

Documento de Consenso sobre  
Prevención de Herpes Zóster  
y Neuralgia Post-Herpética

# RESUMEN



Esta obra, concebida por iniciativa y bajo la coordinación de **AMYS**  
ha sido realizada por la redacción de:

#### **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. Pedro 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

El grupo de consenso agradece a Sanofi Pasteur MSD su patrocinio que ha hecho posible la redacción de este Documento.  
Sanofi Pasteur MSD no ha intervenido en su redacción.

© 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: 978-84-942393-1-1

#### **RESERVADOS TODOS LOS DERECHOS.**

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

# RESUMEN

03

## OBJETIVOS E INTRODUCCIÓN

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

06

## SITUACIÓN ACTUAL Y EPIDEMIOLOGÍA DEL VIRUS VARICELA - ZÓSTER

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

07

## CLÍNICA Y AFECTACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN HERPES ZÓSTER

*Dr. Pedro Jaén Olasolo, Dr. Carlos Rodríguez Pascual*

10

## COMPLICACIONES INFECCIOSAS Y ATÍPICAS DEL HERPES ZÓSTER

*Dr. Pedro Javier Cañones Garzón*

11

## COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

*Dr. Jordi Montero i Homs*

13

## NEURALGIA POST - HERPÉTICA

*Dr. Carlos de Barutell Farinos, Dr. Jordi Montero i Homs*

16

## TRATAMIENTO DEL HERPES ZÓSTER

*Dr. José Luís Cañada Merino*

18

## VACUNA FRENTE A HERPES ZÓSTER. ANÁLISIS DE LA EFICACIA

*Dra. Carme Batalla Martínez, Dr. Carlos Rodríguez Pascual*

21

## RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN FRENTE A HERPES ZÓSTER.

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

25

## BIBLIOGRAFÍA



# Objetivos e introducción

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

## OBJETIVOS

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 y, de una forma especial, conocer las posibilidades de la vacuna desarrollada específicamente para herpes zóster <sup>(1)</sup>. Dicha vacuna nos da una posibilidad de prevención para quienes más riesgo presentan de padecer este tipo de infección, las personas mayores, lo que significa una mejor calidad de vida para ellas, concepto inherente a la mejora de nuestro sistema socio-sanitario.

## 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. 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.

El VVZ pertenece a la familia *Herpesviridae* <sup>(2)</sup>. Estos virus están agrupados en tres subfamilias, 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*.

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. Tanto la fuente de infección como el reservorio son exclusivamente humanos. Es altamente contagioso, la transmisión se establece habitualmente por el tracto respiratorio; también puede transmitirse por contacto. 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 <sup>(3,4)</sup>. 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. <sup>(3,5)</sup>

El VVZ 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. <sup>(6,7)</sup>

Pero a pesar de que se produce una importante respuesta humoral protectora, la inmunidad celular <sup>(8-11)</sup> es quien va a jugar un papel esencial en la contención del virus durante las fases de latencia, impidiendo su reactivación. Gracias a continuas exposiciones anti-

génicas tanto exógenas como de la propia situación de latencia, es decir, pequeños escapes del virus, se mantiene alerta y funcionando el sistema de vigilancia inmunológico. Así, la incidencia de zóster es menor en adultos que trabajan habitualmente con niños, o en donde existe una exposición natural al VVZ <sup>(12,13)</sup>. Es también 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 post-herpética, comparado con una población similar placebo. <sup>(1)</sup>

Los fenómenos de latencia y reactivación pueden suceder en distintos sujetos, especialmente en aquellos en los que existe cierto tipo de deterioro funcional del sistema inmunológico <sup>(14,15)</sup> relacionada con la senescencia inmune o con alguna alteración patológica de la inmunidad celular (infección por VIH, tumores o medicación citotóxica). Con la edad, disminuye la funcionalidad del sistema inmune, especialmente en el caso de las células T. Existen evidencias de diferentes tipos de limitaciones de la actividad inmune en las personas de edad más avanzada <sup>(16-21)</sup>, lo que provoca un aumento notable de la incidencia en algunas infecciones conforme la edad avanza. <sup>(22)</sup>

Debemos subrayar también que si algo caracteriza al herpes zóster, es el dolor, que aparece de forma previa a las lesiones eruptivas, antes de que se sospeche la reactivación del virus, y que puede prolongarse durante todo el episodio e incluso después, en forma de neuralgia post-herpética, debido a la actividad del vi-

rus 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. <sup>(23)</sup>

## 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 diagnóstico virológico exacto. 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 afectación del SNC suelen ser las causas más frecuentes de demanda de un diagnóstico virológico.

El objetivo fundamental del diagnóstico virológico es: 1) Tratar de diferenciar si las lesiones son producidas por virus herpes simplex o por virus varicela-zóster y 2) En el caso de sujetos vacunados, determinar si ese exantema está producido por un virus natural o por el vacunal. Existen distintos procedimientos disponibles con fines diferentes: aislamiento del virus, diagnóstico rápido, y diagnóstico serológico. En la Tabla 1 se resumen las indicaciones del diagnóstico virológico de laboratorio y los procedimientos aplicables.

