

Asociación entre herpes zóster y recaída o progresión de neoplasias sólidas

Association between herpes zoster and relapse or progression of solid neoplasms

MARTHA LILIANA ALARCÓN, JHONATHAN ALFONSO ESPER, FABIAN ALZATE, SERGIO ANDRÉS HIGUERA, JAVIER ENRIQUE FAJARDO, JESÚS SOLIER INSUASTY
• BUCARAMANGA (COLOMBIA)

Resumen

Objetivo: determinar la asociación entre la presencia de herpes zóster y posterior recaída o progresión en pacientes con neoplasias sólidas.

Diseño del estudio: estudio de cohorte retrospectiva en adultos con tumores malignos sólidos, tratados en dos centros de Oncología de Bucaramanga, entre febrero de 2005 y noviembre de 2011. Se creó una base de datos en EpiInfo 6.04d, se analizó la información en el programa Stata 11.

Lugar del estudio: dos Centros de Oncología de Bucaramanga.

Pacientes: adultos con diagnóstico histopatológico de tumor maligno sólido

Mediciones: se determinaron los tiempos libres de progresión y recaída según el tipo de respuesta y exposición, se estimaron los riesgos dados por variables sociodemográficas y clínicas. Se calculó la incidencia de herpes zóster.

Resultados: se incluyeron 444 pacientes en el grupo de respuesta parcial y 824 en el grupo de respuesta completa. No hubo asociación entre la presencia de herpes zóster y los 2 desenlaces de interés: HR para progresión de 0,94 (IC95% 0,61 – 1,44), recaída de 0,85 (IC95% 0,46 – 1,55). La mediana del tiempo libre de recaída fue menor en los individuos que presentaron herpes zóster: 57,1 meses *versus* 87,4 meses. La incidencia acumulada de herpes zóster fue de 6,02%.

Conclusión: la presencia de herpes zoster en pacientes con tumores malignos sólidos no aceleró la recaída ni progresión de la neoplasia. Se observó una tendencia a la recaída en el grupo de pacientes en respuesta completa que presentaron herpes zóster.

La incidencia de la infección por herpes zóster en pacientes con tumores sólidos es mayor a la reportada en otros estudios. (*Acta Med Colomb* 2014; 39: 00-00).

Palabras clave: neoplasia, herpes zóster, progresión, recurrencia.

Abstract

Objective: to determine the association between the presence of herpes zoster and subsequent relapse or progression in patients with solid tumors

Study Design: retrospective cohort study in adults with malignant solid tumors, treated at two oncology centers in Bucaramanga between February 2005 and November 2011. A database in EpiInfo 6.04d was created and the information was analyzed in the Stata 11 program.

Place of Study: two Oncology Centers of Bucaramanga.

Patients: adults with histopathological diagnosis of malignant solid tumor.

Measurements: progression -free and relapse times were determined according to the type of response and exposure. Risks given by sociodemographic and clinical variables were estimated. The incidence of herpes zoster was calculated.

Results: 444 patients were included in the partial response group and 824 in the complete response group. There was no association between the presence of herpes zoster and the 2 outcomes of interest: HR for progression of 0.94 (95% CI 0.61 to 1.44), relapse of 0.85 (95% CI 0.46 to 1.55). The mean of the time free of relapse was lower in individuals who had herpes zoster: 57.1 months versus 87.4 months. The cumulative incidence of herpes zoster was 6.02%.

Dres. Martha Liliana Alarcón Tarazona, Jhonathan Alfonso Esper Rueda, Fabián Alzate Amaya y Sergio Andrés Higuera Leal: Cirujanos, Universidad Industrial de Santander UIS; Dr. Javier Enrique Fajardo: Internista, Especialista en Medicina Interna, UIS, Fellowship en Neumología, Universidad de la Sabana, Chía (Cundinamarca); Dr. Jesús Solier Insuasty Enriquez, Internista Oncólogo Clínico, Profesor Departamento Medicina Interna Universidad Industrial de Santander, Oncólogo Clínico Hospital Universitario de Santander UIS. Asociación entre Herpes Zoster Cutáneo y Recaída o Progresión del Cáncer. Bucaramanga (Colombia).
Correspondencia. Dra. Martha Liliana Alarcón Tarazona.
E-mail: nanajf04@hotmail.com
Recibido: 8/III/2013-Aprobado: 16/X/2013

Conclusion: the presence of herpes zoster in patients with malignant solid tumors did not accelerate relapse or progression of neoplasia. A tendency to relapse was observed in the group of patients in complete response that had herpes zoster.

