Errores en la oportunidad y dosificación de aciclovir o valaciclovir en el tratamiento del herpes zoster

Alberto Fica C., Carla Jadue A. y Luisa Donaire R.

Hospital Clínico Universidad
de Chile, Santiago, Chile
Sección de Infectología (AFC)
Departamento de Medicina (CJA,
LDR)

Recibido: 10 de marzo 2006
Aceptado: 28 agosto 2006

Correspondencia a:

Alberto Fica Cubillos
afica@redclinicauchile.cl

Erroneous prescriptions of aciclovir and valaciclovir in herpes zoster treatment

Medical prescription errors are frequent in community settings and information exploring its magnitude during antiviral treatment of herpes zoster is scarce. A questionnaire was applied to 31 physicians working in hospital- or community-based settings in Santiago, Chile in order to characterize their dosing and timing preferences for aciclovir or valaciclovir prescriptions. Aciclovir was more often prescribed than valaciclovir (71.9 and 28.1%, respectively), but less than a third of prescription (27.3%) fulfilled the minimal aciclovir dosing and timing criteria for clinical efficacy (4 gr per day and < 72 hours since rash initiation). The limited size of the sample prevented exploring factors linked to a misleading prescription. Appropriate knowledge on dosing and timing of aciclovir/valaciclovir therapy for herpes zoster was infrequent in a sample of physicians working in various clinical settings in Chile.

Key words: Prescription, medical errors, antiviral compounds, herpes zoster, primary health care, aciclovir, valaciclovir.

Palabras claves: Prescripción, errores médicos, antivirales, herpes zoster, atención primaria, aciclovir, valaciclovir.

Introducción

El herpes zoster ocurre por la reactivación del virus varicela-zoster latente en los ganglios nerviosos y afecta típicamente un dermatoma a través de un cuadro trifásico de síntomas prodrómicos, erupción cutánea vesicular y neuralgia post-herpética (NPH). La reactivación ocurre por diferentes razones y ha sido asociada a la exposición a la luz ultravioleta, estrés psicológico, depresión, inmunosupresión incluyendo la infección por VIH y edad mayor. La mayoría de los casos son observados después de los 50 años¹⁻³.

Aunque esporádico, el herpes zoster es un importante problema de salud pública debido a la NPH y a las prolongadas discapacidades temporales observadas en algunos pacientes, además del gasto asociado en medicamentos y evaluaciones médicas. Los puntajes de calidad de vida retornan sólo a un valor basal varios meses después del inicio del rash⁴.

Aciclovir, valaciclovir y famciclovir son compuestos antivirales que reducen tanto la intensidad como la duración de los síntomas del herpes zoster y más importante aún, la frecuencia y duración de la NPH²⁻⁸. La eficacia clínica de aciclovir y valaciclovir descansa en una reducida ventana de tiempo para iniciar el tratamiento y en una adecuada dosis mínima para asegurar

una concentración tisular de aciclovir que permita inhibir la replicación viral en el tejido neural. El tratamiento debe ser instaurado no más allá de las primeras 72 horas de iniciada la erupción vesicular, y con un mínimo de 4 g de aciclovir o 3 g de valaciclovir al día. La terapia comenzada más allá de esta ventana, o en dosis inadecuadas, está asociada a un fracaso terapéutico e implica un desgaste innecesario de recursos. Las mismas restricciones son aplicables en el caso de famciclovir, una pro-droga de penciclovir⁷.

Los errores asociados a la prescripción de medicamentos no son infrecuentes en la práctica médica, y ellas han sido descritas tanto en hospitales como en atención primaria^{9,10}. Por ejemplo, la terapia anti-infecciosa es la causa más frecuente de problemas de medicación que necesita de una intervención farmacéutica en atención ambulatoria en E.U.A., y explica casi un cuarto de estas correcciones⁹; constituyen también una de las causas primarias de errores de medicación en hospitales¹⁰. En Chile, un país en desarrollo, en la mayor parte de los casos, el profesional farmacéutico no participa directamente en la supervisión de una prescripción antes de dispensarla. En su lugar, un funcionario auxiliar entrega los medicamentos directamente al usuario y no hay oportunidad para corregir prescripciones potencialmente erróneas, omisiones, o para revisar interacciones de medicamentos. En estas

circunstancias, las inexactitudes médicas son directamente transferidas al paciente.

