

## NEUROLOGÍA

# HERPES ZOSTER Y SU PRINCIPAL COMPLICACIÓN: NEURALGIA POSTHERPÉTICA

María José Mena Rodríguez\*

## SUMMARY

Herpes Zoster is caused by reactivation of latent Varicella Zoster Virus (VZV) in sensory nerve ganglia. Aging and immunosuppressive conditions result in a decline in VZV-specific cell mediated immunity that predisposes to zoster. It presents as a distinctive, painful vesicular rash appearing in a unilateral, dermatomal distribution and post-herpetic neuralgia is the most common complication of this disease. Treatment of herpes zoster and post-herpetic neuralgia is complex. The vaccine for the prevention of herpes zoster has been licensed for individuals 60 years of age and older,

multidisciplinary interventions and the combination of several drugs are required during the acute and chronic phases to improve the quality of life and the functional capacity of the patient who suffers this illness.

## INTRODUCCIÓN

El Herpes Zoster (HZ) se refiere al brote vesicular doloroso ubicado usualmente en uno, dos o tres dermatomas, que ocurre cuando se da la reactivación del Virus de la Varicella Zoster (VZV), el cuál se encuentra latente en los ganglios de la raíz dorsal o ganglios de los nervios craneales.<sup>(4,5)</sup> La principal complicación del HZ es la llamada neuralgia postherpética,

caracterizada por la persistencia de dolor por más de tres meses de iniciado el brote cutáneo, existiendo la posibilidad de que incluso se padezca por años, a pesar de la terapia farmacológica implementada.<sup>(7)</sup>

## ETIOLOGÍA

El VZV es el agente productor de la varicella y el HZ. Dicho microorganismo pertenece a la familia herpesviridae, es neurotrópico y es exclusivo de la especie humana.<sup>(3,5,9)</sup>

## PATOGENESIS

El VZV produce dos entidades distintas. Transcurrido un período

\* Médico General.

de incubación de 14 a 21 días se da la primoinfección conocida como la varicella, usualmente producida en la infancia, a través de la inoculación del tracto respiratorio o contacto directo de mucosas<sup>(1,5, 8)</sup>. El virus posteriormente migra a través de transporte axonal retrógrado a los ganglios sensoriales donde permanece latente durante toda la vida. La reactivación del VZV latente se da cuando disminuye la respuesta inmunológica celular, principalmente con la edad o la inmunosupresión, produciendo la segunda entidad, conocida como HZ.<sup>(3,5)</sup>

## EPIDEMIOLOGIA

El principal factor de riesgo para desarrollar Herpes Zoster es el envejecimiento, suele presentarse entre los 50 y 79 años de edad.<sup>(6, 8)</sup> A la edad de 60 años existe de 8 a 10 veces más probabilidad de padecer Herpes Zoster que una población más joven, y en una población de 85 años el 50 % habrá padecido uno o más episodios.<sup>(5, 12, 13)</sup> Otros factores de riesgo importantes que provocan la disminución de la inmunidad celular son: la infección por el HIV, las neoplasias, los trasplantes de órganos y el uso de drogas inmunosupresoras.<sup>(8)</sup>

## MANIFESTACIONES CLINICAS

El curso de la enfermedad puede dividirse en 4 fases: pródromo, aguda, subaguda y crónica.<sup>(11)</sup> El pródromo suele ocurrir aproximadamente 5 días previos a la aparición del brote con mal estado general, cefalea, fotofobia, fiebre, prurito, sensación quemante, hiperestesia, disestesias, alodinia y dolor severo en uno a tres dermatomas.<sup>(6)</sup> La fase aguda suele durar aproximadamente 30 días y se caracteriza por la aparición de un brote máculo-papular, unilateral en la zona del dermatoma afectado, típicamente acompañado de dolor severo, que evoluciona a vesículas hasta formar costras y luego sana. Es posible la persistencia de distintas lesiones cutáneas a nivel de la cicatriz, así como cambios en la pigmentación de la piel<sup>(6, 7, 14)</sup>. El brote descrito se da una vez que el virus escapa las terminales nerviosas e invade la piel, acompañándose de una respuesta inflamatoria importante, sensibilizando los nociceptores. Una vez sensibilizados dichos receptores son activados a un umbral mucho más bajo, produciendo dolor ante estímulos no dolorosos (alodinia), tal como el roce de la ropa; o experimentando dolor desproporcionado ante estímulos levemente dolorosos, percibiéndolos como intensamente dolorosos (hiperalgesia). Incluso el paciente puede experimentar sensaciones de dolor espontáneo.

