia. To date, data on HZ associated pain (ZAP) and its impact on quality of life (QoL) and associated healthcare resource utilization use (HCRU) in Argentina is scarce. This study assessed the burden of illness associated with HZ in Argentina in a real-life clinical setting. This was a prospective, observational, single-cohort study conducted in 3 sites across Argentina. Patients were enrolled at various time points during the course of a zoster episode and were actively followed on days 14, 21, 30, 60, 90, 120, 150, and 180. There were 96 HZ patients enrolled with a mean±SD age and time since rash onset of 70±10. 7 years and 16±16. 9 days, respectively. Mean±SD worst pain score decreased from 5. 5±3. 1 at enrollment to 0. 2±0.7 at 180 days of follow-up. The mean±SDEQ-5D score significantly decreased from 0. 8±0. 1 before rash onset to 0. 6±0. 2 after rash onset (P <0.001) followed by gradual improvement in QoL over 180 days (0. 9±0.) reaching a similar score to that prior to rash onset. The most common HCRU was visits to the doctor's office with 96.9%. The vast majority of patients purchased prescription medications (95.8%) and over-the-counter medications (83.3%) for HZ episodes. ZAP was found to be associated with severe burden of illness, impaired QoL, increased HCRU, and associated cost in Argentina; highlighting the importance of early intervention or prevention strategies to reduce HZ-associated disease burden.*

**Keywords:** *Burden of illness, herpes zoster, quality of life, zoster pain.*