The incidence of herpes zoster infection in patients with solid tumors is higher than that reported in other studies. (*Acta Med Colomb 2014; 39: 00-00*).

Keywords: *neoplasia, herpes zoster, progression, recurrence.*

Introducción

El herpes zoster es la reactivación endógena de la infección latente causada por el virus neurotrópico de la varicela zoster que puede aquejar a personas de todas las edades pero especialmente a mayores de 50 años y paciente con algún grado de inmunosupresión entre los que se incluyen diagnóstico previo de cáncer, se cree que estas dos entidades tanto el cáncer como el herpes zoster están íntimamente relacionadas y se han realizado diferentes estudios para demostrar estas observaciones (1, 3, 4, 5).

Sorensen y cols (1) observaron que los paciente con herpes zoster eran más propensos a tener neoplasias avanzadas y notaron que su supervivencia era menor, de esta manera se plantea en el presente estudio la hipótesis de que los pacientes con neoplasia sólida expuestos al herpes zóster podrían presentar más rápido y con más frecuencia desenlaces como recaída o progresión, sin embargo esta asociación ha sido poco o nada ilustrada en la literatura médica. La mayoría de estudios se enfocan en el herpes zóster como marcador de neoplasia oculta (2, 3) con resultados poco concluyentes (1, 4, 5).

Se han documentado incidencias de herpes zóster cutáneo en pacientes con neoplasia sólida alrededor del 2% (6-8), en contraste con paciente sin cáncer en los que la incidencia es del 0.65% (6); sin embargo, se desconoce si existe alguna asociación entre la infección cutánea y el riesgo de recaída o progresión de los tumores sólidos no hematopoyéticos. Con el propósito de resolver esta inquietud se realizó un estudio de cohortes retrospectivo en adultos con tumores malignos sólidos, tratados en 2 centros de Oncología de Bucaramanga, Colombia.

Material y métodos

Se diseñó un estudio analítico de cohortes retrospectivo que incluyó a todos los adultos con diagnóstico histopatológico confirmado de tumor maligno sólido que recibieron tratamiento en 2 unidades de Oncología de Bucaramanga entre el 1 de febrero de 2005 y el 30 de Noviembre de 2011. Esta cohorte, a su vez, se subdividió en dos subgrupos: un primer grupo con los pacientes que alcanzaron respuesta parcial de su enfermedad neoplásica, cuya definición se hizo de acuerdo a los criterios del Response Evaluation Criteria In Solid Tumors modificado (RECIST modificado) y su desenlace podría ser la progresión de la enfermedad. Un segundo grupo con los pacientes que alcanzaron respuesta completa y su desenlace podría ser la recaída. Durante el

seguimiento se estudió la presencia de herpes zoster como factor asociado a estos desenlaces.

El tamaño de la muestra se calculó con el subprograma Statcalc de EpiInfo 6.04d. Se tomaron como base los reportes de la literatura que informan una frecuencia de exposición al herpes zoster del 2% en neoplasia sólida (6, 7), y dado que no hay estudios que sustenten que esta variable ha sido estudiada como indicador de recaída o progresión se recurrió a la opinión de expertos, preguntando a diferentes profesionales del área oncológica (oncólogos clínicos, radioterapeutas y cirujanos) la experiencia observada en relación a este tópico, unificando finalmente en consenso dicha observación. Dado el tiempo proyectado y el volumen de pacientes de nuestras instituciones se tomaron los datos aportados obteniendo un tamaño de muestra en el grupo de respuesta completa de 850 pacientes y en la cohorte de respuesta parcial un total de 450 pacientes.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con cualquier neoplasia maligna sólida no hematopoyética (incluyendo cáncer de piel), que completaron un tiempo mínimo de seguimiento de seis meses a partir de la fecha del diagnóstico, se excluyeron las historias clínicas en las que no fue posible recolectar la información de manera completa, pacientes con infecciones o enfermedades crónicas que condicionaran un estado de inmunosupresión (diagnóstico establecido de infección VIH - SIDA, hepatitis, enfermedad renal crónica en terapia de reemplazo renal (hemodiálisis o diálisis peritoneal APD o CAPD), trasplantados, enfermedades del colágeno) y aquellos en progresión tumoral antes del diagnóstico de herpes zóster.

