



Sociedad Española del Dolor

HERPES ZÓSTER Y NEURALGIA POSTHERPÉTICA

Grupo de Trabajo SED de Dolor Neuropático

Edición 2023

Sociedad Española del Dolor

HERPES ZÓSTER Y NEURALGIA POSTHERPÉTICA

Coordinador: Dr. Andrés Ancor Serrano Afonso



Editorial de la SED
2023

©Editorial de la SED

Este documento ha sido distribuido con el apoyo de GSK

Diseño, maquetación e impresión: IMPALA MADRID 2020, S.L.

Quedan rigurosamente prohibidas, sin la autorización expresa de los autores, la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos, la reprografía y el tratamiento informático y la distribución de alquiler o préstamo público.

NP-ES-SGX-IMU-230001 (V2) 11/2023

ISBN: 978-84-09-51232-4

Depósito Legal: M-16843-2023

AUTORES

Dr. Andrés Ancor Serrano Afonso. Coordinador del Grupo de Trabajo de Dolor Neuropático de la SED. Facultativo Especialista en Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Prof. Enric Verdú Navarro. Àrea de Fisiologia. Department de Ciències Mèdiques, Universitat de Girona. Grup de Recerca d'Anatomia Clínica, Embriologia i Neurociència (NEOMA). Girona.

Prof.a Nancy Antonieta Paniagua Lora. Área de Farmacología y Nutrición y Bromatología. Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos. Unidad Asociada I+D+i al. Instituto de Química Médica (IQM-CSIC). Grupo de investigación de alto rendimiento en Farmacología Experimental (PHARMAKOM). Alcorcón, Madrid.

Prof. Miguel Ángel Martínez García. Área de Farmacología y Nutrición y Bromatología. Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos. Unidad Asociada I+D+i al. Instituto de Química Médica (IQM-CSIC). Grupo de investigación de alto rendimiento en Farmacología Experimental (PHARMAKOM). Alcorcón, Madrid.

Dra. Belia García Parra. Facultativa Especialista en Neurofisiología Clínica. Unitat del dolor Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Dr. Marcos Salmerón Martín. Facultativo Especialista en Anestesiología y Reanimación. Unidad de Dolor Crónico Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

Dr. José A Valencia. Facultativo Especialista en Anestesiología y Reanimación. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia. Murcia.

Dr. Hamilton Agudelo Mateus. Facultativo Especialista en Neurorrehabilitación Profesional - Universidad del Valle. Colombia.

Dra. Minerva Navarro Rivero. Facultativa Especialista en Medicina Física y Rehabilitación Unidad de Dolor Crónico - Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria.

Dra. Mónica Mayo Moldes. Facultativa Especialista en Anestesiología y Reanimación. Unidad de Dolor Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI). Pontevedra.

Dra. Clara Díaz-Alejo Marchante. Facultativa Especialista en Anestesiología y Reanimación. Hospital Clínico San Juan de Alicante. Alicante.

Dra. Silvia Pico Brezmes. Facultativa Especialista en Anestesiología y Reanimación. Unidad del dolor. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid.

Prof. Miguel Ángel Huerta Martínez. Departamento de Farmacología (Facultad de Medicina) e Instituto de Neurociencias (Centro de Investigación Biomédica), Universidad de Granada. Instituto de Investigación Biosanitaria ibs. Granada. Complejo Hospitalario Universitario de Granada/Universidad de Granada.

ÍNDICE

I.- Introducción	9
<i>Dr. Andrés Añcor Serrano Afonso</i>	
II.- Herpes zóster: etiopatogenia y epidemiología	17
<i>Prof. Enric Verdú Navarro.</i>	
<i>Prof.^a Nancy Antonieta Paniagua Lora.</i>	
<i>Prof. Miguel Angel Martínez García</i>	
III.- Definiendo el dolor neuropático mediante pruebas complementarias: utilidad de las exploraciones neurofisiológicas	33
<i>Dr. Belia García Parra</i>	
IV.- Manifestaciones clínicas del Herpes zóster	43
<i>Dr. Marcos Salmerón Martín</i>	
V.- Complicaciones médicas relacionadas con el Herpes zóster	61
<i>Dr. José A Valencia</i>	
VI.- Tratamiento del Herpes zóster agudo	71
<i>Dr. Hamilton Agudelo Mateus.</i>	
<i>Dra. Minerva Navarro Rívero</i>	
VII.- Neuralgia postherpética: cuadro clínico y factores de riesgo	89
<i>Dra. Mónica Mayo Moldes</i>	
VIII.- Tratamiento farmacológico de la neuralgia postherpética ¿Qué opciones tenemos?	99
<i>Dra. Clara Díaz-Alejo Marchante</i>	
IX.- Enfoque intervencionista/ invasivo en el tratamiento de la neuralgia postherpética que no responde a la terapia farmacológica	113
<i>Dra. Silvia Pico Brezmes</i>	
X.- Nuevos tratamientos en investigación para la neuralgia postherpética ...	125
<i>Prof. Miguel Ángel Huerta Martínez</i>	
XI.- Vacuna frente al Herpes zóster	143
<i>Dr. Andrés Añcor Serrano Afonso</i>	

ABREVIATURAS


ACIP	Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización
ADN/ DNA	Ácido desoxirribonucleico
BDNF	Factor neurotrófico derivado del cerebro
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
CMV	Citomegalovirus
HIV	Virus de la inmunodeficiencia humana
HZ	Herpes zóster
ICP8	Infected cell protein 8
JAK	Enzima janus kinase
JNK	Cinasa c-Jun N-terminal
MHC-I	Complejo mayor de histocompatibilidad de Clase I
MHC-II	Complejo mayor de histocompatibilidad de Clase II
NK	Célula natural killer
NPH	Neuralgia postherpética
RZV	Vacuna recombinante contra el herpes zóster
VEB	Virus de Epstein-Barr
VHH	Virus herpes humano
VHS	Virus herpes simple
VHZ	Virus herpes zóster
VVZ	Virus varicela zóster
ZVL	Vacuna de virus vivos atenuados contra el herpes zóster

I

INTRODUCCIÓN

Dr. Andrés Ancor Serrano Afonso

Coordinador del Grupo de Trabajo de Dolor
Neuropático de la SED
Facultativo Especialista en Anestesiología
y Reanimación.
Hospital Universitari de Bellvitge



INTRODUCCIÓN

Dr. Andrés Ancor Serrano Afonso

Hace más de 10 años que la Sociedad Española del Dolor (SED) publicó una guía sobre Herpes Zoster (HZ) y Neuralgia Postherpética (NPH)(1). Después de este tiempo, han ido surgiendo nuevos conocimientos y evidencias sobre su patología, prevención, tratamiento y afectación en las personas. Es por eso que desde el Grupo de Trabajo de Dolor Neuropático (GTDN) de la SED, hemos creído que era el momento de realizar una actualización.

El HZ es una enfermedad infecciosa aguda provocada por el Virus Varicela Zoster (VVZ) perteneciente al grupo de los herpesvirus, caracterizados por producir infecciones latentes después de la primoinfección. En el niño la infección primaria por el virus de la VVZ produce varicela y la reactivación posterior del virus provoca el HZ (2). El HZ puede aparecer en todas las edades, aunque es más común en personas mayores de 50 años o con alteraciones de su sistema inmune. Entre un 15% y un 30% de la población desarrollará un HZ en algún momento de su vida (3). La puerta de entrada es a través de la mucosa respiratoria superior y orofaringe. La mayoría de los contagios se producen a través de pacientes con varicela, por contacto con las lesiones de rascado, la saliva o los flujos nasales. También se puede transmitir por vía aérea al toser o estornudar. No obstante, las lesiones agudas del HZ también son contagiosas en aquellas personas que no han sido infectadas por la varicela anteriormente.

Tras la primoinfección, el virus pasa a un estado latente en las neuronas sensoriales de los ganglios de la raíz dorsal (GRD) y de los nervios craneales. Se postula que ese tránsito ocurre mediante 2 mecanismos. El transporte axonal retrógrado, por el cual los virus liberados en la epidermis infectan terminaciones nerviosas sensoriales intraepidérmicas y ascienden al GRD; y mediante la viremia, a través del transporte por las células T (4). Posteriormente, el VVZ puede reactivarse debido a la inmunodeficiencia subyacente o a la inmunosenescencia en las personas mayores. Si se reactiva, el virus viaja a lo largo de los nervios sensoriales hasta la piel, causando un dolor prodrómico característico seguido de la erupción. Aquí también se postulan 2 posibles mecanismos (5): La replicación viral y propagación mediante transporte axonal que genera daño axonal directo, necrosis (nervio, GRD, raíz), pérdida de células ganglionares, axones y mielina, y atrofia del asta dorsal con muerte celular en la piel, generando las

vesículas, y como consecuencia alta excitabilidad y descargas ectópicas en el sistema nervioso periférico (SNP); y la respuesta inflamatoria en el GRD, con infiltración de macrófagos, linfocitos y vacuolización del asta dorsal, sin signos de inflamación en las raíces nerviosas, con el consecuente daño en el sistema descendente, la 2ª neurona, con disminución de interneuronas, reducción de la inervación amielínica y mielínica, siendo estos responsables de la sensibilización central.

El HZ se presenta habitualmente con dolor agudo, parestesias y disestesias en la zona metamérica del o de los ganglios raquídeos afectados. A los pocos días de iniciarse el dolor aparece la erupción vesicular cutánea en el dermatoma correspondiente. La erupción cutánea vesicular dolorosa se convierte en costras y suele curar en un mes. Una de las principales complicaciones del HZ, es la aparición de una neuralgia postherpética (NPH). Es importante identificar los factores de riesgo para desarrollarla, entre los cuales se incluyen (6): La edad >50 años, los factores afectivos durante el HZ, el retraso del tratamiento antiviral, la cantidad alta de lesiones, el dolor intenso durante el HZ, comorbilidades intercurrentes como la diabetes, y la localización. La NPH se define como el dolor que persiste durante ≥ 3 meses después del inicio o la curación del herpes zoster (7).

En un estudio transversal del año 2009, con 23.529 pacientes visitados en centros de AP de España, de los cuales 3.044 consultaban a causa de dolor, se identificaron un 11,8% (358) pacientes con DN puro. El 44,6% de estos pacientes presentaban NPH (8). Aunque en la actualidad se dispone de diversas estrategias terapéuticas para el tratamiento de la NPH, el tratamiento de este cuadro clínico representa uno de los de mayor complejidad y más difícil control tanto en atención primaria como en las demás especialidades que atienden este tipo de patología. Para tratar este dolor, se requiere un enfoque interdisciplinar, pero debe individualizarse el tratamiento teniendo en cuenta las enfermedades concomitantes y el riesgo de las posibles interacciones farmacológicas. El tratamiento farmacológico sigue siendo la base del tratamiento (9). Sin embargo, es frecuente tener que proponer técnicas mínimamente intervencionistas específicas que forman parte del arsenal terapéutico de las Unidades de Dolor (10).

Para actualizar todos los temas propuestos, contamos con un grupo de profesionales muy cualificados, todos ellos miembros del actual GT DN SED. Entre ellos hay expertos en diversas especialidades que han realizado un esfuerzo de actualización con el fin de poner al día las evidencias científicas y clínicas sobre epidemiología, etiopatogenia, fisiología, diagnóstico,

clínica y factores de riesgo, complicaciones, profilaxis y alternativas terapéuticas del HZ y de la NPH.

En este libro se vuelven a exponer de forma muy exhaustiva, todos los temas ya presentes en la guía anterior con una revisión de los conocimientos que han aparecido desde su anterior edición, hasta la actualidad. Representan una puesta al día de estas dos entidades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ribera DMV. Herpes Zoster y Neuralgia Postherpética. Editor SED. 2012;8.
2. 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(Supplement_1):S1-26.
3. Fashner J. Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia: Prevention and Management. 2011;83(12).
4. Gershon AA, Breuer J, Cohen JI, Cohrs RJ, Gershon MD, Gilden D, et al. Varicella zoster virus infection. Nat Rev Dis Primer. 17 de diciembre de 2015;1(1):15016.
5. Hadley GR, Gayle JA, Ripoll J, Jones MR, Argoff CE, Kaye RJ, et al. Post-herpetic Neuralgia: a Review. Curr Pain Headache Rep. marzo de 2016;20(3):17.
6. Opstelten W, Zuithoff NPA, van Essen GA, van Loon AM, van Wijck AJM, Kalkman CJ, et al. Predicting postherpetic neuralgia in elderly primary care patients with herpes zoster: Prospective prognostic study. Pain. 2007;132(Supplement 1):S52-9.
7. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. Pain. 2019;160(1):53-9.
8. Pérez C, Saldaña MT, Navarro A, Vilardaga I, Rojas J. Prevalence and Characterization of Neuropathic Pain in a Primary-Care Setting in Spain: A Cross-Sectional, Multicentre, Observational Study. Clin Drug Investig. 2009;29(7):441-50.
9. Serrano A, Gálvez R, Paramés E, Navarro A, Ochoa D, Pérez C. Off-label pharmacological treatment for neuropathic pain: A Delphi study by the Spanish Pain Society Neuropathic Pain Task Force. Pain Pract. 2023;23(2):167-79.
10. Serrano-Afonso A, Gálvez R, Paramés E, Navarro A, Ochoa D, Pérez-Hernández C. Update on Interventional Management of Neuropathic Pain: A Delphi Consensus of the Spanish Pain Society Neuropathic Pain Task Force. Medicina (Mex). 2022;58(5):627.

II

HERPES ZÓSTER: ETIOPATOGENIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Prof. Enric Verdú Navarro

Àrea de Fisiologia Department de Ciències Mèdiques,
Universitat de Girona Grup de Recerca d'Anatomia Clínica,
Embriologia i Neurociència (NEOMA)

Prof.^a Nancy Antonieta Paniagua Lora

Área de Farmacología y Nutrición y Bromatología. Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos. Unidad Asociada I+D+i al. Instituto de Química Médica (IQM-CSIC). Grupo de investigación de alto rendimiento en Farmacología Experimental (PHARMAKOM).

Prof. Miguel Ángel Martínez García

Área de Farmacología y Nutrición y Bromatología. Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos. Unidad Asociada I+D+i al. Instituto de Química Médica (IQM-CSIC). Grupo de investigación de alto rendimiento en Farmacología Experimental (PHARMAKOM).

HERPES ZÓSTER: ETIOPATOGENIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Prof. Enric Verdú Navarro

Prof.^a Nancy Antonieta Paniagua Lora

Prof. Miguel Ángel Martínez García

INTRODUCCIÓN

Los herpes virus son virus de doble cadena de ADN (dsDNA, por sus siglas en inglés) con una cápside icosaédrica simétrica. El virión esférico de los herpes virus comprende núcleo, cápside, tegumento y envoltura. El núcleo consiste en el genoma viral empaquetado como una sola molécula de dsDNA lineal en una cápside preformada. El ADN está empaquetado en una matriz de líquido cristalino que llena todo el volumen interno de la cápside. La envuelta esférica está formada por distintas proteínas denominadas hexones (150 unidades) y pentones (12 unidades) ensamblados entre sí formando los 162 capsómeros. Los capsómeros están asociados entre sí por masas proteicas denominadas tríplex. Las cápsides se ensamblan por co-condensación alrededor de una proteína andamio para formar una pro-cápside en la que las subunidades están débilmente conectadas. El tegumento es una red de proteínas que rodean a la cápside, pero que no todas ellas son necesarias para generar nuevos viriones. La envoltura es una capa lipídica adyacente a la parte externa del tegumento, que contiene diversas glicoproteínas víricas, como son las glicoproteínas B, H y L que participan de la fusión del virión con la membrana de la célula a la que infecta (1).

La principal característica de la familia de los herpesviridae es ir contra la replicación dentro de las células huésped, sin llegar a eliminarse por completo, provocando así un estado latente de infección. Los herpes virus pueden reactivarse durante este período de latencia, incluso después de muchos años de haber infectado al huésped. Los herpes virus están constituidos por tres subfamilias de virus: (i) los alfa-herpes virus en donde están incluidos los virus herpes simple tipo 1 y 2 (VHS-1, VHS-2) y el virus de la varicela-zóster (VVZ); (ii) los beta-herpes virus que incluyen el citomegalovirus (CMV), y los virus herpes humano tipos 6 y 7 (VHH-6, VHH-7); y (iii) los gamma-herpes virus que incluyen el virus herpes humano tipo 8 (VHH-8) y el virus de Epstein-Barr (VEB) (1).

ETIOLOGÍA

Replicación del VVZ en los tejidos diana

Durante la infección primaria el virus infecta a las células epiteliales de las vías respiratorias altas. En concreto, el virus infecta a las células dendríticas, que posteriormente viajan a las amígdalas palatinas y a otras regiones de tejido linfoide, para finalmente pasar a infectar los linfocitos T. Se desconoce el mecanismo exacto por el cual las células dendríticas infectadas transfieren el virus a los linfocitos T, pero estas células sanguíneas juegan un papel clave en la diseminación del virus por todo el cuerpo, especialmente hacia la piel. Cuando el VVZ infecta a los linfocitos T prolonga su supervivencia a través de la fosforilación de STAT3 y la inducción de survivina, y modula su fenotipo para inducir una célula T de memoria con tropismo cutáneo activada. Así, los linfocitos T infectados expresan marcadores de tropismo cutáneo (p.ej. CCR4, CLA). La survivina es una proteína eucariótica que protege a las células de la muerte apoptótica y autofágica, y a nivel mitocondrial aumenta la glicólisis y la fosforilación oxidativa. Así mismo, la survivina induce angiogénesis. En conjunto, la infección vírica de los linfocitos T por VVZ vía sobreexpresión de survivina favorece la supervivencia de estas células inmunitarias, evitando el ataque a los linfocitos T infectados por otros elementos celulares del sistema inmune, y con ello se favorece la diseminación del virus (2,3).

Expresión génica del VVZ durante el período latente

Durante esta fase de latencia, el virus expresa unos genes concretos (gen 21, 29, 62, 63, 66) que le confieren invisibilidad frente al sistema inmunitario del huésped. El gen 62 codifica para la fosfoproteína IE62 asociada al tegumento del virus que modula la producción de nuevos virus según el tipo de célula que infecta. El gen 63 codifica para la proteína IE63 localizada en el núcleo y el citoplasma de la célula infectada, así como en el tegumento de los viriones. Esta proteína IE63 participa en la supervivencia de las células infectadas por VVZ, especialmente de las neuronas sensoriales y de las células satélite, evitando que citocinas e interferones puedan actuar sobre ellas, y eludiendo así el ataque inmunitario celular y humoral. El gen 29 codifica para una proteína que se une al ADN de la célula infectada, controlando la expresión génica del ADN de la célula. Esta proteína codificada por el gen 29 presenta una homología del 88% con la proteína ICP8 (infected cell protein 8), que está implicada en la replicación vírica en células eucariotas (2,4,5).

Reactivación de VVZ, desarrollo de herpes zóster y dolor

Las situaciones estresantes (estrés físico y estrés psicológico) causan la activación del eje hormonal hipotálamo-hipófisis-adrenal y del sistema simpático-médula-adrenal de la glándula suprarrenal, induciendo un aumento de los niveles de hormonas de estrés como cortisol, dehidroepiandrosterona, adrenalina y noradrenalina. Estos cambios hormonales contribuyen a la reactivación de los *herpesviridae* incluyendo el VHS, el VEB y el VVZ (6). Estas hormonas, interaccionando con sus respectivos receptores acoplados a proteínas G, activan cascadas intracelulares que convergen en la activación de la vía cinasa c-Jun N-terminal (JNK) (7), y las evidencias experimentales muestran que la activación de la vía JNK está implicada en la reactivación del VVZ tras el período de latencia (8). Tras la reactivación el VVZ, se replica en el soma de las neuronas sensoriales y los viriones son liberados por las terminales nerviosas en el correspondiente dermatoma. Estos nuevos viriones infectan células cutáneas generando un proceso inflamatorio con la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, que favorecen la estimulación y sensibilización de las fibras nerviosas nociceptivas, y la generación de dolor. Este proceso inflamatorio del VVZ se traduce en una erupción vesicular en la piel (HZ) acompañada de dolor (NPH) (9,10). Cabe indicar que, en las neuronas sensoriales, la activación de la vía JNK también está implicada en el desarrollo de dolor (11), incluso de dolor persistente (12). Asimismo, las neuronas sensoriales en las que el VVZ se ha reactivado muestran un incremento de los flujos de entrada de iones calcio, que las lleva a un estado de hiperexcitabilidad. Esto conlleva una mayor liberación de neurotransmisores en el asta dorsal de la médula espinal que potencia la neurotransmisión del dolor, fenómeno que también explica la NPH (13).

PATOGENIA

El VVZ después de la varicela y tras su curación puede mantenerse en estado latente (no replicante) en células que no se dividen, como las neuronas. Dicha latencia está mediada por la inmunidad celular, pero situaciones en las que se produce depresión de la inmunidad facilitan la capacidad del VVZ para reactivarse y causar HZ; este cuadro es diferente al de la infección primaria (9,10).

El virus se transmite por contacto con las lesiones cutáneas que contienen el virus libre, o por vía aérea, por inhalación de los viriones a través de las gotitas de Flügge. En la infección primaria, los virus inicialmente infectan las células mucosas del tracto respiratorio superior, donde las cé-

lulas dendríticas los detectan y los transportan a los tejidos linfoides donde transfieren los virus a los linfocitos T que luego van a la piel (2,9). A nivel de la epidermis, los virus se replican y se desplazan a través de los axones desde la piel hasta el núcleo del soma de las neuronas de los ganglios sensitivos de las raíces dorsales de la médula espinal (de T1 a L2, $\geq 50\%$) y del trigémino (rama oftálmica, 20%), donde el virus permanece latente hasta que se reactiva y causa el HZ (14,15,16). La reactivación generalmente se produce en un único ganglio sensitivo desde donde los virus migran hacia la piel y se localizan en la metámera inervada por los nervios de ese ganglio produciendo las lesiones vesiculares características. Este estado provoca la lesión neuronal que se revela como dolor que acompaña a la neuritis aguda y puede desencadenar la neuralgia postherpética que se presenta aproximadamente en un tercio de los pacientes; ésta puede durar muchos años y suele ser muy incapacitante.

La reactivación del VVZ estimula los linfocitos T CD4+ para que liberen citocinas: TNF- α , IFN- γ y la IL-2. La IL-2 permite, por un lado, que los linfocitos T estimulen a neutrófilos y macrófagos para fagocitar las células infectadas y, por otro lado, promueve que los linfocitos T CD8+ liberen proteasas, IFN- γ y lisinas para destruir a las células virales. Además, los linfocitos T CD4+ también participan en la estimulación de los linfocitos B de memoria y en la proliferación de linfocitos B mediada por inmunoglobulina. También se ha demostrado infección por VVZ en las células natural killer (NK) (14).

Un aspecto relevante de la patogenia del VVZ, es que el virus desarrolla mecanismos para impedir o retrasar las funciones inmunitarias de los linfocitos T mediante la regulación de la expresión de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MHC-I) y clase II (MHC-II), así como varias moléculas similares al MHC. Los mecanismos afectan a la interferencia con los péptidos de presentación del virus MHC-II, que reducen la respuesta inmune de linfocitos T CD4+, así como la reducción de las moléculas MHC-I en la superficie de las células infectadas. Estos mecanismos permiten curiosamente que sean los propios linfocitos T los que transporten el virus a los lugares cutáneos y a los fibroblastos (17).

Se ha descrito que ciertas poblaciones tienen un riesgo superior de desarrollar HZ, tales como pacientes de edad avanzada que tienen reducida la inmunidad de los linfocitos T CD4+, CD8+ y de memoria (18); o pacientes con COVID-19, en quienes se observó una disminución de los linfocitos T CD4+ y CD8+, así como, de los linfocitos B y de las células NK. También se

ha comprobado que la aparición clínica del HZ varió desde 2 días antes hasta 70 días después del inicio de la infección por COVID-19 (19). Por otro lado, distintos estudios han descrito que otros procesos aumentan el riesgo de infección como son: la infección causada por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), factores genéticos que pudieran hacer al individuo más susceptible al virus, pacientes que recibieron terapia biológica, especialmente entre los que habían sido tratados con inhibidores de la enzima janus kinase (JAK), pacientes que recibieron fármacos no biológicos en dosis altas o corticoides en dosis altas también mostraron un mayor riesgo (20).

La viremia se identifica a través de la detección del ADN del virus en la sangre, saliva o en las lesiones por medio de PCR. El ADN viral se detecta en el 86% de los pacientes de varicela y en el 81% de los de zóster, aunque estos porcentajes se elevan si lo analizamos en la primera semana de la infección. Tras un episodio de HZ podemos observar una aparición prolongada del ADN viral en la saliva, de acuerdo con una replicación activa viral en los ganglios afectados, con aparición del ADN en sangre, durante un período de hasta 6 meses.

Igualmente, se ha puesto en evidencia la relación entre la detección persistente del ADN viral y una prolongación en el tiempo de recuperación de los síntomas neurológicos, describiendo con claridad el impacto que la multiplicación del virus tiene sobre el dolor asociado al zóster. El dolor persistente inducido por la hiperexcitabilidad de las neuronas se debe en parte a cambios moleculares en las neuronas, como cambios en la expresión de los canales de sodio y cambios en la inhibición del ácido γ -aminobutírico sobre la nocicepción y la modulación de los neuropéptidos y sus patrones de expresión. La presencia y la cantidad de virus se ha relacionado de forma estadísticamente significativa con el score de dolor ($p < 0,005$). Por otra parte, en la patogenia de este dolor destaca el papel que juegan los anticuerpos frente al producto viral IE62, en la reacción cruzada con el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (21).

En cualquier caso, es evidente que la reactivación del virus, que implica su propagación en el tejido, sólo puede detenerse por una respuesta humoral y especialmente por una respuesta celular potente. En efecto, es la inmunidad celular la que mantiene al virus a raya; la que evita que el virus se reactive.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Aunque puede ocurrir en cualquier etapa de la vida, su incidencia aumenta de manera estable hasta la edad adulta y permanece constante con apenas 2-3 casos por cada 1000 habitantes al año hasta el final de los 40. La incidencia se ve incrementada con la edad, así a los 60 años llega hasta los 6-8 casos por cada 1000 personas/año y a los 80 a 8-12 casos por cada 1000 habitantes/año (22-24). Esto se fundamenta por el deterioro de la inmunidad mediada por células (25) ya sea por la inmunosenescencia o por estados inmunocomprometidos como en pacientes con HIV, trasplantados o por otras condiciones médicas (p.ej.: artritis reumatoide, depresión, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades oculares, enfermedad renal crónica, enfermedad intestinal inflamatoria, esclerosis múltiple, hipertensión, lupus eritematoso sistémico, psoriasis o síndrome de Sjögren) (15,26,27). No obstante, estos datos describen tendencias en EE. UU., Europa y Asia-Pacífico, y parecen variar ligeramente de año en año (15). Esta mayor incidencia en los citados grupos de riesgo se traduce no sólo en un aumento de consultas externas, prescripciones y complicaciones en general, sino también en un incremento de hospitalizaciones [15]. Asimismo, se ha descrito que el riesgo para la vida del HZ es aproximadamente del 50% para aquellas personas que alcanzan los 80 años (28).

Otro factor de riesgo ampliamente investigado ha sido el género. Numerosos estudios sugieren una mayor incidencia en mujeres de cualquier edad y país que podría deberse a una distinta respuesta inmune a la infección vírica latente (15,26,29), aunque otros estudios no han mostrado diferencias entre hombres y mujeres o, incluso, muestran una mayor incidencia en hombres que en mujeres (15).

De igual manera, el clima estacional y el ámbito rural/urbano se han presentado como potenciales factores de riesgo con resultados contradictorios, aunque de momento el volumen de estudios es reducido. Entre ellos, unos muestran una elevada incidencia de infección durante el inicio del verano o en entornos urbanizados, mientras que otros evidencian la ausencia de una variación estacional o regional significativa (15).

El factor étnico parece ser un factor clave para el desarrollo de HZ. Así por ejemplo y aunque se desconoce la razón, los caucásicos presentan un riesgo 3 veces mayor a desarrollar HZ que los afroamericanos (26). Otros posibles factores identificados serían el estrés psicológico (el cual duplicaría el riesgo de zóster) y los traumatismos mecánicos (26).

De manera adicional, en los últimos años se viene discutiendo una posible relación causal entre la infección por SARS-CoV-2 y el HZ en base a un aumento de la incidencia de HZ durante la pandemia COVID-19 (19). Sin embargo, son necesarios más estudios epidemiológicos que confirmen causalidad. Algunos informes tratan la posible relación entre la vacunación contra la COVID-19 y la reactivación del VVZ, los autores defienden que no hay una asociación evidente y que bien parece tratarse del resultado de una reacción inmune a las vacunas de mRNA en general, habiéndose encontrado casos para otras vacunas de mRNA como la fiebre amarilla, hepatitis A, la rabia y la gripe (30-32).

Normalmente, la reactivación del VVZ a HZ ocurre sólo una vez en la vida; sin embargo, individuos con un sistema inmunodeficiente pueden desarrollar HZ dos veces en un mismo dermatoma y, aunque muy raramente, incluso varias veces a lo largo de su vida (26). Aunque su manifestación no puede pasarse de una persona a otra, el VVZ sin embargo sí puede pasarse de una persona con zóster activo a otra persona que nunca tuvo varicela. En este caso, la persona expuesta podrá desarrollar varicela, pero no zóster (26). Por otra parte, el enfermo de zóster no transmite con facilidad el virus al individuo susceptible, y así vemos que aproximadamente sólo el 20-30% de los contactos susceptibles contraerán varicela.

