



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

“Impacto del dolor por neuralgia posherpética y de las variaciones en la intensidad del mismo en el estado de salud y calidad de vida del paciente inmunocompetente. Seguimiento a 180 días”



TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

P R E S E N T A:

DR. ARMANDO SÁNCHEZ DE LA PAZ

ASESOR DE TESIS: DR. ANDRES TIRADO SANCHEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DRA ROSA MARÍA PONCE OLIVERA

MÉXICO D.F.

AGOSTO 2010



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TÍTULO

“IMPACTO DEL DOLOR POR NEURALGIA POSHERPÉTICA Y DE LAS VARIACIONES EN LA INTENSIDAD DEL MISMO EN EL ESTADO DE SALUD Y CALIDAD DE VIDA DEL PACIENTE INMUNOCOMPETENTE. SEGUIMIENTO A 180 DÍAS”

Dr. Francisco González Martínez

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

Hospital General de México, O.D.

Dra. Rosa María Ponce Olivera

PROFESOR TITULAR Y JEFE DE SERVICIO DE DERMATOLOGIA

Hospital General de México, O.D.

AUTOR DE TESIS
DR. ARMANDO SÁNCHEZ DE LA PAZ

TUTOR DE TESIS
DRA. ROSA MARÍA PONCE OLIVERA
Jefe del Servicio de Dermatología
Hospital General de México

COTUTOR DE TESIS
DR. ANDRÉS TIRADO SÁNCHEZ
Médico Adscrito al Servicio de Dermatología
Hospital General de México

AGRADECIMIENTOS

Al Hospital General de México, en donde me he formado como clínico.

A la Universidad Nacional Autónoma de México.

A todos y cada uno de mis maestros, que con su ejemplo contribuyeron en mi formación personal y profesional.

A la Dra. Rosa María Ponce, y a la Dra. Ivonne Arellano, por darme la oportunidad de formar parte de su equipo de trabajo.

Al Dr. Andrés Tirado, por su confianza, apoyo y amistad.

Al Dr. Miguel Angel Lezana por ayudarme a realizar este sueño.

A mis compañeros de residencia, por acompañarme en esta gran experiencia.

A todo el personal del servicio de Dermatología, por su ayuda.

A todos los pacientes, que día a día participaron en mi aprendizaje.

INDICE

ABREVIATURAS.....	7
RESUMEN.....	8
INTRODUCCION.....	11
ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	12
• Epidemiología.....	12
• Factores de riesgo.....	12
• Patogenia.....	14
• Latencia y reactivación.	14
• Manifestaciones clínicas.	15
• Neuritis aguda.	16
• Complicaciones.	17
• Neuralgia posherpética.	18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	22
OBJETIVOS.....	24
• Objetivo principal.....	24
• Objetivos secundarios.....	24
MATERIAL Y METODOS.....	25
• Criterios de inclusión.....	25

• Criterios de no inclusión.	25
• Criterios de exclusión.....	26
RESULTADOS.....	30
DISCUSION.....	38
CONCLUSIONES.....	43
BIBLIOGRAFIA.....	44
ANEXOS.....	49
Anexo 1 Carta de Consentimiento Informado	49
Anexo 2.....	55
Criterios de inclusión.....	55
Criterios de exclusión.....	56
Anexo 3 Recolección de Datos.....	57
• Cuestionario de impacto inicial del herpes zoster completar únicamente si la erupción se encuentra presente hoy.....	57
• Inventario resumido de dolor por zoster (ZBPI).....	61
• EuroQol.....	64
Anexo 4. Carta de Comisión Ética.....	66

ABREVIATURAS:

VVZ: Virus de la varicela zóster

NPH: Neuralgia posherpética

ZBPI: Inventario Breve de Dolor por Herpes Zóster

EuroQol: Índice de Calidad de Vida

ZIQ: Índice de Calidad por Zoster

ADL: Actividades de la vida diaria

HRQL: Índice de Calidad en Materia de Salud

VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

T: Torácicos

RESUMEN

Antecedentes. El dolor es el síntoma más frecuente e incapacitante que refieren los pacientes afectados por herpes zoster, dicho dolor se manifiesta como una neuritis aguda que puede presentarse previo a la erupción y/o de forma simultánea a la lesión. Cuando el dolor persiste por más de 90 días a partir de la erupción, entramos en la definición de neuralgia posherpética (NPH). La frecuencia y la severidad de la NPH se incrementan con la edad, y puede presentarse entre el 25-50 % de los casos con herpes zoster en pacientes mayores de 50 años de edad a pesar de haber recibido o no tratamiento antiviral. El dolor ocasionado por la NPH suele ser continuo o paroxístico y puede persistir por meses o incluso por años condicionando un estado de ansiedad emocional. Existen estudios clínicos los cuales indican que la NPH puede impactar en el estado funcional del paciente así como en su calidad de vida. Los pacientes con NPH pueden experimentar una variedad de síntomas constitucionales como la fatiga crónica, anorexia, pérdida de peso, inactividad física, insomnio, problemas psicológicos como depresión y ansiedad. Además, la NPH puede interferir con las actividades básicas de la vida diaria como son: vestirse, bañarse, aseo personal, alimentación y movilidad (Ej. El paciente con un dermatoma alodínico se ve forzado a evitar el contacto de la ropa con la zona hipersensible, e incluso dicho dolor puede ser la causa de evitar el aseo personal).

Existen pocos estudios en donde se cuantifique específicamente el impacto de la NPH en la calidad de vida y en el estado de salud, en un periodo de seguimiento mayor a 30 días. En la literatura revisada, sólo se encontró un estudio, en donde se reportó que el dolor asociado al herpes zoster después de 56 días de la erupción, interfiere con la capacidad para conciliar el sueño, las actividades de la vida diaria y en la calidad de vida; sin embargo, no hay estudios que evalúen a largo plazo (180 días), si el impacto del dolor y sus variaciones en intensidad modifican el estado de salud y la calidad de vida del paciente a través del tiempo.

Objetivo. El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto que tiene el dolor por NPH sobre la calidad de vida, así como las variaciones que el mismo tiene sobre el estado global de salud y las actividades de la vida con los instrumentos de evaluación validados específicamente para esta enfermedad, en un periodo de seguimiento a 180 días. De igual forma, se cuantificaron las variaciones con respecto a la intensidad del dolor, la topografía, la edad y género de los pacientes a través del periodo de seguimiento establecido.

Material y métodos. Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal en el servicio de Dermatología del Hospital General de México en un periodo de 180 días. Se incluyeron 18 pacientes con edad igual o mayor a 50 años de edad, con NPH de reciente diagnóstico. En todos los pacientes se realizó una evaluación basal (día 0), y posteriormente 9 evaluaciones a través de cuestionarios específicos los días 7, 14, 21, 30, 60, 90, 120, 150 y 180. Durante el periodo de seguimiento se evaluaron distintas

variables, algunas relacionadas con la presencia e intensidad del dolor al momento de la evaluación y hasta 24hrs antes de la revisión (Inventario Breve de Dolor por Zoster o ZBPI), así como el Índice de calidad de vida (EuroQol).

Resultados. Observamos que la intensidad del dolor en la NPH influye negativamente sobre el estado de salud y la calidad de vida del paciente, y que esta relación inversa se mantiene durante el seguimiento a 180 días. La topografía de la NPH es un factor asociado a la intensidad del dolor, siendo la localización torácica la que más se relacionó a afección del estado de salud y de la calidad de vida del paciente. La edad no influyó en la intensidad del dolor de la NPH. El género femenino refirió la mayor intensidad de dolor y la mayor afección del estado de salud global y de la calidad de vida.

Conclusiones. La NPH tiene un impacto negativo en el estado de salud y en la calidad de vida del paciente. Esta alteración se reduce con el tiempo y va asociada a la disminución en la intensidad del dolor.

INTRODUCCIÓN.

El virus de la varicela zóster (VVZ) es el agente causal de la varicela (primoinfección) y del herpes zoster (reactivación). El herpes zoster es una entidad clínica que suele desarrollarse aproximadamente en el 20% de los adultos sanos y en el 50% de los inmunodeprimidos. ¹

La reactivación del VVZ puede aparecer en cualquier momento después de la primoinfección, manifestándose clínicamente como herpes zoster. El herpes zoster a menudo empieza con un pródromo de dolor intenso asociado a prurito, hormigueo, sensibilidad e hiperestesia en más del 90% de los casos. En la mayoría de los casos aparece una erupción dolorosa la cual está constituida por vesículas agrupadas sobre una base eritematosa a lo largo de un dermatomo sensitivo, habitualmente en el tronco. La dermatosis generalmente suele limitarse a un dermatomo y no suele cruzar la línea media. ¹

El herpes zoster habitualmente desaparece sin dejar secuelas en niños y adultos jóvenes inmunocompetentes. Sin embargo, el dolor, la erupción cutánea y las complicaciones del zóster son más graves con la edad y la inmunosupresión. Las complicaciones del herpes zoster son diversas y de severidad variable, dentro de las más comunes y severas encontramos a: neuritis aguda, neuralgia posherpética (NPH), síndrome de Ramsay-Hunt, herpes zoster diseminado, meningoencefalitis, parálisis motora, neumonitis y hepatitis. ²

Antecedentes históricos.

