

Herpes Zoster y Neuralgia Posherpética

Dr. Ramón De Lille Fuentes

Coordinador de la Clínica de Dolor y Medicina Paliativa. Médica Sur.

Epidemiología, historia y situación actual

De acuerdo con algunas observaciones poblacionales en EE.UU., la frecuencia con que se presenta la infección secundaria al herpes zoster (HZ), es cercana a 800,000 personas afectadas cada año⁽¹⁾, para una población total de 275 millones de habitantes (1:3,500). Empero, se ha estimado que la frecuencia con que se presenta el HZ ha aumentado en la población general de 125 a 215:100,000 hab (cerca del 64%), en los últimos 40 años⁽¹⁻³⁾. Esto se atribuye al aumento de la edad de las personas y a la depresión del sistema inmune por estrés, sustancias químicas o factores físicos; esto provoca la reactivación del virus de la varicela zoster (VV-Z). La definición de herpes zoster es 'enfermedad infecciosa aguda causada por el ADN del virus varicela - zoster, que afecta predominantemente los ganglios dorsales de los nervios medulares y craneales'. Se caracteriza por: dolor agudo, que antecede a la presencia de alteraciones dermatológicas, fuerte, continuo y, a veces, acompañado de otras alteraciones sensoriales, seguido (48 a 72 h después) por la aparición de eritema máculopapular que progresa a vesículas, costras y posterior a 30 a 45 días, al desprenderse las costras, las lesiones iniciales dejan cicatrices o manchas hipo e hiperocrómicas atróficas. Estas lesiones se localizan en áreas correspondientes a dermatomas de predominio torácico⁽¹⁻⁵⁾. Tabla 1.

El HZ puede dejar como secuela la neuralgia post-herpética (NPH), que es una de las más serias dificultades y enfermedades frustrantes a la que se enfrenta el médico, la familia y en especial, el enfermo que la padece. Una vez que se presente la NPH, las posibilidades de aliviarla son limitadas, de ahí la importancia de la prevención de esta enfermedad viral infecto-contagiosa. Cerca del 10% de los pacientes cursan con NPH; sin embargo, la frecuencia, tanto de la enfermedad aguda como del desencadenamiento de la NPH, es baja en personas jóvenes y aumenta dramáticamente con la edad.

Tabla 1. Áreas afectadas en el herpes zoster⁽¹²⁾

Dermatomas	%
Torácicos	53
Cervicales	20
Trigeminales	17
Lumbosacros	11

Factores de riesgo

Se han informado varias causas que coinciden con la aparición del HZ, algunas pueden ser meras coincidencias; en otras, está com-

probada su relación causal; se mencionan entre otras a enfermedades malignas, inmunosupresión, enfermedades crónicas debilitantes y traumatismos. La frecuencia de estos factores de riesgo se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Factores de riesgo relacionados con herpes zoster⁽¹³⁾

Factor	%
Linfoma no Hodgkin	46
Leucemia	23
SIDA	15
Diabetes	9
Postransplante de médula ósea	77
Varicela	23
NPH	18

Fisiopatología

La varicela ("viruela loca") y el HZ son diferentes manifestaciones causadas por el mismo ADN viral, el VV-Z. Esta asociación fue reportada de manera inicial por von Bokay en 1909. En 1925, Kundratiz inoculó líquido de vesículas con zoster a niños, quienes desarrollaron y transmitieron la varicela, excepto a aquellos que habían estado expuestos con anterioridad⁽⁴⁾. En 1948, el virus del zoster fue visto por primera vez por Rake⁽⁵⁾ mediante microscopía electrónica, quien encontró que era morfológicamente indistinguible del virus de la varicela. Esto se confirmó en 1959, al utilizar pruebas de fijación del complemento⁽⁶⁾. En 1966, en el suero proveniente de pacientes que estaban en recuperación de HZ, se obtuvieron títulos elevados de anticuerpos, como en el del suero de pacientes convalecientes de varicela, sugiriendo también que el HZ produce un estímulo antigénico secundario⁽⁷⁾. La comprensión de la diferencia en la inmunidad y las respuestas de anticuerpos entre los dos tipos de manifestaciones clínicas de la infección por VV-Z es de importancia fundamental para entender la razón por la cual fármacos inmunosupresores, como los esteroides, pueden utilizarse en el tratamiento del HZ, pero no en la varicela. Los esteroides y otros fármacos inmunosupresores pueden reducir o prevenir la producción de anticuerpos a antígenos no conocidos, pero carecen o casi carecen de efecto sobre la respuesta de anticuerpos a antígenos a los cuales el organismo había respondido con anterioridad⁽⁸⁾.