Con objeto de prevenir el HZ y la NPH, en el año 2006 la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) autorizó la vacuna de virus vivos atenuados contra el HZ (ZVL, Zostavax®) para pacientes inmunocompetentes mayores de 60 años y en el año 2011 para mayores de 50 años (24) cuya administración consiste en una única dosis subcutánea (o intramuscular). Además, desde el año 2017, se ha autorizado el uso de una vacuna recombinante contra el HZ (RZV, Shingrix®) consistente en dos dosis intramusculares separadas por 6 meses; también se aprobó para su uso en pacientes inmunocompetentes mayores de 50 años en E.E.U.U., Canadá y la UE (24). Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan la vacunación en mayores de 60 años. Sin embargo, a fecha de hoy, tan sólo forma parte del calendario nacional de vacunación de menos de 70 países, entre los que se incluyen Australia, Corea, España, Francia, Grecia, Irlanda, Italia, Noruega, Nueva Zelanda, Países Bajos, República Checa, Reino Unido, Singapur, Suecia, Suiza y otros (33,34). Su administración se recomienda también para mayores de 18 en alto riesgo de contraer HZ (p.ej.: inmunodeprimidos por enfermedad o terapia). En estos individuos la segunda dosis se podría administrar de forma acelerada tras 1 o 2 meses después de la primera (35).

En pacientes que hubieran recibido una ZVL previamente, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización de los E.E.U.U. (ACIP) les recomienda también recibir dos dosis de la RZV al menos 8 semanas después debido a su mayor eficacia y duración de protección y prevención tanto al HZ como a la NPH (29,33) (Tabla 1). Aunque RZV presenta una mejor relación coste-eficacia que ZVL, ambas vacunas aumentan la inmunidad celular al VVZ y presentan una relación coste-eficacia superior respecto a no vacunarse en personas mayores de 50 años, especialmente en aquellos entre 65 y 80 años. (33,34).

Tabla 1. Comparación entre la eficacia de ZVL y RZV en la prevención del HZ y de la NPH (33).

Edad (años)	ZVLR		RZ	
	Prevención HZ	Prevención NPH	Prevención HZ	Prevención NPH
50-60	69%	–	97,2%	91,2%
60-70	64%	64%	96,6%	
70-80	41%	4%	91,3%	88,8%
≥80	18%	41%	91,4%	

Ambas vacunas son por lo general bien toleradas, siendo el efecto adverso más común para ambas dolor en el sitio de la inyección (28). Es importante remarcar que, a diferencia de la RZV, la eficacia de ZVL disminuye con la edad (28,36,37) y que, al tratarse de una vacuna con virus vivo, no debería administrarse en pacientes con un sistema inmune debilitado (p.ej.: aquellos con historia HIV/SIDA, en tratamiento con esteroides, radiación o quimioterapia, con cáncer que afecte a la médula ósea o al sistema linfático, o mujeres que deseen quedarse embarazadas en al menos las próximas 4 semanas), ni en pacientes que reciben terapia biológica basada en anticuerpos monoclonales (adalimumab, infliximab, etanercept) o antivirales (que pueden prevenir la replicación del virus de la vacuna) (15,28).

Es probable que exista un aumento de la enfermedad en las próximas décadas debido a la mayor longevidad observada en la población mundial, y a la existencia de un mayor número de pacientes inmunodeficientes, como consecuencia del uso de fármacos o por enfermedad. No obstante, con la VZL y más recientemente la RZV, el HZ se ha convertido en una enfermedad prácticamente prevenible. Es indudable que la vacunación de la varicela en la infancia produce importantes cambios en la epidemiología de

esta enfermedad, así como en su reactivación en forma de zóster. Modelos epidemiológicos sugieren que la vacunación al VVZ puede resultar en un aumento significativo de la incidencia de HZ debido a una exposición reducida a la varicela, lo que aumentaría la inmunidad celular al VVZ (26).

Aunque los grupos de riesgo para el HZ podrían beneficiarse de iniciativas directas de programas de salud como la inmunización de adultos, el acceso a las vacunas está limitado a países con economías desarrolladas (en parte también debido a que la implementación de la vacunación atiende en gran medida a la percepción pública, la educación y la concienciación). Por ello, se siguen necesitando estudios epidemiológicos y de investigación sobre la relación coste-eficacia de las vacunas. La mayoría de la evidencia relacionada con la eficacia contra el HZ y contra la NPH se ha basado en estudios llevados a cabo en EEUU (24) y ésta podría variar entre países en función de diversos factores de riesgo y de lo que cueste la vacunación en cada país (38).

BIBLIOGRAFÍA

1. Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U, Ball LA. Virus taxonomy eighth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Academic Press, 1st Edition, 2005.
2. Depledge DP, Sadaoka T, Ouwendijk WJD. Molecular aspects of Varicella-Zoster Virus latency. *Viruses*. 2018;10(7):349.
3. Wheatley SP, Altieri DC. Survivin at a glance. *J Cell Sci*. 2019;132(7):jcs223826.
4. Cohrs RJ, Barbour M, Gilden DH. Varicella-Zoster Virus (VZV) transcription during latency in human ganglia: detection of transcripts mapping to genes 21, 29, 62, and 63 in a cDNA library enriched for VZV RNA. *J Virol*. 1996;70(5):2789-2796.
5. Ambagala AP, Cohen JI. Varicella-Zoster Virus IE63, a major viral latency protein, is required to inhibit the alpha interferon-induced antiviral response. *J Virol*. 2007;81(15):7844-7851.
6. Rooney BV, Crucian BE, Pierson DL, Laudenslager ML, Mehta SK. Herpes virus reactivation in astronauts during spaceflight and its application on Earth. *Front Microbiol*. 2019;10:16.
7. Zeke A, Misheva M, Reményi A. JNK Signaling: Regulation and functions based on complex protein-protein partnerships. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2016;80(3):793-835.
8. Kurapati S, Sadaoka T, Rajbhandari L, Jagdish B, Shukla P, Ali MA, Kim YJ, Lee G, Cohen JI, Venkatesan A. Role of the JNK pathway in Varicella Zoster virus lytic infection and reactivation. *J Virol*. 2017;91(17):e00640-17.
9. Kennedy PGE, Mogensen TH, Cohrs RJ. Recent issues in Varicella-Zoster Virus latency. *Viruses*. 2021;13(10):2018.
10. Patil A, Goldust M, Wollina U. Herpes Zoster: A review of clinical manifestations and management. *Viruses*. 2022;14(2):192.
11. Cheng JK, Ji RR. Intracellular signaling in primary sensory neurons and persistent pain. *Neurochem Res*. 2008;33(10):1970-1978.
12. Gao YJ, Ji RR. Activation of JNK pathway in persistent pain. *Neurosci Lett*. 2008;437(3):180-183.

13. Warwick RA, Hanani M. Involvement of aberrant calcium signalling in herpetic neuralgia. *Exp Neurol.* 2016; 277:10-18.
14. Tommasi C, Breuer J. The biology of Varicella-Zoster Virus replication in the skin. *Viruses.* 2022;14(5):982.
15. Koshy E, Mengting L, Kumar H, Jianbo W. Epidemiology, treatment and prevention of Herpes Zoster: A comprehensive review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2018;84(3):251-262.
16. Meister W, Neiss A, Gross G, Doerr H, Höbel W, Malin J, von Essen J, Reimann B. Demography, symptomatology, and course of disease in ambulatory zoster patients. A physician-based survey in Germany. *Intervirology.* 1998;41(6):272-277.
17. Boeren M, Meysman P, Laukens K, Ponsaerts P, Ogunjimi B, Delputte P. T cell immunity in HSV-1- and VZV-infected neural ganglia. *Trends Microbiol.* 2023;31(1):51-61.
18. Marra F, Parhar K, Huang B, Vadlamudi N. Risk Factors for Herpes Zoster Infection: A meta-analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(1):ofaa005.
19. Algaadi SA. Herpes zoster and COVID-19 infection: a coincidence or a causal relationship? *Infection.* 2022 Apr;50(2):289-293.
20. Grupo de trabajo de vacunación frente a herpes zóster (GT-HZ) de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Recomendaciones de vacunación frente a herpes zóster. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud: Ministerio de Sanidad; 2021. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prePromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/HerpesZoster_RecomendacionesVacunacion.pdf
21. Kinchington PR, Goins WF. Varicella Zoster Virus-induced pain and post-herpetic neuralgia in the human host and in rodent animal models. *J Neurovirol.* 2011;17(6):590-599.
22. Amicizia D, Domnich A, Arata L, Zoli D, Zotti CM. The role of age-sex interaction in the development of post-herpetic neuralgia. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(2):376-378.
23. Muñoz-Quiles C, López-Lacort M, Orrico-Sánchez A, Díez-Domingo J. Letter to the editor regarding "The role of age-sex interaction in the deve-

lopment of post-herpetic neuralgia". *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(4):906-908.

24. Hoshi SL, Seposo X, Shono A, Okubo I, Kondo M. Cost-effectiveness of Recombinant Zoster Vaccine (RZV) and Varicella Vaccine Live (VVL) against Herpes Zoster and post-herpetic neuralgia among adults aged 65 and over in Japan. *Vaccine.* 2019;37(27):3588-3597.

25. McElhaney JE, Verschoor C, Pawelec G. Zoster vaccination in older adults: efficacy and public health implications. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2019;74(8):1239-1243.

26. Hayward K, Cline A, Stephens A, Street L. Management of Herpes Zoster (shingles) during pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2018;38(7):887-894.

27. García-González AI, Rosas-Carrasco O. Herpes zoster (HZ) y neuralgia posherpética (NPH) en el adulto mayor: particularidades en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento [Herpes Zoster and post-herpetic neuralgia in the elderly: Particularities in prevention, diagnosis, and treatment]. *Gac Med Mex.* 2017;153(1):92-101.

28. Lang PO, Aspinall R. Vaccination for quality of life: Herpes-Zoster vaccines. *Aging Clin Exp Res.* 2021;33(4):1113-1122.

29. Bardach AE, Palermo C, Alconada T, Sandoval M, Balan DJ, Nieto Guevara J, Gómez J, Ciapponi A. Herpes Zoster epidemiology in Latin America: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(8):e0255877.

30. van Dam CS, Lede I, Schaar J, Al-Dulaimy M, Rösken R, Smits M. Herpes zoster after COVID vaccination. *Int J Infect Dis.* 2021;111:169-171.

31. Chu CW, Jiesibieke ZL, Yang YP, Wu PC, Lin HL, Tung TH. Association of COVID-19 vaccination with herpes zoster: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Vaccines.* 2022;21(5):601-608.

32. Fathy RA, McMahon DE, Lee C, Chamberlin GC, Rosenbach M, Li-poff JB, Tyagi A, Desai SR, French LE, Lim HW, Thiers BH, Hruza GJ, Fassett M, Fox LP. Varicella-zoster and herpes simplex virus reactivation post-COVID-19 vaccination: a review of 40 cases in an International Dermatology Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36(1):e6-e9.

33. Andrei G, Snoeck R. Advances and perspectives in the management of Varicella-Zoster Virus infections. *Molecules.* 2021;26(4):1132.

34. Parikh R, Widenmaier R, Lecrenier N. A practitioner's guide to the

Recombinant Zoster Vaccine: review of national vaccination recommendations. *Expert Rev Vaccines*. 2021;20:1065-1075.

35. Pan CX, Lee MS, Nambudiri VE. Global Herpes Zoster incidence, burden of disease, and vaccine availability: a narrative review. *Ther Adv Vaccines Immunother*. 2022;10:25151355221084535.

36. Carpenter CF, Aljaseem A, Stassinopoulos J, Pisacreta G, Hutton D. A cost-effectiveness analysis of an adjuvanted subunit vaccine for the prevention of Herpes Zoster and post-herpetic neuralgia. *Open Forum Infect Dis*. 2019;6(7):ofz219.

37. Meredith NR, Armstrong EP. Cost-effectiveness of Herpes Zoster vaccines in the U.S.: A systematic review. *Prevent Med Rep*. 2022;29:101923.

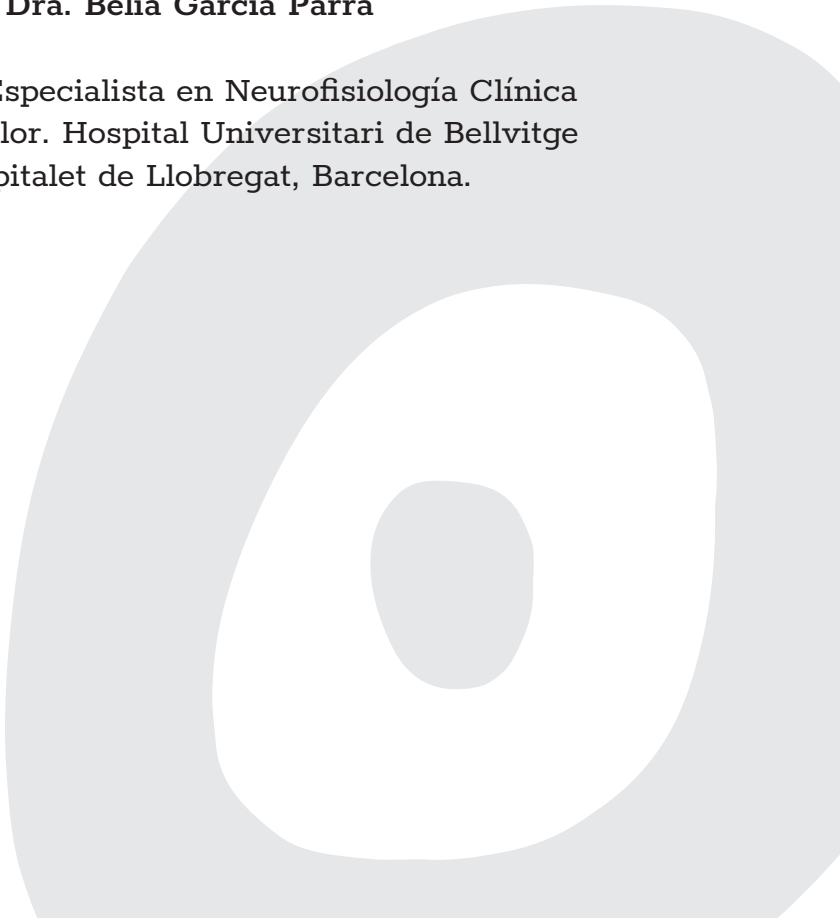
38. Hoshi SL, Kondo M, Okubo I. Cost-effectiveness of varicella vaccine against Herpes Zoster and post-herpetic neuralgia for elderly in Japan. *Vaccine*. 2017;35(24):3264-3271.

III

DEFINIENDO EL DOLOR NEUROPÁTICO MEDIANTE PRUEBAS COMPLEMENTARIAS: UTILIDAD DE LAS EXPLORACIONES NEUROFISIOLÓGICAS

Dra. Belia García Parra

Facultativa Especialista en Neurofisiología Clínica
Unitat del dolor. Hospital Universitari de Bellvitge
L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.



DEFINIENDO EL DOLOR NEUROPÁTICO MEDIANTE PRUEBAS COMPLEMENTARIAS: UTILIDAD DE LAS EXPLORACIONES NEUROFISIOLÓGICAS

Belia García Parra

RESUMEN

El dolor neuropático es una condición crónica que supone una carga considerable tanto para pacientes como para sistemas sanitarios. Supone un alto impacto y repercusión en la esfera biopsicosocial de este grupo de pacientes. Identificar y comprender los mecanismos subyacentes puede ayudar a la definición de perfiles sensoriales que permitan acotar las opciones terapéuticas en el tratamiento del dolor neuropático. Las pruebas neurofisiológicas permiten estudiar el estado funcional del sistema nervioso central y periférico. Objetivar una alteración en las vías nerviosas llevará a confirmar el diagnóstico de dolor neuropático definido. No obstante, también hay técnicas psicofísicas como es la prueba sensorial cuantitativa (QST, por sus siglas en inglés) que permite clasificar a cada paciente en un grupo en base a las respuestas ofrecidas en cada prueba del test. Hay que considerar que es una técnica dependiente de la colaboración y grado de atención del paciente, por lo que sus resultados se deben contextualizar en cada situación (1, 2).

INTRODUCCIÓN

El Grupo de Interés Especial en Dolor Neuropático de la IASP, NeuP-SIG, define el dolor neuropático como aquel que surge como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial. Una aproximación inicial a este concepto va a ser mediante la anamnesis general y la descripción de la distribución anatómica que realiza el paciente sobre su dolor (ver Figura 1). En este momento vamos a poder catalogar el dolor neuropático como posible. El siguiente paso debe ser realizar una exploración física, con especial interés en los datos neurológicos que nos puede aportar el martillo de reflejos o el diapasón, y comprobar si la zona donde describe el dolor se asocia a una alteración en la sensibilidad, y si ésta se corresponde con un territorio anatómico plausible. Finalmente se debe completar el estudio con pruebas diagnósticas que puedan confirmar la existencia de lesión o enfermedad del sistema somatosensorial que explique el dolor (3, 4).

Recordando las estructuras anatómicas implicadas en la vía del dolor

La vía del dolor que comienza en el sistema nervioso periférico está relacionada con la activación de nociceptores, fibras finas poco mielinizadas (A delta) y no mielinizadas (C). Ante un estímulo potencialmente doloroso se genera una señal nociceptiva que se transduce y se transmite hasta llegar al asta dorsal de la médula espinal donde se integra. Posteriormente continua su transmisión a través del tracto espinotalámico lateral hasta alcanzar el córtex cerebral. En el procesamiento de la señal nociceptiva a nivel cerebral intervienen diversas estructuras entre las que destacan el opérculo insular, la región cingular, parietal y córtex prefrontal. Además, la señal va a ser modulada previamente por diversas vías, tanto a nivel espinal postulado en la teoría de la puerta de entrada descrita por Melzack y Wall en 1965, como por las proyecciones inhibitorias o facilitadoras descendentes. No olvidemos que la señal nociceptiva que comienza su viaje desde sistema nervioso periférico va a ser interpretada como dolor una vez que se procese e integre a nivel del sistema nervioso central (5).

Pruebas complementarias de neurofisiología clínica

Los estudios neurofisiológicos permiten estudiar el sistema nervioso (ver Figura 2). Hay pruebas dirigidas a sistema nervioso central como es el electroencefalograma, otras a sistema nervioso periférico como es la electromiografía y neurografía (ver Figura 3), y algunas pruebas son mixtas porque obtienen información del sistema nervioso central y periférico como es el caso de los potenciales evocados somatosensoriales. La sospecha clínica es la que va a definir la elección de pruebas complementarias a llevar a cabo para completar el estudio de cada paciente. Aunque las pruebas mencionadas anteriormente son las más habituales en un laboratorio de neurofisiología clínica, hay que tener en cuenta que existen más estudios como son los potenciales evocados láser que permiten explorar la vía termoalgésica de manera rigurosa pero cuya disponibilidad está limitada a algunos centros. La microneurografía que es una prueba neurofisiológica que permite registrar la actividad de las fibras nerviosas nociceptivas “in situ” mediante electrodos de aguja insertados en los haces nerviosos, es capaz de detectar la existencia de descargas espontáneas con relación a la lesión nerviosa subyacente. A pesar de que es una prueba que reporta información muy valiosa su uso está limitado en España por necesitar dispositivos específicos y especialistas entrenados para su registro y análisis. Además, existe la estimulación magnética transcraneal que se emplea como prueba

neurofisiológica en estudios de potencial evocado motor y en el cálculo del tiempo de conducción motora central. Se utiliza por ejemplo en el estudio de pacientes con mielopatía donde los datos previos y posteriores a la cirugía pueden ayudar en el control evolutivo. Su uso no se ha limitado únicamente a la vertiente diagnóstica, sino que también ha alcanzado un reconocimiento internacional en el tratamiento de dolor crónico mediante el uso de estimulación magnética transcraneal repetitiva (5,6).

Neuroestimulación no invasiva en dolor Estimulación magnética transcraneal repetitiva

La estimulación magnética transcraneal repetitiva –rTMS- permite realizar estimulación cerebral de manera no invasiva en pacientes con dolor. Destacan las investigaciones en dolor neuropático, fibromialgia y dolor regional complejo tipo I. En la mayoría de los estudios el área que se estimula es la corteza motora primaria (M1), pero también hay investigaciones donde la zona que se busca estimular es la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC). Se debe aplicar en casos de dolor neuropático localizado en el área cerebral contralateral al dolor o en el hemisferio izquierdo en dolor neuropático generalizado y fibromialgia. Se utiliza una bobina en forma de ocho orientada paralelamente a la línea media. Hay que tener en cuenta la orientación del estimulador magnético ya que eso condiciona el área que se estimula. Un aspecto muy importante por considerar es el protocolo a seguir puesto que hay que definir parámetros como frecuencia, intervalo entre estímulos y duración de los mismos. Se recomienda utilizar altas frecuencias, es decir, 5Hz o más. En función del área a estimular y el protocolo utilizado la evidencia científica puede estimar los resultados esperables. La repetición de sesiones en el tiempo pretende llegar a producir una *Long Term Potentiation*, es decir, una potenciación de las redes que consiguen modular el dolor y de esta manera consigue alcanzar un efecto analgésico más prolongado en el tiempo. Se recomienda como mínimo una semana de tratamiento con rTMS. No obstante, hoy en día, el nivel de recomendación de rTMS en M1 es débil para dolor neuropático y fibromialgia, y no concluyente en síndrome de dolor regional complejo.

FIGURAS

Fig. 1. Esquema estudio de dolor neuropático adaptado de Finnerup et al. PAIN 2016.

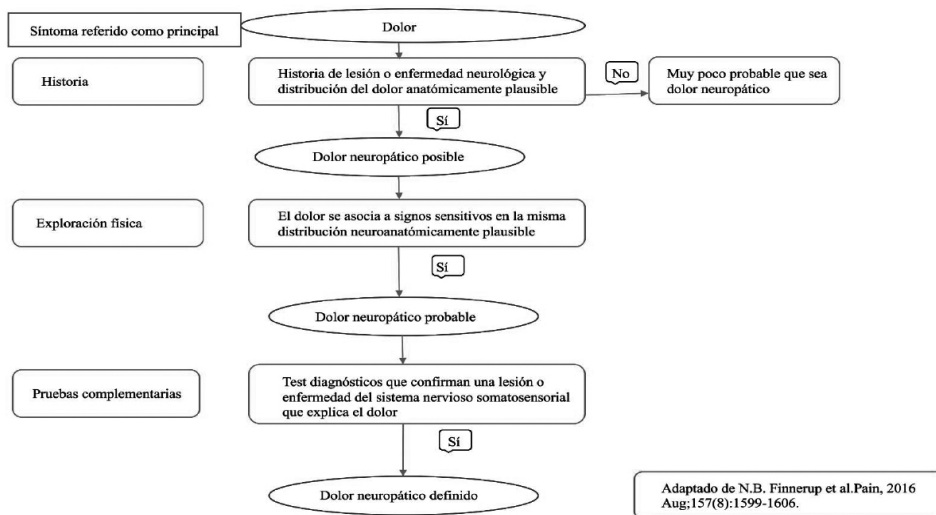


Fig. 2. Adaptación de Lefaucheur J. P. Clinical neurophysiology of pain. Handb Clinical Neurol, 2019;161:121-148.

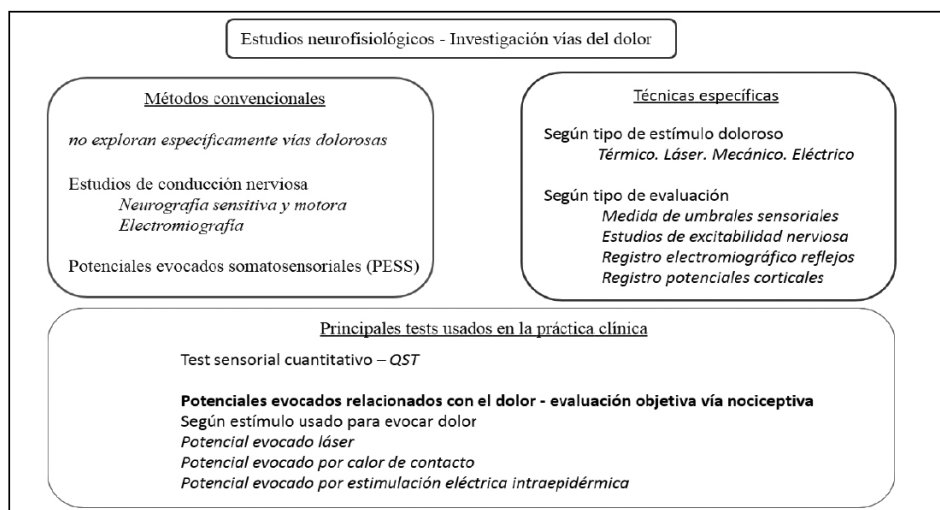
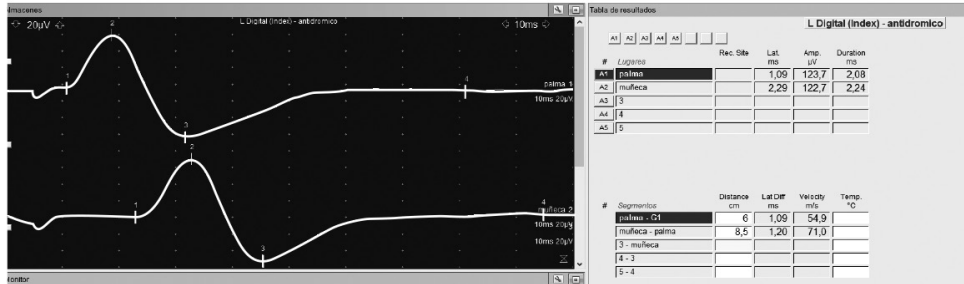


Fig. 3. Imagen de una neurografía con valores normales de conducción nerviosa sensitiva de nervio mediano izquierdo.



BIBLIOGRAFÍA

1. Cruccu, G., Truini, A., Neuropathic Pain: The Scope of the Problem. *Pain Ther.* 2017; 6 (Suppl 1):1-3.
2. Sachau, J; Appel, C; Reimer, M; Sendel, M; Vollert, J; Hüllemann, P; Baron, R. Test–retest reliability of a simple bedside-quantitative sensory testing battery for chronic neuropathic pain. *Pain Rep.* 2023; 8(1):e1049.
3. Treede, R. D., Jensen, T. S., Campbell, J. N., Cruccu, G., Dostrovsky, J. O., Griffin, J. W., Hansson, P., Hughes, R., Nurmikko, T., & Serra, J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 2008; 29;70(18):1630-5.
4. Finnerup, N. B., Haroutounian, S., Kamerman, P., Baron, R., Bennett, D. L. H., Bouhassira, D., Cruccu, G., Freeman, R., Hansson, P., Nurmikko, T., Raja, S. N., Rice, A. S. C., Serra, J., Smith, B. H., Treede, R. D., & Jensen, T. S. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*, 2016; 157(8):1599-1606.
5. Lefaucheur J. P. Clinical neurophysiology of pain. *Handb Clinical Neurol*, 2019; 161:121-148.
6. Lefaucheur, J. P., Aleman, A., Baeken, C., Benninger, D. H., Brunelin, J., Di Lazzaro, V., Filipović, S. R., Grefkes, C., Hasan, A., Hummel, F. C., Jääskeläinen, S. K., Langguth, B., Leocani, L., Londero, A., Nardone, R., Nguyen, J. P., Nyffeler, T., Oliveira-Maia, A. J., Oliviero, A., Padberg, F., ... Ziemann, U. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clin Neurophysiol*, 2020; 131(2), 474–528.
7. Cruccu, G., Garcia-Larrea, L., Hansson, P., Keindl, M., Lefaucheur, J. P., Paulus, W., Taylor, R., Tronnier, V., Truini, A., & Attal, N. EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *Eur J Neurol.* 2016; 23(10):1489-99.

IV

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL HERPES ZÓSTER

Dr. Marcos Salmerón Martín

Facultativo Especialista en Anestesiología y Reanimación
Unidad de Dolor Crónico
Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada)



MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL HERPES ZÓSTER

Dr. Marcos Salmerón Martín

INTRODUCCIÓN

El Virus Varicella-Zóster (VVZ) o Virus del herpes humano 3 es un virus con neurotropismo humano alfa y es responsable, tanto de la entidad clínica conocida como Varicela, cuando se trata de una primoinfección, como del Herpes Zóster, cuando se trata de una reactivación del virus, cuadro sobre el que nos centramos en este documento. La incidencia del herpes zoster aumenta con la edad, siendo los factores de riesgo más comunes el estrés, la existencia de otras infecciones o el empleo de inmunosupresores (1-2).

Tras la primoinfección, el VVZ se queda latente en el tejido neural. Habiéndose identificado en ganglio de raíz dorsal, en ganglios craneales, en ganglios del sistema entérico, incluso en astrocitos. El origen del cuadro se debe a la replicación del virus a nivel neuronal provocando, entre otras cosas, una neuroinflamación secundaria a liberación de citoquinas (1-2).

Suele cursar con un cuadro de dolor incapacitante y duradero. En la mayoría de los pacientes el diagnóstico será clínico, aunque el hecho de poseer presentaciones variables, incluyendo las formas atípicas, hacen que el diagnóstico del HZ pueda llegar a ser un importante desafío para el médico. La PCR (reacción en cadena de la polimerasa) será una herramienta útil para confirmar la sospecha de esta entidad, sobre todo en aquellos casos que encontremos un dolor congruente sin rash cutáneo (1).

Reconocer como puede manifestarse el HZ es fundamental para poder establecer un adecuado diagnóstico; debemos saber que no siempre se presentará como un cuadro cutáneo, pudiendo acompañarse de otras manifestaciones. A continuación, vamos a ver las diferentes formas clínicas en las que se nos puede presentar el HZ (3-12).

MANIFESTACIONES DEL HERPES ZÓSTER

Herpes zóster típico

El HZ es la manifestación clínica de la reactivación del VVZ, cursando con afectación cutánea localizada, normalmente en una metámera, y suele asociarse con inflamación del nervio responsable de dicha área (1).

