



# Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



## Revisión

# Tratamiento del herpes zoster en pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos

Agustín España

Departamento de Dermatología, Clínica Universitaria de Navarra, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 30 de octubre de 2008

Aceptado el 1 de diciembre de 2008

### Palabras clave:

Virus de la varicela-zoster

Fármacos antivirales

Herpes zoster

## RESUMEN

El herpes zoster (HZ) se manifiesta clínicamente como consecuencia de una reactivación de la primoinfección por el virus varicela-zoster. Los pacientes asocian clínicamente la presencia de dolor neurítico agudo, junto con lesiones vesiculosas cutáneas con una distribución dermatómica. Recientemente han aparecido nuevos fármacos antivirales que permiten tratar de forma eficaz el HZ, evitando muchas de las complicaciones secundarias a la infección que pueden aparecer. También, el uso racional y precoz de estos fármacos puede disminuir la virulencia de la neuralgia postherpética en muchos de los casos. Así, es necesario establecer unas pautas claras y definidas de la actuación en cada caso. En concreto, debemos conocer de forma especial qué pautas de actuación debemos tener en pacientes con HZ que están incluidos en grupos de riesgo para presentar una evolución clínica más atípica o grave, como es la que suele ocurrir en pacientes inmunodeprimidos (trasplantados, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana o sida, pacientes sometidos a quimioterapia), o también en grupos especiales, como son las mujeres embarazadas o pacientes en edad infantil. Además, junto al tratamiento antiviral, tenemos que instaurar esquemas terapéuticos de analgesia, capaces de controlar el dolor en cada caso, bien en forma aguda, bien en forma de neuralgia postherpética.

© 2008 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Treatment of herpes zoster in immunocompetent and immunosuppressed patients

### ABSTRACT

Herpes zoster (HZ) is a clinical manifestation of the reactivation of latent varicella zoster virus infection. Patients may have acute neuritic pain, together with cutaneous vesicular lesions in a dermatomal distribution. Recently, new antiviral drugs have been highly useful in the treatment of patients with HZ, avoiding many of the secondary complications that can appear after this herpetic infection. In addition, the rational and early use of these antiviral drugs may reduce the virulence of postherpetic neuralgia in a substantial proportion of patients. Consequently, guidelines for the management and treatment of patients with HZ should be established. Specifically, guidelines should be established for certain patient groups at risk for an atypical or severe clinical course, such as immunosuppressed patients (those with solid organ transplants, HIV infection or AIDS, or patients under immunosuppressive treatment) or pregnant and pediatric patients. In addition, antiviral treatment must be administered with analgesic drugs to control neuritic pain in all patients with HZ, whether in the acute phase or in the form of postherpetic neuralgia.

© 2008 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Keywords:

Varicella zoster virus

Antiviral drugs

Herpes zoster

## Introducción

El impacto que tiene en la sociedad el herpes zoster (HZ) como manifestación de un proceso de reactivación del virus varicela-zoster (VZV) es de una gran relevancia en nuestro medio. Por una parte, su incidencia global en países desarrollados es elevada, estimándose hasta 11,8 casos por 1.000 personas año<sup>1</sup>, y siendo de 8,4 por 100.000 personas ingresadas-año<sup>2</sup>. Además, el coste de estos pacientes que requieren ingreso es también muy importante, y se observa que en algunos centros hospitalarios el número de días de ingreso en un año llegó a ser de más de 40.000, y el coste, de 7 millones de euros<sup>2</sup>. Estos datos nos deben llevar a tener un conocimiento detallado del manejo del HZ en nuestro medio, y también de los nuevos avances en los fármacos antivirales y de las medidas profilácticas que pueden emplearse para prevenir o paliar este proceso infeccioso.

En esta revisión se abordarán inicialmente aquellos aspectos etiopatogénicos y clínicos que son necesarios conocer para una comprensión mejor del tratamiento del HZ. También, se incluirán conceptos necesarios para un correcto abordaje de los pacientes con HZ, tanto en el tratamiento de la infección aguda, como de las complicaciones crónicas que pueden aparecer en ocasiones. A su vez, se incluirán las pautas preventivas que hoy en día se han establecido en esta enfermedad, principalmente a través del uso de la vacuna frente al HZ.

## Etiopatogenia del herpes zoster

La puerta de entrada en la infección primaria del VZV suele ser a través de la mucosa nasofaríngea, con extensión al tejido linfóide circundante, principalmente el tejido amigdalario, infectando en este tejido las células linfoides T CD4+. Estas células expresan *cutaneous homing antigen* y CCD4, lo que permite el transporte del virus a la piel<sup>3</sup>. En esta localización el virus puede proliferar, facilitado por una síntesis baja de interferón dentro de las células infectadas, y una ausencia en la expresión de moléculas de adhesión<sup>4</sup>. Las vesículas formadas en la piel permiten que el virus pueda infectar las fibras nerviosas sensitivas que terminan en la epidermis, lo que facilita su migración de forma retrógrada hasta los ganglios sensitivos, y comienza así la fase de latencia del virus<sup>5</sup>. En un modelo experimental animal de infección por VZV, se ha demostrado que entre un 1 y un 7% de las neuronas sensitivas ganglionares puede detectarse genoma del virus, en una cantidad de < 10 copias/célula<sup>6</sup>.

Con el paso del tiempo, el número de células T que responden al VZV va disminuyendo, en especial en pacientes que han tenido una exposición antigénica ambiental menor<sup>7</sup>. De hecho, se ha podido demostrar que en pacientes que ya han presentado varicela puede tener un "refuerzo" en la respuesta inmunológica al VZV cuando el enfermo se expone a pacientes con varicela, o presenta reactivaciones silentes en los ganglios sensitivos<sup>8</sup>. Éste es uno de los pilares en los que se fundamenta la vacunación de HZ en personas mayores. Por tanto, es en una situación de disminución de la inmunidad celular T frente al VZV cuando se genera la reactivación del VZV en los ganglios sensitivos. En esta localización se produce una inflamación y destrucción de las neuronas afectadas. Esta inflamación y destrucción neuronal comienza antes de que aparezcan las lesiones cutáneas.

## Manifestaciones clínicas

En la mayoría de los pacientes, los cuadros de HZ aparecen después de una infección primaria por VZV (en forma de varicela), y por lo general, presentan un solo episodio. El 70-80% de los pacientes con HZ refieren dolor en los dermatomas afectados 2-3 días antes de que las lesiones aparezcan en la piel. Lo suelen describir como dolor quemante, punzante, lancinante o urente. Las lesiones cutáneas inicialmente son eritematosas, y se asocian vesículas en 1-2 días que continúan apareciendo durante 3-4 días. Estas lesiones tienden a

agruparse en racimos, y adquieren la típica configuración herpetoide. Algunos pacientes asocian, además, fiebre, cefalea, mal estado general y fatiga. Las lesiones, al extenderse, adquieren una distribución en dermatómica, principalmente en la región torácica, seguido en frecuencia en la región del trigémino. No obstante, puede afectarse cualquier localización cutánea.

Las lesiones costrosas suelen eliminarse progresivamente, persistiendo incluso hasta 3-4 semanas desde el inicio del cuadro. Debemos saber que en ocasiones pueden aparecer complicaciones secundarias, como parálisis motoras (parálisis de Bell, síndrome de Ramsay-Hunt), encefalitis, retinitis, mielitis, HZ diseminado, afectación ocular por invasión de la rama nasociliar del nervio oftálmico del trigémino (signo de Hutchinson) o neuralgia postherpética residual (más de 120 días con dolor desde el inicio de las lesiones cutáneas)<sup>9</sup>.

Además, debemos saber que, si bien esta descripción obedece al cuadro de HZ característico, algunos pacientes pueden tener más de un episodio de HZ, o también presentan lesiones cutáneas que no guardan este patrón característico dermatómico, y se presentan en forma de lesiones costrosas crónicas de curso atípico.

