

Herpes Zoster - Aspectos clínicos y terapéuticos

Herpes Zoster - Aspectos clínicos y terapéuticos

Laureano A. Osorio G.

RESUMEN

Se presentan algunos aspectos históricos respecto al descubrimiento del agente etiológico del herpes zoster. Así mismo, se resaltan sus características clínicas y secuelas en los diferentes sistemas afectados. Se indican pautas de tratamiento para lograr un manejo correcto y minimizar la aparición de sus complicaciones.

Palabras clave: "herpes zoster", tratamiento, neuralgia posherpética.

INTRODUCCIÓN

En 1767 Heberden diferenció la varicela de la viruela. En 1888 Bokay fue el primero en establecer la relación entre varicela y zoster. La naturaleza infecciosa entre ambas fue demostrada por Steiner en 1875. En 1906 Tyzzer describió la histopatología de las lesiones de la varicela. Kundraitz (1922) y Bruusgaard (1925) reprodujeron las lesiones de la varicela por inoculación en niños del líquido obtenido de vesículas de zoster, demostrando que ambas entidades eran producidas por el mismo agente etiológico, que más tarde comprobó Weller (1952) al aislar *in vitro* el virus de lesiones de ambas enfermedades. En 1943 Garland sugirió que el zoster representa la reactivación del virus latente de la varicela, lo cual ha sido confirmado recientemente por análisis molecular de virus obtenidos de lesiones primarias y reactivas en el mismo paciente.

Las implicaciones neurológicas de la distribución segmentaria de las lesiones del zoster fueron reconocidas desde 1831 por Richard Bright; las alteraciones inflamatorias en el ganglio sensorial y nervio espinal correspondiente fueron descritas inicialmente por Bransprung en 1862.¹

EPIDEMIOLOGÍA DEL HERPES ZOSTER

No existen picos estacionales y, contrario a la varicela, se presenta a lo largo de todo el año. Afecta todo los sexos y razas por igual. No existen datos convincentes que indiquen que el zoster puede ser adquirido por contacto con personas que padecen varicela o zoster; su incidencia está determinada por factores que afectan la relación huésped-virus y uno de estos factores es la edad.

El índice de incidencia se encuentra entre 1.3 y 5 casos por 1000 personas cada año, y aunque la enfermedad puede presentarse a cualquier edad, incluso en niños, más de 2/3 de los casos ocurren en sujetos >50 años y menos de un 10% en < 20 años. Los segundos ataques comprenden un 4-5% de las series publicadas y también se han registrado casos de terceros ataques, ocurriendo en el mismo dermatoma. Es raro en los primeros años de vida; cuando aparece en lactantes usualmente no existen antecedentes de varicela postnatal, pero casi siempre hay antecedentes de varicela materna durante el embarazo. Se presume que, en este caso, la infección primaria y la infección latente de las neuronas hayan tenido lugar *in-útero*.

Los pacientes con herpes son infecto-contagiosos. Los virus pueden ser aislados de las vesículas de los pacientes no complicados durante 7 días después de la aparición de la erupción, y durante mucho más tiempo en los pacientes inmunocomprometidos.² Sin embargo, el zoster es menos contagioso que la varicela; el índice de infección entre los contactos familiares susceptibles parece

Laureano Augusto Osorio Gutiérrez, Dermatólogo, Instituto de Ciencias de la Salud, Medellín.
Correspondencia: Laureano Osorio G., Edif. Comedal, consultorio 1505, carrera 46 No. 54-14, telefax 251 5835, Medellín, Colombia.

Herpes Zoster - Aspectos clínicos y terapéuticos

equivaler sólo a 1/3 del de la varicela. La incidencia aumentada de herpes zoster en los pacientes inmunodeficientes con cáncer ha determinado que muchos médicos asuman que la aparición de herpes zoster en un sujeto aparentemente normal pueda ser indicio de cáncer oculto y sea sometido a evaluaciones agresivas y costosas con el fin de detectar un proceso maligno y oculto. Un estudio retrospectivo de 590 pacientes con herpes zoster indica que este enfoque es innecesario, dado que la incidencia de cáncer durante el primer año y los primeros 5 años después del diagnóstico de herpes zoster es la misma que la registrada en la población general.³

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Fase latente: variable.