En condiciones normales, el virus se encuentra en un estado de letargo, neutralizado por el sistema inmune. En el momento que la inmunidad celular se ve afectada y falla, el virus se replica incrementando su actividad en el sistema nervioso, ocasionando el cuadro clínico del HZ en sus diferentes variantes. El curso normal de la entidad es un cuadro clínico inicial de dolor, 2-3 días previo a las lesiones cutáneas, malestar general, e incluso febrícula (pródromos). A veces, las manifestaciones cutáneas pueden aparecer sin dolor. Aunque también se conocen pródromos del herpes zoster algo más prolongados, que se extienden desde 5 hasta 18 días. Siendo la extensión de estos no necesariamente asociados a inmunodeficiencia ni inmunosupresión (4).

La segunda fase, la aparición de erupciones cutáneas, es la que nos orientará al diagnóstico, dado que se tratará, normalmente, de lesiones localizadas a lo largo de una metámera. La distribución será unilateral, dispuestas a modo de racimos o placas, e irán evolucionando con el transcurso del tiempo.

La evolución natural de estas lesiones cutáneas, es la aparición de un eritema en una primera etapa, que suele aparecer directamente o tras un período de 48-72 horas tras el período prodrómico. Después del eritema, se desarrollan pápulas que se agrupan formando racimos o placas, como se mencionó anteriormente. Esas pápulas se convierten en vesículas que se rellenan de un líquido claro, serohemático, que se va convirtiendo en purulento (7). Posteriormente las vesículas serán sustituidas por costras que suelen desprenderse en una o dos semanas, dejando en su lugar unas cicatrices. Dichas cicatrices pueden tener diferentes aspectos, por ejemplo: hipercrómicas, acrómicas... (9) Junto a esto, pueden asociarse molestias a otros niveles: cefaleas, dolor abdominal, dolor articular... etc.

Este cuadro clínico suele caracterizarse por una importante afectación de la calidad de vida, dado que el dolor puede alterar el descanso, el humor e incluso las relaciones personales de nuestros pacientes.

El HZ es una entidad que suele aparecer solamente una vez en la vida, aunque pueden repetir el episodio entre el 1 y el 5% de los pacientes. Únicamente un 1% lo presentaran más de dos veces. Estas recidivas suelen afectar casi siempre al mismo dermatomo, ya que se trata del área responsable de la estructura nerviosa donde se encuentra almacenado el virus.

Aunque la distribución de la erupción normalmente tiene lugar en un solo dermatomo, existe un 17 - 35% de casos en los que puede aparecer en más de uno; siendo importante hacerle saber al paciente que esto no implica un peor pronóstico. Tampoco implica una mayor alteración de la inmunidad; puede ser debido simplemente a una diseminación hematogena del virus. Los dermatomos más frecuentemente afectados son: los torácicos (62%) y lumbares (14%) (T3-L2) o alguno de los territorios inervados por el trigémino (V1-V3), en función de la rama afectada, las erupciones cutáneas afectarán a la zona oftálmica (8%), la nariz, la boca o la oreja.

El dolor ocasionado por el HZ suele ser de alta intensidad. Si nos fijamos en la intensidad del dolor, teniendo en cuenta el momento en el que aparece durante la evolución del herpes, puede ser un dolor que aparezca antes de la erupción cutánea, que es el prodrómico; un dolor agudo cuando el paciente tiene la erupción, desde que aparece ésta hasta las 2-4 semanas siguientes; o bien un dolor crónico, posterior a las lesiones y conocido como neuralgia postherpética (NPH). Esta NPH aparece al cabo de unos treinta días y puede durar meses incluso años, sufriendola aproximadamente entre el 8 y el 15% de los pacientes con herpes.

Debemos saber que más del 50% de los pacientes tienen más de 60 años cuando presentan el cuadro, sumándose a sus comorbilidades de base, y deteriorando mucho más su calidad de vida, motivo por el cual debemos ser capaces de identificarlo a tiempo y tratarlo.

El dolor puede ser sordo, urente, constante, punzante, con periodos libres del mismo; también puede cursar con exacerbaciones a modo de descargas, incluso añadiendo características de alodinia e hiperalgesia.

Para poder evaluarlo, debemos conocer la escala del dolor adaptada al HZ, descrita por Coplan en 2004 el "Zoster Brief Pain Inventory", que permite valorar el dolor y su influencia en las actividades diarias de los pacientes que tienen HZ. Para ello esta escala dispone de 9 ítems, ver figura 1(6).

Herpes zóster bilateral

El HZ bilateral es una rara manifestación en la que observamos afectación de ambos lados del tronco. Aunque los dermatomas se ven afectados de forma bilateral, no tienen por qué ser simétricos, hablándose en ese caso de Herpes Zoster Duplex Bilateralis (3). En cambio, cuando se trata de una manifestación bilateral simétrica observaremos una erupción que cruza la línea media en un patrón continuo similar a un cinturón (4). Se especula que esta manifestación puede tener su origen en una alta carga viral que infecta a múltiples ganglios sensoriales dorsales, junto a una inmunidad celular relativamente suprimida.

Herpes zóster prodrómico

Hablaremos de esta entidad cuando nos refiramos a la aparición de los síntomas previos a las erupciones cutáneas características. Siendo descritos estos síntomas como parestesias, tipo quemante o descargas eléctricas, en el área de uno o más dermatomas. En ocasiones, puede incluso presentar hipoestesia o anestesia del territorio afectado. Los pacientes suelen referir un dolor de características metaméricas, continuo o intermitente, dentro de las 48-72 horas previas a la aparición de cualquier manifestación cutánea; éstas aparecerán en un 80% de los casos en la misma zona del dolor. Se trata de un dolor muy localizado y asociado a manifestaciones neurológicas inespecíficas, como ya hemos citado, tipo parestesias o disestesias. No es raro encontrarlo asociado a febrícula, cefalea o malestar general.

Deberíamos sospecharlo en aquellos pacientes que acudan con un dolor agudo con características de dolor neuropático y referencia metamérica, aunque generalmente el diagnóstico diferencial no suele ser sencillo hasta poder identificar las lesiones cutáneas.

Herpes zóster recurrente

Nos referiremos al HZ recurrente cuando la entidad tenga lugar varias veces en el mismo paciente. Sabemos que este hecho es poco frecuente, como ya citábamos con anterioridad. Suele darse en pacientes ancianos e inmunocomprometidos. La tasa de recurrencia del herpes zoster es de un 3,9% en pacientes de 45 años. También consideraremos grupo de riesgo a aquellos pacientes de 45 años con problemas reumáticos y en tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad; siendo mayor en aquellos que empleaban ciclofosfamida e hidroxicloroquina; en cambio no aumenta con metotrexato, sulfasalazina o leflunomida. Es curioso como esta entidad

se ha observado en pacientes con urticaria crónica tratados con ciclosporina A después de la vacunación contra el Covid-19.

Zóster sine herpette

La presentación de este cuadro clínico es una de las formas más atípicas de la enfermedad dado que no aparecen manifestaciones cutáneas, aunque si se acompaña del resto de clínica, como puede ser la presencia de dolor metamérico localizado, junto a malestar general y demás alteraciones neurológicas (3).

Al no presentar manifestaciones cutáneas se dificulta mucho el diagnóstico, realizándose por exclusión. La presencia de una serología o PCR positiva puede ayudarnos. Debemos sospecharlo en pacientes con dolor persistente y afectación de una sola raíz. Es importante alcanzar el diagnóstico dado que el tratamiento con Aciclovir tiene el potencial de aliviar el dolor y mejorar la calidad de vida.

Herpes diseminado o generalizado

Se trata de una forma de presentación en la que el HZ no se manifiesta de forma unilateral a nivel metamérico, apareciendo éste de forma diseminada. Aparecen lesiones a distancia de la zona metamérica inicial. Es una forma poco común (5). Comenzamos a considerar un caso de herpes diseminado cuando aparecen fuera de la metámera principal más de 25 - 50 lesiones cutáneas, según los diferentes estudios.

Su origen probablemente sea debido a la diseminación hematogena del virus, pudiendo asociarse incluso a afectación visceral. Puede ser más frecuente en aquellos pacientes que tienen enfermedades dérmicas extensas, como la atopia o el eccema, o pacientes inmunocomprometidos. Su evolución es prolongada sin sucesivos brotes.

Herpes zóster oftálmico

Hablamos de HZ oftálmico cuando el VVZ se encuentra afectando al V par craneal, al nervio trigémino, específicamente a la rama oftálmica (VI). Representa el 7 - 15% de los casos de herpes (5).

El cuadro cursa inicialmente con dolor, lagrimeo, fotofobia y conjuntivitis; siendo todo ello una sintomatología muy localizada. También encon-

traremos las erupciones cutáneas características, pudiendo extenderse a la zona craneal sin sobrepasar la línea media. No es raro encontrar edema palpebral, incluso en el párpado contralateral.

La etapa prodrómica típica del HZ oftálmico es el signo de Hutchinson, más común entre pacientes con inmunosupresión/inmunodeficiencia. Este signo consiste en la aparición de vesículas en la punta de la nariz o en lateral de la misma debido a la afectación de la rama nasociliar del nervio trigémino, que inerva tanto la córnea como la nariz, pudiendo existir un alto riesgo de afectación intraocular, entre el 30-40% de los casos. En dicho caso debemos priorizar una revisión por parte de oftalmología en nuestro paciente. Por ello, esta entidad se considera una emergencia oftalmológica, existe el riesgo de pérdida visual. El 50 – 85% de los pacientes experimentarán afectación ocular tipo conjuntivitis, uveítis, epiescleritis, queratitis o retinitis. Podemos encontrar también en estos pacientes, aunque como manifestación rara, la presencia de un absceso estéril del iris, parálisis del nervio oculomotor, síndrome de fisura orbitaria superior, síndrome del ápice o midriasis no reactiva aislada (5).

Entre los principales factores de riesgo de esta presentación se encuentran la edad superior a 50 años y la inmunosupresión. Además, la pérdida visual se ha asociado a una mala agudeza visual de base, edad avanzada, inmunosupresión tanto por fármacos como por enfermedad y a la presencia de uveítis previamente. Entre las complicaciones más temidas de este cuadro, motivo por el que suele ser importante la evaluación por parte de oftalmología, encontramos (5):

- Flemón orbital con riesgo de ceguera
- Necrosis retiniana aguda con posible pérdida visual
- Uveítis anterior
- Queratitis punteada epitelial
- Inflamación y opacificación de la córnea con discapacidad visual

Por último, debemos saber que estos pacientes poseen un riesgo 1,3 veces superior de presentar eventos cerebrovasculares tras la enfermedad con respecto a la población general, incluso en pacientes más jóvenes.

Síndrome de Ramsay-Hunt

Se trata de una de las formas menos comunes de presentación del HZ, incluyendo el ganglio geniculado y el nervio facial (VII), representando me-

nos del 1% de los casos de HZ. Su sintomatología típica es la parálisis facial unilateral, junto a otalgia, y vesículas doloroso en la aurícula o en el canal auditivo externo. Encontraremos normalmente afectado el VII par craneal, aunque puede verse afectado de forma concomitante el nervio vestibulococlear u VIII par, y ocasionalmente el nervio trigémino, V par (7); pudiendo identificar lesiones cutáneas características, tipo vesículas, en el oído externo y canal auditivo, así como en la mucosa oral y en los 2/3 anteriores de la lengua. También podremos encontrar lesiones en la mejilla (8).

Se puede asociar con otros síntomas como son la hipoacusia, vértigos, mareo, tinnitus, discapacidad auditiva... etc. En caso de verse afectados el N. Glossofaríngeo (IX par) o el N. Vago (X par) identificaremos en nuestro paciente otros síntomas acompañantes como pueden ser la disfagia, la ronquera o manifestaciones cardíacas. La recuperación total la alcanzarán únicamente el 20 - 30% de los pacientes.

Herpes en el paciente inmunodeprimido

En el paciente inmunodeprimido el herpes cobra importancia, siendo una entidad propia e interesante a tener en cuenta. Puede aparecer en cualquier tipo de inmunosupresión, aunque se da más en algunos casos concretos como son el linfoma, las leucemias, el VIH y en pacientes trasplantados, llegando a observarse en el 5 - 32 % de pacientes receptores de órganos. La incidencia es mayor si el paciente ha recibido quimioterapia o radioterapia, y la clínica de mayor intensidad que la del HZ típico, pudiendo aparecer con más frecuencia lesiones necróticas, más metámeras afectadas, más posibilidad de diseminación y mayor riesgo de complicaciones. La diseminación mucocutánea o visceral puede estar aumentada con unas tasas de mortalidad que pueden alcanzar hasta el 28%.

Herpes zóster necrótico

Entidad en la que observamos unas vesículas que evolucionan hacia la presentación tanto de necrosis superficial como profunda, similar a una erosión. Con el tiempo dicha lesión se va recubriendo de una costra que luego cae, quedando una úlcera que puede prolongarse en el tiempo. Este cuadro puede dar lugar a la aparición de cicatrices en el área del HZ (4). Estos pacientes tienen mayor riesgo de sobreinfección dado que la curación se retrasa. Suele ser más frecuente en cuello y cabello.

Herpes zóster profundo

Se trata de una entidad muy poco frecuente, en la que el VVZ infecta estructuras profundas del organismo. Aunque la infección de células estromales es bien conocida a nivel oftálmico dando lugar a la forma oftálmica del HZ, no ha sido muy notificada en otras partes del cuerpo. A pesar de ello, debemos conocer aquella producida a nivel perianal y glútea, dónde con frecuencia pueden tener lugar ulceraciones. Pudiendo verse afectados incluso órganos internos como es el sistema gastrointestinal. El mayor factor de riesgo para el HZ profundo es la inmunosupresión (5).

Herpes zóster purpúrico (Purpuric Herpes Zoster)

Como su nombre indica, esta forma de HZ se acompaña de lesiones purpúricas, y es una de las formas más raras. Su diagnóstico diferencial se realiza con las vasculitis cutáneas; siendo la biopsia de tejido la herramienta diagnóstica en estos casos (5).

Herpes zóster del Sistema Nervioso Central (HZSNC)

El HZ puede afectar al sistema nervioso central, siendo los pacientes inmunocomprometidos, ej: SIDA/VIH, los más propensos a padecer estas manifestaciones. El HZ puede dar lugar a cambios de personalidad, confusión, dolor de cabeza, rigidez cervical, somnolencia, náuseas, incluso a problemas de la marcha. Las manifestaciones típicas son la encefalitis y meningitis además de vasculopatías por VVZ. La vasculopatía asociada puede provocar infartos cerebrales y accidentes cerebrovasculares agudos. La mielomielitis torácica por VVZ puede provocar paraplejia (5). Se puede observar en RMN imágenes de vasculitis arterial intra y extracraneal, junto a un realce tanto de la pared del vaso como a nivel perivascular, acompañado de edema y un engrosamiento de dicha pared. En Dinamarca la incidencia de HZSNC se estimó 5,3/1 000 000 por año. Con una mediana de edad 75 años fuertemente asociado a pacientes inmunocomprometidos (5).

Debemos saber que, a veces, la afectación del sistema nervioso central puede confundirse con un glioma. Cuando el virus latente se reactiva desde el ganglio trigeminal, sin lesión cutánea, puede viajar a través de las fibras neuronales dentro del sistema nerviosa central provocando una encefalitis focal dando lugar a una imagen similar a un glioma de bajo grado en una resonancia magnética. El diagnóstico se dificulta, en particular, en pacientes de edad avanzada con múltiples comorbilidades. El análisis del líquido

cefalorraquídeo no siempre es útil, ya que se puede encontrar pleocitosis incluso en el herpes zoster sin complicaciones; aunque será indicativo el importante aumento de la carga viral (4).

Herpes zóster con manifestaciones vasculares

La vasculopatía que puede presentarse junto al HZ abarca una amplia gama de diferentes manifestaciones vasculares. Clínica que podremos identificar tanto en pacientes inmunocompetentes como inmunocomprometidos. El riesgo de estos pacientes de padecer una enfermedad vascular periférica aumenta al 13% al padecer HZ.

El accidente cerebrovascular isquémico y los aneurismas intracerebrales pueden ocurrir y desarrollarse tras la infección de las arterias cerebrales por el VVZ. Por otro lado, debemos saber que en pacientes > 65 años el desarrollo de herpes zoster aumenta el riesgo de infarto de miocardio, así como el de accidente cerebrovascular isquémico (4).

El VVZ puede ser responsable de diferentes vasculitis y vasculopatías en nuestro organismo. La afectación en la pared vascular se da principalmente en la adventicia arterial, seguido de la media y de la íntima. Dentro de las afectaciones que podemos identificar, la vasculitis retiniana es una complicación grave, aunque rara, por las consecuencias que puede tener. Otra de ellas, es la arteritis temporal.

Aunque existen estudios contradictorios respecto a la asociación del VVZ y la arteritis de células gigantes, se han identificado, tras biopsia vascular, la presencia de este virus en aproximadamente 2/3 de los pacientes. Ocasionalmente, ha sido detectado el VVZ en la aortitis granulomatosa y en la arteritis temporal (5). También ha sido descrita vasculitis leucocitoclástica en el mismo dermatomo que el afectado por el HZ.

Herpes zóster como marcador de neoplasia oculta

La presencia de HZ, en algunos casos, puede ser la punta del iceberg de algo “más profundo”. Existe un riesgo relativo agrupado en pacientes que padecen de HZ para cualquier tipo de cáncer de 1,42. Este riesgo se eleva a 1,83 un año después del cuadro con estimaciones mayores para neoplasias malignas hematológicas (5).

Un curso clínico especialmente grave o atípico puede ser un signo de

neoplasia subyacente. Según una cohorte prospectiva, los pacientes con cánceres hematológicos y sólidos tienen un mayor riesgo de HZ en comparación con los que no tienen cáncer. El riesgo de HZ está aumentado incluso antes del diagnóstico de cáncer hematológico, pero no antes del diagnóstico de cánceres sólidos. Además, los pacientes con cáncer sólido, que reciben quimioterapia, tienen un riesgo mayor de HZ que aquellos que no la reciben. Un estudio taiwanés investigó las tasas de riesgo de cáncer tras la infección por HZ en personas mayores, observando que, dentro de los primeros dos años tras el HZ, el riesgo de cáncer aumentó significativamente, particularmente el de pulmón. Por otro lado, las metástasis pueden parecerse al HZ, por ejemplo: el melanoma metastásico, el cáncer de pulmón, el adenocarcinoma de recto, el cáncer de mama y el cáncer de nasofaringe, entre otros. (4)

NEURALGIA POSTHERPÉTICA (NPH)

Cuando hablamos de NPH, debemos entenderla como un síndrome doloroso crónico (dolor, parestesias, alodinia) englobado dentro del dolor neuropático, siendo una prolongación del herpes zoster, y considerado en muchos sitios como una complicación de este. Mientras en el HZ normal el dolor dura de 2 a 4 semanas, la NPH se define como un dolor persistente tras 4 - 9 semanas desde el inicio del cuadro. La presencia de alodinia mecánica e hiperalgesia térmica es parte de la NPH (3).

Podríamos decir que se trata de la complicación más frecuente de este, desarrollándola entre un 9-34% de los pacientes con HZ, y con una incidencia aproximada del 50% en los pacientes mayores de 60 años, y del 80% en los pacientes mayores de 80 años.

La causa de la NPH la encontramos tanto a nivel del SNC como del SNP, existiendo una sensibilización de los nociceptores periféricos con reducción del umbral de excitación; aparición de descargas ectópicas espontáneas en axones periféricos y centrales, y una pérdida de los controles inhibitorios descendentes del dolor. Por otro lado, tiene lugar una reorganización central, por sensibilización neuronal, junto a una hiperexcitabilidad medular con descargas espontáneas persistentes a partir de focos ectópicos organizados y concentrados. Los estudios de neuroimagen detectan anomalías en el cerebelo, así como una actividad aberrante en áreas cerebrales asociadas a las emociones y la sensibilidad (5). Cambios en la materia gris, en el volumen y en la conectividad funcional intrínseca en determinadas áreas del SNC se han asociado con la cronificación del HZ a NPH dando lugar a

la persistencia de esta entidad; una radiculalgia unilateral en el dermatomo afectado por la reactivación del VVZ con persistencia del dolor más allá de tres meses tras la desaparición de la erupción cutánea, aunque hay autores que consideran NPH si el dolor persiste 30 días después de la erupción cutánea.

Esta NPH, es hoy en día, un desafío para el clínico por la resistencia a numerosos medicamentos. Un estudio realizado en china evaluó los potenciales factores de riesgo en el HZ subagudo identificando las lesiones severas y la depresión como factores de riesgo. Debemos saber que la radiofrecuencia es una herramienta útil en esta entidad, pudiendo emplearse a nivel de los GRD. Dicha utilidad ha demostrado disminuir el dolor en la escala visual analógica en estos pacientes, así como las sensaciones cutáneas (ej: alodinia).

HERPES ZÓSTER, REACTIVACIÓN DEL VVZ Y COVID-19

En pacientes afectados por el Covid-19 podemos encontrar una enfermedad similar a la varicela y al HZ. Tras la vacunación frente al Covid-19, la presentación del herpes zoster puede darse como un evento adverso. Debemos saber que se ha observado que todas las vacunas disponibles, para el Covid-19, potencialmente reactivan el VVZ. En un análisis nacional de Israel con Tozinmeran (vacuna de ARNm BNT162b2 (BioNTech, Mainz, Alemania; Pfizer, Nueva York, NY, EE. UU.)), la infección por HZ presentó una relación de riesgo de 1,43 (5). Por otro lado, en la base de datos europea EudraVigilance, se han notificado numerosos casos tras las diferentes vacunaciones, ver tabla 2. (11)

VACUNA	Casa Comercial	Nº Vacunados	Mayor nº casos	Nº casos de Herpes Zoster	Nº casos Profesionales sanitarios vacunados	Nº No resueltos	Outcome fatal	Nº Recuperados / recuperación	Nº recuperados con secuelas
TOZINAMERAN	PFIZER-BIONTECH	1 209 065	18-64 años	17768 (1'47%)	4972	7088 (39'89%)	16 (0'09%)	7913 (44'54%)	519 (2'92%)
ELASOMERAN	MODERNA	371 708	18-64 años	3699 (0'99%)	974	1601 (43'28%)	18 (0'49%)	1561 (42'20%)	85 (2'29%)
CHADOX1 NCOV-19	ASTRAZENECA	544 839	18-64 años	3699 (0'68%)	1079	1335 (36'09%)	0 (0%)	1744 (47'15%)	143 (3'87%)
AD26.COVS.2.S	JANSEN	71 165	18-64 años	387 (0'54%)	91	159 (41'09%)	0 (0%)	157 (40'57%)	16 (4'13%)

Tabla 2. Presentación de Herpes Zoster tras vacunación frente a Covid-19 según EudraVigilance 20 marzo 2023.

Se han realizado varias revisiones de diferente índole en las que se han descrito la aparición de HZ tras la vacunación contra el Covid-19. En estos pacientes eran muy importantes las comorbilidades que presentaban; cabe destacar la presencia de hipertensión, trastornos autoinmunes e inmunosupresión. En una revisión narrativa reciente sobre HZ después de la vacunación Covid-19 se ha observado que los dermatomas afectados en estos pacientes no difieren de la distribución regular del HZ. Incluso hubo algunos pacientes vacunados del VVZ que desarrollaron el cuadro de HZ tras la vacunación Covid-19. Una vez resuelto el cuadro de HZ, una nueva dosis de vacunación frente al Covid-19 no volvió a reactivarlo (10).

No solo la vacunación podía dar lugar al HZ, la infección por Covid-19 también tenía la capacidad de reactivar la presencia del VVZ en nuestros organismos, causando HZ. Coincidiendo en estos pacientes con el cuadro clínico respiratorio del Covid-19. Dentro de las diferentes hipótesis sobre la causa del HZ, se encuentra aquella basada en el efecto que puede tener el estrés psíquico y físico en nuestro organismo, suponiendo un trigger para esta enfermedad, lo que no era raro tras la situación que se vivió como consecuencia de la pandemia por Covid-19.

Por otro lado, los pacientes infectados por Covid-19 presentaron linfopenia, aproximadamente el 70 %, sobre todo aquellos con los cuadros más severos, lo que también facilitaba al VVZ su reactivación. Aunque todos los subconjuntos parecen disminuir, el agotamiento ocurre de forma predominante en CD4+ y CD8+. Dado que la inmunidad mediada por células se considera de gran importancia en la protección contra la reactivación del HZ, tal deterioro funcional de los linfocitos T podría dar lugar a dicha reactivación.

Esta disminución de linfocitos también se identificó tras las vacunas contra el Covid-19, siendo una disminución dependiente de la dosis en los primeros días posteriores a la inyección. Estos niveles se normalizaban a los 6-8 días tras la vacunación. Podemos, de este modo, entender que este breve período de linfopenia, después de la infección o de la vacunación, pueda ser responsable de una reactivación del VVZ.

Aunque para finalizar debemos mencionar lo postulado por Sahin et al. que difiere de lo mencionado previamente. Ellos creen que la linfopenia podría ser debida a un aumento de los interferones tipo I, lo que provocaría la adhesión de los linfocitos al endotelio habiendo menos células T en las muestras de sangre sin disminuir la funcionalidad. Dichos interferones tipo I normalmente

inhibirían la replicación del VVZ. Se trata de un campo relativamente joven y aún nos queda mucho por investigar. Sería interesante determinar si los pacientes que desarrollan VVZ tras la vacunación han presentado alteraciones de las respuestas de interferones (10).

BIBLIOGRAFÍA

1. Albrecht MA. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of herpes zoster. Up To Date (Literature review current through: 2023)
2. Wareham D. Postherpetic neuralgia. Clin Evid. 2005;(14):1017-25.
3. Dayan RR, Peleg R. Herpes zoster - typical and atypical presentations. Postgrad Med. 2017;129(6):567-571
4. Wollina U. Variations in herpes zoster manifestation. Indian J Med Res. 2017;145(3):294-298.
5. Patil A, Goldust M, Wollina U. Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. Viruses. 2022 19;14(2):192. doi: 10.3390/v14020192. PMID: 35215786; PMCID: PMC8876683.
6. Coplan PM, Schmader K, et al. Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials: adaptation of the brief pain inventory. J Pain. 2004;5(6):344-56
7. Dworkin RH, Johnson RW. Recommendations for the Management of Herpes Zoster. CID 2007;44-60 (Suppl 1).
8. Pino V, Marqués I, Pereda JM, Montero C, Blasco A. Síndrome de Ramsay-Hunt. Nuestra experiencia y revisión de la literatura. ORL-DIPS 2002;29(3):120-123.
9. García A, Guerra-Tapia A, Torregrosa JV. Tratamiento y prevención del herpes zoster [Treatment and prevention in herpes zoster]. Med Clin (Barc). 2005 9;125(6):215-20. Spanish.
10. Van Dam CS, Lede I, Schaar J, Al-Dulaimy M, Rösken R, Smits M. Herpes zoster after COVID vaccination. Int J Infect Dis. 2021;111:169-171.
11. <http://www.adrreports.eu> [accessed March 20, 2023].

V

**COMPLICACIONES MÉDICAS
RELACIONADAS CON EL HERPES ZÓSTER**

Dr. José A Valencia

Facultativo Especialista en Anestesiología, Reanimación y
Tratamiento del Dolor.
Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia



COMPLICACIONES MÉDICAS RELACIONADAS CON EL HERPES ZÓSTER

Dr. José A. Valencia

En la mayoría de los casos, las complicaciones médicas relacionadas con la infección son tratadas por la especialidad que corresponde a la complicación específica. Sin embargo, en situaciones graves o complicadas que involucran afectación sistémica, a menudo es necesario realizar una evaluación multidisciplinaria.

El mecanismo de acción responsable de la mayor parte de las complicaciones es la migración del virus bien a través de los nervios o por el torrente sanguíneo. Tras la fase aguda de la enfermedad, el Herpes Zóster (HZ) se asocia con el desarrollo de complicaciones altamente invalidantes, teniendo una incidencia de entre un 13 a un 40% de los casos, apareciendo sobre todo en pacientes de edad avanzada y en inmunocomprometidos (Tabla 3). La complicación más frecuente es la neuralgia post-herpética (NPH) que puede llegar a aparecer hasta en un 70% de los pacientes mayores de 60 años. Otras complicaciones menos frecuentes, aunque no menos importantes son la sobreinfección bacteriana de las lesiones cutáneas, las infecciones pulmonares, la aparición de ulceraciones gástricas y los accidentes cerebrovasculares debido a la afectación vascular, encefalitis, meningitis, síndrome de Ramsay-Hunt, paresia y parálisis. Todas estas complicaciones pueden dar lugar a un importante deterioro de la calidad de vida de estos pacientes, que afecta sobre todo al sueño, a sus actividades de la vida diaria, a su actividad laboral y a sus actividades sociales.

Es fundamental determinar y detectar las complicaciones que se dan en el paciente con HZ ya que pueden tener consecuencias importantes para los pacientes (Tabla 4). Estas complicaciones se pueden presentar en cualquier etapa evolutiva de la enfermedad, pudiendo ser recidivantes, subcrónicas, crónicas o incluso llegar a producir la muerte del enfermo.