En 1768 se distinguió por primera vez la varicela de la viruela. La asociación entre la varicela y herpes zóster no se estableció hasta 1888, cuando von Bokay describió el desarrollo de varicela en niños expuestos a pacientes con infección por herpes zóster. Posteriormente, Kundratiz (1922) y Bruusgarrrd (1932) demostraron la relación entre las dos enfermedades después de producir varicela en niños inoculados con líquido de las vesículas de los pacientes con herpes zóster. Weller y cols, identificaron *in vitro* el mismo virus en ambas enfermedades y confirmaron que tenían la misma etiología.³

Epidemiología.

El VVZ tiene una distribución mundial y el 98 % de la población adulta es seropositiva. La incidencia en Estados Unidos está bien documentada, y afecta alrededor de un millón de personas anualmente, condicionando una morbilidad importante.⁴ Las personas con antecedentes de varicela primaria tienen una probabilidad del 10-20% de desarrollar zoster a lo largo de su vida.⁵ La tasa de incidencia y la gravedad de la enfermedad se incrementan progresivamente con la edad, en donde se cree que esto se debe a una disminución de la inmunidad celular específica para el VVZ.

Factores de riesgo.

La edad es el principal factor de riesgo para desarrollar herpes zoster, existe un incremento dramático de la tasa de enfermedad después de los 50 años de edad. Se estima que aproximadamente el 50 % de las personas que alcanzan los 85 años de vida tendrán un episodio de herpes zoster.⁶

El riesgo de NPH, al igual que el riesgo de desarrollar herpes zoster, se incrementa con la edad. Dicho riesgo es 27 veces mayor en aquellos pacientes >50 años, en comparación con los pacientes <50 años de edad. En otros estudios se ha observado el desarrollo de NPH en el 18% de todos los pacientes adultos con antecedente de herpes zoster, pero en más de la tercera parte de los pacientes ≥ 79 años de edad.⁷

Otros factores de riesgo para desarrollar herpes zoster incluyen malignidad subyacente y enfermedades crónicas pulmonares y renales. En el paciente inmunocomprometido, la historia natural de la enfermedad varía dependiendo del huésped. La reactivación del virus parece estar influenciada por el deterioro de la inmunidad relacionada con la edad, el inmunocompromiso asociado a otra enfermedad y/o la inmunosupresión iatrogénica. Como se ha mencionado, la edad avanzada es el principal factor de riesgo para desarrollar la enfermedad, sin embargo también se ha observado un incremento en el número de casos en pacientes del género femenino.⁸

Los pacientes inmunocomprometidos tienen un riesgo incrementado de reactivación del VVZ, dentro de estos grupos encontramos a los pacientes transplantados, pacientes que están recibiendo terapias inmunomoduladoras selectivas, y pacientes con HIV. La tasa de complicaciones (diseminación de la enfermedad, afección ocular, entre otros), es significativamente mayor en los pacientes inmunosuprimidos.

También existe un riesgo incrementado de herpes zoster en aquellos pacientes con enfermedades autoinmunes (Ej. artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal), principalmente debido al uso de terapias inmunosupresoras como los

glucocorticoides.⁹⁻²⁶ En estudios retrospectivos de pacientes con artritis reumatoide, se corroboró que aquellos pacientes en tratamiento con metotrexate, azatioprina, ciclosporina o antagonistas del factor de necrosis tumoral, tiene un riesgo incrementado de desarrollar la enfermedad.²⁷

Patogenia.

El herpes zoster aparece por reactivación del VVZ, que puede ser espontáneo o inducido por estrés, fiebre, radioterapia, daño tisular o inmunosupresión. Durante la infección por herpes zoster, el virus continúa replicándose en las raíces dorsales y produce una ganglionitis dolorosa. La inflamación y la necrosis neuronal pueden producir una neuralgia intensa, la cual se incrementa al desplazarse el virus por el nervio sensitivo.

Un paciente con herpes zóster puede infectar a otro con varicela si existe contacto directo con el líquido de las vesículas, sin embargo, los pacientes con varicela o herpes zóster no pueden contagiar el herpes zóster a otras personas, puesto que éste se debe a la reactivación del VVZ latente.

Latencia y reactivación.

El virus sólo se presenta de forma extracelular en las vesículas de la piel, infectando las terminaciones nerviosas de la misma y migrando a través de los axones sensoriales para establecer la infección latente en las neuronas de los ganglios regionales.²⁸⁻³⁰ Las proteínas del VVZ se acumulan preferentemente en el citoplasma de las neuronas durante el periodo de latencia, pero migran al núcleo durante la

infección activa.³¹ Una vez ocurrida la reactivación, el virus se puede diseminar hacia otras células en el ganglio, involucrando múltiples neuronas sensitivas y por consiguiente estableciendo la infección cutánea.³²

Después de iniciarse la reactivación, el ganglio espino-dorsal presenta una inflamación importante, acompañada por necrosis hemorrágica de las neuronas. Eventualmente, el ganglio tiene pérdida en el número de neuronas con una subsecuente fibrosis de las fibras aferentes; particularmente de las fibras nociceptivas tipo C. La distribución dermatómica de la erupción vesiculosa por el herpes zoster corresponde al campo sensitivo de muchas neuronas infectadas dentro de un ganglio específico.³³

Manifestaciones clínicas.

El herpes zoster habitualmente inicia con un cuadro prodrómico de dolor intenso asociado a hiperestesia, hormigueo y/o prurito en más del 90% de los pacientes. Este dolor puede ser diagnosticado erróneamente como angina de pecho, colecistitis, cólico renal, pleuritis o abdomen agudo dependiendo de la severidad y el dermatomo afectado. En la mayoría de los casos aparece una erupción dolorosa de vesículas agrupadas en una base eritematosa a lo largo de un dermatomo sensitivo, dentro de un lapso de 3 a 4 días se pueden observar vesículas con contenido hemorrágico e incluso purulento. En los pacientes inmunocompetentes, las lesiones se observan en forma de costra del día 7 al 10, en donde ya no son contagiosas. El desarrollo de nuevas lesiones después de una semana del inicio de la erupción, debe hacer sospechar en la posibilidad de una inmunodeficiencia subyacente. Las cicatrices y las manchas

hipercrómicas o hipocrómicas residuales pueden persistir meses o años posterior a la resolución del cuadro.

Habitualmente la dermatosis esta limitada a un solo dermatomo en pacientes sanos, pero ocasionalmente se puede ver afectados 2 o 3 dermatomos adyacentes. Algunos pacientes suelen presentar algunas vesículas diseminadas (menos de 20) alejadas del dermatomo afectado. Los dermatomos torácicos y lumbares son los más afectados por el herpes zoster.¹

En los pacientes inmunocompetentes, el diagnóstico esta basado en la presentación clínica. Sin embargo, existen pacientes con reactivaciones recurrentes por herpes simple; que pueden desarrollar lesiones vesiculares en una distribución topográfica atípica, las cuales se pueden confundir con herpes zoster. Cuando existe duda diagnóstica a partir de la presentación clínica, se recomienda la confirmación por laboratorio. Dentro de los métodos diagnósticos mas utilizados y con mayor utilidad encontramos a: cultivo viral, inmunofluorescencia directa, reacción en cadena de la polimerasa, que en la actualidad; este último sigue siendo el método mas específico.

Neuritis aguda.

El dolor es el síntoma más frecuente del herpes zoster, aproximadamente el 75 % de los pacientes presentan un dolor prodrómico en el dermatomo en donde aparecerá la erupción cutánea. El dolor prodrómico puede ser constante o intermitente y puede preceder al la erupción de días a semanas. La mayoría de los pacientes describen una sensación “quemante”, “ardorosa” o “en forma de piquetes o punzadas”, en algunos

pacientes la molestia principal es el prurito. Existen estudios en pacientes con herpes zoster confirmado, en donde hasta el 18 % presentan una neuritis aguda ≥ 30 días de duración, dicha duración del dolor se incrementó conforme la edad del paciente aumentaba.⁴

La recurrencia en los pacientes inmunocompetentes es rara; sin embargo en el paciente inmunocomprometido son mucho más frecuentes. En un estudio de pacientes con VIH, se identificaron 282 episodios de herpes zoster en 239 pacientes, de estos episodios: 158 fueron casos nuevos por herpes zóster y 124 (44%) fueron recurrencias del mismo.²⁴

Complicaciones.

Una de las complicaciones más frecuente del herpes zoster es la NPH. En un estudio se demostró que el porcentaje de pacientes con herpes zoster que desarrollaron NPH (definida como la persistencia de dolor ≥ 90 días a partir de la erupción), incrementó del 5 % en pacientes menores de 60 años al 20 % en aquellos pacientes con > 80 años.

Existen otra serie de complicaciones, como las complicaciones oculares que ponen en riesgo la integridad y funcionalidad visual, las complicaciones neurológicas que no siempre se limitan al sistema nervioso periférico, sino que también pueden extenderse al sistema nervioso central, manifestándose clínicamente como una meningitis. Incluso la reactivación del VVZ puede afectar neuronas motoras en la médula espinal o en el tallo cerebral, condicionando una neuropatía motora.³⁴

Neuralgia posherpética.