De acuerdo con nuestros antecedentes, no existe información en la literatura médica respecto de los errores de prescripción durante el tratamiento antiviral del herpes zoster. Por ello, decidimos explorar cuán a menudo los médicos responsables prescriben las dosis recomendadas y si ellas son aplicadas en forma oportuna. Sin embargo, las recetas no son retenidas para los compuestos antimicrobianos y ellas, raramente, contienen información sobre el diagnóstico y por ello, un conocimiento preciso sobre las dosis indicadas por el médico no son fáciles de averiguar. Sin esta evidencia escrita, la información debe ser reunida por métodos alternativos, tales como el uso de cuestionarios que exploren los hábitos de prescripción y por ello debimos utilizar esta estrategia.

Material y Métodos

Estrategia de estudio. Para obviar los problemas de recolección de datos mediante recetas médicas que no están habitualmente disponibles, se aplicó una encuesta sobre las preferencias de prescripción médica. Este trabajo se consideró exploratorio ya que su intención fue recoger datos generales de tipo descriptivo sobre este problema, en ausencia de información previa.

Cuestionario. Este instrumento fue aplicado durante los meses de septiembre y octubre del 2005 a médicos que laboran en diversas instituciones de Santiago de Chile, que incluyeron un hospital docente y diferentes centros de atención primaria (consultorios y servicios de atención primaria de urgencia) ubicados en distintos puntos de la capital; estos últimos están habitualmente a cargo de médicos generales que no tienen algún grado de especialización. Los lugares de atención primaria donde se desarrollaron las entrevistas trabajan en forma independiente y están físicamente separadas de nuestro hospital docente o de cualquier otro hospital mayor de referencia.

Los médicos fueron entrevistados sólo si ellos declararon haber visto y tratado pacientes con herpes zoster en los últimos cinco años. El cuestionario tuvo dos partes:

- La primera destinada a recoger información acerca de los estudios de pregrado, años de experiencia profesional y estudios certificados de postgrado o desarrollo actual de un programa de formación de postgrado.
- La segunda parte consistía en una prueba de alternativas múltiples que presentaba opciones sobre la oportunidad de tratamiento, antiviral preferido

(aciclovir o valaciclovir) y dosis usualmente indicadas. El cuestionario fue inicialmente probado con un médico dermatólogo y un neurólogo y cambios menores fueron incorporados antes del estudio. Los entrevistadores incluyeron un estudiante de medicina y un médico en formación en medicina interna.

Se consideró como oportunidad correcta de tratamiento aquel indicado hasta 72 horas de inicio del rash y como dosis correcta 3 g de valaciclovir o 4 g de aciclovir al día. Las diferencias observadas fueron analizadas en tablas de contingencia utilizando la prueba bilateral de Fisher con un nivel de error de 5%.

Resultados

Características de la población estudiada. Un total de 31 médicos contestó el cuestionario con una proporción equivalente de médicos de sexo masculino y femenino (Tabla 1). El promedio de edad fue de 31 años (rango 25 a 52). Los médicos de un hospital docente (61,3%) estuvieron levemente más represen-

Tabla 1. Información general obtenida mediante cuestionario a 31 médicos que declararon tratar pacientes afectados por herpes zoster

Variable	Resultados	
Género	n	(%)
Masculino	16	(51,6)
Femenino	15	(48,4)
Edad promedio en años (rango)	31	(25-52)
Lugar de la entrevista	n	(%)
Hospital docente	19	(61,3)
Consultorio de atención primaria	7	(22,6)
Servicio de atención primaria de urgencia	5	(16,1)
Total	31	(100,0)
Lugar de estudios de medicina	n	(%)
Chile	26	(86,7) *
Otros países latinoamericanos	4	(13,3) *
Estudios de postgrado	n	(%)
Declara especialidad	6	(19,4)
Actualmente en un programa de formación	17	(54,8)
Sin estudios de postgrado	8	(25,8)
Total	31	(100,0)
Años de experiencia profesional	n	(%)
0 a 5	18	(62,1)
6 a 10	7	(24,1)
> 10	4	(13,8)
Total	29	(100,0) **

*un caso sin información; **dos casos sin información

tados que aquellos que laboran en atención primaria. (Tabla 1).

La mayor parte señaló haberse graduado en escuelas de medicina en Chile (n = 26; 86,7%) y el resto en escuelas ubicadas en Ecuador y Bolivia. (13,3%) (Tabla 1). Las escuelas en Chile incluyeron 6 diferentes universidades siendo predominante una de ellas (Universidad de Chile, 15 de 26, datos no mostrados).