<sup>(1, 2, 4)</sup> La replicación del virus en el ganglio produce lesiones neurolíticas directas a los cuerpos celulares y a los axones, produciendo dolor de tipo neuropático, que se traslapa o incluso se presenta días antes de que la respuesta inflamatoria se haga evidente, lo que explicaría las sensaciones anormales en la piel durante el pródromo.<sup>(1, 5, 7)</sup> Los nociceptores sensibilizados son capaces de liberar el neurotransmisor glutamato a nivel de la raíz dorsal de la médula espinal. El glutamato se une al receptor N-methyl-D-aspartato, y una vez activado lleva a cabo el proceso conocido como sensibilización central, amplificando la respuesta de las neuronas de la médula espinal a los estímulos sensoriales y enviando información de dolor al cerebro.<sup>(2, 3)</sup> La fase subaguda se extiende aproximadamente de 30 a 90 días después de la aparición del brote. Si el dolor se extiende por más de 90 días, el paciente estaría experimentando la fase crónica conocida como neuralgia postherpética, la cuál es la complicación más común del HZ.<sup>(15)</sup>

## COMPLICACIONES

El Herpes Zoster se puede asociar a muchas complicaciones tales como: zoster cutáneo diseminado, sobreinfección bacteriana,

vasculopatías, mielopatías, meningitis, parálisis de nervios craneales, queratitis, necrosis retinal y entre muchas otras; la neuralgia postherpética, siendo ésta la más común y de alta morbilidad.<sup>(3,16)</sup> La neuralgia postherpética se conoce como la persistencia de dolor tipo quemante, lancinante, severo y constante a nivel del dermatoma afectado. Se asocia a disestesias, alodinia, hiperalgesia por más de tres meses, hasta incluso por años.<sup>(4,12)</sup> La edad (mayores de 60 años), dolor en el pródromo y la severidad del dolor y el brote son factores de riesgo para desarrollarla.<sup>(3-5)</sup> Esta complicación surge a través de mecanismos que generan dolor de tipo neuropático, ya que se produce daño irreversible en el sistema nervioso periférico y el sistema nervioso central. Hay pérdida severa de axones periféricos, daño importante de los cuerpos celulares de las neuronas sensoriales, cicatrización del ganglio sensorial y atrofia del asta dorsal de la médula espinal.<sup>(2, 4)</sup> Este tipo de dolor se caracteriza por ser severo y extenuante, con tendencia a la cronificación y respuesta inadecuada al tratamiento. Eventualmente puede asociarse a insomnio, pérdida de peso, fatiga crónica, depresión y aislamiento social afectando de una manera importante la calidad de vida y la capacidad funcional de quién la padece.<sup>(4,11)</sup>

## TRATAMIENTO

### Tratamiento antiviral

El tratamiento antiviral pretende reducir la replicación viral, duración del brote, dolor agudo y prevenir la neuralgia postherpética si se administra preferiblemente en las primeras 72 horas después de la aparición del brote.<sup>(3)</sup> Existen tres antivirales para el tratamiento del HZ: Aciclovir, Valaciclovir y Famciclovir. Aciclovir existe en formulación intravenosa, necesaria para el tratamiento de las complicaciones del sistema nervioso central o infecciones diseminadas en pacientes inmunocomprometidos.<sup>(3, 15)</sup> Estos antivirales mencionados tienden a ser bien tolerados y producen mínimos efectos secundarios, siendo los principales las náuseas y cefalea.<sup>(3)</sup> Las dosis recomendadas de los antivirales se citan a continuación:<sup>(3, 6, 8)</sup>

- Aciclovir: 800 mg, vía oral, 5 veces al día; o 10 mg/kg, vía intravenosa cada 8 horas; por 7 a 10 días.
- Famciclovir: 500 mg, vía oral, 3 veces al día por 7 días
- Valaciclovir 1000 mg, vía oral, 3 veces al día por 7 días.

