

HERPES ZOSTER

EPIDEMIOLOGIA Y CLINICA

CLAUDIA VUJACICH, EMMANUEL POGGI, DIEGO CECCHINI, PABLO LUCHETTI, DANIEL STAMBOULIAN

Fundación del Centro de Estudios Infectológicos, Buenos Aires

Resumen El herpes zoster (HZ) constituye una enfermedad de distribución mundial; sin embargo, existen escasos datos comunicados sobre la misma en países de Latinoamérica. Con el objetivo de evaluar aspectos clínicos y epidemiológicos de esta enfermedad en nuestra población, realizamos un análisis retrospectivo de historias clínicas de un centro privado de referencia en enfermedades infecciosas en Buenos Aires, Argentina (período: 2000-2005). Se realizó un análisis estadístico univariado para evaluar los factores asociados a neuralgia posherpética en este grupo de pacientes. Sobre un total de 302 casos evaluables, el 62% correspondieron a mujeres. La mediana de edad fue de 57 años. El 16.1% de los pacientes presentó condiciones predisponentes al desarrollo de zoster. Las localizaciones más frecuentes fueron la torácica, oftálmica y lumbosacra. El 7.75% presentó compromiso de más de dos metámeras. El 94% de los pacientes recibió medicación antiviral, siendo el aciclovir la droga más utilizada. El 94% recibió alguna medicación coadyuvante (antiinflamatorios no esteroideos, antineuríticos, corticoides). La complicación más frecuente fue la neuralgia posherpética (12%) y se encontró estadísticamente asociada a edad mayor de 50 años.

Palabras clave: herpes zoster, neuralgia posherpética, epidemiología, complicaciones

Abstract *Clinical and epidemiological aspects of Herpes zoster.* Herpes zoster (HZ) is a public health problem worldwide. Although, there is paucity of data of this disease from South American countries. The objective of this study was to evaluate clinical and epidemiological aspects of HZ in a population of patients from South America. We underwent a retrospective analysis of clinical charts of an infectious diseases reference center (period: 2000-2005). Univariate analysis was performed to assess variables related to post herpetic neuralgia (PHN). From a total of 302 cases, 62% were in women. The median age was 57 years; 16.1% of the patients had a predisposing condition for the development of HZ. Most frequent dermatomes involved were: thoracic, ophthalmic and lumbar; 93.5% of the patients received antiviral drugs and 94% complementary medications. The most frequent complication was PHN and was related with age over 50 years. Clinical and epidemiological aspects of HZ and the frequency of complications in our population were similar to data from developed countries.

Key words: herpes zoster, postherpetic neuralgia, epidemiology, complications

El herpes zoster (HZ) resulta de la reactivación del virus de varicela zoster desde el ganglio anexo a la raíz dorsal, donde permanece latente después de la primoinfección, habitualmente en la infancia. Si bien no es una enfermedad de notificación obligatoria, se estima que en EE.UU. se producen más de 500 000 casos por año.

Cuando afecta a personas inmunocompetentes, las manifestaciones clínicas más importantes que acompañan a la erupción cutánea son el dolor y la neuritis aguda

dentro de los 30 días del inicio del exantema, y el dolor persistente, clásicamente denominado neuralgia posherpética (NPH)¹. No existe acuerdo internacional con respecto a la definición exacta de neuralgia posherpética. Algunos autores la consideran como el dolor asociado a HZ que persiste más allá de los 30 días de la erupción, mientras que otros al que perdura o reaparece más allá de los 60, o incluso de los 90 días del exantema¹⁻⁴. Una vez instalada, su duración varía desde meses hasta, en algunos pocos casos, años, y tiene un alto impacto en la calidad de vida del paciente. El manejo farmacológico de esta entidad es de eficacia variable y poco satisfactoria³. Durante la última década, numerosos trabajos clínicos han demostrado que los antivirales antiherpéticos (aciclovir, valaciclovir y famciclovir) aceleran la evolución de las lesiones cutáneas y pueden mejorar el dolor asociado a HZ².

Recibido: 16-VII-2007

Aceptado: 21-XII-2007

Dirección postal: Dra. Claudia Vujacich, Fundación del Centro de Estudios Infectológicos (FUNCEI), French 3085, 1425 Buenos Aires, Argentina.

Fax: (54-11) 4805-2800

e-mail: cvujacich@funcei.org.ar

Existen escasos datos publicados sobre las características clínicas y epidemiológicas del HZ en países de Sudamérica. Nuestro objetivo en este trabajo fue revisar las características epidemiológicas y clínicas de los casos atendidos en nuestro centro en los últimos 5 años, así como la utilización de antivirales y la incidencia de complicaciones. Esta casuística fue presentada en una reunión global del International Herpes Management Forum.