## Tratamiento del herpes zoster

El tratamiento del HZ deberá tener como objetivos la reducción del dolor durante la fase aguda del HZ, conseguir que la replicación viral cese, evitar las complicaciones sistémicas que puedan surgir como consecuencia de la diseminación de la infección viral, y reducir al menos la intensidad del dolor cuando se presente la neuralgia postherpética. Estos objetivos deberán conseguirse dependiendo de las características de cada paciente, ya que la situación inmunológica en cada caso no será la misma; de la extensión de las lesiones así como de las complicaciones secundarias al HZ que aparezcan en cada paciente; de la presencia o no de factores que pueden condicionar un tratamiento concreto, como edad del paciente, otros fármacos que esté recibiendo, o del deterioro de algunos parámetros basales, como por ejemplo presencia de insuficiencia renal asociada. Así, junto con el diagnóstico clínico de HZ, deberemos conocer otros aspectos que pueden condicionar la administración de los fármacos antivirales.

### Tratamiento local del herpes zoster

No son de utilidad en el HZ los fármacos antivirales tópicos, al no conseguirse los objetivos que deseamos lograr con el tratamiento. Por eso, fármacos como la idoxiuridina o el aciclovir tópicos estarían descartados en la actualidad. Sin embargo, de forma complementaria al tratamiento sistémico puede ser de utilidad el empleo de medidas locales, con el fin de acelerar la curación y la cicatrización de las lesiones. En concreto, durante la fase aguda son de utilidad las compresas frías, o las lociones de calamina que alivian el dolor neurítico. También, en la fase aguda son de utilidad los antisépticos locales como el permanganato potásico. Por el contrario, deberán descartarse las curas oclusivas, y nunca deberán emplearse corticoides tópicos. Una vez que cede la fase aguda, las lesiones costrosas se pueden eliminar con vaselina. No es frecuente que las lesiones se sobreinfecten produciendo celulitis secundarias.

### Evaluación del paciente con herpes zoster antes de iniciar el tratamiento

En todo paciente con un cuadro de HZ deberemos tener primero una información clínica correcta, conociendo el tiempo de aparición del dolor y de las lesiones cutáneas, la localización de los dermatomas afectados y si existe extensión de las lesiones con aparición de HZ diseminado, si estamos ante un caso de HZ del nervio trigémino con afectación de la rama nasociliar (signo de Hutchinson), si hay afectación de algún órgano de la economía o si hay algún fenómeno

de paresia asociada o afectación del sistema nervioso central. En definitiva, deberemos conocer la extensión real de cada cuadro de HZ. Además, otros aspectos derivados de la edad o del mismo proceso infeccioso, como por ejemplo la repercusión social mayor que tiene este proceso en personas mayores al encontrarse más solos, o la depresión secundaria al HZ que en algunos enfermos puede ocurrir. En este sentido, también tendrá gran importancia explicar en cada caso en qué consiste un proceso de HZ.

#### *Fármacos antivirales en el tratamiento del herpes zoster*

En la actualidad hay 4 fármacos disponibles para el tratamiento del HZ: aciclovir, famciclovir, valaciclovir y brivudina. En la tabla 1 se exponen las dosis, el tiempo de tratamiento y la vía de administración de cada uno de estos fármacos. Son muchos los estudios que han demostrado que estos fármacos son eficaces en el HZ. Estudios de metaanálisis<sup>10-12</sup>, o con un número elevado de pacientes<sup>13-15</sup>, han podido demostrar que estos fármacos reducen la duración del HZ, y también el tiempo durante el que los pacientes presentan dolor asociado. Cada uno de esos fármacos son fosforilados por la enzima timidincinasa del virus y de las células, y transformados a formas trifosforiladas que inhiben la replicación del virus.

El aciclovir fue el primer fármaco antiviral aprobado para el tratamiento del HZ. Las dosis recomendadas (800 mg/5 veces al día, durante 7 días; tabla 1), comenzando antes de las 72 h desde el inicio de las lesiones cutáneas, está sustentado por varios estudios clínicos<sup>16-18</sup>. Este es el único fármaco antiviral que puede administrarse por vía intravenosa, lo que le hace ideal para una acción rápida en pacientes inmunodeprimidos (tabla 1). Aunque en todos los estudios se recomienda comenzar con la medicación antiviral antes de las 72 h, éste es un criterio arbitrario que no necesariamente refleja que de esta forma se actúe mejor sobre la replicación viral. De hecho, no se han encontrado diferencias entre pacientes en los que se administró el fármaco antiviral antes de 48 h o entre 48 y 72 h<sup>19</sup>, o entre aquellos que comenzaron el tratamiento antes o después de 72 h<sup>20</sup>. A pesar de todos, hay unanimidad en que debería reducirse al mínimo el tiempo entre la aparición de las lesiones cutáneas y el inicio de la administración del fármaco antiviral.

Al igual que otros fármacos antivirales, la administración de aciclovir se ha demostrado que reduce la duración de la fase de dolor agudo durante el episodio de HZ, y también puede reducir o prevenir la aparición de neuralgia postherpética cuando se compara con placebo<sup>10,11</sup>, aunque no todos los estudios han confirmado este efecto positivo preventivo<sup>21</sup>. La administración de aciclovir es también eficaz a la hora de disminuir el número de lesiones cutáneas, aunque algunos estudios han demostrado que este fármaco tarda más en resolverlas que otros fármacos antivirales<sup>13,22,23</sup>. En general, el aciclovir, al igual que los demás fármacos antivirales, suelen ser bien tolerados, y sólo en algunos casos pueden desencadenar náuseas y vómitos, con cefalea hasta en el 10% de los pacientes, aunque este porcentaje es similar al observado con placebo<sup>14,22,24</sup>. Finalmente, el aciclovir, frente a otros antivirales, tiene el inconveniente de tenerse que administrar varias veces al día. Además, este fármaco presenta unos valores sanguíneos de actividad antiviral menos eficaces cuando se compara con otros antivirales<sup>9</sup>.

Tanto el famciclovir como el valaciclovir presentan una posología más cómoda para el paciente, con la administración de solamente 1 o 3 dosis al día (tabla 1). Diferentes estudios no han encontrado diferencias entre famciclovir y valaciclovir<sup>25</sup>, y entre la brivudina y el famciclovir<sup>26</sup>, cuando se han comparado el efecto sobre la curación de las lesiones cutáneas y el tiempo transcurrido hasta la remisión del dolor asociado. No obstante, estos 3 fármacos parecen tener un efecto más positivo que el aciclovir a la hora de eliminar el dolor asociado al HZ<sup>13,22,23</sup>.

Una característica de la brivudina es que no puede administrarse en pacientes que están recibiendo 5-fluorouracilo (u otras 5-fluoro-

**Tabla 1**

Fármacos antivirales disponibles para el tratamiento del herpes zoster

Aciclovir oral	800 mg	5 veces al día	7 días
Aciclovir intravenosos	5-7,5 mg/kg	3 veces al día	7 días
Aciclovir intravenosos*	8-10 mg/kg	3 veces al día	7-10 días
Valaciclovir	1.000 mg	3 veces al día	7 días
Famciclovir	250 mg	3 veces al día	7 días
	750 mg	1 vez al día	7 días
Brivudina	125 mg	1 vez al día	7 días
Foscarnet	40 mg/kg	3 veces al día	
	50 mg/kg	2 veces al día	
Cidofovir			

\*Herpes zoster en pacientes inmunodeprimidos.

pirimidinas), debido a que su principal metabolito inhibe el metabolismo de los derivados fluorinados de las pirimidinas. Esta interacción puede llegar a producir supresión de la médula ósea mortal para el paciente<sup>26</sup>. Por este motivo, se recomienda dejar un intervalo de 4 semanas entre la administración de brivudina y la administración de los derivados de 5-fluoropirimidinas. Deberá también evitarse la administración de brivudina en pacientes en edad pediátrica.

Deberemos saber que siempre la dosis de fármacos antivirales tendrá que ajustarse a la función renal. Únicamente la dosis de brivudina no está influida por el aclaramiento de creatinina, lo que lo hace un fármaco ideal en pacientes con una función renal deteriorada.