### Tratamiento analgésico en la etapa aguda

Usualmente los antivirales son insuficientes para tratar el dolor agudo del HZ por lo que se debe asociar otros medicamentos. Los corticosteroides se pueden

asociar a los antivirales por sus propiedades antiinflamatorias, aliviando el dolor y acelerando la curación, aunque no previenen la neuralgia postherpética.<sup>(6, 12)</sup> En presencia de dolor leve a moderado se puede utilizar acetaminofén y antiinflamatorios no esteroideos, asociados a otros medicamentos como el tramadol. Cuando el dolor es de moderado a severo es preciso usar opioides como la morfina.<sup>(6)</sup> Si el dolor no responderá rápidamente a los opioides, se debe iniciar el uso de anticonvulsivantes como la Gabapentina o la Pregabalina, utilizados con más frecuencia para el tratamiento de la neuralgia postherpética.<sup>(6)</sup> Durante la etapa aguda se debe disminuir el dolor, para así evitar los mecanismos que desencadenan el dolor crónico y evitar la neuralgia postherpética, aunque no siempre es prevenible.<sup>(6)</sup>

### Tratamiento analgésico de la neuralgia postherpética

El manejo de la neuralgia postherpética es complicado y de inadecuada respuesta. Ningún tratamiento ha sido efectivo para aliviar completamente el dolor experimentado en ésta enfermedad, por lo que la combinación de fármacos es más efectiva que la monoterapia en brindar alivio parcial del dolor.<sup>(3, 11)</sup>

Los antidepresivos tricíclicos como la Amitriptilina son moduladores del dolor, los opioides

como la morfina son analgésicos, y los anticonvulsivantes, principalmente la Gabapentina y la Pregabalina; son todos medicamentos utilizados para el dolor crónico neuropático, efectivos en la disminución de la neuralgia postherpética. (6, 10)

El uso de parches de lidocaína y crema de capsaicina puede producir alivio en algunos pacientes, pero no hay evidencia suficiente para recomendarlo como terapia de primera línea.<sup>(3, 6)</sup>

Muchos de los medicamentos mencionados requieren ajuste de dosis en adultos mayores y en presencia de insuficiencia renal.

También se ha tratado la NPH con bloqueos periféricos, epidurales, intratecales o simpáticos con anestésicos locales y/o esteroides, alcanzando analgesia por períodos cortos. Otros tipos de terapias no farmacológicas tales como la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea y la acupuntura; aún no bien investigadas, pero con bajos riesgos asociados se podrían utilizar en conjunto con el tratamiento convencional en pacientes que no responden al tratamiento de primera línea.<sup>(12, 17)</sup>

La terapia psicológica es parte del tratamiento interdisciplinario que debe recibir el paciente por sus posibles beneficios en el tratamiento de la depresión y demás trastornos del comportamiento que suelen producirse como consecuencia del dolor crónico.

## PREVENCION

Existe una vacuna para la prevención del HZ (Zostavax), la cual fue aprobada para personas mayores de 60 años por la Food and Drug Administration en mayo del 2006 en Estados Unidos. Está vacuna no está indicada para el tratamiento del HZ y la NPH.<sup>(13, 18)</sup> Es una preparación lipofílica, viva-atenuada del VZV, misma preparación utilizada para la vacuna de la varicella, pero a una dosis mayor (14 veces aumentada). La vacuna aumenta la inmunidad celular T específica y según el Shingle Prevention Study (SPS) redujo la incidencia de Zoster en 51% y la incidencia de NPH en 67%. Esta reducción fue mayor en individuos entre 60 y 69 años que aquellos mayores de 70 años. La reducción en NPH fue parecida en ambos grupos.<sup>(3, 12)</sup> La vacuna se encuentra contraindicada en pacientes inmunocomprometidos, mujeres embarazadas, niños e historia de reacción anafiláctica o anafilactoide a los componentes de la vacuna.<sup>(3, 13)</sup> Se debe congelar para su almacenamiento y aplicar inmediatamente después de la reconstitución con el diluyente, debiendo ser descartada a los 30 minutos de la misma. Su administración es subcutánea, 0.65 ml en una sola dosis.<sup>(13)</sup> Los principales efectos secundarios ocurren en el sitio de la inyección tales como: eritema, dolor, edema

y prurito. Puede ser administrada concomitantemente con la vacuna de la influenza sin evidencia de interferencia inmunológica.<sup>(3)</sup>

