Documento de Consenso sobre

Prevención de Herpes Zóster y Neuralgia Post-Herpética

Patrocinio Científico

Documento de Consenso sobre

Prevención de Herpes Zóster y Neuralgia Post-Herpética

INTERVINIERON EN LA REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO:

AUTORES

Editor / Coordinador

Dr. Ramón Cisterna Cáncer

ASISTENTES EN LA EDICIÓN

Dra. Mikele Macho Aizpurua

Dra. Lucila Madariaga

EQUIPO DE REDACCIÓN

Dra. María José Álvarez Pasquín

Dr. Carlos de Barutell Farinos

Dra. Carme Batalla Martínez

Dr. José Luís Cañada Merino

Dr. Javier Cañones Garzón

Dr. Antonio Cerrillo Cruz

Dr. Ramón Cisterna Cáncer

Dr. Ángel Gil de Miguel

Dr. Pedro Jaén Olasolo

Dra. Mikele Macho Aizpurua

Dra. Lucila Madariaga

Dr. Jordi Montero i Homs

Dr. Carlos Rodríguez Pascual

© 2014 Asociación de Microbiología y Salud (AMYS)

http://www.amys-microbiologia.com/

Dpto. Inmunología, Microbiología y Parasitología Facultad de Medicina. UPV / EHU

Barrio Sarriena s/n. LEIOA BIZKAIA

ISBN: XXX-XX-XXXXXXXX-X-X

RESERVADOS TODOS LOS DERECHOS.

Esta publicación no puede ser reproducido en parte o totalmente, ni memorizado en sistemas de archivo o trasmisión en cualquier forma o medio, electrónico, mecánico, fotocopia o cualquier otro sin previo y expreso permiso por escrito a los autores.

Documento de Consenso sobre

Prevención de Herpes Zóster y Neuralgia Post-Herpética

ENERO 2014

índice

05 **OBJETIVOS E INTRODUCCIÓN**
Dr. Ramón Cisterna Cáncer, Dra. Mikele Macho Aizpurua, Dra. Lucila Madariaga

19 **SITUACIÓN ACTUAL Y EPIDEMIOLOGÍA DEL VIRUS VARICELA - ZÓSTER**
Dr. Antonio Cerrillo Cruz, Dr. Ángel Gil de Miguel, Dra. María José Álvarez Pasquín

35 **CLÍNICA Y AFECTACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN HERPES ZÓSTER**
Dr. Pedro Jaén Olasolo, Dr. Carlos Rodríguez Pascual

41 **COMPLICACIONES INFECCIOSAS Y ATÍPICAS DEL HERPES ZÓSTER**
Dr. Javier Cañones Garzón

47 **COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS**
Dr. Jordi Montero i Homs

53 **NEURALGIA POST - HERPÉTICA**
Dr. Carlos de Barutell Farinos, Dr. Jordi Montero i Homs

63 **TRATAMIENTO DEL HERPES ZÓSTER**
Dr. José Luís Cañada Merino

71 **NUEVOS AVANCES: LA VACUNA FRENTE A HERPES ZÓSTER. ANÁLISIS DE LA EFICACIA**
Dra. Carme Batalla Martínez, Dr. Carlos Rodríguez Pascual

79 **NUEVOS AVANCES: LA VACUNA FRENTE A HERPES ZÓSTER. LA EFICIENCIA: COSTE-EFECTIVIDAD**
Dra. María José Álvarez Pasquín, Dr. Antonio Cerrillo Cruz, Dr. Ángel Gil de Miguel

83 **RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN FRENTE A HERPES ZÓSTER.**
Dra. María José Álvarez Pasquín, Dr. Antonio Cerrillo Cruz, Dr. Ángel Gil de Miguel

Objetivos e introducción

Dr. Ramón Cisterna Cáncer
Dra. Mikele Macho Aizpurua
Dra. Lucila Madariaga

OBJETIVOS

A lo largo de la historia de la medicina, el herpes zóster ha sido una enfermedad cuya comprensión ha sido lejana al conocimiento médico de cada tiempo. En estos momentos en los que más y mejor conocemos muchos aspectos de la Medicina, el herpes zóster sigue siendo en varios sentidos un cuadro desconocido que necesita de una mejor comprensión, tanto desde el punto de vista virológico, patogénico y de situación inmune, como de su forma de presentación.

Un hecho que ha sido constante a lo largo del conocimiento del herpes zóster ha sido su asociación con el dolor, desde antes del comienzo de la erupción hasta meses después de haber superado la enfermedad, siendo la neuralgia postherpética una de sus complicaciones más temidas en sujetos inmunocompetentes, ya que en los inmunodeprimidos la situación es completamente distinta, debiendo atenderse esa situación de inmunocompromiso al mismo tiempo que se trata la enfermedad.

El seguimiento clínico del zóster tampoco es fácil, existiendo una serie de inconvenientes que en ocasiones dificultan el reconocimiento de que nos encontramos ante un cuadro tan temible como es el zóster. Por ello, y atendiendo a este compromiso de generar información para acercarla a quien constantemente está implicado en el reconocimiento de situaciones clínicas relacionadas con el herpes zóster, tanto los médicos de asistencia primaria como los de diferentes especialidades médicas, se ha redactado este documento de consenso.

Esta obra pretende, desde la multidisciplinaridad de quienes hemos participado en el desarrollo de la misma, ofrecer una visión lo más completa posible

sobre el herpes zóster, que facilite no sólo su reconocimiento clínico sino también su comprensión, cuál es el papel de la metodología diagnóstica, cómo se presenta clínicamente, cuál es el impacto sobre la salud de los distintos ciudadanos afectados, cómo aparece en la comunidad, qué hacer con los tratamientos disponibles, cuál es su efectividad y, de una forma especial, conocer las posibilidades que genera la vacuna desarrollada específicamente para herpes zóster y, así, contar con que se ofrece una posibilidad de prevención [1] a quienes más riesgo presentan de padecer este tipo de infección, las personas mayores. Es a ellas a las que debemos prestar no sólo nuestro apoyo sino la base esencial de la prevención, la vacuna, ofertando esa posibilidad de calidad de vida, concepto inherente a la mejora de nuestro sistema socio-sanitario, que permite que, al mismo tiempo que las personas vivirán más, también vivirán mejor potenciando una inmunización para aquellos que, simplemente por razón de la edad o por su especial riesgo, mayores posibilidades tendrán de desarrollar herpes zóster.

INTRODUCCIÓN

Herpes zóster (HZ) es una enfermedad neurocutánea causada por la reactivación del virus varicela-zóster (VVZ) a partir de una infección latente en los ganglios sensoriales, siendo reconocido como una importante causa de morbilidad, especialmente entre las personas de más edad. [2]

El nombre de Herpes proviene del vocablo griego *'herpein'*, que hace referencia al patrón característico de la erupción cutánea, aparición sigilosa, deslizándose, reptante, deslizante, con la que pasa de la forma aguda a la crónica y a la reactivación.

La relación entre varicela y herpes zóster fue establecida por Von Bokay en 1892, observando casos de varicela tras el contacto con un caso de herpes zóster, lo que le llevó a postular que zóster y varicela son distintas manifestaciones clínicas de un mismo agente, el virus varicela-zóster (VVZ), antes de que se descubriera el virus.

Lipschutz, en 1921, comprobó que, histológicamente, las lesiones eran idénticas; la prueba científica del paso de infección aguda a crónica se obtuvo en 1950 por Burnet y Buddingh. El virus fue aislado y caracterizado por Weller en 1952, posteriormente premio Nobel de Medicina.

El agente responsable de este proceso es el virus varicela-zóster, un virus único para dos situaciones clínicas diferentes, varicela y herpes zóster. Este virus, como otros virus herpes, son muy ubicuos, aunque el VVZ es el más humano, ya que la fuente de infección y reservorio son exclusivamente humanos.

El virus varicela-zóster (VVZ), pertenece a la familia *Herpesviridae* que agrupa entre más de 100 virus a los 8 tipos diferentes de virus Herpes que afectan al ser humano. Están agrupados en torno a tres subfamilias, (Figura 1) de las que *alfa*-herpesvirus es la que integra, por una parte, a los virus Herpes simplex 1 y 2 (HSV-1,HSV-2) y, por otra, al VVZ (o también denominado HHV-3), siendo éstos los representantes más agresivos de toda la familia *Herpesviridae*, por su capacidad de replicación (tabla1) y por generar una infección productiva de forma muy efectiva en un gran número de tipos celulares y tejidos afectados, destruyendo las células infectadas y estableciendo un fenómeno de latencia. Los *alfa*-herpesvirus comprenden a los géneros: ***Simplexvirus*** (entre otros HSV-1 y 2,) y ***Varicellovirus*** (VVZ). Se caracterizan en el ser humano por afectar preferentemente a estructuras nerviosas, mientras que los *beta*- y los *gamma* -herpesvirus, tienen un mayor tropismo por las células sanguíneas, leucocitos en general o, de forma más restringida, monocitos (Citomegalovirus, CMV) o linfocitos B (Virus Epstein-Barr, EBV). [3]

En este sentido, el VVZ presenta un tropismo evidente por el tejido neuronal, como lo demuestra la elevada

participación de estructuras nerviosas y ganglios sensoriales en la patogenia de la infección y que el genoma del VVZ se ha demostrado en las células del ganglio sensorial dorsal en adultos años después de una varicela.

Asimismo, son capaces de abarcar el espectro patogénico más amplio de todos los herpesvirus, por su capacidad de producir infecciones agudas, crónicas, latentes y recurrentes.

Aunque son ciertamente parecidos a *Herpes simplex* (HSV), existen diferencias entre ambos ya que el VVZ tiene un espectro de huésped más reducido que el HSV, está programado para persistir en la especie humana. También clínicamente es muy distinto a HSV por su elevada contagiosidad, mayor preferencia por el tejido nervioso y porque afecta a mayor número de personas, a mayor número de tejidos y de forma más rápida y agresiva.

Hay que resaltar que los VVZ son homogéneos en su composición antigénica y que se diferencian cinco genotipos diferentes de VVZ distribuidos en determinadas áreas geográficas. Las técnicas genotípicas avanzadas han demostrado que en la infancia puede ocurrir una coinfección entre más de un genotipo de VVZ, lo que daría lugar a una recombinación genética entre dichos tipos de virus. Es posible que la coinfección de los distintos genotipos pueda permanecer latente y que se reactive bajo condiciones favorables, por lo que la inmunidad adquirida durante la primoinfección del VVZ (la varicela) no siempre proteja en las reactivaciones posteriores del virus. [36]

Su morfología por microscopía electrónica es similar a la de otros herpes virus, envueltos y con un diámetro entre 120-200 nm. Presenta una cápside icosahédrica de 162 capsómeros y la envuelta, que proviene de la membrana nuclear de la célula que ha infectado, está compuesta por una doble capa lipídica en donde están ancladas las glicoproteínas superficiales, en forma de espículas y de manera dispersa en toda la superficie. Son las encargadas de iniciar y estimular la respuesta inmune jugando, además, un papel importante en la transmisión del virus a las células no infectadas.

El genoma de VVZ es el más pequeño de todos los herpes virus, 125 pares de bases, 70 ORF, y está formado por una molécula de DNA de doble cadena suficiente para codificar los, al menos, 69 genes únicos, 3 de ellos presentes en 2 copias, necesarios para la funcionalidad y la replicación del virus. Muchos de estos genes están muy bien conservados, no hay variaciones genéticas, tan habituales en otros grupos de virus.

La cápside incluye al genoma, formando la nucleocápside, estructura a su vez envuelta por la capa lipídica de procedencia celular. Entre la nucleocápside y la envuelta se encuentra una masa amorfa y fibrosa, el tegumento, distribuido asimétricamente, que incluye a proteínas virales, proteínas inmediatas y precoces, que se expresarán inmediatamente en el curso de la replicación y generación de nuevas partículas virales. También podría participar en la capacidad manifiesta del VVZ de establecer tras la infección aguda, muy destructora, una fase de latencia con posibilidades de reactivación de la replicación del VVZ a nivel de los ganglios nerviosos sensoriales y células satélites. (4, 5)

La partícula de VVZ es frágil, y su envuelta de naturaleza lipídica lo convierte en susceptible a los desinfectantes, especialmente los que contienen solventes orgánicos como los alcoholes, o a otro tipo de desinfectantes, como los hipocloritos.

El virus varicela-zóster es uno de los virus más frecuentes en la especie humana, muy ubicuo. Antes de los 18 años un 95% de la población ya ha sido infectada por él. Es altamente contagioso, la transmisión se establece habitualmente mediante tracto respiratorio y antes de la edad adulta; también por contacto, siendo un paciente contagioso desde 2 días antes de

las primeras manifestaciones de la enfermedad hasta prácticamente la desaparición de las lesiones. La tasa de infectividad media es del 75%, siendo máxima a las 24-48 horas antes del inicio del exantema y continuando los siguientes 3-4 días. [4,6]

El virus se transmite habitualmente por vía aérea a través de las secreciones respiratorias. Sin embargo, el ADN del virus puede permanecer en la saliva y en la sangre después de padecer herpes zóster, por lo que la exposición a estos fluidos constituye una vía de transmisión adicional a considerar. [40]

Una vez en un sujeto susceptible, el virus afectará a las células más superficiales de la mucosa respiratoria y conjuntival, en donde comienza su primera replicación al infectar a ganglios linfáticos regionales, entre el 2º y 4º día tras la exposición al virus. A partir de esta localización primaria, el virus será distribuido a través de todo el organismo, transportado por las células mononucleares en el transcurso de una primera viremia, que suele aparecer entre el 4º y 6º día de la infección; tras una segunda replicación del virus en el sistema retículo endotelial, el virus provocará una segunda viremia con lo que el VVZ llega a distribuirse por todo el organismo, incluidas las células endoteliales de los capilares de la piel, afectando a la epidermis tras 14 a 16 días de proceso infeccioso, que corresponde a su periodo de incubación. [2,4]

Desde el punto de vista de la patogenia, una vez establecida la transmisión, se verán afectadas inicialmente la mucosa conjuntival y las células epiteliales de la nasofaringe, donde se producirá, de forma inmediata tras la infección, la replicación inicial del virus. Esta se verá facilitada por la baja expresión de Interferón tipo alfa y por la falta de inducción de las moléculas de adhesión. Dado que esta zona anatómica está rodeada de abundante tejido linfoide tonsilar y peritonsilar, la accesibilidad del VVZ a los ganglios linfáticos está asegurada, infectando a los linfocitos TCD4, células memoria. Por otra parte, la multiplicación del virus continúa, diseminándose de célula a célula hasta que, a partir de la primera semana, se producen grandes cantidades de Interferón que limitará la replicación del virus en las células próximas[7,8]. No obstante, se producen dos viremias que permitirán al virus diseminarse a diferentes órganos lejos de la puerta de entrada, con lo que el número de partículas víricas producidas sobrepasa la posibilidad de neutralización de la inmunidad innata y, así, el rash y las vesículas aparecerán llenas, entre otros elementos, de partículas virales, situación absolutamente necesaria para afectar a las terminaciones nerviosas sensitivas del epitelio. De esta manera, el virus se desplaza a lo largo de los axones neuronales para llegar a los ganglios sensitivos y establecer la fase de latencia, habiéndose demostrado que entre el 1 y el 7% de las neuronas de los ganglios sensitivos afectados por el VVZ en fase de latencia, podrían contener el genoma con >10 copias /célula. [9,10]

En esta localización, afectando al tejido nervioso, el VVZ se encuentra en el citoplasma de las células afectadas, en forma de episoma, no integrado, desconociéndose con certeza el mecanismo exacto por el que se mantiene este estado de latencia. Años más tarde, la reactivación del virus en uno de estos ganglios, producirá una replicación del mismo con una respuesta inflamatoria importante y necrosante a nivel de las neuronas, lo que provocará la aparición de un síndrome doloroso asociada a la erupción radicular unilateral característica del zóster.

Tras la primoinfección, el VVZ migra a través de las fibras nerviosas a las células satélites del ganglio dorsal sensorial donde establece una infección latente, durmiente, que puede prolongarse durante toda la vida ya que, en esta situación de latencia, la capacidad inmunológica del huésped suprime la replicación del virus, aunque reteniendo tras varias décadas la capacidad para reactivarse de forma impredecible, asociada a:

1. Situaciones de disminución funcional, atenuación de la capacidad inmune de base celular relacionada con la senescencia inmune.

2. Alteración patológica de la inmunidad celular, relacionada con infección por otros agentes, como el caso del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), o por la presencia de tumores o administración de medicación citotóxica.

En estas condiciones, relacionadas con la edad, condición médica o con tratamiento, se va a producir la enfermedad herpes zóster, representada clínicamente por una erupción vesicular siguiendo la distribución del dermatoma afectado, de la zona cutánea inervada por las fibras nerviosas aferentes de una sola raíz espinal, bien dorsal o bien craneal. Asimismo, la afectación de estos nervios provocará una alteración funcional de los mismos y cambios sensoriales que, en caso de afectar también a las ramas motoras, puede ampliarse a situaciones de pérdida de movilidad o debilidad muscular. La afectación meníngea es rara, ocurriendo cuando hay una afectación previa de de la rama oftálmica del trigémino.

Los fenómenos de latencia y reactivación pueden sucederse en distintos sujetos, especialmente en aquellos en los que existe cierto tipo de deterioro funcional del sistema inmunológico [11,12]. Durante la latencia, el virus está presente en un lugar de privilegio inmunológico como es la neurona, en donde puede establecer mecanismos tácticos de escape a la vigilancia inmune mediante:

1. La limitación del número de genes que se expresan, permaneciendo los genes líticos del virus transcripcional y funcionalmente quiescentes, lo que se manifiesta porque, en estas condiciones, el virus sólo expresará determinados tipos de proteínas.

2. Una deficiente regulación en la expresión de los antígenos de histocompatibilidad tipo I, (HLA 1), en la superficie de las células infectadas.

En la reactivación, el virus sobrepasa por una parte el bloqueo de los genes que se producen durante la latencia y, por otra, la capacidad de contención del sistema inmune, lo que le permitirá desplazarse en el ganglio afectado por las células nerviosas y, finalmente, llegar a la piel. La infección que aparece clínicamente como herpes zóster, es ya una infección lítica con todas sus propiedades. [13]

La incidencia de herpes zóster aumenta por la edad o por otras causas de disminución de la inmunidad celular. La estimulación antigénica por exposición más o menos constante o incluso ocasional al VVZ, determina el mantenimiento de una inmunidad efectiva que contendrá la posible reactivación del virus, como lo demuestra el hecho de que la incidencia de zóster es menor en adultos que trabajan habitualmente con niños, o en donde existe una exposición natural al VVZ. También es el caso de la administración de una vacuna OKA atenuada de VVZ en sujetos mayores, que disminuye de forma importante la incidencia de zóster, los efectos de la enfermedad y sus complicaciones, especialmente la neuralgia postherpética, comparado con una población similar placebo. [1]

No obstante, si algo caracteriza al herpes zóster es el dolor, que aparece de forma previa antes que las lesiones eruptivas, antes que se sospeche la reactivación del virus, y que puede prolongarse durante todo el episodio e incluso después, en forma de neuralgia postherpética, debido a la actividad del virus sobre las terminaciones nerviosas, con dolor muy intenso que puede persistir meses tras resolverse el zóster, y que no se soluciona con los tratamientos antivirales.[14,15,16]

Hay un aspecto que debe resaltarse en la historia natural de la infección por VVZ, y es el hecho de que el objetivo para reducir la presencia de herpes zóster en la población humana está basado en la eliminación de la transmisión del VVZ, no solamente en la población pediátrica, sino también en la adulta, puesto que el herpes zóster será sin duda una fuente de transmisión cada vez más habitual del VVZ, conforme los progra-

mas de inmunización frente a varicela se hagan más extensos. [16,17,18,19]

Como es bien conocido, el herpes zóster es más frecuente en personas de edad avanzada, por la disminución de la capacidad funcional de la respuesta inmune específica, de base celular, encargada de la contención viral durante la latencia. La capacidad inmune va desvaneciéndose con la edad, disminuyendo su funcionalidad especialmente en el caso de las células T, lo que provoca que se observe un aumento notable de la incidencia en algunas infecciones conforme la edad avanza. Asimismo, este déficit funcional sería responsable de un aumento de mortalidad para algunas enfermedades incluso tras ajustar la comorbilidad. [20] En el caso de herpes zóster, el riesgo de reactivación aumenta en el caso de sujetos inmunocompetentes de acuerdo con la edad y, en el caso de los inmunocomprometidos, el riesgo es independiente de la edad y motivada por su propia situación inmunobiológica.

Existen evidencias que apoyan esta limitada actividad inmune en las personas de edad más avanzada y que harían partícipe a alguna o a varias de las siguientes situaciones:

- Respuesta proliferativa de las células T reducida
- Cambio de células T con respuesta tipo Th1 a células T de memoria con respuesta Th2
- Alteración en la producción de citoquinas
- Reducida expresión de moléculas co-estimulantes, como las CD28, responsables de varias funciones que tienen que ver con la actividad inmunológica
- Aumento de la apoptosis de las células T
- Reducida capacidad de cambio en la producción de anticuerpos, especialmente en los de elevada afinidad [21,22,23,24,25,26]

En cuanto a la respuesta inmune, la primoinfección por VVZ desencadena una fuerte inmunidad protectora de carácter duradero con una importante producción de anticuerpos neutralizantes dirigidos específicamente frente a las glicoproteínas superficiales, la nucleocápside y el tegumento. A pesar de la importante respuesta humoral, parece que la respuesta inmune celular es más importante en la protección, probablemente debido a esa situación del VVZ asociado a células. El herpes zóster aparece tras una reinfección de carácter endógeno, recurrencia o resurgencia del virus en presencia de anticuerpos específicos frente al VVZ, que han sido adquiridos años antes, tras haber sufrido varicela; por ello es importante señalar que es una enfermedad estrictamente local desde el punto de vista patogénico, en donde la viremia, si existe, es siempre muy débil y de corta duración, debido precisamente a la existencia de esos anticuerpos protectores generados en la primoinfección.

La seroconversión tras la infección primaria aparece entre 1 a 3 días después del exantema. Los anticuerpos producidos serán de naturaleza IgM primero e IgG e IgA después, cuyos títulos persistirán durante toda la vida más o menos elevados, dependiendo de la exposición al VVZ. Estos anticuerpos desarrollan una importante función solamente en la fase precoz de la infección primaria, puesto que serán los encargados de neutralizar los fenómenos iniciales de absorción del virus a la superficie de la célula, impidiendo o dificultando el acceso al interior de la misma y contribuyendo también a la destrucción de las células infectadas por el virus mediante un mecanismo citotóxico dependiente de la presencia de estos anticuerpos (ADCC). Sin embargo, su aparición es tardía con respecto a las fases de multiplicación del virus y sólo servirá para contener la diseminación posterior del virus pero no en sus primeras fases, en donde éste apenas encuentra dificultades para su multiplicación y diseminación sanguínea. La función de los anticuerpos IgG en la protección, parece ser la neutralización de la infección por VVZ en posteriores exposiciones con pacientes con varicela o herpes-zóster. [37]

Es la inmunidad celular quien va a jugar un papel esencial en la contención del virus durante las fases de latencia, impidiendo su reactivación mediante continuas exposiciones antigénicas tanto exógenas como de la propia situación de latencia; es decir, pequeños escapes del virus mantienen alerta y funcionante el sistema de vigilancia inmunológico. En este sentido, la capacidad de las células T, las CD4 y especialmente las CD8, juega un papel esencial tanto en la producción y activación de células memoria, como en la elaboración de citoquinas esenciales para la eliminación del virus como es el caso del Interferón gamma y la Interleuquina-2, que activarán a las células NK (natural killer) para participar en la destrucción de las células infectadas por el virus de forma conjunta con los linfocitos citotóxicos CD8, cuya activación se produce después del reconocimiento antigénico. [26,27,28,29]

Cuando aparece la reactivación del virus, el caso del zóster, existe una respuesta de anticuerpos secundaria, de recuerdo, con la producción de importantes niveles sobre todo de IgG e IgA, que no son capaces de neutralizar la presencia del virus, puesto que su avance y su diseminación por las neuronas es intracelular, inaccesible a la actividad de estos anticuerpos neutralizantes.

Dentro del perfil de respuesta inmune tras la reactivación de VVZ incluye la infiltración en los ganglios sensoriales de un número importante de células inmunes, entre las que destacan las células T CD8 no citolíticas como consecuencia de la permanencia en las células neuronales de antígenos relacionados con VVZ, pudiendo persistir incluso tras la resolución del proceso a pesar de la continuidad de un extenso infiltrado de células inmunes, considerando que la presencia del virus en las neuronas es el principal estímulo para el inicio de la repuesta inmune tras la reactivación.

Otras células inmunes pueden participar asimismo del proceso de reactivación, aunque su papel no está del todo aclarado especialmente en el caso de las CD4, células claves en otras infecciones por virus neurotropos. Tanto las células B como las NK y los macrófagos están presentes en los territorios ganglionares aunque no células dendríticas. Las células NK, como ocurre con otras infecciones por virus herpes, desarrollan asimismo un papel importante en el control de la infección por VVZ, en los ganglios sensoriales. En el caso de las células B, su papel en el ganglio está sin resolver aunque muy bien podrían tener el mismo significado que en otros virus neurotrópicos en donde la producción de anticuerpos parece ser crucial. [38]

En cualquier caso, parece que la gravedad de la reactivación del VVZ y de la intensidad del dolor, tiene que ver más con la inmunidad celular que con la producción de anticuerpos. [39]

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE LA INFECCIÓN POR VVZ

La infección por VVZ y, concretamente, el herpes zóster se diagnostican mayoritariamente por la historia, la exploración y la clínica resultante. La aparición, distribución y aspecto característico de las lesiones suelen ser suficientes para un diagnóstico clínico. No obstante, existen situaciones que hacen recomendable la solicitud de pruebas de laboratorio que nos permitan identificar la causa del proceso y establecer un diagnostico virológico exacto (Tabla 2).

Confirmar el diagnóstico ante un caso clínicamente diagnosticado de varicela o herpes zóster, calificado como típico, no aportaría mucho bien porque a muchas pruebas les falta especificidad y pueden confundir el diagnóstico inicial o bien porque no están disponibles en todos los centros asistenciales.

La existencia de una erupción anormal en el entorno de un sujeto con probable inmunodepresión, las formas graves de la infección por VVZ y la posible afec-

tación del SNC suelen ser las causas más frecuentes de demanda de un diagnóstico virológico, existiendo dos procedimientos para su uso dependiendo qué es lo que quiere investigarse.

A. EL DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO

Tiene escasa relevancia en el contexto de una infección aguda, ya que la respuesta serológica con IgM e IgG específica es lenta en aparecer y sólo la mitad de los sujetos serán positivos a los 4 días de la erupción del exantema. Suele quedar reservada para el caso de estudios epidemiológicos para determinar la prevalencia de la infección en una comunidad o, de carácter más clínico cuando, ante determinadas situaciones, se quiere conocer la situación inmunitaria con respecto al VVZ. En estos casos, estaría indicada la determinación serológica cuando se desconoce el antecedente de varicela o herpes zóster en:

1. Embarazadas
2. Trabajadores en ámbitos laborales de fácil adquisición del virus, como pueden ser hospital, centros asistenciales, guarderías, colegios, etc
3. Antes del inicio de un tratamiento inmunosupresor.

B. DIAGNOSTICAR LA INFECCIÓN AGUDA:

Se utilizan distintos procedimientos que van desde la tinción especifica de las lesiones a las pruebas moleculares pasando por el cultivo viral o detección de antígeno a partir de aspirados de la vesículas preferentemente la utilización de una técnica antigua como es la tinción de Tzanck tampoco es muy utilizada, porque su sensibilidad y especificidad son bajas y se dispone de técnicas que mejoran estas limitaciones. Se basa en la obtención de la muestra por raspado de la base de las lesiones, para demostrar la presencia de células que, por el efecto de un virus, aparecen tras tinción como células gigantes multinucleadas, pero que nunca nos asegurará si se trata de una infección por virus varicela-zóster o por virus herpes simplex.

La utilización y preferencia de estas pruebas en la infección aguda, se establece de acuerdo a sus objetivos:

1. Tratar de diferenciar si las lesiones son producidas por virus herpes simplex o por virus varicela-zóster.
2. En el caso de sujetos vacunados, determinar si ese exantema está producido por un virus natural o por el vacunal.

Por otra parte, el diagnóstico de herpes zóster exige inmediatez y fiabilidad, algo que las técnicas convencionales no ofrecen, especialmente en el caso de considerar un posible tratamiento antiviral en sujetos con infecciones graves, por ello es necesario contar tanto con la inmunofluorescencia, o técnicas inmunoenzimáticas, como con los métodos moleculares.

CULTIVO DE VIRUS

Permitirá el aislamiento del VVZ a partir de una muestra tomada de las lesiones mediante raspado o por aspiración de líquido a partir de las vesículas. Por su especificidad del 100% permite diferenciar el virus varicela-zóster de cualquier otro virus herpes. Presenta un inconveniente ligado a las características del VVZ y es el de su labilidad, por lo que sólo pueden resultar positivas tomas recientes y sólo durante los 2-3 primeros días tras la aparición de las lesiones. En cultivos celulares, el efecto citopático es lento, tarda entre 3 y 14 días en aparecer y es poco intenso. Se caracteriza porque siguiendo la dirección del crecimiento celular aparecen células afectadas por el virus que se presentan alargadas, aumentadas de tamaño y con núcleos picnóticos junto con células normales. Existen varios procedimientos que aumentan la sensibilidad de este procedimiento, que suele ser muy baja, (alrededor del 20%), como es la utilización de técnicas fluorescentes o enzimáticas sobre el cultivo celular, utilizar cultivos en tubo con portas incluidos (shell-vial), etc. Se trata en conjunto de una técnica difícil y cuya aplicabilidad está limitada por su sensibilidad.

TÉCNICAS INMUNENZIMÁTICAS (DETECCIÓN DE ANTÍGENO). INMUNOFLUORESCENCIA.

La inmunofluorescencia y las técnicas inmunoenzimáticas son técnicas diagnósticas que permiten, dependiendo de su aplicación directa o indirecta, detectar tanto antígenos como anticuerpos. En el caso de herpes zóster, se han aplicado diferentes metodologías, la mayoría de ellas tendentes a demostrar los antígenos del VVZ en las muestras, ya sea directamente o bien en los cultivos celulares. Cuando se utiliza con fines diagnósticos directamente de la muestra, habitualmente a partir de piel, (es decir, de las vesículas), la técnica presenta dos ventajas, su rapidez, dos horas para el resultado, y su sensibilidad, superior al 80%, con una especificidad del 70%.

Otras técnicas semejantes a la inmunofluorescencia se han utilizado con los mismos fines, sustituyendo el fluorocromo por una sustancia enzimática, con resultados muy similares.

