

NEUROLOGÍA

MANEJO DE PACIENTES CON
HERPES ZOSTER

Raquel Brenes Núñez*

SUMMARY

Herpes zoster (HZ) is an infectious disease that despite being self-limiting can leave serious sequelae in the host with some degree of immunocompromised, also herpes zoster is a frequent cause of visits to health services in our country.

DEFINICIONES

El herpes zoster es una enfermedad infecciosa, aguda y autolimitada, que se produce por la reactivación del virus de la varicela-zoster que permanece latente en los ganglios de las raíces posteriores de la médula,

caracterizada por una aparición súbita de lesiones en la piel y nervios periféricos que siguen un trayecto nervioso.^{1,5,6,27} El padecimiento se produce en todas las edades, pero su incidencia es máxima entre los sujetos que se encuentran en el sexto decenio de la vida o más allá.¹⁰

ETIOPATOGENIA

El virus varicela-zoster (VZV) es un miembro de la familia *Herpesviridae*, clasificado, en la subfamilia *Alfaherpesvirinae*.^{1,6,14,17} Esta familias presentan una envoltura lipídica que rodea

una nucleocápside de simetría icosaédrica, con un tamaño total de casi 180 a 200 nm y un ADN bicatenario de localización central con una longitud cercana a los 125000 pares de bases.^{5,17} Estos virus comparten características en común como:

- 1) capacidad de establecer infección latente de las neuronas y producir enfermedad recurrente en el dermatoma correspondiente,
- 2) importancia de la inmunidad mediada por células para controlar y prevenir la enfermedad y
- 3) producción de lesiones vesiculares características.¹⁷

* Médico General, Área de Salud Escazú COOPESANA.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los primeros síntomas del Herpes Zoster suelen ser dolor y parestesias en el dermatoma afectado. En general, esto precede alrededor de 3 días a la erupción y varía desde el prurito superficial, hormigueos o ardor hasta dolor sordo o lancinante profundo e intenso. Puede ser constante o intermitente y a menudo se acompaña por sensibilidad a la palpación e hiperestesia en la piel en el dermatoma afectado. El elemento más característico del Herpes Zoster es la localización de la erupción que casi siempre es unilateral, no atraviesa la línea media y generalmente está limitada al área de piel inervada por un solo ganglio sensitivo. En menos de la mitad de los casos hay síntomas generales como malestar general, cefalea, fotofobia y raramente fiebre. La enfermedad comienza con una sensación anormal en la piel, que oscila entre prurito, hormigueo y dolor, los cuales preceden a las lesiones en 1 a 5 días.⁹ Las lesiones comienzan como máculas y pápulas eritematosas. Las vesículas de 2 a 3 mm de diámetro se forman en 12 a 24 horas, casi todas se agrupan en racimos sobre una base eritematosa que siguen la misma trayectoria de los síntomas, pronto muestran umbilicación y evolucionan en

pústulas hacia el tercer día; luego estas se secan y forman costras a partir del día 10. En general, las costras persisten durante 2 a 3 semanas. En los individuos normales siguen apareciendo nuevas lesiones durante 2 a 4 días, en ocasiones hasta durante 7 días, y el virus puede ser recuperado de las lesiones hasta durante una semana después de la aparición de la erupción.^{6,14}

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

La presencia de células gigantes multinucleadas y células epiteliales que contienen cuerpos de inclusión intranucleares acidófilos distinguen las lesiones cutáneas producidas por el VZV. Estas células pueden ser demostradas en extendidos de Tzanck, tinción de Giemsa, de Papanicolaou o Papanicolaou Múltiple, biopsias en sacabocados y pruebas serológicas (ELISA, PCR)^{5,6,9}

COMPLICACIONES

NEURALGIA POSTHERPÉTICA (NPH)

La NPH constituye la complicación más frecuente, temida e incapacitante del virus herpes zoster; según algunos autores, es el dolor que ocurre o se prolonga después de la curación

de las heridas producidas por el virus, el cual puede persistir durante meses o años.