Los dos grupos fueron observados retrospectivamente en busca de herpes zóster cutáneo como evento de exposición. A través de muestreo no probabilístico, e incluso bajo la detección de casos de herpes zoster reportados en la práctica clínica en los centros de oncología en donde se realizó el estudio se revisaron 1766 historias clínicas, de las cuales se excluyeron algunas por no cumplir criterios de inclusión o por tener algún criterio de exclusión. Finalmente se analizaron 1300 historias clínicas y se diseñó una encuesta para la recolección de variables sociodemográficas y clínicas, previo entrenamiento sobre la utilización del formato. La información se obtuvo por medio de la revisión de historias clínicas o entrevista vía telefónica al paciente o familia, se realizó supervisión del trabajo de campo y verificación semanal de los datos de la encuesta antes de ingresarlos en las bases de datos.

Se construyeron por separado a partir de los formularios originales dos bases de datos en EpiInfo 6.04d. Utilizando el subprograma CHECK de 6.04d con el fin de restringir la captura de los datos y así disminuir los errores en la digitación de las bases de datos. Se realizó una validación de las mismas para corregir los errores, esta última a través del subprograma VALIDATE de EpiInfo 6.04d.

Resultados

La descripción de las características sociodemográficas de la población a estudio, estratificando la cohorte entre aquellos participantes con respuesta completa y respuesta parcial, se presenta en la Tabla 1. En la Tabla 2 se describen algunas características clínicas, como la localización del tumor, los tratamientos recibidos y las comorbilidades.

La incidencia acumulada de infección por herpes zóster cutáneo en toda la cohorte fue de 6,02% (IC95% 4,8-7,5). Dentro del grupo de pacientes con respuesta completa la incidencia acumulada de infección por Herpes Zoster fue de 5,0% (IC95% 3,6 - 6,6), mientras que en el grupo de respuesta parcial fue de 8,01% (IC95% 5,7 - 10,9).

Teniendo en cuenta que fueron dos desenlaces (progresión y recaída) y que debido a esto la cohorte fue subdividida en dos grupos, el análisis de supervivencia y de la asociación de la infección con ambos desenlaces se presentan a continuación por separado de acuerdo al subgrupo estudiado.

Progresión en pacientes con respuesta parcial

En la Figura 1 se puede observar la curva de supervivencia para progresión y sus intervalos de confianza del 95%. En los pacientes no expuestos se encontró una mediana estimada de tiempo de supervivencia de acuerdo al método de Kaplan Meier de 17,3 meses y en los expuestos fue de 20 meses

En la Tabla 3 se presentan las razones de tasas de incidencia (Hazard Ratio, HR, para análisis de supervivencia) para

Tabla 1. Descripción de las características sociodemográficas estratificando la cohorte de acuerdo a la respuesta al tratamiento.

Variable	Respuesta Parcial n: 450		Respuesta Completa n: 850	
	N	%	N	%
Genero				
Femenino	269	59.8	637	74.9
Masculino	181	40.2	213	25.1
Seguridad Social				
Contributivo	272	60.4	568	66.9
Subsidiado	112	24.9	161	19
Vinculado	20	4.5	26	3.1
Particular	14	3.1	31	3.6
Otro	32	7.1	63	7.4
Institución				
Pública	144	32	208	24.5
Privada	306	68	641	75.5
Edad (años) *	56.5		53	

* Mediana. Valor mínimo-máximo

Tabla 2. Descripción de las características clínicas estratificando la cohorte de acuerdo a la respuesta al tratamiento.

Variable	Respuesta parcial n: 450		Respuesta completa n: 850	
	N	%	N	%
Tipo de cáncer				
Mama	97	21.5	370	43.5
Respiratorio y/o tórax	34	7.6	9	1.1
Gastrointestinal	130	28.9	140	16.5
Genitourinario	89	19.7	172	20.2
Sarcomas	7	1.6	21	2.5
Otros	93	20.7	138	16.2
Tratamiento				
Tratamiento quimioterapia	196	43.6	310	36.5
Tratamiento citotóxicos	142	31.6	115	13.5
Tratamiento hormonal	47	10.4	198	23.3
Tratamiento biológico	27	6.0	18	2.1
Tratamiento con radioterapia	47	10.4	33	3.9
Tratamiento con esteroides	99	22.0	80	9.4
Comorbilidad metabólica	39	8.7	151	17.8
Comorbilidad tóxica	17	3.8	8	0.9
Comorbilidad infecciosa crónica no activa	1	0.2	1	0.1
Comorbilidad cardiopulmonar	106	23.6	233	27.4
Comorbilidad degenerativa	20	4.4	66	7.8
Otras comorbilidades	58	12.9	115	13.5

Tabla 3. Razón de tasas (HR) ajustadas para asociación con la progresión en la cohorte de pacientes con respuesta parcial. (n: 444).