**Tabla 1. Resumen de las indicaciones diagnósticas en la infección por VVZ**

| POSIBLES SITUACIONES CLÍNICAS  | 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        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antígeno directo sobre raspado, lesiones o toma de las mismas, ó</li> <li>• PCR de una toma sobre lesión mucocutánea o en otra localización, SNC (LCR)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Demostrar el Ag de VVZ tarda entre 1 y 2 horas, su rendimiento aumenta con la calidad de la muestra</li> <li>• PCR, tiempo de respuesta es de 24 horas</li> <li>• En el caso de optar por PCR a tiempo real la demora es de 2 a 4 horas</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• PCR es más sensible que la detección de antígeno Es la prueba de referencia preferida</li> <li>• Serología (VVZ IgM) debe ser considerada como un método alternativo cuando las otras posibilidades no están disponibles para el clínico</li> </ul> |
| No hay lesiones para toma de muestras  | VVZ IgM e IgG  |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es necesario conocer la fecha de infección</li> </ul>   |
| Infección recurrente por VVZ, presentación clínica atípica, hay posibilidad de toma de muestra de las lesiones | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antígeno directo sobre raspado, lesiones o toma de las mismas, ó</li> <li>• PCR de una toma sobre lesión mucocutánea o en otra localización, SNC (LCR)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Demostrar el Ag de VVZ tarda entre 1 y 2 horas, su rendimiento aumenta con la calidad de la muestra</li> <li>• PCR, tiempo de respuesta es de 24 horas</li> <li>• En el caso de optar por PCR a tiempo real la demora es de 2 a 4 horas</li> </ul> |  |
| 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   |

# Situación Actual y Epidemiología del Virus Varicela-Zóster

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

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 (especialmente pacientes con insuficiencia renal susceptibles de trasplante, pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y pacientes con trasplante alogénico de médula ósea)

El herpes zóster (HZ) 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 <sup>(16)</sup>. Se producen complicaciones (fundamentalmente NPH) en el 50% de las personas mayores con HZ. <sup>(1,24)</sup>

Los escasos estudios epidemiológicos sobre la incidencia de herpes zóster en población adulta realizados en Europa y en los EEUU/Canadá, indican que existe una relación directa entre incidencia y edad. La incidencia en personas entre 65 y 75 años de edad estaría entre un 6,5 y un 9,9 por 1.000 personas-año de riesgo, respectivamente, dependiendo del país y del tipo de estudio. En personas con edad igual o superior a 75 años se incrementaría hasta un 12 por 1.000 personas-año de riesgo. <sup>(21, 25-32)</sup>

Los datos existentes en nuestro país sobre la inciden-

cia 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. <sup>(33)</sup>

Gil et al. <sup>(34)</sup> realizaron un estudio sobre hospitalizaciones por herpes zóster en España en el periodo 1999-2000. De un total de 6.324 casos hospitalizados, el 78% eran personas mayores de 50 años. La distribución por edad tuvo una media de 59,14 años en 1998 con una mediana de 66 y, en 2004, de 61,44 años, con mediana de 68. La mortalidad de estos casos fue de una media de 11 muertes al año en el grupo de 31 a 50 años y de 103 muertes al año en mayores de 50 años. <sup>(34)</sup>

Según los datos recogidos en el Boletín Epidemiológico de la Comunidad de Madrid, a través de la red de Médicos Centinelas de la CAM, el número de casos de



HZ aparecidos en 2004 fue de 237, en 2005 de 241 y hasta septiembre de 2006, 138 casos. 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. <sup>(35,36)</sup>

La mortalidad del herpes zóster se ha estimado entre 0,05 y 0,07/100.000 personas y año <sup>(32,37)</sup>. En los mayores de 65 años se incrementa a 0,6/100.000 personas-año <sup>(16)</sup>. 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 <sup>(38)</sup>. 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%.

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. <sup>(39)</sup>

# Clínica y Afectación de la Calidad de Vida en Herpes Zóster

Dr. Pedro Jaén Olasolo / Dr. Carlos Rodríguez Pascual

## CLÍNICA

En la reactivación de la infección por el virus de la varicela-zóster (VVZ) aparece la lesión cutánea característica local en forma de herpes zóster. <sup>(40)</sup>

Uno a siete días (uno a 3 en el 90% de los casos), antes de la aparición de las lesiones cutáneas existe un pródromos que varía 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. <sup>(41)</sup>

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. <sup>(42)</sup>

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). <sup>(41)</sup>



**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. <sup>(43)</sup>

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 más del 15% de casos. La sintomatología general con cefalea, fiebre y mialgias es frecuente en el adulto y escasa en el niño. <sup>(40, 44, 45)</sup>

Aunque puede afectar a cualquier raíz nerviosa, las localizaciones más prevalentes son: torácica (más del 50% de casos), cervical (10-20%), territorio del trigémino (15%, del 7-10% corresponden a la primera rama -oftálmica y lumbosacra (L1-L2). El rash suele situarse en la misma zona donde la afectación de la varicela previa fue más intensa. <sup>(42)</sup>

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. Debe hacerse exploración oftalmológica en todos los casos de herpes zóster de la 1ª rama del trigémino. En ocasiones el herpes zóster oftálmico se acompaña de vesículas en el ala y/o punta de la nasal (signo de Hutchinson) que indica afectación de la rama nasociliar del trigémino, existiendo afectación corneal en el 80% de los casos. Sin embargo hasta el 40% de los pacientes sin este signo tienen también afectación ocular.