Tabla 3. Factores de riesgo asociados a la reactivación del Virus Varicela-Zóster (VVZ)

- Exposición previa al VVZ
- Edad > 50 años
- Inmunodepresión
- Tratamiento con fármacos inmunosupresores
- VIH/SIDA
- Trasplante de médula ósea o de órgano sólido
- Cáncer
- Tratamiento crónico con corticoides
- Factores psicológicos: estrés
- Traumatismos

Tabla 4. Complicaciones tras infección del Virus Varicela-Zóster

Neurológicas

Neuralgia postherpética

Parálisis motora

Meningoencefalitis

Mielitis transversa

Vasculitis cerebral

Parálisis de nervios craneales

Oculares

Ulceración de párpado

Conjuntivitis, queratitis, uveítis

Neuritis óptica

Necrosis de retina

Glaucoma

Viscerales

Neumonitis

Miocarditis

Hepatitis

Esofagitis

Datos tomados de Wood, 1991

NEURALGIA POSTHERPÉTICA

La NPH es la complicación más frecuente que afecta a los pacientes tras sufrir el episodio agudo de la enfermedad, afectando tanto al SNC como al SNP. La enfermedad se define como un dolor intenso con una distribución metamérica persistente más allá de las 4-9 semanas tras la infección por varicela zóster. Tiene una incidencia de hasta el 34% en la población general y puede llegar hasta un 60-70%, en los pacientes mayores de 60 años que desarrollan un HZ. Los factores de riesgo asociados a su aparición, así como aquellos relacionados con su gravedad dependen de la edad, la intensidad del dolor en la fase aguda, la extensión del rash cutáneo, la aparición de dolor prodrómico y la concomitancia con enfermedades que puedan producir neuropatía, como la diabetes mellitus. La etiopatogenia, aunque conocida es discutible, se ha documentado la presencia de células inflamatorias crónicas en los ganglios de pacientes con NPH, pudiendo ser la ganglionitis la explicación a la clínica que presentan estos pacientes.

Las manifestaciones clínicas que produce son variables, aunque de manera heterogénea los pacientes presentan: dolor continuo o intermitente, que puede aparecer de forma espontánea o bien ser inducido por algún estímulo que normalmente no es doloroso. Algunos pacientes pueden presentar picor intenso, quemazón, palpitaciones, etc. Otros síntomas que suelen acompañar a esta patología son: la fatiga crónica, anorexia, pérdida de peso e insomnio. El dolor persiste y la incomodidad que este produce puede afectar a las actividades diarias de los pacientes, así como a sus interacciones sociales pudiendo derivar en una grave afectación psicológica y que desemboca en depresión y dificultad para la concentración

El tratamiento de la NPH es muy complicado y no existe un tratamiento protocolizado que sea eficaz. Los mismos fármacos que se utilizan para tratar el HZ son los indicados para la NPH. La gabapentina, pregabalina, analgésicos opioides, antidepresivos tricíclicos, antiepilépticos y parches tópicos de lidocaína o capsaicina son parte del arsenal terapéutico del que se dispone en clínica. Este tratamiento farmacológico se puede combinar con terapias intervencionistas, como la inyección intratecal o epidural de fármacos, crioanalgesia o crioterapia de los nervios intercostales, neuroestimulación de cordones posteriores o la estimulación cerebral profunda (sustancia gris periventricular contralateral y núcleo talámico ventral postero-lateral). Actualmente hay algunas terapias que están siendo investigadas como el tratamiento con donezepilo, el ambroxol, las estatinas, la terapia con cannabinoides cutáneos y la inyección local de toxina botulínica.

Infecciones cutáneas

Las sobreinfecciones bacterianas por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes* de las lesiones cutáneas del HZ pueden derivar en celulitis, septicemia, zóster gangrenoso y la fascitis necrotizante. Este tipo de complicaciones son las segundas más frecuentes después de la NPH. Los ancianos y los pacientes inmunocomprometidos tienen mayor predisposición a este tipo de complicaciones.

Herpes oftálmico

Una complicación poco frecuente, aunque no por ello menos seria, es el herpes zóster oftálmico (HZO), considerándose una urgencia oftalmológica por el riesgo de pérdida de la visión. Los factores de riesgo más importantes para la aparición de HZO es la edad mayor de 50 años y la inmunosupresión. Se produce cuando el VVZ afecta a la rama oftálmica (V1) del nervio trigémino. En un 50-85% de los casos de HZO presentan clínica ocular como blefaritis, conjuntivitis, uveítis, epiescleritis, queratitis o retinitis. Otras manifestaciones menos frecuentes son la aparición de abscesos estériles en el iris, la parálisis de los nervios oculomotores, el síndrome de la fisura orbitaria superior, el síndrome del ápex orbitario y la midriasis aislada no reactiva. La complicación más temida del HZO es la arteritis granulomatosa, caracterizada por dolor de cabeza y hemiplejía contralateral a la lesión secundaria a un infarto cerebral. Las complicaciones oculares pueden desarrollarse incluso una década después del episodio agudo de herpes zóster.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

1. Mielitis por Herpes Zóster

La mielitis por HZ es una complicación neurológica que puede aparecer tras la infección aguda por VVZ, bien por una afectación a nivel de la médula espinal o bien por el desarrollo de una vasculopatía producida por el virus. La mielopatía tras la infección por VVZ se presenta como una paraparesia espástica monofásica, asociando o no una clínica sensitiva y autonómica (ej: control de esfínteres). Aparece a los pocos días del establecimiento del rash cutáneo y suele afectar sobre todo a pacientes inmunocomprometidos. En imágenes de resonancia magnética (RMN) vemos lesiones hiperintensas longitudinales serpiginosas. El diagnóstico temprano y el tratamiento agresivo con aciclovir intravenoso es fundamental para abordar esta complicación. La recurrencia

de la mielitis es rara incluso en pacientes inmunosuprimidos.

2. Vasculopatía cerebral por Herpes Zóster

La vasculopatía por VVZ está producida por una afectación de las arterias cerebrales, dando lugar a una remodelación de las paredes de los vasos y desembocando en la aparición de infartos cerebrales isquémicos o hemorrágicos. En aquellos pacientes con una historia reciente de varicela que presentan accidentes cerebrales isquémicos transitorios, alteraciones del estado mental o la aparición de cefalea crónica, se debe sospechar el desarrollo de esta vasculopatía. Vamos a encontrar células mononucleares en el líquido cefalorraquídeo y en la RMN lesiones isquémicas o hemorrágicas que van a afectar sobre todo en la frontera entre la sustancia gris y blanca. Al realizarse una angiografía, en el 70% de los pacientes encontraremos alteraciones vasculares. El tratamiento de esta complicación responde a la administración de aciclovir intravenoso.

3. Infecciones del Sistema Nervioso Central

El VVZ puede reactivarse y producir infecciones en las meninges, el parénquima cerebral, en el cerebelo y en los pares craneales dando lugar a meningoencefalitis, meningoradiculitis y cerebelitis secundaria a VVZ. Estas complicaciones se suelen presentar en ausencia de rash cutáneo, confirmándose el diagnóstico mediante la detección de ADN del virus o de anticuerpos para VVZ en el LCR. El tratamiento también consiste en la administración de aciclovir intravenoso.

4. Paresia segmentaria

La paresia segmentaria secundaria a VVZ es una complicación neurológica que se presenta tras la infección por HZ y se caracteriza por una debilidad motora asimétrica que afecta al miotomo coincidente con la distribución dermatomérica del rash cutáneo. En el caso de que afecte a los músculos de la pared abdominal y debido al debilitamiento de estos pueden aparecer hernias abdominales. Si afecta a los miembros inferiores produce debilidad muscular impidiendo la deambulación. La afectación del nervio facial deriva en la parálisis de Bell. La paresia suele ser autolimitada y tiene buen pronóstico, recuperándose el paciente completamente con la resolución del rash cutáneo. El tratamiento es, al igual que para el resto de las complicaciones, la correcta administración de terapia antivírica intravenosa con aciclovir.

Otra complicación, bastante rara, es la retención urinaria aguda por arreflexia vesical, conocida como síndrome de retención urinaria por meningitis aséptica. Se observa con mayor frecuencia en los pacientes de mayor edad y en inmunodeprimidos. Es consecuencia de la afectación de las capas meníngeas que envuelven a los ganglios de las raíces dorsales sacras. Cursa con una disfunción vesical pudiendo asociar fiebre, cefalea, rigidez de cuello y clínica extrapiramidal. Se ha descrito algún caso en el que el cuadro de retención aguda de orina ha aparecido antes que el rash cutáneo.

VVZ Y COVID-19

En pacientes infectados por COVID-19 se han descrito síntomas similares a los producidos por el VVZ. Además, uno de los efectos adversos de las vacunas frente a este nuevo virus ha sido la reactivación de la infección por VVZ, siendo el cuadro clínico idéntico al que aparece en aquellos pacientes no vacunados, afectando a los mismos dermatomas y teniendo el mismo patrón de distribución.

BIBLIOGRAFÍA

1. Koshy E, Mengting L, Kumar H, Jianbo W. Epidemiology, treatment and prevention of herpes zoster: A comprehensive review. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2018;84(3):251-262.
2. Nagel MA, Gilden D. Neurological complications of varicella zoster virus reactivation. *Curr Opin Neurol.* 2014;27(3):356-60.
3. Patil A, Goldust M, Wollina U. Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. *Viruses.* 2022 19;14(2):192.
4. Weinberg JM. Herpes zoster: epidemiology, natural history, and common complications. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(6 Suppl):S130-5.
5. Liesegang TJ. Herpes zoster ophthalmicus natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity. *Ophthalmology.* 2008;115(2 Suppl):S3-12.
6. Arvin A. Aging, immunity, and the varicella-zoster virus. *N Engl J Med.* 2005 2;352(22):2266-7.
7. Arvin AM. Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev.* 1996;9(3):361-81.
8. Johnson R, McElhaney J, Pedalino B, Levin M. Prevention of herpes zoster and its painful and debilitating complications. *Int J Infect Dis.* 2007;11 Suppl 2:S43-8.
9. Pona A, Jiwani RA, Afriyie F, Labbe J, Cook PP, Mao Y. Herpes zoster as a potential complication of coronavirus disease 2019. *Dermatol Ther.* 2020;33(6):e13930.
10. Marzano AV, Genovese G, Fabbrocini G, Pigatto P, Monfrecola G, Piraccini BM, Veraldi S, Rubegni P, Cusini M, Caputo V, Rongioletti F, Berti E, Calzavara-Pinton P. Varicella-like exanthem as a specific COVID-19-associated skin manifestation: Multicenter case series of 22 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(1):280-285.
11. Wood MJ. Herpes zoster and pain. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1991;80:53-61. PMID: 1803500.

VI

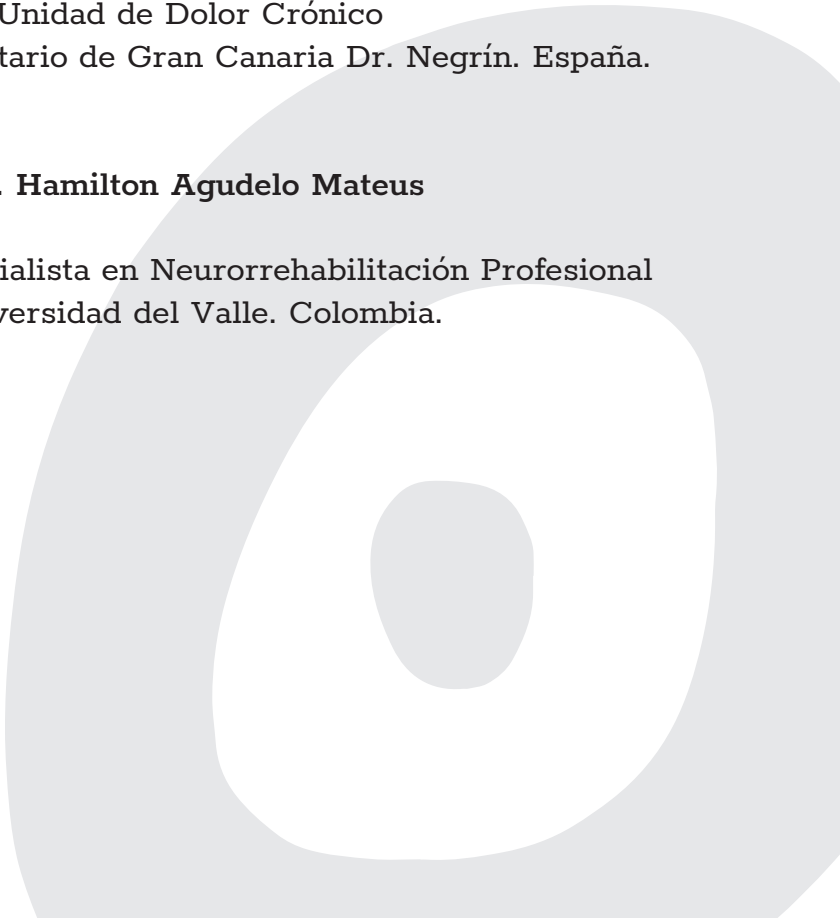
TRATAMIENTO DEL HERPES ZÓSTER AGUDO

Dra. Minerva Navarro Rivero

Facultativa Especialista en Medicina Física y Rehabilitación
Unidad de Dolor Crónico
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. España.

Dr. Hamilton Agudelo Mateus

Facultativo Especialista en Neurorrehabilitación Profesional
Universidad del Valle. Colombia.



TRATAMIENTO DEL HERPES ZÓSTER AGUDO

Dra. Minerva Navarro Rivero

Dr. Hamilton Agudelo Mateus

INTRODUCCIÓN

El tratamiento agudo del herpes zóster (HZ) orienta sus objetivos a disminuir la duración y severidad de los signos y síntomas, al igual que prevenir las complicaciones generadas por la patología. En la actualidad la educación al paciente, su red vincular de apoyo, el tratamiento farmacológico antiviral, el manejo del dolor (AINEs, paracetamol, corticoides, parches de lidocaína, parches de capsaicina, anticonvulsivantes y opioides) y los tratamientos en situaciones especiales, son pilares para tener presentes en el tratamiento integral (1).

Objetivos de tratamiento

Los principales objetivos de tratamiento del paciente con herpes zóster son:

- Tratar la infección.
- Modular el dolor.
- Prevenir y reducir la severidad de la NPH.
- Evitar y tratar las complicaciones.

A continuación, se mencionan factores de riesgo a tener en cuenta, antes de comenzar el tratamiento:

- Edad (inmunosenescencia)
- Estados de inmunosupresión (HIV, neoplasias, artritis reumatoide entre otros)
- Enfermedad renal crónica
- Enfermedad péptica ulcerosa
- Pacientes con trasplante de órganos

Por consiguiente, en el proceso de anamnesis y exploración clínica es necesario identificar pacientes con patologías preexistentes como cáncer, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o cardiovasculares que puedan generar una descompensación y complicación de su

estado de salud. Asimismo, prestar atención al tratamiento en pacientes con presentaciones oftálmica, ótica-facial (síndrome de Ramsay Hunt), mujeres en gestación, lactantes, niños, ancianos frágiles y pacientes polimedicados. (2,3).

De este modo, el tratamiento del HZ agudo debe ser integral, de tal modo que se garantice el acceso efectivo a los servicios de salud, detallada anamnesis y exploración clínica, prescripción del tratamiento antiviral y analgésico, derivación a especialistas, educación al paciente y su red vincular de apoyo.

Educación al paciente y su red vincular de apoyo

La educación al paciente y su red vincular de apoyo (familiares, acudientes y/o cuidadores) se ha convertido en uno de los pilares más importantes de manejo del HZ, es necesario que el personal sanitario, médicos y especialistas pongan a disposición del paciente y su red de apoyo toda la información necesaria para el manejo adecuado de la patología, sus signos y síntomas. Entre los temas a tratar:

- Presentación y curso de la enfermedad.
- Tratamiento y cuidados en casa.
- Complicaciones.
- Mitos y creencias.
- Cuando consultar.

TRATAMIENTO DEL HZ

Tratamiento agudo antiviral

Se recomienda iniciar tratamiento en todos los pacientes con cuadros menores a 72 horas de evolución, con el objetivo de disminuir el dolor en la fase aguda, disminuir la transmisión viral, y limitar la extensión de los exantemas.

El tratamiento de elección incluye el aciclovir, el famciclovir, el valaciclovir y la brivudina, los cuales interfieren con la DNA polimerasa del virus. Algunos autores observaron que el valaciclovir es más eficaz en la NPH (2,4,5).

Tabla 1. Tratamiento farmacológico agudo (antiviral) (2,4,5)

ANTIVIRAL	DOSIS		
FAMCICLOVIR	500 mg	Cada 8 horas	7 días
VALACICLOVIR	1000 mg	Cada 8 horas	7 días
ACICLOVIR	800 mg	5 veces/día	7 – 10 días
*BRIVUDINA	150 mg	1 vez al día	7 días

** Se considera en casos de resistencia o no respuesta a tratamientos previos con Famciclovir, Valaciclovir, Aciclovir*

Los antivirales son efectivos inhibiendo la reproducción viral, pero, aunque pueden prevenir la proliferación adicional en la diseminación del virus, no pueden erradicarlo. Las razones para el tratamiento antivírico son la inmunosupresión, la edad mayor de 50 años y tratarse de formas clínicas especiales como son el síndrome de Ramsay Hunt (pabellón auricular y conducto auditivo externo, faringe, parálisis facial homolateral, sordera y vértigo), la afectación de la rama oftálmica del V par y el herpes zoster diseminado.

En la Tabla anterior se relacionan los fármacos y dosis disponibles para el tratamiento antiviral. Aciclovir es el más utilizado y estudiado, y se emplea en dosis de 800 mg, cinco veces al día (cada cuatro horas respetando el descanso nocturno) durante siete o diez días dependiendo si se trata de pacientes inmunocompetentes o inmunodeprimidos.

Famciclovir y valaciclovir, ambos profármacos respectivamente de penciclovir y de aciclovir tienen una posología más cómoda. El famciclovir se administra en dosis de 500 mg, 3 veces al día durante siete días en pacientes inmunocompetentes y diez días en pacientes inmunodeprimidos. Valaciclovir se administra a dosis de 1 gramo 3 veces al día durante siete días. La brivudina permite una única administración diaria en dosis de 125 mg al día y está indicada solo en pacientes inmunocompetentes, porque entre sus contraindicaciones, la brivudina no debe administrarse en pacientes en tratamiento con 5-fluoracilo o sus derivados. Sin embargo, la brivudina, a diferencia de los otros antivirales, no tiene problemas de ajuste renal. El

perfil de efectos secundarios más frecuentes es similar presentándose náuseas y cefalea hasta en un 10 o 20 % de los casos. El coste de aciclovir es inferior al resto de antivirales.

Los resultados de diversos metaanálisis y ensayos clínicos acerca de la eficacia de los antivirales indican que el uso de antivirales sistémicos durante las primeras 72 horas tras la aparición del rash cutáneo va a acelerar la curación, disminuye la duración del dolor y acorta la duración de la NPH. No hay ensayos clínicos que demuestren reducir la incidencia de la NPH (6,7,8).

Aciclovir reduce la duración del dolor (6, 7). Famciclovir reduce el número de días sin dolor y la duración de la NPH frente a placebo 2,2 meses de media en el grupo del famciclovir, frente a los 5,5 meses placebo (9). Valaciclovir reduce el número de días sin dolor y la duración de la NPH frente a aciclovir (10). Brivudina y de manera similar famciclovir reducen el tiempo de aparición de nuevas lesiones, pero no la incidencia de NPH, sí en estudios no controlados (11, 12).

La eficacia antiviral de famciclovir, valaciclovir y brivudina en acortar la resolución de nuevas lesiones es mayor que con aciclovir y con estos fármacos la duración de la NPH es menor. Se ha advertido una menor incidencia con brivudina de la NPH, pero aún no se ha demostrado en ensayos clínicos.

Una revisión sistemática de ensayos clínicos concluye que aciclovir oral no redujo significativamente la incidencia de NPH, definida como el dolor de 120 días de duración o más a partir de la aparición de la erupción cutánea, aunque sí hubo algunas pruebas de una reducción de la incidencia del dolor cuatro semanas después de la aparición de la erupción cutánea. En el ensayo de famciclovir versus placebo, ni la dosis de 500 mg ni la de 750 mg redujeron significativamente la incidencia de la NPH. No hubo suficientes pruebas de ensayos controlados aleatorios para apoyar el uso de otros antivirales para prevenir la NPH (13).

Tratamiento del dolor agudo en HZ

Al igual que el tratamiento antiviral, el manejo del dolor se debe realizar precozmente con el objetivo de reducir la carga de la enfermedad, prevenir la aparición de la NPH, reducir las limitaciones en las actividades de la vida diaria y/o básicas cotidianas y favorecer el retorno laboral u ocupacional.

El dolor en la NPH puede ser neuropático o nociceptivo, se hace necesaria una evaluación integral y minuciosa del dolor con escalas validadas con el objetivo de brindar al paciente el tratamiento idóneo.

En pacientes con dolor ligero (leve) puede ser de utilidad el paracetamol, el metamizol o un antiinflamatorio no esteroideo (evaluando el riesgo cardiovascular y gastrointestinal).

Si el dolor es moderado es útil la asociación de un analgésico como paracetamol o metamizol, o incluso un AINE, con un opioide menor. Pueden utilizarse AINEs convencionales o los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2), de acuerdo con el perfil de riesgo cardiovascular y gastrointestinal del paciente. El que presenta en estos casos un mejor perfil cardiovascular es naproxeno, aunque tiene un riesgo gastrointestinal elevado y debe ser tenido en cuenta. Cuando el riesgo gastrointestinal es elevado habría que optar por inhibidores COX-2 asociados a inhibidores de la bomba de protones (IBP). Cuando ambos riesgos son elevados no se debería emplear ningún AINE. En dolor severo debería plantearse el tratamiento con opioides potentes. Se recomienda la vía oral al ser un dolor inestable, por ejemplo, oxicodona en formulación rápida 5 mg cada cuatro horas de inicio. Puede emplearse también la morfina. Conviene después recurrir a la formulación retardada utilizando rescates si es necesario. Tramadol o tapentadol también pueden ser eficaces debido a su doble mecanismo de acción.

Los anticonvulsivantes, como la gabapentina y la pregabalina, se han utilizado para tratar el dolor neuropático en HZ. Estos medicamentos actúan sobre los canales de calcio y reducen la liberación de neurotransmisores excitatorios, lo que disminuye la excitabilidad neuronal y el dolor neuropático. La gabapentina y la pregabalina se han demostrado efectivas en el tratamiento del dolor neuropático en HZ en varios estudios clínicos. Además, la combinación de anticonvulsivantes y otros medicamentos, como los opioides y los antidepresivos tricíclicos, puede ser necesaria para controlar el dolor neuropático crónico en algunos pacientes. Algunos estudios han recomendado la administración de gabapentina en la NPH. En pacientes jóvenes puede aumentarse la dosis rápidamente (300 mg/día el primer día, 600 mg/día el segundo día, 900 mg/día el día 3), hasta alcanzar una dosis máxima de 3.600 mg/día. Una vez alcanzada la dosis eficaz, puede mantenerse una dosis durante 2 meses. En personas mayores este incremento debe realizarse más lentamente. Además, deberá evaluarse la función renal antes de iniciar este tratamiento, ya que el fármaco activo se excreta por el riñón. (1).

Una vez se han resuelto las lesiones por el HZ y se instaura en el paciente la NPH donde el tratamiento farmacológico indicado no ha contribuido a la modulación del dolor, se puede pensar en otros tratamientos como: aplicación de electroestimulación nerviosa transcutánea (TENS), bloqueo de fibras nerviosas, antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato, como la ketamina o el dextrometorfano, administración intratecal de corticoides, antagonistas del ácido γ -aminobutírico, como el baclofeno, aplicación de electrodos para realizar estimulación espinal, extirpación quirúrgica del dermatoma afectado, colocación de catéteres epidurales para la administración periódica de analgésicos (1).

En un ensayo clínico con oxicodona y gabapentina para dolor agudo en HZ, los datos demostraron una reducción significativa del dolor en pacientes tratados con oxicodona durante las dos primeras semanas (14,15) pero no con gabapentina.

En un trabajo prospectivo no controlado con pacientes inmunocompetentes se administró 3 gr al día de valaciclovir durante 7 días más gabapentina en titulación progresiva hasta la máxima dosis de 3600 mg. Los autores concluyen que esta asociación reduce la incidencia de NPH (9,8% a los seis meses) (22).

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) recomienda que en pacientes sin rápida respuesta a opioides o que no los toleren o deseen, se utilicen los corticoides o la amitriptilina o, si no aparece respuesta al dolor tras 3 o 4 semanas, se puede iniciar el tratamiento con gabapentina o pregabalina, ambas en titulación en dosis progresiva, añadido a analgésicos.

Tabla 2. Elección Tratamiento del dolor (3)

DOLOR AGUDO	Escala Visual analógica del Dolor	Fármaco
Dolor leve o ligero	EVA < 4	Paracetamol
Dolor leve o ligero	EVA < 4	Metamizol
Dolor moderado	EVA > 4 < 7 RGI – RCV Alto	Paracetamol y/o Opiode menor
Dolor moderado	EVA > 4 < 7 RGI – RCV Alto	AINE y/o Opiode menor
Dolor intenso o severo	EVA > 7	Opiode mayor + Paracetamol o AINE

Fuente: Blanco Tarrío E. Tratamiento del dolor agudo. Semergen. 2010. 36 (7): 392-398

Abreviaturas: EVA: Escala visual análoga del dolor; RGI: Riesgo gastrointestinal; RCV: Riesgo cardiovascular, AINEs: Antiinflamatorio no esteroideo.

Cuadro 1. AINEs utilizados en el tratamiento del dolor (1)

Medicamento	Dosis	Frecuencia
Ibuprofeno	400-800 mg	Cada 6-8 horas
Naproxeno	250-500 mg	Cada 12 horas
Diclofenaco	50-100 mg	Cada 8-12 horas
Ketorolaco	10-30 mg	Cada 6 horas
Metamizol	500-1000 mg	Cada 6-8 horas
Etoricoxib	60 mg 120 mg	Cada 12 horas Una vez al día
Celecoxib	100 mg 200 mg	Cada 12 horas Una vez al día

Tabla 3. Guía clínica para el tratamiento y prevención del dolor por HZ. Modificado de SEMERGEN 2017 (2)

Fármaco	Dosis	Efectos Adversos
Parches de lidocaína	Hasta 3 parches cada 12 horas	Ardor, erupciones.
Capsaicina	Aplicar en área dolorosa 3 a 4 veces al día.	Eritema, prurito, náuseas, hipertensión.
Gabapentina	Día 1: 300 mg, día 2: 300 mg dos veces al día, día 3: 300 mg 3 veces al día. Se puede incrementar a 1800 mg dividido en 3 dosis al día.	Edema periférico, náuseas, vomito, ataxia, nistagmo, fatiga, síndrome de Steven Johnson, mareo, somnolencia, alteración del pensamiento
Pregabalina	75 mg dos veces al día, o, 50 mg 3 veces al día.	Edema periférico, aumento del apetito, incremento del peso, constipación, xerostomía, astenia, ataxia, mareo, cefalea, incoordinación, somnolencia, tremor, visión borrosa, diplopía, alteraciones del pensamiento, euforia, nasofaringitis, fatiga, ictericia, elevación de la creatinina, pensamientos suicidas, angioedema.
Opioides	Equivalentes de morfina iniciar con: 2,5-15 mg cada 4h, después de 1-2 semanas convertir la dosis total del día.	Constipación, sedación, náuseas, vomito, depresión respiratoria, prurito, somnolencia, cefalea, mareo, paro cardíaco, hipotensión ortostática, síncope, coma, convulsiones, dependencia.
Amitriptilina	10-25 mg noche, se puede incrementar dosis semanal hasta una máxima de 150-200mg día.	Ganancia de peso, xerostomía, constipación, mareo, cefalea, somnolencia, visión borrosa, arritmias cardíacas, alteraciones electrocardiográficas, infarto de miocardio, prolongación de intervalo QT, agranulocitosis, hepatotoxicidad, ictericia, síndrome maligno neuroléptico, convulsiones, depresión, pensamientos suicidas.
Tramadol	50 mg 1 vez al día, incrementar 50 mg diariamente, en dosis divididas cada 3-7 días. Dosis máxima 400 mg día. En adultos mayores de 75 años dosis máxima de 300 mg día.	Enrojecimiento, prurito, constipación, náuseas, vomito, xerostomía, mareo, cefalea, insomnio, somnolencia, infarto al miocardio

En la guía clínica FISTERRA para el tratamiento del HZ en Atención Primaria se propone lo siguiente (15):

- No se recomienda de rutina añadir corticoides al tratamiento antiviral, ya que los potenciales efectos adversos son superiores a los beneficios.
- No se recomienda de rutina añadir corticoides al tratamiento antiviral con el objetivo de disminuir la incidencia de aparición de NPH en las recomendaciones de la IASP 2007(16).
- Los corticoides pueden utilizarse precozmente en pacientes con dolor moderado a severo y sin contraindicaciones.
- Deben evaluarse las precauciones y los riesgos asociados.
- El tratamiento debe iniciarse sólo en combinación con la terapia antiviral.
- Aconseja una pauta de 60mg/d 7 días y reducción progresiva en otras dos semanas.

Tratamiento del herpes zoster en situaciones especiales

El tratamiento agudo de la infección por virus HZ puede variar según las características del paciente o en determinadas situaciones que especificaremos a continuación:

Personas Inmunocomprometidas

- En pacientes inmunocomprometidos se recomienda el tratamiento precoz con antivirales, teniendo la vía oral una eficacia similar a la intravenosa. No se recomienda la administración de corticoides si existen complicaciones neurológicas asociadas (27). Se recomienda tratamiento antiviral incluso 72 h tras el inicio de los síntomas.
- En trasplantados o con neoplasias hematológicas, el tratamiento de elección es aciclovir intravenoso, aunque también han demostrado una eficacia similar por vía oral otros fármacos antivirales excepto brivudina, no indicado en este tipo de pacientes inmunocomprometidos por su interacción con el 5-fluoracilo (27,28). Los huéspedes inmunocomprometidos con HZ diseminado deben ser hospitalizados para recibir tratamiento con aciclovir por vía intravenosa.

Poblaciones especiales

- La edad es el factor de riesgo más importante para el desarrollo del HZ, estableciéndose un aumento importante en su incidencia a partir de los 50 años. El 20% de los casos se producen entre las edades de 50 y 59 años, y el 40% por encima de los 60 años de edad. Se estima que aproximadamente el 50 por ciento de las personas que viven hasta los 85 años habrán tenido un episodio de HZ. La gravedad de la enfermedad y la probabilidad de complicaciones, incluida la neuralgia posherpética (NPH), también aumentan con la edad. En un estudio, el riesgo de experimentar NPH aumentó 27 veces entre los pacientes mayores de 50 años en comparación con los menores de 50 años. En otro estudio, la NPH se produjo en el 18 % de los pacientes adultos con HZ en general, pero en más de un tercio de los que tenían ≥ 79 años (28).