Así como la incidencia de la infección por herpes zoster se incrementa con la edad, enfermedades concomitantes y/o quimioterapia.³⁵ De forma similar, ya está bien establecido que la probabilidad de desarrollar NPH se incrementa con la edad. La mayoría de los estudios están de acuerdo que la NPH es muy rara en pacientes pediátricos. En aquellos pacientes menores de 60 años de edad con herpes zoster, el riesgo de desarrollar NPH se estima que es menor del 2%.³⁶

Los datos más relevantes en cuanto a la incidencia de NPH, surgen del grupo placebo de un amplio estudio aleatorizado que evaluó la eficacia de la vacuna contra el virus de la varicela zoster. En 334 pacientes de entre 60-69 años de edad que desarrollaron herpes zoster, un 6.9% desarrolló NPH. En contraste, de 308 pacientes ≥ 70 años de edad que desarrollaron herpes zoster, un 18% desarrolló NPH.³⁷

Por lo tanto, en múltiples estudios clínicos se observó que los factores de riesgo más importantes para desarrollar NPH son la edad, la severidad de la neuritis aguda, así como la severidad de la erupción cutánea.³⁸⁻⁴¹ A pesar de que la incidencia de herpes zoster es mayor en los pacientes inmunocomprometidos. El riesgo de desarrollar NPH no se ve incrementado en este grupo.⁴²

La patogenia de la NPH ha sido poco estudiada; Watson y cols.⁴³ reportaron los cambios histopatológicos de 5 necropsias de pacientes con el antecedente de NPH bien documentada. Los cambios histopatológicos reportados incluyeron: atrofia de las

astas dorsales, pérdida celular, axonal, desmielinización ,fibrosis en los ganglios sensitivos de los pacientes con dolor persistente.

El dolor asociado a la neuritis herpética, probablemente este originado por la inflamación asociada con el movimiento de las partículas virales de los nervios sensitivos hacia la piel y el tejido celular subcutáneo. Aunado a esto, la actividad de las neuronas aferentes primarias que responden al daño tisular, produce cambios en las astas dorsales, sensibilizándolas a otros estímulos aferentes; los cuales son capaces de mantener la sensación dolorosa en ausencia de daño tisular. La persistencia de esta respuesta podría explicar el dolor constante y crónico de la NPH.⁴⁴

Se ha especulado que la replicación persistente y continua del virus de varicela zoster podría ser el responsable de la NPH, sin embargo, en un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado, en donde administro aciclovir por vía oral o intravenosa por 56 días en 10 pacientes con NPH severa de por lo menos 6 meses de duración; no demostró ningún cambio o influencia sobre la NPH.⁴⁵

La NPH es una condición severa la cual se ha visto asociada con alteraciones psicosociales importantes, incluidos trastornos del sueño, falta de apetito, y disminución de la libido. Los nervios más afectados por la NPH son los torácicos, especialmente en territorio de T4-T6, cervicales y trigeminales. Más del 90% de los pacientes con NPH también presentan alodinia, la cual se define como la sensación de dolor evocada por un estímulo no doloroso. El dolor asociado a la neuritis aguda por herpes zoster habitualmente se describe como un dolor penetrante y agudo, mientras que la cualidad

álgica más común que describen los pacientes con NPH es una sensación “ardorosa”.⁴⁶

Los pacientes con NPH habitualmente refieren áreas de anestesia, así como deficiencias en la percepción al calor, al tacto, a los piquetes y vibración en los dermatomas afectados. Los trastornos sensitivos se pueden extender más allá de los límites del dermatomo afectado, en contraste con el o los dermatomas contralaterales en donde las pruebas sensoriales son normales. Se ha observado que la alodinia es más notoria en las zonas con una percepción relativamente conservada, mientras que la sensación de dolor espontáneo se percibe preferentemente en aquellas áreas en donde se ha perdido la sensación.

La NPH representa un *continuum* o permanencia del dolor que no cesó a partir del episodio agudo del herpes zoster, sin embargo, existen reportes de casos con la presencia de NPH meses o años después de la resolución del evento inicial. Estos episodios ocurrieron en la misma distribución topográfica en donde había aparecido la erupción cutánea, los cuales fueron precipitados por eventos específicos como: procedimientos quirúrgicos o abscesos dentales.⁴⁶

Dentro de las opciones medicamentosas para prevenir el desarrollo de la NPH, se ha señalado el inicio temprano del herpes zoster con los antivirales correspondientes y recientemente el uso de la vacuna específica para herpes zoster sintetizada con virus vivos atenuados (Zostavax), con el fin de disminuir la incidencia de la enfermedad y de la NPH.³⁷

Otro abordaje para prevenir la NPH incluye el tratamiento oportuno (primeras 48hrs) del episodio agudo con medicamentos preventivos para el dolor, como los antidepresivos tricíclicos o los anticonvulsivantes de forma simultánea con la terapia antiviral (aciclovir 800 mg cada 4 hrs de 7-10 días, famciclovir 500 mg cada 8hrs por 7 días, valaciclovir 1000 mg cada 8 hrs por 7 días). Se sugiere el uso de una dosis baja de antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina 25mg/día o la nortriptilina 25mg/día, como terapia preventiva para los pacientes con herpes zoster agudo siempre y cuando no tengan más de 48 hrs de iniciada la erupción cutánea, este esquema terapéutico con cualquiera de los dos antidepresivos tricíclicos debe continuarse por 90 días. Los efectos adversos de los antidepresivos tricíclicos como la hipotensión ortostática y los efectos anticolinérgicos pueden limitar su uso, especialmente en adultos mayores.⁴⁶

En lo que respecta al tratamiento de la NPH, se han investigado múltiples modalidades terapéuticas como el uso de antidepresivos, gabapentina, opioides, capsaicina tópica, lidocaína tópica, glucocorticoides intratecales, antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato, toxina botulínica, crioterapia e incluso procedimientos intratecales. Afortunadamente la disminución progresiva del dolor es frecuente en los pacientes con NPH de menos de 6 meses de duración, y existe poca evidencia para la toma de decisiones terapéuticas en dichos pacientes.⁴⁷

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACION.

El síntoma mas incapacitante en los pacientes con herpes zoster es el dolor, cuando dicho dolor persiste por más de 90 días (a partir de la erupción aguda), se denomina NPH. El dolor ocasionado por la NPH puede ser contínuo o paroxístico y puede persistir por meses e incluso años condicionando un estado de estrés emocional. Éste estrés emocional secundario a la neuralgia herpética puede impactar en el estado funcional del paciente así como en la calidad de vida.

La mayoría de los estudios clínicos que han utilizado los instrumentos de medición validados internacionalmente, para cuantificar el impacto de la NPH en la calidad de vida y en el estado de salud del paciente, han evaluado dichas variables en un periodo de seguimiento menor a 56 días.⁴⁸

Por lo tanto, el propósito de este estudio es evaluar el impacto del dolor de la NPH y sus variaciones en la intensidad sobre la calidad de vida y el estado de salud y las actividades de la vida diaria, en un periodo de seguimiento a 180 días. De igual forma se cuantificaron las variaciones con respecto a la intensidad del dolor, la topografía, la edad y género de los pacientes a través del periodo de seguimiento establecido .

Los resultados obtenidos de este estudio, probablemente nos permitan evaluar la severidad y la duración de la NPH, así como el impacto de la misma sobre la calidad de vida y el estado de salud en pacientes mexicanos inmunocompetentes. Esta información puede ser útil para ampliar nuestra visión y entendimiento de las repercusiones de la NPH a largo plazo, y contribuir en la toma de decisiones para

implementar las acciones preventivas y terapéuticas actualmente disponibles para el manejo de la NPH.

OBJETIVOS:

OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar el impacto del dolor y sus variaciones de intensidad en la calidad de vida y en el estado de salud global del paciente inmunocompetente con NPH.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Evaluar la relación entre la intensidad del dolor de la NPH y la calidad de vida.
- Determinar la asociación entre la intensidad de la NPH y el estado de salud.
- Valorar la relación entre la edad del paciente y la intensidad del dolor asociado a la NPH.
- Evaluar la relación entre el género del paciente y la intensidad del dolor asociado a la NPH.
- Determinar si la topografía del dermatomo afectado es un factor asociado a la intensidad y duración del dolor.

MATERIAL Y METODOS.

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal en el servicio de Dermatología del Hospital General de México en un periodo de 180 días. Se incluyeron 18 pacientes mexicanos con los siguientes criterios:

Criterios de inclusión.

- Pacientes ≥ 50 años de edad con NPH de reciente diagnóstico.
- El paciente debe comprender el idioma español de forma escrita y hablado.
- El paciente debe ser capaz de completar los cuestionarios del estudio.
- El paciente debe comprender el estudio y acceder a participar firmando el consentimiento informado.
- El paciente debe estar disponible para el periodo de seguimiento del estudio (180 días).

Criterios de no inclusión:

- Pacientes que rechacen firmar el consentimiento informado
- Diagnóstico de cualquier enfermedad que pudiera interferir con las evaluaciones requeridas por el estudio

- Diagnóstico de alguna otra enfermedad que implique dolor en el dermatomo afectado con NPH
- Pacientes inmunocomprometidos o con terapia inmunosupresora.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no asistan a > 20 % de las consultas.
- Retiro del consentimiento informado

Todos los pacientes aceptados en el protocolo de estudio, fueron evaluados por el mismo médico investigador. De igual forma, todos los pacientes recibieron 10 evaluaciones en un lapso de 180 días: la primera al día 0 (evaluación basal) y posteriormente al día 7, 14, 21, 30, 60, 90, 120, 150 y 180. En cada una de las visitas los pacientes contestaron los cuestionarios de evaluación (Inventario Breve de Dolor por Herpes Zoster<ZBPI> y el Índice de Calidad de Vida<EuroQol>). Cada uno de estos instrumentos de evaluación está validado internacionalmente para evaluar específicamente el dolor por herpes zoster y la calidad de vida y estado de salud respectivamente⁴⁹.