Como resumen de todo lo expuesto podrían resumirse los siguientes puntos comparativos entre los diferentes fármacos antivirales:

- Todos los fármacos antivirales pueden administrarse por vía oral, pero solamente el aciclovir podremos utilizarlo por vía intravenosa cuando necesitemos esta vía en algún grupo de pacientes.
- El famciclovir y el valaciclovir presentan una mejor biodisponibilidad y farmacocinética, cuando lo comparamos con el aciclovir.
- La brivudina y el famciclovir presentan una posología más cómoda para el paciente.
- Aunque todos los fármacos antivirales pueden disminuir la aparición de neuralgia postherpética, así como el dolor agudo neurítico en el HZ, la brivudina puede tener un papel preventivo mayor.
- La brivudina puede tener una acción ligeramente superior que aciclovir en el cese de formación de nuevas lesiones activas de HZ, y similar al famciclovir<sup>26</sup>.
- La brivudina, por su interacción con derivados de 5-fluoropirimidinas, puede hacer que su uso tenga que ser más cuidadoso en pacientes sometidos a quimioterapia. En cambio, es una buena opción terapéutica en pacientes con insuficiencia renal.

#### *Indicaciones para el tratamiento antiviral sistémico en los pacientes con herpes zoster*

En condiciones normales, el HZ suele tener una evolución favorable en pacientes inmunocompetentes por debajo de los 50 años, incluso aunque no se administren fármacos antivirales. Este hecho ha llevado a diferentes grupos de trabajo y sociedades científicas<sup>9,27-33</sup> a establecer las indicaciones para llevar a cabo un tratamiento con fármacos antivirales en el HZ. Básicamente, un resumen de todas ellas pueden resumirse en los siguientes puntos:

- En todos los pacientes con > 50 años.
- Aquellos casos en los que el cuadro de HZ se asocie dolor neurítico importante, durante la aparición de las lesiones cutáneas, o antes de que estas aparezcan incluso aunque el paciente tenga menos de 50 años.

- Pacientes inmunodeprimidos, independientemente de la edad.
- Aquellos casos en los que el HZ aparezca en una localización diferente al tronco, en especial aquellos casos en los que las lesiones asienten en un par craneal, sobre todo si se afecta el nervio trigémino.
- Aquellos pacientes con dermatitis atópica que presenten HZ, o cuando se asocien lesiones eczematosas extensas.
- Cuando las lesiones cutáneas presenten algún grado de hemorragia asociada.
- Cuando las lesiones afectan a más de un segmento de la superficie cutánea.
- Cuando alguna mucosa esté afectada.
- Si aparecen más de 50 lesiones cutáneas.

Aunque estas indicaciones urgentes de tratamiento con fármacos antivirales están aceptadas por casi la totalidad de los grupos de trabajo en HZ, hay, sin embargo, casos en los que podría indicarse también este tratamiento<sup>9</sup>. En concreto, para determinados autores algunos pacientes, aunque tengan menos de 50 años, presenten una localización del HZ nada desfavorable, o bien la presencia del cuadro infeccioso se asocie a un riesgo bajo de desarrollar una neuralgia postherpética (dolor no muy importante, pacientes jóvenes...), podrían tratarse también con fármacos antivirales. Apoyan esta afirmación el que los fármacos antivirales no presentan complicaciones importantes, y los pacientes podrían beneficiarse con su uso. De esta manera, esta concepción terapéutica nos llevaría a que todos los pacientes, salvo casos muy concretos y que después analizaremos (pacientes embarazadas sin riesgo fetal...) podrían tratarse con tratamiento antiviral.

Incluso, dadas las escasas complicaciones en el uso de este tipo de fármacos, suele recomendarse también su utilización en aquellos casos en los que las lesiones cutáneas presentan una evolución superior a las 72 h. En especial, esta afirmación se realiza aún más cuando observamos que el paciente sigue presentando nuevas vesículas (signo de que la replicación viral persiste), o hay complicaciones cutáneas, mucosas, oculares, neurales o de cualquier otro tipo, cuando estamos ante un paciente que presenta lesiones cutáneas diseminadas, o también cuando hay afectación de órganos internos. Además, cuando se producen estas complicaciones asociadas, del mismo modo que en los pacientes inmunodeprimidos, se recomienda que el tiempo de tratamiento sea superior a 7 días.

Un grupo especial de pacientes deberán ser aquellos en los que las lesiones cutáneas no terminan de curar en 7-10 días (valorar la posibilidad de resistencias a los fármacos, por la ausencia o alteración en la expresión de la timidincinasa), y también en aquellos casos en los que se produzcan las complicaciones potenciales antes comentadas (en estos casos es necesaria la valoración por especialistas como neurólogos u oftalmólogos).

#### *Tratamiento suplementario a los fármacos antivirales en el herpes zoster*

La administración de fármacos antivirales no elimina por completo la presencia de neuralgia postherpética. De hecho, se estima que alrededor del 20% de los pacientes con HZ que inician el tratamiento antiviral a las dosis recomendadas y antes de las 72 h de comenzar el cuadro clínico, continuarán con dolor más allá de 6 meses después de desaparecer las lesiones cutáneas<sup>22,25</sup>. Por esto son necesarias otro tipo de actuaciones médicas en el manejo de todos los pacientes con HZ.

**Administración de corticoides sistémicos.** Es debatida la utilización de corticoides sistémicos en pacientes que presentan HZ. Existen en la literatura médica 2 estudios clínicos que demuestran que los pacientes con HZ a los que se añade corticoides sistémicos en dosis decrecientes durante 3 semanas, junto a aciclovir, no contribuyen a mejorar el dolor prolongado en los pacientes cuando se compara con

la sola administración del fármaco antiviral. Por el contrario, esta asociación sí contribuyó a mejorar el dolor agudo en los pacientes<sup>34,35</sup>. En algunos grupos de trabajo, como por ejemplo el Fórum Australiano para el manejo del HZ, recomienda la administración de corticoides durante los primeros días de la infección, asociado a los fármacos antivirales, únicamente en los pacientes mayores de 50 años, ya que es en estos casos cuando el riesgo de presentar neuralgia postherpética es más elevado<sup>28</sup>.

**Tratamiento analgésico.** La observación de que en aquellos casos en los que un dolor más intenso suele asociarse con un daño neural mayor en el HZ, y que por tanto se puede asociar a un riesgo mayor de neuralgia postherpética es la base sobre la que se apoya la necesidad de añadir un tratamiento analgésico al tratamiento antiviral en el HZ.

Los antidepresivos tricíclicos se han demostrado eficaces en los dolores neuríticos. Más en concreto, se ha demostrado que la asociación de amitriptilina (25 mg al día, durante 3 meses, y comenzando antes de las 48 h del inicio de las lesiones de HZ) con fármacos antivirales, reduce el riesgo de neuralgia postherpética en los meses posteriores al cese de lesiones de HZ, hasta en el 50% de los pacientes<sup>36,37</sup>. En los pacientes en los que se utilicen antidepresivos tricíclicos deberá realizarse un electrocardiograma antes de iniciar el tratamiento, dado el riesgo de presentar alteraciones en la conducción cardíaca, en especial en personas mayores de 40 años.

Un grupo especial de fármacos en el tratamiento del dolor es el de los opiáceos. Su acción se centra en un mecanismo de acción tanto en sistema nervioso central como periférico, actuando tanto en los dolores de origen inflamatorio como en los de origen neuropático, y se incluyen entonces en el tratamiento de la neuralgia postherpética. En muchas ocasiones se asocia la administración de opiáceos con analgésicos más suaves, como el paracetamol, pero la eficacia de esta asociación no ha sido estudiada en pacientes con HZ. Alguno estudio empleando oxicodona ha demostrado ser eficaz en el control del dolor agudo dentro de las 3 semanas de iniciarse las lesiones cutáneas de HZ. No obstante, no se evalúa en ese estudio el efecto preventivo sobre la neuralgia postherpética<sup>38</sup>. En cambio, otros estudios han demostrado que la utilización de tramadol es eficaz en el tratamiento de la neuralgia postherpética; en cambio, no hay estudios que analicen su acción sobre el dolor neurítico agudo del HZ<sup>39</sup>.