TÉCNICAS MOLECULARES

De las disponibles, la técnica de Polymerase Chain Reaction (PCR) es la más utilizada y la más experimentada en un gran número de infecciones, incluida el herpes zóster. Se trata de una técnica que permite ser utilizada tanto en muestras líquidas como en biopsias, y está especialmente indicada en situaciones de gravedad, particularmente en el diagnóstico de la infección del SNC producida por VVZ. También, su utilización ha estado centrada en su capacidad para diferenciar, en un caso de zóster, si la infección ha sido producida por un virus natural o por uno vacunal, con una fiabilidad muy superior a la de otras técnicas, especialmente si al amplificado del virus se le somete a una secuenciación del genoma, que permitirá conocer e identificar las zonas que corresponden a la identidad de uno u otro virus, así como sus posibles variaciones genéticas. Su sensibilidad y especificidad están próximas al 100% lo que la convierte en una técnica idónea por su fiabilidad y su rapidez, especialmente en el caso de que se opte por una variante técnica de la PCR, como es la PCR a tiempo real, consiguiendo resultados en tiempo que oscilan entre las 2 y las 4 horas. [28,29,30,31,32,33,34,35]

Asimismo, el VVZ produce en las células epiteliales un efecto por el que sufren una degeneración balonizante con aparición de células gigantes multinucleadas e inclusiones intranucleares eosinofílicas, con o sin necrosis y/o hemorragia. Se pueden poner de manifiesto estas alteraciones mediante un estudio histológico (biopsia) o citológico mediante líquido vesicular **(citodiagnóstico de Tzanck)**. No obstante, se requiere dilatada experiencia para interpretar adecuadamente las muestras y, además, no puede establecer diferencias entre *Herpes simplex* tipo 1, *Herpes simplex* tipo 2 e infecciones por *varicela-zóster.*

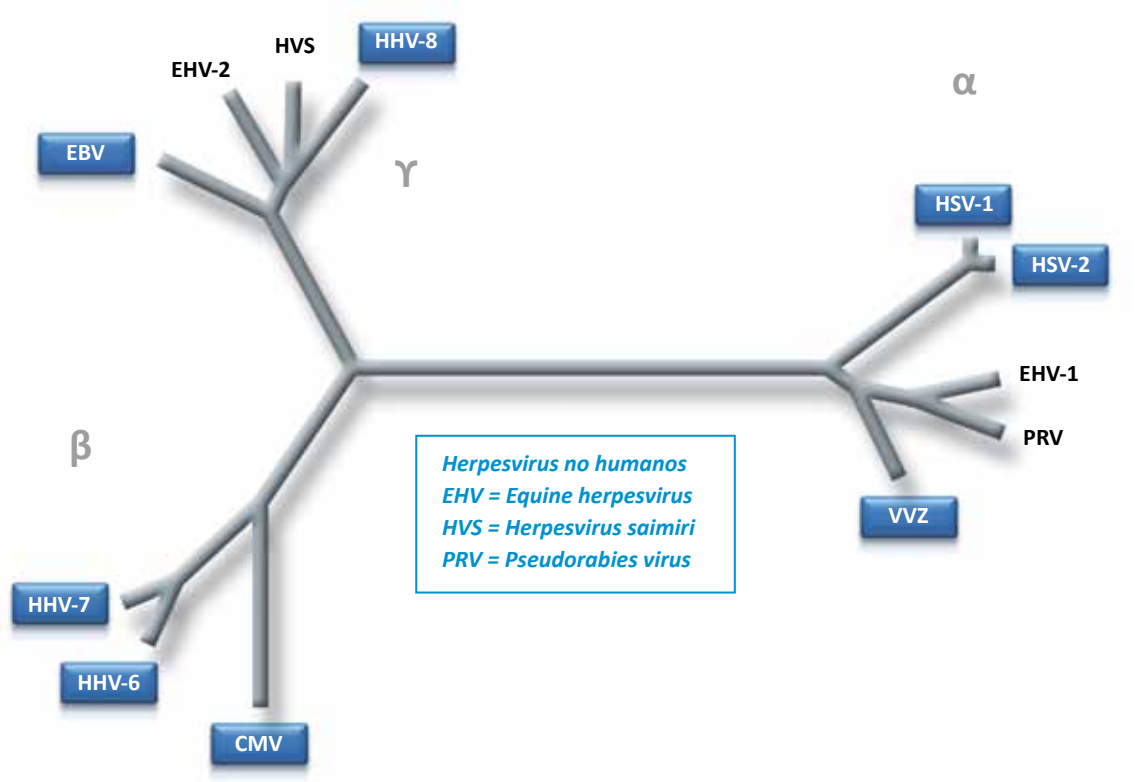
Tabla 1. Resumen del ciclo replicativo del VVZ dependiendo de las diferentes fases

FASE	REPLICACION	EFECTO
Inoculación	Mucosa respiratoria	Entrada al organismo
Incubación	Ganglios linfáticos	Replicación local, transfer a cel T del hígado y cel SRE
Incubación	Células T periféricas	Viremia, transporte a piel
Fase aguda	Piel	Transmisión a susceptibles
Latencia	Neuronas, cel satélites	No eliminación por cel T en ganglios sensoriales especificas para VVZ
Reactivación	Neuronas en ganglios sensoriales	Transporte axonal a piel
Reactivación	Piel	Transmisión a susceptibles

Tabla 2. Resumen de las indicaciones diagnósticas en la infección por VVZ

POSIBLES SITUACIONES CLINICAS	CONDUCTA ADECUADA	TIEMPO ESPERA RESPUESTA	COMENTARIOS
Infección primaria por VVZ, varicela, forma típica de presentación	No se requiere ninguna prueba diagnóstica		DIAGNÓSTICO ES CLÍNICO
VVZ, forma atípica de presentación con posibilidad de practicar tomas de muestras a lesiones accesibles	• Antígeno directo sobre raspado, lesiones o toma de las mismas, ó • PCR de una toma sobre lesión mucocutánea o en otra localización, SNC (LCR)	• Demostrar el Ag de VVZ tarda entre 1 y 2 horas, su rendimiento aumenta con la calidad de la muestra • PCR, tiempo de respuesta es de 24 horas • En el caso de optar por PCR a tiempo real la demora es de 2 a 4 horas	• PCR es más sensible que la detección de antígeno Es la prueba de referencia preferida • Serología (VVZ IgM) debe ser considerada como un método alternativo cuando las otras posibilidades no están disponibles para el clínico
No hay lesiones para toma de muestras	VVZ IgM e IgG		• Es necesario conocer la fecha de infección
Infección recurrente por VVZ, presentación clínica atípica, hay posibilidad de toma de muestra de las lesiones	• Antígeno directo sobre raspado, lesiones o toma de las mismas, ó • PCR de una toma sobre lesión mucocutánea o en otra localización, SNC (LCR)	• Demostrar el Ag de VVZ tarda entre 1 y 2 horas, su rendimiento aumenta con la calidad de la muestra • PCR, tiempo de respuesta es de 24 horas • En el caso de optar por PCR a tiempo real la demora es de 2 a 4 horas	
Conocer la situación inmunológica respecto al VVZ	VVZ IgG		Si existe una clara historia de varicela, la prueba NO debe realizarse a menos que sea necesario por viajes, seguros, o antes de inicio de un empleo
Embarazada, tras exposición al VVZ, desconociendo su historia de varicela, o sin historia de varicela	VVZ IgG		Debe facilitarse información sobre la semana de gestación y fecha de exposición al VVZ

Fig. 1. Árbol filogenético Herpesvirus. Diferencias en el gen de la cápside proteica.



Árbol filogenético realizado con el gen de la proteína principal de la cápside de Herpesviridae, según Moore et al.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al; Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med 2005;352:2271-2284.

2.- Liesegang T.; Varicella zoster viral disease Mayo Clin Proc 1999: 74: 983-999.

3.- Moore PS, Gao SJ, Dominguez G, Cesarman E, Lungu O, Knowles DM et al. Primary characterization of a herpesvirus agent associated with Kaposi's sarcomae. J Virol 1996;70:549–558.

4.- Huraux JM, Nicolas JC, Aguy H. In: Virologie Medicale. Paris Estern; 2003 p 699.

5.- Whitley R. Varicella-zoster virus. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin, eds. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th edition, Vol. 2. New York, NY: Churchill Livingstone; 2000:1581-1586.

6.- Cohen JI, Brunell PA, Strauss SE, Krause PR. Recent Advances in Varicella-Zoster Virus Infection. Ann Intern Med. 1999;130:922-932.

7.- Ku CC, Padilla JA, Growe C, Butcher BC, Harbin AM: Tropismo of VVZ in human tonsillar CD4 T lymphocites that Express memory and skin homing markers, J Virol 2002; 76:11425-33.

8.- Ku CC, Besser J, Abendroth A., Grose C, Harbin AM. VVZ pathogenesis and immunobiology: new concepts emerging from investigations with the SCIDhu mouse model. J Virol 2005; 79: 2631-8.

9.- Cohrs RJ, Randall J, Smith J.- Análisis of individual human trigeminal ganglio for latent herspes simples virus type 1 and varicella-zoster virus nucleic acids using real-time PCR. J Virol 2000; 74: 11464-71.

10.- Chen JJ, Gershon AA, Li ZS, Lungu O, Gershon MD.- Latent and lytic infection of isolated guinea pig enteric ganglio by VVZ. J Med Virol 2003; 70 Suppl 1):S71-78.

11.- Twersky JI, Schmader K. Zoster. In: Hazzard WR, Blass JP, Halter JB, et al. Principles of Geriatric Medicine and Gerontology. 5th ed. New York, NY: McGraw-Hill, Inc.; 2003:1133-1137.

12.- Schmader K. Herpes zoster in older adults. Clin Infect Dis. 2001;32:1481-1486.

13.- Hambleton Gejrson AA.- Preventing Varicella Zoster Disease. Cin Microbiol Rev 2005 18: 1: 70-80.

14.- LaGuardia JJ, Mahalingam R, Cohrs RJ. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. N Engl J Med 2000;342:635-645.[Full Text]

15.- Ghost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia -- pathogenesis, treatment, and prevention. N Engl J Med 1996;335:32-42.[Full Text]

16.- Choo PW, Galil K, Donahue JG, Walker AM, Spiegelman D, Platt R. Risk factors for postherpetic neuralgia. Arch Intern Med 1997;157:1217-1224.[ISI][Medline]

17.- Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, Andrews NJ. Exposure to varicella boosts immunity to herpes zoster: implications for mas vaccination against chickenpox. Vaccine 2002, 20 2500-72.

18.- Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ.- Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case control study. Lancet 2002;360:678-822.

19.- Brisson M, Edmunds WJ, Gay LJ, Law B, De Serres G. Modelling the impacto of immunization on the epidemiology of varicella-zoster virus. Epidemiol Infect 2000; 125:651-59.

20.- Ragozzino MW, Melton LJ 3rd, Kurtland LT, Chu CP, Perry HO. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. Medicine 1982;61:310–316.

21.- Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R. The incidence of herpes zoster. Arch Intern Med 1995;155:1605-1609.

22.- Schmader K. Herpes zoster in older adults. Clin Infect Dis. 2001;32:1481-1486.

23.- Thiers BH. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia In: Newcomer VD, Young EM Jr. Geriatric Dermatology: Clinical Diagnosis and Practical Therapy. New York, NY: Igaku-Shoin; 1989:355-361.

24.- Jay CA. Infections of the Nervous System. In: Hazzard WR, Blass JP, Halter JB, et al. Principles of Geriatric Medicine and Gerontology. 5th ed. New York, NY: McGraw-Hill, Inc.; 2003:1117-1126.

25.- Bansal R, Tutrone WD, Weinberg JM. Viral skin infections in the elderly: diagnosis and management. Drugs Aging. 2002;19:503-514.

26.- Burke BL, Steel RW, Beard OW, et al. Immune

responses to varicella zoster in the aged. Arch Intern Med. 1982;142:291-293. Gilden DH, Kleinschmidt-DeMaster BK.

27.- R. Cauda, C.E. Grossi, R.J. Whitley and A.B. Tilden, Analysis of immune function in herpes zoster patients: demonstration and characterization of suppressor cells. J Immunol 138 (1987), pp. 1229–1233.

28.- Arvin AM. Varicella-zoster virus. Clin Microbiol Rev 1996; 9: 361-381.

29.- Arvin AM et al. Immunologic evidence of reinfection with varicella-zoster virus. J Infect Dis 1983; 148: 200.

30.- Sauerbrei A, Eichhorn U, Schacke M, Wultzler P. Laboratory diagnosis of herpes zoster. J Clin Virol. 1999 Sep;14(1):31-6.

31.- Sauerbrei Sommer M, Eichhorn U, Wultzler P. Laboratory diagnosis of herpes zoster: virology or serology?. Med Klin (Munich). 2002 Mar 15;97(3):123-7.

32.- Gnann JW, Whitley RJ. Clinical practice: herpes zoster. N Engl J Med 2002;347:340-346.

33.- Nogueira ML, Amorim JB, Oliveira JG, Bonjardim CA, Ferreira PC, Kroon EG. Comparison of virus isolation and various polymerase chain reaction methods in the diagnosis of mucocutaneous herpesvirus infection. Acta Virol. 2000 Apr;44(2):61-5.

34.- Espy MJ, Teo R, Ross TK, Svien KA, Wold AD, Uhl JR, Smith T. Diagnosis of varicella-zoster virus infections in the clinical laboratory by LightCycler PCR. J Clin Microbiol. 2000 Sep;38(9):3187-9.

35.- Stranska R, Schuurman R, de Vos M, van Loon AM. Routine use of a highly automated and internally controlled real-time PCR assay for the diagnosis of herpes simplex and varicella-zoster virus infections. J Clin Virol. 2004 May;30(1):39-44.

36.- Anne A. Gershona, Michael D. Gershonb, Judith Breuerc, Myron J. Levind, Anne Louise Oaklandere,Paul D. Griffiths. Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster. Journal of Clinical Virology 48 (2010) S1, S2–S7.

37.- Ann M. Arvin. Humoral and Cellular Immunity to Varicella-ZosterVirus: An Overview. The Journal of Infectious Diseases 2008; 197:S58–60.

38.- Kavitha Gowrishankar, Megan Steain, Anthony L. Cunningham, Michael Rodriguez, Peter Blumbergs, Barry Slobedman, and Allison Abendroth. Characterization of the Host Immune Response inHuman Ganglia after Herpes Zoster. JOURNAL OF VIROLOGY, Sept. 2010, p. 8861–8870.

39.- Hideo Asada. An Inverse correlation of VZV skin-test reaction, but not antibody, with severity of herpes zoster skin symptoms and zoster-associated pain. J Dermatol Sci. 2013 Mar;69(3):243-9.

40.- Karen C. Bloch and James G. Johnson. Varicella Zoster Virus Transmission in the Vaccine Era: Unmasking the Role of Herpes Zoster. The Journal of Infectious Diseases 2012;205:1331–3.

Situación Actual y Epidemiología del Virus Varicela-Zóster

Dr. Antonio Cerrillo Cruz
Dr. Ángel Gil de Miguel
Dra. María José Álvarez Pasquín

El herpes zóster es la enfermedad neurológica con mayor incidencia, informándose anualmente unos 500.000 casos en los EEUU y padeciéndola aproximadamente un 20% de la población a lo largo de la vida[1]. La incidencia y la gravedad del HZ aumentan con la edad. Se producen complicaciones hasta en el 50% de las personas mayores con HZ [2, 3]. En el caso de la neuralgia post herpética (NPH), puede desarrollarla el 10-15% de los pacientes con herpes-zóster, afectando al 28% de los mayores de 70 años [4]. Casi el 10% de estos pacientes, sobre todo los más ancianos, pueden seguir sufriendo dolor persistente en el dermatoma afectado durante más de un año [5].

Los escasos estudios epidemiológicos sobre la incidencia de herpes zóster en población adulta realizados en Europa [6, 7] y en los EEUU/Canadá, indican que existe una relación directa entre incidencia y edad (Tablas 1 y 2).

Una de cada cuatro personas desarrollará HZ a lo largo de su vida. El riesgo promedio de vida útil para al menos un episodio de HZ es de aproximadamente 25-30%. [8, 9, 10]

La edad y el género están relacionados con la incidencia del HZ [11, 12]. Dos terceras partes de los casos ocurren en personas de 50 años en adelante [13, 14, 15] afectando a la mitad de adultos que viven hasta los 85 años [16], como también refleja un estudio retrospectivo de Gauthier [17], se evaluó el impacto del HZ y de la NPH en el Reino Unido utilizando la Base de Datos para la Investigación en Medicina General (General Practice Research Database, GPRD). En una cohorte de 27.225 pacientes inmunocompetentes con HZ mayores de 50 años, se declaró una tasa de incidencia de 5,23/1.000 personas al año (IC 95%: 5,17-5,29) y se comprobó que la incidencia aumentaba con la edad hasta los 84 años.

Aunque los pacientes inmunocompetentes pueden sufrir uno o más episodios de HZ, lo habitual es que sólo se padezca una vez en la vida. La tasa de recurrencia se sitúa entre el 1,5 y el 12,5% según la literatura, pero lo más probable es que esta cifra se encuentre entre el 4 y 5% [13, 14].

En Estados Unidos, Canadá y Europa la incidencia global del HZ se sitúa en torno a 3-4 casos por cada 1.000 personas al año [13, 14].

En Europa, en concreto, se estima una tasa de incidencia de herpes-zóster (HZ) de 3.4 ± 0.2/1000 habitantes; si aplicamos ese promedio en la población media de Europa de unos 512 millones de habitantes, se puede esperar un cálculo aproximado de 1.7 ± 0.1 millones de nuevos casos de HZ cada año en Europa. En muchos países de Europa, se observa que la incidencia de HZ se incrementa con la edad, especialmente a partir de los 50 años, siendo la edad media de aparición del HZ de 59.4 años. La correlación entre la edad y el HZ puede explicarse por la disminución de la respuesta inmune celular que ocurre en la inmunosenescencia. Los pacientes inmunocompetentes tienen menor riesgo de sufrir HZ que la población general.

En los países con una muy alta cobertura de vacunación frente a la varicela, se puede llegar a perder el contacto exógeno con el VVZ, impidiendo el refuerzo inmune y facilitando la reactivación del virus. Por lo tanto, podría observarse un incremento del HZ en aquellas zonas. Aún así, el aumento de la incidencia del HZ con la edad es similar en todos los países y dicha elevación se observa en presencia y en ausencia de los programas de vacunación frente a la varicela [5]. De hecho, un estudio de cohorte retrospectivo que ha observado la incidencia del HZ en EEUU entre 1993 (antes de la introducción de la vacuna contra la varicela) y 2006, señala que la incidencia de HZ ha seguido en aumento, pero que el ascenso comenzó incluso antes de introducir la vacuna de la varicela. Por lo tanto, mientras se estudia el impacto de la vacunación frente a varicela sobre la incidencia del HZ, la tendencia creciente del mismo puede deberse a otros factores como el aumento de la población inmunodeprimida, la facilidad de acceso a la asistencia médica, etc. [18].

Por otro lado, el HZ afecta más a las mujeres que a los hombres, y esta diferencia de género aumenta también con la edad. Sin embargo, no se sabe si este hecho puede atribuirse a algún mecanismo biológico implicado que aumente la susceptibilidad del VVZ en las mujeres, o simplemente, a una mayor asiduidad a la consulta médica por parte de ellas [19]. Los estudios que analizan el impacto de la vacunación de la varicela sobre la aparición del HZ, indican que las mujeres presumiblemente tienen más contacto que los hombres con los niños que pueden transmitir el VVZ. Este contacto exógeno con el VVZ reforzaría el sistema inmune del adulto frente al virus. Sin embargo, como se ha señalado, el HZ afecta más a las mujeres que a los hombres, por lo que la diferencia de género en la incidencia del HZ puede ser un factor de riesgo más importante para la reactivación del virus que la exposición exógena del virus [20].

Los datos existentes en nuestro país sobre la incidencia de herpes zóster en población adulta son escasos. Un trabajo realizado por Picazo et al., en los años 1997 y 1998, obtuvo una incidencia de 1,24 casos/1.000 personas-año. Estudios más recientes realizados en Madrid y Getafe obtuvieron una incidencia de 3,09 casos/1.000 personas-año y de 5,28 casos/1.000 personas-año, respectivamente. Además, se ha descrito que 1 de cada 10 enfermos con herpes zóster acuden a un servicio de urgencias hospitalario en España, lo que representa una incidencia de 17 casos/100.000 habitantes-año y de 63 casos/100.000 urgencias, que equivale a 1 de cada 1.587 urgencias hospitalarias [28].

Tabla 1. Incidencia anual (por 1.000 personas-año de riesgo) de herpes zóster en estudios en atención primaria en 6 países europeos.

EDAD (AÑOS)	FRANCIA [6, 21]	ALEMANIA [22]	ITALIA [7]	REINO UNIDO [23, 24]	HOLANDA [25]
Adultos	--	--	4,1*	--	--
20- 44	2,4	--	--	2,4	--
45-64	5,4	--	--	4,9	4,7
65-75	9,9	6,5	--	7,1	6,5
≥75	12,8	>10	--	9,2	9,1

**Mayores de 15 años.*

Tabla 2. Incidencia anual (por 1.000 personas-año de riesgo) de herpes zóster en estudios en atención primaria en los EEUU y Canadá.

EDAD (años)	CANADÁ [26]	EEUU [1,27]
20-44	1,9	2,1
45-64	4,2	5,4
65-75	8,1	6,7
≥75	8,1	14,2

En Reino Unido y Canadá se observa, una mayor tasa de hospitalizaciones entre los mayores de 65 años (148 y 86 hospitalizaciones/100.000 habitantes en Reino Unido y Canadá, respectivamente), con un mínimo de, aproximadamente, 5 días para el grupo de edad de 5-14 años y un máximo de, aproximadamente, 20 días para el grupo de mayores de 65 años [26]. En España, la tasa de hospitalización aumenta también con la edad en el caso de HZ, superando a varicela en el año 1999, apareciendo el 97,4% de los casos de HZ en mayores

Tabla 3. Estimación de la tasa de hospitalización por HZ en España (1998-2005), (ICD-9-CM, códigos para HZ 053,053.0-053.9)

Código	1998		1999		2000		2001		2002		2003		2004		2005	
	N	*Tasa*	*N*	*Tasa*	*N*	*Tasa*	*N*	*Tasa*	*N*	*Tasa*	*N*	*Tasa*	*N*	*Tasa*	*N*	*Tasa*
Con meningitis	35	0,09	40	0,1	31	0,08	38	0,09	42	0,1	40	0,1	46	0,11	44	0,10
Otras complic SNC	946	2.43	954	2,43	1.013	2,56	1.094	2,72	1.128	2,75	1.121	2,6	1.287	3,04	1.371	3,17
Complic oftálmicas	252	0,64	245	0,61	230	0,58	520	0,65	261	0,64	309	0,7	286	0,68	287	0,66
Otras complic específicas	139	0,36	134	0,34	146	0,37	173	0,43	161	0,39	173	0,4	182	0,43	201	0,46
Complic no especificada	40	0,1	27	0,07	37	0,09	27	0,07	33	0,08	47	0,1	40	0,09	49	0,11
Sin complicación	1.902	4,87	1.781	4,52	1.967	4,96	2.028	5,03	2.040	4,98	2.230	5,3	2.321	5,48	2.245	5,19
Población*	**39.055.598**		**39.398.117**		**39.689.795**		**40.294.505**		**41.001.136**		**41.862.723**		**42.333.730**		**43.226.359**	

** Población corregida al 98%.*
*** Tasa al 100.000*

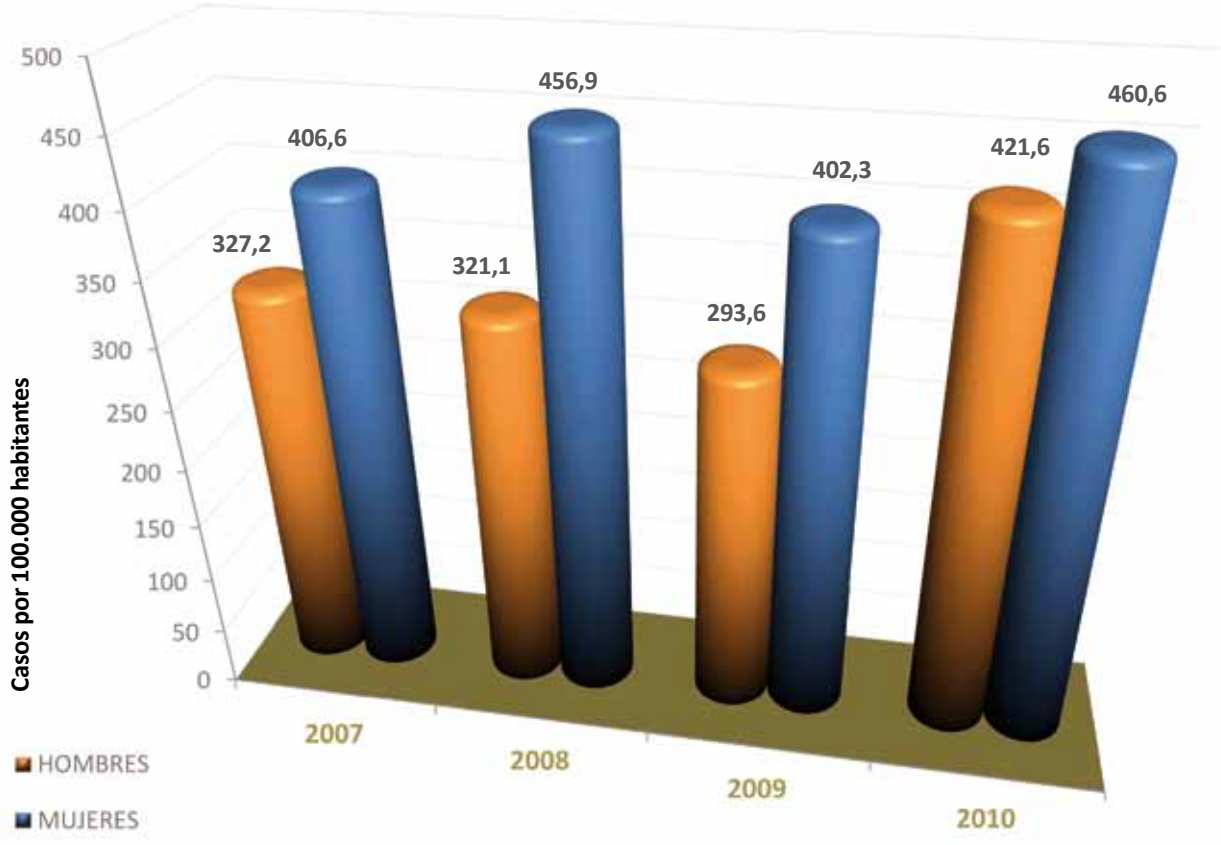
de 14 años (el 84,1% en mayores de 40 años), y el 78% en mayores de 50 años. Gil et al. [29]

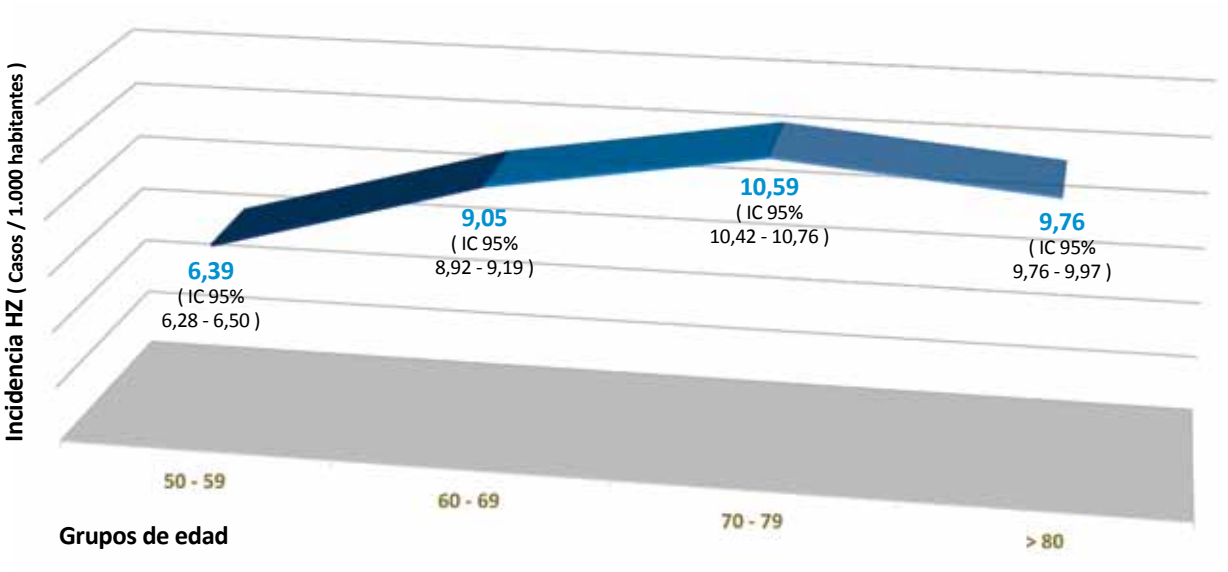
Según los datos recogidos en el Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid, a través de la red de Médicos Centinelas, el número de casos de HZ aparecidos en 2004 fue de 237, en 2005 de 241 y hasta septiembre de 2006, 138 casos. [30, 31]

Los datos de prevalencia publicados recientemente en España en Atención Primaria durante el periodo 2007-2010, notificados a través de la Red de Médicos Centinelas de la Comunidad de Madrid, fue de 1.326 casos de HZ. La mayor incidencia se situó en el año 2010, superando los 400 casos por 100.000 habitantes. En este periodo la incidencia fue más elevada en mujeres que en hombres como se refleja en la siguiente figura (Adaptada de Red de Médicos Centinelas de la Comunidad de Madrid).[32]

En un estudio retrospectivo llevado a cabo en la Comunidad Valenciana durante el periodo 2007-2010 [33], se estimó la incidencia anual en casos nuevos de HZ/personas año, para todas las edades, utilizando el sistema de información de la Asistencia Ambulatoria de la Agencia Valenciana de Salud de Abucasis (SIA–GAIA) de los centros de Atención Primaria públicos. Esta base de datos incluye una población de 5,1 millones. Se consideró caso de HZ a todo nuevo diagnóstico con los códigos CIE-9-MC 053.

La incidencia aumentó con la edad, siendo este incremento más acusado a partir de los 50 años. Estos datos fueron consistentes año tras año y son concordantes con el resto de estudios epidemiológicos publicados. [34]





Por otra parte, la tendencia de herpes zóster en la CAM entre 1997 y 2004 (época previa a la vacunación universal frente a varicela) fue de un significativo y mantenido aumento de la incidencia anual, sin evidencia de estacionalidad.

INCIDENCIA DE HERPES ZÓSTER EN ESPAÑA

Población	Fuente de datos	Periodo	Años	Nº de casos de HZ
España [35]	Conjunto Mínimo Básico de Datos al Alta Hospitalaria (CMBD)	Periodo estudio 1997-2007	1997-2000 2001-2003 2004-2007	3.860 casos 3.210 casos 4.424 casos
Población	**Fuente de datos**	**Periodo de estudio / Población**	**Grupos de edad**	**Incidencia (100.000 habitantes)**
España [36]	CMBD	1998-2004 23.584 casos de HZ	30-49 50-59 60-69 70-79 > 80	4,13 7,44 16,56 32,87 54,33
Población	**Diseño**	**Periodo de estudio / Población**	**Tasa de incidencia**	
Getafe (Madrid) [37]	Observacional retrospectivo en el ámbito de la Atención Primaria	2000 106 casos de HZ	5,28 por 1.000 habitantes-año	

CMBD: Conjunto Mínimo Básico de Datos; HZ: Herpes Zóster

Generalmente, el cuadro clínico del HZ es benigno y autolimitado y en pocas ocasiones se registra como causa de muerte.

La mortalidad del herpes zóster se ha estimado entre 0,05 y 0,07/100.000 personas y año [24, 40]. En los mayores de 65 años se incrementa a 0,6/100.000 personas-año [40]. Otro autor estima unas 100 muertes por cada 150.000 HZ que, en mayores de 65 años, es una muerte por cada 400 casos de HZ [41]. En nuestro medio, según datos del CMBD (periodo 1998-2004), la tasa de mortalidad supuso 0,58/100.000 habitantes con una letalidad del 4,8%.