La afectación de las ramas maxilar y mandibular del nervio trigémino puede provocar osteonecrosis del hueso maxilar y exfoliación espontánea de los dientes. <sup>(46)</sup>

La incidencia del herpes zóster del trigémino aumenta con la edad en relación a las otras localizacio-

nes de la enfermedad y constituye un problema relativamente común en los ancianos. <sup>(47)</sup>



**Figura 2. Herpes Zóster en 1ª rama del trigémino**

El herpes zóster se presenta con mayor frecuencia en pacientes inmunodeprimidos (en SIDA hasta el 10%), siendo en estos, más grave y con mayor tendencia a la diseminación hematológica 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. <sup>(48)</sup>

## CALIDAD DE VIDA, MEDIDAS Y RESULTADOS

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) <sup>(49,50,51)</sup> o utilizando los cuestionarios SF-36 y SF-12 <sup>(25, 52, 53)</sup>. 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). <sup>(54)</sup>

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 <sup>(15)</sup> 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 <sup>(25)</sup> 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 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 son variables a lo largo del tiempo, siendo más intensas en los primeros tres meses tras la aparición del exantema.

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 (relación entre la intensidad del dolor y otras molestias y el tiempo que permanecen). 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 <sup>(54)</sup> 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.

# 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<sup>(55,56)</sup>. 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 post-herpética, el impétigo es una de las complicaciones más frecuentes. Se produce por la sobreinfección cutánea con cocos grampositivos (*S. aureus* y *S. pyogenes*)<sup>(55,56,57)</sup>. 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<sup>(58)</sup>. La septicemia es una complicación originada en una sobreinfección de lesiones epiteliales por grampositivos (estafilococos) o por bacterias del género *Pasteurella*.<sup>(59,60)</sup>

## COMPLICACIONES OFTALMOLÓGICAS

Suelen aparecer como consecuencia de la diseminación por contigüidad desde las lesiones que afectan a la rama oftálmica del trigémino. Las más frecuentes son la queratitis e iridociclitis herpéticas<sup>(61-63)</sup> que en general se acompañan de dolor muy intenso en la zona. Otras complicaciones menos frecuentes son escleritis, coriorretinitis, necrosis retiniana y neuritis óptica.<sup>(64-66)</sup>

## COMPLICACIONES VISCERALES

Casi el 20% de los adultos afectados por herpes zóster presenta modificaciones en las radiografías torácicas. La neumonía aparece típicamente 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<sup>(55-57)</sup>. Las demás complicaciones viscerales (miocarditis<sup>(12,13)</sup>, glomerulonefritis<sup>(69)</sup>, necrosis hepática fulminante<sup>(70)</sup> y artritis<sup>(71)</sup> han sido descritas en contadas ocasiones.

## COMPLICACIONES EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS

En estos pacientes la posibilidad de complicaciones de tipo infeccioso se multiplica por 10 respecto de la población general. Son especialmente frecuentes en hemopatías malignas infantiles <sup>(55,56)</sup>, enfermedad de Hodgkin <sup>(55-57)</sup> y pacientes trasplantados. <sup>(56,57)</sup>

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. <sup>(72)</sup>

# 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 <sup>(73)</sup>. 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 <sup>(74)</sup>. 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 post-herpética (NPH), los trastornos que requieren mayor atención por el neurólogo.

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 pródromo en el dermatoma donde van a aparecer las lesiones <sup>(48)</sup>. La aparición de la lesión cutánea permite

llegar al diagnóstico y se produce pocos días después del pródromo. El eritema y las posteriores pápulas y vesículas se sitúan sobre el dermatoma 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 <sup>(75,76)</sup>. 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. <sup>(77)</sup>

La reactivación del virus herpes en el ganglio geniculado, puede causar parálisis facial grave, por daño axonal intenso (síndrome de Ramsay-Hunt). La aparición de lesiones dérmicas en el antitrago, (a veces en el paladar y la lengua), o los estudios de laboratorio <sup>(75)</sup>

permiten diferenciar este cuadro de la parálisis de Bell producida por el virus herpes simplex. No es rara la implicación simultánea de otros nervios craneales (hi-poacusia, 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 <sup>(76)</sup>. 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.

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 resonancia magnética nuclear (RMN) han demostrado cambios en el tronco cerebral en el 53% de pacientes con “herpes cefálico”<sup>(77)</sup>. 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. <sup>(78)</sup>

La existencia de lo que se ha llamado zóster “*sine herpette*”, es decir, síntomas de ganglioneuritis o de radiculitis sin lesión herpética cutánea, sigue siendo discutida. <sup>(79)</sup>

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 ganglioneuritis activa por el VVZ. La aparición del zóster *sine herpette* se confirma con la detección del ADN del VVZ en LCR, sangre o aumento del título de anticuerpos anti-VVZ en el LCR. <sup>(80)</sup>

## ENCEFALITIS

La encefalitis aguda por VVZ es rara. En realidad, se trata de una angeítis <sup>(81)</sup>. 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 <sup>(82)</sup>. Aparece de forma subaguda. 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). <sup>(83)</sup> En estos pacientes puede observarse unas semanas después del cuadro agudo de herpes zóster, un episodio de intensa cefalea y hemiplejía 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., 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. <sup>(84)</sup>