Otro grupo de fármaco de gran eficacia en el dolor neurítico del HZ está constituido por la gabapentina y la pregabalina. Estos fármacos tienen la ventaja de presentar una tolerancia muy buena, con un margen de seguridad amplio y, además, no suelen presentar interacciones medicamentosas relevantes. Su empleo ha sido satisfactorio como único fármaco en el dolor neuropático agudo del HZ<sup>40</sup>. A su vez, la administración de gabapentina ha demostrado ser eficaz cuando se administra con fármacos antivirales, en concreto con valaciclovir, y se ha observado una reducción de la incidencia de neuralgia postherpética durante el período de 6 meses después de desaparecer las lesiones cutáneas de HZ, y comparándolo con los pacientes a los que solamente se les administró antivirales<sup>41</sup>. Aunque no hay ensayos clínicos que hayan analizado si estos dos fármacos reducen la intensidad del dolor neurítico agudo del HZ, la observación de que este efecto se produce durante los episodios de dolor neurítico, habla a favor de su empleo también en la fase aguda del HZ<sup>9</sup>. A pesar de esta información positiva que aconseja el uso de gabapentina y pregabalina en el HZ, otros estudios demuestran resultados opuestos, no encontrando diferencias entre gabapentina y placebo cuando se evaluó la intensidad del dolor neurítico agudo del HZ<sup>38</sup>. La administración de pregabalina ha demostrado una eficacia similar a la gabapentina en el dolor neurítico en el HZ<sup>42</sup>.

**Otros tratamientos que se han demostrado eficaces para el dolor neurítico en el herpes zoster.** En aquellos pacientes en los que los tratamientos anteriores no han controlado el dolor neurítico asociado al

**Tabla 2**

Recomendaciones para el manejo del dolor en el herpes zoster basadas en las recomendaciones de la OMS

Analgésicos	Dosis
<b>Grado 1a</b>	
Ia: dolor leve (grado 1-2)	
Aspirina	500 mg/3 veces al día
Paracetamol	500 mg/3-4 veces al día
Dipironas (metamizol)	500 mg/3 cápsulas al día
Ib: dolor moderados (grado 3-4)	
Dipironas (metamizol)	2 g/3 veces al día
Naproxeno	500 mg/3 veces al día
Ibuprofeno	600 mg/3 veces al día
<b>Grado II (grado 5-8)</b>	
Opioides de baja potencia	
Tramadol	200-600 mg/día
Naloxona	300-600 mg/día
Codeína	120 mg/día
Coanalgésicos	
Amitriptilina	25-150 mg/día
Gabapentina	900-2.400 mg/día
Carbamazepina	400-1.600 mg/día
Clonazepam	1-3 mg/día
Levomopromazina	20-150 mg/día
<b>Grado III (grado 9-10)</b>	
Opioides de alta potencia	
Morfina	30-360 mg/día
Buprenorfina	0,8-4 mg/día
Oxicodona	20-160 mg/día

HZ, o éste ya ha dado paso a un proceso de neuralgia postherpética, pueden ser convenientes otras modalidades terapéuticas que nos puedan ayudar a controlar este dolor. Son muchos los tratamientos alternativos propuestos, pero no hay estudios comparativos que confirmen su eficacia, y en la mayoría de los casos hacen referencia a casos aislados, o a series pequeñas de pacientes. Entre los tratamientos propuestos, se pueden destacar los siguientes:

- Antagonistas del receptor N-metil D-aspartato, entre los que destacan la ketamina o el dextrometorfano<sup>43</sup>.
- Administración epidural de corticoides reduce el dolor agudo durante el primer mes después del HZ, aunque no reduce el riesgo de neuralgia postherpética<sup>44</sup>. A su vez, la administración de inyecciones epidurales de metilprednisolona sin fármacos antivirales, durante la fase aguda de HZ, reduce más la incidencia de neuralgia postherpética, comparado con la administración de fármacos antivirales asociados a prednisona por vía oral<sup>45</sup>.
- Antagonistas del ácido gama-aminobutírico, como es el baclofeno<sup>46</sup>.
- Extirpación quirúrgica del dermatoma afectado<sup>47</sup>.
- Aplicación de electrodos para realizar estimulación eléctrica de las fibras nerviosas afectadas<sup>48</sup>.
- Colocación de catéteres epidurales para realizar administración periódica de anestésicos<sup>49</sup>.
- Capsaicina tópica en los dermatomas afectados<sup>50</sup>.
- Aplicación tópica de benzidamina en las zonas de piel afectadas por el HZ<sup>51</sup>.
- Aplicación de geles de lidocaína al 5%<sup>52</sup>, o su aplicación en parches<sup>53</sup>.
- Aplicación tópica de clonidina en los dermatomas afectados por dolor neurítico secundario a neuralgia postherpética<sup>54</sup>.
- Simpatetomía o bloqueos epidurales de los nervios afectados<sup>55</sup>.
- Administración de gammaglobulina hiperinmune intravenosa frente al VVZ en personas mayores de 50 años puede reducir la incidencia de dolor neurítico hasta 5 semanas después de desaparecer las lesiones cutáneas de HZ<sup>56</sup>.

### Indicaciones para el tratamiento analgésico en los pacientes con herpes zoster

Tal como ha sido comentado, no en todos los casos de HZ puede prevenirse de forma eficaz la aparición de neuralgia postherpética. Sin embargo, sí en todos los pacientes podemos aliviar el dolor neurítico agudo que acompaña a todo paciente con HZ. El abordaje en cada paciente dependerá de la intensidad del dolor en cada caso, y por este motivo un punto importante en el tratamiento del HZ siempre será valorar este dolor. En nuestro caso solemos usar la escala de dolor propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la valoración del dolor oncológico<sup>57</sup>, y que incluye una gradación de 1 a 10: 0 (ninguno), 1-2 (leve), 3-4 (moderado), 5-6 (angustioso), 7-8 (severo), 9-10 (insuportable). Poder conocer en qué nivel de intensidad de dolor está cada paciente es importante, ya que el tipo de tratamiento se realizará en función de esta escala<sup>57</sup>. Las pautas indicadas para el abordaje del dolor agudo en el HZ, por tanto, deberán basarse en la intensidad de este dolor observado en cada paciente (tabla 2). Así, en los casos de dolor de baja intensidad podremos emplear antiinflamatorios o únicamente dipironas, solos o asociados a opioides analgésicos, como es la codeína; en el de mayor intensidad, cuando se asocia alteración del sueño, pueden emplearse o asociarse opioides de baja potencia, o incluso también coanalgésicos, y solamente cuando el dolor es insuportable podemos emplear opioides de alta potencia. Dependiendo de qué analgésico pautemos, es importante mantener la analgesia durante las 24 h, más que solamente conseguir un efecto analgésico durante el sueño. Debemos atender a los posibles efectos secundarios de los fármacos que empleemos. En especial, el uso de opioides puede producir estreñimiento, que además puede agravarse en las personas mayores. Además, cabe el riesgo en este grupo de fármacos de que se presente un "abuso" en su administración por parte del paciente, aunque se piensa que esta posibilidad es pequeña en personas que anteriormente no han recibido opioides, y más en especial al tratarse de personas mayores.