El punto primario de medición para el presente estudio fue impacto sobre la calidad de vida y la carga de la enfermedad asociada a la NPH. Esto se evaluó con el Inventario Breve de Dolor por Herpes Zoster el cual incluye 9 preguntas específicas que miden los siguientes parámetros:

1. Presencia de dolor.
2. Localización del dolor.
3. Peor dolor en las últimas 24 horas.
4. Menor dolor en las últimas 24 hrs.
5. Dolor promedio en las últimas 24 horas.
6. Actual intensidad del dolor
7. Uso de medicamentos
8. Alivio sintomático por los medicamentos
9. Interferencia del dolor en:
 - Actividades generales
 - Estado de ánimo
 - Habilidad para caminar
 - Trabajo normal
 - Relaciones con otras personas
 - Sueño

- Disfrutar de la vida diaria

La respuesta a cada una de las preguntas, con la excepción a la relacionada con la localización del dolor, será evaluada con la escala de medición Liker (0-10). A los pacientes se les solicita que se enfoquen en el dolor o molestia causada en el área localizada de la erupción por el herpes zoster así como para captar la alodinia y las sensaciones molestas tales como el ardor o comezón que no siempre se consideran como dolor. El ZBPI mide dos componentes del dolor: la intensidad y la interferencia en un rango del 0-10. La escala de ZBPI ≥ 3 se ha asociado con una mayor interferencia con actividades de la vida diaria y con un mayor impacto con la calidad de vida que escalas de peor dolor ≥ 2 . De igual forma la escala de ZBPI también ha demostrado ser un método apropiado para la evaluación de la severidad y duración del dolor causado por herpes zoster.⁴⁹

En cuanto al impacto de la NPH sobre la calidad de vida, se evaluó el EuroQol en cada unas de las 10 evaluaciones, con el fin de registrar la calidad de vida del paciente sin NPH y la calidad de vida perdida debido al dolor asociado al herpes zoster. El EuroQol consiste en 5 preguntas, en donde se evalúa: movilidad, cuidados en el aseo personal, actividades de la vida diaria, dolor/molestias, ansiedad y depresión. Cada una de la preguntas tiene tres opciones de respuesta en donde: 1)no tengo, 2) tengo algunos 3) soy incapaz de /tengo mucho. También incluye una escala análoga en donde se les pregunta a los pacientes que califican su estado de salud en una escala del 0 (peor

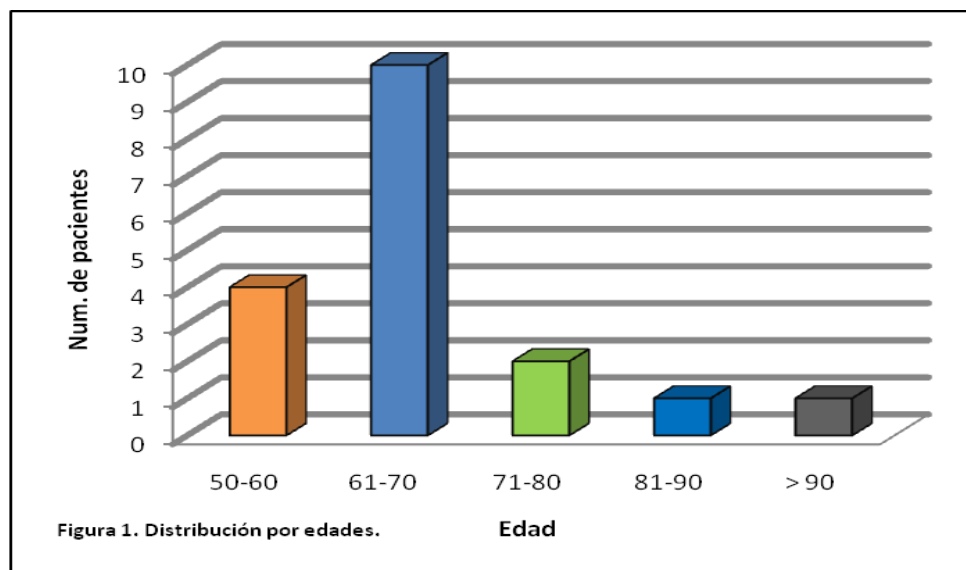
estado de salud imaginable) a 100 (mejor estado de salud imaginable). En este estudio se utilizó la escala análoga del EuroQol porque es un instrumento validado para la medición de la calidad de vida que predice de forma confiable la calidad de vida global en materia de salud.⁵⁰

En este estudio también se recolectaron distintas variables que se consideraron importantes para los objetivos secundarios del estudio. Dichas variables fueron: edad, género, raza, historia de medicamentos prescritos, dermatomo afectado, naturaleza y características de las lesiones.

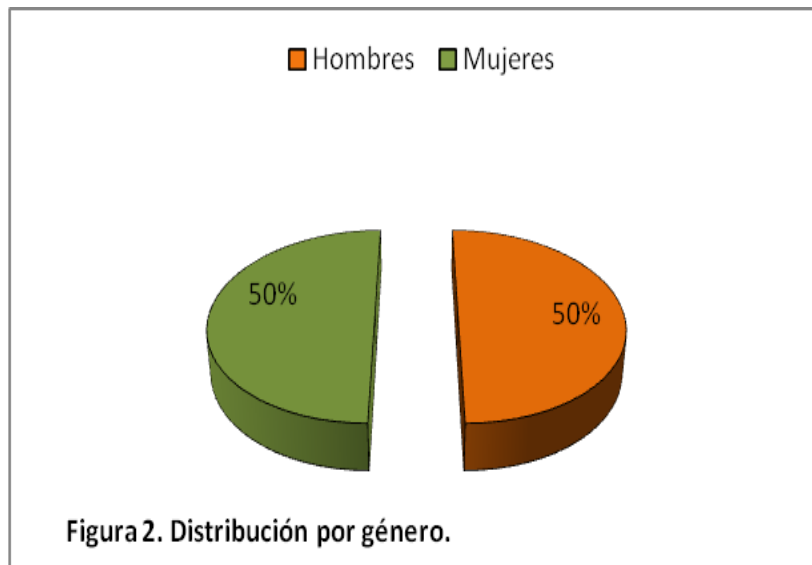
RESULTADOS.

Se incluyeron 18 pacientes que cumplieron los criterios de selección, todos acudieron a las 10 evaluaciones realizadas, contestando de forma completa los cuestionarios específicos (ZBPI y EuroQol) en todas y cada una de sus evaluaciones, sólo 4 pacientes tuvieron retraso al acudir a la fecha programada de su revisión con un retraso ≤ 3 días. No se excluyó ningún paciente del estudio.

En relación a la distribución por edades, cuatro pacientes (22%) tenían de 50-60 años, diez pacientes (56%) tenían entre 61-70 años, dos pacientes (11%) tenían de 71-80, y solo se incluyo un paciente con una edad de 81-90 años y un paciente mayor de 90 años (Figura 1).



En cuanto a la distribución por género, 9 pacientes (50%) correspondieron al género masculino y 9 (50%) al género femenino (Figura 2).



La distribución topográfica de la NPH se presentó de la siguiente manera: 8 (44%) de los pacientes presentaban dolor en dermatomas torácicos, 4 pacientes (22%) presentaron la NPH en dermatomas cervicales, y 4 pacientes más (22%) presentaron la NPH en dermatomas lumbares, por último solo 2 pacientes (11%) presentaron sintomatología en nervios craneales, particularmente en la rama oftálmica del nervio trigémino (Figura 3 y 4).