## MIELITIS

Está causada por la invasión medular del virus tras la infección ganglionar y nerviosa <sup>(85)</sup>. Puede producirse una o dos semanas después de la infección inicial. 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 co-

rresponden 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 afectada. 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. <sup>(80)</sup>

# Neuralgia Post - Herpética

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

La neuralgia post-herpética (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. <sup>(86,87)</sup>

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 prodromico y de la fase de lesión cutánea <sup>(88)</sup>. Otros factores que han sido invocados son la presencia de un déficit sensorial inicial en el dermatoma <sup>(89)</sup>, la presencia de alodinia <sup>(90)</sup> y factores psicosociales. En este sentido, algunos opinan que los factores de alteración afectiva o emocional en la fase de dolor prodromico 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 <sup>(80)</sup>. 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 post-herpética, así como la aparición de neuralgia es más probable cuanto mayor es la extensión de la lesión herpética <sup>(91)</sup>. 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 post-herpética se da en pa-



cientes inmunodeprimidos, diabéticos, neoplásicos, VIH positivos o pacientes que han sido sometidos a tratamientos con radioterapia.

## 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.<sup>(92)</sup>

## ETIOPATOGENIA

La etiopatogenia<sup>(93)</sup> del dolor de la neuralgia post-herpética 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. Aún así, se requieren mayores estudios que ayuden a aclarar el papel del VVZ en la etiopatogenia de la NPH.<sup>(94)</sup>

## CLÍNICA, EVOLUCIÓN Y DIAGNÓSTICO

La clínica se caracteriza por dolor continuo de tipo quemante, urente. Alguna vez 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.

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 pacientes y con importantes repercusiones a nivel personal, familiar y social.

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 post-herpética 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 post-herpética. 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 <sup>(95)</sup>. Sin embargo, el efecto de los antivirales en la prevención de la NPH es limitado. 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 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. <sup>(1,96)</sup>

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.

No disponemos de un tratamiento definitivo para la NPH, y son 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 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 (amitriptilina, nortriptilina, clorimipramina etc) (ADT), anticonvulsivantes (FAEs) <sup>(96-98)</sup>, analgésicos opioides (tramadol y otros) <sup>(98-100)</sup> y agentes tópicos <sup>(101-103)</sup>. Aunque se han preferido tradicionalmente los ADT frente a los FAEs de primera generación, recientemente los FAEs de segunda generación (gabapentina, pregabalina) muestran efectos similares e incluso mejores del dolor neuropático, con mejor tolerancia farmacológica.

En revisiones de metaanálisis, la evidencia apoya el tratamiento con antidepresivos tricíclicos, gabapentina, pregabalina, tramadol, opioides “mayores”, parches de lidocaína al 5% y capsaicina tópica al 0,075%. <sup>(104,105)</sup>

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. <sup>(106)</sup>

# Tratamiento del Herpes Zóster

Dr. José Luís Cañada Merino

## TRATAMIENTO ANTIVÍRICO

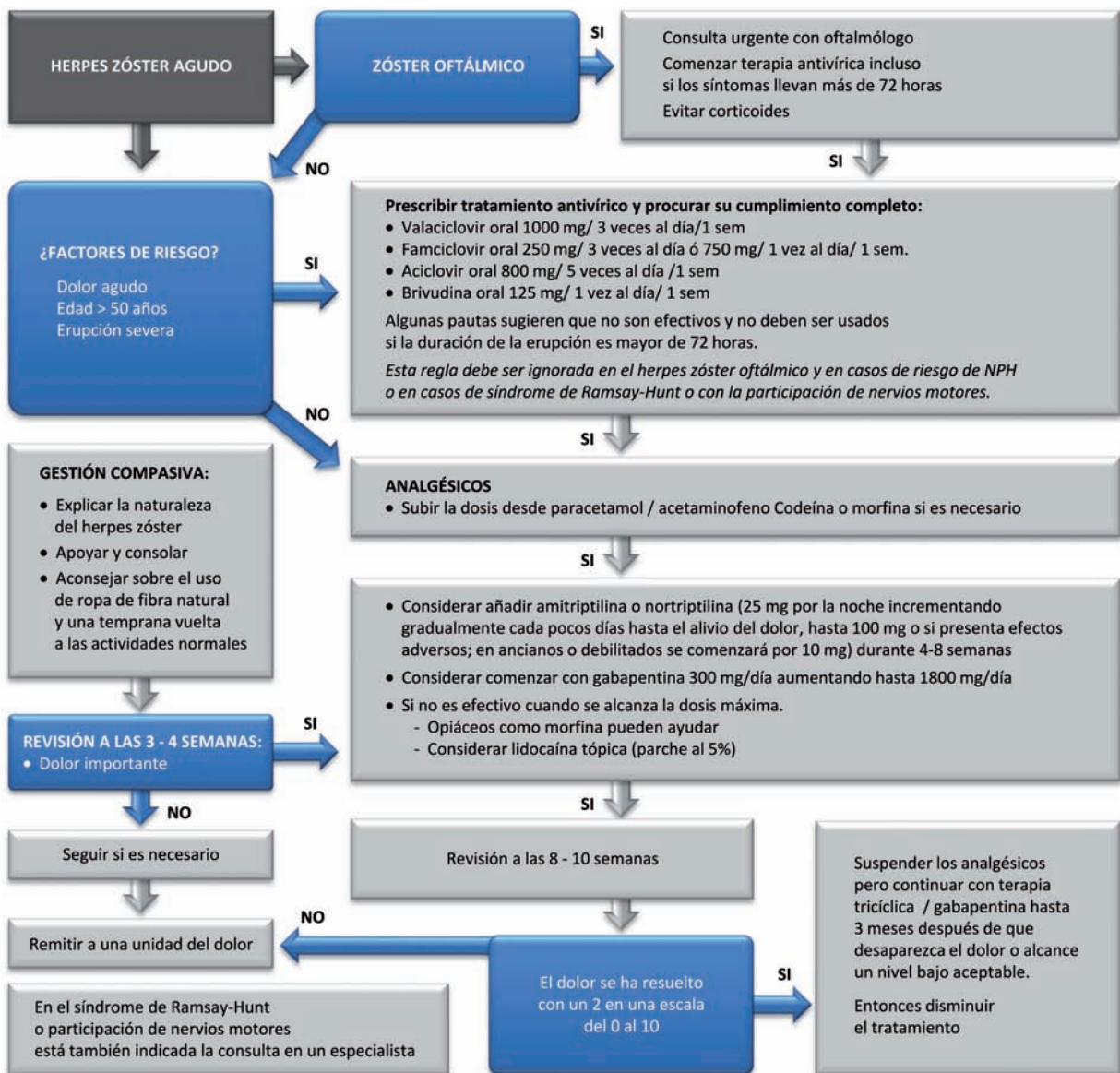
Un metaanálisis de Jackson et al <sup>(107)</sup>, demuestra que la administración de fármacos antivirales por vía sistémica reduce la inflamación, mejora el proceso de cicatrización, y reduce las posibles complicaciones, tanto agudas como crónicas, y fundamentalmente la aparición de neuralgia post-herpética, para la que existe un mayor riesgo en personas mayores. <sup>(107-109)</sup>