- Se estima que la incidencia de HZ en niños con varicela previa es de 2,6 por 1000 años-persona. Cuando existe afectación de pares craneales, así como, cualquier tipo de inmunodeficiencia o dermatitis atópica asociada, puede estar indicado el tratamiento con antivirales (29).

- En embarazadas, se recomienda un tratamiento precoz independientemente de la presentación del virus. El objetivo es acelerar o disminuir el periodo de enfermedad, para reducir la gravedad y el dolor. Sin embargo, no existe evidencia de que las embarazadas tengan un mayor riesgo de complicaciones derivadas de la infección. Algunos expertos sugieren tratar solo a aquellas con erupciones cutáneas abundantes (>50 lesiones) y/o aquellas con neuritis aguda. En general, la pauta a prescribir es aciclovir oral (800 mg cinco veces al día). Aunque no existen ensayos clínicos que evalúen agentes antivirales específicos en mujeres embarazadas con infección por HZ, la experiencia con aciclovir tanto en la infección por herpes simple como en la neumonía por varicela sugiere que este medicamento es seguro durante el embarazo.

- En periodo de lactancia, el aciclovir es secretado en la leche materna, por lo tanto, la terapia antiviral debe administrarse con precaución y cuando los beneficios estén bien establecidos (31).

Localizaciones especiales o formas complicadas

- **Oftálmica:** La afectación del herpes zoster en la región oftálmica (par craneal V1) puede dañar seriamente la capacidad visual. En estos casos,

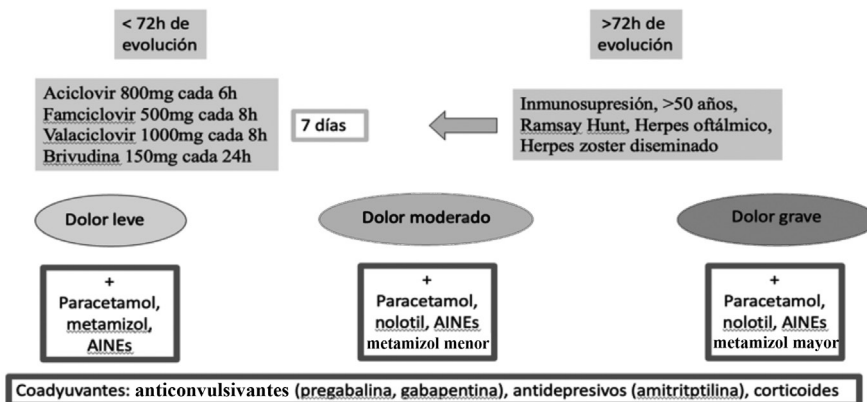
es necesario la valoración por un médico especialista en oftalmología y el tratamiento con agentes antivirales hasta 14 días. Antivirales como aciclovir, valaciclovir y fanciclovir han demostrado una eficacia similar, y se pueden administrar corticoides sistémicos siempre en casos especiales y bajo la supervisión del oftalmólogo. Las lesiones que pueden presentarse son hiperemia conjuntival, uveítis, epiescleritis, queratitis corneal (lesión que puede derivar en la pérdida de la visión), necrosis retiniana aguda o la ptosis palpebral (de menor frecuencia) (32,33).

- **HZ ótico:** El síndrome de Ramsay-Hunt incluye la tríada de parálisis facial ipsilateral, dolor de oído y vesículas en el canal auditivo o en la aurícula. En algunos pacientes se presentan alteración de la percepción del gusto junto a lesiones en la lengua homolaterales, anomalías de la audición (disminución de la audición, tinnitus o hiperacusia) y lagrimeo. Otro síntoma que también puede presentarse es el vértigo. Está descrito en la literatura, que se consiguen mejores resultados en la recuperación de la parálisis facial si se inicia el tratamiento antes de las 72 horas.

- **Cuando existen complicaciones neurológicas** se puede utilizar aciclovir intravenoso 7-10 días. En los casos con hemiparesia podrán asociarse también corticoides sistémicos (34).

- **En caso de resistencias,** se puede utilizar foscarnet, 40 mg/kg 3 veces al día, o 50 mg/kg 2 veces al día durante 2-3 semanas. También cidofovir (34).

Tratamiento agudo del herpes zoster



BIBLIOGRAFÍA

1. España A, Redondo P. Actualización en el tratamiento del herpes zóster. *Actas dermo-sifilográficas*. 2006;1-4. Disponible en: <https://www.actas-dermo.org/es-actualizacion-el-tratamiento-del-herpes-articulo-13086420>.
2. García-González AI, Rosas-Carrasco O. Herpes zoster (HZ) y neuralgia posherpética (NPH) en el adulto mayor: particularidades en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento. *Gac Med Mex*. 2017;153:92-101.
3. Blanco Tarrío E. Tratamiento agudo del herpes zóster. En: Grupo de Trabajo de Dolor Neuropático de la Sociedad Española del Dolor. *Herpes zóster y neuralgia postherpética*. Madrid: SED; 2012 (Guía clínica). Disponible en: <https://www.sedolor.es/download/guia-dolor-neuropatico/>
4. Chacón González C, Rivera Fumero S, González Chavarría A. Actualización del herpes zóster. *Rev Med Sinergia*. 2020;5(9):e566.
5. Torres Ordóñez MG, Bastard D, Torre AC. Herpes zóster. Actualización y manejo. *Dermatol Argent*. 2021;27(2):44-52.
6. Ku CC, Besser J, Aberdroth 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(5):2651-2658.
7. Brisson M, Gay N, Edmunds WJ, Andrews NJ. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine*. 2002;20(19-20):2500-2507.
8. Thomas S, Wheeler J, Hall AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. *Lancet*. 2002;360(9334):678-682.
9. Salleras M, Domínguez A, Soldevila N, Prat A, Garrido P, Torner N, Borrás E, Salleras L. Contacts with children and young people and adult risk of suffering herpes zoster. *Vaccine*. 2011;29(44):7602-7605.
10. Reynolds MA, Chaves SS, Harpaz R, Lopez AS, Seward JF. The impact of the varicella vaccination program on herpes zoster epidemiology in the United States: a review. *J Infect Dis*. 2008;197(Suppl 2):S224-227.

11. Chaves SS, Santibanez TA, Gargiullo P, Guris D. Chickenpox exposure and herpes zoster disease incidence in older adults in the U.S. *Public Health Rep.* 2007;122(2):155-159.

12. Gaillat J, Gajdos V, Launay O, Malvy D, Demoures B, Lewden L, Pinchinat S, Derrough T, Sana C, Caulin E, Soubeyrand B. Does monastic life predispose to the risk of Saint Anthony's fire (herpes zoster)? *Clin Infect Dis.* 2011;53(5):405-10

13. Crumpacker CS 2nd. Absence of exposure to varicella does not increase the risk of zoster. *Clin Infect Dis.* 2011;53(5):411-412.

14. Morgado-Carrasco D, Fustà-Novell X, Giavedoni P. FR-nueva vacuna recombinante para la prevención del herpes zóster. *Actas Dermosifiliogr.* 2020;111(1):67-68.

15. Gershon AA, Takahashi M, Seward J. Varicella vaccine. En: Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines.* 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 783- 824.

16. Salleras L, Pujals JM, Salleras M. Vacuna antivariçela-zoster. En: Salleras L, editor. *Vacunaciones preventivas.* 2ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 311-330.

17. Gaillat J, Gajdos V, Launay O, Malvy D, Demoures B, Lewden L et al. Does monastic life predispose to the risk of Saint Anthony's fire (herpes zoster)? *Clin Infect Dis* 2011; 53:405-10.

18. Crumpacker CS 2nd. Absence of exposure to varicella does not increase the risk of zoster. *Clin Infect Dis* 2011; 53:411-2.

19. Ragozzino MW, Melton LF III, Kurland LT, Chu CP, Perry HO. Population based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine (Baltimore)* 1982; 61:310-6.

20. Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R. The incidence of herpes zoster. *Arch Intern Med* 1995; 155:1605-9.

21. CDC. Prevention of Varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996;45 (RR-1):1-36.

22. Salleras L, Salleras M, Prat M, Garrido P, Domínguez A. Vacunas frente al virus de la varicela zoster. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25(supl. 4):29-47.

23. Burke BL, Steele RW, Beard OW, Wood JS, Cain TD, Marmer DJ. Immune response to varicella-zoster in the aged. *Arch Intern Med* 1982; 142:291-3.

24. Miller AE. Selective decline in cellular immune response to varicella-zoster in the elderly. *Neurology* 1980; 30:582-7.

25. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis*. 2007;44(Suppl 1): S1-26.

26. Aciclovir, Famciclovir, Valaciclovir. *Ann Abor (MI)*. Truven Health Analytics; 2015. Disponible en: www.micromedex.com Subscription required.

27. Miller GG, Dummer JS. Herpes simplex and varicella zoster viruses: forgotten but not gone. *Am J Transplant*. 2007 Apr;7(4):741-7. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01718.x.

28. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, St Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc*. 2007 Nov;82(11):1341-9. doi: 10.4065/82.11.1341. Erratum in: *Mayo Clin Proc*. 2008 Feb;83(2):255.

29. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open*. 2014 Jun 10;4(6): e004833. doi: 10.1136/bmjopen-2014-004833. PMID: 24916088

30. Schmader K. Herpes zoster in older adults. *Clin Infect Dis*. 2001 May 15;32(10):1481-6. doi: 10.1086/320169. Epub 2001 Apr 17.

31. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis*. 2007 Jan 1;44 Suppl 1: S1-26. doi: 10.1086/510206.

32. Pavan-Langston D. Herpes zoster ophthalmicus. *Neurology*. 1995 Dec;45(12 Suppl 8): S50-1. doi: 10.1212/wnl.45.12_suppl_8.s50.

33. Liesegang TJ. Diagnosis and therapy of herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology*. 1991 Aug;98(8):1216-29. doi: 10.1016/s0161-6420(91)32163-8. PMID: 1656354.


34. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, Betts RF, Gershon AA, Haanpaa ML, McKendrick MW, Nurmikko TJ, Oaklander AL, Oxman MN, Pavan-Langston D, Petersen KL, Rowbotham MC. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis*. 2007 Jan 1;44 Suppl 1: S1-26. doi: 10.1086/510206.

VII

NEURALGIA POSTHERPÉTICA: CUADRO CLÍNICO Y FACTORES DE RIESGO

Dra. Mónica Mayo Moldes

Facultativa Especialista en Anestesiología y Reanimación.
Unidad de Dolor Complejo Hospitalario Universitario
de Vigo (CHUVI)



NEURALGIA POSTHERPÉTICA: CUADRO CLÍNICO Y FACTORES DE RIESGO

Dra. Mónica Mayo Moldes

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas clínicos aparecen en tres etapas denominadas: pre-eruptiva, eruptiva aguda y crónica. La etapa pre-eruptiva se presenta con ardor o dolor dentro del dermatoma afectado al menos 2 días antes de las erupciones cutáneas. Pueden presentarse en esta etapa síntomas no cutáneos como dolor de cabeza, malestar general y fotofobia. En la fase eruptiva aguda, se desarrollan vesículas umbilicadas agrupadas y dolorosas. Las vesículas pueden llegar a ser pústulas antes de romperse y formar costras. Esta es la etapa más contagiosa. El dolor a menudo es severo y no responde a los analgésicos no esteroideos. La fase eruptiva aguda puede durar de 2 a 4 semanas. El dolor puede continuar por más tiempo. La infección crónica por HZ se caracteriza por dolor intenso que dura más de 4 semanas. Los pacientes experimentan alteraciones sensoriales como disestesias, parestesias, alodinia o hiperestesia. El dolor es incapacitante y puede durar 12 meses o más (1, 2).

La NPH ha sido definida en una serie de estudios como la presencia de dolor en las últimas 24h con una intensidad igual o mayor a 3, en una escala numérica de 11 puntos (0-10, siendo 0 ausencia de dolor y 10 el peor dolor imaginable). Dicha escala está incluida dentro del Inventario Breve del Dolor por Zóster (ZBPI), desarrollado para dichos estudios. El cuestionario evalúa el dolor y malestar de los pacientes tres meses después de la aparición del exantema. (3).

Las características de la NPH, en cuanto a dolor y localización van a ser muy similares a las del HZ agudo. Dos regiones merecen una especial atención: por un lado, la región torácica por su mayor frecuencia y por otro, la región facial y más concretamente la del territorio del nervio trigémino, por ser la zona más dolorosa. También tiene una alta incidencia la presencia de NPH a nivel del plexo braquial, mientras que es menor la frecuencia en la región cervical, lumbar y sacra (4,5). Normalmente el dolor que acompaña a la NPH puede persistir durante meses o años, incluso hay pacientes en los cuales las molestias persisten de manera indefinida. Aunque no todos los cuadros de NPH muestran una sintomatología similar, la mayoría de los

pacientes presentan múltiples síntomas relacionados con el componente neuropático que, aunque no siempre tienen el mismo patrón, habitualmente presentan una mezcla de síntomas espontáneos y otros inducidos, junto a los diferentes trastornos somatosensoriales. Así, podemos ver pacientes que presentan dolor espontáneo continuo, quemante urente, o pacientes que presentan breves crisis paroxísticas y lancinantes, de aparición espontánea. La alodinia mecánica es frecuente; también la hiperalgesia que puede ser mecánica o térmica (más al calor que al frío). Los enfermos protegen la zona lesionada de roces, contactos o cualquier estímulo que le haga desencadenar o empeorar el dolor (aire, vibraciones, movimientos...). Paradójicamente, mientras que las corrientes de aire o el roce con la ropa les ocasionan enorme dolor y malestar, la presión de la zona suele producir alivio.

También hay otros síntomas como las parestesias, disestesias, prurito intenso o frecuentes zonas de hipoestesia. Los casos más graves, pacientes que presentan lesiones motoras o afectación ocular, deberán ser también controlados por el especialista correspondiente aparte de por las unidades de dolor. Igualmente son frecuentes la asociación de signos somatosensoriales positivos, como las fasciculaciones, o negativos, como la falta de sudoración o la palidez tanto en la zona de afectación del herpes como en áreas proximales. Se describen cuatro patrones neurosensoriales típicos de NPH, que marcarán tanto la respuesta analgésica como su pronóstico (Tabla 1) (5).

1.	<i>Pacientes con dolor intenso, pero sin alodinia o síntomas deficitarios. Mejor respuesta analgésica y pronóstico a largo plazo.</i>
2.	<i>Alodinia mecánica intensa y ausencias de síntomas deficitarios como la hipoestesia. Responden a la infiltración local con anestésicos locales (AL). Peor pronóstico (3-5 años).</i>
3.	<i>Pacientes con graves síntomas deficitarios, sin alodinia y sin respuesta a la infiltración con AL o a la capsaicina. Respuesta analgésica moderada y duración prolongada (4-7 años).</i>
4.	<i>Pacientes con importantes cuadros deficitarios y con alodinia. Mala respuesta analgésica y persistencia a largo plazo (5-9 años).</i>

Tabla 1. Variedades clínicas de la NPH, según la afectación somatosensorial.

Todas estas formas de presentación se justifican por dos mecanismos de dolor:

1. Por un lado, el dolor y la alodinia son causados por un aumento de la excitabilidad de neuronas aferentes primarias dañadas, causando irritabilidad de nociceptores y sensibilización central.
2. Por otro lado, la degeneración de las neuronas nociceptoras en el ganglio de la raíz dorsal y la médula espinal, conduce a la desaferenciación e hiperactividad neuronal (dolor sin alodinia).

FACTORES DE RIESGO.

Numerosos estudios han considerado que la edad avanzada (el 20% de los casos se presentan entre los 60-65 años y el 30% por encima de los 80 años) y las características clínicas del HZ agudo, incluido el dolor prodrómico, el dolor agudo intenso, la erupción cutánea grave y la afectación oftálmica, se asocian con un mayor riesgo de NPH. Respecto a las diferencias entre sexos, los resultados de los estudios son controvertidos (7,8). Sin embargo, en aquellos estudios en los cuales existen diferencias significativas entre sexos, hay una mayor incidencia de NPH en las mujeres, presentando además cuadros más dolorosos y de mayor duración (9). El número de dermatomas afectados es considerado también un factor de riesgo, pero nunca independiente de otros como la edad avanzada y la severidad de la erupción.

Hay otros estudios recientes que sugieren que, junto a la edad avanzada y la intensidad del dolor el incremento de temperatura y una amplia zona con asimetría térmica se identificarían también como factores de riesgo de predisposición a una NPH. En el análisis de regresión logística para identificar factores independientes de riesgo de NPH se han considerado significativos dos: la edad avanzada (más de 60 años) y la diferencia de temperatura (más de 0,5 °C) (10). Generalmente todos estos factores de riesgo considerados de forma aislada tienen un valor predictivo muy limitado; sin embargo, si los consideramos en asociación, el riesgo de NPH se incrementa considerablemente.

Un estado inmunológico deficiente puede también estar asociado con un mayor riesgo de desarrollar NPH (9,11). De manera adicional, el impacto de la pandemia de COVID-19 ha abierto el debate a todo un abanico de secuelas sobre la salud y así mismo se ha visto que existe una asociación entre el HZ y la infección y vacunación por COVID-19, no se ha podido determinar

una mayor frecuencia o predisposición para padecer NPH (12).

Jung et al. (13) sugieren que el dolor persistente después de la fase aguda del HZ tiene 2 etapas: El dolor persistente al menos 4 meses desde el comienzo de la erupción (NPH), y el dolor que persiste entre 30 días y 4 meses (NPH subaguda). De acuerdo con el estudio, los pacientes con NPH subaguda son significativamente más jóvenes y menos propensos a tener erupciones cutáneas severas que los pacientes con NPH, pero más propensos a tener erupciones cutáneas severas y la afectación de dermatomas adyacentes es más común en los pacientes que desarrollan dolor que en los que no lo hacen.

Factores de riesgo	PPV	NPV	Sensibilidad	Especificidad
Edad 50	0,19	0,94	0,81	0,47
Edad 60	0,2	0,92	0,62	0,62
Pródromos	0,15	0,95	0,94	0,17
Dolor agudo severo	0,26	0,91	0,49	0,78
Rash severo	0,2	0,93	0,72	0,56
Sexo femenino	0,17	0,9	0,64	0,5
Edad 50 y Dolor agudo severo	0,29	0,9	0,3	0,85
Edad 50 y Dolor agudo severo y Rash severo	0,38	0,9	0,32	0,92
Edad 50 y Dolor agudo severo y Rash severo y Pródromos	0,38	0,9	0,31	0,92
Edad 50 y Dolor agudo severo y Rash severo y Pródromos y Sexo femenino	0,42	0,88	0,18	0,96
Edad 60 y Dolor agudo severo y Rash severo	0,41	0,89	0,25	0,94
Edad 60 y Dolor agudo severo y Rash severo y Pródromos y Sexo femenino	0,47	0,88	0,15	0,97

Tabla 2. Combinación de factores de riesgo de NPH (N=855). PPV: valor predictivo positivo; NPV: valor predictivo negativo (13).

Los datos sugieren que la NPH subaguda que no progresa a NPH refleja daño en tejidos periféricos e inflamación causada por una erupción particularmente grave o generalizada. Esto ocurre precisamente en personas que tienen un menor riesgo para el desarrollo de NPH, por su menor edad o por un dolor agudo menos intenso. Quizá todos estos mecanismos de riesgo reflejen diferentes mecanismos de acción que van a contribuir de forma independiente al desarrollo de una NPH.

En resumen, de los distintos estudios realizados en los últimos años se desprende que el factor más predisponente para el desarrollo de NPH es la edad avanzada, pero esta asociación no es lineal. Los pacientes de 50 a 79 años tienen mayor riesgo de NPH; un aumento de 10 años en la edad dentro de esta banda etaria se asocia con un aumento del 70% en el riesgo de NPH, mientras que por encima de los 80 años el riesgo de padecer NPH se acentúa.

Existen otros factores de riesgo que se han estudiado en menor medida como la enfermedad obstructiva crónica (EPOC) se asoció con un aumento del riesgo de 53%, la depresión reciente con un aumento del riesgo de 40%. El asma y la diabetes mellitus tipo 2 se asociaron con un aumento del 20% en el riesgo de NPH. Después de ajustar completamente los factores de confusión, el trastorno de personalidad, la enfermedad renal crónica o el diagnóstico reciente de cáncer no se asociaron con NPH (11).

En un estudio llevado a cabo en el Reino Unido donde se realiza una encuesta a pacientes con HZ, se muestra que un 2% de los pacientes con HZ van a tener dolor durante más de 5 años, que la prevalencia del dolor en la NPH va a disminuir a medida que avanza el tiempo desde el episodio inicial del herpes y que cuando una NPH llega a un año de evolución, el 50% de los pacientes van a seguir teniendo un dolor severo y el otro 50% no van a tener dolor o van a tener un dolor que va a ser controlado a los dos años de tratamiento (14).

Es necesario en el futuro, una investigación continuada sobre los factores de riesgo para la NPH, pues no sólo será una fuente de información a la hora de desarrollar métodos para prevenirla y para la identificación de aquellos pacientes que van a tener mayor necesidad de medidas preventivas, sino que también aumentará nuestro conocimiento sobre la etiopatogenia de la NPH.

BIBLIOGRAFÍA

1. El. Nair PA, Patel BC. Herpes Zoster. [Updated 2022 Sep 5]. En: Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441824/>
2. Boivin G, Jovey R, Elliott C, Patrick D. Management and prevention of herpes zoster: A Canadian perspective. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2010;21:41-52.
3. Dworkin R. Inadequate evidence for a revised definition of postherpetic neuralgia (NPH). *Pain.* 2007;128:189-190.
4. Costache C, Costache D. A study of the dermatoses in herpes zoster. *BullTransilvania Univ Braşov Ser VI Med Sci.* 2009;2:19-24.
5. Gupta V, Mittal A, Rai G. Risk factors for post herpetic neuralgia: A longitudinal study. *Int J Sci Stud.* 2014;2:79-82.
6. Galvez R. Herpes Zoster y Neuralgia Postherpética. *Dolor.* 2010;25:9-15.
7. Forbes HJ, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Farmer R, Bhaskaran K, Langan SM. A systematic review and meta-analysis of risk factors for postherpetic neuralgia. *Pain.* 2016;157(1):30-54.
8. Zhou H, Wang Z, Jin H, Chen X, Lei L. A systematic review and meta-analysis of independent risk factors for postherpetic neuralgia. *Ann Palliat Med.* 2021;10(12):12181-12189.
9. Drolet M, Brisson M, Schmader K, Levin M, Johnson R, Oxman M. Predictors of Postherpetic Neuralgia Among Patients With Herpes Zoster: A Prospective Study . *J Pain.* 2010;11:1211-1221.
10. Park J, Jang WS, Li K, Seo SJ, Hong CK, Lee JB. Thermography as a predictor of postherpetic neuralgia in acute herpes zoster patients: a preliminary study. *Skin Res Technol.* 2012;18(1):88-93.
11. Forbes HJ, Bhaskaran K, Thomas SL, Smeeth L, Clayton T, Mansfield K, Minassian C, Langan SM. Quantification of risk factors for postherpetic neuralgia in herpes zoster patients: A cohort study. *Neurology.* 2016;87(1):94-102.

12. Almutairi N, Almutairi AN, Almazyad M, Alwazzan S. Herpes zoster in the era of COVID 19: A prospective observational study to probe the association of herpes zoster with COVID 19 infection and vaccination. *Dermatol Ther.* 2022;35(7):e15521.

13. Jung B, Johnson R, Griffin D, Dworkin R. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology.* 2004;62:1545-1551.


14. Watson P. Postherpetic Neuralgia. *Am Fam Physician.* 2011;15:690-692.

VIII

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA NEURALGIA POSTHERPÉTICA ¿QUÉ OPCIONES TENEMOS?

Dra. Clara Díaz-Alejo Marchante

Facultativa Especialista en Anestesiología y Reanimación.
Unidad de Dolor. Hospital Clínico San Juan de Alicante.



TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA NEURALGIA POSTHERPÉTICA ¿QUÉ OPCIONES TENEMOS?

Dra. Clara Díaz-Alejo Marchante

INTRODUCCIÓN

La IASP (International Association for the Study of Pain) en su actualización de 2020 define el dolor como “Experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o semejante a un daño tisular actual o posible” (1). En la clasificación internacional de enfermedades ICD-11 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) definen el Dolor neuropático (DN) como “dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial”, englobando dos tipos: DN central y DN periférico. Y la neuralgia postherpética (NPH) es un tipo de dolor neuropático periférico en dicha clasificación.

En este capítulo revisaremos los tratamientos farmacológicos que actualmente se emplean para el tratamiento de la neuralgia por herpes zoster. Pero antes de comenzar me gustaría resaltar la importancia de conocer y transmitir unos objetivos realistas a nuestros pacientes. El tratamiento con fármacos puede disminuir el dolor entre un 30 y un 50%, siendo infrecuente la eliminación total del dolor. Sin embargo, podemos conseguir una mejoría en la calidad del sueño, las relaciones sociales, la realización de actividades de ocio y la capacidad de trabajo; o, dicho de otra manera, una mejoría en la calidad de vida de los pacientes (2).

<p>Reducción del dolor >30-50%</p> <p>Mejora del sueño</p> <p>Mejora de la calidad de vida</p> <p>Mantenimiento de las actividades sociales y relaciones</p> <p>Recuperar y mantener la capacidad para trabajar</p>
--

Tabla 1. Objetivos realistas en el tratamiento el dolor neuropático

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

TRATAMIENTO DE 1ª LÍNEA

Anticonvulsivantes

La pregabalina (PGB) y la gabapentina (GBP) son los fármacos más estudiados para este tipo de dolor, presentando ambos un grado de recomendación fuerte y siendo 1º línea de tratamiento en las guías clínicas publicadas. Son análogos estructurales del ácido gamma aminobutírico (GABA) y actúan sobre los canales de Ca^{++} disminuyendo la liberación de neurotransmisores. El principal inconveniente son sus efectos secundarios, en ocasiones mal tolerados, como son sedación, mareos o edemas periféricos, así como la necesidad de ajustar dosis en caso de insuficiencia renal.

Antidepresivos tricíclicos (ATC)

La amitriptilina (AMT), nortriptilina (NTP) y desipramina (DPM) se encuentran dentro de este grupo. Actúan inhibiendo la recaptación de serotonina y noradrenalina y, por tanto, aumentando la concentración de neurotransmisores en la hendidura sináptica. La amitriptilina es el fármaco más utilizado de todos, sin embargo, presenta un importante efecto sedante y anticolinérgico (2). La desipramina carece de efecto antihistamínico central por lo que produce menos sedación, pero tiene otros efectos como es la hipotensión ortostática (3). La nortriptilina produce una sedación similar a la amitriptilina y poco efecto anticolinérgico. La elección entre estos fármacos dependerá en parte de los efectos adversos asociados a cada uno.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)

El fármaco más estudiado de este grupo es la Duloxetina (DXT). Tiene un grado de recomendación fuerte para el tratamiento del DN de cualquier etiología, incluida la fibromialgia, usando dosis inferiores a las necesarias para el tratamiento de la depresión (4).

Otros, como la Venlafaxina (VLF), aparecen también como 1º línea en algunas guías clínicas apoyadas por la evidencia científica, sin embargo, el tratamiento del DN no aparece como indicación en su ficha técnica (5).

Tratamientos tópicos

a) Parche de lidocaina 5%

Los parches de Lidocaina 5% o lidocaina 700 mg tienen, hoy en día, como única indicación en ficha técnica en España el DN producido por herpes zoster. La lidocaina actúa inhibiendo los canales de sodio dependientes de voltaje y activando los receptores TRP (TRPV1 y TRPA1), disminuyendo así la actividad eléctrica de los nervios. Presenta un perfil de seguridad y tolerabilidad excelente, no precisa ajuste de dosis y puede colocarse en domicilio fácilmente (6,7).

b) Capsaicina

La capsaicina tópica actúa de forma potente y selectiva sobre los receptores TRPV1, retrae las fibras nerviosas y produce alivio del dolor. Disponemos de cremas a bajas concentraciones (0.025%, 0.075%) y parches de alta concentración (8% o 179 mg).

Las cremas a baja concentración tienen indicación en DN, principalmente si presentan disestesias e hiperalgesia, y pueden suponer una alternativa interesante a los tratamientos sistémicos. Se puede colocar en domicilio siempre con la precaución de aplicarla con guantes de nitrilo para evitar la absorción cutánea en las manos de la persona que lo aplica. La capsaicina 8% o 179 mg se trata de un parche de alta concentración que necesita ser colocado en un centro hospitalario. Debe ser colocado por personal formado y especializado para ello, siguiendo las indicaciones y recomendaciones de uso: 1) limpiar y delimitar la zona afectada, 2) recortar el parche a medida, 3) adherirlo a la piel evitando las burbujas de aire y dejarlo actuar durante 60 min o 30 min en caso de que la localización sea en manos o pies. Es un tratamiento ambulatorio con un intervalo de repetición recomendado de 2 a 5 meses, según las necesidades del paciente. El objetivo de este tratamiento es la disminución del área dolorosa, de la intensidad del dolor, la mejora del sueño y una mejora de la calidad de vida (8–10).

El tratamiento tópico con lidocaina 5% está considerado como 1ª línea en algunas guías de manejo de DN, como por ejemplo en las recomendaciones de NeuPSIG con una evidencia alta, aunque con un grado de recomendación débil. Por otro lado, la capsaicina solemos encontrarla como 2º línea de tratamiento. Sin embargo, cada vez tienen más relevancia los tratamientos tópicos cuando se trata de Dolor Neuropático periférico Localizado (DNPL).