Materiales y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de HZ asistidos en la Fundación del Centro de Estudios Infecciosos (FUNCEI), Buenos Aires, Argentina, en el lapso comprendido entre enero de 2000 y diciembre de 2005.

La definición de caso de HZ fue clínica e incluyó a todo paciente con una erupción vesicular con base eritematosa de distribución metamérica y dolor en la zona afectada. La recolección de datos se realizó a través de una ficha que incluyó filiación, presencia de condiciones que pudieran producir alteraciones inmunológicas (embarazo, neoplasia de órgano sólido o hematológica, infección por el HIV, tratamiento inmunosupresor, etc.) y características clínicas (localización de la lesión, número de metámeras comprometidas, complicaciones bacterianas y otras, tratamiento ins-taurado y evolución posterior).

Se efectuó un análisis por distribución etaria, por sexo y localización. Se evaluó el tratamiento antiviral instaurado: si fue indicado dentro de las 72 horas del inicio del exantema (precoz) o posteriormente (tardío), y si las dosis fueron adecuadas (definimos como dosis adecuada de valaciclovir: 1000 mg 3 veces por día; de famciclovir: 500 mg 3 veces por día; de aciclovir: 800 mg 5 veces por día)². El uso exclusivo de aciclovir tópico se consideró tratamiento inadecuado. Se evaluó el uso de medicación no antiviral concomitante y la frecuencia de complicaciones que incluyeron: diseminación local y a distancia, sobreinfección bacteriana y NPH.

A los efectos de este estudio, decidimos considerar NPH al dolor crónico asociado a HZ que persiste o reaparece más allá de los 60 días del exantema. Se realizó un análisis estadístico para identificar las variables independientes asociadas al desarrollo de la neuralgia. Las variables estudiadas fueron: edad mayor a 50 años, presencia de condiciones que pudieran producir alteraciones inmunológicas, sobreinfección bacteriana, extensión de más de 2 metámeras, ausencia de tratamiento antiviral o tratamiento inadecuado, inicio tardío de antivirales, uso concomitante de corticoides, sexo masculino y localización oftálmica⁵⁻¹¹. El análisis estadístico se realizó con el test de chi cuadrado para datos binarios. Se consideraron asociadas al evento aquellas variables con significación estadística (valor de $p < 0.05$). La información fue almacenada y analizada en los programas SPSS 11.0 y Statistix 7.0.

Resultados

Sobre un total de 84 603 consultas infectológicas atendidas entre los años 2000 y 2005 en nuestro centro, 428 correspondieron a HZ (0.51%) según la estadística informática ambulatoria. Se dispuso de la historia clínica de 302 casos. Como el presente es un estudio retrospectivo, las variables estudiadas no se han podido recabar en

el total de los pacientes; por ello, al mencionar el número de hallazgos, entre paréntesis será expresado el n como el total de registros en el que constaba el dato. Del total, 189 casos se produjeron en mujeres (62.6%). La mediana de edad de nuestra población fue de 57 años (intervalo intercuartílico: 33-69). La distribución de los casos según el grupo etario se observa en la Fig. 1.

Doscientos dieciocho pacientes (83.8%, $n = 260$) no presentaron ninguna condición clínicamente evidente capaz de producir alteraciones inmunológicas que predispusieran al desarrollo de HZ. Los restantes 42 (16.1%) presentaron: tumores sólidos, 12 pacientes (4.6%); embarazo, 12 (4.6%); infección por el HIV, 8 (3%); otras inmunodeficiencias, 8 (3%); tratamiento inmunosupresor, 1 (0.38%) y neoplasias hematológicas, 1 (0.38%).

El detalle de las localizaciones ($n = 281$) puede observarse en la Tabla 1; las más frecuentes fueron la torácica, la oftálmica y la lumbosacra. Veinte pacientes (7.75%) presentaron compromiso de 2 o más metámeras, y 3 (1.1%) diseminación (vesículas) a distancia ($n = 258$).

Habían recibido algún antiviral antiherpético 271 pacientes ($n = 289$). El antiviral más frecuentemente utilizado fue el aciclovir vía oral: 159 pacientes (55%), seguido

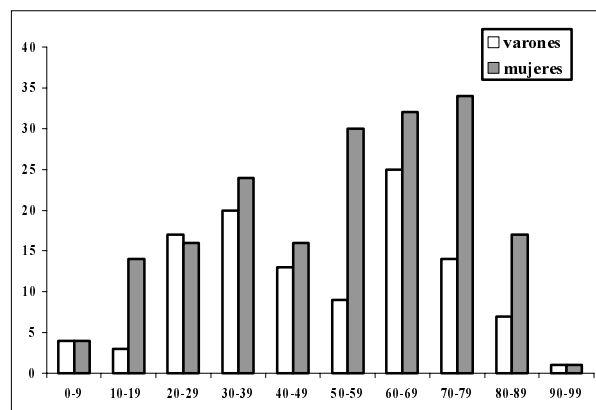


Fig. 1.— Distribución por sexo y edad de 302 pacientes con diagnóstico de herpes zoster.

