

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



Patrocinio Científico



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 Luis 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: 978-84-942393-2-8

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.

INTRODUCCIÓN.

El 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 ⁽¹⁾. La relación entre varicela y herpes zóster fue establecida por Von Bokay en 1892, observando casos de varicela tras el contacto con un caso de herpes zóster. Una característica fundamental de esta enfermedad 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 postherpética, debido a la actividad del virus sobre las terminaciones nerviosas. El dolor es muy intenso, puede persistir meses tras resolverse el zóster y que no se soluciona fácilmente con los tratamientos antivirales. ⁽²⁾

EL VIRUS. TRANSMISIÓN, CONTAGIOSIDAD. INMUNIDAD.

El virus varicela-zóster (VVZ), pertenece a la familia Herpesviridae que incluye entre más de 100 virus a los 8 tipos diferentes de virus Herpes que afectan al ser humano. Están clasificados en torno a 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 VVZ es uno de los virus más frecuentes en la especie humana. Antes de los 18 años el 95% de la población ya ha sido infectada por él. Es altamente contagioso, la transmisión se establece **habitualmente por el tracto respiratorio** y antes de la edad adulta; también por **contacto**, siendo un paciente

contagioso desde 2 días antes de las primeras manifestaciones de la enfermedad hasta prácticamente la desaparición de las lesiones. La tasa de infectividad media es del 75%, siendo máxima a las 24-48 horas antes del inicio del exantema y continuando los siguientes 3-4 días ^(3,4). 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 ^(3,4). 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. ^(5,6)

La inmunidad celular ⁽⁷⁻⁹⁾ es quien va a jugar un papel esencial en la contención del virus durante las fases de latencia, impidiendo su reactivación. Los fenómenos de latencia y reactivación pueden sucederse en distintos sujetos, especialmente en aquellos en los que existe cierto tipo de deterioro funcional del sistema inmunológico relacionado con la senescencia inmune o con alguna alteración patológica de la inmunidad celular (infección por VIH, diabetes, tumores o medicación inmunosupresora). ^(10,11)

EPIDEMIOLOGÍA.

El herpes zóster es la enfermedad neurológica con mayor incidencia, informándose anualmente unos 500.000 casos en los EEUU y padeciéndola aproximadamente un 20% de la población a lo largo de la vida ⁽¹²⁾. Se producen complicaciones (fundamentalmente NPH) en el 50% de las personas mayores con HZ. ^(10, 13)

Gil et al. ⁽¹⁴⁾ 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.

En otros estudios, la mortalidad del herpes zóster se ha estimado entre 0,05 y 0,07/100.000 personas y año ^(15,16). En los mayores de 65 años se incrementa a 0,6/100.000 personas-año ⁽¹⁶⁾. 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 ⁽¹⁷⁾. 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%.

CLINICA. COMPLICACIONES.

Desde el punto de vista clínico, el **dolor**, a veces lancinante, y otros **síntomas prodrómicos** (como prurito leve, hormigueo o ardor en la metámera afectada) preceden a las lesiones cutáneas en 1-7 días (1-3 días en el 90% de casos). 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. ⁽¹⁸⁾

El periodo eruptivo se inicia con la aparición de un **exantema** maculo-papuloso, 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 ^(19, 20). 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.

El herpes zóster puede complicarse con **sobreinfecciones bacterianas** de las lesiones, **complicaciones oftalmológicas**, **neumonía** ^(21,22,23,24,25) y **complicaciones neurológicas** diferentes como encefalitis ^(26,27), mielitis ⁽²⁸⁾, parálisis facial grave ^(29,30) (Ramsay-Hunt), herpes oftálmico con hemiparesia contralateral tardía ^(31,32), meningitis aséptica ⁽³³⁾, invasión subclínica del SNC ⁽³⁴⁾, el llamado “zóster sine herpete” ^(35,36) y por último la **neuralgia postherpética (NPH)** ⁽³⁷⁾, que es la más frecuente e importante de todas ellas.

NPH.

La neuralgia postherpética (NPH) es la **persistencia de dolor en el área afectada** por el herpes zóster. 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. ^(38,39)

Se ha relacionado la aparición de NPH con una serie de factores entre los que se han destacado: **la edad avanzada** ^(38, 39) y una **alta intensidad inicial del dolor prodrómico y de la fase de lesión cutánea** ⁽⁴⁰⁾. Existe correlación entre el dolor intenso durante la infección aguda de herpes zóster y la posterior aparición de neuralgia postherpética, así como la aparición de neuralgia es más probable cuanto mayor es la extensión de la lesión herpética ⁽⁴¹⁾. Otros factores que han sido invocados son la presencia de un déficit sensorial inicial en el dermatoma ⁽⁴²⁾, la presencia de alodinia ⁽⁴³⁾ y factores psicosociales.