Fase prodrómica: se presenta dolor y parestesia en el dermatoma afectado. Dura aproximadamente 1-4 días antes de la erupción. Varía entre un escozor superficial a un hormigueo, y un dolor severo, profundo y muy intenso puede ser constante e intermitente y acompañado de hipersensibilidad e hiperestesia de la piel en el dermatoma afectado.

El dolor preeruptivo puede simular otras patologías como pleuresía, infarto, apendicitis, cólico biliar, renal, etc. En un 5% de los pacientes, especialmente niños, puede acompañarse de fiebre, cefaleas y malestar general. En 20% de los pacientes persiste el dolor después de la erupción, 7% continúan con síntomas sistémicos y 0.5% nunca presentan dolor. Por el contrario, pocos pacientes presentan dolor neurítico sin erupción "zoster sin herpes", evidenciado por aumento de anticuerpos y pruebas virológicas. Similarmente, aunque el zoster cefálico se ve complicado por una parálisis facial aguda, la infección por virus zoster varicela (VZV) no parece ser responsable de la mayoría de las parálisis faciales idiopáticas (De Bell). El dolor es más severo y prolongado, aunque raro en el zoster infantil.^{4,5}

Fase eruptiva: las lesiones comienzan como máculo-pápulas eritematosas que generalmente no cruzan la línea media, afecta generalmente un dermatoma, pero puede comprometer 1 ó 2 dermatomas vecinos. En un curso de 12-24 horas se tornan a vesículas y luego a pústulas en 3 ó 4 días y, finalmente, a costras en 7-10 días para resolverse en 2-3 semanas y el dolor desaparece al caerse las costras; lo más frecuente es que dejen una cicatriz.

Nuevas lesiones aparecen hasta una semana después de aparecido el brote.

El dolor continúa durante toda esta fase y es provocado por contacto o movimiento del área afectada. El brote raramente compromete extremidades por debajo del codo o rodillas.

Más del 50% de los pacientes tienen compromiso de los dermatomas torácicos (T3 a L2), hay compromiso del trigémino en 10-15% de los casos y de los dermatomas cervicales o lumbares en menos del 20%.

Cuando el compromiso del trigémino afecta sólo las ramas supratrocleares, el ojo usualmente está indemne. El compromiso de la rama nasociliar, que se refleja en erupción del extremo del ala nasal, se presenta en 1/3 de los pacientes, y usualmente se acompaña de conjuntivitis, queratitis, iridociclitis, parálisis de los músculos extraoculares, ptosis y midriasis. Por lo tanto, cuando el zoster compromete la nariz (signo de Hutchinson), es necesario examinar cuidadosamente el estado del ojo ipsilateral; sin embargo, el virus varicela zoster (VZV) no es tan patógeno para el ojo como el virus del herpes simple.^{4,5}

El zoster que afecta la 2ª y 3ª divisiones del trigémino y otros pares craneanos (que es poco frecuente) produce síntomas y lesiones a nivel de la boca, oídos, faringe o laringe.

El compromiso del nervio facial y auditivo produce el signo de Ramsay-Hunt, que consiste en parálisis facial, con erupción del oído externo o de la membrana timpánica, con presencia o no de tinnitus, vértigo o sordera.² (Figura 1).



Figura 1. Compromiso del pabellón auricular en un paciente con herpes zoster, quien presentó Síndrome de Ramsay-Hunt con parálisis facial. (Cortesía de la doctora Angela Zuluaga).