Es en estos casos, donde la lidocaina 5% (sólo para NPH según ficha técnica en España) y la capsaicina 179 mg tienen su papel como tratamiento de 1ª línea, respaldado cada vez más por la literatura científica (11). Principalmente en caso de pacientes ancianos con múltiples comorbilidades y numerosos tratamientos, frágiles o prefrágiles; pacientes que no toleran los efectos secundarios de los fármacos sistémicos; pacientes en edad laboral; o pacientes que precisan estar lucidos y en plenas capacidades físicas y mentales para poder conducir o manejar maquinaria pesada.

Existe la posibilidad de aplicar fórmulas magistrales de administración tópica como alternativa cuando los tratamientos convencionales no son efectivos o no se pueden emplear por diferentes causas. Algunos ejemplos son amitriptilina 4% + ketamina 2% + lidocaina 5%, ketamina 5% + amitriptilina 2% + gabapentina o capsaicina 0.05% + ketamina 2% entre otros (12).

TRATAMIENTO DE 2ª Y 3ª LÍNEA

Opioides Menores

El tramadol es un opioide débil que actúa inhibiendo los receptores de noradrenalina y serotonina. Está considerado tratamiento de 2º línea por las recomendaciones de la NeuPSIG (Neuropathic pain Study Group) con una recomendación débil por su moderada efectividad, mala tolerabilidad y riesgo de dependencia (13–15).

Opioides Mayores

Respecto a los opioides mayores, aquellos con más estudios al respecto son la oxycodona y la morfina, con una eficacia moderada en DN periférico, no así en el central. Las revisiones sobre el uso de opioides mayores en este tipo de dolor concluyen que la evidencia es insuficiente, además del aumentado riesgo de abuso y dependencia. Motivos por los que los situamos en una 3ª línea de tratamiento.

Algo que deberíamos tener en cuenta en caso de uso de opioides mayores, es evaluar el riesgo de abuso antes de iniciar el tratamiento. Comenzar con una “prueba” durante 1-3 meses y solo continuar si existe una mejora del dolor o funcionalidad. Mantener una dosis mínima eficaz, procurando no superar dosis equivalentes de morfina > de 90mg/día y reevaluar periódicamente.

Toxina botulínica tipo A (TxB)

Se trata de una neurotoxina muy potente empleada habitualmente para la hiperactividad muscular focal. Su administración vía subcutánea ha demostrado ser eficaz en el DN periférico localizado durante periodos de hasta 3 meses. Especialmente recomendado en pacientes con síntomas como alodinia. Forma parte de 3ª línea de tratamiento en las recomendaciones NeuP-SIG, aunque con un grado de recomendación débil (14,16,17).

Combinaciones

Es posible, que el tratamiento en monoterapia no sea suficiente para obtener unos resultados óptimos para el paciente a pesar de usar tratamientos de 1º o 2º línea. En ese caso, existe la posibilidad de realizar combinaciones de fármacos para actuar así en diferentes dianas al mismo tiempo y obtener un efecto sinérgico. Entre las ventajas que podemos tener con las combinaciones encontramos, por ejemplo, el empleo de dosis menores de cada uno de los fármacos y la disminución de efectos secundarios de los mismos.

Las combinaciones que han demostrado eficacia son: Gabapentina/pregabalina + ATC, Gabapentina/pregabalina + duloxetina, Gabapentina/pregabalina + opiodes (4). No se han encontrado estudios que comparen más de 2 fármacos, sin embargo, en la práctica clínica, a menudo combinamos dos o más tratamientos al mismo tiempo. Habitualmente se asocian fármacos de 1º línea como anticonvulsivantes, IRSN o ATC, asociados o no a tratamientos tópicos, tratamientos intravenosos con lidocaína, magnesio y/o ketamina o inyección intradérmica de toxina botulínica. La realización de estudios sobre el uso combinado de múltiples fármacos y con diferentes vías de administración frente a la monoterapia clásica sería de gran interés científico.

Otras opciones de tratamiento

El uso de lidocaína intravenosa puede ser un tratamiento alternativo en el caso de DN crónico. Existen muy pocos estudios al respecto, las diferencias en las dosis, intervalos de aplicación o duración de tratamientos difieren mucho, y no especifican el origen del DN en cuestión. A pesar de estos inconvenientes, los resultados publicados indican superioridad frente a placebo y ser un tratamiento seguro (18).

La ketamina ha demostrado su eficacia en el control de síntomas positivos como alodinia, hiperalgesia o hiperpatía. Presenta diferentes vías de

administración (intravenosa, oral, nasal, tópica) lo que lo convierte en un fármaco muy versátil. Podría tener un lugar en el tratamiento de pacientes con dolor refractario, principalmente la vía oral (19).

La lacosamida (LMD), aunque no se trata de un fármaco con indicación clara en DN, podría ser una alternativa en casos refractarios por varias razones: 1) su mecanismo de acción sobre canales de sodio dependientes de voltaje de activación lenta, 2) su perfil farmacocinético con rápida absorción, alta biodisponibilidad y baja unión a proteínas plasmáticas, 4) interacciones poco relevantes y 5) poder disponer de una presentación intravenosa cuando la vía oral es inviable.

El Magnesio intravenoso es otra herramienta que considerar. El mecanismo antinociceptivo del magnesio se explica por su acción inhibitoria de los receptores NMDA y la sensibilización central. La suplementación oral de magnesio se ha demostrado útil en la disminución de alodinia e hiperalgesia en casos de neuropatía diabética. La administración de 1 g. de magnesio intravenoso puede ser útil en casos de NPH refractaria, con el riesgo que supone una elevación de los niveles de magnesio en sangre. Existen reportes de realización de epidural transforaminal con magnesio con buenos resultados que dejan abierta otra puerta más para el control de NPH refractaria a tratamiento convencional (20).

Por último, hay que mencionar que la Vitamina B12 posee una evidencia nivel II que avala su uso en monoterapia o combinada para el tratamiento de NPH (21).

Tabla 2. Recomendaciones según las guías clínicas

NICE (2013) (22)*	1º línea AMT/DXT PGB/GBP	2º línea Si el tratamiento de 1º línea no es efectivo, usar uno de los otros restantes.	3º línea Si el tratamiento de 1º línea no es efectivo, usar uno de los otros restantes.	4º línea Opioides Capsaicina parches 8%
EFNS (2010) (23)	Lidocaina parches 5%** GBP/PGB ATC	Opioides fuertes Capsaicina (crema y parches 8%)		
CPS (2014) (24)	GBP/PGB DXT/VLF ATC	Tramadol Opioides fuertes Crema lidocaina Lidocaina parches 5%**	Canabinoides	Opioides LMD LTG TxB Lidocaina (crema, parches 5%)
NeuPSIG (2015) (14)	GBP/PGB DXT/VLF ATC	Lidociana parches 5%** Capsaicina parches 8% Tramadol	Opioides fuertes TxB (sc)	

* Recomendaciones para dolor neuropático sea cual sea la etiología.
A excepción de neuralgia del trigémino.

** Hoy en día en España, la NPH es la única indicación para la
Lidocaina 5% en parches.

NICE: National Institute for Health and Care Excellence; EFNS:
European Federation of Neurology Societies; CPS: Canadian Pain
Society; NeuPSIG: Neuropathic pain Study Group

Tabla 3. Fármacos, dosis y efectos secundarios más frecuentes

Fármaco Pregabalina (PGB)	Dosis inicial 25-75 mg/8h	Dosis mantenimiento 300-600 mg/24h	Efectos secundarios Mareo Somnolencia Cefalea Aumento de peso Boca seca Náuseas y vómitos Edema de miembros inferiores
Gabapentina (GBP)	100-300 mg/8h	900-3600 mg/24h	Mareo Somnolencia Fatiga Ataxia
Duloxetina (DXT)	30 mg/24h	30-120 mg/24h	Náuseas Mareo Somnolencia Cefalea Boca seca Anorexia
Venlafaxina (VLF)	37,5 mg/24h	75-225 mg/24h	Mareo Somnolencia Boca seca Pérdida de peso Estreñimiento
Amitriptilina (AMT)	10-25 mg/24h	25-75 mg/24h	Boca seca Mareo Insomnio Cefalea Astenia Estreñimiento Hipotensión ortostática Retención de orina Aumento o pérdida de peso
Nortriptilina (NTP)	25 mg/24h	25-100 mg/24h	
Desipramina (DPM)	10-25 mg/24h	25-150 mg/24h	
Lidocaina parche 5%	1 parche cada 12 h (dejar colocado durante 12 h y descansar otras 12 h)		Intoxicación por AL Alergia (raro)
Capsaicina parche 8%	1-4 parches durante 60 min (30 min en manos y pies)	Repetir aplicación cada 2-5 meses según necesidades del paciente	Sensación de ardor Enrojecimiento Picazón (efectos locales)

En conclusión, a pesar de la diversidad de tratamientos disponibles, queda claro que se requieren más estudios y guías clínicas específicas orientadas hacia la neuralgia postterpética (NPH). Además, el uso de tratamientos tópicos en el manejo del dolor neuropático periférico localizado (DNPL) está ganando relevancia y es probable que pronto se les considere como tratamiento de primera línea en todas las guías nacionales e internacionales en este campo. Esto resalta la importancia de la investigación continua y el desarrollo de enfoques más efectivos para el manejo de la NPH, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes que la padecen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Terminology | International Association for the Study of Pain [Internet]. International Association for the Study of Pain (IASP). [citado 12 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>
2. Binder A, Baron R. The Pharmacological Therapy of Chronic Neuropathic Pain. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(37):616-26.
3. Hearn L, Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, Phillips T. Desipramine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(9):CD011003.
4. Editores V. Neurología.com [Internet]. [citado 14 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://neurologia.com/articulo/articulo/2021381>
5. Alcántara-Montero A. Venlafaxina en el tratamiento del dolor neuropático. *Revista de la Sociedad Española del Dolor.* 2018;25(2):94-105.
6. Baron R, Allegri M, Correa-Illanes G, Hans G, Serpell M, Mick G, et al. The 5% Lidocaine-Medicated Plaster: Its Inclusion in International Treatment Guidelines for Treating Localized Neuropathic Pain, and Clinical Evidence Supporting its Use. *Pain Ther.* 2016;5(2):149-69.
7. Voute M, Morel V, Pickering G. Topical Lidocaine for Chronic Pain Treatment. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:4091-103.

8. Mankowski C, Poole CD, Ernault E, Thomas R, Berni E, Currie CJ, et al. Effectiveness of the capsaicin 8% patch in the management of peripheral neuropathic pain in European clinical practice: the ASCEND study. *BMC Neurol.* 2017;17(1):80.

9. Yong YL, Tan LTH, Ming LC, Chan KG, Lee LH, Goh BH, et al. The Effectiveness and Safety of Topical Capsaicin in Postherpetic Neuralgia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2017;7:538.

10. Derry S, Rice AS, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;1(1):CD007393.

11. Allegri M, Baron R, Hans G, Correa-Illanes G, Mayoral Rojas V, Mick G, et al. A pharmacological treatment algorithm for localized neuropathic pain. *Current Medical Research and Opinion.* 2016;32(2):377-84.

12. Mínguez A. La formulación magistral en la escalera analgésica de la OMS como estrategia de la atención farmacéutica. 2005;12.

13. Bates D, Schultheis BC, Hanes MC, Jolly SM, Chakravarthy KV, Deer TR, et al. A Comprehensive Algorithm for Management of Neuropathic Pain. *Pain Med.* 2019;20(Suppl 1):S2-12.

14. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. *Lancet Neurol.* 2015;14(2):162-73.

15. Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, Bell RF, Aldington D, Moore RA. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;6(6):CD003726.

16. Oh HM, Chung ME. Botulinum Toxin for Neuropathic Pain: A Review of the Literature. *Toxins (Basel).* 2015;7(8):3127-54.

17. Park J, Park HJ. Botulinum Toxin for the Treatment of Neuropathic Pain. *Toxins (Basel).* 2017;9(9):260.

18. Horvat S, Staffhorst B, Cobben JHMG. Intravenous Lidocaine for Treatment of Chronic Pain: A Retrospective Cohort Study. *J Pain Res.*

2022;15:3459-67.

19. Neira Reina F, Ortega García JL. La ketamina en el tratamiento del dolor crónico según medicina basada en la evidencia. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2016;23(6):292-306.

20. Shin HJ, Na HS, Do SH. Magnesium and Pain. *Nutrients*. 2020;12(8):2184.

21. Julian T, Syeed R, Glasgow N, Angelopoulou E, Zis P. B12 as a Treatment for Peripheral Neuropathic Pain: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020;12(8):2221.

22. National Institute for Health and Care Excellence. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings [Internet]. 2013. Disponible en: *www.nice.org.uk*

23. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010;17(9):1113-e88.

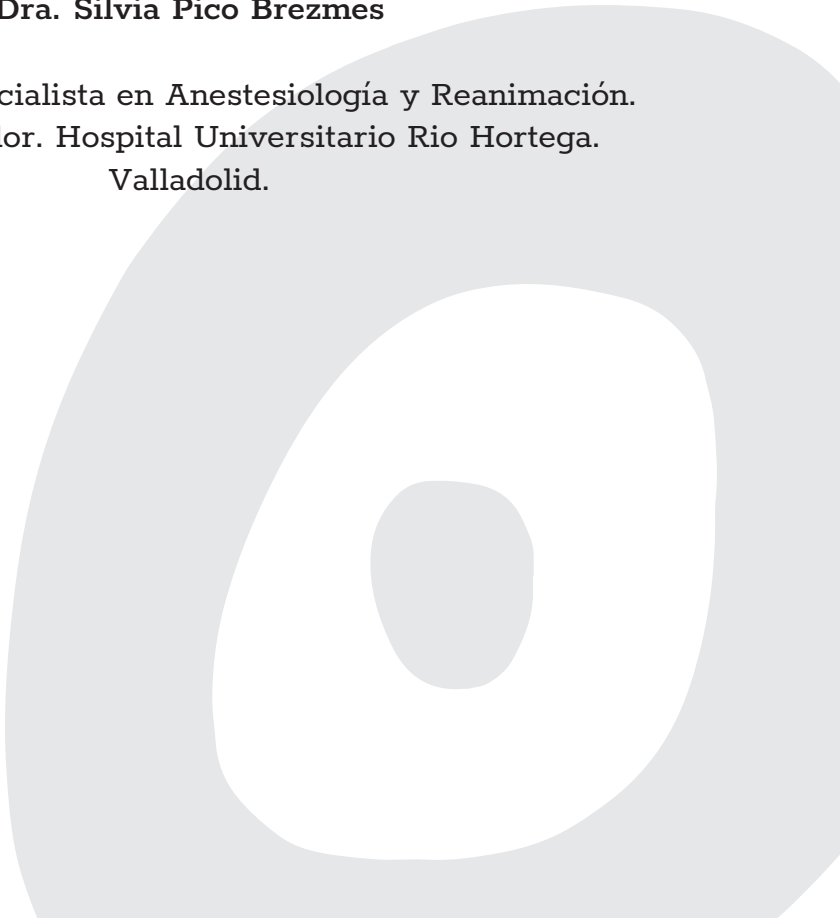
24. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*. 2014;19(6):328-35.

IX

ENFOQUE INTERVENCIONISTA/INVASIVO EN EL TRATAMIENTO DE LA NEURALGIA POSTHERPÉTICA QUE NO RESPONDE A LA TERAPIA FARMACOLÓGICA

Dra. Silvia Pico Brezmes

Facultativa Especialista en Anestesiología y Reanimación.
Unidad del dolor. Hospital Universitario Río Hortega.
Valladolid.



ENFOQUE INTERVENCIONISTA/INVASIVO EN EL TRATAMIENTO DE LA NEURALGIA POSTHERPÉTICA QUE NO RESPONDE A LA TERAPIA FARMACOLÓGICA

Dra. Silvia Pico Brezmes

El tratamiento intervencionista en la neuralgia postherpética está indicado en los pacientes que presentan dolor incoercible a pesar de la optimización del tratamiento farmacológico (sistémico o tópico), o en el paciente que no puede seguirlo por intolerancia, alergia, toxicidad o enfermedad previa que lo contraindique. En estos casos se puede llevar a cabo un enfoque intervencionista, desde los bloqueos nerviosos, infiltraciones y radiofrecuencia de nervios periféricos, neuroestimulación medular y terapias de administración intratecal y epidural de fármacos. (1) Además de estos tratamientos, muchos de estos pacientes precisan las terapias cognitivas de comportamiento y de soporte psicológico.



Fig. 1. Tratamiento del dolor neuropático refractario a tratamiento médico

El importante efecto sobre la calidad de vida de esta patología, así como los costes derivados de su manejo, hace que la propuesta de tratamientos haya aumentado notablemente en los últimos años. Dentro de la búsqueda de opciones de manejo que puedan mejorar la calidad de vida de estos pacientes se han realizado varias propuestas como bloqueos nerviosos, bloqueos epidurales y estimulación nerviosa.

Actualmente, la neuralgia posherpética (NPH) se trata inicialmente con medicamentos. La Federación Europea de Sociedades Neurológicas presenta evidencia de Nivel A para terapias con medicamentos de primera y segunda línea, incluidos antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la recap-

tación de serotonina y norepinefrina, pregabalina, gabapentina, tramadol, parches de capsaicina (8%), y parches de lidocaína. (2)

La evidencia científica actual es insuficiente para determinar el mejor tratamiento intervencionista individual. Hemos de basarnos en la seguridad del paciente, la invasividad, y el coste económico para sugerir unas recomendaciones que siempre dependerán de nuestra experiencia, recursos y en último término del tipo de paciente. La evidencia para la mayoría de los procedimientos intervencionistas utilizados para tratar la NPH es de Nivel 2, según “The Oxford Levels of Evidence”. Estas modalidades han recibido solo recomendaciones de grado B.

En 2019 se publicó una revisión sistemática del tratamiento intervencionista de la NPH en la que podemos basarnos para la toma de decisiones (3), aunque las limitaciones para realizar recomendaciones se deben a la escasa evidencia científica, puesto que la mayoría de las últimas publicaciones relacionadas con el tema tratan de series de casos, aun así, podemos establecer algunas recomendaciones. (Tabla 1)

	Intervenciones	Nivel evidencia científica
Central	Inyección intratecal de metilprednisolona	1b
	Inyección epidural de metilprednisolona	1b
	Estimulación medular	4
	Estimulación GRD	
Periferico	Inyección subcutánea de toxina botulinica/triamcinolona (Fase aguda)	1b
	TENS (fase aguda)	
	Bloqueo ganglio estrellado (fase aguda herpes facial)	1b
	Bloqueo paravertebral	Fase aguda 1b Fase cronica 5
	Destrucción GRD (fase aguda)	1b
	RF pulsada GRD/nervios intercostales	1b
	Estimulación nervio periferico	4

Tabla 1. Tratamiento intervencionista en neuralgia postherpética

GRD: ganglio raíz dorsal; TENS: estimulación eléctrica transcutánea; RF: radiofrecuencia.

Nivel de evidencia científica basada en los niveles de evidencia del Oxford Centre for Evidence based medicine.

Inyección subcutánea de toxina botulínica: Dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo han evaluado la eficacia de la inyección subcutánea de toxina botulínica A para la NPH persistente de moderada a grave. En estos estudios, la toxina botulínica se inyectó por vía subcutánea en un radio de 1 a 2 cm sobre la región dolorosa, y las dosis máximas no superaron las 200 y 100 UI en los estudios de Xiao et al y Apalla et al, respectivamente. Los beneficios observados en ambos estudios incluyeron mejores puntuaciones en la escala analógica visual (EVA) y duración del sueño. Estos efectos aparecieron a los 7 días después de la inyección y persistieron durante 3 meses. (4,5)

Estimulación eléctrica transcutánea (TENS), inyección subcutánea triamcinolona: Encontramos también estudios que apoyan la aplicación de TENS en la fase aguda; la aplicación de estimulación eléctrica percutánea tres veces por semana durante 2 semanas en pacientes con HZ mostró ser de utilidad para algunos, pero no en todos los puntos dolorosos agudos; disminuye la gravedad de la NPH, pero no su incidencia (6). El empleo de inyecciones de triamcinolona parece aprovechar el efecto de los corticoides para modular la respuesta inflamatoria.(3)

Inyección intratecal de metilprednisolona: En este caso existe mayor evidencia. Los estudios histopatológicos de pacientes con NPH han revelado procesos inflamatorios subagudos o crónicos que involucran la infiltración y acumulación de linfocitos alrededor de la médula espinal, lo que sugiere que la inflamación puede desempeñar un papel en el desarrollo de la NPH. Además, los pacientes con NPH tienen concentraciones de interleucina-8 (IL-8) relativamente más altas en el líquido cefalorraquídeo, un factor que demostró una correlación inversa con la duración de la NPH. La posible función antiinflamatoria de la metilprednisolona está respaldada por la capacidad de reducir la concentración de IL-8 inducida por la administración intratecal de metilprednisolona. A pesar de los numerosos estudios que reportan una reducción del dolor con este tratamiento, también se ha reportado casos de neurotoxicidad y aracnoiditis por los conservantes del fármaco, por lo cual debería extremarse la precaución en el empleo de este tratamiento. (7)

Anestesia epidural con y sin corticoides: Diversos estudios han demostrado que la anestesia epidural, con o sin esteroides, es efectiva en el mane-

jo del dolor agudo y para prevenir el dolor crónico, sin embargo, se reportan tasas de fracaso hasta del 30 % y de complicaciones neurológicas que van desde leves hasta severas que pueden llegar a ser irreversibles en algunos casos. Es por esto, que el desarrollo de técnicas regionales menos invasivas ofrece una efectividad analgésica similar y menor riesgo de complicaciones, lo que ha disminuido el uso de la anestesia epidural. (8)

Bloqueos paravertebrales: En 2016 fue descrito el bloqueo del plano del erector espinal para el manejo del dolor posoperatorio agudo de cirugía de tórax y para dolor neuropático. Posteriormente, su uso se extendió a otros escenarios gracias a su simplicidad. El bloqueo nervioso retrolaminar (RL) comparte algunas características con el bloqueo del erector del tronco, con menor riesgo de complicaciones y podría ser empleado en los pacientes con dolor agudo y/o crónico por HZ tal y como se describe en el artículo de Restrepo Garcés y colaboradores. Es evidente la necesidad de progresar en los estudios sobre esta técnica analgésica además, factores como la cantidad de medicamento, lugar de punción, velocidad y presión de inyección deben ser estudiados, ya que todos estos factores podrán afectar el resultado. Aun así, el bloqueo RL guiado por ecografía puede considerarse una técnica tanto efectiva como segura en el manejo de pacientes con HZ, logrando un manejo agudo efectivo y disminuyendo la sensibilización nociceptiva. (9)

Radiofrecuencia: La radiofrecuencia pulsada (RFP) es una variación de la radiofrecuencia térmica o convencional en la que se aplican ondas de energía pulsada a temperaturas no superiores a 42°C generando campos electromagnéticos. Se ha demostrado que este procedimiento es seguro, con un riesgo mínimo de lesión térmica o daño neuronal. Es una técnica mínimamente invasiva y selectiva que se puede utilizar para reducir el dolor crónico. Se usa cada vez más para afecciones con dolor neuropático intratable y puede emplearse para el tratamiento del dolor relacionado con la NPH. La técnica de radiofrecuencia se puede realizar a nivel de nervios periféricos (faciales, extremidades, intercostales), ganglio de la raíz dorsal (GRD) y ganglio de Gasser entre otros, dependiendo de la localización de la patología.

En el caso de la NPH a nivel cervical, torácico o lumbar, el procedimiento se describe de la forma siguiente: empleando fluoroscopia el punto de punción se ubica en el borde inferior del pedículo cervical/torácico/lumbar en posición oblicua anterior izquierda/derecha, sobre el margen inferior del cuerpo vertebral superior y el proceso articular superior del correspondiente segmento. Se inserta la aguja de radiofrecuencia que se hace girar hacia

el interior del agujero intervertebral. La profundidad de la punta de la aguja se determina mediante fluoroscopia positiva y lateral, y se conecta a la máquina de radiofrecuencia. Posteriormente, se emplea una prueba sensorial de 50 Hz, donde un voltaje de 0,2 mV provoque estimulación en el área de inervación del paciente. La sensación del área de dolor original se reproduce con una prueba motora de 2 Hz. Entonces se programa la radiofrecuencia pulsada. (10)

Encontramos artículos que recientemente comparan la RFP a voltaje estándar frente a alto voltaje, concluyendo que el empleo de sesiones al mayor voltaje (hasta 90 V frente a estándar 45V) reporta mayor duración de resultados. De la misma forma numerosos artículos comparan la RFP frente a otros diversos tipos de estimulación medular, exponiendo resultados de eficacia similar, no así de duración de respuesta. (11)

En el caso de NPH en territorio facial, en región oftálmica y maxilar de la cara podrían emplearse técnicas de radiofrecuencia esfenopalatina o bien del ganglio de Gasser. El ganglio esfenopalatino es un ganglio parasimpático, no recibe ramas sensoriales. La razón por la que esto funciona es porque ramas de la subdivisión maxilar que no hace sinapsis con este ganglio atraviesan o pasan alrededor del ganglio e inervan estructuras nasales internas, el seno maxilar y el paladar del paciente. Si existen manifestaciones clínicas en esta área, básicamente V2, el paciente podría beneficiarse con este tratamiento. Alternativamente, puede usarse la radiofrecuencia del ganglio de Gasser. Tiene como objetivo acceder al mismo a través del foramen oval, sin necesidad de cirugía abierta. Las principales indicaciones sobre el ganglio de Gasser son: Neuralgia del trigémino idiopática, neuralgia secundaria (esclerosis múltiple, anomalías vasculares y tumores de la fosa posterior), la NPH del trigémino, la cefalea en racimos y la anestesia dolorosa en el área del trigémino. En estos tres últimos supuestos se emplea siempre RFP (12).

En cuanto a la RFP de nervios periféricos, se han descritos casos con buenos resultados en el caso de nervios periorbitarios, si bien la combinación de RFP y estimulación periférica aporta mejores resultados. Aunque la evidencia de RFP para NPH se ha considerado de baja calidad en una revisión sistemática sobre el manejo intervencionista del dolor neuropático (13), posteriormente otra revisión sistemática más reciente sobre el manejo intervencionista en la NPH sugirió RFP como tratamiento de segunda línea para NPH según la investigación relevante en los últimos años (3).

Estimulación nervios periféricos: La estimulación de los nervios periféricos, mediante el empleo de electrodos implantados en cercanía a estos nervios, puede ser una solución para los pacientes con NPH intratable, especialmente aquellos que experimentan neuralgias de origen en los nervios craneales, lo que impide el uso de la estimulación de la médula espinal. Los informes de casos han revelado el uso exitoso de la estimulación de los nervios periféricos para la reducción del dolor en pacientes que sufren de NPH de las regiones supraorbitaria y torácica.(3)

Neuromodulación espinal: La estimulación de la médula espinal es otro método bien establecido de control del dolor. Este procedimiento se aplica con éxito para controlar el dolor neuropático crónico, el síndrome de cirugía de espalda fallida y el síndrome de dolor regional complejo (SDRC). Además, produce excelentes resultados en la reducción del dolor, mejora de la función y la calidad de vida del paciente. Sin embargo, el número de estudios prospectivos controlados y aleatorizados que evalúan el impacto de este tratamiento en el manejo de la NPH es limitado. Aun así, la reportan como una alternativa de tratamiento en la NPH refractaria a tratamiento de primera línea. (3)

En la neuroestimulación convencional se liberan pulsos de corriente de una determinada amplitud y duración, con el objetivo de reemplazar la sensación dolorosa por una parestesia que se perciba en toda el área anatómica del dolor. La corriente eléctrica altera el procesamiento del dolor enmascarando con una sensación agradable de hormigueo. La estimulación se proporciona a través de electrodos implantados percutáneamente en el espacio epidural o con electrodos quirúrgicos más anchos que requieren para su colocación de una pequeña cirugía. Estos sistemas son capaces de liberar frecuencias de pulso en el rango de 2-1200 Hz, pero se utilizan regularmente a 40-60Hz. En los últimos años se han desarrollado nuevos sistemas de estimulación que permiten utilizar altas frecuencias (10000 Hz), estimulación en ráfagas (burst), terapia de estimulación Differential Target Multiplexed (DTM) y estimulación de ganglio de la raíz dorsal. Estos avances han mejorado la eficacia y aumentado la aplicabilidad de la neuroestimulación (14). Del mismo modo, recientes publicaciones reportan que su empleo en fases tempranas podría disminuir el desarrollo de la NPH.

A pesar de la falta de un alto nivel de evidencia, la estimulación de la médula espinal posiblemente sea útil para el tratamiento de la NPH. Aunque se informaron pocos efectos adversos, estos procedimientos son invasivos y se debe realizar una evaluación cuidadosa de la relación riesgo-beneficio

antes de la aplicación.

Estimulación del ganglio de la raíz dorsal: El ganglio de la raíz dorsal (GRD) juega un papel clave en el desarrollo y mantenimiento del dolor neuropático. Está localizado en la raíz dorsal entre un nervio espinal y la médula espinal, el ganglio aloja los cuerpos celulares de todos los subtipos de neuronas sensoriales primarias que no se exponen directamente a la terapia con neuroestimulación.