En este sentido, algunos opinan que los factores de alteración afectiva o emocional en la fase de dolor prodrómico inicial, son los más predictivos en la generación de NPH.

La incidencia parece ser mayor en mujeres ⁽⁴⁴⁾. Se invoca también 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. Un factor de riesgo importante en la aparición y gravedad de la neuralgia postherpética es la inmunodepresión, en pacientes diabéticos, con neoplasias, VIH positivos o pacientes que han sido sometidos a tratamientos con radioterapia.

La etiopatogenia del dolor de la neuralgia postherpética es desconocida ⁽⁴⁵⁾. 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. ⁽⁴⁶⁾

CALIDAD DE VIDA.

En diferentes estudios sobre herpes zóster se ha medido la repercusión de esta enfermedad en la calidad de vida utilizando la herramienta EuroQol (EQ-5D) ^(47, 48, 49) o utilizando los cuestionarios SF-36 y SF-12 ^(50, 51, 52). 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). ⁽⁵³⁾

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 ^(49,50). 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). ⁽⁵³⁾

TRATAMIENTO.

La instauración del **tratamiento antivírico** con aciclovir, valaciclovir, famciclovir ⁽⁵⁴⁾ o brivudina ⁽⁵⁵⁾ puede resultar beneficiosa en muchos 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 ⁽⁵⁶⁾. Ha de tenerse en cuenta que dicho tratamiento resulta más eficaz si se inicia precozmente (máximo 72 horas), tras el comienzo de la erupción cutánea ⁽⁵⁷⁾, y que, en los pacientes renales, es necesario modificar la dosis según la función renal, de acuerdo con el aclaramiento de creatinina. ⁽⁵⁸⁾

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.

No existe un tratamiento único que mejore el dolor completamente en estos pacientes. Existen una 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. Actualmente, la evidencia apoya el tratamiento con antidepresivos tricíclicos, gabapentina, pregabalina, tramadol, opioides “mayores”, parches de lidocaína al 5% y capsaicina tópica al 0,075%.^(59,60)

La vacuna frente al Herpes Zóster es una nueva posibilidad de reducir la carga de HZ y NPH en los adultos.^(10,61)

VACUNA.

La vacuna contra herpes zóster fue aprobada en Estados Unidos por la FDA en el año 2006⁽⁶²⁾, y en 2007 por la EMEA en Europa⁽⁶³⁾, en base al estudio de Oxman y cols. y estudios previos de respuesta inmunológica^(10, 65-67). Dicha vacuna contiene virus vivos atenuados de la misma cepa (Oka) que las vacunas frente a la varicela, pero en cantidad muy superior (al menos 19.400 UFP, que equivale a unas 14 veces la dosis de la vacuna de la varicela). La administración de esta vacuna (0,65 ml) por

vía subcutánea, a personas mayores de 60 años, con antecedentes de varicela, actuaría como un “booster” para reactivar la inmunidad frente al virus.⁽⁶⁷⁻⁷⁰⁾

Los resultados del ensayo clínico⁽¹⁰⁾ indican que se trata de una vacuna moderadamente eficaz para disminuir la incidencia tanto de herpes zóster como de neuralgia post-herpética (en aquellos pacientes que, a pesar de recibir la vacuna, sufrieron un episodio de herpes zóster), durante el tiempo de seguimiento del estudio, que fue de unos 3 años de media. En general, la vacuna es bien tolerada y los eventos sistémicos y graves tras su administración fueron muy poco frecuentes, y similares tanto en el grupo que recibió la vacuna como en el que recibió el placebo. **Las contraindicaciones, advertencias y precauciones especiales de uso figuran en la ficha técnica.**⁽⁶⁸⁾

En cuanto a las indicaciones y recomendaciones para el uso de la vacuna, en la actualidad habría de hacerse en función de: 1) la edad^(58,68, 71-75) y 2) la patología de base^(32,76-96) estableciéndose en este último caso, algunos grupos prioritarios y otros grupos en un 2º nivel de recomendación.

Quedan para el futuro determinados aspectos que aclarar, como 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).