La mayor parte (74,8%) declaró también haber completado un programa de especialidad médica (n = 6) o estar actualmente en un programa de formación (n = 17). Ocho médicos indicaron no tener un grado de especialista. (25,8%) (Tabla 1) Los médicos en formación incluyeron becarios en Medicina Interna (n = 6), Derma-

tología o Traumatología (n = 3 cada uno), Neurología (n = 2) y también en Neurología Pediátrica, Neurocirugía o Urología (n = 1 cada uno).

Casi dos tercios de los médicos (n = 18; 62,1%) declararon 5 o menos años de experiencia profesional, siete indicaron 6 a 10 años (24,1%) y el resto más de 10 años (n = 4; 13,8%). Dos médicos no completaron esta parte del cuestionario.

Uso de compuestos antivirales. Los médicos entrevistados indicaron prescribir más frecuentemente aciclovir que valaciclovir para el manejo de herpes zoster (71,9 versus 28,1%). Sin embargo, sólo la mitad de 22 entrevistados que prefirió aciclovir, señaló una dosis apropiada de 4 g diarios para este compuesto. El resto seleccionó dosis que fueron claramente insuficientes para asegurar una eficacia clínica (Tabla 2). Una dosis adecuada de valaciclovir fue señalada por dos tercios de los 9 médicos que prefirieron este compuesto (Tabla 2).

Aproximadamente 60% de los encuestados, indicó ventanas de tiempo hasta 72 horas desde el inicio del rash para prescribir algunos de estos antivirales, aunque algunos de las respuestas consideraron sólo 24 ó 48 horas de plazo (Tabla 2). El resto declaró indicar estos fármacos más allá de este punto o declaró no considerar en su decisión una ventana máxima de tiempo o no recordar qué criterio se debe utilizar (Tabla 2). Notablemente, 25% de los encuestados declaró indicar el tratamiento incluso hasta la formación de costras.

En el subgrupo que prefirió aciclovir, sólo un limitado número de entrevistados señaló simultáneamente una oportunidad y dosis apropiada (Tabla 3). Cerca de 75% de las respuestas fallaron en cumplir el concepto de oportunidad y dosis adecuada. Las respuestas erróneas fueron detectadas tanto en ambientes hospitalarios como en atención primaria.

Debido a la naturaleza de este trabajo y a su bajo tamaño de muestra, no se pudo encontrar una asociación inequívoca entre los problemas de prescripción y las variables incluidas en el protocolo, tales como nivel de especialización, país de estudios de pregrado, años de experiencia profesional o edad.

Discusión

El análisis de las prescripciones médicas en Chile es difícil debido a que la retención de la receta médica no es obligatoria. Considerando esta limitación, escogimos evaluar el conocimiento sobre el uso de antivirales para el tratamiento del herpes zoster mediante un cuestionario. Para minimizar los sesgos, sólo evaluamos médicos que reconocían haber tratado esta condición

Tabla 2. Antivirales prescritos para el tratamiento de herpes zoster

Compuesto de preferencia	Frecuencia	%
Aciclovir	22	71,9
Valaciclovir	9	28,1
Dosis diaria de aciclovir (n=22)		
1 gr	3	13,6
2 gr	7	31,8
4 gr	12	54,5
Dosis diaria de valaciclovir (n=9)		
1 gr	1	11,1
3 gr	6	66,7
No recuerda	2	22,2
Ventana de tiempo* máxima utilizada		
24 horas	2	6,5
48 horas	4	12,9
72 horas	13	41,9
Total hasta 72 horas	19	61,3
Hasta desarrollo de costras	8	25,8
En cualquier momento	1	3,2
No recuerda	3	9,7
Total respuestas erróneas	12	38,7

*Lapso entre inicio de erupción cutánea e instauración del tratamiento

Tabla 3. Ventana de tiempo* y dosis apropiada de aciclovir en el manejo del herpes zoster

Dosis apropiada	Ventana apropiada		Ventana inapropiada		Total
	n (% del total)		n (% del total)		
Sí	6	(27,3)	6	(27,3)	12 (54,5)
No	6	(27,3)	4	(18,2)	10 (45,5)
Total	12	(54,5)	10	(45,5)	22 (100)

*Lapso entre inicio de erupción cutánea e instauración del tratamiento

en años previos. Más aún, se incluyeron ambientes académicos y no académicos, así como también escenarios de atención primaria y de atención hospitalaria. No obstante, el diseño del estudio tiene limitaciones inherentes a su carácter exploratorio y al bajo tamaño de la muestra. Ello impide analizar factores ligados al tipo de respuestas observadas.