Los principales factores de riesgo son:

1) Edad avanzada. 2) Pródromos de dolor en el dermatoma afectado. 3) Brote severo en la fase aguda del HZ. 4) Dolor de gran intensidad en la fase aguda del HZ. 5) Inmunodepresión (trasplantes medulares, enfermedad de Hodgkin, entre otros).^{3,23}

Según la clínica, en la NPH se describen tres tipos de dolor:

1) Monótono, constante, urente, quemante, perforante y desgarrador.

2) Paroxístico, punzante o lacerante, similar a un tic, más frecuente durante el primer año.

3) La alodinia, dolor al mínimo estímulo, en una zona localizada, muy persistente y molesta. Hay pacientes que manifiestan picor, parestesias o disestesias por el cambio de temperatura, roce de la ropa o ciertas actividades, incluso por cambios emocionales.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DEL HERPES ZOSTER

Durante la fase aguda del herpes zoster, los analgésicos y la aplicación de jabón neutro como antiséptico, compresas frías, loción de calamina, almidón o bicarbonato de sodio pueden

ayudar a aliviar los síntomas locales y ayudar a la desecación de las lesiones vesiculares. Deben evitarse las lociones oclusivas y no deben utilizarse cremas y lociones que contengan corticoesteroides. Utilizar ropa holgada puede evitar el roce con las lesiones y disminuir el dolor producido por la enfermedad.^{1,5,6}

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

ANALGÉSICOS

En general, para el dolor del episodio agudo se recomienda seguir la “escalera analgésica” propuesta por la Organización Mundial de la Salud:

Primer paso: paracetamol. En jóvenes con dolor poco intenso puede ser suficiente paracetamol por vía oral 500-1000 mg cada 6 ú 8 horas.

Segundo paso: si el dolor es más intenso, combinar el paracetamol con un analgésico opioide débil. Se puede añadir codeína 15-30 mg cada 6 ú 8 horas o tramadol 50-100 mg cada 8 horas.

Tercer paso: si el dolor es muy intenso, combinar el paracetamol con un analgésico opioide potente (por ejemplo morfina o fentanilo). Si aún así no cede el dolor se podría realizar procedimientos especiales para el tratamiento del dolor como son infiltraciones o bloqueos anestésicos.¹⁴

ANTIVIRALES ORALES

Existen tres antivirales administrados por vía oral con autorización para el tratamiento de las infecciones de este virus: aciclovir, valaciclovir y famciclovir.^{7,8,12}

ACICLOVIR

El aciclovir ha sido el antiviral que con más frecuencia se ha utilizado en el tratamiento de la infección aguda y para muchos constituye el anti-VVZ de elección. En términos generales, la efectividad del tratamiento con antivirales se ve influenciada directamente por las características del paciente como la edad, el número de lesiones, la severidad del dolor (nulo, leve, moderado o severo) y prontitud del inicio de la terapia.^{13,24,25} La evidencia apunta a que la evolución de la enfermedad en pacientes tratados con aciclovir presenta beneficios significativos cuando la terapia da inicio dentro de las primeras 72 horas de iniciado el rash.^{13,15,24,25} El estudio Wood et al, randomizado, a doble ciego, estudió a un grupo de 364 pacientes inmunocompetentes con herpes zoster, administrando 800 mg de aciclovir 5 veces al día por 7 días versus placebo por 7 días, el cual demostró que los pacientes tratados con aciclovir

acortan de manera significativa el tiempo de curación de las lesiones producidas por el HZ con respecto a la última nueva lesión en el dermatoma afectado, desaparición de las vesículas y formación de todas las lesiones en costra comparado con placebo.²⁴ El estudio McKendrick et al, randomizado, a doble ciego estudió a 205 pacientes mayores de 50 años inmunocompetentes, administrando 800 mg de aciclovir 5 veces al día por 7 días versus placebo. Dicho estudio identificó que el Aciclovir reduce significativamente la intensidad del dolor durante el tratamiento comparado con placebo (p = 0.008). Del total de pacientes que al inicio de la terapia referían dolor de severo tratados con aciclovir, un 40% de ellos identificó no presentar dolor o únicamente un dolor de leve intensidad al concluir el régimen, mientras que los pacientes del grupo placebo referían un dolor residual de intensidad moderada a severa (p= 0.001).¹³ En un metaanálisis realizado con 4 estudios randomizados a doble ciego, los cuales utilizaron dosis de 800 mg de aciclovir por 7 días, con un total de 691 pacientes demostraron que el aciclovir es significativamente superior que placebo en la reducción del “dolor asociado al zoster” con un índice de confianza de 95%. Los pacientes que se vieron