Variable	HR (IC 95%)	Valor de p
Infección por herpes zóster		0.567
NO	1.0	
SI	0.94 (0.61-1.44)	
Tipo de cáncer		0.077
Mama	1.0	
Respiratorio Y/o tórax	1.66 (0.96-2.88)	
Gastrointestinal	1.33 (0.85-2.07)	
Genitourinario	1.04 (0.68-1.58)	
Sarcomas	3.01 (1.29-7.01)	
Otros	1.18 (0.76-1.84)	
Seguridad social		<0.001
Contributivo	1.0	
Subsidiado	1.54 (1.14-2.09)	
Vinculado	2.23 (1.34-3.73)	
Particular u otra	0.78 (0.52-1.17)	
Tratamiento hormonal		0.037
No	1.0	
Si	0.59 (0.36-0.97)	
Tratamiento con radioterapia		0.005
No	1.0	
Si	1.74 (1.18-2.56)	
Numero de comorbilidades		
Aumento por cada comorbilidad	0.83 (0.71-0.98)	

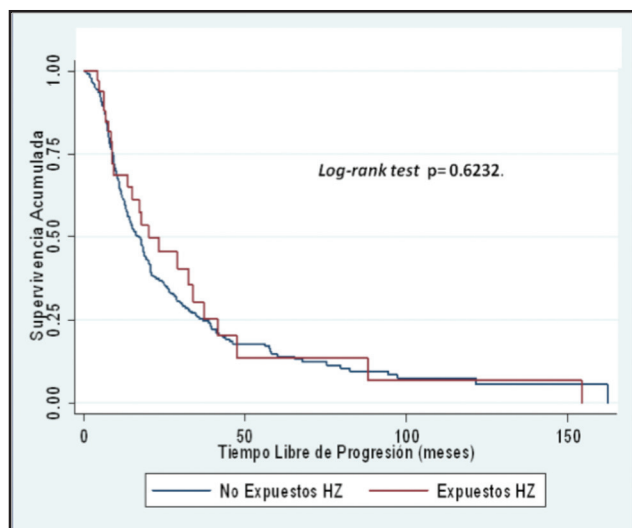


Figura 1. Estimación de la probabilidad de supervivencia en el grupo de paciente con respuesta parcial Método de Kaplan-Meier.

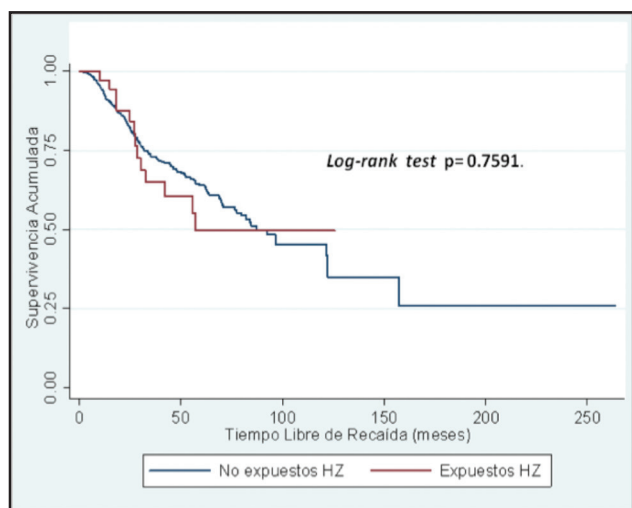


Figura 2. Estimación de la probabilidad de supervivencia en el grupo de pacientes con respuesta completa. Método de Kaplan-Meier.

la ocurrencia de progresión en los pacientes de la cohorte de respuesta parcial, sus intervalos de confianza del 95% y sus valores de significancia para las características socio-demográficas, clínicas y relacionadas con el tratamiento y la atención en salud.