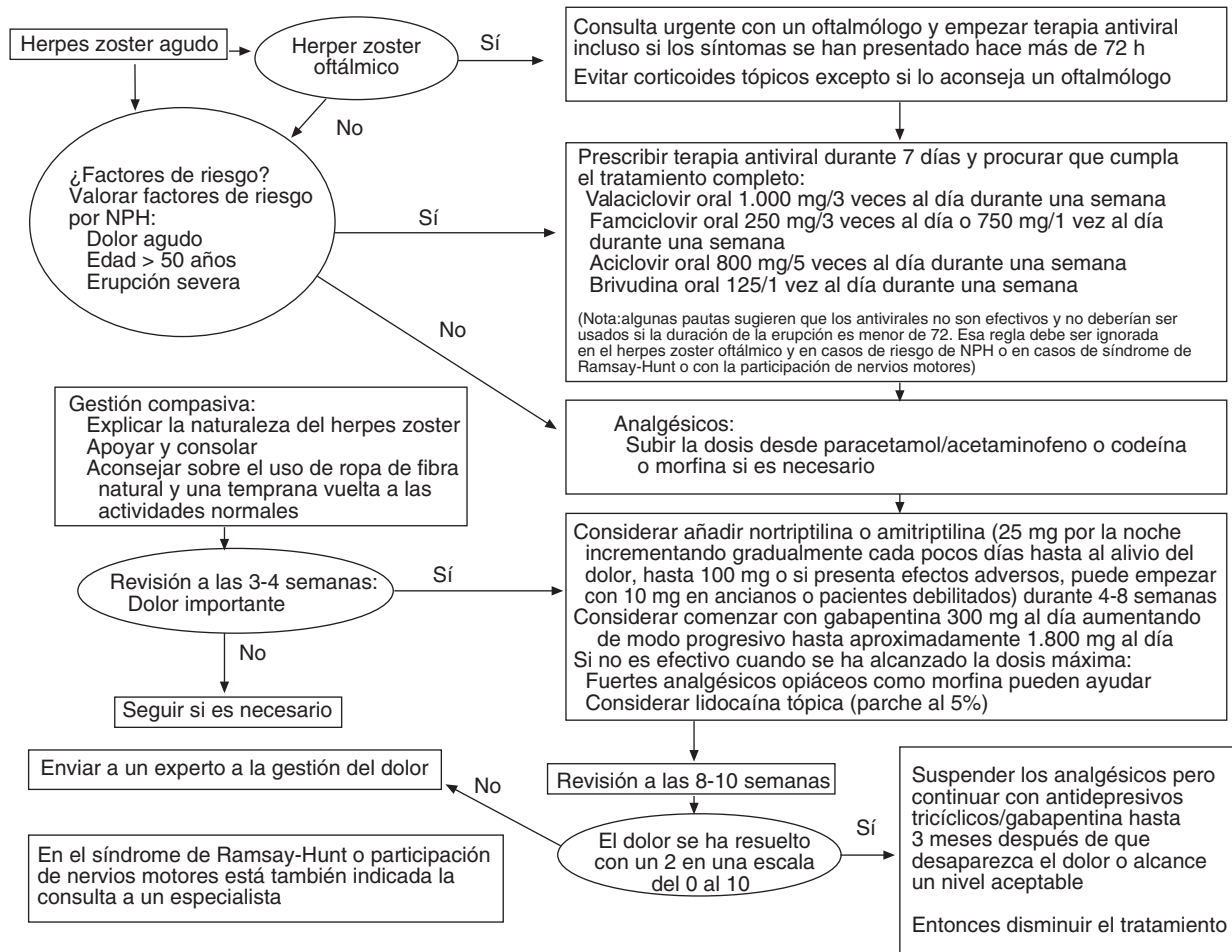
Un grupo especial lo constituyen los pacientes ancianos. En estos casos podemos emplear con éxito los antidepresivos tricíclicos, como la amitriptilina a una dosis de 25 mg/día, pudiendo aumentar la dosis hasta 150 mg/día<sup>36</sup>.

Un fármaco que últimamente se está empleando de forma muy extendida en el dolor neurítico agudo del HZ es la gabapentina, en especial cuando se asocia dolor importante.

### Tratamiento del herpes zoster con antivirales en diferentes situaciones clínicas

Después de todas las consideraciones realizadas a lo largo de esta revisión, hay que puntualizar de forma detallada cómo deberá ser nuestra actuación en cada paciente, dependiendo de su situación clínica. Un resumen de los comentarios que realizaré en este apartado está incluido en la figura 1, en la que se recogen las pautas de actuación en el HZ, siguiendo las recomendaciones de la Internacional Management Forum<sup>28</sup>, de la Sociedad Alemana de Dermatología<sup>27</sup> y del Current Management of Herpes-Zoster-The European View<sup>33</sup>. A las pautas que a continuación se establecen, deberemos añadir el tratamiento analgésico anteriormente comentado. También deberemos prestar especial atención a las complicaciones posibles que en los pacientes con HZ pueden aparecer, derivadas del propio HZ, o como consecuencia de la situación clínica del paciente. Todos estos puntos tendrán que ser dirigidos en cada caso por el médico que atiende a los pacientes con HZ.

*Tratamiento de pacientes inmunocompetentes que presentan herpes zoster.* No existe unanimidad en este punto en los diferentes trabajos publicados en la literatura médica. Está aceptado que en aquellos casos especiales, como la presencia de lesiones de dermatitis atópica extensas, o la asociación a dolor importante o de lesión



**Figura 1.** Esquema terapéutico del herpes zoster. Algoritmo del tratamiento del herpes zoster en pacientes inmunocompetentes, basado en las recomendaciones del International Herpes Management Forum<sup>29</sup>, la Sociedad Alemana de Dermatología<sup>27</sup> y el Current Management of Herpes Zoster-The European View<sup>33</sup>. NPH: neuralgia postherpética.

nes extremadamente inflamatorias, deberíamos siempre emplear antivirales sistémicos a la pauta estándar, anteriormente establecida (tabla 1). En el resto de los casos, y hasta que no existan estudios doble ciego que nos den una respuesta a cómo deberemos actuar en pacientes con menos de 50 años, sanos, con HZ poco relevante y sin otras complicaciones, entonces el tratamiento tendrá que fundamentarse en la experiencia de cada médico, sin que existan pautas estándar establecidas.

**Tratamiento de pacientes con herpes zoster en pares craneales.** Los pacientes con HZ en estas localizaciones constituyen un grupo especial de casos con HZ. Como regla general, todos los pacientes con HZ en alguna de las ramas del trigémino deberán ser tratados con fármacos antivirales. Es especial, aquellos con un HZ oftálmico, y con el fin de evitar complicaciones oculares deberán utilizarse estos fármacos<sup>28</sup>. Además, tendrán que ser evaluados por un oftalmólogo aquellos pacientes que presenten signo de Huntington (afectación nasociliar de la rama oftálmica del quinto par craneal), ya que según algunas series la afectación ocular en estos casos puede llegar hasta el 50% de los casos, o superior<sup>57</sup>, y las complicaciones que pueden aparecer son múltiples<sup>58</sup>. Con la administración de fármacos antivirales este porcentaje puede reducirse hasta el 20%<sup>59</sup>. Aunque algunos estudios sugieren que la dosis de fármacos antivirales debe ser similar a la empleada en otras formas no complicadas de HZ, sí deberían emplearse durante más tiempo, ya que así disminuirían o se minimizarían las complicaciones secundarias<sup>59</sup>. Otros estudios no han de-

mostrado que prolongar el tratamiento hasta 14 días aporte algún beneficio a los pacientes con HZ oftálmico<sup>60</sup>. La administración de aciclovir, valaciclovir y famciclovir han demostrado una eficacia similar en el HZ oftálmico<sup>61</sup>.

Las complicaciones oculares posibles tendrán que ser abordadas por los especialistas en oftalmología. Solamente se recomienda administrar corticoides sistémicos junto a fármacos antivirales cuando exista endotelitis o trabeculitis oftálmica, y siempre bajo la supervisión de un especialista en oftalmología<sup>28</sup>.

El HZ puede asentar también en la región ótica, afectándose los VII/VIII pares craneales, apareciendo inicialmente vesículas en el pabellón auricular. Estos pacientes deberán ser evaluados por un especialista en otorrinolaringología. El VII par craneal es un nervio casi exclusivamente motor, con unas algunas ramas sensitivas en conducto auditivo externo (pina y meato), fosa tonsilar y algunas ramas en paladar blando. En estos casos, las lesiones aparecerán solamente en estas localizaciones, o se asociarán a parálisis facial (parálisis de Bell), que junto con dolor y vesículas en aurícula completarán la tríada del síndrome de Ramsay-Hunt. Además, si por proximidad anatómica se produce afectación del nervio vestibulo-coclear (VIII par craneal) aparecerá pérdida de audición y vértigos. Por último, si se afecta el nervio intermedio aparecerá alteraciones en el gusto de los 2 tercios anteriores de la lengua o epifora. Por lo general, estas complicaciones son reversibles. Aunque no existen estudios con varios pacientes analizando la evolución con o sin tratamiento, se recomienda la administración de corticoides dentro de los 7 días desde el

inicio de las manifestaciones clínicas, y asociado a antivirales preferiblemente por vía intravenosa<sup>62</sup>.