Tabla 1.— Herpes zoster: distribución metamérica ($n = 281$)

Localización	Número de pacientes
Torácico	101
Oftálmico	42
Lumbosacro	41
Facial	40
Crural	30
Braquial	15
Cervical	11
Ótico	1

de valaciclovir vía oral: 78 (27%). Recibieron aciclovir tópico 24 pacientes (8.3%), 5 de los cuales lo recibieron en forma exclusiva previa a la consulta en nuestro centro, y el resto lo recibió combinado con antivirales orales. En 5 casos (1.7%) no se pudo establecer el compuesto antiviral recibido. Tres pacientes (1%) fueron medicados con famciclovir vía oral; 1 (0.3%) con aciclovir intravenoso y 1 (0.3%) con foscarnet intravenoso. Este último caso correspondió a un paciente con sida quien, hallándose bajo terapia supresiva de larga data con aciclovir por herpes genital recurrente, desarrolló un HZ oftálmico con compromiso ocular y fue medicado empíricamente con foscarnet ante la falta de respuesta al aciclovir endovenoso y ante la sospecha de una cepa resistente a dicha droga. La evolución clínica fue favorable.

Respecto a la dosis administrada (n = 176), y de acuerdo con los criterios expresados previamente, se consideró que 161 (91.5%) habían recibido tratamiento adecuado y 15 (8.8%), tratamiento inadecuado. La administración de antivirales (n = 119) se había realizado en forma precoz en 74 casos (62.1%).

El 94% (n = 284) recibió algún tipo de medicación concomitante durante el tratamiento del episodio de HZ. Los fármacos más utilizados incluyeron antiinflamatorios no esteroides (33.1%), antineuríticos como amitriptilina o carbamazepina (16.8%), vitaminas del complejo B (14.2%), corticoides (13.6%) y drogas opioides (10.5%). El 1.6% (n = 5) de los pacientes habían recurrido a terapias alternativas antes de la consulta.

Con respecto a la evolución del episodio (n = 302), el 80% no presentó complicaciones. Las complicaciones observadas fueron las siguientes: NPH (12.9%; n = 39), sobreinfección bacteriana local (5%; n = 15) y complicaciones oftálmicas (2%; n = 6). El desarrollo de NPH se encontró asociado a edad mayor a 50 años, de acuerdo con el análisis efectuado (Tabla 2). La frecuencia en este

grupo de edad fue del 21% mientras que en los menores de 50 años fue del 3%. El uso de corticoides no se comportó como factor de riesgo ni como protector.

Discusión

Las características clínicas, epidemiológicas y la evolución de los casos de HZ en nuestro centro no difieren significativamente de los datos provenientes de países desarrollados, previos a la incorporación rutinaria de la vacuna de varicela en la infancia^{1,2}.

En todos los grupos etarios, el número de casos femeninos fue significativamente mayor que el correspondiente a los masculinos, no sólo en el grupo mayor a 65 años, en el que podría atribuirse a la mayor expectativa de vida de la población femenina. Este es un hallazgo que coincide con algunos trabajos de la literatura internacional¹². Una de las hipótesis propuestas para interpretar este hallazgo es el hecho de que las mujeres tienden a consultar más frecuentemente a los servicios médicos que los varones.

En este estudio, el número de casos de HZ en el grupo etario de 40 a 59 años correspondió al 22% de los casos aproximadamente, lo cual se ve como mayor de lo previsto, y no parece ser atribuible a la prevalencia de infección por HIV en esta población, ya que los pacientes infectados por el HIV incluidos en este estudio fueron solamente 8.

La edad mayor de 50 años fue la única variable asociada al desarrollo de NPH en el análisis univariado. El uso de esteroides en fase aguda no resultó protector ni deletéreo, coincidiendo con estudios previos¹³. Hemos observado, en los últimos años, una tendencia decreciente en el uso de esteroides (asociados a los antivirales) durante la etapa aguda del *rash*, en virtud de la escasa

Tabla 2.– Análisis univariado de variables asociadas a neuralgia posherpética en 302 pacientes

Variable	Odds Ratio [IC 95%]	p
Edad mayor a 50 años	8.48 [2.93 – 24.55]	0.0000
Condición predisponente*	1.42 [0.58 – 3.47]	0.5936
Extensión de más de 2 metámeras	1.92 [0.59 – 6.18]	0.4462
Sobreinfección bacteriana	1.03 [0.22 – 4.79]	1.0000
Tratamiento antiviral ausente o insuficiente	1.33 [0.35 – 5.03]	0.9467
Inicio de antivirales después de 72 horas	1.67 [0.22 – 12.32]	1.0000
Uso de corticoides	0.92 [0.34 – 2.52]	1.0000
Sexo masculino	0.92 [0.46 – 1.86]	0.9738
Localización		
oftálmica	0.47 [0.13 – 1.62]	0.3361
torácica	0.65 [0.30 – 1.39]	0.3550
lumbar	1.47 [0.60 – 3.60]	0.5460