mayormente beneficiados con respecto al alivio del dolor de fase aguda fueron los mayores de 50 años que al inicio del rash referían dolor de intensidad moderada a severa.²⁵ Dicho metaanálisis demostró que la mediana de tiempo para la resolución del dolor en el grupo que recibió aciclovir fue de 41 días, comparado con los 101 días del grupo placebo (Anexo 12).²⁵ Entre los principales efectos adversos documentados se encuentran las náuseas, cefalea, vómitos, diarrea, constipación, astenia, vértigo, anorexia, dolor abdominal, dispepsia y depresión.^{13,24}

VALACICLOVIR

El valaciclovir es el ester L-valil del aciclovir. Se convierte rápido a Aciclovir después de la administración por vía oral, dando lugar a concentraciones séricas de 3 a 5 veces mayores que las que se logran después de la administración por vía oral del aciclovir. Se ha demostrado que el administrar 1 g tres veces al día de valaciclovir producirá los mismos resultados que 800 mg de aciclovir cinco veces al día, en personas inmunocompetentes en una dosificación más cómoda.^{7,12} Según el estudio Beutner et al, randomizado, doble ciego, multicéntrico, con el fin de demostrar la seguridad y eficacia

del valaciclovir, administró a un total de 1,141 pacientes mayores de 50 años, 1000 mg de valaciclovir 3 veces al día por 7 días a 384 pacientes, 1000 mg de valaciclovir 3 veces al día por 14 días a 381 pacientes y 800mg de aciclovir 5 veces al día por 7 días a 376 pacientes. Identificó que la curación de las lesiones se dio en tiempos similares en los tres grupos de tratamiento.² Dicho estudio demuestra que el valaciclovir es más efectivo en el cese del dolor con respecto al aciclovir, al presentar una media de duración de 38 días para el grupo que recibió valaciclovir por 7 días ($p=0.01$) y 44 días para el grupo que recibió valaciclovir por 14 días ($p=0.03$) versus 51 días del grupo que recibió aciclovir. El dolor que persistió, luego de la curación de las lesiones se dio en un 85% de los pacientes que recibieron aciclovir, en un 79% de los pacientes que recibieron valaciclovir por 7 días y un 80% de los pacientes que recibieron valaciclovir por 14 días. El tratamiento con valaciclovir reduce significativamente el tiempo de duración de la neuralgia postherpética y disminuye el la proporción de pacientes que persisten con dolor por 3 meses comparado con aciclovir (19.3% valaciclovir versus 25.7% Aciclovir).² Los principales efectos adversos encontrados en los pacientes tratados con

valaciclovir fueron: náuseas, cefalea, vómitos, diarrea, constipación, astenia, vértigo, anorexia, dolor abdominal y dispepsia²

FAMCICLOVIR

El famciclovir es la prodroga ester diacetil de 6-desoxipenciclovir, un análogo acíclico de la guanósina. Después de la administración oral, el famciclovir se convierte rápidamente a través del primer metabolismo hepático en penciclovir, molécula que comparte muchas características con el aciclovir. La dosis recomendada para el tratamiento del herpes zoster con famciclovir es de 500 mg cada 8 horas por 7 días.^{4,18,20,22} El estudio Tyring et al, randomizado, a doble ciego con el fin de documentar los efectos del tratamiento con famciclovir en los signos y síntomas del herpes zoster y la neuralgia postherpética, reunió a un total de 419 adultos inmunocompetentes con herpes no complicado administrando famciclovir a dosis de 500 mg, 750 mg; o placebo tres veces al día por 7 días. El estudio reveló que el tratamiento con famciclovir acelera la curación de las lesiones comparado con el placebo, acortando el tiempo de resolución de las vesículas, úlceras, y costras.^{20,21} De los 419 pacientes tratados, 186 (44%) desarrollaron neuralgia postherpética.