*Tratamiento del herpes zoster en niños y adolescentes.* Hay un común acuerdo en que el tratamiento del HZ en la infancia no debe ser necesariamente tratado con antivirales como norma general, excepto en aquellos casos en los que exista afectación de un par craneal<sup>63,64</sup>. En aquellos niños que presenten un proceso de inmunodeficiencia del tipo que sea, o también cuando exista un brote de dermatitis atópica asociado a un proceso de HZ, podría estar indicado el tratamiento con antivirales<sup>27</sup>. Ahora bien, esta conclusión se basa en la acción de los mismos fármacos, con reducción del daño local tisular por la administración del fármaco, así como el riesgo menor de complicaciones bacterianas y de cicatrices residuales. El tiempo de tratamiento recomendado es de 7-10 días.

*Pacientes con herpes zoster asociado a complicaciones neurológicas.* No hay unanimidad a la hora de establecer unas pautas terapéuticas en pacientes con HZ que asocian complicaciones neurológicas como consecuencia de una diseminación de VVZ al sistema nervioso central. Principalmente, esto se debe al pequeño número de casos descritos. Algunas complicaciones como meningitis, encefalitis, o mielitis tendrán que ser evaluadas siempre por un especialista en neurología. La pauta más recomendada es la administración de aciclovir intravenoso (tabla 1) durante 7-10 días. En los casos en los que se asocie hemiparesia podrán asociarse también corticosteroides sistémicos a los fármacos antivirales, aunque a pesar de esta asociación la mortalidad es elevada, llegando incluso hasta el 25% de los casos<sup>65,66</sup>.

*Tratamiento del herpes zoster durante el embarazo.* Todos los fármacos antivirales disponibles hoy día para su utilización en el HZ, están incluidos en la categoría C de la Food and Drug Administration (FDA), por lo que su utilización no está aconsejada en las mujeres embarazadas en circunstancias normales<sup>67</sup>. Así, en una mujer embarazada, inmunocompetente, con un cuadro de HZ localizado, deberá evitarse de entrada la administración de fármacos antivirales sistémicos. Ahora bien, en los casos en los que existan factores añadidos como, por ejemplo, inmunodepresión (pacientes trasplantadas), tendremos que optar por fármacos antivirales sistémicos siempre y cuando exista riesgo de complicaciones que puedan poner en peligro la vida de la madre o del feto. A pesar de todo, tenemos que saber que en el HZ, a diferencia de lo que ocurre en la primoinfección por VVZ (varicela), existe una inmunidad en la paciente que ayudará a hacer frente a la reactivación viral. No es recomendado el uso sistémico de fármacos antivirales en pacientes embarazadas con HZ que presentan eclampsia, preeclampsia o en pacientes diabéticas.

*Tratamiento del herpes zoster en pacientes inmunodeprimidos.* Los pacientes inmunodeprimidos que presentan HZ constituyen un grupo especial, ya que es aquí donde se suelen encontrar más complicaciones secundarias, incluyendo afectación neurológica, HZ generalizado, HZ intraabdominal o coagulación intravascular diseminada, presentándose clínicamente como HZ hemorrágico. No siempre las manifestaciones clínicas del HZ en estos pacientes es atípica desde el inicio, sino que solamente días después pueden aparecer las complicaciones asociadas, o presentarse de forma menos convencional. Por este motivo, deberemos adelantarnos a que aparezcan estas complicaciones, instaurando fármacos antivirales lo antes posible.

En los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) suelen presentarse clínicamente con HZ que tiene unas características similares a las observadas en la población general, aunque las recurrencias son más frecuentes, la duración de las lesiones suele ser mayor, y otras veces el cuadro clínico se asocia a lesiones atípicas<sup>68</sup>. Es aceptado que en los pacientes con infección por el VIH que asocian terapia HAART (tratamiento antirretroviral de gran actividad), la presencia de HZ suele relacionarse con una mejoría in-

munológica del paciente<sup>69</sup>. Aunque inicialmente todos los pacientes con infección por el VIH o sida se recomendaba tratar por vía intravenosa, hoy por hoy se ha demostrado que por vía oral la administración de aciclovir<sup>70</sup>, valaciclovir<sup>71</sup> y famciclovir<sup>72</sup> son igualmente eficaces a la hora de reducir la aparición de nuevas vesículas, así como en el tiempo de desaparición de las lesiones costrosas y del dolor asociado. Normalmente el tiempo de administración deberá ser de 7-10 días, hasta que las lesiones hayan curado. A su vez, no se recomienda la administración de corticoides en el caso de presentar complicaciones neurológicas asociadas. Y, también, a pesar de que estos pacientes pueden presentar recurrencias y desarrollar nuevos episodios de HZ, no se recomienda administrar fármacos antivirales por períodos prolongados<sup>9</sup>.

Otro grupo especial dentro de los pacientes inmunosuprimidos con HZ lo constituyen los pacientes que presentan un proceso maligno, o están sometidos a un trasplante de un órgano. En estos pacientes la administración de fármacos antivirales ha demostrado también acelerar la curación de las lesiones y reducir la duración de la replicación viral<sup>73</sup>, y permite también reducir el riesgo de diseminación del VVZ<sup>74</sup>, y de esta manera se ha disminuido de forma significativa la mortalidad en pacientes trasplantados con este tipo de infección.

El fármaco de elección en pacientes inmunodeprimidos y que presentan HZ sigue siendo el aciclovir por vía intravenosa, y en especial en aquellos casos de receptores de trasplante allogénicos de células *stem*; también en pacientes con este tipo de trasplante y que además presentan enfermedad de injerto contra huésped; en aquellos casos de sujetos trasplantados en los que se produzca diseminación visceral, y también en cualquier paciente con trasplante que requiera tratamiento inmunodepresor<sup>9</sup>. La dosis recomendada es 10 mg/kg (o 500 mg/m<sup>2</sup>) cada 8 h, durante 10 días (tabla 1). Más recientemente, se ha podido demostrar que no existen diferencias entre aquellos pacientes con trasplante y HZ tratados por vía oral o por vía intravenosa con aciclovir, no encontrándose diseminación en ningún paciente de ambos grupos<sup>75</sup>. De igual forma, se han demostrado eficaces el famciclovir y el valaciclovir en este grupo de pacientes<sup>41,76</sup>. La brivudina no es recomendada en pacientes inmunocomprometidos, aunque se ha demostrado su eficacia, debido a la interacción con derivados del 5-fluoruracilo y de la 5-fluoropirimidinas<sup>77</sup>.

*Pacientes con herpes zoster e insuficiencia renal.* La dosis de los fármacos antivirales deberían ser ajustadas a la función renal: aciclovir (si el aclaramiento es inferior a 25 ml/min), famciclovir (aclaramiento menor de 60 ml/min), valaciclovir (aclaramiento menor de 50 ml/min). La brivudina presenta excreción hepática y renal, y por este motivo no es tan necesario ajustar la dosis de este fármaco cuando existe insuficiencia renal, pero no hepática<sup>9</sup>.

*Tratamiento del herpes zoster en pacientes con resistencia a los fármacos antivirales convencionales.* Pueden encontrarse casos de resistencias a los fármacos antivirales convencionales debido a mutaciones que regulan el gen de la timidinasa, o también por mutaciones en el gen de la polimerasa. Se han descrito cepas con estas mutaciones principalmente en pacientes con infección por el VIH. En estos casos la infección no se resuelve aunque aumentemos la dosis del fármaco. Deberá sospecharse una resistencia a los fármacos antivirales cuando no se produce mejoría clínica, o solamente es parcial<sup>27</sup>, o en especial cuando ésta no se produce después de 21 días<sup>78</sup>. Si se confirma esta resistencia, está indicada la administración de foscarnet, a una dosis de 40 mg/kg 3 veces al día, o 50 mg/kg 2 veces al día, durante 2-3 semanas<sup>79</sup> (tabla 1). Se han descrito también resistencias al foscarnet y en estos casos deberíamos emplear entonces cidofovir<sup>80</sup>.