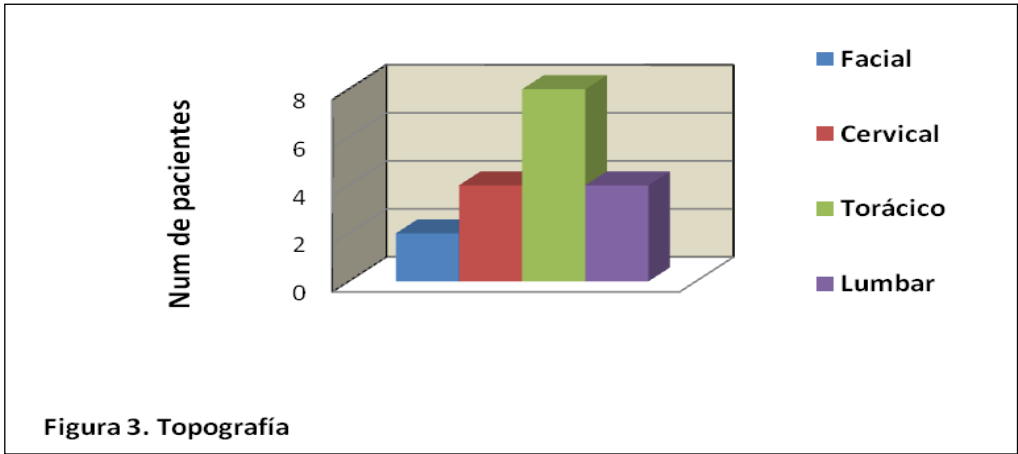


Figura 3. Topografía

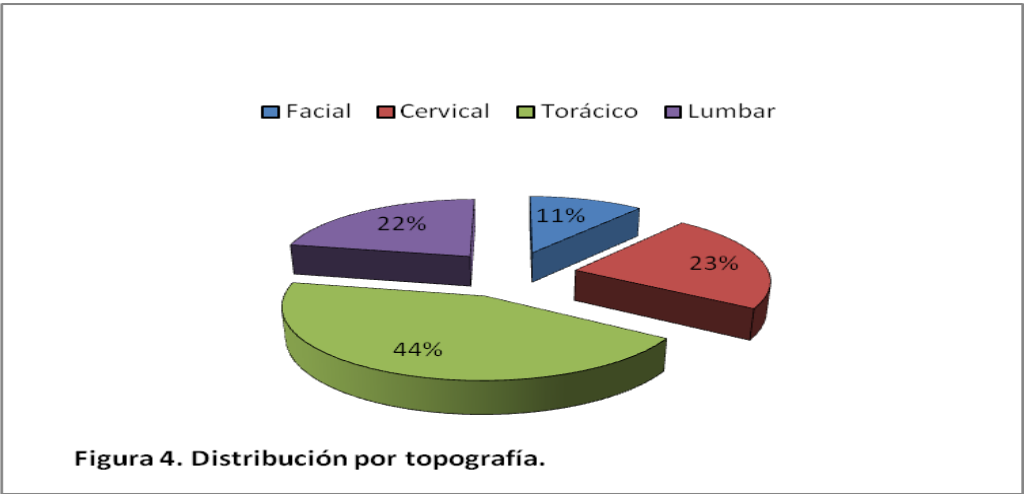
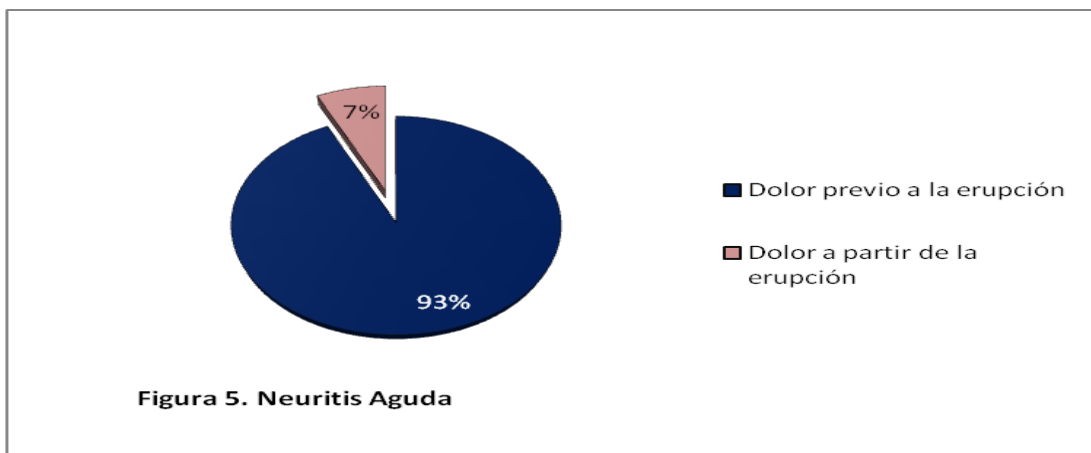


Figura 4. Distribución por topografía.

Al interrogar a los pacientes en cuanto al inicio de la erupción cutánea, 16 pacientes (93%) reportaron una neuritis aguda previo a la erupción, y sólo 2 pacientes (7%) refirieron que iniciaron con la neuritis a partir del inicio de la erupción. De los pacientes que presentaron dolor previo a la erupción, el promedio fue de 3.2 días (Figura 5).



De los 16 pacientes (93%) que presentaron neuritis aguda previa a la erupción, 3 de ellos la presentaron 24 hrs antes, mientras que sólo un paciente refirió la neuritis 15 días antes de iniciar la erupción cutánea (Figura 6).

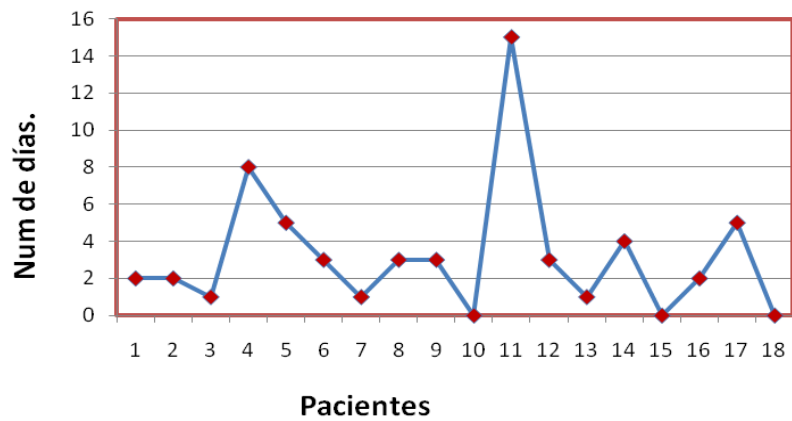


Figura 6. Días con dolor previo a la erupción

Con respecto a la intensidad del dolor, 5 pacientes (27.7%) tuvieron la máxima calificación (0-10), observándose en este grupo de pacientes una disminución considerable en la calidad de vida, en comparación con los pacientes que tuvieron valores más bajos en la escala del dolor ($p= 0.001$).

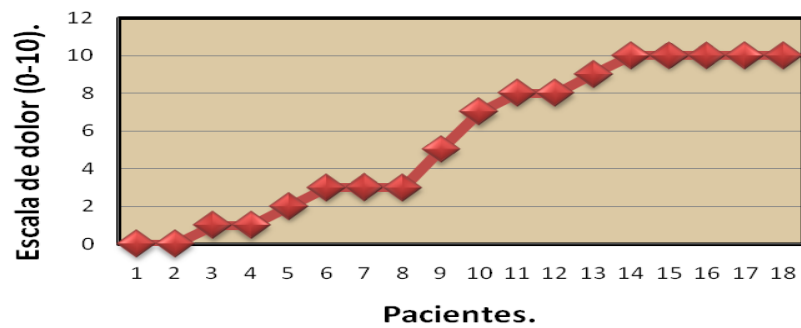
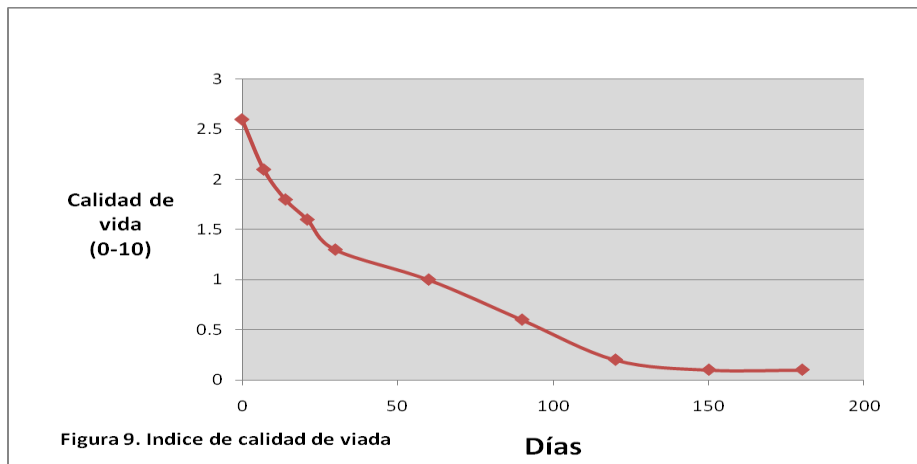
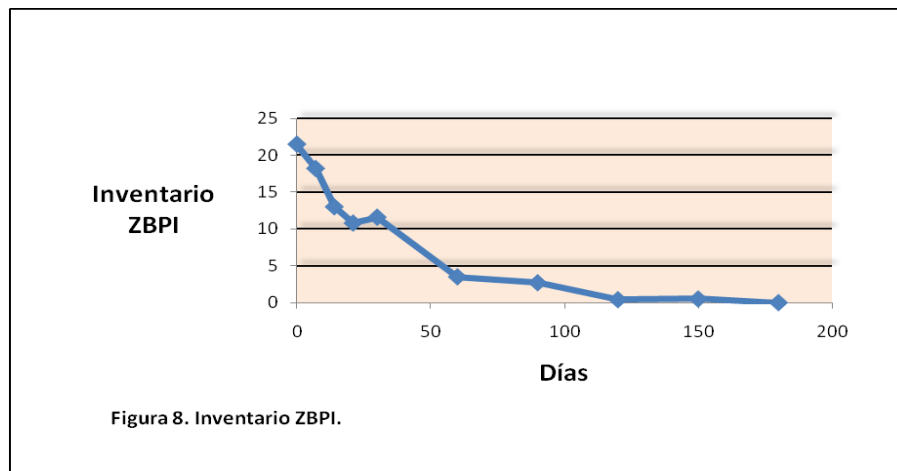
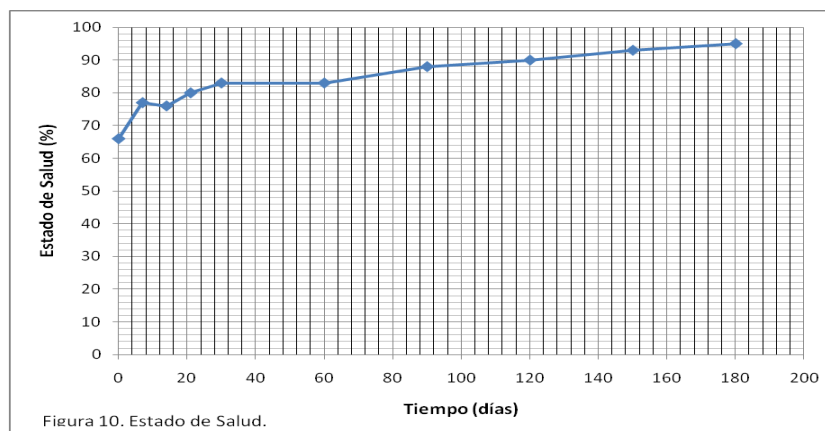