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. <sup>(110)</sup>

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 <sup>(111-114)</sup>. Tan sólo señalar que, en los pacientes renales, es necesario modificar la dosis según la función renal, de acuerdo con el aclaramiento de creatinina. <sup>(48)</sup>

La brivudina administrada 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 <sup>(115,116)</sup>. Este tratamiento 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. <sup>(117)</sup>

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



# Vacuna frente a Herpes Zóster

## Análisis de la Eficacia

Dra. Carme Batalla Martínez / Dr. Carlos Rodríguez Pascual

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.<sup>(119)</sup>

### ESTUDIOS DISPONIBLES

#### Ensayos clínicos y estudios de respuesta inmunológica.

Previamente al ensayo clínico de Oxman y cols en 2005<sup>(1)</sup>, se habían publicado algunos estudios de respuesta inmunológica a la administración de vacuna frente a varicela y herpes zóster en personas de edad avanzada.<sup>(120-122)</sup>

### DISEÑO DE LOS ESTUDIOS Y POBLACIÓN ESTUDIADA

#### Ensayo para la prevención del herpes zóster (Shingles Prevention Study)<sup>(1)</sup>

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

Los objetivos primarios del estudio eran la disminución de la carga de enfermedad por herpes zóster y la

disminución de la neuralgia post-herpética. 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.

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) <sup>(54)</sup>. Además, se analizaron otros aspectos como la repercusión en actividades de la vida diaria y calidad de vida <sup>(49,123)</sup>. 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. <sup>(54,124)</sup>

Se estableció un sistema especial para la vigilancia de efectos secundarios y análisis de seguridad. Se recogieron todo tipo de efectos adversos durante 42 días tras la administración y posteriormente sólo las hospitalizaciones.

Se definió neuralgia post-herpética 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-zoster (cepa Oka) atenuados.** <sup>(120-122)</sup>

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. La revacunación al menos 5 años después, de personas sanas de 60-89 años, desencadena una respuesta inmunológica a las 6 semanas cuya intensidad era inversamente proporcional al estado previo a la vacunación.

### **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" (1) 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 post-herpética 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 cuanto a seguridad**, 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 adver-

Los casos locales fueron más frecuentes en el grupo que recibió la vacuna: eritema, tumefacción, calor local, dolor, prurito. Fueron descritos también en algunos casos, cefalea, fiebre, infección respiratoria, diarrea, astenia y rinitis. Asimismo se refirieron 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* <sup>(125)</sup>.