#### Prevención del herpes zoster

La infección por el VVZ debe tratarse cuando se manifiesta en forma de HZ, pero además deberemos evitar también su aparición. Hoy

por hoy, este aspecto se puede cubrir mediante la administración de la vacuna para prevenir esta infección. En Estados Unidos esta indicada para personas mayores de 60 años. Debería evitarse su uso cuando el paciente presente alergia a la gelatina o a la neomicina. También su uso está contraindicado en personas con cualquier forma de inmunodeficiencia, incluyéndose los pacientes que reciben corticoides. Por último, no deberá administrarse tampoco a mujeres embarazadas o en pacientes con tuberculosos activa no tratada<sup>81</sup>. Otras formas de vacunas frente al VVZ y que se emplean preventivamente para evitar la varicela, no deberán utilizarse para prevenir el HZ, ya que contienen una cantidad menor de virus atenuados.

### Tratamiento de la neuralgia postherpética

Se define la neuralgia postherpética en un paciente que ha tenido HZ cuando el dolor neurítico secundario persiste más allá de 120 días. En general, las pautas de actuación serán las mismas que aquellas indicadas para el tratamiento del dolor neurítico del HZ<sup>82</sup>.

### Bibliografía

- Donahue JG, Choo PW, Manson J, Platt R. The incidence of herpes zoster. *Arch Intern Med*. 1995;155:1605-9.
- Gil A, San Martín M, Carrasco P, González A. Epidemiology of severe varicella-zoster virus infection in Spain. *Vaccine*. 2004;22:3947-51.
- Ku CC, Padilla JA, Grose C, Butcher EC, Arvin AM. Tropism of varicella-zoster virus for human tonsillar CD4+ T lymphocytes that express activation, memory, and skin homing markers. *J Virol*. 2002;76:11425-33.
- Ku CC, Besser J, Abendroth A, Grose C, Arvin AM. Varicella-zoster virus pathogenesis and immunobiology: new concepts emerging from investigations with the SCIDhu mouse model. *J Virol*. 2005;79:2651-8.
- Chen JJ, Gershon AA, Li Zs, Lungu O, Gershon MD. Latent and lytic infection of isolated of guinea pig enteric ganglia by varicella zoster virus. *J Med Virol*. 2003;70 Suppl 1:571-8.
- Wang K, Lau TY, Morales M, Mont EK, Strauss SE. Laser-capture microdissection: refining estimates of the quantity and distribution of latent herpes simplex virus and varicella-virus DNA in human trigeminal ganglia at the single-cell level. *J Virol*. 2005;79:14079-87.
- Arvin A. Aging, immunity and the varicella-zoster virus. *N Engl J Med*. 2005;352:2266-7.
- Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, Andrews NJ. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine*. 2002;20:2500-7.
- Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis*. 2007;44 Suppl 1:S1-26.
- Wood MJ, Kay R, Dworkin RH, Soong SJ, Whitley RJ. Oral acyclovir therapy accelerates pain resolution in patients with herpes zoster: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Infect Dis*. 1996;22:341-7.
- Jackson JL, Gibbons R, Meyer G, Inouye L. The effect of treating herpes zoster with oral acyclovir in preventing postherpetic neuralgia: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1997;157:909-12.
- Crooks RJ, Jones DA, Fiddian AP. Zoster-associated chronic pain: an overview of clinical trials with acyclovir. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1991;78:62-8.
- Degreaf H. Famciclovir, a new oral antiherpetic drug: results of the first controlled clinical study demonstrating its efficacy and safety in the treatment of uncomplicated herpes zoster in immunocompetent patients. *Int J Antimicrob Agents*. 1994;4:241-6.
- Tyring S, Barbarash RA, Hahlik JE, Cunningham A, Marley J, Heng M, et al. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1995;123:89-96.
- Dworkin RH, Boon RJ, Griffin DR, Phung D. Postherpetic neuralgia: impact of famciclovir, age, rash severity and acute pain in herpes zoster patients. *J Infect Dis*. 1998;178 Suppl 1:S76-80.
- McKendrick MW, McGill JI, White JE, Wood MJ. Oral acyclovir in acute herpes zoster. *BMJ*. 1986;293:1529-32.
- Huff JC, Drucker JL, Clemmer A, Laskin OL, Connor JD, Bryson YJ, et al. Effect of oral acyclovir on pain resolution in herpes zoster: a reanalysis. *J Med Virol*. 1993;Suppl 1:93-6.
- Morton P, Thompson AN. Oral acyclovir in the treatment of herpes zoster in general practice. *N Z Med J*. 1989;102:93-5.
- Wood MJ, Shukla S, Fiddian AP, Crooks RJ. Treatment of acute herpes zoster: effect of early (<48 h) versus late (48-72 h) therapy with acyclovir and valaciclovir on prolonged pain. *J Infect Dis*. 1998;178 Suppl 1:S81-4.
- Kurokawa I, Kumano K, Murakawa K. Clinical correlates of prolonged pain in Japanese patients with herpes zoster. *J Int Med Res*. 2002;30:56-65.
- McKendrick MW, McGill JI, Wood MJ. Lack of effect of acyclovir on postherpetic neuralgia. *BMJ*. 1989;298:431.
- Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:1546-53.
- Wassilew SW, Wutzler P. Oral brivudin in comparison with acyclovir for herpes zoster: a survey study on postherpetic neuralgia. *Antiviral Res*. 2003;59:57-60.
- Wassilew SW, Wutzler P. Oral brivudin in comparison with acyclovir for improved therapy of herpes zoster in immunocompetent patients: results of a randomized, double-blind, multicentered study. *Antiviral Res*. 2003;59:49-56.
- Tyring 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;9:863-9.
- Wassilew SW. Brivudin compared with famciclovir in the treatment of herpes zoster: effects in acute disease and chronic pain in immunocompetent patients. A randomized, double-blind, multinational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19:47-55.
- Gross G, Schöfer H, Wassilew S, Friese K, Timm A, Guthoff R, et al. Herpes zoster guideline of the German Dermatologist Society (DDG). *J Clin Virol*. 2003;26:277-89.
- Board of the Australian Herpes Management Forum. Disponible en: <http://www.ahmf.com>
- International Herpes Management Forum. p. 33-45, 58-68, 69-78 y 77-99. Disponible en: <http://IHMF.org>
- Management of herpes zoster and post-herpetic neuralgia. American Family Physician. Disponible en: <http://aafp.org/afp/20000415/2437.html>.
- Varicella Zoster Virus Research Foundation. Disponible en: <http://www.vzvfoundation.org>
- Guidelines for the management of shingles. Report of a working group of the British Society for the Study of Infection (BSSI). *J Infect*. 1995;30:193-200.
- International Herpes Management Forum: Regional Management Forums (on line). Disponible en: <http://www.ihmf.org/globallinks/wld-ita.asp>
- Whitley RJ, Weiss H, Gnann JW, Tyring S, Mertz GJ, Pappas PG, et al. Acyclovir with and without prednisone for the therapy of herpes zoster: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996;125:376-83.
- Wood MJ, Johnson RW, McKendrick MW, Taylor J, Mandal BK, Crooks J. A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisone for treatment of acute herpes zoster. *N Engl J Med*. 1994;330:896-900.
- Bowsher D. The effects of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 1997;13:327-31.
- Dworkin RH. Prevention of postherpetic neuralgia. *Lancet*. 1999;353:1636-7.
- Dworkin RH. Strategies for the prevention of neuropathic pain. In: Program and abstract of Expanding Vistas in neuropathic pain, an official satellite of the 11th World Congress on Pain (Uluru, Australia). Seattle: International Association for the Study of Pain Neuropathic Pain Special Interest Group; 2005. p. 39.
- Boureau F, Legallier P, Kabir-Ahmadi M. Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2003;104:323-31.
- Berry JD, Petersen KL. A single dose of gabapentin reduces acute pain and allodynia in patients with herpes zoster. *Neurology*. 2005;65:444-7.
- Brentjens MH, Torres G, He J, Lee PC, Tyring SK. Reduction of postherpetic neuralgia in herpes zoster: a study of the effects of gabapentin with valacyclovir during acute zoster outbreaks. Presented at: Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. San Francisco; March, 2003.
- Frampton JE, Foster RH. Pregabalin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs*. 2005;65:111-8.
- Nelson KA, Park KM, Rabinovitz E, Tsigos C, Max MB. High-dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Neurology*. 1997;48:1212-8.
- Van Wijck AJM, Opstelten W, Moons KGM, Van Essen GA, Stolker RJ, Kalkman CJ, et al. The PINE study of epidural steroids and local anaesthetics to prevent postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2006;367:219-24.
- Pasqualucci A, Pasqualucci V, Galla F, De Angelis V, Marzocchi V, Colussi R, et al. Prevention of post-herpetic neuralgia: acyclovir and prednisolone versus epidural local anesthetic and methylprednisolone. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000;44:910-8.
- Terrence CF, Fromm GH, Teniclo R. Baclofen as an analgesic in chronic peripheral nerve disease. *Eur Neurol*. 1985;24:380-5.
- Petersen KL, Rice FL, Suess F, Berro M, Rowbotham MC. Relief of post-herpetic neuralgia by surgical removal of painful skin. *Pain*. 2002;98:119-26.
- Harke H, Grentenkort P, Ladleif HU, Koester P, Rahman S. Spinal cord stimulation in postherpetic neuralgia and in acute herpes zoster pain. *Anesth Analg*. 2002;94:694-700.
- Kang FC, Chang PJ, Chen HP, Tsai YC. Patient-controlled epidural analgesia for postherpetic neuralgia in an HIV-infected patient as a therapeutic and ambulatory modality. *Acta Anaesthesiol Sin*. 1998;36:235-8.
- Petersen KL, Fields HL, Breunnum J, Sandrini P, Rowbotham MC. Capsaicin evoked pain and allodynia in post-herpetic neuralgia. *Pain*. 2000;88:125-33.
- Coniam SW, Hutton J. A study of benzydamine cream in postherpetic neuralgia. *Res Clin Forums*. 1988;10:65-7.
- Rowbotham MC, Davies PS, Fields HL. Topical lidocaine gel relieves postherpetic neuralgia. *Ann Neurol*. 1995;37:246-53.
- Katz NP, Gammaitoni AR, Davis MW, Dworkin RH. The Lidoderm Match Study Group. Lidocaine patch 5% reduces pain intensity and interference with quality of life in patients with postherpetic neuralgia: an effectiveness trial. *Pain Med*. 2002;3:324-32.
- Meno A, Arita H, Hanoka K. Preliminary report: the efficacy of clonidine hydrochloride ointment for postherpetic neuralgia. *Masuri*. 2001;50:160-3.