Noordenbos, al estudiar los nervios afectados, observó que las fibras gruesas mielinizadas eran destruidas en mayor número por el HZ que las fibras delgadas mielinizadas o las amielínicas, las cuales predominaban en el nervio lesionado^(9, 10).

Diagnóstico de infección por VV-Z

Existen varias técnicas para realizar el diagnóstico de certeza microbiológico de esta enfermedad:

- Frotis de Tzanck
- Serología específica a anticuerpos contra VV-Z, los cuales de ben y pueden diferenciar esta infección del herpes simplex, variedad I y II
- Uso de la inmunofluorescencia directa como método diagnóstico
- Técnicas moleculares génicas⁽¹⁴⁾

Se correlaciona con la edad: a mayor edad, aumenta la frecuencia. Así, pacientes de 30 a 39 años, tienen 10 % de NPH; 40 a 49, 7%; 50 a 59, 18%; 60 a 69, 37 % y mayores de 70, 48%⁽¹¹⁾.

Tratamientos

Se ha intentado el uso de algunas vacunas y/o sueros hiperinmunes, con resultados poco alentadores: La *vacuna de la cepa OKA VV-Z* produce efectos similares a la enfermedad, pero sólo se obtiene protección inmunológica útil por 2 años⁽¹⁵⁾; otro investigador publicó que la *vacuna del virus del sarampión atenuado vivo*, fue efectiva en contra del HZ y la varicela, además de que alivia el dolor, previene y cura la NPH⁽¹⁶⁾. Recientemente se publicaron los resultados del seguimiento a largo plazo de la vacuna contra el VVZ y, aunque no se logra prevenir en 100% de todos los casos estudiados, sí hay diferencias estadísticamente significativas a favor de aplicar la vacuna y es posible que pronto esté al alcance de la población en general⁽²⁵⁾.

Con respecto a aciclovir, todos los autores recomiendan se utilicen dosis de 800 mg en cinco tomas por día, durante una semana; en dos estudios, se encontró que es similar la administración de aciclovir por 7 días, que por 14 o 21⁽¹⁷⁾. En otro estudio, aciclovir resultó similar a vidarabina (otro antiviral), en cuanto a la misma buena respuesta⁽¹⁸⁾.

Se estudió a los corticosteroides sistémicos, con la finalidad de prevenir la NPH y se encontró en un meta-análisis de 4 estudios en los que se utilizó prednisona oral vs placebo, a las 24 semanas, los dos grupos estaban iguales. Ninguno presentó diseminación y, aunque hubo alguna diferencia aritmética a favor de los esteroides, no alcanzan diferencias estadísticamente significativas: 38 vs 40%⁽¹⁹⁾.

En el tratamiento actual contra el VV-Z se incluyen:

1. Antivirales: Arabinósido adenina, monofosfato de adenosina, vidarabina, aciclovir, famciclovir y valaciclovir.
2. Inmunoestimulantes: Interferón, levamisol, factor de transferencia y cimetidina (esta última en relación con pacientes afectados con cáncer).
3. Tópicos: Sulfato de aluminio, óxido de zinc y compresas frías.
4. En el control del dolor agudo:
 - A) Analgésicos habituales: AINES y opiáceos débiles con horario, a dosis útiles.
 - B) Coadyuvantes: (Medicamentos con efecto neuromodulador, como anticonvulsivantes, antidepressivos, ansiolíticos)
 - C) Bloqueos nerviosos con anestésicos locales, de preferencia bupivacaína o ropivacaína.
 - D) A nivel del sistema nervioso simpático afectado con aplicaciones repetidas o catéteres a permanencia y dosis repetidas con bolos o infusiones continuas con bombas de infusión, colocados a nivel cervical, cervicotorácico o lumbosacro.
 - E) A nivel del territorio somático afectado: con catéteres tunelizados y bombas de infusión continuas: a nivel epidural o en el trayecto de un plexo.
 - F) A nivel regional, en áreas tóxicoabdominales: con catéter interpleural tunelizado.