En los Países Bajos el 97% de muertes atribuibles al HZ fueron en personas mayores de 60 años (de Melker 2006). En otros países como Inglaterra y Gales se atribuye un promedio de 100 muertes cada año [10].

Gil et al. [29] realizaron un estudio sobre hospitalizaciones y mortalidad por herpes zóster en España en el periodo 1999-2000 ampliado posteriormente hasta 2004 [36]. A través del Conjunto Mínimo de Datos (CMBD) identificó el número de hospitalizaciones por HZ durante los años 1998-2004. Durante este periodo de tiempo, se produjeron 23.584 hospitalizaciones por HZ como diagnóstico primario o secundario, en pacientes ≥ 30 años, lo que significó una tasa de hospitalización de 13,4 por cada 100.000 habitantes mayores de 30 años. Navarra fue la Comunidad Autónoma con la tasa más alta de hospitalización por HZ (20,1 por 100.000 habitantes) mientras que las Islas Canarias registraron la tasa más baja (6,1 por 100.000 habitantes).

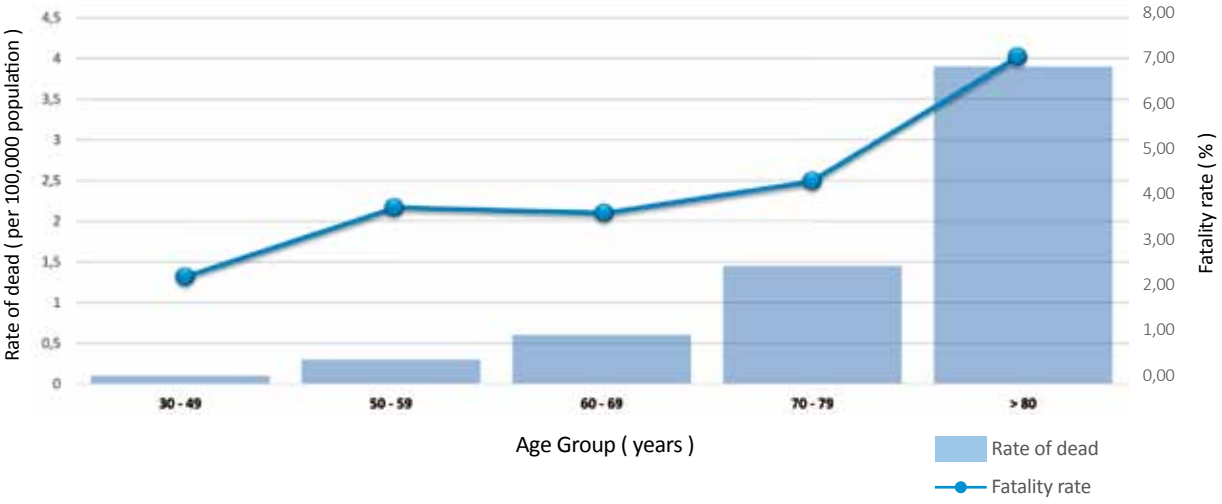
La tasa de hospitalización por HZ aumentó con la edad. En el grupo de pacientes de edad a partir 80 años se produjeron 54,3 hospitalizaciones por cada 100.000 habitantes. Las tasas de hospitalizaciones por grupo de edad del estudio de Gil, se representan en la Tabla 1.

Tabla 1. Hospitalizaciones debidas al Herpes Zóster por grupo de edad [36]

HOSPITALIZACIONES HERPES ZÓSTER (1998 - 2004)			
Grupo de edad (años)	Número de casos	Tasa de hospitalización (Casos por 100.000 habitantes, (IC 95%))	Duración media estancia hospitalaria (días)
30-39	3.449	4,13 (3,76 - 4,49)	12,45
50-59	2.348	7,44 (7,14 - 7,75)	13,00
60-69	4.468	16,56 (16,07 - 17,04)	13,49
70-79	7.362	32,87 (32,12 - 33,62)	12,90
>80	5.957	54,33 (52,95 - 55,70)	12,59
TOTAL	**23.584**	**13,44 (13,27 - 13,61)**	**12,88**

Durante el tiempo del estudio, se produjo una media anual de 156 muertes por año (1.092 muertes en total) en los pacientes hospitalizados por HZ. La tasa de mortalidad mayor correspondió al grupo de pacientes mayores de 80 años (Figura 1).

Figura 1. Tasa de mortalidad en pacientes hospitalizados por Herpes Zóster en España (1998-2004)[36]



Estos datos coinciden con otros proporcionados por la literatura. Edmunds indicó que las personas de edad avanzada con HZ, presentan doce veces más riesgo de hospitalización que las personas jóvenes [12].

Los resultados de los estudios realizados en la Comunidad de Madrid y Cataluña durante los años 1998-2003 [38, 39] acerca del número de hospitalizaciones por HZ, se resumen en la Tabla 2. La tasa de hospitalización por HZ aumentó significativamente a partir de los 50 años de edad.

Tabla 2. Hospitalizaciones por Herpes Zóster y Neuralgia Post-herpética en la Comunidad de Madrid y Cataluña (1998-2003)

HOSPITALIZACIONES HERPES ZÓSTER / NEURALGIA POST-HERPÉTICA (1998-2003)					
Comunidad de Madrid [38]					
Ingresos HZ/NPH	Tasa global hospitalización*	Pacientes con más de un ingreso (%)	Edad media paciente (años)	Estancia media hospitalización (días)	Mortalidad (%)
3.085	10,0	14,7	63	16	3,1**
Aumento de la tasa de hospitalización con la edad, llegando a un máximo de 86,2 por 100.000 habitantes en ≥85 años.					
Cataluña [39]					
3.561	9,7	14,8	65	11	1,4 **
Aumento significativo de tasa hospitalización a partir del grupo de 50 años, llegando a una tasa máxima de 57,9 por 100.000 habitantes en ≥85 años					

HZ: herpes zóster; NPH: neuralgia postherpética
**Tasa por cada 100.000 habitantes; **En pacientes en los que HZ/NPH se consideró diagnóstico principal [38, 39].*

Existen grupos de riesgo que presentan una mayor incidencia de herpes zóster. De hecho, en España, llegó a representar hasta el 27% de los casos hospitalizados que presentaban comorbilidad relacionada con el incremento del riesgo de enfermedad o de gravedad de la misma. [29]

Atención especial merecen los pacientes adultos en situación de insuficiencia renal susceptibles de trasplante, en donde los casos de infección por VVZ una vez trasplantados suponen un 1%, y presentan cuadros que evolucionan hacia formas más graves de la enfermedad, con ingreso hospitalario en el 87% de ellos.[41]

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal también sufren una mayor incidencia de herpes zóster respecto a la población general, especialmente cuando se encuentran en tratamiento con terapia inmunosupresora, y sería importante definir a quiénes y cuándo se les debería inmunizar frente al VVZ. Los pacientes con trasplante alogénico de médula ósea sufren herpes zóster en el 30% de los casos, constituyendo un grupo de alto riesgo en el que, además de las medidas de detección y tratamiento precoz, habría que estudiar las mejores medidas de prevención para disminuir la alta incidencia y gravedad de esta enfermedad.[42, 43]

En conclusión, varicela y herpes zóster en el adulto son una importante causa de morbilidad, especialmente en mayores de 50 años y en pacientes con enfermedades que causan inmunodepresión, suponiendo una tasa de ingreso y hospitalización de 21/100.000 personas-año, con una media de estancia hospitalaria de 11 días, y alcanzando la mortalidad a 103 muertes al año en ese grupo. En la Tabla 4 se recogen los datos de incidencia de hospitalizaciones por grupos de edad en la Comunidad de Madrid.

Además, la reciente incorporación de la vacuna frente a varicela en nuestro país con diversas estrategias, sugiere que existe la necesidad de una red operativa de vigilancia en tiempo real para monitorizar la incidencia de varicela y de herpes zóster, y así poder ajustar las estrategias de inmunización más adecuadas a la población, por grupos de edad y/o riesgo y, al mismo tiempo, poder solucionar incertidumbres sobre el impacto de la vacunación en la epidemiología de estas dos enfermedades.[42]

Tabla 4. Número e incidencia de hospitalizaciones atribuibles a infecciones por herpes zóster por grupos de edad en la Comunidad de Madrid.

Grupos edad	2001		2002		2003		TOTAL	
	n	Incidencia*	n	Incidencia*	n	Incidencia*	n	Incidencia*
0-14 años	19	2,59	32	4,32	33	4,39	84	3,77
15-20 años	5	1,41	8	2,34	12	3,64	25	2,44
21-30 años	11	1,29	11	1,32	20	2,45	42	1,68
31-50 años	82	5,32	81	5,14	80	4,96	243	5,14
50-64 años	80	9,94	82	9,97	70	8,36	232	9,42
≥65 años	294	34,53	348	39,94	346	41,15	988	38,54
TOTAL	**491**	**9,65**	**562**	**10,93**	**561**	**10,82**	**1.614**	**10,47**

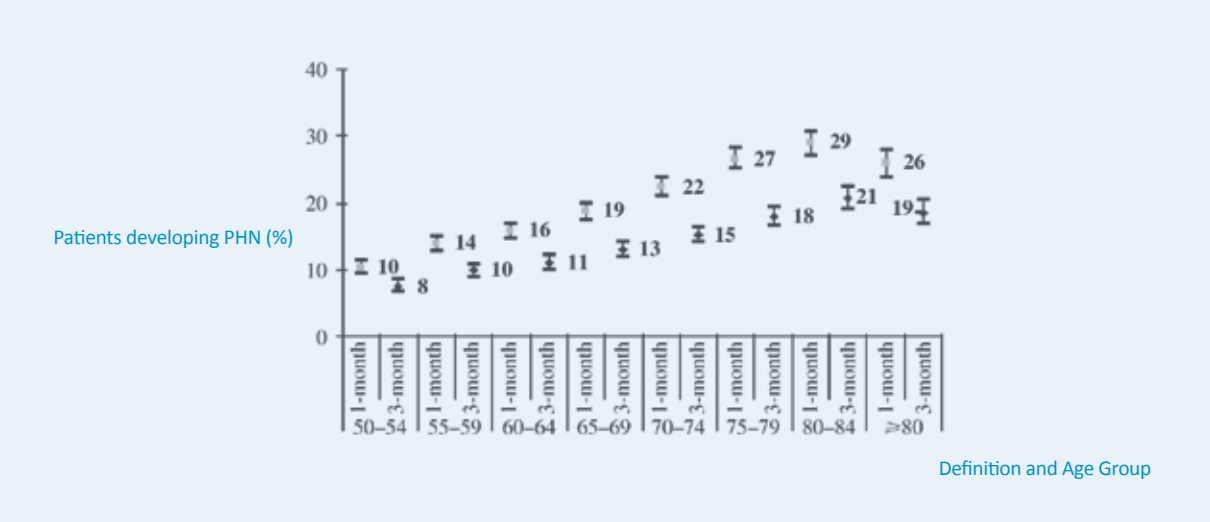
EPIDEMIOLOGÍA DE LA NEURALGIA POST-HERPÉTICA

Dependiendo de la definición utilizada para describir la NPH y de la edad de la población en estudio, la proporción de pacientes con HZ que desarrollan NPH varía según los estudios disponibles en la literatura. Es por tanto complicado comparar las cifras epidemiológicas sobre la incidencia de la NPH proporcionadas por distintos países.

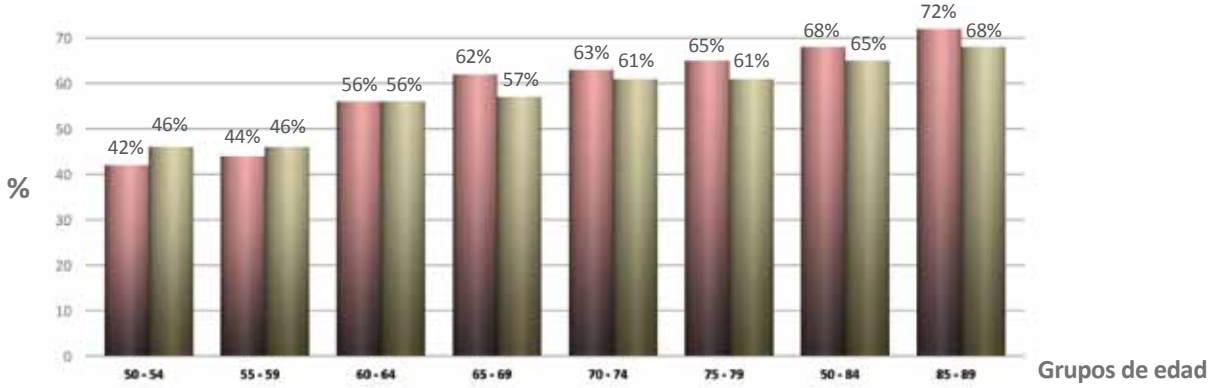
La incidencia de la NPH aumenta con la edad posiblemente debido a la disminución de la inmunidad [44, 10] y al igual que ocurre con el HZ, las mujeres son más propensas a sufrir NPH que los hombres [45]. También se ha comprobado que las personas con HZ que viven solos presentan más posibilidades de padecer este tipo de complicación neurológica [46].

Los pacientes de más de 50 años presentan un riesgo significativamente mayor de desarrollar NPH que los pacientes de menor edad [47].

Porcentaje de pacientes con Herpes Zóster que desarrollan Neuralgia Post-herpética por grupo de edad [48].



Porcentaje de pacientes con Neuralgia Post-herpética moderada a grave, por grupo de edad [49].



PREVALENCIA MUNDIAL

En el estudio de Yawn llevado a cabo en Minnesota (EEUU) con 1.669 participantes, el 82% (1.367 pacientes) desarrollaron NPH definida como dolor de 1 mes de duración y el 10% (171 pacientes) NPH definida como dolor de 3 meses de duración. El resto de pacientes (8%-131 pacientes) desarrollaron dolor con una duración comprendida entre los 30 y los 89 días[34] .Los estudios europeos que abordan la epidemiología de la NPH, proporcionan un amplio margen en el porcentaje de la incidencia de la enfermedad, oscilando desde el 6,5-38% (considerando la definición de aparición del dolor tras un mes después del comienzo de la erupción cutánea) hasta el 2,6-27% (considerando la definición de los tres meses) de los pacientes con HZ. [17, 47, 50, 44, 51, 45]

En el estudio retrospectivo de Gauthier [17] de los 27.225 pacientes iniciales, 25.002 pacientes desarrollaron NPH, el 19,5% de ellos, considerando la definición de un mes y el 13,7% considerando la definición de los tres meses. Al comparar las edades de los pacientes, se observó que al igual que ocurre con el HZ, la incidencia de la NPH aumentaba con la edad.

PREVALENCIA EN ESPAÑA

Cebrián-Cuenca en la continuación de su estudio sobre la epidemiología del HZ en la Comunidad Valencia-

Datos epidemiológicos de la Neuralgia Post-herpética en países europeos.

PROPORCIÓN DE PACIENTES CON NEURALGIA POSTHERPÉTICA EN EUROPA				
Reino Unido [47]	Estudio prospectivo (práctica general) Periodo estudio: 8 meses	Pacientes con HZ (todas las edades) 186	Pacientes con NPH (definición 3 meses) 13,4%	
Países Bajos [44]	Estudio en Atención Primaria Periodo de estudio: 1994-1999	Pacientes con HZ 837	NPH (definición 1 mes) 6,5%	NPH (definición 3 meses) 2,6%
Alemania [52]	Estudio Prospectivo Periodo de estudio: sept. 1994-marzo 1995	Pacientes con HZ (todas las edades) 2.063	NPH (dolor tras 4-5 semanas de la formación de las costras cutáneas) 28%	
Reino Unido [45]	Estudio Retrospectivo Periodo de estudio: 1947-1972	Pacientes con HZ 321	NPH 14,3%	
Francia [51]	Red de Médicos Centinelas Periodo de estudio: 1998	Pacientes con HZ (todas las edades) 605	NPH (definición 1 mes) 18,4%	
Pescara, Italia [53]	Atención Primaria, Unidad de Dermatología, Unidad de Enfermedades Infecciosas y Departamento de Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos, del área sanitaria de Pescara Periodo de estudio: mayo 2006- abril 2008	NPH (definición 1 mes) 51,2%	NPH (definición 3 meses) 30%	

HZ: herpes zóster; NPH: neuralgia postherpética

na [54], evaluó la proporción de pacientes con NPH en 130 pacientes a los que se les realizó un seguimiento de un año. El 47,6% de los pacientes continuó experimentando dolor un mes después de la aparición de la erupción cutánea del HZ, el 14,5% a los 3 meses, el 9,0% a los 6 meses y el 5,9% al año de seguimiento. [55]

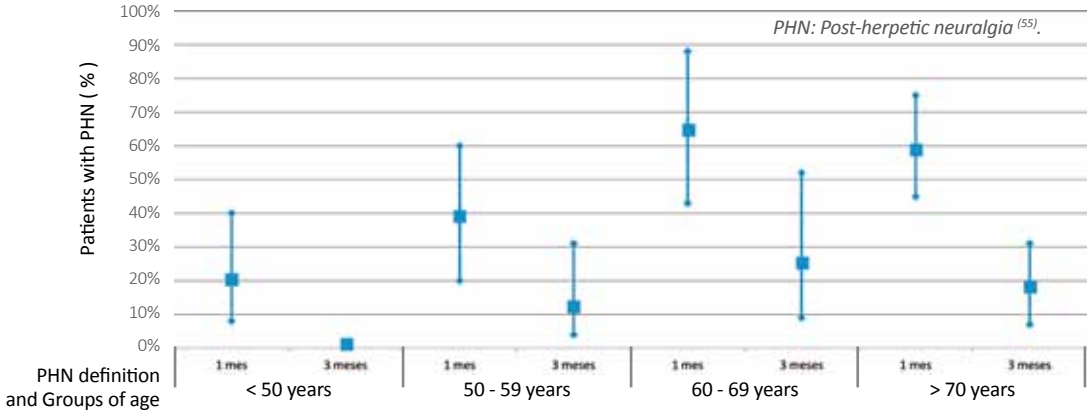
En la Tabla 3 se especifica la incidencia reportada en el estudio en distintos cortes del seguimiento de los pacientes.

Tabla 3. Tasa de incidencia de la Neuralgia Post-herpética (por 1.000 personas – año)

NEURALGIA POST-HERPÉTICA (n = 130)		
Mes de seguimiento estudio	Porcentaje de pacientes con dolor tras erupción cutánea	Incidencia NPH (por cada 1.000 habitantes)
1	47,6	1,7
3	14,5	0,5
6	9,0	0,3
12	5,9	0,2

NPH: neuralgia postherpética [55].

Figura 2. Porcentajes de pacientes con Neuralgia Post-herpética (según definición del mes y los tres meses) por grupos de edad.



En la Figura 2 se detallan los porcentajes de pacientes que desarrollaron NPH según la definición del mes y tres meses y en función del grupo de edad.

La edad media de los pacientes con NPH basada en la definición de un mes, fue de 66,7 años y el 61,7% fueron mujeres. Considerando la definición de los tres meses, la edad media fue de 70,1 años y el 50% fueron mujeres. El porcentaje de pacientes con NPH (según 1 mes) incrementó con la edad, del 21,4% en pacientes menos de 50 años hasta el 59,2% en pacientes con 70 y más años de edad. [55]

El riesgo de desarrollar NPH alcanza su máximo en la década de los 60 [56] tal y como lo confirman diversos estudios como el de McKendrick [57], en el que el 25% de los pacientes con HZ ≥ 60 años, padecieron NPH.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Donahue J, Choo P, Manson J, Platt R. The Incidence of Herpes Zoster. Arch Intern Med 1995; 155:1605-1609.

2.- Kost RK, Straus SE. Postherpética neuralgia-pathogenesis, treatment and prevention. New England Journal of Medicine 1996;335[1],32-42.

3.- Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE., Straus SE., Gelb LD et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. New England Journal of Medicine 2005; 352[22], 2271-2284.

4.- Gisèle Pickering, MD, PhD, DPharm*; Alain Leplege, MD, PhDHerpes Zoster Pain, PostherpeticNeuralgia, and Quality of Life inthe Elderly. Pain Practice © 2010 World Institute of Pain, 1530-7085/10.

5.- Barbara P. Yawn and Don Gilden. The global epidemiology of herpes zoster. Neurology 2013;81;928-930.

6.- Chidiac C, Bruxelle J, Daures JP, Hoang-Xuan T, Morel P, Leplege A et al. Characteristics of Patients with Herpes Zoster on Presentation to Practitioners in France. Clinical Infectious Diseases 2001; 33:9-62.

7.- Di Luzio Paparatti U, Arpinelli F, Visona G. Herpes Zoster and its Complications in Italy: An Observational Survey. Journal of Infection 1999, 38:116-120.

8.- Brisson M, Edmunds WJ. Epidemiology of Varicella-Zoster Virus in England and Wales. J Med Virol. 2003;70 Suppl 1:S9-14.

9.- Brisson M, Pellissier JM, Camden S, Quach C, De Wals P. The potential cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster and post-herpetic neuralgia. Human Vaccines. 2008;4:238-245.

10.- Miller E, Marshall R, Vurdien J. Epidemiology, outcome and control of varicella-zoster infection. Rev Med Microbiol. 1993;4:222-30.

11.- Mullooly JP, Riedlinger K, Chun C, Weinmann S, Houston H. Incidence of herpes zoster, 1997-2002. Epidemiol Infect. 2005;133:245-53.

12.- Edmunds WJ, Brisson M, Rose JD. The epidemiology of herpes zoster and potential cost-effectiveness of vaccination in England and Wales. Vaccine. 2001;19:3076-90.

13.- Johnson RW, Wasner G, Saddier P, Baron R.. Postherpetic neuralgia: epidemiology, pathophysiology and management. Expert Rev Neurother. 2007;7(11):1581-95.

14.- Johnson RW. Zoster-associated Pain: What is Known, Who is at Risk and How Can it be Managed? Herpes. 2007;14; 2:30-4.

15.- Guenther LC. Herpes zoster and postherpetic neuralgia. Expert Review of Dermatology. 2006;1:607-18.

16.- Johnson R, McElhaney J, Pedalino B, Levin M. Prevention of herpes zoster and its painful and debilitating complications. Int J Infect Dis 2007b;11:S43-S48.

17.- Gauthier A, Breuer J, Carrington D, Martin M, RÈmy V. Epidemiology and cost of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the United Kingdom. Epidemiol Infect. 2009;137:38-47.

18.- Jessica Leung, Rafael Harpaz, Noelle-Angelique Molinari, Aisha Jumaan, Fangjun Zhou. Herpes Zoster Incidence Among Insured Persons in the United States, 1993–2006: Evaluation of Impact of Varicella Vaccination. Clinical Infectious Diseases 2011;52(3):332–340.

19.- Sybil Pinchinat, Ana M Cebrián-Cuenca, Hélène Bricout and Robert W Jonson. Similar herpes zoster incidence across Europe: results from a systematic literature review. Pinchinat et al. BMC Infectious Diseases 2013, 13:170.

20.- Ogunjimi B, Van Damme P, Beutels P (2013) Herpes Zoster Risk Reduction through Exposure to Chickenpox Patients: A Systematic Multidisciplinary Review. PLoS ONE 8(6): e66485. doi:10.1371/journal.pone.0066485.

21.- Czernichow S, Dupuy A, Flahault A, Chosidow O. Zona: enquête d'incidence chez les médecins généralistes du réseau "Sentinelles". Ann Dermatol Venereol 2001; 128:497-501.

22.- Gross G, Schöfer H, Wassilew S, Friese K, Timm A, Guthoff R et al. Herpes zoster guideline of the German Dermatology Society (DDG). Journal of Clinical Virology 2003; 26:277-289.

23.- Hope-Simpson R. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. Proc R Soc Med 1965; 58:9-20.

24.- Brisson M, Edmunds WJ. Epidemiology of Varicella-Zoster Virus in England and Wales. Journal of Medical Virology 2003, 70:S9-S14.

25.- Opstelten W, Mauritz JW, De Wit NJ, Van Wijck AJM, Stalman WAB, Van Essen GA. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database. Family Practice 2002; 19:471-475.

26.- Brisson M, Edmunds WJ, Law B, Gay NJ, Walld R, Brownell M et al. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. Epidemiol. Infect. 2001; 127:305-314.

27.- Ragozzino M, Melton L, Kurkland L, Chu C, Perry H. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. Medicine 1982; 61:310-316.

28.- Moya MS, Mascias C. Herpes zóster en urgencias. Emergencias 2005; 17:75-84.

29.- Gil A, San-Martin M, Carrasco P, Gonzalez A. Epidemiology of severe varicella-zoster virus infection in Spain. Vaccine 2004 Sep 28;22(29-30):3947-51.

30.- Pérez-Farinós N, Cantero JL, Labaca G, Ordobás M, Zorrilla B. Informe: Red de médicos centinela de la Comunidad de Madrid Bol Epidemiol Comunidad Madrid 2005 Oct; 11 (10): 86-87.
Disponible en: http://www.madrid.org/sanidad/salud/vigilancia/boletin/numred05.htm

31.- Pérez-Farinós N, Cantero JL, Labaca G, Ordobás M, Zorrilla B. Informe: red de médicos centinela de la Comunidad de Madrid. Bol Epidemiol Comunidad Madrid 2004 Dec; 10 (12): 47-48.
Disponible en: http://www.madrid.org/sanidad/salud/vigilancia/boletin/numred.htm

32.- Red de médicos centinela de la Comunidad de Madrid. Año 2011. Disponible en: http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application%2Fpdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename%3DInformeRMC2011.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352818325746&ssbinary=true.

33.- Morant Talavante (pendiente de publicación).

34.- Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, St Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster.

before zoster vaccine introduction. Mayo Clin Proc. 2007;82:1341-9.

35.- Peña-Rey I, Martínez de Aragón MV, Villaverde Hueso A, Terres Arellano M, Alcalde Cabero E, Suarez Rodríguez B. Epidemiologìa de la varicela en España en los períodos pre y post vacunación. Rev Esp Salud Pública. 2009;83:711-24.

36.- Gil A, Gil R, Alvaro A, San Martín M, Gonzalez A. Burden of herpes zoster requiring hospitalization in Spain during a seven-year period (1998-2004). BMC Infect DIs. 2009; 9:55.

37.- Sanz Pozo B, Quintana Gómez JL, Martín González I. Manejo del episodio agudo del Herpes Zoster y la Neuralgia Post-Herpética. Medifam [online] 2002;12:27-39.

38.- de Juanes JR, Arrazola P, García de Codes A, Ariza C, Gil R, San Martín M, Gil A. Hospitalizaciones por herpes zoster y neuralgia postherpútica en la Comunidad de Madrid, 1998-2003. Vacunas. Investigación y Práctica. 2011;12:129-35.

39.- Bayas JM, Gil R, Llupiá A, Díez C, Conesa A, Ariza C, Gil A, San Martín M. Hospitalizaciones por herpes zoster y neuralgia postherpética en Cataluña, 1998-2003. Vacunas. 2011;12:122-8.

40.- Chant KG, Sullivan EA, Burgess MA, Ferson MJ, Forrest JM, Baird LM et al. Varicella-zoster virus infection in Australia. Aust N Z J Public Health 1998; 22:8-413.

41.- Rodriguez-Moreno A, Sanchez-Fructuoso AI, Calvo N, Ridao N, Conesa J, Marques M, Prats D, Barrientos A. Varicella infection in adult renal allograft recipients: experience at one center .Transplant Proc. 2006 Oct;38(8):2416-8.

42.- Gupta G, Lautenbach E, Lewis JD. Incidence and risk factors for herpes zoster among patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006 Dec;4(12):1483-90.

43.- Hanslik T, Blanchon T, Alvarez FP. Immunization of adults against varicella and herpes zoster. Rev Med Interne. 2007 Mar;28(3):166-172.

44.- Opstelten W, Mauritz JW, de Wit NJ, van Wijck AJ, Stalman WA, van Essen GA. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database. Fam Pract. 2002;19:471-5.

45.- Hope-Simpson RE. Postherpetic neuralgia. J R Coll Gen Pract. 1975;25:571-5.

46.- Bowsher D. The lifetime occurrence of Herpes zoster and prevalence of post-herpetic neuralgia: A retrospective survey in an elderly population. Eur J Pain. 1999;3:335-42.

47.- Scott FT, Johnson RW, Leedham-Green M, Davies E, Edmunds WJ, Breuer J. The burden of Herpes Zoster: a prospective population based study. Vaccine. 2006;24:1308-14.

48.- Gauthier A, Breuer J, Carrington D, Martin M, Remy V. Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia in the United Kingdom. Epidemiol Infect. 2009;137:38-47.

49.- Gauthier A, Breuer J, Carrington D, Martin M, Re my V. Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia in the United Kingdom. Epidemiol Infect. 2009;137:38-47.

50.- Scott FT, Leedham-Green ME, Barrett-Muir WY, Hawrami K, Gallagher WJ, Johnson R, Breuer J. A study of shingles and the development of postherpetic neuralgia in East London. J Med Virol. 2003;70 Suppl 1:S24-S30.

51.- Czernichow S, Dupuy A, Flahault A, Chosidow O. Herpes zoster: incidence study among “sentinel” general practitioners. Ann Dermatol Venereol. 2001;128:497-501.

52.- Meister W, Neiss A, Gross G, Doerr H, Hˆbel W, Malin J, von Essen J, Reimann, B, Witke C, Wutzler P. Demography, symptomatology, and course of disease in ambulatory zoster patients. A physician-based survey in Germany. Intervirology. 1998;41:272-7.

53.- Parruti G, Tontodonati M, Rebuzzi C, Polilli E, Sozio F, Consorte A, Agostinone A, Di Masi F, Congedo G, D’Antonio D, Granchelli C, D’Amario C, Carunchio C, Pippa L, Manzoli L, Volpi A; VZV Pain Study Group. Predictors of pain intensity and persistence in a prospective Italian cohort of patients with herpes zoster: relevance of smoking, trauma and antiviral therapy. BMC Med. 2010;8:58.

54.- Cebrián-Cuenca AM, Díez-Domingo J, San-Martin-Rodriguez M, Puig-Barbera J, Navarro-Perez J; ‘Herpes Zoster Research Group of the Valencian Community’. Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia among patients treated in primary care centres in the Valencian Community of Spain. BMC Fam Pract. 2010;11:33.

55.- Cebrian-Cuenca AM, Díez-Domingo J, San-Martin-Rodriguez M, Puig-Barber• J, Navarro-Perez J; Herpes Zoster Research Group of the Valencian Community. Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia among patients treated in primary care centres in the Valencian Community of Spain. BMC Infect Dis. 2011;11:302.

56.- Schmader KE, Sloane R, Pieper C, Coplan PM, Nikas A, Saddier P, Chan IS, Choo P, Levin MJ, Johnson G, Williams HM, Oxman MN. The impact of acute herpes zoster pain and discomfort on functional status and quality of life in older adults. Clin J Pain. 2007;23:490-496.

57.- McKendrick MW, McGill JI, Wood MJ. Lack of effect of acyclovir on postherpetic neuralgia. BMJ. 1989;298:431.

58.- Boeckh M, Kim HW, Flowers ME, Meyers JD, Bowden RA. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation-a randomized double-blind placebo-controlled study. Blood. 2006 Mar 1;107(5):1800-5.

59.- Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster?. Lancet Infect Dis 2004;4:26-33.

60.- Ultsch B, Siedler A, Rieck T, Reinhold T, Krause G, Wichmann O. Herpes zoster in Germany: Quantifying the burden of disease. BMC Infectious Diseases. 2011,11:173.