COMPLICACIONES DEL HERPES ZOSTER**1. NEUROLÓGICAS****1.1 NEURALGIAS POST-HERPÉTICA**

Se define como el dolor en el trayecto de un nervio que persiste durante más de un mes después de que la erupción ha desaparecido. Pero varios autores la definen al 2º, 3º ó 6º mes y esto varía su incidencia; si es a 1 mes 9-14%, a los 3 meses 35-55% y a 1 año 22-33%.⁶

En general se observa de 10-15% en pacientes con herpes zoster, es poco frecuente en <40 años, pero ocurre en un tercio de los pacientes >60 años especialmente en los casos de herpes zoster oftálmico (20%).

La neuralgia post-herpética es refractaria al tratamiento, pero generalmente remite en el curso de 6 meses.³ El dolor puede ser leve en quemadura, pinchazo e intermitente, continuo, lacinante y agravado por el contacto de la piel o con el uso de ropas estrechas.

El herpes zoster afecta más a las mujeres; su incidencia está relacionada con la edad y no se altera por la localización anatómica, ni su duración está modificada por la edad. Se ha observado que la neuralgia craneal es de mayor duración (30 meses en promedio) y la lumbar de menor duración (2 meses), la torácica (16 meses) y la cervical (12 meses).⁶

1.2 ANESTESIA

En el dermatoma afectado ocurre aproximadamente en 5% de los casos, pero es más frecuente (12%) en pacientes con herpes zoster cefálico.

1.3 PARÁLISIS MOTORA

Se presenta en 10-20% de los casos. Comienza en el curso de la primera y segunda semanas después de la erupción, y casi siempre afecta a grupos musculares inervados por nervios contiguos al dermatoma afectado. La condición es afortunadamente transitoria, y el 75% de

los pacientes se recuperan totalmente. En el herpes zoster cefálico puede haber parálisis de músculos oculomotores; en el cervical compromiso diafragmático y en el lumbar disfunción vesical y del esfínter anal.

1.4 MENINGOENCEFALITIS

Es rara; ocurre entre 0.2-0.5%. Su iniciación sigue al herpes zoster en 7-10 días, pero puede preceder la erupción en una semana o más, y continuar hasta dos meses después. Se presenta con fiebre, alteraciones mentales (delirio, alucinaciones), cefalea, meningismo o parálisis de pares craneanos. La incidencia es mayor en casos de herpes zoster cefálico y en sujetos inmunodeficientes, y la mayor parte se asocia con herpes zoster diseminado. La mayoría de los pacientes se recuperan y no muestran secuelas mentales, aunque en algunos persisten parálisis, infecciones oculares crónicas y neuralgia post-herpética.

1.5 ANGEITIS GRANULOMATOSA CEREBRAL

Puede ser secundaria a un herpes zoster oftálmico con hemiparesia contralateral retardada. Se presenta ocho semanas en promedio luego del episodio herpético, como infarto cerebral único o múltiple, accidente cerebrovascular (ACV) o isquemia cerebral transitoria. Se acompaña de una tasa de mortalidad de hasta un 25%.

2. COMPLICACIONES OFTÁLMICAS

Ocurren en 20-70% de los pacientes con herpes zoster oftálmico. Se producen por diferentes mecanismos, incluyendo invasión directa, neuropatía sensorial o motora y vasculopatía, que dejan secuelas como retracciones cicatrizales, ptosis, queratitis, escleritis, uveítis, glaucoma, coriorretinitis, neuritis óptica y disminución de la agudeza visual que puede progresar a ceguera.

3. COMPLICACIONES VISCERALES

Las vísceras afectadas usualmente poseen una inervación del dermatoma afectado. En pacientes con herpes zoster torácico se han encontrado vesículas en la mucosa gástrica. Otras complicaciones como enterocolitis, miocarditis, pancreatitis o hepatitis son causantes de alta tasa de mortalidad.

4. COMPLICACIONES CUTÁNEAS

4.1 SOBREENFECCIÓN

4.2 DISEMINACIÓN CUTÁNEA

Se define como la aparición de más de 20 vesículas por fuera del dermatoma afectado y sus vecinos. Típicamente aparece 4-11 días después de la erupción. Es más frecuente (36%) en pacientes con deficiencia en la inmunidad (linfomas o tratamiento inmunosupresor).