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

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Liesegang T.; Varicella zoster viral disease Mayo Clin Proc 1999; 74: 983-999.
- 2.- Schmader K. Herpes zoster in older adults. Clin Infect Dis. 2001;32:1481-1486.
- 3.- Hureau 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.- Cohrs RJ, Randall J, Smith J. Análisis of individual human trigeminal ganglio for latent herpes simplex virus type 1 and varicella-zoster virus nucleic acids using real-time PCR J Virol 2000; 74: 11464-71.
- 6.- Chen JJ, Gershon AA, Li ZS, Lungu O, Gershon MD. Latent and lytic infection of isolated guinea pig enteric ganglio by VVZ. J Med Virol 2003; 70 Suppl 1):S71-78.
- 7.- Ku CC, Padilla JA, Growe C, Butcher BC, Harbin AM: Tropismo f VVZ in human tonsillar CD4 T lymphocytes that Express memory and skin homing markers, J Virol 2002; 76:11425-33.
- 8.- Ku CC, Besser J, Abendroth A, Grose C, Harbin AM. VVZ pathogenesis and immunobiology: new concepts emerging from investigations with the SCIDhu mouse model. J Virol 2005; 79 : 2631-8.
- 9.- 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.
- 10.- 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
- 11.- LaGuardia JJ, Mahalingam R, Cohrs RJ. Neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. N Engl J Med 2000;342:635-645. [Full Text]
- 12.- Donahue J, Choo P, Manson J, Platt R. The Incidence of Herpes Zoster. Arch Intern Med 1995; 155:1605-1609.
- 13.- Kost RK, Straus SE. Posherpetic neuralgia-pathogenesis, treatment and prevention. New England Journal of Medicine 1996;335[1],32-42.
- 14.- Gil A, San-Martín M, Carrasco P, Gonzalez A. Epidemiology of severe varicella-zoster virus infection in Spain. Vaccine 2004 Sep 28;22(29-30):3947-51.
- 15.- Brisson M, Edmunds WJ. Epidemiology of Varicella-Zoster Virus in England and Wales. Journal of Medical Virology 2003, 70:S9-S14.
- 16.- 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.
- 17.- Miller E, Marshall R, Vurdien J. Epidemiology, outcome and control of varicella-zoster infection. Rev Med Microbiol 1993; 4:30-222.
- 18.- Rockley PF, Tyring SK. Pathophysiology and clinical manifestations of varicella zoster virus infections. Int J Dermatol, 1994; 33 (4): 227-32.
- 19.- Arvin Am. Varicella zoster virus: overview and clinical manifestations. Semin Dermatol, 1996; 15 (2 Suppl 1): 4-7.
- 20.- 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.
- 21.- 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.
- 22.- Whitley RJ. Infecciones por virus de la varicela-zóster. En: Harrison Principios de Medicina Interna. 14ª Edición, pag 1243-1247. McGraw-Hill. Madrid, 1998.
- 23.- Al-Muammar A, Jackson WB. Management of ophthalmic zoster mucous plaque keratopathy: report of three cases. Can J Ophthalmol 2004;39(1):74-6.
- 24.- Nakashizuka H, Yamazaki Y, Tokumaru M, Kimura T. Varicella-zoster viral antigen identified in iridocyclitis patient. Jpn J Ophthalmol 2002;46(1):70-3.
- 25.- Pavan-Langston D, McCulley JP. Herpes zoster dendritic keratitis. Arch Ophthalmol 1973;89(1):25-9.
- 26.- Amlie-Lefond C, Kleinschmidt-DeMasters BK, Mahalingam R, Davis LE. The vasculopathy of varicella-zoster virus encephalitis.. Ann Neurol 1995; 37:784-90.
- 27.- 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.
- 28.- 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.
- 29.- 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.
- 30.- Sweeney CJ, Gilden Dh. Ramsay Hunt syndrome. J Neurol Neuros and Psychiatry 2001; 71:149-54.
- 31.- Verghese A, Sugar AM. Herpes zoster opthalmicus and granulomatous angiitis. An ill-appreciated cause of stroke. J Am Geriatr Soc 1986; 34:309-12
- 32.- 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.
- 33.- Echevarria JM, Casas I, Martínez-Martín P. Infections of the nervous system caused by varicella-zoster virus: a review. Intervirology 1997; 40:72-84.
- 34.- 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.