55. Wu CL, Marsh A, Dworkin RH. The role of sympathetic nerve blocs in herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Pain.* 2000;87:121-9.
56. Hügler P, Siebrecht P, Hoffmann K, Stücker M, Windeler J, Altmeyer P, et al. Prevention of postherpetic neuralgia with varicella-zoster hyperimmune globulin. *Eur J Pain.* 2002;6:435-45.
57. Liesegang TJ. Herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology.* 2008;115:S3-12.
58. Kaufman SC. Anterior segment complications of herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology.* 2008;115:S24-32.
59. Colin J, Prisant O, Cochener B, Lescale O, Rolland B, Hoang-Xuan T. Comparison of the efficacy and safety of valaciclovir and acyclovir for the treatment of herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology.* 2000;107:1507-11.
60. Hoang-Xuan T, Büchi R, Herbolt CP, Denis J, Frot P, Thenault S, et al. Oral acyclovir for herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology.* 1992;99:1062-70.
61. Tyring S, Engst R, Corriveau C, Robillard N, Trotter S, Van Slycken S, et al. Famciclovir for ophthalmic zoster: a randomized aciclovir controlled study. *Br J Ophthalmol.* 2001;85:576-81.
62. Sundmacher R. Therapie der viruserkrankungen des vorderen augenabschnittes. En: Kampik A, editor. *Das äussere auge: hauptreferate der XXXI-Essener Fortbildung für Augenärzte.* Bücherei des Augenarztes. 1996;137:121-5.
63. Lagarde C, Steen AE, Bieber T, Steen KH. Zoster in childhood after inapparent varicella. *Acta Derm Venereol (Stockh).* 2001;81:212-3.
64. Rothe M, Feder H, Grant-Kels J. Oral acyclovir therapy for varicella and zoster infection in pediatric and pregnant patients: a brief review. *Pediatr Dermatol.* 1991;8:236-42.
65. Kelinschmidt-DeMasters BK, Amilie-Lefond C, Gilden DH. The pattern of varicella zoster virus encephalitis. *Hum Pathol.* 1996;27:927-38.
66. Gnann JW. Varicella-zoster virus: atypical presentations and unusual complications. *J Infect Dis.* 2002;186:S91-8.
67. Disponible en: <http://pfarmals.portalfarma.com:8080/farma/crip/bot.dll?accion=0>
68. Glesby MJ, Moore RD, Chaisson RE. Clinical spectrum of herpes zoster in adults infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 1995;21:370-5.
69. Dunic I, Djurkovic-Djakovic O, Vesic S, Zerjav S, Jevtovic D. Herpes zoster as an immune restoration disease in AIDS patients during therapy including protease inhibitors. *Int J STD AIDS.* 2005;16:475-8.
70. Gnann JW Jr, Crumpacker CS, Lalezari JP, Smith JA, Tyring SK, Baum KF, et al. Sorivudine versus acyclovir for treatment of dermatomal herpes zoster in human immunodeficiency virus-infected patients: results from a randomized, controlled clinical trial. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:1139-45.
71. Sullivan M, Skiest D, Signs D, Young C. Famciclovir in the management of acute herpes zoster in HIV+ patients. Presented at: Fourth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington; 22-26 January, 1997.
72. Brentjens MH, Torres G, He J, Lee PC, Tyring SK. A double-blind randomized study of the use of 2 grams vs. 1 gram valaciclovir TID for 7 days in the treatment of acute herpes zoster in immunocompromised individuals. Presented at: Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. San Francisco; March, 2003.
73. Balfour HH, Bean B, Laskin OL, Ambinder RF, Meyers JD, Wade JC, et al. Acyclovir halts progression of herpes zoster in immunocompromised patients. *N Engl J Med.* 1983;308:1448-53.
74. Shepp DH, Dandliker PS, Meyers JD. Treatment of varicella-zoster infection in severely immunocompromised patients: a randomized comparison of acyclovir and vidarabine. *N Engl J Med.* 1986;314:208-12.
75. Ljungman P, Lonnqvist B, Ringden O, Skinhoj P, Gahrton G. A randomized trial of oral versus intravenous acyclovir for treatment of herpes zoster in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 1989;4:613-5.
76. Tyring S, Belanger R, Bezwoda W, Ljungman P, Bonn R, Saltzman RL. A randomized, double-blind trial of famciclovir versus acyclovir for the treatment of localized dermatomal herpes zoster in immunocompromised patients. *Cancer Invest.* 2001;19:13-22.
77. Wutzler P, De Clercq E, Wutke K, Fäber I. Oral brivudin vs intravenous acyclovir in the treatment of herpes zoster in immunocompromised patients: a randomized double-blind trial. *J Med Virol.* 1995;46:252-7.
78. Saint-Leger E, Caumes E, Breton G, Douard D, Saiag P, Huraux JM, et al. Clinical and virological characterization of acyclovir-resistant varicella-zoster viruses isolated from 11 patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis.* 2001;33:2061-7.
79. Reusser P. Management of viral infections in immunocompromised cancer patients. *Swiss Med Wkly.* 2002;132:374-8.
80. Snoeck R, Andrei G, Clercq ED. Novel agents for the therapy of varicella-zoster infections. *Exp Opin Investig Drugs.* 2000;9:1743-51.
81. Kimberlin DW, Whitley RJ. Varicella-zoster vaccine for the prevention of herpes zoster. *N Engl J Med.* 2008;356:1338-43.
82. Wu CL, Raja SN. An update on the treatment of postherpetic neuralgia. *J Pain.* 2008;9:S19-30.