Los errores de prescripción para el tratamiento del herpes zoster fueron frecuentemente detectados en este estudio e incluyeron tanto dosificaciones incorrectas como ventanas de tiempo inapropiadas para el uso de aciclovir o valaciclovir.

Cerca de la mitad de las dosis de aciclovir seleccionadas por los médicos en esta muestra (45,4%) fueron estimadas erróneas e insuficientes para lograr concentraciones titulares apropiadas de este compuesto antiviral. Una dosificación subóptima no sólo amenaza la eficacia clínica, sino que también crea oportunidades para la selección de resistencia antimicrobiana e implica una pérdida de recursos económicos. Las ventanas de tiempo inapropiadas fueron también un hecho frecuente en la prescripción de compuestos antivirales para el manejo del herpes zoster, alcanzando casi a 40% de las respuestas. En el caso de aciclovir, menos de un tercio de las respuestas cumplieron criterios de oportunidad y dosis adecuada.

Los errores de prescripción fueron menos frecuentes en el caso de valaciclovir, pero este compuesto no fue regularmente seleccionado por los médicos evaluados. Valaciclovir es más eficaz que aciclovir para prevenir o reducir la NPH^{4,5}. Esta característica amplifica los problemas observados en el tratamiento del herpes zoster, ya que relega a un segundo plano la alternativa más eficaz para tratar esta condición. Sin embargo, los médicos no pueden ser responsabilizados por no haber seleccionado valaciclovir como primera alternativa, debido a su aparición relativamente reciente en la farmacopea internacional, la que aún no sobrepasa una década desde la aparición de los primeros ensayos clínicos^{4,5}. En contraste, un mejor dominio en la prescripción de aciclovir es deseable en los médicos generales que trabajan con pacientes adultos, puesto que el conocimiento médico sobre este fármaco ha estado disponible por más de 15 años desde que los primeros ensayos randomizados aparecieron⁶.

Algunos autores consideran prudente ampliar la ventana de tiempo para el inicio del tratamiento más allá de las primeras 72 horas desde la aparición del rash, siempre y cuando estén apareciendo nuevas lesiones^{2,3}. Sin embargo, no hay evidencia que apoye la eficacia de los antivirales en estas condiciones y es difícil imaginar que este concepto fue utilizado por los médicos encuestados, quienes, simultáneamente, desconocían la dosis mínima necesaria. Más aún, 25% de

los encuestados declaró indicar compuestos antivirales incluso hasta la formación de costras y casi 10% declaró no recordar un criterio de oportunidad. Si se omite del análisis la oportunidad del tratamiento, se puede observar que cerca de 50% prescribe dosis sub-terapéuticas y que cerca de 20% de los encuestados establecen plazos muy cortos (24 ó 48 horas) para iniciar el tratamiento. Estos datos refuerzan la conclusión de que existe una importante desinformación sobre el uso de estos compuestos en el manejo del herpes zoster.

Debido a la ausencia de un completo rol fiscalizador del Químico Farmacéutico sobre la venta de estos compuestos en Chile, los errores de prescripción son directamente transferidos al paciente. Además, el subsistema público de salud no ofrece rutinariamente estos antivirales en los consultorios y por ello, el gasto inadecuado en la compra de estos medicamentos también es transferido al paciente si éste decide adquirirlos. El mismo fenómeno sucede en el subsistema privado de salud que no reembolsa rutinariamente los gastos en medicamentos ambulatorios.

Las prescripciones incorrectas de aciclovir o valaciclovir fueron observadas en ambientes hospitalarios o en atención primaria, e incluyeron un variado nivel de estudios de postgrado o años de experiencia profesional, aunque no se pudo determinar ninguna asociación significativa entre estas variables y la prescripción equivocada debido al reducido tamaño de la muestra. La edad relativamente joven de los encuestados (31 años en promedio) y la baja representación de médicos sin estudios de postgrado (alrededor de 25%) no son necesariamente representativas del perfil profesional de quienes trabajan en atención primaria. Quizás con un mayor tamaño de la muestra se podrían haber caracterizado factores de riesgo para estas prescripciones erróneas; sin embargo, la expansión de esta muestra no es una tarea fácil debido a que muchos médicos se sintieron incómodos contestando el cuestionario y algunos evadieron ser alcanzados por los entrevistadores. Mientras tanto, estos errores ocurren y se requiere de una intervención educacional urgente que debe ser focalizada tanto en los años de pregrado como en los programas de educación médica continua.