- 35.- 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.
- 36.- Maria A. Nagel, Don Gilden. Complications of Varicella Zoster Virus Reactivation Current Treatment Options in Neurology (2013) 15:439–453
- 37.- Sanchez Guerra M, Infante J, Pascual J, Berciano J, Polo J. Neurologic complications of herpes zoster. A retrospective study in 100 patients *Neurologia* 2001; 16:112-7
- 38.- Burgoon CF, Burgoon JS, Baldrige GD. The natural history of herpes zoster. *JAMA*. 1975;164:265-269.
- 39.- Niv D, Maltzman T, Seikhin A. Postherpetic Neuralgia: The Never-Ending Challenge. *Pain Practice* 2005; 5. Issue 4: 327-340.
- 40.- Thyregod HG, Rowbotham MC, Peters M, Possehn J, Berro M, Petersen KL. Natural history of pain following herpes zoster. *Pain* 2007; 128:148-156.
- 41.- 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.
- 42.- Nurmikko T, Bowshver D. Somatosensory findings in postherpetic neuralgia. *J Neurol Neuros and Psychiatry* 1990;53:135-41.
- 43.- Jung BF, Johnson RW, Griffin DR, Dworkin RH, I. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2004; 62:1545-51.
- 44.- Maria A. Nagel, Don Gilden. Complications of Varicella Zoster Virus Reactivation Current Treatment Options in Neurology (2013) 15:439–453
- 45.- Wolf CJ, Mannion RJ. Neurophatic pain: etiology, symptoms, mechanisms and management. *Lancet*. 1999; 353:1959-1964.
- 46.- Peter G. E. Kennedy, Paul Montague, 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.
- 47.- Brazier J, Jones N, Kind P. Testing the validity of the Euroqol and comparing it with the SF-36 health survey questionnaire. *Qual Life Res* 1993; 2:169-180.
- 48.- <http://www.euroqol.org/>. Ultima consulta 27-11-2006.
- 49.- Scott FT, Johnson RW, Leedham-Green M y cols. The burden of herpes zoster: a prospective population based study. *Vaccine* 2006;24:1308-1314.
- 50.- Chidiac C, Bruxelle J, Daures JP, Hoang-Xuan T, Morel P, Leplege A et al. Characteristics of Patients with Herpes Zoster on Presentation to Practitioners in France. *Clinical Infectious Diseases* 2001; 33:9-62.
- 51.- Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, Bullinger M, Kaasa S, Leplege A, Prieto L, Sullivan M. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: Results from the IQOLA Project—International Quality of Life Assessment. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1171-1178
- 52.- 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.
- 53.- 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.
- 54.- Kost RG, Strauss SE. Postherpetic neuralgia-pathogenesis, treatment and prevention. *N Engl J Med*. 1996; 335:1529-32.
- 55.- AEMPS. Nota informativa. Referencia: MUH (FV), 07/2012
- 56.- 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.
- 57.- 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
- 58.- Gann JW, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. *N Engl J Med* 2002; 347: 340-6.
- 59.- The Cochrane Lybrary Plus nº 2. 2005;(ISSN 1745-9990).
- 60.- McQuay HJ, Carroll D, Jadad AR, et al. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *BMJ*. 1995; 311:1047-1052.
- 61.- 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.
- 62.- 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>.
- 63.- Acceso diciembre de 2013. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000674/human_med_001185.jsp&mid=WC0b01ac058001d125
- 64.- 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. linf. Dis*. 1998;178 (Suppl 1): S99–103.
- 65.- Levin MJ, Smith JG, Kauffhold 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.
- 66.- 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.

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

68.- Anónimo. Ficha técnica de Zostavax. Laboratorios Merck & CO, INC. USA 2006. Disponible en URL:http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/z/zostavax/zostavax_pi.pdf. (consulta 7-7-2006)

69.- 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;360:678-82

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

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

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

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

74.- 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/>.

75.- 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.

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

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

78.- Graue, Grabbe, Dissemmond J. Disseminated herpes zoster in diabetes mellitus. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131 (8): 384-6.

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

80.- 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.

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

82.- Wolfe F, Michaud K, Chakravarty EF. Rates and predictors of her-

pes zoster in patients with rheumatoid arthritis and non-inflammatory musculoskeletal disorders. *Rheumatology (Oxford)* 2006.45(11):1370-5.

83.- 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.

84.- 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.

85.- 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.

86.- 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.

87.- 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.

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

89.- 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.

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

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

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

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

94.- 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.

95.- 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.

96.- 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).

Documento de Consenso sobre

Prevención de Herpes Zóster y Neuralgia Post-Herpética