61.- di Legami V, Gianino MM, Ciofi degli Atti M, Massari M, Migliardi A, Tomba GS, Zotti C; Zoster Study Group. Epidemiology and costs of herpes zoster: Background data to estimate the impact of vaccination. Vaccine. 2007;25:7598-604.

62.- García-Cenoz M, Castilla J, Montes Y, Moran J, Salaberri A, Elia F , Floristán Y, Rodrigo I, Irisarri F, Arriazu M, Zabala A, Barricarte A. Incidencia de la varicela y el herpes zóster antes de la introducción de la vacunación sistemática infantil en Navarra, 2005-2006. An Sist Sanit Navar. 2008;31:71-80.

63.- Pérez-Farinós N, Ordobás M, García-Fernández C, García-Comas L, Cañellas S, Rodero I, Gutiérrez-Rodríguez A, García-Gutiérrez J, Ramírez R. Varicella and Herpes Zoster in Madrid, based on the Sentinel General Practitioner Network: 1997-2004. BMC Infect Dis. 2007;7:59.

64.- Chidiac C, Bruxelle J, Daures JP, Hoang-Xuan T, Morel P, Leplege A, El Hasnaoui A, de Labareyre C. Characteristics of patients with herpes zoster on presentation to practitioners in France. Clin Infect Dis. 2001;33:62-69.

Clínica y Afectación de la Calidad de Vida en Herpes Zóster

Dr. Pedro Jaén Olasolo
Dr. Carlos Rodríguez Pascual

El herpes zóster es una enfermedad que afecta la calidad de vida de las personas que lo sufren. Las áreas que más se afectan son la capacidad funcional y el estado emocional, así como la capacidad de trabajo en la población activa.

Disponemos de instrumentos para valorar la repercusión de la enfermedad en este área que deben aplicarse en los estudios dirigidos a la prevención y tratamiento del herpes zóster.

Concretamente, el Zoster Brief Pain Inventory es una adaptación para medir el dolor e incluye también actividades de la vida diaria, y el Zoster Impact Questionnaire es una medida específica de actividades de la vida diaria. La calidad de vida global debe medirse a través del cuestionario EuroQol (EQ-5D).

CLÍNICA

En la reactivación de la infección por el virus de la varicela-zóster aparece la lesión cutánea característica local en forma de herpes zóster. [1]

El dolor y las parestesias en la metámera afectada, preceden a las lesiones cutáneas en 1-7 días (1-3 días en el 90% de casos). Estos pródromos varían desde un prurito leve, hasta sensación de hormigueo o ardor e incluso un dolor lancinante, constante o intermitente. Este dolor en ocasiones es acusado y puede simular afectación pleural, infarto de miocardio, ulcus duodenal, colecistitis, cólico renal o biliar, apendicitis, prolapso de disco intervertebral, glaucoma, etc., con los consiguientes errores diagnósticos. El dolor suele acompañarse de hiperestesia de la piel que rodea la

metámera afectada. En la edad pediátrica estas manifestaciones no son tan frecuentes ni intensas. [2]

El periodo eruptivo se inicia con la aparición de un exantema maculopapuloso eritemato-violáceo, en donde rápidamente aparecen pequeñas lesiones típicamente herpéticas (vesículas umbilicadas y arracimadas sobre una base eritematosa), con la peculiaridad de que su distribución es metamérica y unilateral (no supera la línea media). En 24-72 horas, las vesículas se vuelven purulentas y a los 7-10 días aparecen costras pardo-amarillentas, que pueden persistir durante 2-3 semanas, dejando eritema, pigmentación y a veces cicatrices deprimidas. [3]

Las primeras lesiones suelen iniciarse en el punto más cercano al sistema nervioso central, para en días sucesivos ir apareciendo las nuevas lesiones siguiendo el trayecto del nervio (situándose en el área de la piel inervada por una sola raíz nerviosa dependiente de un ganglio medular sensitivo). [2]

Figura 1. Vesículas y pústulas típicamente arracimadas en el dermatoma afectado por el herpes zóster

En pacientes inmunocompetentes continúan apareciendo lesiones nuevas durante 2 a 4 días (a veces hasta 7) evolucionando por brotes sucesivos similares a los de la varicela, con dolor paroxístico, acompañado de parestesias y alteraciones de la sensibilidad y dolor que suele ser moderado en la infancia y adolescencia, pero que puede llegar a ser muy intenso en los ancianos, en los que puede persistir hasta varios meses tras el episodio agudo, de forma continua o intermitente, a veces de difícil tolerancia, con una importante alteración de la calidad de vida. La severidad de las lesiones cutáneas y el dolor se relacionan positivamente con la edad de los pacientes, así como con la incidencia de neuralgia post-herpética. [4]

Podemos encontrar alguna lesión a distancia de la metámera afectada sin que se considere una enfermedad diseminada. Suelen existir adenopatías regionales pero sólo aparece fiebre y malestar general en menos del 15% de los casos. La sintomatología general con cefalea, fiebre y mialgias es frecuente en el adulto y escasa en el niño. [1, 5, 6]

Aunque puede afectar a cualquier raíz nerviosa, las localizaciones más prevalentes son: torácica (más del 50% de los casos), cervical (10-20%), territorio del trigémino (15%, del 7-10% corresponden a la primera rama) y lumbosacra (L1-L2). El rash suele situarse en la misma zona donde la afectación de la varicela previa fue más intensa. [3]

Debemos prestar especial atención al herpes que se localiza en la primera rama del trigémino, ya que se trata de la zona que mayor número de complicaciones ocasiona, y además es particularmente dolorosa. Cuando sólo están afectadas las ramas suprafrontal y supraorbitaria, el ojo estará respetado, ocurriendo lo contrario si se afecta la rama nasociliar. Denominamos signo de Hutchinson a la aparición de vesículas en el ala y/o punta nasal en un herpes zóster oftálmico. Indica afectación de la rama nasociliar del trigémino, y por lo tanto afectación corneal en el 85% de los casos. Sin embargo, el 40% de los pacientes sin este signo también tienen afectación ocular, por lo que la exploración oftalmológica debe hacerse en todos los casos de herpes zóster de la 1ª rama del trigémino.

La afectación de las ramas maxilar y mandibular del nervio trigémino puede provocar osteonecrosis del hueso maxilar y exfoliación espontánea de los dientes. [7]

La incidencia del herpes zóster del trigémino aumenta con la edad en relación a las otras localizaciones de la enfermedad y constituye un problema relativamente común en los ancianos. [8]

Figura 2. Herpes Zóster en 1ª rama del trigémino

Posteriormente se hablará de las complicaciones, siendo las más frecuentes la sobreinfección de las lesiones cutáneas y la neuralgia post-herpética. [2, 3]

El herpes zóster se presenta con mayor frecuencia en pacientes inmunodeprimidos (en SIDA hasta el 10%), siendo en éstos más grave y con mayor tendencia a la diseminación hematógena y afectación cutánea generalizada, y en ocasiones afectación visceral o neurológica. En estas ocasiones es difícil la diferenciación clínica entre una generalización de una infección por VHS. [9]

DIAGNÓSTICO

La clínica es muy característica y suele reconocerse con facilidad, por lo que el diagnóstico se hace casi siempre en base al aspecto clínico de las lesiones cutáneas [1-3]. Rara vez puede ser necesario tomar una muestra para identificar el virus o los cambios citológicos que éste determina, y de este modo establecer el diagnóstico. La muestra recomendada para el aislamiento del virus es el líquido vesicular. La forma de recogida de la muestra es similar a la de los productos destinados para cultivo bacteriano. Manteniendo una estricta asepsia, el material procedente de las vesículas se recogerá en capilares finos de cristal o con aguja y jeringa si fuera posible. Los capilares se depositan en contenedores cerrados y el contenido de las jeringas en un frasco con medio de transporte. Las torundas son menos útiles y aconsejables, y si se emplean deben remitirse con medio de transporte (de tipo "Vir Tran" o "Vir Cell"). En caso de recoger la costra como muestra, ésta se debe tomar con pinzas estériles y transportar en seco en frascos con cierre hermético. [9, 10]

En el caso de las biopsias hemos de recordar que se deben transportar en recipientes con medio de transporte y nunca en formol [10, 11]. Las células epiteliales sufren una degeneración balonizante con aparición de células gigantes multinucleadas e inclusiones intranucleares eosinofílicas con o sin necrosis y/o hemorragia. Podemos poner de manifiesto estas alteraciones mediante un estudio histológico (biopsia) o citológico (líquido vesicular). [12]

Las indicaciones y procedimientos de laboratorio se recogen en el capítulo I.

MEDIDAS DE CALIDAD DE VIDA

En diferentes estudios sobre herpes zóster se ha medido la repercusión de esta enfermedad en la calidad de vida utilizando la herramienta EuroQol (EQ-5D) [13, 14, 15], tanto en su versión completa como de forma aislada, (la escala analógica visual), ya que tiene por sí misma validez para medir el estado de salud global [16, 17], o utilizando los cuestionarios SF-36 y SF-12 [18, 19, 20]. Para medir el impacto del herpes zóster se han diseñado instrumentos específicos de medida del estado funcional como el Zoster Impact

Questionnaire (ZIQ), y el derivado de los ítems de actividades de la vida diaria incluidos en el Zoster Brief Pain Inventory (ZBPI). [21]

RESULTADOS DE LAS MEDIDAS DE CALIDAD DE VIDA EN HZ [15,18, 21]

Se ha demostrado una estrecha correlación entre la intensidad del dolor y los índices de calidad de vida y situación funcional medida según la repercusión sobre las actividades de la vida diaria. En el estudio de Scott y cols [15] se objetivó que, a pesar de una importante variabilidad en el índice de calidad de vida (EQ-5D), en la intensidad del dolor y en el estado de ansiedad y depresión de los pacientes, estas tres grandes áreas presentan una buena correlación. En este estudio se demostró que la calidad de vida se ve globalmente afectada durante los tres primeros meses desde el inicio del exantema (índice EuroQol de base fue de 0,43). En el estudio de Chidiac [18] se compararon los resultados de calidad de vida percibida por los pacientes con una población de referencia ajustada al sexo y a la edad, demostrándose que existía una afectación en todas las áreas analizadas en la versión abreviada del SF-36 (MOS SF-36).

La repercusión sobre la calidad de vida podría definirse como moderada debido a los múltiples factores independientes del dolor que influyen en la misma. Cuando la intensidad del dolor es leve o moderada la afectación en las áreas funcionales es escasa, mientras que ésta se hace significativa por encima de una intensidad de dolor máximo de 3 en una escala de 0 a 10. Coplan y cols [21] mostraron que existía una buena correlación entre la intensidad del dolor máximo y el deterioro en las actividades de la vida diaria y un empeoramiento en los índices de calidad de vida medidos con los instrumentos EuroQol y SF-36.

No todas las áreas que componen los índices de calidad de vida se afectan por igual. La actividad general, el estado anímico, el sueño y la capacidad para trabajar son las áreas más afectadas en las personas que sufren herpes zóster.

Estas repercusiones también son variables a lo largo del tiempo, mostrando su repercusión más intensa en los primeros tres meses tras la aparición del exantema.

Por último, la afectación en la calidad de vida y en las actividades de la vida diaria, tanto básicas como instrumentales, es proporcional a la carga de enfermedad, esto es, la intensidad del dolor y otras molestias y el tiempo que permanecen.

BIBLIOGRAFÍA

1.- McCrary ML, Severson J, Tyring SK. Varicella zoster virus. J Am Acad Dermatol 1999; 41: 1-14.

2.- Rockley PF, Tyring SK. Pathophysiology and clinical manifestations of varicella zoster virus infections. Int J Dermatol, 1994; 33 (4): 227-32.

3.- Arvin Am. Varicella zoster virus: overview and clinical manifestations. Semin Dermatol, 1996; 15 (2 Suppl 1): 4-7.

4.- Nagasako EM, Johnson RW, Griffin DRJ, Dworkin RH. Rash severity in herpes zoster: Correlates and relationship to postherpetic neuralgia. J Am Acad Dermatol 2002; 46 (6): 834-39.

5.- Kakourou T, Theodoridou M, Mostrou G, Syriopoulou V, Papadogeorgaki H, Constantopoulos A. Herpes zoster in children. J Am Acad Dermatol 1998; 39 (2): 207-210.

6.- Yellumahanthi KDM. Herpes zoster in a 10 year old child. J Am Acad Dermatol 2004; 50 (3 Suppl): 111.

7.- Maria A. Nagel, Don Gilden. Complications of Varicella Zoster Virus Reactivation Current Treatment Options in Neurology (2013) 15:439–453.

8.- Liesegang TJ : The varicella-zoster virus: systemic and ocular features. J Am Acad Dermatol 1984; 11 (2): 165-191.

9.- Gnann JW Jr., Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. N Engl J Med 2002; 347 (5): 340-6.

10.- Gross G, Schofer H, Wassilew S, Friese K, Timm A, Guthoff R, Pau HW, Malin JP, Wutzler P, Doerr HW. Herpes zoster guideline of the German Dermatology Society (DDG). J Clin Virol 2003; 26(3): 277-89.

11.- Solomon AR. New diagnostic tests for herpes simplex and varicella zoster infections. J Am Acad Dermatol 1988; 18 (1): 218-221.

12.- Cohen PR. Tests for detecting herpes simples virus and varicella-zoster virus infections. Dermatol Clin, 1994; 12 (1): 51-68.

13.- Brazier J, Jones N, Kind P: Testing the validity of the Euroqol and comparing it with the SF-36 health survey questionnaire. Qual Life Res 1993; 2:169-180.

14.- http://www.euroqol.org/. Última consulta 27-11-2006.

15.- Scott FT, Johnson RW, Leedham-Green M y cols. The burden of herpes zoster: a prospective population based study. Vaccine 2006;24:1308-1314.

16.- Gudex C, Dolan P, Kind P, Williams A. Health state valuations from the general public using the visual analogue scale. Qual Life Res 1996; 5:521-531.

17.- Hurst NP, Kind P, Ruta D, Hunter M, Stubbings A. Measuring health-related quality of life in rheumatoid arthritis: Validity, responsiveness and reliability of EuroQol (EQ-5D). Br J Rheumatol 1997; 36:551-559.

18.- Chidiac C, Bruxelle J, Daures JP y cols. Characteristics of Patients with Herpes Zoster on Presentation to Practitioners in France. Clin. Infect. Dis 2001; 33:62–9.

19.- Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, Bullinger M, Kaasa S, Leplege A, Prieto L, Sullivan M. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: Results from the IQOLA Project—International Quality of Life Assessment. J Clin Epidemiol 1998;51:1171-1178.

20.- Ware Jr, J Kosinski M, Keller SD. A 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. Med Care 1996; 34:220-233.

21.- Coplan PM, Schmader K, Nikas A y cols. 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; 5:344-356.

Complicaciones Infecciosas y Atípicas del Herpes Zóster

Dr. Pedro Javier Cañones Garzón

En general, se puede sospechar la presencia de complicaciones herpéticas cuando la fiebre se prolonga más de lo habitual o bien sigue un curso héctico. Esto es más frecuente en el caso de sobreinfecciones, pero no es exclusivo de ellas. [1, 2]

Se trata de situaciones clínicas que, aunque muy infrecuentes, pueden comprometer seriamente el pronóstico vital del paciente. Algunas de ellas son exclusivas del herpes zóster como tal; otras pueden aparecer durante el desarrollo de la varicela.

SOBREINFECCIONES

Tras la neuralgia postherpética, el impétigo es una de las complicaciones más frecuentes. Se produce por la sobreinfección cutánea con cocos grampositivos *(S. aureus y S. pyogenes).* [1, 2, 3]

La celulitis facial es una rara complicación debida también a la presencia de grampositivos. Es relativamente frecuente en ancianos diabéticos (sobre todo mujeres), en quienes las lesiones epiteliales pueden sobreinfectarse por *Pseudomonas aeruginosa*, que, por otra parte, puede desencadenar una septicemia de pronóstico sombrío en estos pacientes. [4]

La septicemia es una complicación originada en una sobreinfección de lesiones epiteliales por grampositivos (estafilococos) o por bacterias del género *Pasteurella.* [5, 6]

AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO

La meningoencefalitis es la complicación más frecuente en el sistema nervioso central. Es típicamente infantil, pero no se puede descartar en los adultos.

Ocasiona una mortalidad del 5-15%. Habitualmente origina un síndrome encefalítico que aparece entre 3 y 8 días (en ocasiones hasta 3 semanas) después de la erupción cutánea. La forma más habitual es la de encefalitis postinfecciosa no específica, cuyos síntomas son cefalea, fiebre, fotofobia, meningitis y vómitos. Es posible observar verdaderas encefalitis con cuerpos intranucleares de inclusión; en ellas se puede identificar el virus en el tejido cerebral. El estudio del líquido cefalorraquídeo puede ser normal o mostrar pleocitosis mononuclear, normoglucorraquia e hiperproteinorraquia [1,2,3]. El diagnóstico de meningoencefalitis por el VVZ se confirma por la detección del DNA del VVZ o anticuerpos anti-VVZ en el LCR.

Mucho más rara es la afectación cerebelosa aislada, que se manifiesta por ataxia, nistagmo, temblor y vértigo. Es de aparición tardía y de evolución benigna. [1, 2, 3]

Puede aparecer un síndrome de Guillain-Barré en un plazo de hasta 8 semanas después de la erupción epitelial. Causa una parálisis fláccida generalizada. Es más frecuente entre los 40 y 60 años. [2, 3]

La hemiplejia contralateral tardía es una complicación que puede desencadenarse varias semanas después de un herpes zóster oftálmico. De forma brusca se desarrolla un déficit motor o sensitivo-motor al que puede acompañar o no una afasia. En su origen se encuentra una angeítis granulomatosa de los segmentos proximales de las arterias cerebrales anterior y media, que da lugar a un infarto distal [2, 3, 7]. Un estudio epidemiológico reciente [8], en el que se hace el seguimiento durante un año de 7.760 pacientes tratados contra herpes zóster en comparación con 23.280 sujetos control, encuentra que el riesgo de accidente cerebro-vascular es un 30% más elevado en los pacientes que habían sufrido herpes zóster que en el grupo control. En el caso de que el herpes zóster hubiera afectado a la rama oftálmica el riesgo aumentaba 4 veces. Cuando se analizó el tipo de accidente cerebro-vascular, el riesgo de accidente isquémico era de 1,31 y el de hemorragia intracerebral o subaracnoidea de 2,79, en comparación con el grupo control; el riesgo era más elevado en sujetos de más de 45 años y no se encontraran diferencias entre hombres y mujeres. En este estudio se señala la posible relación entre dichos accidentes cerebrovasculares y la vasculopatía asociada al virus varicela-zóster. Al poder replicarse en las arterias cerebrales provoca allí inflamación y trombosis. La vasculopatía asociada al VVZ afecta tanto a los pequeños como a los grandes vasos. La vasculitis de los grandes vasos ha sido descrita previamente como causa del accidente-cerebro vascular. Los autores señalan, sin embargo, que puede haber algunos otros factores en la patogenia del accidente cerebro-vascular.

Recientemente se han identificado tres casos de vasculopatía multifocal de la arteria temporal que se asemeja tanto clínica como analíticamente a la arteritis de células gigantes (ACG). La infección del VVZ en la arteria temporal afecta de manera multifocal a las arterias oftálmica y/o de la retina y provoca pérdida de visión. Los pacientes que sufren dicha complicación en ausencia de antecedentes de herpes-zóster presentan además incremento de la PCR o de la VSG. Sin embargo, la biopsia de la arteria temporal es invariablemente negativa y la pérdida de visión no mejora con el tratamiento esteroideo. La vasculopatía multifocal de la arteria temporal por VVZ se confirma con la detección del antígeno por inmunohistoquímica. [9]

También se han descrito contados casos de mielitis transversa o ascendente y de polineuritis. [2]

COMPLICACIONES OFTALMOLÓGICAS

Suelen aparecer como consecuencia de la diseminación por contigüidad desde las lesiones que afectan a la rama oftálmica del trigémino.

– Queratitis e iridociclitis herpéticas. [10, 11, 12]

En general se acompañan de dolor muy intenso en la zona. Su desarrollo toma tres formas clínicas diferentes:

- ***Queratitis epitelial dendrítica.*** Se trata de una placa de células opacas sobre la superficie epitelial, de forma dendrítica. Se asocia a hiperemia conjuntival e inyección ciliar. Suele acompañarse de edema moderado del estroma y de infiltrados subepiteliales cerca de las lesiones, cuya regeneración ocasiona la aparición de cicatrices. Típicamente se caracteriza por hipoestesia corneal y suele ceder espontáneamente antes de 3 semanas.

- ***Queratitis disciforme.*** Aparece edema en el estroma (que adopta la forma de un disco) y en el epitelio. Parece que su origen está relacionado con una reacción antígeno-anticuerpo. En la membrana de Descemet aparecen pliegues y se pueden producir depósitos retrocorneales con iridociclitis de diverso grado y glaucoma secundario al proceso inflamatorio. En ocasiones aparece el llamado anillo inmunológico de Wessely, constituido por una masa de neutrófilos que rodea el edema estromal disciforme.

- ***Queratitis intersticial necrotizante.*** Suele ser consecuencia de una queratitis dendrítica y puede acompañarse de iridociclitis y de glaucoma secundario. Hay intensa infiltración inflamatoria del estroma corneal, necrosis, vascularización y, a veces, ulceración. Su curso natural puede alcanzar los 12 meses.

– Necrosis aguda de la retina.

Puede afectar tanto a pacientes inmunocompetentes como inmunodeprimidos y se presenta con dolor periorbitario junto con visión borrosa y pérdida de la visión periférica. El tratamiento consiste en aciclovir intravenoso, esteroides y aspirina, seguido de aciclovir oral.

– Necrosis progresiva de la retina.

Se debe a la separación de las capas que componen la retina. Provoca pérdida de campos de visión de manera indolora. Puede ser precedida por neuritis retrobulbar o meningitis aséptica. El tratamiento con aciclovir intravenoso no parece ser eficaz. [9]

COMPLICACIONES VISCERALES

Excepto la neumonía, las demás han sido descritas en contadas ocasiones:

– Neumonía

Casi el 20% de los adultos afectados por herpes zóster presenta modificaciones en las radiografías torácicas, pero probablemente el desarrollo de esta complicación sea mucho más frecuente en estos pacientes, ya que en ocasiones no hay síntomas o son mínimos, como ocurre en uno de cada 3 de ellos. [1, 2, 3]

Típicamente, aparece antes de que se cumpla una semana desde el desarrollo de las lesiones cutáneas. Hay fiebre alta, acompañada de cianosis, tos con expectoración hemoptoica, taquipnea y afectación pleural. Es difícil detectar signos físicos de consolidación. [1, 2, 3]

Paradójicamente, la escasez de la clínica suele contrastar con hallazgos radiográficos extensos e incluso bilaterales, localizados especialmente en hilios y campos inferiores. El aspecto es el de infiltrado nodular, aunque la evolución puede dar lugar a calcificación de las lesiones, lo que le confiere un aspecto de patrón miliar permanente. [1, 2, 3]

La mucosa traqueobronquial, los septos alveolares y el espacio intersticial están edematosos y presentan infiltración celular de intensidad variable, en la que se pueden observar algunas células gigantes y cuerpos de inclusión.

En los casos de infección generalizada se pueden

encontrar áreas de necrosis focal prácticamente en cualquiera de los órganos macizos, acompañadas de cuerpos de inclusión:

- La miocarditis se presenta muy raramente, especialmente en adultos de mediana edad. [13, 14]

- Se han descrito algunos casos de glomerulonefritis aguda secundaria a infección por virus varicela-zóster en pacientes diagnosticados de linfoma Hodgkin. [15]

- Igualmente, se han descrito varios casos de necrosis hepática fulminante diferida tras una varicela. En la necropsia de estos pacientes se encontraron viriones del virus varicela-zóster en las inclusiones intranucleares eosinófilas de los hepatocitos [16]. Lo mismo puede decirse de varios casos de pancreatitis.

- El hallazgo del antígeno del virus varicela-zóster en el citoplasma de macrófagos presentes en el líquido sinovial de algunos casos de artritis pone de manifiesto su más que probable responsabilidad en la patogénesis de la misma. [17]

COMPLICACIONES EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS

En ellos la posibilidad de complicaciones de tipo infeccioso se multiplica por 10 respecto de la población general.

Son especialmente frecuentes en:

- Hemopatías malignas infantiles. Proporcionan una enorme susceptibilidad para desarrollar formas progresivas y viscerales de infección herpética. Se producen en el 20-35% de los niños con tumores malignos y/o sometidos a quimioterapia. En ellos la mortalidad se sitúa en el 7-30%. [1, 2]

- Enfermedad de Hodgkin. Multiplica por 10 la incidencia de herpes zóster en quienes la padecen, si se les compara con la población general. Además, el riesgo de desarrollar un segundo episodio se acerca al 10%. El curso de la enfermedad se prolonga durante 3-4 semanas y se acompaña de una importante diseminación cutánea. El 5-10% de estos pacientes presenta, además, diseminación visceral. [1, 2, 3]

- Pacientes trasplantados. En el caso de trasplante renal, el riesgo de desarrollar un herpes zóster es del 7-9%; en estos pacientes suele tener un curso benigno, sin diseminación grave. [2]

En cambio, en los trasplantados de médula ósea el riesgo es especialmente elevado: casi la tercera parte de los casos aparece antes de cumplirse el primer año del trasplante (la mitad de ellos antes de los nueve meses). Alrededor de uno de cada dos pacientes sufre una diseminación cutánea o visceral. La tasa de mortalidad ronda el 10%, y las complicaciones permanentes (neuralgia postherpética, sobre todo) son habituales en caso de infección precoz tras el trasplante. [3]

- Los pacientes inmunocomprometidos, sobre todo los portadores de VIH, son especialmente susceptibles a la infección por el virus varicela-zóster. En ellos se incrementa enormemente la posibilidad de cualquiera de estas complicaciones atípicas. De hecho, el desarrollo de un herpes zóster está directamente relacionado con el grado de deterioro inmunológico del paciente. [18]

BIBLIOGRAFÍA

1.- Garau Alemany J. Infecciones por el virus de la varicela zóster. En: Verger Garau G (Ed). Enfermedades infecciosas. Doyma. Barcelona, 1988: cap 41, pag 320-324.

2.- Garau Alemany J. Infecciones por los virus del herpes simple y de la varicela-zóster. En: Farreras-Rozman Medicina Interna. 13ª Edición, pag 2518-2522. Harcourt Brace. Madrid, 1995.

3.- Whitley RJ. Infecciones por virus de la varicela-zóster. En: Harrison Principios de Medicina Interna. 14ª Edición, pag 1243-1247. McGraw-Hill. Madrid, 1998.

4.- Atzori L, Ferreli C, Zucca M, Fanni D, Aste N. Facial cellulitis associated with Pseudomonas aeruginosa complicating ophthalmic herpes zoster. Dermatol Online J 2004;10(2):20.

5.- Jacobson JA, Burke JP, Benowitz BA, Clark PV. Varicella zoster and staphylococcal toxic shock syndrome in a young man. JAMA 1983;249(7):922-3.

6.- Carr RJ, Gonzalez G, Lin T. Fatal Pasteurella septicemia associated with herpes zoster lesions. J Am Board Fam Pract 1994;7(3):245-7.

7.- Picard O, Brunereau L, Pelosse B, Kerob D, Cabane J, Imbert JC. Cerebral infarction associated with vasculitis due to varicella zoster virus in patients infected with the human immunodeficiency virus. Biomed Pharmacother 1997;51(10):449-54.

8.- Kang JH, Ho JD, Chen YH et al. Increased risk of stroke after a herpes zoster attack. A population-based follow-up study. Stroke. Epub 2009 Oct 8.

9.- Nagel MA, Gilden D. Complications of Varicella Zoster Virus Reactivation Current Treatment Options in Neurology 2013;15:439-453."

10.- Al-Muammar A, Jackson WB. Management of ophthalmic zoster mucous plaque keratopathy: report of three cases. Can J Ophthalmol 2004;39(1):74-6.

11.- Nakashizuka H, Yamazaki Y, Tokumaru M, Kimura T. Varicella-zoster viral antigen identified in iridocyclitis patient. Jpn J Ophthalmol 2002;46(1):70-3.

12.- Pavan-Langston D, McCulley JP. Herpes zoster dendritic keratitis. Arch Ophthalmol 1973;89(1):25-9.

13.- Franken RA, Franken M. Pseudo-myocardial infarction during an episode of herpes zoster. Arq Bras Cardiol 2000;75(6):523-30.

14.- Kundu AK. Herpes zoster-induced myocarditis in a patient with diabetes mellitus. J Assoc Physicians India 2001;49:286-7.

15.- Ma KW, Golbus SM, Kaufman R, Staley N, Londer H, Brown DC. Glomerulonephritis with Hodgkin's disease and herpes zoster. Arch Pathol Lab Med 1978;102(10):527-9.

16.- Ross JS, Fanning WL, Beautyman W, Craighead JE. Fatal massive hepatic necrosis from varicella-zoster hepatitis. Am J Gastroenterol 1980;74(5):423-7.

17.- Cunningham AL, Fraser JR, Clarris BJ, Hobbs JB. A study of synovial fluid and cytology in arthritis associated with herpes zoster. Aust N Z J Med 1979;9(4):440-3.

18.- Veenstra J, Krol A, van Praag RM, Frissen PH,

Schellekens PT, Lange JM, Coutinho RA, van der Meer JT. Herpes zoster, immunological deterioration and disease progression in HIV-1 infection. AIDS 1995;9(10):1153-8."

19.- Engstrom RE Jr, Holland GN, Margolis TP, Muccioli C, Lindley JI, Belfort R Jr, Holland SP, Johnston WH, Wolitz RA, Kreiger AE. The progressive outer retinal necrosis syndrome. A variant of necrotizing herpetic retinopathy in patients with AIDS. Ophthalmology 1994;101(9):1488-502.

20.- Nakanishi F, Takahashi H, Ohara K. Acute retinal necrosis following contralateral herpes zoster ophthalmicus. Jpn J Ophthalmol 2000;44(5):561-4.

21.- Sotorra O, Villalonga P, Ribera E, Mateo C, Castro M, Juste C. Necrosis retiniana aguda causada por virus varicela-zoster. Enferm Infecc Microbiol Clin 1995;13(2):130-1.

Complicaciones Neurológicas

Dr. Jordi Montero i Homs

Los aspectos neurológicos de la infección por el virus varicela-zóster (VVZ) ocupan un importante capítulo en las consultas hospitalarias y extrahospitalarias de la especialidad de Neurología. Es el cuarto diagnóstico en una consulta específica de dolor neuropático [1]. Por otra parte, la exploración y atención de estos pacientes es compleja, por lo que ha sido evaluada como la patología que ocupa el 7º lugar en el consumo de tiempo de una consulta neurológica [2]. Mucho más que las complicaciones agudas en la infección por el VVZ, son las complicaciones neurológicas posteriores a dicha infección y el establecimiento de una neuralgia postherpética (NPH) los trastornos que requieren mayor atención por el neurólogo. En la tabla 1 está recogida la distribución de las complicaciones más frecuentes de HZ en España en los últimos años, según datos del CMBD.

La reactivación del VVZ y su subsecuente inflamación son la causa de que el 70-80% de pacientes sufran, durante algunos días, un característico dolor prodrómico en el dermatoma donde van a aparecer las lesiones [3, 4]; su intensidad y forma de aparición varía de unos pacientes a otros, pero con frecuencia es definido con términos a veces aparentemente exagerados y barrocos tales como “quemante”, “puñalada”, “como un disparo” o “un perro que muerde”. No es raro que dicho dolor lleve a investigar posibles anginas, colecistitis, glaucomas o litiasis renal. La aparición de la lesión cutánea permite llegar al diagnóstico y se produce pocos días después del pródromo, tras el tiempo necesario para que el virus recorra el trayecto nervioso desde el ganglio al dermatoma, y se replique a nivel de las células de la piel. El eritema y las posteriores pápulas y vesículas se sitúan sobre el dermato-

Tabla 1. Distribución de las complicaciones más frecuentes.