Figura 7. Intensidad máxima de dolor

Observamos que la intensidad del dolor de la NPH influye negativamente sobre el estado de salud y la calidad de vida del paciente ($R=-0.565$, $p=0.036$). También podemos observar que esta alteración se reduce con el tiempo y esta asociada con la disminución en la intensidad del dolor (Figura 8,9,10).



En este sentido, los pacientes tuvieron un mayor impacto sobre la Calidad de Vida, actividades de la vida diaria, estado anímico, autonomía, interacción social, rendimiento laboral, y capacidad para conciliar el sueño; en las evaluaciones iniciales donde la intensidad del dolor era mayor. Conforme el dolor disminuía a través del tiempo, la puntuación en la Calidad de Vida disminuía, indicando que los pacientes fueron recobrando los rubros modificados por la neuralgia.



De la misma manera, en cuanto a la percepción de los pacientes sobre su estado de salud de forma global. Todos los pacientes mostraron una mejoría en cuanto a su estado de salud, dicha mejoría fue más evidente en los primeros 30 días, sin embargo, el estado de salud se incrementó de forma progresiva conforme transcurrió el tiempo, y en relación a la disminución del dolor.

DISCUSION.

El dolor es el síntoma más frecuente e incapacitante que refieren los pacientes con herpes zoster, dicho dolor se manifiesta como una neuritis aguda que puede presentarse previo a la erupción y/o de forma simultánea a la lesión. Cuando el dolor persiste por más de 90 días a partir de la erupción, entramos en la definición de neuralgia posherpética (NPH). La frecuencia y la severidad de la NPH se incrementan con la edad, y puede presentarse entre el 8-18 % de los casos con herpes zoster en pacientes mayores de 50 años de edad a pesar de haber recibido o no tratamiento antiviral³⁹. El dolor ocasionado por la NPH suele ser continuo o paroxístico y puede persistir por meses o incluso por años condicionando un estado de ansiedad emocional. En estudios clínicos realizados por Alper y col.⁴⁸, así como los reportados por Schmader y col.⁴⁹ ya se describen algunos de los efectos negativos de la NPH sobre el estado funcional, el estado de salud global y sobre la calidad de vida en materia de salud. Los pacientes con NPH pueden experimentar una variedad de síntomas constitucionales como la fatiga crónica, anorexia, pérdida de peso, inactividad física, insomnio, problemas psicológicos como depresión y dificultad para concentrarse. Además, la NPH puede interferir con las actividades básicas de la vida diaria como son: vestirse, bañarse, aseo personal, alimentación y movilidad (Ej. El paciente con un dermatoma alodínico se ve forzado a evitar el contacto de la ropa con la zona hipersensible, e incluso dicho dolor puede ser la causa de evitar el aseo personal).

Existen pocos estudios en donde se cuantifique específicamente el impacto de la NPH en la calidad de vida y en el estado de salud con los instrumentos de evaluación validados internacionalmente para este fin, en un periodo de seguimiento mayor a 30 días. En la literatura consultada, el estudio elaborado por Mauskopf y cols.⁴⁸, reporta que el dolor asociado al herpes zoster después de 56 días de la erupción, interfiere de forma negativa con la Calidad de Vida. En este estudio se corroboró que mientras más se incrementaba la intensidad de la neuralgia herpética y las molestias percibidas por el paciente a lo largo del tiempo, el impacto sobre el estado funcional y sobre la calidad de vida en materia de salud era cada vez mayor. Esta asociación entre la variación de la intensidad de la neuralgia y la calidad de vida la documento con instrumentos de medición de Calidad de Vida específicos para herpes zoster(ZBPI, ZIQ). Con respecto al inventario Breve de dolor por Herpes Zoster (ZBPI) las variables que se vieron afectadas de forma significativas correspondieron a: dificultad para dormir, actividad general, alegría de vivir, sin embargo refiere que todas las categorías del ZBPI se afectaron de forma negativa, particularmente en lo pacientes que presentaban un dolor moderado o severo. En cuanto al Índice de Calidad por Zoster, lo rubros que mas se afectaron correspondieron a las actividades de esparcimiento y recreación, capacidad para salir del hogar, para viajar y para salir de compras. Muchos de los pacientes evaluados también reportaron una interferencia importante en las actividades de la vida diaria, enfatizando el impacto negativo que tiene la neuralgia posherpética sobre la calidad de vida en el estado de salud y en el estado funcional en los adultos mayores.⁴⁸

En este estudio se evaluó el impacto que tiene la NPH y sus variaciones en intensidad sobre la Calidad de vida y en el estado de salud global en pacientes mexicanos inmunocompetentes con los instrumentos específicamente diseñado y validados para esta entidad, en un periodo de seguimiento a 180 días.

En cuanto a los resultados obtenidos, observamos que la intensidad del dolor en la NPH influye negativamente sobre el estado de salud y la calidad de vida del paciente, y que esta relación se mantiene durante el seguimiento a los 180 días. Estos resultados concuerdan con la literatura revisada, en donde se señala que el grado de interferencia en la Calidad de Vida se incrementa significativamente cuando la severidad del dolor aumenta⁴⁸. En otro estudio observacional y prospectivo de 120 pacientes mayores de 60 años, Coplan y cols.⁴⁹ correlacionaron el ZBPI, que evaluó el dolor y el grado de interferencia por herpes zoster con el Índice de Calidad en Materia de Salud (HRQL) y con el cuestionario de las actividades de la vida diaria (ADL), en donde utilizó una escala de medición de 0 al 10 (en donde 10 era el peor dolor), corroborando que la neuralgia herpética al día 35 y 70 posterior a la erupción aguda interfiere significativamente con las actividades de la vida diaria, reduce la Calidad de Vida Global, y modifica de forma significativa el estado de salud físico y mental. Estas observaciones, concuerdan con los resultados reportados por Mauskopf et al⁴⁸. , en donde la interferencia de las actividades de la vida diaria y la reducción de la Calidad de Vida en Materia de Salud se incrementan significativamente conforme incrementa la severidad del dolor.^{48,49}

La topografía de la NPH es un factor asociado a la intensidad del dolor, siendo la localización torácica la que más se relacionó con afección al estado de salud y a la Calidad de Vida del paciente. Este resultado probablemente este dado por la alta frecuencia de la NPH en los dermatomas torácicos, especialmente en el territorio de T4 a T6, en donde mas del 90% de los pacientes cursan con alodinia así como una percepción “ardorosa” a través del trayecto del dermatomo. Los dermatomas torácicos al ser zonas cubiertas por la ropa, habitualmente están sujetos a traumatismo menores y roce de la ropa de forma repetida; que dificultan algunas actividades de la vida diaria como es la de bañarse por si mismo, vestirse, realizar actividades al aire libre que impliquen levantar objetos. ⁴⁶⁻⁴⁹ Sin embargo nuestros resultados difieren de las observaciones realizadas por Hope y cols. ⁵⁰ cuyos resultados señala que la topografía con la mayor incidencia de NPH corresponde a la afección de los nervios craneal (20%) seguida de la afección de la región torácica (10%).

El género femenino refirió la mayor intensidad de dolor y la mayor afección al estado de salud global Calidad de Vida, mientras que la edad no influyó en la intensidad de la NPH. Estos hallazgos probablemente se expliquen, debido a que todos los pacientes incluidos en este estudio fueron adultos >50 años con una edad promedio de 67.8 años, a pesar de que la edad es un factor de riesgo para desarrollar NPH, la severidad e intensidad del dolor por NPH esta determinada por factores intrínsecos del huésped, y están en relación con la respuesta inmune de tipo celular mediada por linfocitos que monta frente a la reactivación del VVZ. Por otro lado, ninguno de los pacientes

incluidos en este estudio tenía algún tipo de inmunodeficiencia o estaban bajo algún tratamiento inmunosupresor que pudiera condicionar una mayor replicación viral y por ende un mayor número de neuronas afectadas en los ganglios regionales, aumentando la intensidad de la NPH.⁴⁶ Con respecto al género, existen estudios que señalan que la incidencia de herpes zoster y de NPH es más común en el género femenino, esto se explica porque el género femenino tiene una mayor expectativa de vida en comparación con el género masculino, por lo tanto viven más en los rangos de edad en donde la incidencia de NPH es más común.⁴⁸⁻⁵⁰ Sin embargo, Hope y cols.⁵⁰ observaron que independientemente de la edad, las mujeres se ven más afectadas por la NPH (65%) y refieren grados más altos de dolor en comparación con los hombres.