Sin embargo, la corrección de este problema no implica que estos conceptos puedan ser aplicados en la mayor parte de los pacientes ya que no más de 50% consulta durante las primeras 72 horas¹.

La duración de la terapia no fue explorada en este cuestionario debido a que la presentación comercial de aciclovir y valaciclovir expandida en Chile contiene suficiente cantidad de tabletas para al menos una semana de tratamiento.

No se exploraron las conductas de prescripción respecto a famciclovir pues no está disponible en nuestro país.

Los errores relacionados a la prescripción de medicamentos pueden incluir una diversidad de problemas, tales como sobre-dosificación o dosis sub-óptimas, omisión de alergias, de interacciones importantes entre medicamentos, o de contraindicaciones o ajuste de dosis por condiciones fisiológicas o patológicas. Debido a que la excreción renal es la principal vía de eliminación de aciclovir, el ajuste de dosis es una variable importante durante las prescripciones de valaciclovir o aciclovir en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes ancianos, algunos de los cuales pueden estar afectados por herpes zoster. Este aspecto no fue evaluado en esta investigación.

En suma, el conocimiento sobre dosis apropiadas y ventanas de tiempo adecuadas para el uso de aciclovir o valaciclovir en el tratamiento del herpes zoster, fue infrecuente en una muestra de médicos que trabajan en diferentes ambientes clínicos en Chile.

Resumen

Los errores en la prescripción de medicamentos son frecuentes en escenarios ambulatorios y no hay información disponible sobre el uso de antivirales en el tratamiento del herpes zoster. Para conocer la dosis y oportunidad en la prescripción de aciclovir o valaciclovir se aplicó un cuestionario a 31 médicos que trabajan en hospitales o sitios de atención primaria en Santiago y que declararon haber atendido este tipo de pacientes. El compuesto aciclovir fue más indicado que valaciclovir (71,9 vs 28,1%) pero menos de un tercio de las prescripciones (27,3%) cumplieron simultáneamente con una dosis mínima (4 g/día) y ventanas de tiempo apropiadas de aciclovir (hasta 72 horas del rash). El reducido tamaño de la muestra impidió efectuar un análisis de los factores ligados a este fenómeno. El conocimiento apropiado sobre dosis y oportunidad de aciclovir o valaciclovir fue infrecuente en un grupo de médicos que declararon atender pacientes con herpes zoster en Santiago.

Referencias

- 1.- Scott F T, Leedman-Green M E, Barret-Muir W Y, Hawrani K, Gallagher W J, Johnson R, et al. A study of shingles and the development of postherpetic neuralgia in East London. *J Med Virol* 2003; 70: S24-S30.
- 2.- Cohen J I, Brunei P A, Straus S E, Krause P R. Recent advances in varicella-zoster virus infection. *Ann Intern Med* 1999; 130: 922-32.
- 3.- Gnann J W, Whitley R J. Herpes zoster. *N Engl J Med* 2002; 347: 340-6.
- 4.- Beutner K R, Friedman D J, Forszpaniak C, Andersen P L, Wood M J. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39: 1546-53.
- 5.- Ormrod D, Goa K. Valaciclovir. A review of its use in the management of herpes zoster. *Drugs* 2000; 59: 1317-40.
- 6.- Jackson J L, Gibbons R, Meyer G, Inouye L. The effect of treating herpes zoster with oral acyclovir in preventing postherpetic neuralgia. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997; 157: 909-12.
- 7.- Tyring S K, Beutner K R, Tucker B A, Anderson W C, Crooks R J. Antiviral therapy for herpes zoster. Randomized, controlled clinical trial of valaciclovir and famciclovir therapy in immunocompetent patients 50 years and older. *Arch Fam Med* 2000; 9: 863-9.
- 8.- Wood M J, Shukla S, Fiddian A P, Crooks R J. Treatment of acute herpes zoster: Effect of early (< 48 h) *versus* late (48-72 h) therapy with acyclovir and valaciclovir on prolonged pain. *J Infect Dis* 1998; 178 (Suppl 1): S81-4.
- 9.- Rupp M T, DeYoung M, Schondelmeyer S W. Prescribing problems and pharmacist interventions in community practice. *Med Care* 1992; 30: 926-40.
- 10.- Lesar T S, Lomaestro B M, Pohl H. Medication-prescribing errors in a teaching hospital. A 9-year experience. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1569-76.