Complic rel con HZ		2000		2001		2002		2003		2004	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
NPH	SÍ	124	3.6	131	3.6	138	3.8	169	4.3	160	3.8
Infecciones	SÍ	191	5.6	199	5.5	192	5.2	190	4.8	195	4.7
Alter neurológicas	SÍ	926	27.0	996	27.5	1.037	28.3	1.051	26.8	1.230	29.6
Complic oftálmicas	SÍ	240	7.0	271	7.5	274	7.5	323	8.2	303	7.3
Otitis	SÍ	64	1.9	73	2.0	56	1.5	57	1.5	67	1.6
TOTAL		**3.424**		**3.620**		**3.665**		**3.920**		**4.162**	

ma correspondiente a las ramas de los nervios sensitivos cutáneos que dependen del ramo anterior y del posterior de la raíz. No cruzan la línea media y suelen afectar un solo dermatoma, aunque pueden ser dudosos los límites de dicha distribución por la variabilidad individual y por la relativa certeza que tenemos en la práctica de los territorios que fueron establecidos por la anatomía clásica. El dolor es similar al del pródromo y con gran frecuencia se acompaña de prurito que, a veces, puede ser el síntoma principal. Se produce déficit motor clínico, más o menos intenso, en un 5 a 15% de pacientes, si bien la electromiografía es capaz de detectar denervación en la mitad de los casos. [5]

La reactivación del virus herpes en el ganglio geniculado, acantonado en este lugar tras la antigua viriasis que afectó al territorio orofaríngeo causa parálisis facial. Más frecuentemente se debe a virus Herpes simple, lo que constituye la parálisis Facial de Bell. Sólo la aparición de lesiones dérmicas en el antitrago, (a veces en el paladar, la lengua o la membrana timpánica), o los estudios de laboratorio permiten implicar al VVZ [6]. Este cuadro clínico, que generalmente causa una parálisis facial grave por daño axonal intenso, constituye el síndrome de Ramsay-Hunt. No es rara la implicación simultánea de otros nervios craneales (hipoacusia, tinnitus, vértigo, disfagia...) debida al mismo virus, lo que ha llevado a la denominación de "herpes cefálico" para estos casos. El síndrome de Ramsay-Hunt representa el 12% de todas las parálisis faciales unilaterales, afecta todas las edades y ambos sexos por igual y suele dejar secuela en el 90% de pacientes que no han sido tratados [7]. Con frecuencia, la RMN, (Resonancia Magnética Nuclear), muestra captación de Gadolinio en el ganglio geniculado. La aparición tardía de la lesión cutánea puede ser causa de retraso en el diagnóstico, y la no aplicación precoz de antivirales, lo que empeora el pronóstico.

Ocasionalmente, en pacientes inmunodeprimidos o en ancianos, puede producirse cierto grado de viremia y de extensión de lesiones dérmicas ("diseminación cutánea"), que raramente puede tener implicación visceral. La invasión subclínica del virus en el sistema nervioso central es relativamente frecuente. Un tercio de pacientes presentan pruebas biológicas positivas en LCR, (Líquido Cefalorraquídeo), (PCR positivo para el virus, aumento de IgG específica) y ha sido descrita leucocitosis en LCR en el 46% de los pacientes. Estudios con RMN han demostrado cambios en el tronco cerebral en el 53% de pacientes con "herpes cefálico" [8]. En realidad se sabe que la meningitis aséptica puede

estar causada por el VVZ y que su curso, en una o dos semanas, suele ser muy benigno. [9]

Existe lo que se ha llamado zóster "sine herpete", es decir, síntomas de ganglioneuritis o de radiculitis sin lesión herpética cutánea.

Muchos pacientes con dolor intenso sugestivo del cuadro que describimos son tratados con antivirales aún sin lesiones cutáneas. Parece lógica la indicación cuando existen pruebas de laboratorio específicas positivas, pero algunos estudios han demostrado proporciones semejantes de positividad (inmunoglobulinas, PCR en leucocitos) en el grupo control, que no presentaba dolor. [10]

Recientemente se han realizado análisis patológicos y virológicos del ganglio geniculado de un paciente que sufría dolor radicular de distribución trigeminal de más de un año de evolución. Dichos análisis confirmaron ganglionitis activa por el VVZ. La aparición del zóster sine herpete se confirma con la detección del ADN del VVZ en LCR, sangre o aumento del título de anticuerpos anti-VVZ en el LCR. [19]

ENCEFALITIS

La encefalitis aguda por VVZ es rara, considerando como tal los cuadros que presentan delirio, confusión y signos neurológicos focales, y también puede asociarse con cefalea, meningismo, fiebre, ataxia y crisis comiciales. En realidad, se trata de una angeítis [11]. Debe tenerse en cuenta que el 50% de pacientes con herpes zóster presentan pleocitosis en el LCR, que refleja cierto grado de leptomeningitis focal. Habitualmente ocurre pocos días después de la lesión cutánea, pero se han descrito casos de aparición algunas semanas después. Suele producirse en pacientes inmunodeprimidos y es más frecuente en el herpes "cefálico" y en las formas diseminadas. La mortalidad llega alrededor del 10% de los casos.

Algunos pacientes inmunodeprimidos, especialmente con SIDA y marcada depleción de CD4, pueden presentar formas crónicas de encefalitis [12]. El inicio puede producirse meses después del episodio de herpes zóster y un 30-40% de casos no recuerdan tal tipo de episodio. Aparece de forma subaguda con cefalea, fiebre, trastornos cognitivos y crisis comiciales. Puede haber focalidad neurológica del tipo de afasia, hemiplejia o alteración de campos visuales. La RMN demuestra lesiones en la sustancia blanca de apariencia de placa, desmielinización y lesiones isquémicas o hemorrágicas corticales y subcorticales. En el LCR se observa pleocitosis y puede demostrarse ADN del virus varicela-zóster amplificado por PCR. Los exámenes neuropatológicos demuestran una leucoencefalopatía multifocal, lesiones vasculares en el límite entre sustancia gris y blanca, vasculitis de pequeño vaso y desmielinización. Es habitual un deterioro progresivo de estos pacientes hasta la muerte.

HERPES ZÓSTER OFTÁLMICO CON HEMIPARESIA TARDÍA.

Han sido descritos algunos casos de angeítis tras herpes zóster oftálmico (primera rama del trigémino). La infección de ramas sensitivas que inervan las meninges puede invadir los vasos adyacentes y ser causa de trombosis [13]. En estos pacientes puede observarse unas semanas después del cuadro agudo de herpes zóster, un episodio de intensa cefalea y hemiplejia contralateral. Esta rara complicación, que puede dejar secuelas permanentes, ha sido descrita en pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos, así como en niños. La mortalidad puede llegar al 20%.

En un reciente artículo de Kang y cols., ya comentado en el capítulo anterior, se muestra un riesgo aumentado de accidente cerebro vascular en pacientes de más de 45 años que han sufrido un ataque de herpes zóster, siendo este riesgo 4 veces mayor que los sujetos control si el herpes afectó a la rama oftálmica del trigémino. [14]

MIELITIS

Está causada por la invasión medular del virus tras la infección ganglionar y nerviosa [15]. Puede producirse una o dos semanas después de la infección inicial. Es posible la lesión de diferentes tractos ascendentes como los fascículos espinotalámicos o los cordones posteriores. También puede afectarse el asta anterior medular y causar debilidad. La diseminación puede ser más intensa y causar un síndrome hemimedular de Brown-Sequard o de transección medular completa. Es más frecuente tras herpes zóster torácico y el segmento medular afecto es el señalado por la lesión radicular. Ha sido descrita mayor incidencia en pacientes inmunodeprimidos o con SIDA. En algunos casos no se documenta herpes zóster previo. Los síntomas corresponden a los de una mielopatía: disfunción de esfínteres, debilidad en las extremidades inferiores, alteraciones en los reflejos y trastornos sensoriales. En la RMN se observan cambios de señal en la zona afecta. El pronóstico de recuperación es variable en relación a la intensidad del daño axonal medular.

La vasculopatía causada por el VVZ puede provocar un infarto medular, del mismo modo que afecta a los vasos cerebrales. [16]

NEURALGIA POSTHERPÉTICA (NPH)

Es la complicación neurológica más frecuente del VVZ. En el único estudio retrospectivo realizado en España sobre tales complicaciones [17], de 100 pacientes consecutivos remitidos a la consulta del neurólogo tras un herpes zóster, 88 presentaban neuralgia postherpética. El resto de complicaciones eran mucho menos frecuentes: 7 con diversos tipos de neuropatía periférica (incluyendo síndrome de Ramsay-Hunt), 2 meningitis, una encefalitis, una mielitis y un caso con afectación oftálmica y accidente isquémico de tronco cerebral.

Se define NPH como la persistencia de dolor tras el cuadro inicial, considerando un periodo de 3 meses por la mayoría de autores, en cuyo caso la incidencia varía entre un 7 y un 32%, según los estudios. Otro aspecto a considerar es evaluar la intensidad del dolor para considerar el criterio de NPH. Los estudios que exigen una evaluación superior a 3 en la escala de 1-10, es decir, que consideran sólo pacientes con dolor intenso que modifica su actividad habitual, suelen identificar menos de 5% de pacientes en esta situación a los 6 meses. [18]

El picor postherpético es también un fenómeno relativamente frecuente que, en algunos pacientes, es predominante. El mecanismo fisiopatológico del picor implica actividad anormal en determinados axones periféricos y también fenómenos de sensibilización central y cognitiva. En cualquier caso, no responde a tratamientos antihistamínicos ni antiinflamatorios y su enfoque debe ser como el del dolor.

Esta importante complicación del herpes zóster se tratará ampliamente en el capítulo siguiente.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Montero Homs J, Gutierrez-Rivas E, Pardo Fernández J, Navarro Darder C. PREVADOL. Epidemiological study of prevalence, incidence and neuropathic pains characterization in neurology units. PREVADOL study. Neurología 2005; 20(8): 385-9.

2.- Martin R. The model of neurological care needs in Valencian community. Commission of the analysis of the quality of SVN. Rev Neurol 1995; 23(123): 1106-10.

3.- Gnann JW, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. N Engl J Med 2002; 347:340-6.

4.- Dworkin RH, Johnson RW, Breur J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, Betts RF, Gershon AA, Haanpaa ML, McKendrick MW, Nurmikko TJ, Oaklander AL, Oxman MN, Pavan-Langston D, Petersen KL, Rowbotham MC, Schmader KE, Stacey BR, Tyring SK, van Wijck AJ, Wallace MS, Wassilew SW, Whitley RJ. Recomendations for the management of herpes zoster. Clin Inf Dis 2007; 44:S1-26.

5.- Haanpaa M, Häkkinen V, Nurmikko T. Motor involvement in acute herpes zoster. Muscle and Nerve 1997; 20:1433-8

6.- Murakami S, Honda N, Mizobuchi M, Nakashiro Y, Hato N, Goyo K. Rapid diagnosis of varicella zoster virus infection in acute facial palsy. Neurology 1998; 51:1202-5.

7.- Sweeney CJ, Gilden Dh. Ramsay Hunt syndrome. J Neurol Neuros and Psychiatry 2001; 71:149-54.

8.- Haanpaa M, Dastidar P, Weinberg A, Levin M, Miettinen A, Lapinlampi A, Laippala P, Nurmikko T. CSF and MRI findings in patients with acute herpes zoster. Neurology 1998; 51:1405-11.

9.- Echevarria JM, Casas I, Martínez-Martín P. Infections of the nervous system caused by varicella-zoster vírus: a review. Intervirology 1997; 40:72-84.

10.- Mc Kendrick MW, Care CC, Kudesia G, Bates CJ, Oxley MK, Eley A. Is VZV reactivation a common cause of unexplained unilateral pain? Results of a prospective study of 57 patients. J Infect 1999; 39:209-12.

11.- Amlie-Lefond C, Kleinschmidt-DeMasters BK, Mahalingam R, Davis LE. The vasculopathy of varicella-zoster virus encephalitis. Ann Neurol 1995; 37:784-90.

12.- De La Blanchardiere, Rozenenberg F, Caumes E, Picard O, Lionnet F, Livartowski J, Coste J, Sicard D, Lebon P, Salmon. Ceron D. Neurological complications of varicella-zoster virus infection in adults with human immunodefieciency virus infection. Scand J Infect Dis 2000; 32:263-9.

13.- Verghese A, Sugar AM. Herpes zoster ophtalmicus and granulomatous angiitis. An ill-appreciated cause of stroke. J Am Geriatr Soc 1986; 34:309-12.

14.- Kang JH, Ho JD, Chen YH et al. Increased risk of stroke after a herpes zoster attack. A population-based follow-up study. Stroke. Epub 2009 Oct 8.

15.- Gilden DH, Beinlich BR, Rubinstein EM, Stommel E, Swenson R, Rubinstein D, Mahalingam R. Varicella-zoster virus myelitis : an expanding spectrum. Neurology 1994;44:1818-23.

16.- Maria A. Nagel, Don Gilden. Complications of Varicella Zoster Virus Reactivation Current Treatment Options in Neurology (2013) 15:439–453.

17.- Sanchez Guerra M, Infante J, Pascual J, Berciano

J, Polo J. Neurologic complications of herpes zoster. A retrospective study in 100 patients. Neurologia 2001; 16:112-7.

18.- Thyregod HG, Rowbotham MC, Peters M, Possehn J, Berro M, Petersen KL. Natural history of pain following herpes zoster. Pain 2007; 128:148-156.

Neuralgia Post-Herpética

Dr. Carlos de Barutell Farinós
Dr. Jordi Montero i Homs

La neuralgia postherpética (NPH) es la persistencia de dolor en el área afectada por el herpes zóster, como se definió en el capítulo neurológico. Es mucho más frecuente en las personas ancianas; el 40% aparece en mayores de 70 años y, aproximadamente, el 65% en los pacientes mayores de 50 años. [1, 2]

Es una enfermedad de epidemiología relevante por:

1º. El grupo de población afectada.
2º. La cronicidad del cuadro clínico.
3º. Representar el dolor neuropático más prevalente en las Unidades de Dolor.
4º. La dificultad de tratamiento.

Se ha relacionado la aparición de NPH a una serie de factores. La mayor parte de estudios incluyen la edad avanzada y una alta intensidad inicial del dolor prodrómico y de la fase de lesión cutánea [3]. Otros factores que han sido invocados son la presencia de un déficit sensorial inicial en el dermatoma [4], la presencia de alodinia [5] y factores psicosociales. En este sentido, algunos opinan que los factores de alteración afectiva o emocional en la fase de dolor prodrómico inicial, son los más predictivos en la generación de NPH.

Se han señalado algunos factores de riesgo y la incidencia parece ser mayor en mujeres [6]. Por edad, como ya se ha comentado, es mucho más prevalente en mayores de 60 años. Se invoca un factor genético que cada día adquiere mayor importancia. La localización en el nervio trigémino, sobre todo en la rama I, es un factor de riesgo. También existe correlación entre el dolor intenso durante la infección aguda de herpes zóster y la posterior aparición de neuralgia postherpética, así como la aparición de neuralgia es más probable cuanto mayor es la extensión de la lesión herpética [7]. Se relaciona también mayor grado de alodinia

cuanto más extensa es la zona de alteración sensitiva (hipoestesia).

Un factor de riesgo importante en la aparición y gravedad de la neuralgia postherpética se da en pacientes inmunodeprimidos, diabéticos, neoplásicos, VIH positivos o pacientes que han sido sometidos a tratamientos con radioterapia.

Las características del dolor son variables de unos pacientes a otros, pero suelen incluir sensación de "quemazón" constante, sensación de "pinchazo" y, en otras ocasiones, de "corriente eléctrica" a lo largo del dermatoma. No es inhabitual la queja de "dolor agudo" o "lancinante", sobre todo en relación al contacto o al toque (alodinia). Muchos pacientes intentan evitar el roce con determinada ropa o movimientos que despiertan dolor. La vigilancia de la molestia y la influencia de la atención sobre los síntomas son factores que indudablemente influyen en su evaluación cognitiva y, por tanto, en la intensidad de la queja del paciente.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las lesiones anatomopatológicas afectan tanto al sistema nervioso central (SNC) como al periférico (SNP), lesionándose neuronas tanto de fibras periféricas como de la médula espinal. Se caracteriza por necrosis inflamatoria del ganglio de la raíz dorsal, ocasionalmente asociado a neuritis, leptomeningitis y degeneración segmental unilateral de las raíces motoras y sensitivas. [8]

ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia [9] del dolor de la neuralgia postherpética es desconocida, estando implicados el SNC, SNP y, con cierta frecuencia, el sistema nervioso simpático (SNS). Hay una sensibilización de nociceptores periféricos con reducción del umbral de excitación; aparición de descargas ectópicas espontáneas en axones periféricos y centrales que ocasionan una alteración de los sistemas de modulación del dolor en el segmento lesionado con sensibilización de neuronas de los ganglios de las raíces dorsales, e hiperexcitabilidad medular con descargas espontáneas y persistentes de focos ectópicos. Hay también una pérdida del control inhibitorio del dolor.

Un reciente estudio experimental explica que el VVZ podría provocar la NPH por el efecto que ejerce sobre los canales de sodio voltaje-dependientes que se localizan en la membrana neuronal, y que serían los responsables de la hiperexcitabilidad neuronal. Los fármacos que bloquean la actividad de los canales de sodio, como la carbamazepina y la lidocaína tienen cierta eficacia en el control de la NPH, corroborando así la implicación de los canales de sodio en esta complicación. El estudio demuestra un incremento en la densidad y expresión de los canales de sodio en los casos de NPH asociada al herpes zóster. Además, el fracaso terapéutico del aciclovir para disminuir la actividad de los canales de sodio de las células infectadas indica que la NPH no se debe única y exclusivamente a la replicación viral. Aún así, se requieren mayores estudios que ayuden a aclarar el papel del VVZ en la etiopatogenia de la NPH. [10]

CLÍNICA

La clínica se caracteriza por dolor continuo de característica quemante, urente. Pocas veces se describe como latido o calambre. Junto a este dolor pueden aparecer episodios de dolor lancinante, en crisis paroxísticas de corta duración. El dolor se extiende a lo largo de un solo dermatoma, el mismo en el que aparecieron las lesiones agudas, desde la región dorsal hasta la ventral. A pesar de que el dolor permanece confinado en un solo dermatoma, puede extenderse en la superficie cutánea más allá del dermatoma afectado.

Posteriormente, pueden aparecer hiperalgesia mecánica y térmica, alodinia mecánica, parestesias, disestesia y prurito. Cambios crónicos en la piel en forma de pigmentaciones y cicatrices permanecen con frecuencia después de la desaparición de las vesículas.

En ocasiones puede aparecer sintomatología variable como dolor continuo en algunas zonas rodeadas de áreas de hipoestesia o anestesia; dolor continuo diurno que no impide conciliar el sueño; o dolor continuo rodeado de áreas de alodinia.

EVOLUCIÓN

La evolución suele ser muy prolongada, con periodos de remisión, con dolor y molestias de gran intensidad, que provocan una grave alteración de la calidad de vida de los afectados así como importantes repercusiones a nivel personal, familiar y social.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza fácilmente valorando el cuadro clínico. Debe, no obstante, realizarse una adecuada exploración neurológica, así como una correcta valoración del dolor para planificar la estrategia terapéutica. No existen pruebas selectivas que confirmen la enfermedad, debiéndose realizar una analítica general. Se debe realizar diagnóstico diferencial con otros cuadros álgicos.

TRATAMIENTO

No existe un tratamiento único que mejore el dolor completamente a estos pacientes. Disponemos de gran variedad de opciones analgésicas, si bien ninguna es efectiva al 100%. Alivios del 30 al 70% con pocos efectos indeseables, son cifras consideradas positivas en esta patología.

Dada la virtual imposibilidad de cura una vez establecida la neuralgia postherpética y la dificultad de control sintomático de dolor, se han intentado múltiples tratamientos preventivos de la misma. La edad avanzada y la intensidad del dolor en la fase aguda son los factores de mayor riesgo de presentación de neuralgia postherpética. Por lo tanto los ancianos, especialmente los que tiene dolor muy intenso, deben ser tratados con medicamentos antivirales que disminuyen el daño tisular originado por el virus [11]. Sin embargo, el efecto de los antivirales en la prevención de la NPH es limitado, debiéndose quizás al hecho de que el tejido nervioso está lesionado con antelación a la aparición del rash eruptivo cutáneo. El adecuado alivio del dolor agudo es una buena práctica médica y previene el desarrollo de la sensibilización del sistema nervioso. El empleo precoz de analgésicos en el HZ es razonable, aunque no hay estudios publicados sobre la eficacia de los analgésicos en la prevención de la NPH.

Los aspectos psicosociales deben ser tenidos en cuenta en el tratamiento del zóster, porque pueden contribuir al desarrollo de la NPH.

Los bloqueos del sistema nervioso simpático se han realizado para la prevención de la NPH con resultados de dudosa efectividad.

La vacuna frente al herpes zóster es una nueva posibilidad de reducir la carga de HZ y NPH en los adultos. [12,13]

El tratamiento sintomático de la NPH se asienta en varios principios:

- Exploración neurológica completa.
- Diagnóstico de los síntomas espontáneos y de los signos evocados.
- Información correcta al paciente y psicoterapia adecuada.
- Comienzo precoz del tratamiento.
- Analgesia personalizada según los hallazgos establecidos y respuesta al tratamiento.

- Concepto de dolor tolerable: alivio 30 al 70%.
- Procurar descanso nocturno.
- Minimizar los efectos indeseables de los medicamentos.
- Emplear asociaciones de fármacos y técnicas de neuromodulación y/o invasivas.

Dado que no disponemos de un tratamiento definitivo para la NPH, han sido numerosos los estudios y casos clínicos que han descrito tratamientos, tanto farmacológicos como quirúrgicos, que no tienen ningún valor científico al no cumplir con los requisitos de aleatorización, control, número de casos.

Los tratamientos más recientes se han centrado en el uso de medicamentos psicótropos y antiepilépticos. Los tratamientos farmacológicos que se muestran efectivos y producen efectos beneficiosos en términos de disminución del dolor y mejora de la calidad de vida en el tratamiento de la NPH, incluyen los fármacos antidepresivos tricíclicos (ADT), antiepilépticos (FAEs), analgésicos opioides y agentes tópicos. [14, 15]

Los ADT son útiles en el tratamiento de síndromes de dolor crónico y, dentro de los dolores crónicos no tumorales, son más eficaces en los cuadros de dolor neuropático, debiéndose asociar en muchas ocasiones a analgésicos y opioides al igual que en el tratamiento del dolor oncológico.

Los ADT han sido preferidos a los FAEs de primera generación por su mayor eficacia y menor cantidad de efectos indeseables, pero estudios más recientes señalan efectos similares e incluso mejores en el control del dolor neuropático de los FAEs de segunda generación, aportando además mejor tolerancia farmacológica.

Los ADT alivian el dolor neuropático por su capacidad de bloquear la recaptación presináptica de noradrenalina y serotonina, pero tienen otros mecanismos de actuación relacionados con el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) y bloqueo de los canales del Ca. El efecto de los ADT en el dolor neuropático ha sido demostrado en numerosos ensayos clínicos aleatorizados y controlados. También algunos estudios han evidenciado que otros antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina son eficaces y, en menor medida, los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Los ADT aliviarían uno de cada 2-3 pacientes, los inhibidores selectivos de noradrenalina y serotonina uno de cada 4-5 y los ISRS uno de cada 7 pacientes.

Los ADT tienen un NNT (Número Necesario a Tratar) más bajo que otros fármacos como gabapentina, oxicodona o tramadol.

El fármaco más utilizado es la amitriptilina [16, 17] que, a su vez, es el que más efectos indeseables presenta. El inicio de la dosificación debe ser siempre a dosis bajas, 10-25 mg, con incrementos regulares hasta lograr el efecto terapéutico deseado o hasta la aparición de efectos indeseables intolerables (máxima dosis diaria de 150/200 mg). En los ancianos debe ajustarse la dosis y realizar el ascenso del fármaco más lentamente. A los 4-6 meses de tratamiento con remisión del dolor debemos iniciar la retirada progresiva del fármaco.

Otros fármacos de este grupo son clorimipramina, imipramina, desipramina, nortriptilina y maprotilina. La elección de uno u otro se basa en los efectos indeseables de cada uno, edad del paciente, condiciones de comorbilidad y la experiencia previa. Los efectos secundarios comunes de todos ellos son de carácter anticolinérgico, cardiovascular y sobre el SNC. Son también frecuentes las interacciones con otros fármacos con los que comparten vías de metabolización. La dosis analgésica y el periodo de latencia son menores que las de los efectos antidepresivos, aunque la latencia tiene una gran variabilidad individual, pudiendo aparecer el efecto beneficioso en ocasiones a los seis días y en otras a las seis semanas. Están absolutamen-

te contraindicados en el infarto agudo de miocardio reciente, en el bloqueo A-V y en el feocromocitoma, y de forma relativa en la hipertrofia de próstata, en el glaucoma de ángulo estrecho, en hepatopatías, nefropatías, trastornos del ritmo cardiaco y epilepsia.

Los antidepresivos inhibidores selectivos de serotonina se introdujeron hace unos 20 años, presentando ventajas en relación a los ADT, ya que son mejor tolerados al tener menor incidencia de efectos secundarios, menor interacción con otros fármacos y dosificación fácil (una vez al día). Pero carecen de efecto analgésico en dolor crónico, aunque faltan más ensayos clínicos. [18]

Los antidepresivos de segunda generación, introducidos posteriormente, inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina y serotonina, tienen eficacia equivalente a los ADT y significativa disminución de efectos indeseables. El efecto analgésico de estos fármacos es independiente de su efecto antidepresivo, siendo mayor en los que tienen actividad predominante noradrenérgica o dual que en los que tienen actividad predominante serotoninérgica.

El más estudiado de ellos es la venlafaxina [19, 20]. A dosis bajas tiene un efecto similar a los ISRS y a dosis altas inhibe principalmente la recaptación de noradrenalina. Ha demostrado eficacia en polineuropatías periféricas pero hacen falta más estudios para ver su eficacia analgésica.

La duloxetina, es un fármaco dual, es decir, capaz de inhibir de forma simultánea la recaptación de noradrenalina y serotonina en el sistema nervioso central. Ha sido aprobada para el tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa, faltando estudios que demuestren su efectividad en otros síndromes de dolor neuropático. [21]

El último de los medicamentos de este grupo aparecido en el mercado es la desvenlafaxina, principal metabolito activo de la venlafaxina, caracterizado por perfiles farmacocinético y farmacodinámico bien diferenciados de la misma. Se distingue de los otros antidepresivos del grupo por su potencia de ocupación de los transportadores de serotonina y de noradrelanina. Tiene una mayor afinidad por el transportador de noradrenalina siendo su afinidad por el de serotonina menor por lo que como inhibidor de ambos transportadores (actividad dual) presenta actividad más equilibrada desde las dosis iniciales. La dosis terapéutica es de 50 mg/día, no aportando beneficio dosis superiores, siendo además esta dosis segura y bien tolerada. El índice de abandonos secundarios a efectos indeseables es del 4 %, similar a los observados con placebo. [22]

Los medicamentos antiepilépticos (FAEs) están indicados como analgésicos en el dolor neuropático, sobre todo el que se acompaña de crisis de dolor lancinante. En ocasiones se emplean como fármacos únicos y, en otras, asociados a otros grupos farmacológicos como ADT, analgésicos opioides o técnicas de bloqueo nervioso.

Los fármacos antiepilépticos clásicos (FAEs) de probada eficacia analgésica en dolor neuropático son carbamacepina, fenitoína, valproato y clonazepam; sin embargo los efectos indeseables, a veces difíciles de controlar, y sus interacciones con otros fármacos utilizados en el tratamiento del dolor, han hecho su uso muy restringido y que hayan sido sustituidos por la nueva generación de fármacos.

Una revisión Cochrane [23] de ensayos sobre FAEs hasta el año 2000, en dolor agudo y crónico tanto de origen maligno como no maligno, seleccionó 23 ensayos de seis FAEs concluyendo que no había evidencia de efectividad en dolor agudo y en dolor crónico, salvo para la neuralgia del trigémino. Sin embargo, posteriores estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo han demostrado que

los nuevos fármacos antiepilépticos gabapentina y pregabalina tienen efectividad para la neuralgia postherpética, y que pregabalina es eficaz para la neuropatía diabética dolorosa [13, 26, 24]. Este último medicamento se pauta por vía oral 75-150 mg dos veces al día o 50/100 mg tres veces al día (150/300 md/día).

Los analgésicos opioides, todavía en discusión en cuanto a su efectividad en dolor neuropático, han demostrado eficacia en la NPH [25, 26]. En casos de dolor intenso se pueden asociar a tratamientos con otros grupos farmacológicos como FAEs y ADT (evidencia A).

En general no está indicado el tratamiento concomitante con corticoesteroides, sin embargo, se sugiere que los esteroides pueden ser eficaces en la neuritis aguda que no responde a la analgesia con opioides. [27]

El tramadol, opioide "débil", con su doble mecanismo de acción es el fármaco de elección al inicio, aunque su nivel de evidencia de eficacia es menor que el de los opioides mayores. [28, 29]

La medicación tópica puede, en ocasiones, proporcionar alivio en pacientes seleccionados. La mayoría de estudios con AAS demuestra escaso beneficio. El parche transdérmico de lidocaína al 5 % es más efectivo y tiene la ventaja de ser muy bien tolerado [30]. La capsaicina tópica al 0,075 % [31, 32] tiene su mayor efectividad en neuropatía diabética dolorosa, mientras que en NPH es menos efectiva. Ambas con un nivel de evidencia B (menor evidencia y eficacia).

De más reciente aparición está la capsaicina tópica a alta concentración (8 %). Pero parece no ser superior a otros tratamientos para el dolor crónico. El elevado precio de la aplicación simple y más de las repetidas sugiere su empleo cuando las otras terapéuticas disponibles han fracasado. No se debe emplear repetidamente sin una sustancial y documentada mejoría del dolor. Incluso cuando es eficaz se desconocen los riesgos sobre la inervación epidérmica de las aplicaciones repetidas por largos períodos de tiempo. [33]

Los anestésicos locales endovenosos, la mexiletina, lorazepam y los bloqueantes de los receptores NMDA (ketamina, dextrometorfano, memantina) han evidenciado poca o nula eficacia.

Los bloqueos nerviosos (epidural, intradural y simpático) tienen evidencia de beneficio en el dolor del HZ y de la NPH cuando se realizan en fases precoces de la enfermedad. [34]

Las técnicas invasivas pueden emplearse en casos de falta de respuesta a los tratamientos farmacológicos o en casos de efectos indeseables que imposibilitan dichos tratamientos, así como en ciertos casos en relación a las condiciones individuales de algunos pacientes. Faltan evidencias científicas de la eficacia de dichas técnicas (estimulación periférica, estimulación medular, radiofrecuencia pulsada, DREZ (Dorsal Root Entry Zone).