Tratamiento de la Neuralgia Postherpética

Aparentemente todos los tratamientos anteriores, durante la fase aguda del HZ, deberían de reducir o evitar la NPH, pero en la realidad todos fallan. Hay varias razones que explican esto: No se aplican las dosis recomendadas de los medicamentos apropiados; no se inician oportunamente las medidas antes mencionadas; no todos los pacien-

tes responden de manera similar (por sus características individuales de inmunocompetencia, edad, cepas resistentes, entre otros).

Rowbotham⁽²⁰⁾, describe sus experiencias con el uso prolongado de antidepressivos tricíclicos en la NPH y obtiene resultados satisfactorios en cerca del 70% de sus pacientes. De Lille e Islas⁽²¹⁾, en 1983, reproducen los mismos resultados, satisfactorios, que había publicado Forrest⁽²²⁾ en 1980, aplicando depósitos epidurales con esteroides de larga duración, en inyecciones repetidas, una cada 15 días, hasta en 4 ocasiones, logrando 70 % de mejoría a largo plazo.

En la actualidad se conoce bien la patogénesis del dolor en la NPH, en la que se consideran: a) atrofia de las astas dorsales; b) pérdida importante de neuronas, axones y mielina en los ganglios posteriores; c) fibrosis en ganglio posterior; d) pérdida de axones mielinizadas de la raíz nerviosa sensorial; e) desbalance en la entrada de las fibras mielinizadas, que se conforma mediante el histograma nervioso periférico; f) evidencias histopatológicas de la presencia de inflamación aguda y crónica, en el 50% de los pacientes con NPH; g) exceso de fibras amielínicas; h) ausencia de modificaciones en las concentraciones intratecales de serotonina, SP, o dopamina B hidroxilasa⁽²³⁾.

Otras medidas terapéuticas que se han intentado para controlar el dolor persistente de la NPH, incluyen:

1. Psicoterapia.- Relajación, hipnosis, biorretroinformación, habilidades de afrontamiento, apoyo individual y/ o de grupo para controlar la depresión y tendencias al suicidio.
2. Aplicaciones locales, intralesiones, con esteroides, o con criocauterización sobre las áreas cutáneas sensibilizadas.
3. Electroestimulación.- Nerviosa transcutánica, epidural, o espinal, electroacupuntura. Estimulación de la Corteza Cerebral Motora.
4. Uso de opiáceos.- Oxiconona, metadona, morfina de liberación prolongada.
5. Tópicos.- Capsaicina en crema, ácido acetilsalicílico líquido con cloroformo, y otros AINE disueltos.
6. Invasivos.- Neurólisis intratecal con alcohol o feno⁽²⁴⁾.
7. Neuroquirúrgicos.- Lesión en la zona de entrada de las raíces dorsales ("drezotomía"), tractotomía trigeminal mesencefálica, termocoagulación del ganglio de Gasser. Aplicación del Gamma Knife en el cerebro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Benedetti C: Herpes zoster and postherpetic neuralgia. History and Epidemiology: Current Understanding. In: Herpes Zoster and Neuralgia Postherpetic. Syllabus topics on Satellite Symposium, 1996.
2. Donahue JG, Choo PW, Manson JE and Platt R: The incidence of herpes zoster. Arch Intern Med 1995; 155: 1605-1609.
3. Ragozzino MW, Melton LJ, Kurland LT, Chu CP and Perry HO: Population-based study of herpes zoster and its sequelae. Medicine 1982;61:310-316.
4. Blank H and Rake: Virus and Rickettsial Diseases of the Skin, Eye and Mucous Membranes of Man. Little Brown, Boston, 1955.
5. Rake G, Blank H, Corriel LL, Nagler FPO and Scott TF: Relationship of varicella and herpes zoster. Electron-microscope studies. J Bacteriol 1948;56:293.
6. Taylor-Robinson D and Downie AW: Chickenpox and herpes zoster. I Complement-fixation studies. Brith J Exper Path 1959;40:398.
7. Gold E: Serologic and virus isolation studies of patients with varicella or herpes-zoster infection. N Eng J Med 1966; 274:181.
8. Blank H, Eaglestein WH and Goldfaden GL: Zoster, a recrudescence of VZ virus infection. Postgrad Med J 1970;46:653-658.
9. Noordenbos W: Physiological correlate of clinical pain syndromes. In: A Soulairec, J Cahn and J Carpentier (Eds). Pain, Academic Press, London 1968, pp 465-475.
10. Watson CPN, Deck JH, Morshead C, Van der Kooy D, Evans RJ: Postherpetic neuralgia: further post-mortem studies of cases with and without pain. Pain 1991;44:105-117.
11. de Moragas JM and Kierland RR: The outcome of patients with herpes zoster. Arch Dermat 1957;75:193.
12. Gardner-Thrope C, Foster JB and Barwick EE: Unusual manifestations of herpes zoster. A clinical and electrophysiological study. J Neurol Sci 1976;28:427.
13. Schuchter LM, Wingard JR, Piantadosi S, Burns WH, Santos GW and Saral R: Herpes zoster after bone marrow transplantation. Blood 1989;74:1424-7.
14. Devlin ME, Gilden DH, Mahalingam R, Dueland AN and Cohrs R: Peripheral blood mononuclear cells of the elderly contain varicella-zoster virus DNA. J Infect Dis (USA) 1992;165: 619-22.
15. Hayward A, Levin M, Wolf W, Angelova G and Gilden D: Varicella-zoster virus-specific immunity after herpes zoster. J Infect Dis 1991;163:873-5.
16. Li WH, Ming ZL, Chen Q and Li Y: Experimental studies on the prevention and treatment of chickenpox and herpes zoster with measles vaccine. Chin Med J 1989;102:395-9.
17. Wood MJ, Johnson RW, McKendrick MW, Taylor J, Mandal BK and Crooks J: A randomized trial of aciclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. N Engl J Med 1994;330:896-900.
18. Whitley RJ, Gnann JW, Hinthorn D, Liu C, Pollard RB, Hayden F, Mertz GJ, Oxman M and Soong SJ: Disseminated herpes zoster in the immunocompromised host: a comparative trial of aciclovir and vidarabine. The NAID Collaborative Antiviral Study Group 1992; 165:450-5.
19. Calzà AM, Schmied E and Harms M: Systemic corticosteroids not prevent postherpetic neuralgia. Dermatology 1992;184:314-6.
20. Rowbotham M: Clinical therapeutic trials in patients with AHZ and PHN. In: Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia. Syllabus topics. Satellite Symposium, 1996.
21. Islas Velasco J y De Lille Fuentes R: Esteroides epidurales en la Clínica del Dolor. Diez años de experiencia en la Clínica del Dolor del Instituto Nacional de la Nutrición. Compendium Invest Clin Latinoam 1983;11:147-153.
22. Forrest JB: The response to epidural steroid injections in chronic dorsal root pain. Canad Anaesth Soc J 1980; 27:40-46.
23. Watson CP: Postherpetic neuralgia. Semin Neurol 1988; 8:272-9.
24. De Lille R: Results on the applications of neurolytic agents in the subarachnoid space and splanchnic celiac plexus. Pain Suppl 2, abstracts of IVth World Congress on Pain 1984, pp 318.
25. Oxman M N, Levin M J, Johnson G R, Schmader K E, Straus S E, Gelb L D, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med 2005; 352:2271-84