El uso de la estimulación del GRD estaría indicado en aquellos procesos de dolor, especialmente neuropático, cuya modulación es difícil de alcanzar mediante la estimulación medular clásica, especialmente en zonas distales de miembros y en zonas de pared costal o abdominal, donde también es difícil alcanzar la zona corporal con la estimulación clásica de cordones posteriores a nivel medular. Por otro lado, el dolor neuropático con origen en las zonas distales de nuestro organismo o las patologías neuropáticas con origen en el propio GRD, como la NPH, serían las patologías dolorosas más idóneas para el uso de este tipo de estimulación. El implante de este dispositivo se basa en llevar la fuente de estimulación eléctrica (electrodo) hasta una posición idónea sobre la estructura diana (GRD) mediante la colocación percutánea del electrodo a nivel epidural empleando un sistema prediseñado para tal fin. (14)

Son recientes las publicaciones de casos de implante de este tipo de estimulación en GRD en pacientes con NPH arrojando esperanzadores resultados en el manejo del dolor. La implementación de este tipo de estimulación proporciona un enfoque más específico al modular directamente la fuente de la lesión. La transición de la neuromodulación espinal más tradicional a la estimulación de GRD puede estar asociada con dificultades de procedimiento y será necesaria una capacitación adecuada antes de la implementación generalizada para minimizar las complicaciones. Por último, encontramos publicaciones que valoran el rescate de pacientes con este tipo de estimulación en aquellos en los que la estimulación espinal perdió eficacia, obteniendo respuesta a largo plazo. (15,16)

Tratamiento de infusión intratecal con dispositivo implantado: Las últimas revisiones de dolor neuropático, se refieren a este tipo de tratamiento. Deer et al. revisaron un número considerable de ensayos en los que analizaron la eficacia de varios medicamentos opioides y no opioides mediante administración intratecal de medicamentos en el tratamiento del dolor neuropático refractario. Desafortunadamente, no hay estudios que evalúen estas

terapias específicamente en pacientes con NPH. Por esto, dada la existencia de otro tipo de alternativas intervencionistas con mayor evidencia, la aplicación de la infusión intratecal debería considerarse después de estas. (6)

BIBLIOGRAFÍA

1. Oster G, Harding G, Dukes E, Edelsberg J, Cleary PD. Pain, medication use, and health-related quality of life in older persons with postherpetic neuralgia: results from a population-based survey. *J Pain*. 2005;6:356–363
2. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14:162-173.
3. Chia-Shiang Lin, MD, Ying-Chun Lin, MD, Hsuan-Chih Lao, MD, and Chien-Chuan Chen, MD. Interventional Treatments for Postherpetic Neuralgia: A Systematic Review. *Pain Physician* 2019; 22:209-228
4. Xiao L, Mackey S, Hui H, Xong D, Zhang Q, Zhang D. Subcutaneous injection of botulinum toxin a is beneficial in postherpetic neuralgia. *Pain Med* 2010; 11:1827-1833.
5. Apalla Z, Sotiriou E, Lallas A, Lazaridou E, Ioannides D. Botulinum toxin A in postherpetic neuralgia: A parallel, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled trial. *Clin J Pain* 2013; 29:857-864.
6. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis*. 2007;44(Suppl 1):S1-26.
7. Kotani N, Kushikata T, Hashimoto H, Kimura F, Muraoka M, Yodono M. Intrathecal methylprednisolone for intractable postherpetic neuralgia. *N Engl J Med* 2000; 343:1514-1519.

8. Seo YG, Kim SH, Choi SS, Lee MK, Lee CH, Kim JE. Effectiveness of continuous epidural analgesia on acute herpes zoster and postherpetic neuralgia: A retrospective study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(5):e9837
9. Restrepo Garcés CE, Orozco Galeano HD, Chinchilla Hermida P, Hincapié Tabares D, Echavarría Garica S. Bloqueo retrolaminar ecoguiado como analgesia para el manejo de neuralgia por herpes zóster: a propósito de un caso. *Rev Soc Esp Dolor*. 2021;28(6):350-353
10. KooHyun Kim, MD, DaeHyun Jo, MD, and EungDon Kim, MD. Pulsed Radiofrequency to the Dorsal Root Ganglion in Acute Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia. *Pain Physician* 2017; 20:E411-E418
11. Enming Zhang, MD, Yong Fei, MD, Longsheng Xu, PhD, Bing Huang, MD, and Ming Yao, PhD. Effect of Repeated High-voltage Long-duration Pulsed Radiofrequency on Herpetic Neuralgia. *Pain Physician* 2022; 25:E1047-E1055
12. Pérez-Cajaraville J, Asenilogaza M, Molina Tresaco P, Arranz Duran J, Abejon Gonzalez D. Neuralgia del tri-gémino: radiofrecuencia ganglio de gasser. *Rev Soc Esp Dolor* 2013; 20(2): 89-100.
13. Dworkin et al. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain*. 2013 November ; 154(11): 2249–2261
14. David Abejón, Josep Lluís Aguilar, José de Andrés, Emilio Bronte, Ignacio Calvo, María Ángeles Cano, José Cid, José Manuel González Mesa, Ros Izquierdo, José López, Enrique Ortega, Antonio Pajuelo Gallego. *Neuroestimulación en el tratamiento del dolor crónico*. España. ISBN 978-84-697-3374-5
15. Kim JH, MD; Apigo A, MD; Fontaine C, MD. Dorsal root ganglion stimulation for refractory post-herpetic neuralgia. *Pain Practice*, Volume 21, Issue 7, 2021 794–798
16. Deer TM et al. The Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee on Best Practices for Dorsal Root Ganglion Stimulation. *Neuromodulation* 2019 Jan; 22(1):1-35

X

NUEVOS TRATAMIENTOS EN INVESTIGACIÓN PARA LA NEURALGIA POSTHERPÉTICA

Miguel Ángel Huerta Martínez

Departamento de Farmacología (Facultad de Medicina)
e Instituto de Neurociencias (Centro de Investigación
Biomédica) Universidad de Granada.

Instituto de Investigación Biosanitaria ibs. Granada.
Complejo Hospitalario Universitario de Granada/Universidad
de Granada.

NUEVOS TRATAMIENTOS EN INVESTIGACIÓN PARA LA NEURALGIA POSTHERPÉTICA

Miguel Ángel Huerta Martínez

El análisis de los nuevos tratamientos para la neuralgia postherpética (NPH) será abordado desde dos enfoques diferentes. Primero serán comentados desde una perspectiva global los ensayos clínicos con medicamentos realizados en los últimos 5 años en pacientes con NPH y se pondrán en contexto con los datos para otras neuropatías. También se analizará cómo ha variado el número de ensayos clínicos para cada neuropatía con respecto a los datos obtenidos hace una década. En segundo lugar, se revisarán con más detalle los fármacos más destacados que se encuentran en fase de ensayo clínico avanzado (II, III o IV) y serán clasificados según mecanismos y dianas de actuación farmacológica. Esto brindará una visión global de los que podrían constituir los nuevos tratamientos para la NPH en un futuro próximo.

Análisis global de los ensayos clínicos con medicamentos para el tratamiento de la NPH

Para obtener una visión global sobre los ensayos clínicos de medicamentos para el tratamiento de la NPH, se ha consultado la base de datos de los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) de EE.UU. (www.ClinicalTrials.gov). Analizando esta base de datos se pone de manifiesto que en los últimos 5 años (2017-2022) se han realizado 11 ensayos clínicos en fase avanzada (II, III o IV) con medicamentos en pacientes con NPH. Para poner en contexto esta cifra es útil compararla con los datos obtenidos para otras neuropatías dolorosas en los mismos 5 años (Tabla 1). El análisis muestra que la mayoría se han efectuado en pacientes con neuropatía diabética (134) y por antineoplásicos (48). Bastante inferior es el número de ensayos clínicos para neuralgia del trigémino (16) y para la neuropatía por VIH (7). Por tanto, ante estos datos podemos concluir a grandes rasgos que la neuropatía postherpética tiene un desarrollo clínico ligeramente inferior al promedio si lo comparamos con otras neuropatías en cuanto a la cantidad de ensayos. Por otro lado, si comparamos los resultados con los obtenidos hace una década (1), se observa un cambio en las tendencias como se puede ver en Tabla 1.

Se observa una disminución notable en los ensayos para NPH (de 54 a 11), un aumento pronunciado en los ensayos clínicos para neuralgia del trigémino (6 a 16) y aún mayor para la neuropatía por antineoplásicos (de 14 a 48). Además, disminuyen los ensayos clínicos para neuropatía diabética (de 173 a 134) y únicamente se realiza un ensayo clínico para neuralgia asociada a VIH en los últimos 5 años frente a los 9 de hace 10 años. Este cambio en las tendencias está ligado, como es natural, a aspectos de rentabilidad e intereses de las farmacéuticas. Concretamente, en el caso de la NPH, es probable que sea debido a una reducción en el número de casos asociado a una mayor tasa de vacunación (2) y a la llegada de la vacuna recombinante que ha mostrado ser coste-eficaz (3).

Tipo de neuralgia	Nº de ensayos clínicos Fase II, III y IV entre 2007-2011	Nº de ensayos clínicos Fase II, III y IV entre 2017-2022
Neuralgia postherpética	54	11
Neuralgia del trigémino	6	16
Neuralgia inducida por quimioterapia	14	48
Neuropatía diabética	173	134
Neuropatía por VIH	9	1

Tabla 1. Número de ensayos clínicos para cada neuropatía entre 2007-2011 y 2017-2022.

Profundizando un poco más en el análisis de los tipos de ensayos clínicos con medicamentos realizados en neuralgia postherpética, resulta interesante evaluar la distribución de dichos estudios en los distintos países del mundo (lo que es posible en la base de datos NIH). Si observamos la distribución de ensayos clínicos fase II, III y IV para NPH (figura 1) resulta llamativo ver que la mayoría se han realizado en Asia (8 ensayos), principalmente en China donde se realizaron 6 ensayos. Si nos fijamos en Europa, vemos que únicamente se han realizado 3 ensayos, de los cuales España participó en uno: el ensayo fase II que evaluó el Olodanrigan o EMA401 (NCT03094195).



Figura 1. Mapa de distribución por países de los ensayos clínicos fase II, III y IV realizados para NPH entre 2017 y 2023.

Extraído de www.ClinicalTrials.gov.

A continuación, se analizarán los medicamentos que se encuentran en fase II, III y VI de ensayos clínicos, ya que estos son los que han tenido un proceso de desarrollo prolongado y se encuentran más próximos al mercado.

Productos y dianas terapéuticas en desarrollo clínico avanzado para el tratamiento de la neuralgia postherpética

El desarrollo de nuevos tratamientos para la NPH ha cambiado drásticamente con respecto a la pasada década donde las vacunas coparon gran parte de los ensayos clínicos realizados (4). Actualmente, tras la aprobación de la última vacuna (Shingrix®) que ha mostrado ser muy eficaz y que soluciona algunos problemas generados por la vacuna clásica (Zostavax®) (5), se están disminuyendo las expectativas de mercado de NPH por lo que el interés de las farmacéuticas cada vez es menor (2). De hecho, únicamente se han evaluado 11 fármacos en fase II, III y IV desde 2017 hasta 2023, casi 5 veces menos que entre 2007 y 2011. Además, en este periodo no se ha realizado ningún ensayo clínico de vacunas en contraposición con las varias vacunas que estaban evaluándose en dicho periodo. Sin embargo, sí se han evaluado varios fármacos de molécula pequeña, algunos de ellos first in class (Olodanrigan, SR419, LX9211 y LAT8881). A continuación, se detallarán los fármacos de molécula pequeña que están en desarrollo clínico avanzado (Fase II, III y IV) (Tabla 2) y se realizará una clasificación basada en sus correspondientes dianas terapéuticas.

Medicamento	Ensayo/ Fase/ Número	Dosis	Fecha de finalización	Resultados principales
Olodanrigan (EMA401)	EMPHENE NCT03094195 Fase II 130	25 mg BID y 100 mg BID	7 marzo, 2019	Bien tolerado, reduce la intensidad del dolor. Discontinuado por hepatotoxicidad preclínica en tratamiento crónico (no observado en ensayo clínico)
SR419	NCT05357677 Fase II, 83	30 mg TID	18 enero, 2023	No hay información de seguridad ni eficacia
Pregabalina	NCT03186443 Phase III 342; NCT03809702 Phase IV, 82	300 mg BID; 75 mg BID	1 octubre, 2017; 30 diciembre, 2019	Eficacia demostrada en tratamiento de NPH, pero no en contexto agudo/subagudo donde los resultados son contradictorios. Resultados de ensayos no publicados
Crisugabalina (HSK16149)	NCT05140863F ase III, 372; NCT05763550 Phase II, 300	20 mg BID y 40 mg BID	5 enero, 2023; 10 julio, 2023	No hay datos clínicos de seguridad y eficacia, aunque los resultados preclínicos muestran eficacia y seguridad
LX9211	NCT04662281 RELIEF-PHN1 Fase II, 74	Dosis baja, dosis alta	28 junio, 2022	Evidencia de eficacia clara, reducción en el dolor medio diario ajustada con respecto al placebo de 0.80 (p=0.12)
LAT8881 (AOD9604)	NCT03865953 Fase IIa 53	30 mg BID	3 mayo, 2020	Evidencia preclínica de eficacia y seguridad en experiencias clínicas
Esketamina	NCT04664530 Fase IV 48	5-35 mg TID	1 diciembre, 2023	Experiencias clínicas en reportes de casos, así como amplia evidencia preclínica y clínica de ketamina.
Peginterferon α 1b	NCT05492591 Fase II 240	5-7 μ g/kg	30 julio, 2023	No hay datos de eficacia, aunque la seguridad está demostrada
Bloqueo Epidural Continuo (Ropivacaína/ Dexametasona)	NCT03995563 Phase IV 40	0,19% Ropivaca ína 8 ml + Dexamet asona QD 10 d	30 noviembre, 2020	La administración epidural repetida e intermitente con dexametasona junto a ropivacaína es segura y eficaz para el tratamiento del dolor asociado al zoster más allá de la fase aguda

Tabla 2. Medicamentos en ensayos clínicos fase II, III o IV para NPH entre 2017 y 2022. QD: once a day; BID: twice a day; TID: three a day.

Antagonistas del receptor de angiotensina II tipo 2

Cada vez hay más pruebas que implican al sistema renina-angiotensina (RAS) en múltiples facetas del dolor neuropático (6). Concretamente, hay muchos estudios que remarcan la localización de receptores tipo 2 en vías importantes para la señalización del dolor neuropático y existen numerosos estudios preclínicos mostrando eficacia en varios modelos animales de dolor neuropático (7). Sin embargo, también existe controversia en cuanto al papel de los receptores de angiotensina II tipo 2 en el dolor habiendo estudios que sugieren características proalgésicas y antihiperalgésicas (8).

- Olodanrigan (EMA401): es un antagonista del receptor de angiotensina II tipo 2 altamente selectivo desarrollado por la farmacéutica Novartis (9). Ha sido evaluado en fase II en el estudio EMPHENE (11) y en ACTRN12611000822987 (10) para neuralgia postherpética. También ha sido evaluado para neuropatía diabética en EMPADINE. En todos los estudios mostró resultados prometedores tanto en seguridad como eficacia. Sin embargo, los dos últimos ensayos se paralizaron prematuramente debido a la hepatotoxicidad en la dosificación a largo plazo observada en estudios preclínicos, aunque no se observó en estos estudios clínicos (11).

- CFTX-1554: es la alternativa de antagonismo de angiotensina II tipo 2 propuesta por Confo Therapeutics. Aunque se encuentra en una fase inferior del desarrollo clínico, recientemente ha establecido una colaboración con Eli Lilly para continuar su desarrollo en fase II.

Inhibidores de la subunidad $\alpha 2\delta$ de canales de calcio dependientes de voltaje (VGCC)

Desde hace años se conoce la implicación de esta diana en el dolor neuropático (12). Además, inhibidores como la gabapentina o la pregabalina (gabapentinoides) se han empleado durante años para su tratamiento (13), a pesar de que su indicación inicial fue para el tratamiento de la epilepsia (14, 15).

- Pregabalina, como se ha comentado, es un tratamiento de primera línea para NPH y su superioridad frente a gabapentina está ampliamente demostrada (16). Sin embargo, se conoce mucho menos sobre la eficacia clínica de la pregabalina para la neuralgia herpética aguda y subaguda ya que nunca se ha evaluado en un ensayo clínico de amplia población (17). Este estudio en contexto agudo se ha realizado con gabapentina con resultados no signifi-

ficativos (18). Sin embargo, con los antecedentes comentados, esperaríamos obtener mejores resultados con pregabalina. En este sentido, se realizó un ensayo fase III (NCT03186443) en el que se incluyeron 342 participantes que recibieron pregabalina 300 mg BID o gabapentina 0.4 TID. Los resultados de este ensayo clínico no han sido publicados, aunque seguidamente se diseñó otro ensayo clínico fase IV de menor envergadura para el mismo fin, aunque esta vez con una dosis bastante inferior (75 mg BID) y comparando frente a placebo (NCT03809702) cuyos resultados tampoco se conocen. Es decir, en cuanto al tratamiento con pregabalina en el contexto de neuralgia herpética aguda y subaguda solamente disponemos de ensayos clínicos pequeños (19) y estudios no registrados como ensayos clínicos (20) cuyos resultados son contradictorios.

Por otro lado, el uso de pregabalina suele ir acompañado de algunos efectos adversos indeseables, como mareos, somnolencia y edema periférico. Es por ello que en los últimos años se han tratado de desarrollar moléculas capaces de bloquear esta diana y ser eficaces pero que carezcan o al menos reduzcan estos efectos adversos.

- Crisugabalin (HSK16149), desarrollado por la farmacéutica china Haisco Pharmaceuticals, presenta una mayor selectividad que la pregabalina por el receptor lo que podría mejorar la analgesia a corto y largo plazo, así como, reducir sus efectos adversos centrales. Se encuentra en fase III de desarrollo para NPH y neuropatía diabética, aunque todavía no se han hecho públicos los resultados. Hace poco finalizó una fase III en pacientes de NPH cuyos datos no han sido publicados (NCT05140863). Además, recientemente ha comenzado una amplia fase II con 300 pacientes (NCT05763550) cuyos resultados se esperan para julio del 2023, por tanto, parece que la empresa sigue apostando por lo que es probable que los resultados sean positivos. Por otro lado, hay datos preclínicos que demuestran mayor eficacia y menos efectos adversos centrales en comparación con la pregabalina (21).

Inhibidores de la Kinasa 1 Asociada a AP2 (AAK1)

Existen estudios preclínicos que muestran que la depleción genética de AAK1 disminuye el dolor en modelos experimentales de dolor persistente pero no de dolor agudo sin mostrar efectos adversos ni deficiencias motoras (22). Además, los ratones knockout para AAK1 también eran resistentes al desarrollo de alodinia mecánica tras la ligadura de los nervios espinales L4 y L5 (modelo de Chung), lo que confirma que AAK1 juega un papel importante en el desarrollo de estados de dolor persistente y neuropático (22).

- LX9211, es un potente inhibidor de AAK1 desarrollado por la farmacéutica Lexicon Pharmaceuticals en colaboración con Bristol-Myers Squibb (23). Se han informado resultados de dos ensayos clínicos de Fase I (24) y actualmente se está realizando un ensayo clínico de Fase II para dolor por neuropatía diabética y otro para NPH. Además, existe evidencia preclínica: redujo la hiperalgesia térmica en un modelo de lesión nerviosa en rata y también la alodinia mecánica establecida en ratas tratadas con estreptozotocina (22).

Fragmento C-terminal de la hormona de crecimiento (GH) humana

Se trata de un caso especialmente particular ya que no se conocían propiedades analgésicas de este fragmento. De hecho, se sabe que el mecanismo de acción neuroprotector y antioxidante no viene mediado por la actividad hormonal sino que podría estar ligada a su actividad en la familia de las LANCL (lanthionine synthetase C-like protein) (25). Concretamente, se ha propuesto que LANCL1 y LANCL2 son enzimas modificadoras de péptidos que actúan protegiendo a las células y promoviendo su supervivencia frente al estrés oxidativo (26-28).

- LAT8881 (AOD9604), es un fragmento C-terminal sintético de la hormona de crecimiento humana. Sin embargo, curiosamente no posee propiedades hormonales y no presenta actividad en el receptor para hormona de crecimiento humano (29). Se ha probado su eficacia para condiciones muy variadas: pérdida de peso, gripe, resfriado, COVID, etc. (30). Aunque no se detalla el mecanismo asociado a la analgesia podría estar relacionado con que reduce el daño inflamatorio y promueve la reparación tisular como se observó en un modelo de artritis en conejo (31). En cuanto a seguridad, este compuesto ha mostrado buena tolerabilidad en ensayos preclínicos y en humanos (32, 33).

Antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA)

Los antagonistas de receptor NMDA se han sugerido para el tratamiento del dolor neuropático desde hace años ya que participan en la transmisión de señales de dolor (34, 35). De hecho, la estimulación persistente de receptores implicados en el dolor conduce a la activación y regulación positiva de los receptores NMDA sinápticos en el asta dorsal de la médula, lo que conduce a una amplificación de la transmisión de las señales de dolor al cerebro (sensibilización central) (35). Por ello, se han realizado numerosos ensayos clínicos con antagonistas clásicos del receptor NMDA que ya se

encuentran aprobados para otras indicaciones como: memantina, dextrometorfano, amantadina o ketamina (36, 37).

- Esketamina, es la forma dextro de la ketamina. La ketamina es un antagonista del receptor NMDA con una peculiaridad, además de reducir el dolor por bloqueo del receptor NMDA también puede mejorar la inhibición de las vías del dolor y tener efectos antiinflamatorios (38). La esketamina tiene una mayor afinidad por los receptores NMDA y recientemente se aprobó en forma de spray nasal para el tratamiento de la depresión resistente a tratamiento farmacológico (39). Debido a la mayor afinidad, la dosis necesaria para producir analgesia es menor. La ketamina se ha utilizado en el tratamiento de la neuropatía postherpética (40, 41) por lo que se podría esperar un efecto superior con esketamina. En este sentido, existe alguna experiencia clínica aislada como este reporte del caso de un paciente con un potente dolor postherpético (9/10) en el cual el tratamiento con esketamina junto con termocoagulación trigeminal produjo una disminución marcada de la intensidad del dolor hasta 2/10 que se mantuvo hasta 2 meses sin efectos adversos (42). Para generar evidencia de su eficacia en una mayor población está en marcha un ensayo clínico fase IV de esketamina intranasal (NCT04664530) que incluye 48 participantes, los resultados se esperan para finales de 2023.

Otras dianas

- SR-419: A pesar de que la compañía expone en su página web y en comunicados de prensa que la molécula se trata de un *“first in class”*, no se conoce el mecanismo de acción de este fármaco. Además, en diferentes bases de datos no existe información preclínica de ningún tipo sobre esta molécula. Con un desarrollo tan opaco como el que está realizando la farmacéutica de Shanghai SIMR Biotechnology es complicado sacar conclusiones.

- Interferón pegilado alfa-2a: No es un fármaco analgésico como tal, se trata de un antiviral ya aprobado para el tratamiento de la hepatitis C (43) y la hepatitis B (44). Sin embargo, en el ensayo clínico fase II que se está realizando se contempla evaluar la eficacia de este fármaco para reducir la NPH en 240 participantes (NCT05492591). En este estudio, cuyos resultados se esperan para mediados de 2023 se comparará el efecto del Interferón pegilado alfa-2a con el antiviral valaciclovir y con la combinación de ambos antivirales.

- Bloqueo Epidural Continuo (Ropivacaína + Dexametasona): Investigaciones anteriores han demostrado que las inyecciones epidurales de anestésicos locales y corticosteroides son eficaces para controlar el dolor neuropático en pacientes con dolor relacionado con el herpes zoster (45-48). Los anestésicos epidurales administrados a la porción distal de la médula espinal bloquean la sensibilización central y alivian el dolor, y los esteroides epidurales reducen las respuestas inflamatorias en el ganglio de la raíz dorsal lesionado, la médula espinal y el tejido periférico circundante. Sin embargo, la mayoría de los estudios previos involucraron a pacientes con HZ agudo y pocos evaluaron la efectividad de las inyecciones epidurales de anestésicos locales y esteroides en pacientes con NPH. Además, ningún estudio previo ha evaluado los efectos terapéuticos y la seguridad de diferentes dosis de esteroides epidurales en pacientes con dolor asociado con el HZ. Por tanto, se realizó un ensayo clínico fase IV que evaluó el efecto del uso de esteroides epidurales (Dexametasona) junto a anestésicos locales (Ropivacaína) en pacientes de NPH. Los resultados fueron positivos y mostraron que la intervención puede aliviar eficazmente el dolor asociado a NPH e infección aguda de HZ (49). Además, en este estudio, no se observaron efectos adversos o complicaciones.

Conclusiones

El número de ensayos clínicos fase II, III o IV para NPH se ha reducido drásticamente con respecto a hace 10 años (de 54 ensayos a 11). En los últimos 5 años se han realizado un total de 11 ensayos clínicos en fase II, III o IV en pacientes con neuralgia postherpética. Concretamente 6 medicamentos se evaluaron en fase II (olodanrigán, SR419, crisugabalina, LX9211, LAT8881 y peginterferón), 2 se evaluaron en fase III (pregabalina y crisugabalina) y 3 se evaluaron en fase IV (pregabalina y el bloqueo epidural continuo con ropivacaína + dexametasona). Algo especialmente interesante es que entre ellos encontramos varias moléculas *"first in class"*, para el tratamiento del dolor neuropático, es decir, que actúan sobre nuevos y únicos mecanismos de acción: un antagonista del receptor de angiotensina II tipo 2, un inhibidor de la Kinasa 1 Asociada a AP2 (AAK1) y actividad LANCL (lanthionine synthetase C-like protein).

BIBLIOGRAFÍA

1. Baeyens JM. Nuevos tratamientos en investigación para la neuralgia postherpética. En: Ribera MV. Herpes Zoster y Neuralgia Postherpética. Editorial de la Sociedad Española del Dolor (SED); 2012. 94-105.
2. Phakey S, Rogers SL, Hall AJ, Lim LL. Reduction in Herpes Zoster Antiviral Use Since the Introduction of the Live-Attenuated Zoster Vaccine on Australia's National Immunisation Program: A Population-Based Study from 1994 to 2019. *Infect Dis Ther.* 2023;12(2):711-726.
3. Giannelos N, Ng C, Curran D. Cost-effectiveness of the recombinant zoster vaccine (RZV) against herpes zoster: An updated critical review. *Hum Vaccin Immunother.* 2023;19(1):2168952.
4. Marra Y, Lalji F. Prevention of Herpes Zoster: A Focus on the Effectiveness and Safety of Herpes Zoster Vaccines. *Viruses.* 2022;14(12):2667.
5. Shah RA, Limmer AL, Nwannunu CE, Patel RR, Mui UN, Tyring SK. Shingrix for Herpes Zoster: A Review. *Skin Therapy Lett.* 2019;24(4):5-7.
6. Keppel Hesselink JM, Schatman ME. EMA401: an old antagonist of the AT₂R for a new indication in neuropathic pain. *J Pain Res.* 2017;10:439-443.
7. Balogh M, Aguilar C, Nguyen NT, Shepherd AJ. Angiotensin receptors and neuropathic pain. *Pain Rep.* 2021;6(1):e869.
8. Pulakat L, Sumners C. Angiotensin Type 2 Receptors: Painful, or Not?. *Front Pharmacol.* 2020;11:571994.
9. Smith MT, Wyse BD, Edwards SR. Small molecule angiotensin II type 2 receptor (AT₂R) antagonists as novel analgesics for neuropathic pain: comparative pharmacokinetics, radioligand binding, and efficacy in rats. *Pain Med.* 2013;14(5):692-705.
10. Rice ASC, Dworkin RH, McCarthy TD, et al. EMA401, an orally administered highly selective angiotensin II type 2 receptor antagonist, as a novel treatment for postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *Lancet.* 2014;383(9929):1637-1647.
11. Rice ASC, Dworkin RH, Finnerup NB, et al. Efficacy and safety of EMA401 in peripheral neuropathic pain: results of 2 randomised, dou-

ble-blind, phase 2 studies in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2021;162(10):2578-2589.

12. Boroujerdi A, Zeng J, Sharp K, Kim D, Steward O. Calcium channel alpha-2-delta-1 protein upregulation in dorsal spinal cord mediates spinal cord injury-induced neuropathic pain states. *Pain*. 2011;152(3):649-655.

13. Meaadi J, Obara I, Eldabe S, Nazar H. The safety and efficacy of gabapentinoids in the management of neuropathic pain: a systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2023 Feb 27:1-0.

14. Coderre TJ, Kumar N, Lefebvre CD, Yu JS. Evidence that gabapentin reduces neuropathic pain by inhibiting the spinal release of glutamate. *J Neurochem*. 2005;94(4):1131-1139. Doi:10.1111/j.1471-4159.2005.03263.x

15. Kavoussi R. Pregabalin: From molecule to medicine. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2006;16 Suppl 2:S128-S133.

16. Cao X, Shen Z, Wang X, Zhao J. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials Comparing the Efficacy and Safety of Pregabalin and Gabapentin in the Treatment of Postherpetic Neuralgia. *Pain Ther*. 2023;12(1):1-18.

17. Menaldi SL, Halim PA, Kurniawan K. Efficacy of gabapentinoids for acute herpes zoster in preventing postherpetic neuralgia: a systematic review of randomized controlled trials. *Dermatol Online J*. 2022;28(5):10.5070/D328559238.

18. Bulilete O, Leiva A, Rullán M, Roca A, Llobera J; PHN Group. Efficacy of gabapentin for the prevention of postherpetic neuralgia in patients with acute herpes zoster: A double blind, randomized controlled trial. *PLoS One*. 2019;14(6):e0217335.

19. Krcevski Skvarc N, Kamenik M. Effects of pregabalin on acute herpetic pain and postherpetic neuralgia incidence. *Wien Klin Wochenschr*. 2010;122 Suppl 2:49-53.

20. Jaiswal R, Saini M, Dayal S, Singh A. Comparative study to evaluate the analgesic effect of amitriptyline and pregabalin I acute phase of herpes zoster. *Int J Sci Res*.

21. Gou X, Yu X, Bai D, et al. Pharmacology and Mechanism of Action of HSK16149, a Selective Ligand of $\alpha 2\delta$ Subunit of Voltage-Gated Calcium Channel with Analgesic Activity in Animal Models of Chronic Pain. *J Pharmacol Exp Ther.* 2021;376(3):330-337.