4.3 HERPES GANGRENOSO

Se presenta necrosis de las lesiones; es más frecuente en pacientes inmunocomprometidos y luego de infección. El mecanismo, al igual que en la varicela, es desconocido.⁷

TRATAMIENTO DEL HERPES ZOSTER

Los objetivos que se buscan con el tratamiento son:

1. Limitar la extensión, duración y severidad de la enfermedad en el dermatoma primario.
2. Prevenir la diseminación.
3. Prevenir la neuralgia post-herpética.

Los dos primeros son consecuencia de la replicación del VZV, la cual se impide con el uso de análogos nucleósidos.

Durante la fase aguda, la administración de analgésicos, compresas frías, calamina o bicarbonato de sodio pueden contribuir al alivio de los síntomas locales y a acelerar el secado de las lesiones vesiculares.

En los pacientes inmunocompetentes el proceso es autolimitado y la diseminación es poco probable. Por el contrario, la terapia antiviral debe ser utilizada en estos pacientes e instaurada con prontitud.

Aunque muchos compuestos muestran actividad antiviral *in vitro*, la mayoría afectan funciones de las células del huésped y tienen toxicidad inaceptable en humanos. Los antivirales disponibles no eliminan los virus latentes.^{8,9}

ACICLOVIR

Es el antiviral más ampliamente prescrito en el mundo, y ha servido como droga comparativa para múltiples estudios de antivirales.¹⁰

Actúa como prodroga y debe ser trifosforilada para que actúe. La primera fosforilación se produce por la timidina quinasa (su afinidad es 200 veces mayor para la enzima viral que para la humana), la segunda y la tercera fosforilaciones se producen por las quinazas celulares. La concentración es 40-100 veces más alta en células infectadas que en las no infectadas; inhibe competitivamente la DNA polimerasa viral y luego se incorpora al DNA viral, en donde actúa como finalizador de la cadena por la ausencia del grupo trihidroxilo y detiene así la replicación viral.

FARMACOCINÉTICA

Se absorbe por todas las vías, incluyendo la mucosa conjuntival y genital, aunque la absorción percutánea es pobre. Su biodisponibilidad es de 15-20% o menor cuando se da por vía oral, pero las concentraciones séricas son suficientes para lograr su objetivo terapéutico, no se afecta por la presencia de alimentos. Se distribuye a todos los tejidos y fluidos corporales, incluyendo líquido cefaloraquídeo y líquido de vesículas herpéticas. Su metabolismo es hepático, la vida media plasmática es aproximadamente 2.5 horas y se aumenta a 20 horas en pacientes anúricos, pues la ruta de eliminación es renal y hasta el 85% se encuentra sin cambio en la orina.

ESPECTRO DE ACCIÓN

El aciclovir es activo contra el virus de la familia herpesvirus. Es 10 veces más potente contra el virus del herpes simple que contra VZV. En forma intravenosa determina una interrupción de la progresión del herpes zoster, tanto localizado como diseminado. Acelera la eliminación del virus de las vesículas y disminuye la diseminación cutánea y visceral; también produce una disminución más rápida del dolor y acelera el alivio de las lesiones cutáneas. No está comprobado que ejerza efectos sobre la incidencia de neuralgia post-herpética ni en su duración.¹¹⁻¹⁶

EFFECTOS ADVERSOS

Son raros e incluyen cefalea, vómito, diarrea y toxicidad renal.

Herpes Zoster - Aspectos clínicos y terapéuticos

La droga intravenosa puede producir neurotoxicidad con alucinaciones, delirios y convulsiones. Se ha utilizado hasta por 5 años sin efectos colaterales, aunque puede producir alopecia, acné o urticaria en algunos pacientes.

RESISTENCIA

Se ha observado resistencia en pacientes inmunocomprometidos tratados a largo plazo. Ocurre por deficiencia de la timidina quinasa viral que pierde la capacidad de fosforilar.