Recaída en pacientes con respuesta completa

En la Figura 2 se puede observar la curva de supervivencia para recaída y sus intervalos de confianza del 95%. En los pacientes no expuestos se encontró una mediana estimada de tiempo de supervivencia de acuerdo al método de Kaplan Meier de 87,4 meses y en los expuestos fue de 57,1 meses. Se observó una tendencia a la recaída entre los 30 y 50 meses en los pacientes expuestos.

En la Tabla 4 se presentan las razones de tasas de incidencia (Hazard Ratio, HR) para la ocurrencia de recaída en los

Tabla 4. Razón de tasas (HR) ajustadas para asociación con la recaída en la cohorte de pacientes con respuesta completa. (n: 824).

Variable	HR (IC 95%)	Valor de p
Infección por herpes zóster		0.591
No	1.0	
Si	0.85 (0.46-1.55)	
Institución		<0.001
Pública	1.0	
Privada	0.49 (0.35-0.67)	
Tratamiento citotóxico.		<0.001
No	1.0	
Si	3.93 (2.88-5.35)	
Tratamiento biológico		<0.001
No	1.0	
Si	3.35 (1.86-6.02)	
Presenta comorbilidad		<0.001
Ninguna	1.0	
Alguna	0.59 (0.44-0.79)	

pacientes de la cohorte de respuesta completa, sus intervalos de confianza del 95% y sus valores de significancia para las características socio-demográficas, clínicas y relacionadas con el tratamiento y la atención en salud.

Discusión

El presente estudio muestra que los pacientes con neoplasia sólida en respuesta parcial no presentan ningún tipo de asociación entre la presencia de herpes zóster y progresión de su enfermedad, en contraste al analizar los pacientes en respuesta completa expuestos al herpes zoster se observa una tendencia a la recaída entre los 30 y 50 meses; sin embargo, esta asociación no fue estadísticamente significativa.

En el análisis por subgrupos encontramos en el grupo en respuesta parcial que la exposición a herpes zóster obtuvo un hazard ratio de 0,94, pero con un intervalo de confianza que no nos permite sacar conclusiones. El régimen subsidiado y vinculado tiene un mayor riesgo de progresión comparados con el contributivo. Tener tratamiento hormonal mostró un efecto protector, esto posiblemente por tratarse de una modalidad terapéutica aplicada a neoplasias que tienen un mejor pronóstico, paradójicamente encontramos que entre más comorbilidades se tengan hay un efecto protector, una posible explicación podría ser que dado que los pacientes con múltiples comorbilidades están bajo seguimiento estricto, en cualquier momento del seguimiento se podrían encontrar variables que determinan que se haga intervenciones tempranas y mejoren su pronóstico.

Para pacientes en respuesta completa la asociación entre aparición de herpes zóster y recaída obtuvo un intervalo de confianza que igualmente no nos permitió sacar conclusiones, el haber recibido tratamiento en institución privada fue un factor protector, situación relacionada con las condiciones socioeconómicas y dificultades administrativas que rondan a estos pacientes, y para este grupo nuevamente tener alguna

comorbilidad con respecto a no tenerla reduce en 41% el riesgo de recaída.

Debido a que el estudio no tuvo como objetivo estratificar el tamaño de la muestra por subgrupos, estos quedaron sub-representados (entre ellos pacientes tratados con radioterapia, pacientes con sarcomas), por lo cual no se pueden sacar conclusiones acerca de estas asociaciones.

Adicionalmente, se obtuvieron resultados indirectos que a pesar de no hacer parte de los objetivos del presente estudio, sin duda son hallazgos de gran importancia dado que no se encuentran disponibles en nuestro medio, entre ellos la mediana estimada del tiempo de supervivencia (libre de progresión) en pacientes con respuesta parcial la cual fue de 17,3 meses y la mediana del tiempo libre de recaída (sobrevida libre de enfermedad) en pacientes con respuesta completa la cual fue de 87,4 meses. De esta forma se conocen a través del actual estudio los resultados de la supervivencia libre de progresión y de enfermedad, antes desconocidos para la población de pacientes con tumores malignos sólidos de las instituciones involucradas en el presente estudio.

La incidencia acumulada de infección por herpes zóster cutáneo en toda la cohorte fue de 6,02%, en otros estudios se encontró una incidencia cercana al 2% (6-8), de esta manera se concluye que la incidencia de herpes zóster en pacientes con tumores malignos sólidos en nuestro medio es mayor a la reportada en otros estudios.