Dos ensayos clínicos aleatorios sugieren que el bloqueo epidural en la fase precoz del herpes zóster con anestésico local y esteroides disminuye el dolor y la alodinia. Otro estudio resalta que el dolor provocado por el herpes zóster mejora con el bloqueo paravertebral mediante anestésico local y esteroides. De todas formas, los autores coinciden en que este tipo de intervenciones invasivas se reserven para los pacientes donde la farmacoterapia agresiva por vía oral no haya sido efectiva. [35]

Asimismo, la toxina botulínica ha reducido con éxito la NPH en varios casos. La estimulación percutánea del nervio periférico parece ser el nuevo tratamiento más prometedor actualmente. [6]

RESUMEN

Es necesario en la actualidad conseguir un mejor control de la NPH. La complejidad de la misma requiere, en la mayoría de pacientes, combinaciones de tratamiento para obtener un control más adecuado de ella.

En revisiones de metaanálisis [22, 23], la evidencia apoya el tratamiento con antidepresivos tricíclicos, gabapentina, pregabalina, tramadol, opioides "mayores", parches de lidocaína al 5% y capsaicina tópica al 0,075%.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Burgoon CF, Burgoon JS, Baldridge GD. The natural history of herpes zoster. JAMA. 1975;164:265-269.

2.- Niv D, Maltsman Tseikhin A. Postherpetic Neuralgia: The Never-Ending Challenge. Pain Practice 2005; 5. Issue 4: 327-340.

3.- Thyregod HG, Rowbotham MC, Peters M, Possehn J, Berro M, Petersen KL. Natural history of pain following herpes zoster. Pain 2007; 128:148-156.

4.- Nurmikko T, Bowshwer D. Somatosensory findings in postherpetic neuralgia. J Neurol Neuros and Psychiatry 1990;53:135-41.

5.- Jung BF, Johnson RW, Griffin DR, Dworkin RH, l. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. Neurology 2004; 62:1545-51.

6.- Maria A. Nagel, Don Gilden. Complications of Varicella Zoster Virus Reactivation Current Treatment Options in Neurology (2013) 15:439–453.

7.- Higa K, Mori M, Hirata K, et al. Severity of skin lesions of herpes zoster at the worst phase rather than age and involved region most influences the duration of acute herpetic pain. Pain. 1997; 69:S90-S100.

8.- Watson CP, Evans RJH, Watt VR, et al. Post-herpetic neuralgia: 208 cases. Pain. 1988; 35:289-297.

9.- Wolf CJ, Mannion RJ. Neurophatic pain: etiology, symtoms, mechanisms and management. Lancet. 1999; 353:1959-1964.

10.- Peter G. E. Kennedy, Paul Montague1, Fiona Scott, Esther Grinfeld, G. H. Ashrafi, Judith Breuer, Edward G. Rowan. Varicella-Zoster Viruses Associated with Post-Herpetic Neuralgia Induce Sodium Current Density Increases in the ND7-23 Nav-1.8 Neuroblastoma Cell Line. PLoS ONE 2013 8(1): e51570. doi:10.1371/journal.pone.0051570.

11.- Snoeck R, Andrei G, De Qlercq E. Current pharmacological approaches to the therapy of varicella zoster virus infections: a guide to treatment. Drugs. 1999; 57:187-206.

12.- Oxman MN, Levin MJ, Jonson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med. 2005; 352:2271-2284.

13.- Haanpää M. Vaccination against herpes zoster-A new possibility to reduce burden of herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. Newsletter

of the IASP Special Interest Group on Neurophatic Pain (NeuP SIG). 2006. October: 3-5.

14.- Argoff CE, Katz N, Backonja M. Tratment of postherpetic neuralgia: a review of therapeutic options. J Pain Symptom Manage. 2004; 28:396-411.

15.- EFNS Task Force/CME article. EFNS Guidlines on pharmacological treatment of neurophatic pain. European Journal of Neurology. 2006; 13:1153-1169.

16.- Watson CP, Evans RJ, Reed K, et al. Amitriptyline vs placebo in postherpetic neuralgia. Pain. 1985; 23:387-394.

17.- Ansari A. The efficacy of newer antidepressants in the treatment of chron pain: a review of current literatura. Harv Rev Psychiatry. 2000; 7:257-277.

18.- Smith AJ. The analgesic effect of Selective serotonine reuptake inhibitors. J Psicopharme. 1998; 12:407-413.

19.- Grothe DR, Scheckner B, Albano D. Treatment of pain síndromes with venlafaxine. Pharmacoterapy. 2004; 24:621-629.

20.- Taylor K, Rowbothman MC. Venlafaxine hydrocloride and chronic pain. West J Med. 1996; 165:147-148.

21.- Halsbeck M. New options in the tratment of various forms of diabetic neuropathy. MMW Fortschr Med. 2004; 146:47-50.

22.- Cardoner N. Desvelanfaxina, un nuevo IRSN para el tratamiento de la depresión mayor; revisión de la literatura. Psiquiatría Biológica. Vol 20. Nº 1-2 Enero-Junio 2013.

23.- McQuay HJ, Carroll D, Jadad AR, et al. Anticonvulsivant drugs for management pf pain: a systematic review. BMJ. 1995; 311:1047-1052.

24.- Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: randomized, placebo-controlled trial. Neurology. 2003; 60: 1274-1283.

25.- Portenoy RK. Chronic opioid therapy in non-malignat pain. J Pain Symptom Manage. 1990; 5:46-62.

26.- Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neurophatic pain. N. Eng J Med. 2005; 352: 1324-1334.

27.- P.-O. Lang , J.-P. Michel. Herpes zoster vaccine: What are the potential benefits for the ageing and older adults? European Geriatric Medicine 2 (2011) 134–139.

28.- Boureau F, Legallicier P, Kabir- Ahmadi M. Tramadol in postherpetic neuralgia: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. Pain. 2003; 104:323-331.

29.- Duhmke R, Cornblath D, Hollingshead J Cochrane. Tramadol for neurophatic pain. Database Syst Rev. 2004; 2:CD003726.

30.- Katz NP, Gammaitoni AR, Davis MW, et al. Lidoderm Match Study Group. Lidocaine match 5 % reduces pain intensivity and interferente with quality of life in patients with postherpetic neuralgia: an effectiveness trial. Pain Med. 2002; 3:324-332.

31.- Watson N, Evans RJ, Watt VR, et al. Post herpetic neuralgia and topical capsaicin. Pain. 1988; 33:333-340.

32.- Rains C, Bryson HM. Topical capsaicin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in post herpetic neuralgia, diabetic neuropathy and osteoarthritis. Drugs Aging. 1995; 7:317-328.

33.- Derry S, Sven-Rice A, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicine (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Feb 28; 2: CD007393, doi: 10.1002/14651858. CD007393. Pub 3.

34.- Kumar V, Krone K, Mathieu A. Neuraxial and sympathetic blocks in herpes zoster and postherpetic neuralgia: an appraisal of current evidence. Reg Anesth ain Med. 2004; 29:454-461.

35.- Dworkin RH et al. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. PAIN (2013).

36.- Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami Z, et al. Practice parameter: tratment of postherpetic neuralgia; an evidence based report of the Quality Standards Subcomité of the American Academy of Neurology. Neurology. 2004; 63:959-965.

37.- Max MB. Treatment of Post-herpetic neuralgia: antidepressant. Ann Neurol. 1994; 35:S50-S53.

38.- The Cochrane Lybrary Plus nº 2. 2005;(ISSN 1745-9990).

39.- Mellegers MA, Burlan AD, Mailis A. Gabapentin for Neurophatic pain Systematic Review of Controlled and Uncontrolled Literatura. The Clinical Journal of Pain. 2001; 17:284-295.

40.- Taylor CP. An update on the posible mechanisms of action of gabapentin. Dolor.1999; 14:237-242.

41.- Rowbotham MC, Harden N, Stacey B, et al. Gabapentin for the tratment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. JAMA. 1998; 230:1837-1842.

42.- Watson CPN, Babul N. Oxycodone relieves neurophatic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. Neurology. 1998; 50: 1837-1841.

43.- Portenoy RK. Opioid therapy for chronic nonmalignant pain: a review of the critical sigues. J Pain Symptom Manage. 1996; 11:203-217.

44.- Raja SN, Haythornthwaite JA. Combination therapy for neurophatic pain-wich drugs, wich combination, wich patient?. N Engl J Med. 2005; 352:1373-1375.

Tratamiento del Herpes Zóster

Dr. José Luís Cañada Merino

En los últimos años, hemos pasado de una etapa en la terapéutica virológica en que los antivíricos con cierta utilidad clínica eran aplicados exclusivamente por vía tópica, a otra en que disponemos de antivíricos de aplicación por vía sistémica con eficacia frente a ciertos virus y con escasos efectos secundarios. En la actualidad, tras la aparición del aciclovir y la consolidación de éste como antivírico efectivo y seguro en el tratamiento del herpes zóster, han surgido en el mercado farmacéutico nuevas moléculas con actividad anti-herpes zóster como son famciclovir, valaciclovir y brivudina que, al presentar algunas diferencias con el aciclovir, pueden denominarse nuevos fármacos anti-herpes zóster.

El tratamiento antivírico del herpes zóster en su presentación aguda, no tiene sólo como objetivo la disminución del dolor y de la intensidad de la erupción cutánea del cuadro, sino que también es un objetivo primordial la prevención de posibles complicaciones, tanto agudas como crónicas, que puedan surgir durante el transcurso de la infección, así como evitar la diseminación de la enfermedad.

Por último, es conveniente señalar cómo el uso del tratamiento antivírico previene, o al menos acorta, la presentación y la intensidad del dolor asociado a la neuropatía postherpética. Los fármacos antivirales conseguirán todos estos efectos mediante un acortamiento del tiempo de replicación del virus. Es muy importante tener presente cada uno de estos objetivos al instaurar un tratamiento anti-herpético con antivíricos, y estos objetivos deben adaptarse a las situaciones clínicas de cada paciente ya que, dependiendo de la edad, el estado inmunológico, o la existencia de factores clínicos y/o enfermedades asociadas agravantes, pueden condicionar una actuación médica diferente en la aplicación del tratamiento.

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO ANTIVÍRICO

Un metaanálisis de Jackson et al, demuestra que la administración de fármacos antivirales por vía sistémica reduce la inflamación, mejora el proceso de cicatrización, y reduce las posibles complicaciones, tanto agudas como crónicas, y fundamentalmente la aparición de neuralgia post-herpética [1]. Todos estos hechos han sido confirmados por numerosos autores, apreciando que en personas más mayores el grado de inflamación y el riesgo de padecer neuralgia post-herpética aumentan. [2, 3]

Indicaciones Relativas:

- Herpes zóster en tronco o extremidades en pacientes menores de 50 años.

Indicaciones Urgentes:

- Herpes zóster en cualquier localización en pacientes mayores de 50 años.
- Herpes zóster localizado en cabeza o cuello cualquiera que sea la edad del paciente.
- Herpes zóster de carácter grave en tronco o extremidades.
- Herpes zóster en pacientes inmunodeprimidos.
- Herpes zóster en pacientes con dermatitis atópica de carácter grave o que presenten eccemas extensos.

TRATAMIENTO ANTIVÍRICO (TABLA 1)

La instauración del tratamiento antivírico es beneficiosa en prácticamente la totalidad de los pacientes con infección aguda por herpes zóster, pero resulta imprescindible en los pacientes mayores de 50 años, así como en los pacientes inmunodeprimidos con independencia de su edad, y en aquellos en que se vea comprometido el nervio oftálmico. Habitualmente, la aplicación de dicho tratamiento resulta más efectiva cuando la iniciamos en las primeras 72 horas del comienzo de la erupción cutánea. [4]

Como antivíricos para el tratamiento del herpes zóster tenemos en la actualidad aciclovir, valaciclovir, famciclovir y brivudina, teniendo los tres primeros un mecanismo de acción antivírica similar además de poseer un excelente perfil de seguridad; tan sólo señalar que, en los pacientes renales, es necesario modificar la dosis según la función renal, de acuerdo con el aclaramiento de creatinina. [5]

Tabla 1.

TRATAMIENTO ANTIVÍRICO	
ACICLOVIR ORAL	800 mg x 5/d x 7 DÍAS
VALACICLOVIR	1.000 mg x 3/d x 7 DÍAS
FAMCICLOVIR	250 mg x 3/d x 7 DÍAS
BRIVUDINA	125 mg x 1/d x 7 DÍAS
ACICLOVIR iv	5 - 7,5 mg/kg x 3/d x 7 DÍAS
ACICLOVIR iv*	8 - 10 mg/kg x 3/d x 7-10 DÍAS
FOSCARNET	40 mg/kg x 3/d x 7 DÍAS 50 mg/kg x 2/d

** Herpes Zóster en pacientes inmunodeprimidos*

Aciclovir

Se utiliza por vía oral a una dosis de 800 mg., 5 veces al día, entre 7 y 10 días [6]. Diversos estudios han demostrado que su uso acorta el tiempo de duración de las lesiones en comparación con el placebo, así como la duración del dolor de la fase aguda, siendo variable el beneficio en la reducción de la frecuencia o la duración de la neuralgia post-herpética. [7,8]

En pacientes con insuficiencia renal moderada, con un aclaramiento de creatinina inferior a 50 ml/min, la dosis debe de reducirse a 800 mg cada 12 horas. En pacientes con insuficiencia renal severa, con un aclaramiento de la creatinina inferior a 15 ml/min, la dosis debe ser de 800 mg/día.

Famciclovir

Es el de mayor biodisponibilidad y el de mayor vida media intracelular de todos los antivíricos frente al herpes zóster. Tras su administración por vía oral, es absorbido en el intestino proximal y convertido rápidamente en el compuesto activo penciclovir, consiguiendo niveles intracelulares 100 veces superiores al de los que consigue aciclovir, alcanzando una estabilidad que posibilita su administración una vez al día, pauta muy cómoda. [9]

La administración de famciclovir a dosis de 250 mg tres veces al día o 750 mg en una única toma, durante una semana, presenta un efecto similar o incluso superior a aciclovir a dosis elevadas, sin presentar efectos colaterales de importancia.[10]

Valaciclovir

Se usa a una dosis de 1.000 mg, tres veces al día durante 7 días. No se ha demostrado ningún beneficio superior cuando se prolonga la duración del tratamiento de 7 a 14 días. En pacientes con insuficiencia renal moderada la dosis debe reducirse a 1.000 mg/12 h y en la insuficiencia renal avanzada la dosis será de 500 mg/ día.

Brivudina

Administrado por vía oral a dosis de 125 mg/día durante 7 días ha demostrado ser superior al aciclovir a dosis de 800 mg, 5 veces al día. [11,12]

Sin embargo, está contraindicado en inmunodeprimidos y en aquellos pacientes **sometidos a quimioterapia antineoplásica, especialmente si están tratados con 5 fluorouracilo** incluyéndose también sus preparaciones tópicas, sus profármacos (capecitabina, floxuridina, tegafur) y combinación de medicamentos que contengan estos principios activos u otras 5-fluoropirimidinas (flucitosina). **Esta interacción, que provoca un aumento de la toxicidad de las fluoropirimidinas, es potencialmente mortal.** Recientemente, la AEMPS ha revisado la base de datos de notificaciones de sospechas de reacciones adversas del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA), así como la base de datos análoga europea (Eudravigilance) y la bibliografía científica, habiéndose encontrado 29 notificaciones correspondientes a pacientes a los que se les administró brivudina a pesar de estar siendo tratados en ese momento con algún medicamento de la familia de las fluoropirimidas. La mayoría de esos pacientes (23/29) fallecieron. Como precaución, es necesario respetar un intervalo mínimo de 4 semanas entre la finalización del tratamiento con brivudina y el comienzo del tratamiento con medicamentos 5-fluoropirimidínicos.[13]

EFICACIA DE LOS ANTIHERPÉTICOS

Existe un metaanálisis de ensayos clínicos randomizados de aciclovir 800 mg 5 veces al día frente a placebo administrado durante 7-21 días, comenzando en las primeras 72 horas de aparición del rash.

Sus autores y otros evaluadores concluyen que aciclovir puede reducir hasta un 46% el número de pacientes que experimentan dolor a los 6 meses [14]. En un ensayo clínico multicéntrico frente a placebo, el tratamiento con famciclovir a una dosis de 500 mg/8 horas durante 7 días mostró una reducción significativa de 2 meses en la duración del dolor; en el subgrupo de pacientes mayores de 50 años esta reducción fue de 3,5 meses. En un ensayo clínico comparativo valaciclovir 1 g/8 horas administrado durante 7 ó 14 días frente a aciclovir 800 mg 5 veces al día durante 7 días, el grupo tratado con valaciclovir presentó menor prevalencia del dolor a los 6 meses. [15, 16]

TRATAMIENTO ANALGÉSICO TÓPICO

La analgesia tópica es una modalidad terapéutica de interés dado su carácter no invasivo, su facilidad de administración, su fácil aplicación, la posibilidad de reducir otros medicamentos y su mínimo riesgo de efectos colaterales, aunque haya discrepancias en cuanto a su verdadera utilidad. Este tipo de tratamiento estaría más indicado para el dolor neuropático en la neuralgia postherpética.

Como tratamiento analgésico tópico existe:

- CAPSAICINA EN CREMA

La capsaicina es un alcaloide natural presente en los frutos secos del pimiento picante y guindilla. Se cree que su acción se debe a la acción atrofiante de las fibras nerviosas de la epidermis.

- BENCIDAMINA EN CREMA

La aplicación tópica ha demostrado eficacia en el dolor neuropático e incluso en la aceleración de la curación de las lesiones cutáneas por herpes zóster.

Otros tratamientos descritos en la literatura científica, pero no registrados ni comercializados en España son:

- LIDOCAINA AL 5% EN CREMA O PARCHE

Es un anestésico que actúa mediante bloqueo de los canales de sodio de la membrana celular. Se puede utilizar en forma de pomada y en forma de parche sin observarse niveles tóxicos en sangre.

- CLONIDINA EN CREMA

Su aplicación en forma de crema a concentración de 150 µg/g produce un alivio importante a los pocos minutos de su administración. [17]

OTRAS FORMAS DE ANALGESIA

Estas formas de tratamiento del dolor estarían indicadas cuando las lesiones cutáneas se han resuelto y queda en el paciente una neuralgia postherpética residual.

- Antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato, como la ketamina o el dextrometorfano.
- Bloqueo de fibras nerviosas.
- Administración intratecal de corticoides.
- Antagonistas del ácido g-aminobutírico, como el beclofeno.
- Aplicación de electrodos para realizar estimulación espinal.
- Extirpación quirúrgica del dermatoma afectado.
- Colocación de catéteres epidurales para la administración periódica de analgésicos.

MANEJO DEL DOLOR

Los médicos de AP deben conocer el manejo de los fármacos analgésicos y su rapidez en controlar el dolor crónico con los fármacos más adecuados, dentro del contexto global del paciente. El retraso en el alivio de dolor y la derivación a las unidades del dolor incide en que estos pacientes pasen a ser tratados con opioides potentes.

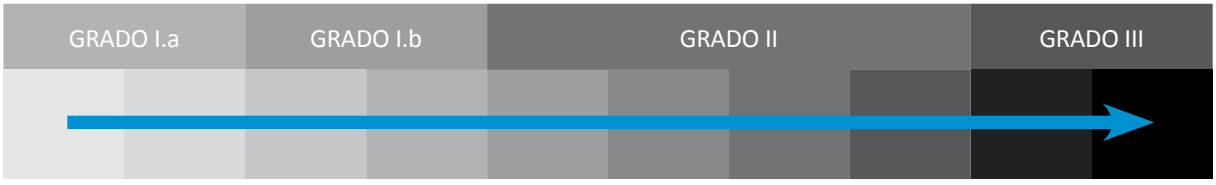
Pueden establecerse 3 pasos en el tratamiento

analgésico del herpes zóster basado en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) para el tratamiento del dolor oncológico. La pauta analgésica se basa en el grado de intensidad del dolor que el paciente refiere en cada caso según la escala del dolor. (TABLA 2)

días, y si fuese necesario, hasta una dosis máxima de 600 mg al día después de un intervalo adicional de 7 días. Los pacientes de edad avanzada pueden precisar una reducción de la dosis de pregabalina debido a la disminución de la función renal.

Tabla 2.

RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DEL DOLOR (OMS)		
GRADO I	GRADO II *(Grado 5 - 8)*	GRADO III *(Grado 9 - 10)*
I.a. Dolor Leve *(Grado 1 - 2)*	OPIOIDES DE BAJA POTENCIA	OPIOIDES DE ALTA POTENCIA
AAS 500 x 3 PARACETAMOL 500 x 3 METAMIZOL 500 x 3	TRAMADOL 200 - 600 mg/día NALOXONA 300 - 600 mg/día CODEÍNA 120 mg/día	MORFINA 30 - 360 mg/día BUPRENORFINA 0,8 - 4 mg/día
I.b. Dolor Moderado *(Grado 3 - 4)*	CO - ANALGÉSICOS	
METAMIZOL 3 gr. x 3 NAPROXENO 500 x 3 IBUPROFENO 600 x 3	AMITRIPTILINA 20 - 150 mg/día GABAPENTINA 900 - 2.4000 mg/día CARMABACEPINA 400 - 1.600 mg/día CLONAZEPAM 1 - 3 mg/día LEVOMEPROMAZINA 20 - 150 mg/día	



Un tratamiento para el dolor neuropático coadyuvante no incluido en la tabla de la O.M.S es la Pregabalina. Se puede comenzar con una dosis de 150 mg al día, que se puede administrar dividida en dos o tres tomas. En función de la respuesta y tolerabilidad individual de cada paciente, la dosis se puede incrementar hasta 300 mg al día después de un intervalo de 3 a 7

Cuando el dolor es poco intenso, puede ser suficiente la aplicación de analgésicos de primer nivel como el metamizol y el paracetamol o bien fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Un grupo de especial riesgo está constituido por las personas mayores que van a ser quienes con más fre-

cuencia presenten una neuralgia postherpética, además de ser los que más frecuentemente presenten efectos secundarios con estos fármacos. En ellos, el uso precoz de antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina en las fases iniciales del herpes zóster puede reducir la neuralgia postherpética. [4]

TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES

HERPES ZÓSTER OFTÁLMICO

El herpes zóster oftálmico aparece entre el 10-25% de los pacientes con herpes zóster, siendo esta presentación la segunda en frecuencia tras la presentación torácica. Las complicaciones oculares aparecen en más del 50% de los casos, pudiendo acarrear sustanciosas alteraciones visuales, dejando secuelas tanto funcionales como anatómicas en más de un 10% de los casos.

Para prevenir las complicaciones oculares, se recomienda el tratamiento antivírico en aquellos pacientes que se presenten dentro de la primera semana de la aparición de las lesiones:

- Valaciclovir oral, 1000 mg/ 3 veces al día/7 días.
- Famciclovir oral, 250 mg/3 veces al día ó 750 mg/ 1 vez al día/ 7 días.
- Aciclovir oral, 800 mg/ 5 veces al día /7 días.
- Brivudina oral, 125 mg/ 1 vez al día/ 7 días.

No está indicado el tratamiento con corticoides tópicos ni sistémicos excepto bajo la supervisión de un oftalmólogo [4].

TRATAMIENTO EN PACIENTES INMUNOSUPRIMIDOS (TABLA 3)

- En estos pacientes es eficaz la administración de aciclovir vía intravenosa. [4]
- Cuando los episodios son recurrentes o progresivos, puede recomendarse, además, tratamiento profiláctico con aciclovir por vía oral durante tiempos prolongados. [18]
- En casos de resistencia se usará foscarnet a dosis de 120-200 mg/kg/día, dividido en 2 ó 3 dosis, evaluando la función renal. [4]
- La pauta de aciclovir en inmunodeprimidos será en función de la gravedad de la inmunodeficiencia:
  - (> 400 cel/µl) dosis estándar de 5-7,5 mg/kg/8h durante 7 días.
  - Formas graves con lesiones extensas y síntomas neurológicos aciclovir intravenoso 10mg/kg/8h. [19]

SÍNDROME DE RAMSAY - HUNT

Se recomienda el tratamiento con antivíricos, como aciclovir o famciclovir, durante 7 a 10 días, junto con medicamentos antiinflamatorios como la prednisona durante 3 a 5 días [20]. Luego, se disminuyen los esteroides en aproximadamente una semana, hasta suspenderlos. Algunas veces, también se necesitan analgésicos fuertes si el dolor persiste a pesar del uso de esteroides. Durante el período de debilidad facial, la persona debe usar un parche ocular para prevenir la abrasión corneal y el daño al ojo, si éste no cierra completamente.

Tratamiento en niños y adolescentes

La aparición del herpes zóster en la infancia no es, por término general, una indicación de tratamiento antiviral sistémico, a excepción de aquellos casos en los que aparece afectado un par craneal.

Tabla 3.

TRATAMIENTO EN INMUNOSUPRIMIDOS
En estos pacientes es eficaz la administración de ACICLOVIR vía intravenosa
Cuando los episodios son recurrentes o progresivos puede recomendarse, además, tratamiento profiláctico con ACICLOVIR por vía oral durante tiempos prolongados
En casos de resistencia se usará FOSCARNET a dosis de 120-200 mg/kg/día, dividido en 2 ó 3 dosis, evaluando la función renal
La pauta de ACICLOVIR en inmunodeprimidos será en función de la gravedad de la inmunodeficiencia - (> 400 cél/µl) dosis estándar de 5 - 7,5 mg/kg/8h durante 7 días - Formas graves con lesiones extensas y síntomas neurológicos, ACICLOVIR intravenoso 10 mg/kg/8h.

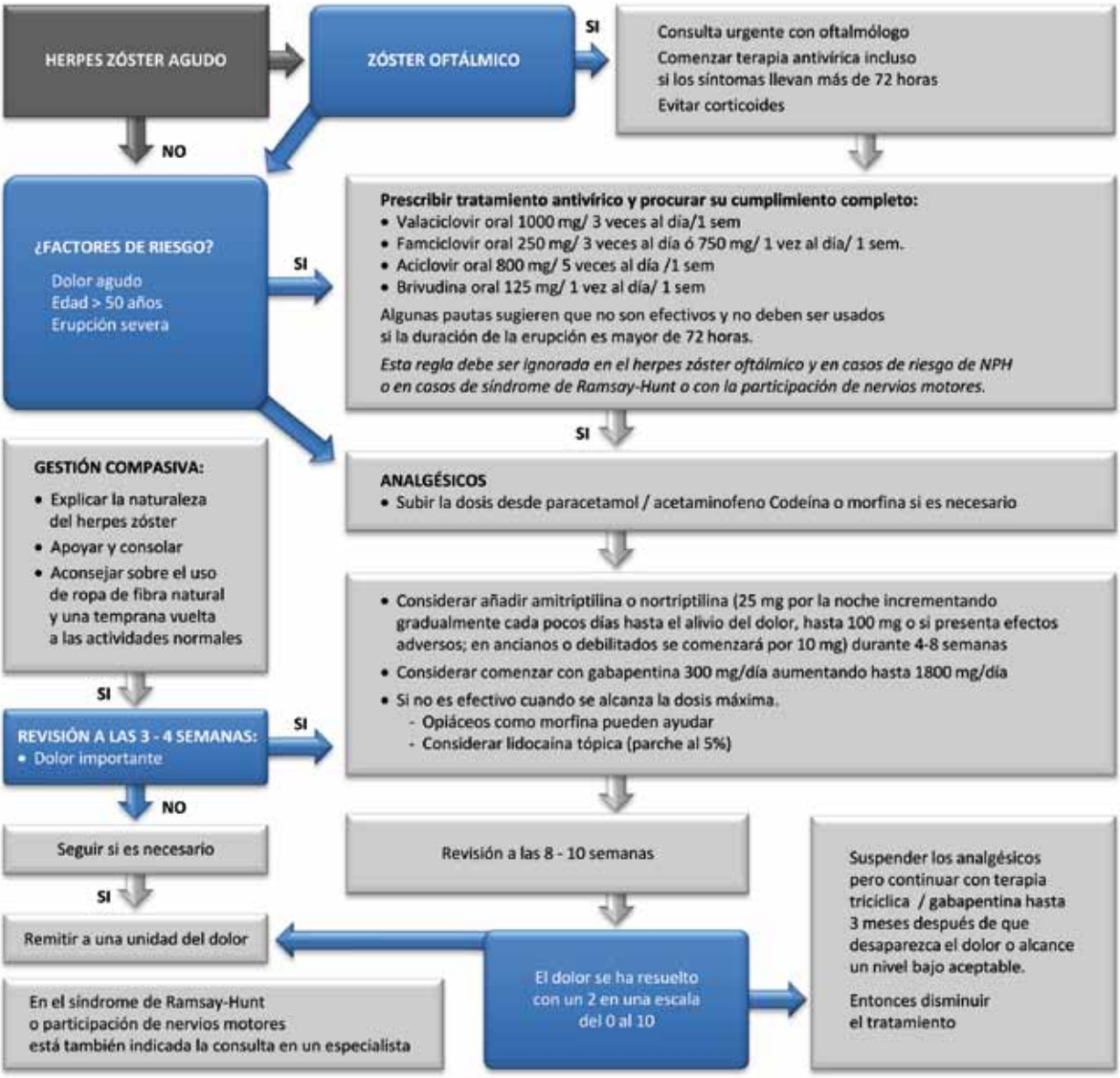
Tratamiento cuando se asocian otras complicaciones neurológicas

Se recomienda la administración de aciclovir intravenoso a una dosis de 10 mg/kg/8h, durante 7-10 días. [18]

Tratamiento en el embarazo

Todos los fármacos antivirales sistémicos están incluidos en la categoría C de la FDA y, en condiciones normales, no se aconseja su uso. Se deben usar sólo medidas locales, y evitar las sistémicas.

RECOMENDACIONES DEL INTERNATIONAL HERPES MANAGEMENT FORUM (IHMF), LA SOCIEDAD ALEMANA DE DERMATOLOGIA (DDG) Y DEL CURRENT MANAGEMENT OF HERPES ZOSTER-THE EUROPEAN VIEW



BIBLIOGRAFÍA

1.- Jackson JL, Gibbons R, Meyer G, Intuye L. The effect of treating herpes zoster with oral aciclovir in preventing postherpetic neuralgia: a metaanalysis. Arch Intern Med. 1997; 157: 909-12.

2.- Choo PW, Galil K, Donahue JG, Walker AM et al. Risk factors for postherpetic neuralgia. Arch Intern Med. 1997; 157: 1217-24.

3.- Whitley RJ. Weiss HL. Soong S, Gnann JW. Herpes zoster: risk categories for persistent pain. J Infect Dis. 1999; 179: 9-15.

4.- Johnson R, Patrick D. Improving the management of varicella, herpes zoster and zoster-associated pain. Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop; 2001 March 6-7. Disponible en: http://www.ihmf.org/Library/monograph/m_11.pdf

5.- Gann JW, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. N Engl J Med 2002; 347: 340-6.

6.- Balfour HH. Antiviral drugs. N Engl J Med 1999; 340: 1255-68.

7.- Huff JC, Bean B, Balfour HH, Laskin OL, et al. Therapy of herpes zoster with oral acyclovir. Am J Med. 1988; 85 Suppl 2A: 84-9.

8.- Morton P, Thomson AN. Oral acyclovir in treatment of herpes zoster in general practice. N Z Med J 1989; 102: 93-5.

9.- Lin P, Torres G, Tyring SK. Changing paradigms in dermatology: antivirals in dermatology. Clin Dermatol. 2003; 21: 426-46.

10.- Kost RG, Strauss SE. Postherpetic neuralgia-pathogenesis, treatment and prevention. N Engl J Med. 1996; 335:1529-32.

11.- Wassilew SW, Wutzler P (Brivudin Herpes Zoster Study Group). Oral brivudin in comparison with acyclovir for improved therapy of herpes zoster in immunocompetent patients: results of a randomized, double-blind, multicentered study. Antiviral Res 2003; 59(1):49-56.