CONCLUSIONES.

1. La NPH se define como el dolor persistente por más de 90 días a partir de la erupción cutánea.
2. Es la complicación más frecuente e incapacitante en los pacientes inmunocompetentes con herpes zoster.
3. El riesgo de desarrollar NPH también se eleva al aumentar la edad del paciente.
4. El porcentaje de los pacientes con herpes zoster que desarrollan NPH es del 8% aproximadamente, sin embargo dicho porcentaje se va incrementando progresivamente con la edad.
5. El principal factor de riesgo para desarrollar NPH es la edad; otros factores son la intensidad o severidad de la neuritis aguda, la severidad de la erupción cutánea, el grado de daño sensorial del dermatomo afectado, así como el impacto sobre el estado psicológico.
6. El dolor asociado a la NPH puede perdurar por meses e incluso por años, dicho dolor suele ser incapacitante y disminuye de forma importante la calidad de vida del paciente, así como su capacidad funcional.
7. Comprobamos que la intensidad del dolor en la NPH tiene un impacto negativo en la calidad de vida y en el estado de salud durante el seguimiento que realizamos a 180 días, dicho impacto se va reduciendo conforme avanza el tiempo y está en relación directa con la disminución en la intensidad del dolor.

REFERENCIAS.

1. Wareham, DW, Breuer, J. Herpes zoster. *BMJ* 2007; 334:1211.
2. Gnann, JW Jr, Whitley, RJ. Clinical practice. Herpes zoster. *N Engl J Med* 2002; 347:340.
3. Gershon AA, Gershon MD, Breuer J, Levin MJ, Oaklander AL, Griffiths PD. Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster. *J Clin Virol.* 2010 May;48 Suppl 1:52-7.
4. Yawn, BP, Saddier, P, Wollan, PC. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:1341.
5. Straus, SE, Ostrove, JM, Inchauspe, G. NIH conference. Varicella-zoster virus infections. Biology, natural history, treatment, and prevention. *Ann Intern Med* 1988; 108:221.
6. Schmader, K. Herpes zoster in older adults. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1481.
7. Choo, PW, Galil, K, Donahue, JG. Risk factors for postherpetic neuralgia. *Arch Intern Med* 1997; 157:1217.
8. Opstelten, W, Van Essen, GA, Schellevis, F. Gender as an independent risk factor for herpes zoster: a population-based prospective study. *Ann Epidemiol* 2006; 16:692.
9. Feldman, S, Hughes, WT, Daniel, CB. Varicella in children with cancer; seventy-seven cases. *Pediatrics* 1975; 56:388.
10. Feldhoff, CM, Balfour, HH, Simmons, RL. Varicella in children with renal transplants. *J Pediatr* 1981; 98:25.
11. Patti, ME, Selvage, KJ, Kroboth, FJ. Varicella hepatitis in the immunocompromised adult. *Am J Med* 1990; 88:77.
12. Carby, M, Jones, A, Burke, M. Varicella infection after heart and lung transplantation: a single-center experience. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26:399.
13. Van de, Beek D, Patel, R, Daly, RC. Central nervous system infections in heart transplant recipients. *Arch Neurol* 2007; 64:1715.

14. Kim, DH, Messner, H, Minden, M. Factors influencing varicella zoster virus infection after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: low-dose acyclovir prophylaxis and pre-transplant diagnosis of lymphoproliferative disorders. *Transpl Infect Dis* 2008; 10:90.
15. Miller, GG, Dummer, JS. Herpes simplex and varicella zoster viruses: forgotten but not gone. *Am J Transplant* 2007; 7:741.
16. Hovens, MM, Vaessen, N, Sijpkens, YW, de Fijter, JW. Unusual presentation of central nervous system manifestations of varicella zoster virus vasculopathy in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2007; 9:237.
17. Korelitz, BI, Fuller, Sr, Warman, JI, Goldberg, MD. Shingles during the course of treatment with 6 mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:424.
18. Antonelli, MA, Moreland, LW, Brick, JE. Herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with weekly, low-dose methotrexate. *Am J Med* 1991; 90:295.
19. Lyon, CC, Thompson, D. Herpes zoster encephalomyelitis associated with low dose methotrexate for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24:589.
20. Kinder, A, Stephens, S, Mortimer, N, Sheldon, P. Severe herpes zoster after infliximab infusion. *Postgrad Med J* 2004; 80:26.
21. Baumgart, DC, Dignass, AU. Shingles following infliximab infusion. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:661.
22. Choi, HJ, Kim, MY, Kim, HO, Park, YM. An atypical varicella exanthem associated with the use of infliximab. *Int J Dermatol* 2006; 45:999
23. Chanan-Khan, AA, Cheson, BD. Lenalidomide for the treatment of B-cell malignancies. *J Clin Oncol* 2008; 26:1544.
24. Buchbinder, SP, Katz, MH, Hessol, NA. Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1992; 166:1153.
25. Veenstra, J, Krol, A, van Praag, RME. Herpes zoster, immunological deterioration and disease progression in HIV-1 infection. *AIDS* 1995; 9:1153.

26. Gershon, AA, Mervish, N, La Russa, P. Varicella-zoster virus infection in children with underlying human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1997; 176:1496.
27. Cohen, JI. Rheumatoid arthritis and the incidence of herpes zoster: risky business. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1372.
28. Chen, JJ, Gershon, AA, Li, ZS. Latent and lytic infection of isolated guinea pig enteric ganglia by varicella zoster virus. *J Med Virol* 2003; 70 Suppl 1:S71.
29. Lungu, O, Annunziato, PW, Gershon, A. Reactivated and latent varicella-zoster virus in human dorsal root ganglia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92:10980.
30. Kennedy, PG, Grinfeld, E, Gow, JW. Latent varicella-zoster virus is located predominantly in neurons in human trigeminal ganglia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:4658.
31. Lungu, O, Panagiotidis, CA, Annunziato, PW. Aberrant intracellular localization of Varicella-Zoster virus regulatory proteins during latency. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95:7080.
32. Oxman, MN. Immunization to reduce the frequency and severity of herpes zoster and its complications. *Neurology* 1995; 45:S41.
33. Bowsher, D. The effects of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13:327.
34. Galil, K, Choo, PW, Donahue, JG, Platt, R. The sequelae of herpes zoster. *Arch Intern Med* 1997; 157:1209.
35. Kost, RG, Straus, SE. Postherpetic neuralgia: Pathogenesis, treatment, and prevention. *N Engl J Med* 1996; 335:32.
36. Helgason, S, Petursson, G, Gudmundsson, S, Sigurdsson, JA. Prevalence of postherpetic neuralgia after a first episode of herpes zoster: prospective study with long term follow up. *BMJ* 2000; 321:794.
37. Oxman, MN, Levin, MJ, Johnson, GR. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352:2271.

38. Dworkin, RH, Boon, RJ, Griffin, DR, Phung, D. Postherpetic neuralgia: impact of famciclovir, age, rash severity, and acute pain in herpes zoster patients. *J Infect Dis* 1998; 178 Suppl 1:S76.
39. Nagasako, EM, Johnson, RW, Griffin, DR, Dworkin, RH. Rash severity in herpes zoster: Correlates and relationship to postherpetic neuralgia. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:834.
40. Whitley, RJ, Weiss, HL, Soong, SJ, Gnann, JW. Herpes zoster: risk categories for persistent pain. *J Infect Dis* 1999; 179:9.
41. Jung, BF, Johnson, RW, Griffin, DR, Dworkin, RH. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2004; 62:1545.
42. Balfour, HH Jr. Varicella zoster virus infections in immunocompromised hosts: A review of the natural history and management. *Am J Med* 1988; 85:68.
43. Watson, CP, Deck, JH, Morshead, C. Post-herpetic neuralgia: Further post-mortem studies of cases with and without pain. *Pain* 1991; 44:105.
44. LaMotte, RH, Shain, CN, Simone, DA, Tsai, EF. Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms. *J Neurophysiol* 1991; 66:190.
45. Acosta, EP, Balfour, HH Jr. Acyclovir for treatment of postherpetic neuralgia: Efficacy and pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:2771.
46. Schott, GD. Triggering of delayed-onset postherpetic neuralgia. *Lancet* 1998; 351:419.
47. Alper et al. Treatment of postherpetic neuralgia: A systematic review of the literature. *J Fam Pract* 2002; 51:121.
48. Mauskopf J, Austin R, Dix L, Berzon R. The Nottingham Health Profile as a measure of quality of life in zoster patients: convergent and discriminant validity. *Qual Life Res* 1994;3:431–5.
49. Coplan PM, Schmader K, Nikas A. 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;5:344–356.