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

## POBLACIÓN DIANA Y GRUPOS ESPECIALES

La indicación de la vacuna Zostavax® es la prevención del herpes zóster y la neuralgiapost-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 en-*

*fermedad pulmonar crónica) pueden ser vacunadas a menos que se establezcan como contraindicaciones o precauciones.* Los resultados preliminares indican que la administración de dos dosis de vacuna Zostavax en pacientes VIH positivos con un recuento de células T CD4 mayor de 200 cél/ml es lo suficientemente segura e inmunógena para la prevención del HZ. <sup>(126)</sup>

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. <sup>(127)</sup>

**Las contraindicaciones, advertencias y precauciones especiales de uso que figuran en la ficha técnica.** <sup>(128)</sup>

## SITUACIÓN ACTUAL DE LA VACUNA

La vacuna fue aprobada en Estados Unidos por la FDA en el año 2006 <sup>(129)</sup>. El “Advisory Committee on Immunization Practices” (ACIP), en octubre de 2006, recomendó, siguiendo las indicaciones del estudio de Oxman <sup>(1)</sup>, la administración de la vacuna a los mayores de 60 años, habiéndose ya publicado por el CDC en el MMWR <sup>(130)</sup>. 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. <sup>(128, 131)</sup>

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. <sup>(132-134)</sup>

Existen publicaciones recientes que avalan la eficacia y seguridad de esta vacuna frente al herpes zóster, 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. <sup>(127, 135-141)</sup>

### ASPECTOS A CONSIDERAR PARA EL FUTURO

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 <sup>(33)</sup>, pacientes con déficits en la inmunidad celular <sup>(31)</sup>, en diabéticos <sup>(29)</sup>, en pacientes de ser trasplantados <sup>(32)</sup>, o en sujetos de más de 70 años. <sup>(27)</sup>

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.

# Recomendaciones de vacunación frente a Herpes Zóster

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

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 perso-

nas 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). Por tanto y de acuerdo con los datos disponibles procedentes de distintos estudios <sup>(48,142-147)</sup>, podemos concluir que

***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) <sup>(130)</sup>, 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)

Se ha descrito que como consecuencia de la diabetes, se produciría una alteración de la inmunidad celular específica frente a zóster y varios estudios que indican que las personas con diabetes presentan una mayor frecuencia y/o gravedad de herpes zóster y neuralgia post-herpética. <sup>(145, 148, 149)</sup>

Recientemente, Heyman et al. <sup>(150)</sup> 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).

Es importante considerar también 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



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 los que se encuentran las infecciones. <sup>(151)</sup>

Además, el tratamiento farmacológico crónico de las formas graves suele incluir varios fármacos, entre los que se incluirían los corticoides inhalados <sup>(150)</sup>, 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. <sup>(150, 152-154)</sup>

***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.***

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 Cardíaca Crónica clases funcionales II, III y IV de la NYHA**

Uno de los objetivos principales de salud en estos pacientes es evitar las descompensaciones, que pueden ser ocasionadas por múltiples factores como las infecciones y fármacos como corticoides y antiinflamatorios no esteroideos <sup>(155)</sup>. El zóster, la neuralgia post-herpética y/o su tratamiento serían potenciales causas de descompensación. Por otro lado, en el estudio de Kang et al. <sup>(84)</sup> se ha descrito la insuficiencia cardíaca como uno de los factores asociados a herpes zóster.

***De acuerdo con un criterio clínico, se debería prio-***

***rizar la vacunación frente a herpes zóster en aquellos pacientes con Insuficiencia Cardíaca 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, incluyendo 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). Por otro lado las complicaciones neurológicas más graves del zóster (meningoencefalitis o mielitis) suelen desarrollarse en enfermos con trastornos de la inmunidad celular. Además, 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. También se ha demostrado una mayor incidencia y gravedad de zóster y neuralgia post-herpética en pacientes trasplantados de hígado o riñón. <sup>(48,143, 148, 156-164)</sup>

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 antirreumáticos biológicos, inhibidores del TNF-alpha (riesgo 1.4 a 1.8 veces superior). <sup>(152-154, 165-167)</sup>

***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 corticosteroides 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. <sup>(130)</sup>

**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**

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)**

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 <sup>(168-171)</sup>. Sin embargo, 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.

**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 <sup>(161-162)</sup>. 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 <sup>(157, 158, 164)</sup>. 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.

Hay datos que 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.

Por último, 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 correla-

ción 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.<sup>(172)</sup>

## BIBLIOGRAFIA

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.- 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.

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

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

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

6.- Cohrs RJ, Randall J, Smith J. Analysis of individual human trigeminal ganglion for latent herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus nucleic acids using real-time PCR *J Virol* 2000; 74: 11464-71.

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

8.- Burke BL, Steel RW, Beard OW, et al. Immune responses to varicella zoster in the aged. *Arch Intern Med*. 1982;142:291-293.

9.-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.

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

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

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

- 13.- 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.
- 14.- 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.
- 15.- Schmader K. Herpes zoster in older adults. *Clin Infect Dis*. 2001; 32:1481-1486.
- 16.- Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R. The incidence of herpes zoster. *Arch Intern Med* 1995;155:1605-1609.
- 17.- Schmader K. Herpes zoster in older adults. *Clin Infect Dis*. 2001;32:1481-1486.
- 18.- 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.
- 19.- 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.
- 20.- Bansal R, Tutrone WD, Weinberg JM. Viral skin infections in the elderly: diagnosis and management. *Drugs Aging*. 2002;19:503-514.
- 21.- 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.
- 22.- Burke BL, Steel RW, Beard OW, et al. Immune responses to varicella zoster in the aged. *Arch Intern Med*. 1982;142:291-293.
- 23.- Gilden DH, Kleinschmidt-DeMaster BK, Ghost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia -- pathogenesis, treatment, and prevention. *Engl J Med* 1996;335:32-42. [Full Text]
- 24.- Kost RK, Straus SE. Postherpetic neuralgia-pathogenesis, treatment and prevention. *New England Journal of Medicine* 1996;335[1],32-42.
- 25.- Chidiac C, Bruxelles 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.
- 26.- 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.
- 27.- 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.
- 28.- Di Luzio Papparatti U, Arpinelli F, Visona G. Herpes Zoster and its Complications in Italy: An Observational Survey. *Journal of Infection* 1999, 38:116-120.
- 29.- Hope-Simpson R. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med* 1965; 58:9-20.
- 30.- Brisson M, Edmunds WJ. Epidemiology of Varicella-Zoster Virus in England and Wales. *Journal of Medical Virology* 2003, 70:S9-S14.
- 31.- 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.
- 32.- 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.
- 33.- Moya MS, Mascias C. Herpes zóster en urgencias. *Emergencias* 2005; 17:75-84.
- 34.- 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.
- 35.- 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>
- 36.- Pérez-Farinós N, Cantero JL, Labaca G, Ordobás M, Zorrilla B. Informe: Red de médicos centinela de la Comuni-