Dicho estudio demostró que el famciclovir es significativamente eficaz en disminuir el tiempo de duración del dolor persistente en pacientes mayores de 50 años en aproximadamente 63 días comparado con 163 días que requirió placebo para la resolución del mismo. Dicho estudio reveló que la neuralgia postherpética resolvió 2.6 veces más rápido en el grupo de pacientes que recibieron famciclovir que en el grupo que recibió placebo ($p= 0.004$ para el grupo de 500 mg de famciclovir, $p= 0.003$ para el grupo que recibió 750 mg de famciclovir). El famciclovir es bien tolerado y seguro. Los efectos adversos más frecuentemente reportados fueron cefalea y náuseas.^{4,18,20,22}

PREVENCIÓN DE LA NEURALGIA POSTHERPÉTICA

La distribución del dolor a lo largo de los meses revela que no existe evidencia de que los antivirales orales tengan algún efecto sobre la incidencia de la neuralgia postherpética.^{11,16,19,26} La neuralgia postherpética una vez establecida a menudo es refractaria al tratamiento. Afortunadamente, se resuelve en forma espontánea en la mayoría de los pacientes, dentro de 3 meses en alrededor del 50% y dentro de un año en el 75% o más. No obstante algunos pacientes

quedan con dolor persistente y a menudo discapacitante. Deben probarse los analgésicos clásicos convencionales pero a menudo fracasan al igual que los narcóticos que a menudo acarrear adicción.⁶

CONCLUSIONES

1. El tratamiento no farmacológico del herpes zoster se encuentra dirigido al alivio del dolor y evitar la sobreinfección bacteriana.
2. Los fármacos antivirales demostraron ser efectivos en: Acelerar la curación de las lesiones cutáneas, evitar la aparición de lesiones nuevas, acortar el tiempo de dolor, prevenir la aparición de complicaciones asociadas al herpes zoster.
3. El valaciclovir y el famciclovir son más eficaces que el aciclovir.
4. Los fármacos antivirales han demostrado ser bien tolerados y seguros.
5. La terapia con antivirales a pesar de aliviar el “dolor asociado al zoster”, aún no se ha evidenciado que prevengan la aparición de la neuralgia postherpética por completo.

RECOMENDACIONES

1. Los antivirales orales deben estar al alcance del médico de atención primaria, ya que los beneficios del tratamiento con estos medicamentos han

demostrado ser de gran utilidad en la evolución y manejo de los pacientes con herpes zoster.

2. La introducción de la vacuna de la varicela dentro del “esquema básico de vacunación” podría ser una buena oportunidad para evitar la enfermedad y, por ende, sus complicaciones, ya que la vía más segura para prevenir la aparición de la neuralgia postherpética es impedir que el paciente desarrolle el herpes zoster o en una mayor proporción evitar que el paciente contraiga el virus de la varicela.

RESUMEN

El herpes zoster (HZ) es una enfermedad infecciosa que a pesar de ser autolimitada puede dejar secuelas importantes en el huésped con cierto grado de inmunocompromiso. Asimismo, el herpes zoster es una causa frecuente de visitas a los servicios de salud en nuestro país.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arenas, Roberto. Dermatología: atlas, diagnóstico y tratamiento. Tercera edición. México DF: Editorial McGraw-Hill; 2005: 545-547.
2. Beutner KR, Friedman DJ, Froszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in the immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; 39(7): 1546-1553.