La resistencia por mutación viral es extremadamente infrecuente como resultado de cambios en el DNA polimerasa viral. Es muy rara en inmunocompetentes.¹⁰

VALACICLOVIR

Es el L-valil-éster de aciclovir y fue aprobado por la FDA en junio de 1995. Es una prodroga desarrollada para mejorar la pobre biodisponibilidad del aciclovir, ya que con el valaciclovir se incrementa en 3-5 veces. Dado 500-1000 mg, 3 veces al día, es tan efectivo como aciclovir 5 veces al día.

MECANISMO DE ACCIÓN: es similar al aciclovir.⁷

FARMACOCINÉTICA

Se absorbe 10 veces más que el aciclovir en la pared intestinal. Por vía oral es convertido rápida y completamente a aciclovir, como resultado del metabolismo hepático intestinal por la valaciclovir hidrolasa. Menos del 1% es recuperado en orina como valaciclovir. La vía renal es la principal vía de excreción y se le ha encontrado en heces.

EFICACIA TERAPÉUTICA

Es más eficaz que el aciclovir para aclarar las lesiones del herpes zoster. Reduce la duración del dolor agudo en 10-14 días comparado con aciclovir. Es aproximadamente 100-160 veces más potente para inhibir la DNA polimerasa que el penciclovir trifosfato (la forma activa del famciclovir).

En un estudio a 10 meses con valaciclovir, 19% de los pacientes permanecieron con dolor comparado con el 26% que tomaron aciclovir. La tolerabilidad del valaciclovir es igual a la del aciclovir, pero no se ha observado toxicidad renal ni del sistema nervioso central (SNC).^{8,9}

FAMCICLOVIR

Fue aprobado por la FDA para el tratamiento de herpes zoster en junio de 1994, a dosis de 500 mg, 3 veces al día por 7 días. El metabolito activo es el penciclovir; cambia un oxígeno por un carbono y un grupo hidroximetil en su cadena lateral, la cual produce un aumento del 77% de la biodisponibilidad sobre el aciclovir. Comparado con el aciclovir, alivia en forma similar las lesiones cutáneas, la duración del dolor agudo y el herpes zoster oftálmico.¹⁰

Las concentraciones inhibitorias son dos veces mayores que las del aciclovir. El mecanismo de acción es igual, pero su metabolito, el penciclovir trifosfato, es aproximadamente 100 veces menos potente en inhibir la DNA polimerasa. Su vida media intracelular es de 7-20 horas y la plasmática de 2-3 horas.

La biodisponibilidad es de 65-67%, cuando se administra por vía oral. La eliminación es por filtración tubular; aproximadamente el 90% se recupera sin cambio en la orina. Se presenta resistencia cruzada con el aciclovir.

EFFECTOS ADVERSOS

Es bien tolerado, igual que el aciclovir; no se ha informado nefropatía; puede producir tumor testicular en animales. No se ha establecido su seguridad en embarazo.

ESPECTRO DE ACCIÓN

Es igual al aciclovir. *In vitro* muestra actividad contra el virus Epstein Barr y el virus de la hepatitis B.

TRATAMIENTO NEURALGIA POST-HERPÉTICA (NPH)

Cada régimen debe ser llevado por varias semanas antes de abandonarlo. La duración y severidad de la NPH pueden ser efectivamente reducidas con un tratamiento temprano y adecuado con aciclovir, valaciclovir y famciclovir. Los analgésicos narcóticos no son generalmente efectivos y su uso es limitado por el peligro de adicción.

La carbamacepina ha mostrado poca efectividad en el tratamiento de la NPH, especialmente en la trigeminal.³ La gabapentina, un análogo estructural del ácido gamma-aminobutírico usado como anticonvulsivante, ha demostrado recientemente ser efectivo en el tratamiento de la NPH, en disminución del dolor y restauración del sueño.

Herpes Zoster - Aspectos clínicos y terapéuticos

Los antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos, solos o combinados, han mostrado efectividad únicamente en algunos estudios. La mejoría de la NPH con antidepresivos se ha logrado con dosis menores que la dosis antidepresiva.