dad de Madrid. Bol Epidemiol Comunidad Madrid 2004 Dec; 10 (12): 47-48. Disponible en: <http://www.madrid.org/sanidad/salud/vigilancia/boletin/numred.htm>

37.- 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.

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

39.- 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.

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

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

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

43.- Nagasaki 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.

44.- 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.

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

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

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

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

49.- Brazier J, Jones N, Kind P. Testing the validity of the Euroqol and comparing it with the SF-36 health survey ques-

tionnaire. Qual Life Res 1993; 2:169-180.

50.- <http://www.euroqol.org/>. Última consulta 27-11-2006.

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

52.- Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, Bullinger M, Kaasa S, Lepage 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

53.- 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.

54.- 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.

55.- 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.

56.- 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.

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

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

59.- 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.

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

61.- Al-Muammar A, Jackson WB. Management of ophthalmic zoster mucous plaque keratopathy: report of

three cases. *Can J Ophthalmol* 2004; 39(1):74-6.

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

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

64.- 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.

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

66.- 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.

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

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

69.- 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.

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

71.- 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.

72.- 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.

73.- Montero Homs J, Gutierrez-Rivas E, Pardo Fernández J, Navarro Darder C. PREVADOL. Epidemiological study of prevalence, incidence and neuropathic pains characteriza-

tion in neurology units. *PREVADOL study. Neurología* 2005; 20(8): 385-9.

74.- 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): 1106-100.

75.- 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.

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

77.- 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.

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

79.- 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.

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

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

82.- 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 immunodeficiency virus infection. *Scand J Infect Dis* 2000; 32:263-9.

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

84.- 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.

85.- 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.
- 86.- Burgoon CF, Burgoon JS, Baldrige GD. The natural history of herpes zoster. *JAMA*. 1975;164:265-269.
- 87.- Niv D, Maltzman\_Tseikhin A. Postherpetic Neuralgia: The Never-Ending Challenge. *Pain Practice* 2005; 5. Issue 4: 327-340.
- 88.- Thyregod HG, Rowbotham MC, Peters M, Possehn J, Berro M, Petersen KL. Natural history of pain following herpes zoster. *Pain* 2007; 128:148-156.
- 89.- Nurmikko T, Bowshwer D. Somatosensory findings in postherpetic neuralgia. *J Neurol Neuros and Psychiatry* 1990;53:135-41.
- 90.- Jung BF, Johnson RW, Griffin DR, Dworkin RH, I. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2004; 62:1545-51.
- 91.- 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.
- 92.- Watson CP, Evans RJH, Watt VR, et al. Post-herpetic neuralgia: 208 cases. *Pain*. 1988; 35:289-297.
- 93.- Wolf CJ, Mannion RJ. Neurophatic pain: etiology, symptoms, mechanisms and management. *Lancet*. 1999; 353:1959-1964.
- 94.- Peter G. E. Kennedy, Paul Montague<sup>1</sup>, 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
- 95.- 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.
- 96.- 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.
- 97.- 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.
- 98.- Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neurophatic pain. *N. Eng J Med*. 2005; 352: 1324-1334.
- 99.- Portenoy RK. Chronic opioid therapy in non-malignant pain. *J Pain Symptom Manage*. 1990; 5:46-62.
- 100.- Duhmke R, Cornblath D, Hollingshead J Cochrane. Tramadol for neurophatic pain. *Database Syst Rev*. 2004; 2:CD003726.
- 101.- Katz NP, Gammaitoni AR, Davis MW, et al. Lidoderm Match Study Group. Lidocaine match 5 % reduces pain intensity and interferente with quality of life in patients with postherpetic neuralgia: an effectiveness trial. *Pain Med*. 2002; 3:324-332.
- 102.- Watson N, Evans RJ, Watt VR, et al. Post herpetic neuralgia and topical capsaicin. *Pain*. 1988; 33:333-340.
- 103.- 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.
- 104.- 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
- 105.- McQuay HJ, Carroll D, Jadad AR, et al. Anticonvulsant drugs for management pf pain: a systematic review. *BMJ*. 1995; 311:1047-1052.
- 106.- 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.
- 107.- Jackson JL, Gibbons R, Meyer G, Intuye L. The effect of treating herpes zoster with oral aciclovir in preventing post-herpetic neuralgia: a metaanalysis. *Arch Intern Med*. 1997; 157: 909-12.
- 108.- Choo PW, Galil K, Donahue JG, Walker AM et al. Risk factors for postherpetic neuralgia. *Arch Intern Med*. 1997; 157: 1217-24.