12.- Rabasseda X. Brivudine: a herpes virostatic with rapid antiviral activity and once-daily dosing. Drugs of Today (Barc) 2003; 39 (5):359-71.

13.- AEMPS. Nota informativa. Referencia: MUH (FV), 07/2012.

14.- Jackson JL, Gibbons R, Meyer G, Inouye L. The effect of treating herpes zoster with oral acyclovir in preventing postherpetic neuralgia. Arch Intern Med 1997;157:909-912.

15.- Alper BS, Lewis PR. Does treatment of acute Herpes Zoster prevent or shorten Postherpetic Neuralgia?: A Systematic Review of the Literature. The Journal of Family Practice 2000;9(3):255-264.

16.- Lancaster T, Yaphe J. Postherpetic neuralgia. Clinical Evidence 2001;5:430-437.

17.- Meno A, Arita H, Hanoka K. Preliminary report: the efficacy of clonidine hydrochloride ointment for postherpetic neuralgia. Masuri. 2001; 50:160-3.

18.- Word MJ. Antivirals in the context of HIV disease. J Antimicrob Chemother. 1996; 37 Suppl B: 97-112.

19.- Gross G, Schöfer H, Wassilew S, et al. Herpes zoster guideline of the German Dermatology Society (DDG). J Clin Virol. 2003; 26: 277-89.

20.- Sweeney CJ, Gilden DH. Ramsay Hunt syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;7:149-54.

21.- Wood MJ, Kay R, Dworkin RH, Soong S, Whitley RJ. Oral acyclovir therapy accelerates pain resolution in patients with herpes zoster: a metaanalysis of placebo-controlled trials. Clin Infect Dis. 1996; 22:341-7.

22.- Harrison RA, Soong S, Weiss HL, Gnann JW et al. A mixed model for factors predictive of pain in AIDS patients with herpes zoster. J Pain Symptom Manage. 1999; 17: 410-7.

Vacuna frente a Herpes Zóster

Análisis de la Eficacia

Dra. Carme Batalla Martínez
Dr. Carlos Rodríguez Pascual

VACUNA FRENTE A HERPES ZÓSTER (ZOSTAVAX®)

La vacuna frente al herpes zóster, está compuesta por la misma cepa vacunal de la varicela, la cepa OKA, aunque con una carga viral de 19.400 unidades formadoras de placas, frente a las 1350 UFP de la vacuna de la varicela. La vacuna no contiene ni mercurio ni timerosal como excipientes. Debe de mantenerse refrigerada hasta su administración, momento en el que se inyecta a nivel subcutáneo 0,65 ml del compuesto preferiblemente en la región deltoidea.

Su mecanismo de acción principal es inducir un refuerzo de la respuesta inmune celular, en especial los linfocitos T frente al VVZ, para evitar su reactivación. [1]

ESTUDIOS DISPONIBLES

Hasta la fecha se han publicado dos ensayos clínicos con la vacuna frente a herpes zóster [2]. Previamente, se habían publicado estudios de respuesta inmunológica a la administración de vacuna frente a varicela y herpes zóster en personas de edad avanzada. [3-5]

DISEÑO DE LOS ESTUDIOS Y POBLACIÓN ESTUDIADA

Ensayo para la prevención del herpes zóster *(Shingles Prevention Study)* [2]

En este estudio se analizó la eficacia de la vacuna Oka/Merck con una potencia media de la dosis admi-

nistrada de 24.600 unidades formadoras de placa. Se trata de un ensayo doble ciego con 0,5 ml de vacuna por vía subcutánea frente a placebo.

La población estudiada fueron 38.546 individuos mayores de 59 años que habían pasado la varicela o llevaban viviendo en los EEUU más de 30 años, con lo que se consideraba que habían tenido contacto con el virus. La aleatorización se realizó en cada uno de los 22 centros participantes e independientemente en dos grupos de edad (60-69 a. y >70 a.). Se incluyeron 19.270 en el grupo que recibió la vacuna y 19.276 en el grupo que recibió placebo. Los criterios de inclusión fueron estrictos para analizar el efecto de la vacuna, excluyéndose a personas que ya habían tenido un herpes zóster o habían recibido la vacuna de varicela o zóster, a aquellas que tenían dolor por cualquier causa, deterioro cognitivo, deterioro funcional (silla de ruedas o limitados al domicilio), hipoacusia o cualquier otro problema que pudiera interferir con el seguimiento del protocolo. También se excluyó a aquellos que, por enfermedades o tratamientos, podrían tener cualquier grado de inmunosupresión, hubieran recibido en los últimos tres meses o fueran a recibir derivados hematológicos y a aquellos que hubieran recibido vacunas con virus vivos en los dos últimos meses o con virus inactivados en las dos últimas semanas. Los pacientes que tomaban esteroides fueron excluidos salvo que éstos fueran administrados por vía tópica de forma intermitente o inhalada en una dosis inferior a 800 µgr de beclometasona al día o equivalente.

Los objetivos primarios del estudio eran la disminución de la carga de enfermedad por herpes zóster y la disminución de la neuralgia postherpética. El objetivo secundario se estableció en la disminución de la incidencia de herpes zóster.

Para la detección de casos de herpes zóster existía un sistema automático telefónico con el que deberían ponerse en contacto los pacientes si presentaban cualquier signo o síntoma compatible con la aparición de la enfermedad o al menos una vez al mes y, si no era así, el sistema se ponía en contacto con ellos o con los centros de investigación si no se localizaba al paciente.

Cada caso potencial de herpes zóster fue exhaustivamente evaluado y clasificado. Ante cualquier caso posible se realizaba una evaluación clínica, y aquéllos etiquetados como herpes zóster probable recibían tratamiento con famciclovir. El tratamiento del dolor se realizó sin un protocolo prefijado, a criterio del clínico. Estos casos eran documentados mediante fotografías, cultivo de virus y PCR. Finalmente, el diagnóstico era establecido con esta información por un comité de cinco miembros.

La valoración del dolor y sensaciones desagradables diferentes del dolor, como el prurito o alodinia, se recogió mediante un cuestionario adaptado a la enfermedad (Zoster Brief Pain Inventory) [6]. Además, se analizaron otros aspectos como la repercusión en actividades de la vida diaria y calidad de vida [7-8]. Estas variables se analizaron periódicamente durante al menos 182 días. Con estos datos se construyó el índice de severidad de la enfermedad, una variable que expresa la relación de las molestias sufridas por los pacientes y su duración. Su valor varió entre 0 (pacientes sin herpes) y 1.813. Se ha demostrado una buena correlación de este índice con la calidad de vida y situación funcional en ancianos. [6,9]

Se estableció un sistema especial para la vigilancia de efectos secundarios y análisis de seguridad. Además del sistema automático telefónico, se seleccionó un grupo aleatorio de 300 casos en cada centro de investigación (6.616 individuos en total) para la vigilancia más estrecha de efectos secundarios, que debían hacer un informe diario en forma de una tarjeta con la que se repasaban signos y síntomas específicos. Se recogieron todo tipo de efectos adversos durante 42

días tras la administración y posteriormente sólo las hospitalizaciones.

Se definió neuralgia postherpética como el desarrollo o aparición de dolor de intensidad de 3 o más (en una escala de 0 a 10) durante los 90 días siguientes al desarrollo del exantema.

Estudios de respuesta inmunológica a la vacunación con virus varicela-zóster (cepa Oka) atenuados. [3-5]

La administración de la vacuna con virus varicela-zóster atenuados a personas de 50 a 79 años estimula la inmunidad celular y desencadena una respuesta de anticuerpos. Los test cutáneos se hacen positivos en el 92% de los individuos de 50-69 años en los que eran negativos y en el 87% de los de 70-79 años. Esta positividad, reflejo de la estimulación de la inmunidad celular, se mantiene a los 4 años [5]. En otro estudio, la revacunación al menos 5 años después, de personas sanas de 60-89 años, desencadenó una respuesta inmunológica a las 6 semanas cuya intensidad era inversamente proporcional al estado previo a la vacunación [4]. En un estudio previo se comprobó buena respuesta de la inmunidad celular y humoral en individuos sanos de 55 años o más con tres dosis diferentes de vacuna, pero la respuesta no estaba relacionada con la dosis administrada de vacuna. [3]

RESULTADOS: EFICACIA Y SEGURIDAD

Por tanto, parece que los individuos sanos de edad superior a 59 años desarrollan buena respuesta inmunológica tras la vacunación o revacunación. La eficacia clínica de la vacuna (la medida en la que se previene el desarrollo de herpes zóster) sólo ha sido analizada en el *"Shingles Prevention Study"* [2] y ha mostrado los siguientes resultados:

1. Descenso de la carga de enfermedad del 61,1% (IC95%:51,1-69%).

2. Disminución de la incidencia de neuralgia postherpética en un 66,5% (IC 95%: 47,5-79,2%).

3. La incidencia de herpes zóster en el grupo placebo fue de 11,2 casos por 1.000 personas-año y en el grupo de vacunados de 5,42 casos por 1.000 personas-año, p<0,001, con una eficacia vacunal global del 51% (IC 95%:44-58). Si se tiene en cuenta la edad, existen diferencias entre el grupo de menores de 70 años y el de mayores de 70 años, 63,9% frente al 37,6%, respectivamente (p<0,001).

En general, la vacuna fue bien tolerada y los eventos sistémicos y graves tras la administración de la vacuna fueron muy poco frecuentes, y similares tanto en el grupo que recibió la vacuna como en el que recibió el placebo. Los efectos adversos locales fueron más frecuentes en el grupo que recibió la vacuna: eritema, tumefacción, calor local, dolor, prurito. Cefalea, fiebre, infección respiratoria, diarrea, astenia y rinitis también fueron descritos en algunos casos.

En algunos casos se describieron también episodios de erupciones cutáneas similares al herpes zóster o a varicela, en ambos grupos.

La duración de la protección tras la vacunación no se conoce por el momento, aunque se han demostrado al menos 4 años, según los datos del seguimiento máximo del estudio. *El Subestudio de Persistencia a Largo Plazo, que está actualmente en desarrollo, proporcionará nuevos datos sobre la duración de la protección tras la vacunación más allá de los cinco años.* [10]

No se ha establecido por el momento la necesidad de revacunación.

POBLACIÓN DIANA Y GRUPOS ESPECIALES

Indicación

La indicación de la vacuna Zostavax® es la preven-

ción del herpes zóster y la neuralgia post-herpética (NPH) relacionada con herpes zóster en individuos de 50 años de edad o mayores.

Aunque la vacuna no se haya evaluado en ensayos específicos para determinados grupos de riesgo como son pacientes con comorbilidades (diabetes, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar crónica en tratamiento con esteroides a dosis bajas) o ancianos frágiles en Estados Unidos, donde la vacuna ya está comercializada, el ACIP (organismo asesor de vacunas del CDC americano) en las recomendaciones vigentes actualmente (MMRW. 2008) recomienda la vacunación rutinaria de todas las personas mayores de 60 años con 1 dosis de vacuna frente a HZ. *Las personas que reporten un episodio previo de HZ y las personas con enfermedades crónicas (e.g. insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, artritis reumatoide y enfermedad pulmonar crónica) pueden ser vacunadas a menos que se establezcan como contraindicaciones o precauciones.* [11]

En cuanto a los pacientes infectados por el VIH, el CDC no la recomienda, aunque incluye que se puede considerar la vacunación para la prevención de HZ en pacientes VIH positivos con un recuento de células T CD4 mayor de 200 cél/ml, mientras que contraindica la vacuna en pacientes con SIDA, recuento de células T CD4 menor de 200 cél/ml o menor de 15% del total de linfocitos.

Sin embargo, no existen directrices específicas ni ensayos clínicos publicados en cuanto a la vacunación del HZ en pacientes infectados por el VIH. Aún así, el Grupo de Ensayos Clínicos de SIDA está actualmente llevando a cabo un ensayo sobre la vacunación del zóster en pacientes VIH positivos con un recuento de células T CD4 mayor de 200 cél/ml. Los resultados preliminares indican que la administración de dos dosis de vacuna Zostavax en este tipo de pacientes es lo suficientemente segura e inmunógena para la prevención del HZ [11].

En pacientes mayores que ya han sufrido un episodio de zoster tanto el CDC como ACIP, pueden ser vacunados, ya que parece que no se modifica la seguridad. [12]

Contraindicaciones, advertencias y precauciones especiales de uso que figuran en la ficha técnica.[13]

En la ficha técnica de la vacuna (Zostavax), aparecen las siguientes contraindicaciones:

• Hipersensibilidad a la sustancia activa, a cualquiera de los excipientes o a residuos en cantidades de trazas (ej. neomicina).

• Estados de inmunodeficiencia primaria o adquirida debidos a afecciones tales como: leucemias agudas y crónicas; linfoma; otras enfermedades que afectan a la médula ósea o al sistema linfático; inmunosupresión debida a VIH/SIDA; deficiencias de la inmunidad celular.

• Terapia inmunosupresora (incluyendo altas dosis de corticosteroides). Sin embargo, ZOSTAVAX no está contraindicado en sujetos que estén recibiendo corticosteroides tópicos/inhalados o dosis bajas de corticosteroides sistémicos, o en pacientes que estén recibiendo corticoides como terapia de sustitución, por ejemplo, para la insuficiencia adrenal.

• Tuberculosis activa no tratada.

• Embarazo. Como ZOSTAVAX no está indicado en individuos menores de 50 años, ZOSTAVAX no está destinado a mujeres embarazadas. En cualquier caso, debe evitarse el embarazo durante 1 mes tras la vacunación. No se han realizado estudios en mujeres embarazadas. Se desconoce también si ZOSTAVAX puede causar daño en el feto cuando se administra a mujeres embarazadas, o si puede afectar a la capacidad de reproducción. Sin embargo, se sabe que la infección por

el virus varicela-zóster que ocurre de forma natural puede causar daño fetal. No se conoce si VVZ se secreta en la leche humana. Sin embargo, como algunos virus son secretados en la leche humana, debe tenerse precaución si se administra ZOSTAVAX a mujeres en período de lactancia.

En la ficha técnica de la vacuna aparecen las siguientes advertencias y precauciones especiales de uso:

• Existe la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad, incluida reacción anafiláctica, no sólo al principio activo, sino también a los excipientes y residuos en cantidades de trazas (por ejemplo, neomicina) presentes en la vacuna.

• La alergia a neomicina generalmente se manifiesta como una dermatitis de contacto. Sin embargo, un antecedente de dermatitis de contacto debida a neomicina no es una contraindicación para recibir vacunas de virus vivos.

• Antes de vacunar a mujeres en edad fértil, se debe descartar el embarazo y se debe utilizar anticoncepción efectiva durante 1 mes tras la vacunación.

• ZOSTAVAX no está indicado para el tratamiento de zóster o de NPH.

• En presencia de fiebre debe considerarse un aplazamiento de la vacunación.

• La vacunación con ZOSTAVAX puede no proteger a todos los vacunados, tal y como resulta de los estudios de eficacia.

• No se ha establecido la seguridad y eficacia de ZOSTAVAX en adultos que se sabe que están infectados con VIH, con o sin evidencia de inmunodepresión, siendo la inmunodepresión una contraindicación para la vacunación tal y como se ha referido anteriormente.

Si bien en los ensayos clínicos con ZOSTAVAX no se ha notificado la transmisión del virus de la vacuna, la experiencia tras la comercialización de las vacunas de varicela sugiere que puede ocurrir raramente la transmisión del virus de la vacuna entre vacunados que desarrollan una erupción varicelosa y contactos susceptibles, por lo que este es un riesgo teórico de la vacunación con ZOSTAVAX. El riesgo de la transmisión de virus atenuados de la vacuna a un individuo susceptible debe ser sopesado frente al riesgo de desarrollar herpes zóster de forma natural, que podría ser transmitido a un individuo susceptible.

La vacuna Zostavax, puede ser administrada conjuntamente con la vacuna trivalente del virus inactivado de la gripe aunque cada vacuna debe ser administrada en lugares anatómicos diferentes.

La administración simultánea de la vacuna del HZ con la vacuna polisacárida del neumococo provoca algún grado de disminución en la respuesta humoral contra el VVZ. Por ello, aunque en la ficha técnica, se recomienda administrar ambas vacunas con un intervalo de 4 semanas de separación entre ellas [14], estudios más recientes parecen indicar que pueden administrarse de forma concomitante. [15]

SITUACIÓN ACTUAL DE LA VACUNA

La vacuna fue aprobada en Estados Unidos por la FDA en el año 2006 [16]. El "Advisory Committee on Immunization Practices" (ACIP), en octubre de 2006, recomendó, siguiendo las indicaciones del estudio de Oxman [2], la administración de la vacuna a los mayores de 60 años, habiéndose ya publicado por el CDC en el MMWR [17]. Posteriormente, la FDA aconsejó administrar esta vacuna a los mayores de 50 años, pero esta recomendación no la siguió la ACIP que mantiene que la edad de recomendación de la vacuna frente al zoster es a partir de los 60 años. La agencia europea del medicamento (EMA) aprobó en 2007 la vacuna,

inicialmente a partir de los 60 años, pero posteriormente ha aprobado la administración de la vacuna para los mayores de 50 años. [13, 18]

La recomendación de administrar la vacuna en España, cuando esté comercializada, deberá ser valorada desde distintos puntos de vista teniendo en cuenta todos los parámetros disponibles: epidemiología y morbilidad de la enfermedad, eficacia de la vacuna, coste, coste-efectividad, seguridad, así como la disponibilidad de la misma. [19-21]

RESUMEN - CONCLUSIONES

A mediados de 2006 fue aprobada en Estados Unidos por la FDA y en Europa por la EMA, una vacuna frente al herpes zóster, que contiene virus vivos atenuados de la misma cepa (Oka) que las vacunas frente a la varicela, pero en cantidad muy superior (al menos 19.400 UFP, que equivale a unas 14 veces la dosis de la vacuna de la varicela). La administración de esta vacuna (0,65 ml) por vía subcutánea, a personas mayores de 60 años, con antecedentes de varicela, actuaría como un "booster" para reactivar la inmunidad frente al virus. [13, 22, 23]

Los datos iniciales disponibles proceden de un ensayo clínico controlado, doble ciego, llevado a cabo en EEUU y en el que se incluyeron unas 38.500 personas con historia de varicela, o con más de 30 años de residencia en el país. Los resultados indican que se trata de una vacuna moderadamente eficaz para disminuir la incidencia tanto de herpes zóster como de neuralgia post-herpética (en aquellos pacientes que, a pesar de recibir la vacuna, sufrieron un episodio de herpes zóster), durante el tiempo de seguimiento del estudio, que fue de unos 3 años de media.

Publicaciones más recientes avalan la eficacia y seguridad de esta vacuna frente al herpes zoster, contribuyendo a disminuir tanto la incidencia de herpes zóster y de neuralgia post-herpética como la carga de enfermedad, en personas de 50/60 años. [12, 24-30]

Hay para el futuro determinados aspectos que aclarar, como son la influencia de la vacuna frente a varicela en la epidemiología del herpes zóster, la duración de la protección e indicaciones de revacunación, análisis de coste-eficacia, y la eficacia de la vacuna en pacientes de mayor riesgo: en personas de edad muy avanzada, mayores de 80 años, pacientes con inmunosupresión de distinto origen en distinto grado (inmunomoduladores, HIV, pretrasplante, quimioterapia programada), aunque ya existen publicaciones que han demostrado efectividad y seguridad en pacientes con determinado inmunocompromiso como es el caso de infección por VIH [33], pacientes con déficits en la inmunidad celular [31], en diabéticos [29] en pacientes de ser trasplantados [32] o en sujetos de más de 70 años. [27]

Asimismo, queda un importante grupo de riesgo de sufrir herpes zóster y neuralgia post-herpética, los inmunodeprimidos severos, fuera del alcance de la vacuna, ya que, como toda vacuna de virus vivos atenuados, está formalmente contraindicada en este grupo de población.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Michael N. Oxman. Zoster Vaccine: Current Status and Future Prospects. Clinical Infectious Diseases 2010; 51(2):197–213.

2.- Oxman MN, Levin, MJ., Johnson G.R y cols, en representación del "Shingles Prevention Study Group. A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults N. Engl. J.". Med. 2005;232:2271-2284.

3.- Berger R, Trannoy E, Holländer G y cols. A Dose-Response Study of a Live Attenuated Varicella-Zoster Virus (Oka Strain) Vaccine Administered to Adults 55 Years of Age and Older. J. Iinf. Dis. 1998;178 (Suppl 1): S99–103.

4.- Levin MJ, Smith JG, Kaufhold RM y cols. Decline in Varicella-Zoster Virus (VZV)–Specific Cell-Mediated Immunity with Increasing Age and Boosting with a High-Dose VZV Vaccine J. Inf. Dis. 2003; 188:1336–44.

5.- Takahashi M, Okada S, Miyagawa H y cols. Enhancement of immunity against VZV by giving live varicella vaccine to the elderly assessed by VZV skin test and IAHA, gpELISA antibody assay. Vaccine 2003;21:3845–3853.

6.- Coplan PM, Schmader K, Nikas A, 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;5:344-56.

7.- Ware J Jr, Kosinski M, Keller SD. A 12-item short-form health survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. Med Care 1996;34:220-33.

8.- Brazier J, Jones N, Kind P. Testing the validity of the Euroqol and comparing it with the SF-36 health survey questionnaire. Qual Life Res 1993;2:169-80.

9.- Daut RL, Cleeland CS, Flanery RC, et al. Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. Pain 1983; 17:197-210.

10.- Yuko Kanbayashi & Toyoshi Hosokawa. Vaccination Against and Treatment of Acute Herpes Zoster for Prevention of Post-Herpetic Neuralgia. Curr Pain Headache Rep (2013) 17:371.

11.- M Aziz , H Kesslerand G Huhn. Providers' lack of knowledge about herpes zoster in HIV-infected patients is among barriers to herpes zoster vaccination. *(Nota de la Dra. Batalla: Falta el título de la revista, fecha y páginas).*

12.- Morrison VA, Oxman MN, Levin MJ, Schmader KE.- Safety of Zoster Vaccine in Elderly Adults Following Documented Herpes Zoster. J Infect Dis. 2013 May 31.

13.- European Medicines Agency. Zostavax: Product information as approved by the CHMP on 13 december 2012. (Acceso 16 octubre 2013): http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000674/WC500053462.pdf.

14.- Yuko Kanbayashi & Toyoshi Hosokawa. Vaccination Against and Treatment of Acute Herpes Zoster for Prevention of Post-Herpetic Neuralgia Curr Pain Headache Rep (2013) 17:371.

15.- Wyman MJ, Stabi KL. Concomitant Administration of Pneumococcal-23 and Zoster Vaccines Provides Adequate Herpes Zoster Coverage (July/August). Ann Pharmacother. 2013 May 28.

16.- FDA Licenses New Vaccine to Reduce Older American's Risk of Shingles. Disponible en URL:(consulta4-11-2006) http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01378.html

17.- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Herpes Zoster. Recommendations of

the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2008;57 (RR-5): 1-40.

18.- Kerzner B. et al.- Safety and Immunogenicity Profile of the Concomitant Administration of Zostavax and Inactivated Influenza vaccine ein adults aged 50 and older. J Am Geriatr Soc 55:1499-1507- 2007.

19.- Ministerio de Sanidad y Consumo. Secretaria General de Sanidad. Dirección General de Salud Pública. Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiologia. Criterios para fundamentar la modificación de los programas de vacunas. Disponible en: http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/vacunaciones/docs/criteriosVacunas.pdf (consulta 3-6-2006).

20.- Homberger J, Robertus K. Cost-Effectiveness of a Vaccine to prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults. Ann Intern Med 2006;145:317-325.

21.- Koplan JP, Harpaz R. Shingles Vaccine: Effective and Costly or Cost-Effective?. Ann Intern Med 2006;145:386-387.

22.- Thomas SL, Whwwlwe JG, Hall AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case control study. Lancet 2002;360:678-82.

23.- Gilden DH. Varicella-Zoster Virus Vaccine. Grown-ups Need It, Too. N Engl J Med 2005;352:2344-46.

24.- Schmader Ke, Levin Mj, Gnan Jr. Efficay, safety and tolerability of Herpes Zoster Vaccine in persons aged 50-59 years.- Clin Infect Diseases Jan 30, 2012.

25.- H.F Tseng, A.Liu, L. Sy. J Internal Medicine 2012 271:510-520 Safety of Zoster vaccine in adults from a large managed - care cohort: a Vaccine Safety Datalink study.

26.- Alexander V. Murray, 1,* Keith S. Reisinger, 2 Boris Kerzner. Safety and tolerability of zoster vaccine in adults ≥60 years old Human Vaccines 7:11, 1130-1136; November 2011.

27.- Vesikari Timo, Hardt Roland, Rumke Hans C. Immunogenicity and safety of a live attenuated shingles (herpes zoster) vaccine (Zostavax®) in individuals aged ≥ 70 years.

28.- Sine´ad M. Langan1, Liam Smeeth, David J. Herpes Zoster Vaccine Effectiveness against Incident Herpes Zoster and Post-herpetic Neuralgia in an Older US Population: A Cohort Study PLOS Medicine April 2013 | Volume 10 | Issue 4 | e1001420.

29.- Hata A, Inoue F, Yamasaki M, Fujikawa J. Safety, humoral and cell-mediated immune responses to herpes zoster vaccine in subjects with diabetes mellitus.J Infect. 2013 Apr 18. pii: S0163-4453(13).

30.- Langan SM, Smeeth L, Margolis DJ, Thomas SL Herpes Zoster Vaccine Effectiveness against Incident Herpes Zoster and Post-herpetic Neuralgia in an Older US Population: A Cohort Study. PLoS Med. 2013 Apr;10(4):e1001420.

31.- Jie Zhang, PhD, FenglongXie, MS, Elizabeth Delzell, AcD Assotiation Between Vaccination or Herpes Zoster and Risk of Herpes Zoster Infection Among Older Patients With Selected Immune-Mediated Diseases JAMA. 2012;308(1):43.

32.- Zuckerman R.A. and Limaye A.P. Varicella zoster virus (VZV) and herpes simplex virus (HSV) in solid organ transplant patients. Am J Transplant 13(Suppl 3): 55-66 2013.

33.- Koenig HC, Garland JM, Weissman D, Mounzer K. Vaccinating HIV Patients: Focus on Human Papillomavirus and Herpes Zoster Vaccines. AIDS Rev. 2013 May 17;15(2):77-86.

Coste - Efectividad de la vacuna frente a Herpes Zóster en España

Dra. María José Álvarez Pasquín
Dr. Antonio Cerrillo Cruz
Dr. Ángel Gil de Miguel

La vacuna frente a herpes zóster ha demostrado en estudios clínicos una buena capacidad inmunogénica y eficacia protectora. En personas de 60 años de edad o mayores, redujo significativamente el riesgo de desarrollar zóster y neuralgia post-herpética en comparación con placebo, redujo significativamente el dolor asociado a zóster, medido mediante la escala de carga de enfermedad de dolor y mostró un buen perfil de seguridad y fue generalmente bien tolerado en personas de 50 años edad o mayores. [1, 2, 3, 4, 5]

Según un estudio realizado en España publicado en el año 2006, la calidad de vida asociada a las enfermedades crónicas difiere según cuales sean éstas y además, las dolencias, las limitaciones y las enfermedades en los últimos 12 meses disminuyen más la calidad de vida que las enfermedades crónicas, probablemente porque en ese período las personas todavía no se han adaptado a sus expectativas. Por otro lado, los resultados muestran que la calidad de vida disminuye a medida que aumenta la edad, hecho presumiblemente relacionado con la mayor prevalencia de enfermedades en las edades más avanzadas. Para cuantificar estos factores, podemos calcular el año de vida ajustado por calidad (AVAC) que es la unidad más empleada para expresar los resultados de los análisis de coste-utilidad y que es una medida de utilidad que combina calidad y cantidad de vida, mediante procedimientos como la lotería normalizada, la escala analógica visual y la compensación temporal. [6]

Partiendo del hecho de que la mortalidad asociada a HZ y NPH es mínima, pero que estas patologías presentan un impacto continuo y substancial en la calidad

de vida de los pacientes, el coste por AVAC adicional es la medida más adecuada para la evaluación económica de la vacuna frente a HZ.

Tras una revisión de la literatura científica internacional, se localizaron varios análisis coste-efectividad de la vacunación frente a HZ que concluyen que Zostavax® es una intervención sanitaria coste-efectiva.

De los 14 análisis coste-efectividad localizados, 5 corresponden a evaluaciones realizadas en el contexto de EE.UU. [7, 8, 9] y Canadá [2, 10, 11] y 9 a evaluaciones desarrolladas en Europa. [12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20]

Todos los análisis revisados evaluaron la relación coste-efectividad de al menos una estrategia de vacunación frente a HZ comparada con una política de no vacunación.

Excepto la evaluación realizada por Edmunds y cols [14], el resto de modelos publicados emplean los datos del perfil clínico de la vacuna procedentes del ensayo clínico pivotal en fase III de Zostavax SPS [21], sin embargo la diferencia de valores condicionada por los diferentes contextos locales en relación a parámetros de epidemiología, tasa de descuento y utilidades, así el año de referencia de los costes y otras diferentes premisas consideradas en términos de eficacia en prevención de NPH o duración de la protección, explican la divergencia de los resultados de relación coste-utilidad obtenidos en los distintos estudios.

Además, la revisión sistemática de Szucs [22] analiza la fuente de financiación de los 11 estudios incluidos con calidad moderada a buena, según los criterios del British Medical Journal. De éstos, todos encuentran el beneficio coste-efectividad excepto el de Van Lier et al [19], estudio sin financiación declarada y el resto, cinco de financiación por la industria y cinco de financiación pública o sin financiación. Los estudios incluidos en esta revisión varían tanto en las asunciones epidemiológicas y económicas como en los modelos utilizados, variando entre estudios y países.

El trabajo de Bresse et al [23], no incluido en el meta-análisis anterior, y realizado en Francia, es muy prometedor tanto por la afirmación coincidente con la conclusión previa, sino por la posible similitud con nuestro país basado en análisis de sensibilidad muy exhaustivos. Haría falta la publicación de un estudio semejante en nuestro país para poder tomar la decisión concreta respecto a Zostavax.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Vicente D, Cilla G, Pérez-Trallero E. Tratamiento del Herpes Zoster. Información Terapéutica de Sistema Nacional de Salud 2003; 27: 82-89.

2.- Choo PW, Donahue JG, Manson JE, Platt R. The epidemiology of varicella and its complications. J Infect Dis 1995; 172: 706-12.

3.- Cohen JI, Brunell PA, Straus SE, Karuse PR. Recent advances in varicella-zoster virus infection. Ann Intern Med 1999; 130: 922-32.

4.- Arvin AM. Varicella-zoster virus. Clin Microbiol Rev 1996; 9: 361-81.

5.- Kost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia–pathogenesis, treatment, and prevention. N Engl J Med 1996; 335: 32-42.

6.- García-Altés Anna, Pinilla Jaime, Peiró Salvador. Aproximación a los pesos de calidad de vida de los «años de vida ajustados por calidad» mediante el estado de salud autopercibido. Gac Sanit. 2006 20(6):457-464. Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112006000600008&lng=es&nrm=iso.

7.- Hornberger J et al. Cost-Effectiveness of a Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults. Ann Intern Med. 2006;145:317-325.

8.- Pellissier J.M, Brisson M, Myron J.L et al. Evaluation of the cost-effectiveness in the United States of a vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. Vaccine. 2007;25:8326-8337.

9.- Rothberg MB, Virapongse A, Smith KJ. Cost-Effectiveness of a Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults. Clin Infect Dis. 2004;44:1280-8.