Algunos autores han planteado hipótesis acerca de la asociación entre herpes zóster y cáncer haciendo referencia a que la infección puede ser un signo temprano del deterioro inmunitario con implicaciones sobre el pronóstico de la enfermedad neoplásica (9). Por otra parte, es posible que el virus de la varicela zóster tenga un papel "oncogénico", por la activación de mecanismos inmunológicos (4, 11). En el año 2004 en la revista "British Journal of Cancer", se publicó un artículo original en el cual se encontró que los pacientes con herpes zóster que presentaban posteriormente cáncer tenían mayor propensión hacia enfermedad neoplásica avanzada, presentando mayor incidencia de metástasis y mortalidad (1), en nuestro caso no se logró establecer esta relación.

Si bien la asociación de herpes zóster cutáneo como predictor de recaída o progresión no mostró diferencia con significancia estadística, sí se destaca al presente estudio como uno de los pocos disponibles en la literatura en español sobre la incidencia de herpes zóster cutáneo en los pacientes con neoplasias sólidas, mostrando que esta incidencia es

mayor en nuestro medio comparado con estudios previos [1.46% (6) vs 6.02%].

Nuestro estudio mostró una tendencia a la recaída en pacientes expuestos al herpes zóster sin embargo esto no fue estadísticamente significativo, pero plantea la necesidad de realizar nuevos estudios enfocados a esclarecer este tópico. Igualmente, mientras esto ocurre, puede resultar conveniente someter a estos pacientes a una vigilancia clínica estrecha y, análisis dirigidos, sólo si se detectan hallazgos anormales.

Las limitaciones de nuestro estudio son las propias de los estudios retrospectivos, entre ellas no existe control sobre la naturaleza y calidad de la información y las mediciones clínicas, pues los datos se toma de las historias clínicas, cuya información es dependiente de la persona que la realizó, además no encontramos estudios previos poblacionales sobre los cuales basarnos para el cálculo de la muestra y la ya discutida sub-representación de algunos subgrupos, en base a esto es recomendable realizar estudios futuros prospectivos que provean un mayor nivel de evidencia y grado de recomendación

Agradecimientos

Hospital Universitario de Santander.
Centro Médico Oncológico Clínica Bucaramanga.

Referencias

1. Sorensen HT, Olsen JH, Jepsen P, Johnsen SP, Schonheyder HC, Møller-Jensen L. The risk and prognosis of cancer after hospitalisation for herpes zoster: a population-based follow-up study. *Br J Cancer*. 2004; **9**: 1275-1279.
2. Luby J. Varicella-zoster virus. *J Invest Dermatol*. 1973; **61**: 212-222.
3. Smit J, Fenske N. Herpes Zoster and Internal Malignancy. *South Med J*. 1995; **88**: 1089-1092.
4. Bezold G, Lange M, Pillekamp H, Peter RU. Varicella Zoster viraemia during Herpes Zoster is not associated with neoplasia. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002; **16**: 357-360.
5. Buntinx F, Wachana R, Bartholomeeusen S, Sweldens K, Geys H. Is Herpes Zoster a marker for occult or subsequent malignancy?. *Br J Gen Pract*. 2005; **55**: 102-107.
6. Gaitan M. Herpes Zoster y Cáncer: relaciones entre estas dos enfermedades. *Acta Med Colomb*. 1981; **6**: 287-293.
7. Schimpff S, Serpick A, Stoler B, Rumack B, Mellin H, Joseph J.M, Block J. Varicella-Zoster infection in patients with cancer. *Ann of Intern Med*. 1972; **76**: 241 - 254.
8. Organización mundial de la salud. Cáncer. En: Factsheet. [en línea]. No. 297, febrero 2009. [Consultado 21 feb. 2010]. Disponible en <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>>.
9. Cuzick J, Stavola De B. Multiple Myeloma: a case-control study. *Br J Cancer*. 1988; **57**: 516-520.
10. Wolff H, Wendt V, Winzer V. Cutaneous pseudolymphoma at the site of prior herpes zoster eruption. *Arch Dermatol Res*. 1987; **279**: 552-554.
11. Mazur M H, Dolin R. Herpes zoster at the NIH: a 20 year experience. *Am J Med* 1978; **65**: 738-744.