*Neoplasia de órgano sólido o hematológica, HIV, tratamiento inmunosupresor y embarazo

evidencia de un efecto protector sobre el desarrollo de NPH. Asimismo, no se encontró en esta casuística mayor frecuencia en aquellos pacientes que no recibieron tratamiento antiviral o que lo recibieron en dosis insuficiente o tardíamente. El diseño retrospectivo pudo haber sido una limitante para documentar adecuadamente estas variables.

En cuanto a los fármacos antineuríticos más utilizados en nuestro medio para el control del dolor asociado al HZ, la amitriptilina sigue siendo la medicación de primera línea, a pesar de sus efectos adversos conocidos¹⁴. La gabapentina está disponible desde hace pocos años en nuestro medio pero, si bien los resultados sobre su eficacia en el tratamiento de la NPH son alentadores, su costo constituye una limitante para su uso.

Puesto que se trata de una recopilación retrospectiva de una serie de casos atendidos en un centro privado de infectología ambulatoria de la ciudad de Buenos Aires, no disponemos de reales datos de incidencia o prevalencia en la población general. Y dado que esta enfermedad no es de denuncia obligatoria en nuestro país, esta información sólo será accesible mediante el diseño de estudios prospectivos donde se registren estos casos. Asimismo, las variables analizadas en relación con el desarrollo de NPH sólo incluyeron aquellas de las cuales teníamos información disponible en las historias clínicas. Esto nos impidió evaluar variables tales como la intensidad de los pródromos y del dolor en la fase aguda de la enfermedad como factores de riesgo para NPH. Estos factores sólo pueden evaluarse mediante estudios de diseño prospectivo que utilicen escalas objetivas internacionalmente aceptadas para medición de dolor. Por otro lado, el análisis sobre el uso de antivirales en el manejo del HZ corresponde a la normativa de nuestra institución, y no nos permite inferir cómo son manejados los antivirales antiherpéticos en otros centros y regiones del país ni por médicos de otras especialidades.

Bibliografía

1. Gnann J, Whitley R. Herpes Zoster. *N Engl J Med* 2002; 347: 340-6.
2. Dworkin R, Jonson R, Breuer J, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (supl 1): 1-26.
3. Niv D, Maltzman-Tseikhin A. Postherpetic neuralgia: the never ending challenge. *Pain Pract* 2005; 5: 327-40.
4. Baron R. Post-herpetic neuralgia case study: optimizing pain control. *Eur J Neurol* 2004;11 (supl 3): 3-11.
5. Zaal M, Volver-Dieben H, D'Amato J. Risk and prognostic factors of postherpetic neuralgia and focal sensory denervation: a prospective evaluation in acute herpes zoster ophthalmicus. *Clin J Pain* 2000; 16: 345-51.
6. Opstelten W, Mauritz J, de Wit N, van Wijk A, Stalman W, van Essen G. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database. *Fam Pract* 2002; 19: 471-5.
7. Jung B, Johnson R, Griffin D, Dworkin R. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2004; 62: 1545-51.
8. Nagasako E, Johnson R. Rash severity in herpes zoster: correlates and relationship to postherpetic neuralgia. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 834-39.
9. Choo P, Galil K, Donahue J, Walker A, Spiegelman D, Platt R. Risk factors for postherpetic neuralgia. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1217-24.
10. Whitley R, Shukla S, Crooks R. The identification of risk factors associated with persistent pain following herpes zoster. *J Infect Dis* 1998; 178 (supl 1): 71-5.
11. Meister W, Neiss A, Gross G, Doerr H, Hobel W, Malin J. A prognostic score for postherpetic neuralgia in ambulatory patients. *Infection* 1998; 26: 359-63.
12. Insinga R, Itzler R, Pellissier J, Saddier P, Nikas A. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. *J Gen Intern Med* 2005; 20: 748-53.
13. Whitley R, Weiss H, Gnann J, Tyring S, Mertz G, Pappas P. Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster. A randomized, placebo-controlled trial. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *Ann Intern Med* 1996; 125: 376-83.
14. Hempenstall K, Nurmiikko T, Jonson R, A'Hern R, Rice A. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *Plos Med* 2005; 2: e164.

La ciencia es precisamente lo más democrático que hay. Está abierta a todos los que digan la verdad. Los trabajos y los descubrimientos más arduos de un sabio pasan a ser caudal de todo el mundo, sin que él obtenga casi nunca lucro o recompensa.

Bernardo A. Houssay (1887-1971)