## RESUMEN

El Herpes Zoster se refiere a la reactivación del virus de la varicella zoster, latente en los ganglios sensoriales, al disminuir la inmunidad celular T específica con la edad y en pacientes inmunocomprometidos. El HZ se caracteriza por un brote cutáneo vesicular a nivel de un dermatoma, asociado a dolor discapacitante, siendo la neuralgia postherpética su complicación más común, El tratamiento de ambas entidades es complicado; actualmente se recomienda el uso de la vacuna para la prevención del Herpes Zoster en mayores de 60 años, y un manejo interdisciplinario y distintos agentes farmacológicos combinados durante la etapa aguda y crónica de la enfermedad para mejorar la calidad de vida y capacidad funcional de quién la padece.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Arvin A. Aging, Immunity, and the Varicella-Zoster Virus. *N Engl J Med.* 2005 Jun 2; 352 (22):2266-7.
2. Bennett GJ, Watson CPN. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: Past, present and future. *Pain Res Manage.* 2009; 14 (4): 275-282.
3. Boivin G, Jovey R, Elliott CT, Patrick DM. Management and prevention of Herpes Zoster: A Canadian perspective.

- Can J Infect Dis Med Microbiol. 2010; 21 (1): 45-52.
4. Cappuzzo KA. Treatment of postherpetic neuralgia: focus on pregabalin. *Clinical Interventions in Aging* 2009; 4:17-23.
  5. Chua JV, Chen WH †. Herpes Zoster Vaccine for the elderly: boosting immunity. *Aging health*. 2010 April 1; 6 (2): 169-176.
  6. Fashner J, Bell AL. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia: Prevention and Management. *Am Fam Physician*. 2011 Jun 15; 83,(12):1432-1437.
  7. Gilden D †, Nagel MA, Mahalingam R, Mueller NH, Brazeau EA, Pugazhenth S, Cohrs RJ. Clinical and molecular aspects of varicella zoster virus infection. *Future Neurol*. 2009 January 1; 4 (1): 103-117.
  8. Gnann JW, Whitley RJ. Herpes Zoster. *N Engl J Med*. August 1, 2002; 347 (5) 340-346.
  9. Gowrishankar K, Steain M, Cunningham AL, Rodríguez M, Blumbergs P, Slobedman B and Abendroth A. Characterization of the Host Immune Response in Human Ganglia after Herpes Zoster. *Journal of Virology*. Sept.2010, 84(17): 8861-8870.
  10. Jensen-Dahm C, Rowbotham MC, Petersen KL. Effect of a single dose of pregabalin on herpes zoster pain. *Trials* 2011 Feb 28;12:55.
  11. Johnson RW, Bouhassira D, Kassianos G, Leplege A, Schmader KE and Weinke T. The impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on quality-of.life. *BMC Medicine*. 2010, 8: 37.
  12. Johnson R.W, McElhaney J. Postherpetic neuralgia in the elderly. *Int J Clin Pract*. September 2009; 63,(9): 1386-1391.
  13. Kimberlin DW, Whitley RJ. Varicella–Zoster Vaccine for the Prevention of Herpes Zoster. *N Engl J Med*. 2007 March 29; 356:1338-1343.
  14. Noh TW, Park SH, Kang YS, Lee UH, Park HS, Jang SJ. Morphea Developing at the Site of Healed Herpes Zoster. *Ann Dermatol*. 2011. 23(2):242-245.
  15. Opstelten W, Eekhof J, Neven AK, Verheij T. Treatment of herpes zoster. *Canadian Family Physician*. March 2008; 54:373-377.
  16. Park K-C, Yoon S-S, Yoon J-E, Rhee H-Y. A Case of Herpes Zoster Ophthalmicus with Isolated Trochlear Nerve Involvement. *J Clin Neurol* 2011; 7: 47-49.
  17. The American Society of Anesthesiologists. Practice Guidelines for Chronic Pain Management. *Anesthesiology* 2010; 112:810-33.
  18. Yawn BP, Wollan PC, Kurland MJ, St. Sauver JL and Saddier P. Herpes Zoster Recurrences More Frequent Than Previously Reported. *Mayo Clin Proc*. February 2011; 86 (2): 88-93.