22. Kostich W, Hamman BD, Li YW, et al. Inhibition of AAK1 Kinase as a Novel Therapeutic Approach to Treat Neuropathic Pain. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016;358(3):371-386. doi:10.1124/jpet.116.235333

23. Hesselink J.M.K. LX9211 A Selective Inhibitor of AAK1 (Adapter-Associated Kinase) for Neuropathic Pain? Some Thoughts on Selectivity and Specificity. *Austin Neurol.* 2018; 3: 1013

24. Bundrant L, Hunt TL, Banks P, et al. Results of two Phase I, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Studies (Ascending Single-dose and Multiple-dose Studies) to Determine the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Orally Administered LX9211 in Healthy Participants. *Clin Ther.* 2021;43(6):1029-1050. Doi:10.1016/j.clinthera.2021.04.014

25. Gearing A, Kenley D. Cyclic peptide receptor lanthionine synthetase c-like protein (lancl) and uses thereof. In: Organization WIP, editor. 2021

26. Huang C, Chen M, Pang D, et al. Developmental and activity-dependent expression of LanCL1 confers antioxidant activity required for neuronal survival. *Dev Cell.* 2014;30(4):479-487. Doi:10.1016/j.devcel.2014.06.011

27. Lai KY, Galan SRG, Zeng Y, et al. LanCLs add glutathione to dehydroamino acids generated at phosphorylated sites in the proteome. *Cell.* 2021;184(10):2680-2695.e26.

28. Zeng M, van der Donk WA, Chen J. Lanthionine synthetase C-like protein 2 (LanCL2) is a novel regulator of Akt. *Mol Biol Cell.* 2014;25(24):3954-3961.

29. Heffernan MA, Thorburn AW, Fam B, et al. Increase of fat oxidation and weight loss in obese mice caused by chronic treatment with human growth hormone or a modified C-terminal fragment. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001;25(10):1442-1449.

30. Harpur CM, West AC, Le Page MA, et al. Naturally derived cytokine peptides limit virus replication and severe disease during influenza A virus

infection. *Clin Transl Immunology*. 2023;12(3):e1443. Published 2023 Mar 23. Doi:10.1002/cti2.1443

31. Kwon DR, Park GY. Effect of Intra-articular Injection of AOD9604 with or without Hyaluronic Acid in Rabbit Osteoarthritis Model. *Ann Clin Lab Sci*. 2015;45(4):426-432.

32. More MI, Kenley D. Safety and metabolism of AOD9604, a novel nutraceutical ingredient for improved metabolic health. *J Endocrinol Metab* 2014; 4: 64–77.

33. Stier H, Vos E, Kenley D. Safety and tolerability of the hexadecapeptide AOD9604 in humans. *J Endocrinol Metab* 2013; 3: 7–15

34. Parsons CG. NMDA receptors as targets for drug action in neuropathic pain. *Eur J Pharmacol*. 2001;429(1-3):71-78.

35. Zhou HY, Chen SR, Pan HL. Targeting N-methyl-D-aspartate receptors for treatment of neuropathic pain. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2011;4(3):379-388. Doi:10.1586/ecp.11.17

36. Collins S, Sigtermans MJ, Dahan A, Zuurmond WW, Perez RS. NMDA receptor antagonists for the treatment of neuropathic pain. *Pain Med*. 2010;11(11):1726-1742.

37. Aiyer R, Mehta N, Gungor S. A Systematic Review of NMDA Receptor Antagonists for Treatment of Neuropathic Pain in Clinical Practice. *Clin J Pain*. 2018;34(5):450-467.

38. Niesters M, Martini C, Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(2):357-367.

39. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019;22(10):616-630.

40. Kim YH, Lee PB, Oh TK. Is magnesium sulfate effective for pain in chronic postherpetic neuralgia patients comparing with ketamine infusion therapy?. *J Clin Anesth*. 2015;27(4):296-300.

41. Sawynok J, Zinger C. Topical amitriptyline and ketamine for post-herpetic neuralgia and other forms of neuropathic pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(4):601-609.

42. Tao JC, Huang B, Luo G, Zhang ZQ. Trigeminal extracranial thermocoagulation along with patient-controlled analgesia with esketamine for refractory postherpetic neuralgia after herpes zoster ophthalmicus: A case report. *World J Clin Cases.* 2022;10(13):4220-4225.

43. C Maughan A, Ogbuagu O. Pegylated interferon alpha 2a for the treatment of hepatitis C virus infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(2):219-227.

44. Tseng TC, Kao JH, Chen DS. Peginterferon α in the treatment of chronic hepatitis B. *Expert Opin Biol Ther.* 2014;14(7):995-1006.

45. Opstelten W, Van Wijck AJ, Van Essen GA, et al. The PINE study: rationale and design of a randomised comparison of epidural injection of local anaesthetics and steroids versus care-as-usual to prevent postherpetic neuralgia in the elderly [ISRCTN32866390]. *BMC Anesthesiol.* 2004;4(1):2.

46. Van Wijck AJ, Opstelten W, Moons KG, et al. The PINE study of epidural steroids and local anaesthetics to prevent postherpetic neuralgia: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367(9506):219-224.

47. Pasqualucci A, Pasqualucci V, Galla F, et al. Prevention of post-herpetic neuralgia: acyclovir and prednisolone versus epidural local anesthetic and methylprednisolone. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000;44(8):910-918.

48. Seo YG, Kim SH, Choi SS, Lee MK, Lee CH, Kim JE. Effectiveness of continuous epidural analgesia on acute herpes zoster and postherpetic neuralgia: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(5):e9837.

49. Choi EM, Chung MH, Jun JH, et al. Efficacy of intermittent epidural dexamethasone bolus for zoster-associated pain beyond the acute phase. *Int J Med Sci.* 2020;17(12):1811-1818.

XI

VACUNA FRENTE AL HERPES ZÓSTER

Andrés Ancor Serrano Afonso

Coordinador del Grupo de Trabajo de Dolor Neuropático
de la SED.

Facultativo Especialista en Anestesiología y Reanimación.
Hospital Universitari de Bellvitge.



VACUNA FRENTE AL HERPES ZÓSTER

Andrés Ancor Serrano Afonso

INTRODUCCIÓN

Prevención de la primoinfección por el VVZ: vacunación frente a la varicela

La vacunación frente a la varicela ha demostrado ser eficaz en la prevención de la varicela clásica en los niños vacunados teniendo un impacto en la reducción de ingresos hospitalarios así como las muertes por sus complicaciones (1). Actualmente están disponibles vacunas vivas atenuadas, monovalentes o combinadas con sarampión, paperas y rubéola para la inmunización frente a la varicela. Estas vacunas son altamente inmunógenas y se ha comprobado como la inmunidad humoral y celular se generan de forma precoz, por lo que su administración puede prevenir la enfermedad al vacunarse tras el contacto con un paciente infectado (1).

La vacunación frente a la varicela forma parte del calendario de vacunación del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, recomendándose la administración de la primera dosis a la población pediátrica a los 15 meses (aceptable a partir de los 12 meses) y la 2.^a a los 3-4 años. También en adolescentes que no refieran antecedentes de haber pasado la enfermedad y no se hayan vacunado (2 dosis separadas por un mínimo de 4 semanas (preferiblemente 8 semanas) o, en caso de que hayan recibido una sola dosis con anterioridad, completando la pauta). Se recomienda realizar una serología en adultos sin antecedentes de padecimiento o este sea incierto. En caso de serología negativa se administrarán 2 dosis de vacuna separadas 4-8 semanas. La recepción previa de dos dosis de vacuna es sinónimo de inmunidad (2-3).

Prevención de la reactivación del VVZ: vacunación frente al herpes zóster

La vacunación es la herramienta más adecuada para prevenir la reactivación del VVZ y la aparición de sus complicaciones (4). De forma análoga a esta se diseñó la primera vacuna frente al HZ, ZVL (Zostavax[®]), de la

compañía MSD. Ésta contiene virus atenuados de la cepa Oka/Merck, también presentes en la vacuna frente a varicela, pero con una carga antigénica 14 veces mayor. Fue autorizada por la Comisión Europea el 19 de mayo de 2006. Su eficacia disminuye con el tiempo y con la edad, pasando del 64% en <70 años a menos del 20% en mayores de 80 años. Está contraindicada en inmunocomprometidos y actualmente ya no está comercializada en España (4-5).

El cambio aparece en 2018, cuando fue autorizada por la Comisión Europea la vacuna recombinante HZ/su (Shingrix®), de la compañía GSK. Es una vacuna de subunidades que contienen la glicoproteína E (gE) como antígeno y un adyuvante inmunoestimulante (AS01B). Al combinar el antígeno específico del VVZ (gE) con un sistema adyuvante (AS01B) se induce una activación local y transitoria del sistema inmunitario innato a través de vías moleculares específicas. Esto facilita el reclutamiento y la activación de las células presentadoras de antígeno que portan antígenos derivados de la gE en el ganglio linfático de drenaje, lo que, a su vez, conduce a la formación de anticuerpos y células T CD4+ gE-específicas. Esta formación de nuevos anticuerpos y células T CD4+ resulta finalmente en la dificultad o imposibilidad del VVZ de replicarse en la reactivación.

Esta vacuna no es autorreplicativa y no es posible provocar enfermedad por el virus vacunal, por lo que se puede administrar en sujetos inmunocomprometidos. Ha demostrado ser inmunógena y ser capaz de desarrollar respuestas mediadas por anticuerpos y células T-CD4 y una eficacia para la prevención del HZ del 97,2% en > 50 años y del 89,8% en > 70 años mantenida a largo plazo. (4, 6). Esta vacuna está autorizada (parcialmente financiada por el Sistema Nacional de Salud) en España para la prevención del HZ y sus complicaciones en adultos, a partir de los 50 años, y en adultos a partir de los 18 años que tengan un mayor riesgo de HZ (5-6).

VACUNA RECOMBINANTE ADYUVADA FRENTE AL HZ (HZ/SU; SHINGRIX)

Indicación, pauta y coadministración

Se administra en una pauta de 2 dosis: una dosis inicial seguida de una segunda dosis 2 meses después. Si se requiere flexibilidad, se puede administrar la segunda dosis entre 2 y 6 meses después (6). En individuos que están o podrían llegar a estar inmunodeprimidos debido a alguna patología o terapia, y que se podrían beneficiar de un esquema de vacunación más corto, se puede administrar la segunda dosis entre 1 y 2 meses después de

la dosis inicial.

Es posible administrarla de forma concomitante y en lugares de administración distintos con vacunas inactivadas (por ejemplo, con las vacunas frente a la gripe estacional, frente al neumococo (23-valente, 13-valente), frente a la difteria, el tétanos y la tos ferina acelular (Tdap/dTpa) o frente a la COVID-19) (7).

Desarrollo clínico de la vacuna en adultos a partir de 50 años

La vacuna se ha estudiado en dos ensayos clínicos pivotaes de fase III, aleatorizados, observador ciego, multinacionales y controlados con placebo en individuos ≥ 50 años (ZOE-50) o ≥ 70 años (ZOE-70), en los que participaron más de 30.000 sujetos. (4,6).

La eficacia global demostrada en el estudio ZOE-50 fue del 97,2 % (IC 95 % 93,7-99,0; $p < 0,001$), reduciendo la incidencia del HZ de 9,1/1000 personas-año del grupo placebo a 0,3/1000 personas-año en el grupo vacunado (CTV=15.405). Esta eficacia se mantiene $> 90\%$ en todos los grupos de edad con una media de seguimiento de 3,2 años (8). En el ZOE-70, la eficacia de Shingrix® fue del 89,8 % (IC 95 % 84,2-93,7; $p < 0,001$), mantenida durante un seguimiento de 3,7 años (CTV=13.900) (Tabla 1) (6). A partir de un análisis post-hoc por enfermedades preexistentes ha sido posible constatar que la eficacia de la vacuna se mantiene independientemente de la comorbilidad y del número de comorbilidades concomitantes en los sujetos participantes (9).

Grupo de edad (años)	ZOE-50 Mediana de seguimiento a 3,1 años	Grupo de edad (años)	ZOE-50 y ZOE-70 Análisis agrupado Mediana de seguimiento a 4 años
≥ 50	97,2 % (93,7-99,0)	≥ 70	91,3 % (86,8-94,5)
50-59	96,6 % (89,6-99,3)	70-79	91,3 % (86,0-94,9)
≥ 60	97,6 % (92,7-99,6)	≥ 80	91,4 % (80,2-96,9)
60-69	97,4 % (90,1-99,7)		

Tabla 1. Eficacia de Shingrix frente a HZ

En cuanto a la eficacia de la vacuna frente a NPH, en individuos ≥ 70 años fue del 88,8 % (IC 95 % 68,7-97,1; $p < 0,001$) y del 91,2 % (IC 95 % 75,9-97,7; $p < 0,001$) en ≥ 50 años (4, 6). En un análisis post-hoc, la eficacia frente a otras complicaciones del HZ, esta fue del 91,6 % (IC 95 % 43,3-99,8; $p = 0,004$) en los participantes ≥ 70 años y del 93,7 % (IC 95 % 59,5-99,9; $p < 0,001$) en sujetos ≥ 50 años (Figura 2) (4, 6).

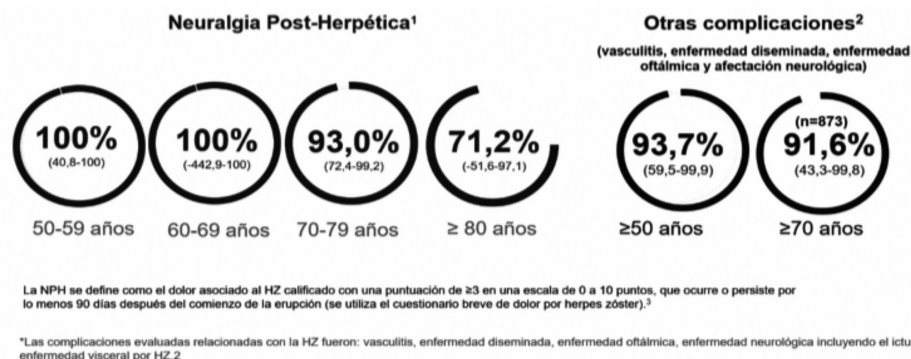


Figura 2. Eficacia de Shingrix frente a NPH y otras complicaciones (estudios ZOE-50/ZOE-70)

En cuanto a la seguridad, los individuos vacunados con Shingrix® notificaron una mayor frecuencia de acontecimientos locales y sistémicos solicitados en los 7 días desde la vacunación, en comparación con el grupo placebo. Los más frecuentes fueron dolor en el lugar de inyección, mialgia, fatiga y cefalea, siendo la mayoría de intensidad leve o moderadas y autolimitados (1-3 días). Esta reactogenicidad no interfirió con el cumplimiento de la pauta de dos dosis (4, 6).

Un seguimiento adicional de seguridad postcomercialización (10/ 2017 a 02/2019) en el que se evalúan los acontecimientos adversos notificados (n=37.697) tras la administración de 9,3 millones de dosis en Estados Unidos, describe un perfil de seguridad coherente al de los ensayos clínicos. El 95% de las notificaciones fueron no graves, siendo las más frecuentes las reacciones en el lugar de inyección (61,4 %) con una duración de 3-4 días. Tras la distribución a nivel mundial de más de 50 millones de dosis (dato a diciembre de 2022), el perfil de riesgo-beneficio de la vacuna y su perfil de seguridad continúa siendo positivo (10).

Persistencia de la protección

El estudio Zoster-049 de seguimiento a largo plazo de los ensayos ZOE-50/70 evalúa la eficacia, la seguridad y la inmunogenicidad de Shingrix® a 12 años (n=7413) (8). El análisis intermedio a los 9,6 años (± 0,3 años) ha demostrado una eficacia vacunal frente al HZ del 89,0% (IC 95%: 85,6-91,3%) en sujetos que tenían 67,2 ± 9,4 años en el momento de la vacunación (8). 10 años después de la vacunación en sujetos ≥60 años se observa que la mediana de las respuestas inmunitarias mediada por células T-CD4 y anticuerpos específicos frente al antígeno de la vacuna se mantuvo unas 3,5

y 6 veces, respectivamente, por encima del valor basal. Modelos matemáticos predicen que la persistencia de las respuestas inmunitarias celulares y humorales permanecerían por encima de los valores basales al menos 20 años después de la primovacunación (11). Actualmente no se ha establecido la necesidad de administrar dosis de recuerdo (6).

Desarrollo clínico en adultos a partir de 18 años con condiciones de riesgo incrementado

En el programa de desarrollo de Shingrix se evaluó la respuesta inmunitaria humoral (niveles de anticuerpos anti-gE) y celular (respuesta de células T CD4[2+] gE-específica), la reactogenicidad local y sistémica, y en algunos estudios, la eficacia frente a HZ y sus complicaciones en adultos a partir de 18 años pertenecientes a los siguientes grupos de riesgo: trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas, hemopatías malignas, tumores sólidos en tratamiento con quimioterapia, trasplante renal y VIH (Tabla 2) (6).






	 TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS	 HEMOPATÍAS MALIGNAS durante quimioterapia inmunosupresora	 TRASPLANTE RENAL	 TUMOR SÓLIDO durante la quimioterapia inmunosupresora	 SUJETOS VIH+
Ensayo	Zoster-002 [†]	Zoster-039	Zoster-041	Zoster-028	Zoster-015
Fases	Fase 3 (N = 1846)	Fase 3 (N = 562)	Fase 3 (N = 264)	Fase 2/3 (N = 232)	Fase 1/2a (N = 123)
Tipo de ensayo	Controlado con placebo, sujetos ≥18 años				
Variable	Eficacia/ inmunogenicidad/ seguridad		Inmunogenicidad/ seguridad		
Pauta vacunal	0,1-2 Meses	0,1-2 Meses	0,1-2 Meses	0,1-2 Meses	0, 2, 6 Meses

Tabla 2. Ensayos clínicos de Shingrix en adultos con riesgo incrementado de HZ (6)

Receptores de un trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas: el estudio Zoster-002 evaluó la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de Shingrix en adultos que recibieron un trasplante autólogo de 50 a 70 días antes de la primera dosis de la vacuna (CTV=1.846). La eficacia de la vacuna a los 21 meses fue del 68,2 % (IC 95 %: 55,6-77,5; p<0,0001). La eficacia frente NPH fue del 89,3 % (IC 95 %: 22,54-99,8), de un 77,8 % (IC 95 %: 19,0-96,0) para otras complicaciones y del 84,70 % (IC 95 %: 32,1-96,6) para hospitalizaciones relacionadas con HZ. En aquellos que reportaron al menos un episodio de HZ, Shingrix redujo significativamente la duración del dolor asociado al HZ

en un 38,5 % respecto a placebo. Los acontecimientos adversos fueron semejantes a los estudios ZOE-50/-70 (4, 6, 12).

Pacientes con hemopatías malignas: el estudio Zoster-039 evaluó la seguridad, inmunogenicidad y reactogenicidad de Shingrix en adultos con hemopatías malignas vacunados durante el curso de una terapia antitumoral o tras completar dicha terapia. Shingrix indujo una respuesta humoral y celular en estos pacientes independientemente de la quimioterapia concomitante. Un análisis post-hoc (CTV=515) demostró una eficacia frente a HZ de un 87,2 % (IC 95 %: 44,2-98,6), reduciendo la incidencia del HZ de 66,2/1.000 personas-año en el grupo placebo a 8,5/1.000 personas-año. Una vez más, los acontecimientos adversos fueron semejantes a los estudios ZOE-50/-70 (4, 6, 12).

Pacientes con tumores sólidos en tratamiento con quimioterapia: el estudio Zoster-028 evaluó la seguridad, inmunogenicidad y reactogenicidad de Shingrix en pacientes con tumores sólidos tratados con quimioterapia (CTV= 237). Shingrix resultó ser muy inmunogénica en estos pacientes independientemente de la quimioterapia concomitante. Los acontecimientos adversos siguieron sin diferir de estudios previos (4, 6, 12).

Receptores de un trasplante renal: el estudio Zoster-041 evaluó la seguridad, inmunogenicidad y reactogenicidad de Shingrix en adultos receptores de trasplante renal (CTV= 264). Shingrix resultó ser muy inmunogénica en estos pacientes independientemente de la terapia inmunosupresora con un seguimiento a 12 meses tras la segunda dosis. Tampoco hubo diferencias en los acontecimientos adversos (4, 6, 12).

Personas que conviven con VIH: en el estudio Zoster-015 se evaluó la seguridad, reactogenicidad e inmunogenicidad en adultos con VIH diagnosticado al menos 1 año previo al inicio del estudio (CTV=123). Se observó que la vacuna es segura e inmunógena en estos sujetos y su administración no tuvo impacto en la carga viral ni en el recuento de células CD4+, sin diferencias en los efectos adversos reportados previamente (4, 6, 12).

Evidencia en vida real

En una cohorte de EE.UU. de 4,8 millones de sujetos a partir de 50 años y sin condiciones de inmunosupresión, de los que más de 173.000 habían recibido las dos dosis de la vacuna, se demostró efectividad para la prevención del HZ del 86,8% (IC 95%: 84,6-88,7, N=206) en sujetos de 50-79 años y

del 80,3% (IC 95%: 75,1-84,3, N=92) en sujetos mayores de 80 años (13). Otros estudios han objetivado una efectividad frente a HZ coherente a la anterior, entre el 83,5% y 85,5% en mayores de 50 años (7, 14) y una efectividad total frente a NPH en personas ≥ 65 años (7).

Reducción del dolor asociado al herpes zóster en sujetos vacunados

Evidencia de los ensayos clínicos

Un subanálisis de los casos de HZ notificados en los estudios ZOE-50, ZOE- 70 y Zoster-002 se observó:

- a. reducción en la duración media del dolor (con puntuación notificada por el paciente en el Zoster Brief Pain Inventory ≥ 3);
- b. reducción en la necesidad de analgesia asociada al dolor del HZ;
- c. duración del uso de la analgesia asociada al dolor del HZ (Tabla 3);




	 ZOE-50 (NCT01165177) ¹	 ZOE-70 (NCT01165229) ²	 ZOE-HSCT (NCT01610414) ³
Edad	≥ 50 años	≥ 70 años	≥ 18 años
% de eficacia contra el HZ (IC del 95%)	97,2%* (93,7; 99,0)	89,8% (84,2; 93,7)	68,2% (55,6; 77,5)
Casos de HZ en el grupo de RZV (n)	9 (7.340)	23 (6.541)	49 (870)
Casos de HZ en el grupo de placebo (n)	254 (7.413)	223 (6.622)	135 (851)

Tabla 3. Número de casos de HZ notificados en ZOE-50, ZOE-70 y Zoster-002. Adaptado de Kim et al., Pain. 2022 (15)

Se observó una reducción significativa de la duración del dolor asociado al HZ con una eficacia del 38,5% (IC 95%: 11,1-57,5%), con una mediana de duración del dolor de 14,0 (1,0-178,0) días en pacientes vacunados en comparación con 24,0 (1,0 -1025,0) días en el grupo placebo (Zoster-002); una mediana de 11,0 días en el grupo vacunado y de 15,0 días en el grupo placebo (ZOE-50); y una duración de 13,5 días en el grupo vacunado en comparación con 19,0 días en el grupo placebo (ZOE-70) (6, 15).

En el estudio ZOE-50, se notificó el uso de analgésicos asociados al HZ en el 66,7% de los participantes con HZ del grupo vacunado y en el 74,8% de los participantes del grupo placebo, siendo la eficacia de la reducción del uso de analgésicos asociados al HZ de un 11,7% (IC 95%: -19,4-53,6%). En el estudio ZOE-70, el 43,5% de los participantes en el grupo vacunado y el 71,8% de los participantes en el grupo placebo tomaron al menos un analgésico, siendo la eficacia del 39,6% (IC 95%: 10,8-64,8%). Y en el estudio Zoster-002 utilizaron analgésicos el 65,3% en el grupo vacunado y el 69,6%, presentando una eficacia del 6,2% (IC 95%: -15,8-27,8). En el estudio ZOE-50, la duración media del tratamiento para el dolor asociado al HZ fue de 26,0 días en pacientes vacunados, en comparación con 76,1 días en el grupo placebo, eficacia del 24,7% (IC 95%: -73,7-67,4). En el estudio ZOE-70, la duración media se vio reducida de 199,3 días en el grupo placebo a 109,5 en el grupo vacunado, eficacia del 49,3% (IC 95%: 2,9-73,5%). En el estudio Zoster-002 la duración pasó a ser de una media de 164,1 días a 59,4 en el grupo vacunado, con una eficacia del 22,5% (IC 95%: -15,9-48,1) (6, 15).

Se entiende que las vacunas generan un estado inmunológico celular y humoral que favorece que la carga vírica se reduzca drásticamente, es decir, un sujeto vacunado tendrá menos carga viral que otro no vacunado, y ello atenúa los signos y síntomas de la infección vírica. Por otra parte, todavía se tiene que estudiar si la vacuna contra el virus VVZ es capaz de prevenir que el virus entre en fase latente en el sistema ganglionar.

RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN FRENTE AL HERPES ZÓSTER

El apartado de Recomendaciones ha sido revisado y aprobado por la Comisión de Salud Pública el 6 de octubre de 2023. Las indicaciones y recomendaciones para la vacuna contra el herpes zóster se aplican a la población general y a los pacientes de alto riesgo.

La población general que se vacunará está en la cohorte de edad entre los 65 y 80 años. La captación de los pacientes dentro de esta cohorte se realiza de manera progresiva.

Se procederá a la vacunación en personas de alto riesgo:

-Trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH): Vacunación a partir de los 18 años, al menos 6 meses después del trasplante.

-Trasplante de órgano sólido (TOS) o en espera de trasplante: La primera

dosis se administra 4-8 meses después del trasplante.

-Tratamiento con fármacos anti-JAK.

-VIH: En personas con VIH y CD4 $\geq 200/\mu\text{l}$, sin necesidad de esperar. Si CD4 $< 200/\mu\text{l}$, la vacunación se decide tras la valoración médica.

-Hemopatías malignas: La primera dosis se administra al menos 10 días antes de la quimioterapia si es posible.

.Tumores sólidos en tratamiento con quimioterapia: Dos dosis con una separación de dos meses.

-Antecedente de dos o más episodios de herpes zóster: La primera dosis se administra al menos 6 meses después del último episodio.

-Personas mayores de 50 años en tratamiento con fármacos inmunomoduladores o inmunosupresores.

-Vacunación en personas que han tenido herpes zóster previamente: Se recomienda vacunar de 6 meses a 1 año después de recuperarse de las lesiones en personas inmunocompetentes. En personas con inmunodepresión, se puede vacunar inmediatamente después de la recuperación.

Estas recomendaciones buscan optimizar la inmunización contra el herpes zóster en diferentes grupos de población, considerando factores de riesgo y condiciones médicas específicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Manual de vacunas en línea de la AEP. Capítulo 41. Varicela. [Internet]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-41>
2. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. Calendario común de vacunación a lo largo de toda la vida. Calendario recomendado año 2023. [Internet]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/calendario-y-coberturas/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf
3. Grupo de trabajo vacunación en población adulta y grupos de riesgo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, julio 2018. [Internet]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/riesgo/docs/Vac-GruposRiesgo_todas_las_edades.pdf
4. Grupo de trabajo de vacunación frente a herpes zóster de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Comisión de Salud Pública del CISNS. Ministerio de Sanidad. Marzo 2021. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/programasDeVacunacion/docs/HerpesZoster_RecomendacionesVacunacion.pdf
5. Dirección General de Salud Pública de la Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad. Vacunacion frente a herpes zoster (HZ) en el calendario de vacunación a lo largo de la vida. [Internet]. Disponible en: https://www.comunidad.madrid/sites/default/files/doc/sanidad/prev/doc_tecnico_vacunacion_frente_a_herpes_zoster_en_la_cm.pdf
6. Ficha Técnica Shingrix, GSK.
7. Izurieta HS, Wu X, Forshee R, et al. Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix): Real-World Effectiveness in the First 2 Years Post-Licensure. Clin Infect Dis. 2021;73(6):941-948
8. Strezova A, et al. Long-term protection against herpes zoster (HZ) by

the adjuvanted recombinant zoster vaccine (RZV), interim efficacy, immunogenicity, and safety results up to 10 years after initial vaccination. *Open Forum Infect Dis*; 2022; ofac485

9. Oostvogels L, Heineman TC, Johnson RW, et al. Medical conditions at enrollment do not impact efficacy and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine: a pooled post-hoc analysis of two parallel randomized trials. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(12):2865-2872.

10. Tavares-Da-Silva F, Miranda Co M, Dessart C, et al. Review of the initial post-marketing safety surveillance for the recombinant zoster vaccine. *Vaccine*. 2020;38(18):3489-3500.

11. Hastie A, Catteau G, Enemu A, et al. Immunogenicity of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Persistence and Anamnestic Response to Additional Doses Administered 10 Years After Primary Vaccination. *J Infect Dis*. 2021;224(12):2025-2034.

12. EMA. CHMP extension of indication variation assessment report. 23 July 2020. [Internet] Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/hyqvia-h-c-2491-ii-0056-epar-assessment-report-variation_en.pdf

13. Sun Y, KimnE, Kong CL et al. Effectiveness of the recombinant zoster vaccines in adults aged 50 and older in the United States: a claims-based cohort study. *Clin Infect Dis* 2021; ciab121.

14. Sun Y, Jackson K, Dalmon CA et al. Effectiveness of the recombinant zoster vaccine among Kaiser Permanente Hawaii enrollees aged 50 and older: A retrospective cohort study. *Vaccine* 2021; 39(29): 3974-3982

15. Kim JH, Johnson R, Kovac M, Cunningham AL, Amakrane M, Sullivan KM, et al. Adjuvanted recombinant zoster vaccine decreases herpes zoster-associated pain and the use of pain medication across three randomized, placebo-controlled trials. *Pain*. 2022.



Sociedad Española del Dolor



SESE

SED 
Sociedad Española del Dolor

www.sedolor.es

Sociedad Espa