- 109.- Whitley RJ, Weiss HL, Soong S, Gnann JW. Herpes zoster: risk categories for persistent pain. *J Infect Dis.* 1999; 179: 9-15.
- 110.- 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](http://www.ihmf.org/Library/monograph/m_11.pdf)
- 111.- 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.
- 112.- Morton P, Thomson AN. Oral acyclovir in treatment of herpes zoster in general practice. *N Z Med J* 1989; 102: 93-5.
- 113.- Lin P, Torres G, Tyring SK. Changing paradigms in dermatology: antivirals in dermatology. *Clin Dermatol.* 2003; 21: 426-46.
- 114.- Kost RG, Strauss SE. Postherpetic neuralgia-pathogenesis, treatment and prevention. *N Engl J Med.* 1996; 335:1529-32.
- 115.- 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.
- 116.- Rabasseda X. Brivudine: a herpes virostatic with rapid antiviral activity and once-daily dosing. *Drugs of Today (Barc)* 2003; 39 (5):359-71.
- 117.- AEMPS. Nota informativa. Referencia: MUH (FV), 07/2012
- 118.- Gross G, Schöfer H, Wassilew S, et al. Herpes zoster guideline of the German Dermatology Society (DDG). *J Clin Virol.* 2003; 26: 277-89.
- 119.- Michael N. Oxman. Zoster Vaccine: Current Status and Future Prospects. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 51(2):197-213.
- 120.- 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. Inf. Dis.* 1998;178 (Suppl 1): S99-103.
- 121.- 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.
- 122.- 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.
- 123.- 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.
- 124.- 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.
- 125.- 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.
- 126.- 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). *Int J STD AIDS.* 2013 Jun;24(6):433-9. doi: 10.1177/0956462412472461. Epub 2013 Jul 19
- 127.- 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.
- 128.- 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](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000674/WC500053462.pdf).
- 129.- 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>
- 130.- 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.



- 131.- Kerzner B. et al. Safety and Immunogenicity Profile of the Concomitant Administration of Zostavax and Inactivated Influenza vaccine in adults aged 50 and older. *J Am Geriatr Soc* 55:1499-1507- 2007.
- 132.- Ministerio de Sanidad y Consumo. Secretaría General de Sanidad. Dirección General de Salud Pública. Subdirección General de Promoción de la Salud y Epidemiología. 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).
- 133.- 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.
- 134.- Koplan JP, Harpaz R. Shingles Vaccine: Effective and Costly or Cost-Effective?. *Ann Intern Med* 2006;145:386-387.
- 135.- Schmader K, Levin M, Gnan J Jr. Efficacy, safety and tolerability of Herpes Zoster Vaccine in persons aged 50-59 years.- *Clin Infect Diseases* Jan 30, 2012.
- 136.- H.F Tseng, A. Liu, L. Sy. Safety of Zoster vaccine in adults from a large managed-care cohort: a Vaccine Safety Data link study. *J Internal Medicine* 2012 271:510-520
- 137.- 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.
- 138.- Vesikari Timo, Hardt Roland, Rumke Hans C. Immunogenicity and safety of a live attenuated shingles (herpes zoster) vaccine (Zostavax®) in individuals aged ≥ 70 years.
- 139.- Sine'ad M. Langan<sup>1</sup>, 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.
- 140.- 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).
- 141.- 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.
- 142.- Hope-Simpson RE. Postherpetic neuralgia. *Journal of the Royal College of General Practitioners* 1975;25:571-5.
- 143.- Gnann JW. Varicella-zoster virus: atypical presentations and unusual complications. *J Infect Dis* 2002; 186 Suppl 1: S91-8.
- 144.- Zostavax European Public Assessment Report (EPAR). Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/zostavax/zostavax.htm>.
- 145.- 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/>.
- 146.- Ficha técnica de Zostavax® [Vacuna frente a Zoster (virus vivos)] Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/zostavax/zostavax.htm>.
- 147.- 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.
- 148.- Graue, Grabbe, Dissemond J. Disseminated herpes zoster in diabetes mellitus. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131 (8): 384-6.
- 149.- Nue I, Rodiek S. Significance of diabetes mellitus in the activation of the varicella zoster virus. *Munch Med Wochenschr* 1977; 119 (16): 543-6.
- 150.- Heymann AD, Chodick G, Karpati T et al Diabetes 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.
- 151.- 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.
- 152.- 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.

153.- 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.

154.- 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.

155.- 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.

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

157.- 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 autopercebido. *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](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112006000600008&lng=es&nrm=iso).

158.- 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.

159.- 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.

160.- 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.

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

162.- 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.

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

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

165.- 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.

166.- Kahl LE. Herpes zoster infections in systemic lupus erythematosus: risk factors and outcome. *J Rheumatol.* 1994;21(1):84-6.

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

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

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

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

171.- 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.

172.- Irwin MR, Levin MJ, Laudenslager ML et al. Varicella zoster virus-specific immune 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).



# RESUMEN

Documento de Consenso sobre  
**Prevención de Herpes Zóster  
y Neuralgia Post-Herpética**