3. Choo PW, Galil K, Donahue JG, Walker AM, Spiegelman D, Platt R. Risk factors of postherpetic neuralgia. *Arch Intern Med* 1997; 157 (11):1217- 1224.
4. Degreef H. Famciclovir, a new oral antiherpes zoster drug. Results of the first clinical study demonstrating its efficacy and safety in the treatment of uncomplicated herpes zoster in immunocompetent patients. *Int J Antimicrob Agents*.1994; 4: 241-246
5. Dennis L. Kasper, Anthony S. Fauci, Dan L. Longo, Eugene Braunwald, Stephen L. Hauser y J. Larry Jameson Harrison: Principios de medicina interna. México, DF: Editorial McGraw-Hill Interamericana; 2005: 1159- 1162.
6. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf K, Freedberg IM, Austen KF. *Dermatología en Medicina General*. Cuarta Edición. Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana; 1997: 2641-2671.
7. Flores J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología humana*. Tercera Edición. Barcelona España: Editorial MASSON 1997; 1187-1199.
8. *Formulario Terapéutico Institucional*. Caja Costarricense de Seguro Social 2004; 12-17
9. Ghann JW Jr, Whitley RJ. Herpes zoster. *N.England Med* 2002; 347 (5): 340-346.
10. Harrison. *Principios de Medicina Interna*. Volumen 1. Edición 18 McGraw-Hill. 2012. Páginas 1464-1466
11. Johnson RW and Dworkin RH. Treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *BMJ* 2003; 326:748-50.
12. Katzung Bertran G. *Terapéutica clínica*. Novena edición. México, DF: Editorial El Manual Moderno; 2005: 793-818.
13. McKendrick MW, McGill JI, White JE, Wood MJ. Oral Aciclovir in acute herpes zoster. *British Medical Journal* 1986; 293:1529-1532
14. Moya Mir MS, Cadavid CM. Herpes zoster en urgencias. *Emergencias* 2005; 17: 75-84.
15. Morton P, Thomson AN. Oral acyclovir in the treatment of herpes zoster in general practice. *N. Z Med J* 1989; 102:93-5.
16. Mounsey AL, Matthew LG and Slawson DC. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia: Prevention and Management. *Am Fam Physician* 2005; 72: 1075-80, 1082.
17. Murray PR, Kobayashi GS, Pfaller MA, Rosenthal KS. *Microbiología médica*. Segunda Edición. Madrid, España: Ediciones Harcourt; 2002: 571- 583.
18. Perry CM, Wagstaff AJ. Famciclovir. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in Herpesvirus infections. *Drugs*1995; 50:396-415.
19. Tenser R B and Dworkin RH. Herpes zoster and the prevention of postherpetic neuralgia beyond antiviral therapy. *Neurology* 2005; 65: 349- 350.
20. Tying S, Barbarash RA, Nahlik JE, Cunningham A, Marley J, Heng M, Jones T, Rea T, Boon R, Saltzman R. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Collaborative Famciclovir Herpes Zoster Study Group. *Ann Intern Med* 1995; 123:89-96.
21. Tying S, Barbarash RA, Nahlik JM, Cunningham A, Marley John, Heng M, Jones T, Rea T, Boon R, Saltzman R. Efficacy of famciclovir in the treatment of herpes zoster: reduction of pain associated with zoster. *Neurology* 1995; 45 suppl 8:76.
22. Tying SK, Beutner KR, Tucker BA, Anderson WC, Crooks RJ. Antiviral therapy for herpes zoster: randomized, controlled clinical trial of valacyclovir and famciclovir therapy in immunocompetent patients 50 years and older. *Arch Fam Med* 2000; 9:863-869
23. Whitley RJ, Weiss H. L., Soong S. J, Gnann J. W. Herpes Zoster: Risk Categories for Persistent Pain. *The Journal of Infectious Diseases* 1999; 179:9-15.
24. Wood MJ, Ogan PH, McKendrick, Care CD, McGill JI, Webb EM. Efficacy of oral acyclovir treatment of acute herpes zoster. *Am J Med* 1988; 85:79-83
25. Wood MJ, Kay R, Dworkin RH, Soong SJ, Whitley RJ. Oral Acyclovir Therapy Accelerates Pain Resolution in Patients with Herpes Zoster: a metaanalysis of placebo -controlled trials. *Clin Infect Dis*. 1996; 22: 341-347.
26. Wood JJ, Kost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia, pathogenesis, treatment, and prevention. *The New England Journal of Medicine* 1996; 335: 32-42.
27. Zurro A. Martin, Cano Pérez J.F. *Atención Primaria*. Conceptos, organización y práctica clínica. Tercera Edición. ELSEVIER. 2010. Páginas 812.