10.- Brisson M, Pellissier JM, Camden S, Quach C, De Wals P. The potential cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster and post-herpetic neuralgia. Human Vaccines. 2008;4:238-245.

11.- Najafzadeh M, Marra C.A, Galanis E, Patrick D.B. Cost Effectiveness of Herpes Zoster Vaccine in Canada. Pharmacoeconomics. 2009;27:991-1004.

12.- Annemans L, Bresse X, Gobbo C, Papageorgiou M. Health economic evaluation of a vaccine for the prevention of herpes zoster (shingles) and post-herpetic neuralgia in adults in Belgium. J Med Econ. 2010;13:537-51.

13.- Bilcke J, Marais C, Ogunjimi B, Willem L, Hens N, Beutels P. Cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster in adults aged over 60 years in Belgium. Vaccine. 2012;30(3):675-84.

14.- Edmunds WJ, Law B, Gay NJ, Walld R, Brownell M, Roos L, De Serres G. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. Epidemiol Infect. 2001;127:305-14.

15.- Moore L, Remy V, Martin M, Beillat M, McGuire A. A health economic model for evaluating a vaccine for the prevention of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the UK. Cost Eff Resour Alloc. 2010;8:7.

16.- Szucs TD, Kressig RW, Papageorgiou M, Kempf W, Michel JP, Fendl A, Bresse X. Economic evaluation of a vaccine for the prevention of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in older adults in Switzerland. Hum Vaccine. 2011;7(7):749-56.

17.- Van Hoek AJ, et al. Estimating the cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster in England and Wales. Vaccine 27 (2009) 1454–1467.

18.- Van Hoek AJ, Melegaro A, Gay N, Bilcke J, Edmunds WJ. The cost-effectiveness of varicella and combined varicella and herpes zoster vaccination programmer in the United Kingdom. Vaccine. 2012;30(6):1225-34.

19.- Van Lier A, van Hoek AJ, Opstelten W, Boot HJ, de Melker HE. Assessing the potential effects and cost-effectiveness of programmatic herpes zoster vaccination of elderly in the Netherlands. BMC Health Services Research. 2010;10:237.

20.- De Boer PT, Pouwels KB, Cox JM, Hak E, Wilschut JC, Postma MJ. Cost-effectiveness of vaccination of the elderly against herpes zoster in The Netherlands. Vaccine (2013).

21.- Oxman MN, et al. Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med. 2005;352:2271-84.

22.- Thomas D. Szucs • Alena M. Pfeil. A Systematic Review of the Cost Effectiveness of Herpes Zoster Vaccination. Pharmaco Economics (2013) 31:125–136.

23.- Bresse X et al. Vaccination against herpes zoster and postherpetic neuralgia in France: a cost–effectiveness analysis. Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res. 13(3), (2013).

Recomendaciones de vacunación frente a Herpes Zóster

Dra. María José Álvarez Pasquín
Dr. Antonio Cerrillo Cruz
Dr. Ángel Gil de Miguel

La vacuna ha sido evaluada en la EMEA, por procedimiento centralizado y fue finalmente aprobada por la Comisión Europea en fecha 19 de Mayo de 2006, con la indicación para la prevención del herpes zóster y la neuralgia post-herpética (NPH) relacionada con herpes zóster en personas de 60 años de edad o mayores. Posteriormente se amplió dicha indicación de su uso a personas mayores de 50 años, tal y como ha quedado reflejado en capítulos anteriores.

Dada la magnitud del problema clínico y social del herpes zóster, ya que esta enfermedad la puede padecer prácticamente cualquier persona adulta, y sobre todo las personas mayores, con unas consecuencias clínicas muy relevantes, especialmente en las personas con patología crónica de base y múltiples tratamientos crónicos, se ha procedido a identificar aquellos grupos de población en los que esta vacuna se debería administrar de forma prioritaria.

RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN FRENTE A HERPES ZÓSTER DE ACUERDO CON CRITERIOS CLÍNICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS:

A. Recomendación de vacunación en relación con la edad

El primer factor a considerar es la edad, ya que *es el principal factor asociado a un incremento de la incidencia y gravedad clínica del herpes zóster y Neuralgia post-herpética (NPH).*

La incidencia de herpes zóster asciende rápidamente a partir de los 50 años, aproximadamente, y la de NPH, lo hace a partir de los 60 años [1], tal y como se ha analizado ampliamente en el capítulo de epidemiología.

El hecho de que la complicación más importante a prevenir, la NPH aumenta a partir de los 60 años,

indica que el beneficio de la vacuna también será de mayor magnitud y se observará más rápidamente si se vacuna preferentemente a partir de esa edad.

Por otro lado, la edad es un factor que también se asocia de manera independientemente a un mayor riesgo de enfermedades agudas y crónicas respiratorias, cardiovasculares, renales, etc. Aunque no todas ellas están relacionadas directamente con un mayor riesgo de herpes zóster, el hecho de padecer un herpes zóster, puede interferir y agravar patologías de base o interaccionar con tratamientos crónicos, representando un compromiso adicional para el paciente [2-6]. La experiencia con otras vacunas, como la de la gripe indica que la estrategia de vacunación por edad, es una medida muy efectiva para mejorar la cobertura en estos grupos con enfermedades crónicas. En este sentido, la vacunación frente a herpes zóster a los 60 años se puede considerar como una medida preventiva añadida en el contexto de las vacunas habitualmente recomendadas en los adultos mayores de esa edad, y también de acuerdo a las recomendaciones recientemente publicadas por las principales sociedades de geriatría en el ámbito europeo (EUGMS e IAGG-ER). [7]

Por tanto, y aunque la vacuna está indicada a partir de los 50 años, se considera recomendable la vacunación frente a herpes zóster de adultos a partir de los 60 años de edad.

B. Recomendaciones de vacunación en relación con la patología de base

- Grupos prioritarios de vacunación:

Si bien organismos como el ACIP, en EEUU, han considerado de forma exclusiva la edad como criterio para sus recomendaciones de vacunación (en base a ser la edad el principal factor asociado a HZ y NPH, como se ha comentado anteriormente) [8], las limitaciones económicas y de disponibilidad de la vacuna, pueden hacer necesario el establecimiento de prioridades en base a otros criterios epidemiológicos y clínicos, que creemos necesario valorar.

Hemos realizado una revisión bibliográfica, dirigida a identificar aquellas patologías crónicas, en las que está descrito un mayor incremento de la frecuencia y/o la gravedad del herpes zóster y sus complicaciones, así como también aquellos pacientes en los que, desde el punto de vista clínico, consideramos que el herpes zóster pudiera tener un impacto especialmente negativo, en el sentido de descompensar su situación clínica basal o interferir con sus tratamientos crónicos.

De este análisis, surgen cuatro grupos fundamentales, en los que creemos sería prioritaria la vacunación:

1. Pacientes con diabetes mellitus (tipo I o II)

La diabetes se asocia a lesiones microvasculares específicas (retinopatía y neuropatía), enfermedad macrovascular por aterogénesis acelerada y otras complicaciones, como neuropatía y mayor susceptibilidad a las infecciones [9, 10]. Las personas mayores con diabetes presentan una mayor frecuencia de enfermedades concomitantes, como hipertensión, insuficiencia cardiaca o alteraciones funcionales, así como un riesgo aumentado de episodios cerebro-vasculares, depresión, alteraciones cognitivas, incontinencia urinaria, traumatismos y dolor persistente (polineuropatía diabética), por lo que suelen ser frecuentemente pacientes con múltiples tratamientos crónicos [9, 10]. La presencia simultánea en un paciente de dos de las causas principales de dolor neuropático persistente, como son la neuralgia post-herpética y la polineuropatía diabética, tiene importantes consecuencias para la salud del paciente. [11]

Se ha descrito que como consecuencia de la diabetes, se produciría una alteración de la inmunidad celular específica frente a zóster [5, 12, 13]. Existen varios

estudios que indican que las personas con diabetes presentan una mayor frecuencia y/o gravedad de herpes zóster y neuralgia post-herpética [12-18]. En uno de ellos se describe un caso de herpes zóster diseminado en un paciente con diabetes tipo 2 sin otro factor de riesgo adicional. [12]

Recientemente, Heyman et al. [19] han realizado un estudio de población en Israel sobre 22.294 personas diagnosticadas de herpes zóster frente a 88.895 personas en el grupo control. En este trabajo se estudió en cada persona, la historia de diabetes mellitus, linfoma, leucemia o SIDA. Los resultados muestran que la diabetes mellitus se asocia a un aumento del riesgo de herpes zóster (OR=1,53 95% IC: 1,44-1,62).

Por otro lado, se ha demostrado en pruebas in vitro que los pacientes con diabetes mellitus presentan una inmunidad celular específica a la estimulación con virus varicela-zóster significativamente inferior que las personas sanas [20], lo que, dada la importancia atribuida a la inmunidad celular para el control de este virus, podría relacionarse con el mayor riesgo de padecer herpes zóster en pacientes diabéticos. [19]

Por último, hay que considerar que, un episodio de herpes zóster en personas mayores con diabetes, que presentan un problema de salud importante por su propia patología de base y un riesgo importante de comorbilidad, se asociaría a un compromiso adicional importante para su salud.

Los datos epidemiológicos y clínicos indican que se debería priorizar la vacunación frente a herpes zóster en pacientes mayores con diabetes mellitus (I o II).

2. Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica Avanzada en tratamiento con corticoides inhalados:

Estos pacientes presentan una patología que cursa con obstrucción crónica del flujo respiratorio debido a bronquitis crónica, enfisema o ambos. Habitualmente siguen un tratamiento ambulatorio crónico, que suele incluir medidas generales (fisioterapia respiratoria, hábitos, nutrición etc.), oxigenoterapia y tratamiento farmacológico (metilxantinas, beta-dos adrenérgicos, etc.). En muchas ocasiones presentan patologías concomitantes, como insuficiencia cardiaca. El objetivo principal de salud en estos pacientes es evitar las reagudizaciones de su proceso crónico, evitando los múltiples factores capaces de descompensar la frágil situación de equilibrio que presentan. Entre ellos están los factores ambientales, las dietas hipercalóricas, los traumatismos torácicos, la fiebre o las infecciones. [21]

El tratamiento farmacológico crónico de las formas graves suele incluir varios fármacos, entre los que se incluirían los corticoides inhalados [21] de forma preventiva, pero también se pueden precisar corticoides por vía oral o parenteral durante las reagudizaciones. Estos fármacos pueden generar cierto grado de compromiso inmunitario y alteración en la inmunidad celular específica, y están asociados a una mayor frecuencia y/o gravedad de herpes zóster. Los esteroides orales se consideran un factor de riesgo específico de herpes zóster, con odds ratio que oscilan según los estudios entre 1.5 y 3 respecto a los grupos de control sin estos tratamientos. [19, 22-24]

Además, está demostrado que, el dolor del zóster afecta significativamente las actividades físicas diarias de los pacientes y su salud emocional. Un episodio de herpes zóster y/o neuralgia post-herpética en personas mayores con esta patología pulmonar crónica, que en muchos casos es invalidante y requiere tratamiento farmacológico con múltiples fármacos e incluso oxigenoterapia, sería una causa importante de descompensación y tendría consecuencias importantes para su salud.

De acuerdo con un criterio clínico, se debería priorizar la vacunación frente a herpes zóster en aquellos

pacientes con EPOC moderada-grave, especialmente de aquellos en tratamiento con corticoides inhalados.

En cuanto al uso concomitante de la vacuna en estos pacientes en tratamiento con corticoides inhalados, la ficha técnica señala expresamente que las dosis bajas de corticoides y en concreto los corticoides inhalados no están contraindicados. Por tanto, los pacientes que estén en tratamiento con corticoides por la vía inhalada exclusivamente, no deben interrumpir su tratamiento previamente a la vacunación.

3. Pacientes con Insuficiencia Cardiaca Crónica clases funcionales II, III y IV de la NYHA:

Estos pacientes presentan limitaciones de la actividad en diferente grado, desde presencia de sintomatología con la actividad física habitual (clase II), hasta sintomatología presente en reposo (clase IV). Están en tratamiento farmacológico con múltiples fármacos y en muchas ocasiones presentan patologías concomitantes. Uno de los objetivos principales de salud en estos pacientes es evitar las descompensaciones. Existen múltiples factores capaces de descompensar la frágil situación de equilibrio que presentan estos enfermos, que van desde un aumento de las demandas metabólicas por infecciones, el estrés emocional o físico a los fármacos que retienen sodio (como los corticoides o los antiinflamatorios no esteroideos). [25]

El zóster, la neuralgia post-herpética y/o su tratamiento serían potenciales causas de descompensación y por tanto suponen un riesgo adicional, por interferir con la patología de base o tratamiento crónico y en definitiva un compromiso adicional importante para la salud y calidad de vida de estos pacientes. Por otro lado, en el estudio de Kang et al. [26] se ha descrito la insuficiencia cardiaca como uno de los factores asociados a herpes zóster.

De acuerdo con un criterio clínico, se debería priorizar la vacunación frente a herpes zóster en aquellos pacientes con Insuficiencia Cardiaca Crónica sintomática de las clases funcionales II, III y IV de la NYHA.

4. Personas inmunocompetentes en las que está previsto un periodo de inmunosupresión programada o posible en un futuro, como es el caso de pacientes que estén esperando un trasplante, pacientes que van a recibir quimioterapia o terapia inmunosupresora (incluyendo altas dosis de corticoesteroides orales) frente a cáncer, artritis reumatoide, lupus u otras enfermedades autoinmunes:

El riesgo de herpes zóster es especialmente importante en personas inmunocomprometidas, entre las que se incluyen por un lado los pacientes afectados de enfermedades que conllevan una disminución de la inmunidad de base, y por otro, las situaciones en que se reduce la inmunidad debido al efecto del tratamiento (trasplante de órgano, quimioterapia o terapia inmunosupresora frente a cáncer, artritis reumatoide, lupus u otras enfermedades autoinmunes). [2-3, 12, 27-36]

Las complicaciones neurológicas más graves del zóster (meningoencefalitis o mielitis) suelen desarrollarse en enfermos con trastornos de la inmunidad celular (neoplasias, linfomas, etc.) o que están recibiendo tratamiento inmunosupresor [27, 29-31]. La inmunosupresión facilita la diseminación cutánea de las lesiones y conlleva un mayor riesgo de complicaciones viscerales, como neumonía, encefalitis y hepatitis. [27-31]

Entre un 20-40% de los pacientes trasplantados de médula ósea presenta un herpes zóster durante el primer año después del trasplante y en el 30% de estos pacientes la infección puede diseminarse [27-28]. También se ha demostrado una mayor incidencia y gravedad de zóster y neuralgia post-herpética en pacientes trasplantados de hígado o riñón. [27- 29, 32-33]

En cuanto a los tratamientos más habitualmente

relacionados con un riesgo incrementado para desarrollar herpes zóster, podemos destacar los corticoesteroides orales (riesgo 1.5 a 3.1 veces superior, respecto a los controles no tratados), la Azatioprina y ciclofosfamida (riesgo 2 a 4 veces superior), los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (riesgo 1.4 veces superior) y los fármacos antireumáticos biológicos, inhibidores del TNF-alpha (riesgo 1.4 a 1.8 veces superior). [22-24, 37-39]

Los datos epidemiológicos y clínicos indican que se debe priorizar la vacunación frente a zóster de personas inmunocompetentes en las que está previsto un periodo de inmunosupresión en un futuro, como es el caso de pacientes que en situación de pre-trasplante, pacientes que van a recibir quimioterapia o terapia inmunosupresora (incluyendo altas dosis de corticoesteroides orales) frente a cáncer, artritis reumatoide, lupus u otras enfermedades autoinmunes.

La vacuna debería ser administrada al menos 14 días antes del inicio de la terapia inmunosupresora, aunque algunos autores recomiendan alrededor de 1 mes en caso de que sea posible. [8]

En un 2º nivel de prioridad, otros grupos de pacientes en los que sería recomendable la vacunación frente a herpes zóster:

En este apartado incluimos otras condiciones para las que también se han encontrado algunos datos limitados, que sugieren un aumento de la incidencia de herpes zóster. Sin embargo, la recomendación para estos grupos es débil y no existen ensayos comparativos ni de incidencia ni de vacunación. Por lo tanto, en estos casos, consideramos que habría que individualizar la prioridad de vacunación en base a otros criterios, como la edad avanzada o el estado de salud basal del paciente.

- Pacientes con enfermedad crónica, no incluidos en los grupos anteriores.

Si bien no está claramente documentada la mayor frecuencia de herpes zóster en los pacientes crónicos en general, sí que es claro que la aparición de un herpes zóster y sobre todo, una neuralgia postherpética representa unas consecuencias clínicas para el paciente, que serán más graves en el paciente crónico que en el de una persona sana.

Este criterio, de priorizar la vacunación en base a aspectos exclusivamente clínicos, de aquellas personas que tienen mayores probabilidades de sufrir las consecuencias más graves de la enfermedad, es el seguido en otras vacunas como la de la gripe.

En paralelo a las recomendaciones habituales para la vacunación frente a la gripe (cuando no se sigue el criterio de la edad), se considerarían como pacientes crónicos, aquellos pacientes diagnosticados de enfermedad crónica respiratoria, cardíaca, neurológica, metabólica, hepática y/o renal.

Las recomendaciones emitidas por el ACIP en EEUU para la vacunación frente a herpes zóster, si bien están centradas en la edad (vacunación rutinaria de personas mayores de 60 años), incluyen expresamente en esta recomendación a las personas con enfermedades crónicas, mientras no presenten ninguna precaución o contraindicación para su administración.

Por tanto, para estos pacientes con enfermedad crónica se podría plantear su vacunación en base a un mayor riesgo potencial evitado con la vacunación respecto al paciente no crónico, siempre y cuando no presenten ninguna precaución o contraindicación para su administración.

- Cirugía mayor programada (antes de la intervención)

Históricamente se han comunicado algunas series de casos que indicaban que los traumatismos mecáni-

cos podrían ser un factor de riesgo para el desarrollo de herpes zóster. El mecanismo se desconoce, pero se piensa que la estimulación del nervio, podría hacer de desencadenante de la reactivación desde el ganglio dorsal. [40-42]

En un estudio se investigó la relación entre traumatismos importantes (aquellos capaces de provocar al menos un hematoma) o procedimientos quirúrgicos en los seis meses previos y el desarrollo de herpes zóster. Se incluyeron 243 casos de herpes zóster y 483 controles. La proporción de antecedentes traumáticos, en el sitio del rash cutáneo, fue informada con mayor frecuencia en los casos, calculándose un incremento del riesgo (odds ratio) de 8 (IC95%, 3.0-35.6) para ese factor de riesgo. Al analizar la proporción de antecedentes traumáticos en el sitio del rash cutáneo en el mes anterior al caso de herpes zóster, el odds ratio ajustado para dicho factor de riesgo fue de 12 (IC95%, 1.4-97.6). [43]

Dado que el efecto protector de la vacuna frente a herpes zóster, como ocurre con otras vacunas no es inmediato y puede tardar varias semanas, no se considera su uso para la prevención de herpes zóster tras accidentes traumáticos. Sin embargo, en el caso de pacientes con procedimientos quirúrgicos programados, sí sería posible plantear la aplicación de la vacuna, dado que además estos pacientes, como se ha visto, van a tener un mayor riesgo de sufrir un herpes zóster.

- Depresión mayor.

Está descrito que los pacientes >60 años con depresión mayor presentan una marcada disminución de la inmunidad celular específica frente a VVZ, cuando se comparan con personas de la misma edad sin esa patología [34-35]. Por otro lado, se ha demostrado que el dolor del zóster afecta a las actividades diarias de los pacientes y a su salud psico-emocional [28, 29, 36]. En el caso de pacientes con depresión mayor, la presencia de un herpes zóster, podría interferir o descompensar gravemente su patología psico-emocional de base.

Se realizó un estudio de casos-controles con el objeto de determinar si los acontecimientos cruciales de la vida y en particular aquellos “negativos”, eran factores de riesgo para el desarrollo de herpes zóster. Se incluyeron 101 pacientes diagnosticados de herpes zóster en la comunidad (región correspondiente a la Universidad de Duke-EEUU) en pacientes inmunocompetentes y otros 101 controles aleatorios (apareados por raza, sexo y edad). A todos se les aplicó la escala geriátrica de acontecimientos vitales recientes (GSR-LE scale), que incluye eventos vitales importantes en el año anterior (i.e matrimonio, divorcio, muertes de seres queridos, despidos, problemas familiares, etc.). El análisis de la media de eventos vitales en el año anterior no mostró diferencias significativas entre casos y controles, pero al analizar por separado aquellos eventos vitales considerados “negativos” o estresantes, se observó un número significativamente mayor de eventos vitales negativos en el grupo de casos que en los controles. Cuando se analizó solamente los meses anteriores al caso de herpes zóster o a la inclusión de los controles, los eventos vitales negativos fueron más frecuentes en el grupo de casos de HZ que en los controles, con valores de odds ratio entre 2.6 (6 meses anteriores. IC95%, 1.1-6.4) y 2 (2 meses anteriores. IC95%, 1.04-3.9). En base a estos hallazgos, los autores sugieren que los eventos vitales negativos se asociarían a un mayor riesgo de padecer un herpes zóster.

En resumen, estos datos indican que situaciones de tensión psíquica importantes, tanto de origen externo (factores estresantes negativos) como internos (depresión mayor) podrían facilitar el desarrollo de un herpes zóster en esas personas.

Podría por lo tanto, en un 2º nivel de prioridad, plantearse la vacunación de pacientes mayores diagnosticados de depresión mayor, no sólo por su propensión

a padecer un herpes zóster, sino también por el impacto potencial de esta enfermedad en su calidad de vida y evolución.

Un subestudio observacional del SPS, ha evaluado la asociación entre la respuesta inmune que provoca la vacuna para prevenir el herpes zóster y la depresión mayor. Los resultados indican una correlación entre la depresión no tratada de las personas mayores y la disminución en la eficacia de la vacuna. Sin embargo, no se sabe qué mecanismos pueden estar implicados en la reducción de la respuesta inmune en este tipo de pacientes. Esta relación entre la depresión no tratada y la eficacia de la vacuna puede tener implicaciones no sólo en el cambio de la dosis y la pauta de vacunación, sino también la falta de eficacia que puede existir con otro tipo de vacunas que se administran en los enfermos depresivos. [44]

Tabla-Resumen de recomendaciones de vacunación frente a herpes zóster:

CRITERIO DE RECOMENDACIÓN	
EDAD	**Adultos mayores de 60 años***
PATOLOGÍA DE BASE	
GRUPOS PRIORITARIOS DE VACUNACIÓN De acuerdo a los siguientes criterios: • Mayor frecuencia y/o gravedad del HZ y sus complicaciones respecto a la población sana • El HZ y sus complicaciones pueden afectar negativamente el curso clínico o el tratamiento de la patología de base	– Pacientes con diabetes mellitus (tipo I o II) – Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica Avanzada en tratamiento con corticoides inhalados – Pacientes con Insuficiencia Cardiaca Crónica clases funcionales II, III y IV de la NYHA – Personas inmunocompetentes en las que está previsto un periodo de inmunosupresión programada o posible en un futuro **
OTROS GRUPOS RECOMENDABLES. 2º nivel de prioridad de vacunación De acuerdo a los siguientes criterios: • Algunos datos sugieren una mayor frecuencia de HZ respecto a la población general • En algunos casos, el HZ y sus complicaciones pueden afectar negativamente el curso clínico o el tratamiento de la patología de base	– Pacientes con enfermedad crónica, no incluidos en los grupos anteriores *** – Cirugía mayor programada (antes de la intervención) – Depresión mayor

** Edad de recomendación, de acuerdo con organismos como el ACIP y sociedades de geriatría europeas.*

***Pacientes que estén esperando un trasplante, pacientes que van a recibir quimioterapia o terapia inmunosupresora (incluyendo altas dosis de corticoesteroides orales) frente a cáncer, artritis reumatoide, lupus u otras enfermedades autoinmunes. El inicio de la terapia inmunosupresora debe retrasarse al menos hasta 14 días después de la administración de la vacuna.*

**** Enfermedad crónica respiratoria, cardíaca, neurológica, metabólica, hepática y/o renal siempre y cuando no impliquen precaución o contraindicación.*

BIBLIOGRAFÍA

1.- Hope-Simpson RE. Postherpetic neuralgia. Journal of the Royal College of General Practitioners 1975;25:571-5.

2.- Gnann JW, Whitley RJ. Clinical Practice: herpes zoster. N Engl J Med 2002; 347: 340-6.

3.- Gnann JW. Varicella-zoster virus: atypical presentations and unusual complications. J Infect Dis 2002; 186 Suppl 1: S91-8.

4.- Zostavax European Public Assessment Report (EPAR). Disponible en: http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/zostavax/zostavax.htm.

5.- Centers for Disease Control and Prevention. Proceedings of the Advisory Committee on Immunization Practices, June 29-30, 2006, Atlanta, Georgia. Disponible en: http://www.cdc.gov/.

6.- Ficha técnica de Zostavax® [Vacuna frente a Zoster (virus vivos)] Disponible en: http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/zostavax/zostavax.htm.

7.- Michel JP, Chidiac C, et al. Advocating vaccination of adults aged 60 years and older in Western Europe: statement by the Joint Vaccine Working Group of the European Union Geriatric Medicine Society and the International Association of Gerontology and Geriatrics-European Region. Rejuvenation Res. 2009 Apr;12(2):127-35.

8.- CDC's Advisory Committee of Immunization Practices (ACIP). Prevention of Herpes Zoster. MMWR 2008; 57(05): 1-30.

9.- Powers AC. Diabetes mellitus. En: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, eds. Harrison. Principios de Medicina Interna. 16ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2005.

10.- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2006. Diabetes Care 2006; 29 (Suppl 1): S4-S42.

11.- Schmader KE. Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. Clin J Pain 2002; 18 (6): 350-4.

12.- Graue, Grabbe, Dissemond J. Disseminated herpes zoster in diabetes mellitus. Dtsch Med Wochenschr 2006: 131 (8): 384-6.

13.- Nue I, Rodiek S. Significance of diabetes mellitus in the activation of the varicella zoster virus. Munch Med Wochenschr 1977; 119 (16): 543-6.

14.- Millerchip S. Post-herpetic neuralgia. Prof Nurse 1998; 13: 311-3.

15.- Guidetti D, Gabbi E, Motti L, Ferrari G. Neurological complications of herpes zoster. Ital J Neurol Sci 1990; 11 (6): 599-65.

16.- Brown GR. Herpes zoster: correlation of age, sex, distribution, neuralgia, and associated disorders. South Med J 1976; 69 (5):576-8.

17.- Wutzler P, Doen HW, vo Essen J et al. Epidemiology of herpes zoster. Biotest Bulletin 1997;5: 301-6.

18.- Meister W, Neiss A, Gross G et al. Demography, Symptomatology, and Course of Disease in Ambulatory Zoster Patients. Intervirology 1998; 41: 272-7.

19.- Heymann AD, Chodick G, Karpati T et al. Diabe-

tes as a risk factor for herpes zoster infection: results of a population-based study in Israel. Infection. 2008 Jun;36(3):226-30. Epub 2008 May 3.

20.- Okamoto S, Hata A, Sadaoka K et al. Comparison of Varicella-Zoster Virus-Specific Immunity of Patients with Diabetes Mellitus and Healthy Individuals. J Infect Dis. Epub 2009 Oct. 12.

21.- Reilly JJ, Silverman EK, Shapiro SD. Neuropatía obstructiva crónica. En: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, eds. Harrison. Principios de Medicina Interna. 16ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2005.

22.- Gupta G, Lautenbach E, Lewis JD. Incidence and risk factors for herpes zoster among patients with inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2006.4(12):1483-90.

23.- Wolfe F, Michaud K, Chakravarty EF. Rates and predictors of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and non-inflammatory musculoskeletal disorders. Rheumatology (Oxford) 2006.45(11):1370-5.

24.- McDonald JR et al. Effect of prednisone dose on herpes zoster risk. Comunicación. 47th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America. Oct 2009.

25.- Braunwald E. Insuficiencia cardiaca y cor pulmonale. En: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, eds. Harrison. Principios de Medicina Interna. 16ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2005.

26.- Kang JH, Ho JD, Chen YH et al. Increased risk of stroke after a herpes zoster attack. A population-based follow-up study. Stroke. Epub 2009 Oct 8.

27.- Vicente D, Cilla G, Pérez-Trallero E. Tratamiento del Herpes Zoster. Información Terapéutica de Sistema Nacional de Salud 2003; 27: 82-89.

28.- García-Altés Anna, Pinilla Jaime, Peiró Salvador. Aproximación a los pesos de calidad de vida de los «años de vida ajustados por calidad» mediante el estado de salud autopercibido. Gac Sanit. 2006 20(6):457-464. Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112006000600008&lng=es&nrm=iso.

29.- Whitley RJ. Infecciones por el virus de varicela-zoster. En: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, eds. Harrison. Principios de Medicina Interna. 16ª ed. México: McGraw-Hill Interamericana, 2005.

30.- Ragozzino MW, Melton LJ, Kurland LT, Chu CP, Perry HO. Risk of cancer after herpes zoster: a population-based study. N Engl J Med 1982; 307: 393-7.

31.- Gnann JW. Vericella-zoster virus: atypical presentations and unusual complications. J Infect Dis 2002; 186 (Suppl 1): S91-8.

32.- Herrero JL, Quiroga J, Sangro B et al. Herpes zoster after liver transplantation: incidence, risk factors, and complications. Liver Transpl 2004; 10 (9): 1140-3.

33.- Luby JP, Ramirez-Ronda C, Rinner S, Hull A, Vergne-Marini P. A longitudinal study of vareicella-zoster virus infections in renal transplant recipients. J Infect Dis 1977; 135: 659-63.

34.- Schimpff S, Serpick A, Stoler B, Rumanck B , Mellin H, Joseph JM, Block J. Varicella-zoster infection patients with cancer. Ann Intern Med 1972; 76: 241-54.

35.- Antonelli MAS, Moreland LW, Brick JE. Herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with weekly low-dose methrotrexate. Am J Med 1991; 90: 295-8.

36.- Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster?. The Lancet Infectious Diseases 2004; 4: 26-33.

37.- Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA, Chan KA. The risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis in the United States and the United Kingdom. Arthritis Rheum 2007. 57(8):1431-8.

38.- Kahl LE. Herpes zoster infections in systemic lupus erythematosus: risk factors and outcome. J Rheumatol. 1994.21(1):84-6.

39.- Strangfeld A et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. JAMA 2009;301:737-744.

40.- Weiss R. Herpes zoster following spinal surgery. Clin Exp Dermatol. 1989Jan;14(1):56-7.

41.- Dirbas FM, Swain JA. Disseminated cutaneous herpes zoster following cardiacsurgery. J Cardiovasc Surg (Torino). 1990 Jul-Aug;31(4):531-2.

42.- Godfrey EK, Brown C, Stambough JL. Herpes zoster-varicella complicatinganterior thoracic surgery: 2 case reports. J Spinal Disord Tech. 2006Jun;19(4): 299-301.

43.- Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Case-control study of the effect of mechanical trauma on the risk of herpes zoster. BMJ. 2004 Feb 21;328(7437):439.

44.- Irwin MR, Levin MJ, Laudenslager ML et al. Varicella zoster virus-specific inmune responses to a herpes zoster vaccine in elderly recipients with major depression and the impact of antidepressant medications. Clin. Infect. Dis.doi:10.1093/cid/cis1208 (2013).

Documento de Consenso sobre

Prevención de Herpes Zóster y Neuralgia Post-Herpética

Documento de Consenso sobre

Prevención de Herpes Zóster y Neuralgia Post-Herpética

Con la Colaboración de