La amitriptilina a dosis bajas (10-25 mg), aumentadas gradualmente hasta 50-75 mg por 2-3 semanas, e iniciadas tan pronto como sea diagnosticado el herpes en >60 años, disminuye la incidencia de NPH en un 50%. El anestésico tópico (EMLA), mezclado con la capsaicina, mejora la tolerabilidad cutánea de ésta.

Los esteroides son más usados en la prevención que en el tratamiento de la NPH en >60 años. Se ha usado la prednisolona a dosis diarias de 60 mg durante la primera

semana, 30 mg la segunda semana y 15 mg la tercera semana.

SUMMARY

Some historical aspects in the discovery of the etiological agent of the herpes zoster are presented, and its clinical characteristics and sequels on the different systems affected are emphasized. Some guidelines of the treatment are indicated, in order to achieve a correct handling and, in this way, minimizing the appearance of its complications.

Key words: herpes zoster, treatment of post-herpetic neuralgia, treatment.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peyramond D. Board of consensus of the SP/LF. Management of infections due to the Varicella Zoster Virus. *Eur J Dermatol* 1998; 8:397-402.
2. McGrary ML, Severson J, Tryng SK. Varicella Zoster Virus. *J Am Acad Dermatol* 1999; 1-10.
3. Ragazzino MW, Melton LJ, Kurland LT, et al. Risk of cancer after Herpes Zoster – a population based Study. *N Engl J Med* 1982; 307-393-397.
4. Sterling JC, Kurts JB. Viral infections. En: *Textbook of Dermatology*, 6ª. ed. 1998; 1015-1021.
5. Dolin R. Antiviral Drugs. En: *Dermatology in General Medicine*, 5ª. ed. 1999; 2837-2845.
6. Lee ATT. Clinics in Neurology. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia. *J Hong Kong Med Ass* 1988; 40:295-298.
7. Hope-Simpson RE. Postherpetic Neuralgia. Herpes Zoster in general practice. *J Roy Col Gen Practit* 1975; 25:571-575.
8. Morton P, Thompson AN. Oral Acyclovir in the treatment of Herpes Zoster in General Practice. *N Zealand Med J* 1989; 102:863.
9. Evans TY, Tying SK. Advances in antiviral therapy in Dermatology. En: *Dermatologic Clinic* 1999 (16-2):409-420.
10. Weller S, Blum MR, Doucette M, et al. Pharmacokinetics of the Acyclovir pro-drug Valaciclovir after escalating single and multiple dose administration to normal volunteers. *Clin Pharmacol Therap* 1993; 54:595-605.
11. Wood MJ, Kukla S, Fiddian AP et al. Treatment of Acute Herpes Zoster: Effect of Early (<48h) versus late (48-72h) Therapy with Acyclovir and Valacyclovir on Prolonged Pain. *J Infect Dis* 1998; 178(suppl 1):S81-84.
12. Beutner KR, Friedman DJ, Forspaniak C et al. Therapy for Herpes Zoster in Immunocompetent Adults. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1995; 1546-1553.
13. Grand DM, Mauskopf JA, Bell L, et al. Comparison of Valacyclovir and Acyclovir for Treatment of Herpes Zoster in Immunocompetent Patients over 50 years of Age: A Costs Consequence Model. *Pharmacotherapy* 1997; 17:333-341.
14. Perry CM, Foulds D. Valacyclovir. A Review of its Antiviral Activity, Pharmacokinetics Properties and Therapeutics Efficacy in Herpesvirus Infections. *Drugs* 1996; 52:754-772.
15. Hayden FG. Antiviral Agents. En: *Pharmacological Basis of Therapeutics*. Goodman and Gillman's (eds), 9ª. ed. 1966; 1191-1223.
16. Harris BD, Adal KA, Tomacki KJ. New and Emerging Therapies in Infectious Diseases. En: *Dermatologic Clinic* 2000 (18-1):31-37.