50. Hope-Simpson R.E. Postherpetic neuralgia. *Journal of the Royal College of General Practitioners*, 1985, 25, 571-575.
51. Schmader KE. Epidemiology and Impact on Quality of Life of Postherpetic Neuralgia and Painful Diabetic Neuropathy. *The Clinical Journal of Pain* 2002; 18:350–354.
52. Dworkin RH, Schmader KE. The epidemiology and natural history of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Herpes zoster and postherpetic neuralgia*, 2nd ed. Amsterdam:Elsevier, 2001:39–65.
53. Dworkin RH, Boon RJ, Griffin DRG. Postherpetic neuralgia: impact of famciclovir, age,rash severity and acute pain in herpes zoster patients. *J Infect Dis* 1998;178(Suppl):S76–80

ANEXOS

Anexo 1. Carta de Consentimiento Informado

Autorización para participar en el estudio de investigación titulado:

Impacto del dolor por neuralgia posherpética y de las variaciones en la intensidad del mismo en el estado de salud y calidad de vida del paciente inmunocompetente. Seguimiento a 180 días.

Investigadores:

Dra. Rosa María Ponce Olivera.

Dr. Andrés Tirado Sánchez.

Dr. Armando Sánchez de la Paz

Estimado Señor o Señora,

Se le propone a que participe en un estudio de observación. Antes que usted decida participar, es importante que conozca porqué se está realizando el estudio y lo que involucra. La presente forma de consentimiento tiene información que le ayudará a decidir si desea participar en el mismo. Tome el tiempo que requiera para decidirse, lea

cuidadosamente este formulario y formule las preguntas que tenga el médico o personal del estudio.

1. La participación en este estudio es voluntaria. Su tratamiento y la actitud del médico hacia usted no se modificarán si éste decide no participar en este estudio. Si decide participar, necesita firmar para confirmar que le explicaron el propósito, duración y su participación en el estudio y que usted ha otorgado su consentimiento para participar. Usted siempre puede retirarse del estudio en cualquier momento.

El propósito del estudio es cuantificar la carga de la enfermedad (severidad y duración) debida a Herpes Zoster y a la neuralgia posherpética. Así como el impacto que tiene el dolor asociado a herpes zoster en el estado de salud y en la calidad de vida del paciente. Todo esto tiene como fin obtener datos que servirán en el futuro para mejorar de manera continúa el conocimiento del manejo de pacientes que padezcan su misma enfermedad.

2. Apartados

I. Si está de acuerdo en participar en el estudio, deberá hacer lo siguiente:

- Autorizar la utilización de las muestras que sean obtenidas como rutina en el proceso de diagnóstico o tratamiento de su enfermedad, para obtener información y confirmación del diagnóstico de su enfermedad.

- Autorizar el acceso a la información clínica que tenga relevancia con el desarrollo de este estudio.
- Autorizar que se realicen nueve evaluaciones que se llevarán a cabo a través de cuestionarios que contestará usted mismo a los 7, 14, 21 30, 60, 90, 120, 150 y 180 días después de su inclusión en el estudio y las cuales se realizarán en el Hospital General de México. La duración total de su participación en el estudio es de seis meses.

II. El análisis de sus muestras será utilizado solo para obtener información y confirmación del diagnóstico de su enfermedad. Los resultados de las mismas no serán utilizados para tomar ninguna decisión en relación a su tratamiento en particular.

III. Este estudio no incluye la administración de ningún medicamento en estudio. Usted recibirá el tratamiento apropiado de uso común en el manejo de su enfermedad de acuerdo a lo que decida el medico tratante. Por lo que, no habrá riesgo directo para usted por participar.

IV. Usted no recibirá ningún beneficio directo de su participación en este estudio. Los resultados obtenidos del mismo, servirán en el futuro para mejorar el manejo de pacientes que padezcan su misma enfermedad.

V. Si usted decide participar en este estudio, el investigador y su equipo de investigación del estudio utilizarán la información de su salud para conducir el presente estudio. Esta información puede incluir su historia médica e información recopilada de sus exámenes de Laboratorio. Esta información de su salud puede ser obtenida de su médico de

VI. Usted puede retirar su permiso para que se use y comparta la información de su salud, en cualquier momento solicitándolo por escrito al médico del estudio.

VII. En caso de que usted procediera de esta manera, no podrá permanecer en este estudio. Después de la fecha de la solicitud, no se recopilará nueva información de su salud. Sin embargo, la información de su salud que ya se ha recopilado anteriormente podrá seguir siendo utilizada.

3. Consentimiento

1. He leído este formato de consentimiento.
2. He tenido la oportunidad de formular preguntas y éstas han sido contestadas.
3. Entiendo que mi participación en este estudio es voluntaria.
4. Puedo elegir no participar en el estudio o abandonarlo, en cualquier momento, comunicándoselo al doctor del estudio. No se me sancionará ni perderé ningún beneficio que, de otra manera, me corresponde.

5. Entiendo la descripción de este documento respecto a la amplitud en la que mi información de salud protegida se utilizará o divulgará para investigación y para tratamiento en relación con investigación.

6. Recibiré una copia firmada de este formato de consentimiento.

Nombre o huella digital del paciente _____ Fecha _____

Familiar o Responsable legal _____ Fecha _____

Nombre de la persona que obtiene el consentimiento _____

Nombre del investigador principal _____

Testigo 1(Nombre y Dirección) _____ Fecha _____ Relación
con el paciente _____

Testigo 2 (Nombre y Dirección) _____ Fecha _____ Relación
con el paciente _____

Si el paciente o los familiares creen que el paciente tiene algún problema relacionado con este estudio, por favor contacte (n) de inmediato a la Dra. Rosa María Ponce Olivera, Tel. 5652-3999, celular 5554-03-2049 (las 24hrs), com. 2780-2000 ext. 1055 (lunes a viernes de 8 a 16hrs), Dr. Andrés Tirado Sánchez al celular 5530-48-6622 las 24hrs. Dr. Armando Sánchez de

la Paz, Residente del Servicio de Dermatología del Hospital General de México al número 0445513796416.

En caso de requerir atención médica acudir al Servicio de Dermatología del Hospital General de México de lunes a viernes de 8 a 16hrs o al Servicio de Urgencias del Hospital General de México disponible las 24hrs.

Anexo 2

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todas las preguntas siguientes se deben responder con "SI" para ingresar al sujeto en el estudio.	SI	NO
1. El paciente tiene >50 años a la fecha de inicio de la erupción del herpes zoster.		
2. El paciente tiene diagnóstico de erupción por zoster o dolor Asociado a Zoster incluyendo dolor agudo o Neuralgia Post Herpética con diagnóstico de Herpes Zoster realizado por el médico y registrado en la historia clínica.		
3. La fecha de inicio de la erupción de herpes zoster está registrada en la historia clínica del paciente.		
4. El paciente comprende español escrito y hablado.		
5. El paciente es capaz de completar los cuestionarios del estudio.		
6. El paciente es capaz de comprender el estudio, los cuestionarios del estudio, y el contenido del formulario de consentimiento y accede a participar en el estudio firmando el consentimiento informado.		
7. El paciente estará disponible para el período de seguimiento del estudio (6 meses).		

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Todas las preguntas siguientes se deben responder con "NO" para ingresar al sujeto en el estudio.	SI	NO
1. El paciente rechazo firmar el consentimiento informado		
2. Existe el diagnóstico de cualquier enfermedad que pudiera interferir con las evaluaciones requeridas por el estudio		
3. El paciente presenta daño cognitivo grave		

Anexo 3. Recolección de Datos.

Proyecto de Investigación:

Impacto del dolor por neuralgia posherpética y de las variaciones en la intensidad del mismo en el estado de salud y calidad de vida del paciente inmunocompetente.

Seguimiento a 180 días.

México, D.F. a _____ de _____

Nombre _____

Número de expediente _____

Edad _____

Sexo _____

CUESTIONARIO DE IMPACTO INICIAL DEL HERPES ZOSTER COMPLETAR ÚNICAMENTE SI LA ERUPCIÓN SE ENCUENTRA PRESENTE HOY.

Este cuestionario incluye preguntas sobre dos períodos de tiempo. ANTES de la aparición de la erupción herpética (sección A). DESPUÉS de la aparición de la erupción herpética (sección B)

>Encierre en un círculo las respuestas que describan mejor su dolor. Asegúrese de entender que el peor dolor es un número más alto que sin dolor.

A. ANTES DE LA APARICIÓN DE LA ERUPCIÓN HERPÉTICA

1. Antes de la aparición de la erupción herpética ¿presentó dolor o sensación dolorosa anormal en la misma región relacionada al herpes? Si___ No___

- > Si es SI, pase a la pregunta N° 2
- > Si es NO, salte las preguntas N° 2-6 y pase a la pregunta N° 7

> 2. ¿Cuántos días estuvo con dolor por herpes antes de la aparición de la erupción herpética?

> 4 5 6 7 Más de 7_____ 1 2 3

(Especificar número de días)

3. Antes de la aparición de la erupción herpética, durante los días típicos con dolor: ¿durante cuántas horas por día aproximadamente tenía dolor?

___Menos de una hora ___6 horas ___7-12 horas ___13 -18 horas

___19-24 horas

4. Por favor, califique su dolor, encerrando en un círculo el número que describa mejor el peor dolor que sufrió en la región donde apareció la erupción herpética ANTES DE LA APARICIÓN DE LA ERUPCIÓN.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sin dolor

El peor dolor
que pueda imaginar

5. Por favor, califique su dolor en el área donde apareció la erupción herpética encerrando en un círculo el número que describa mejor el dolor promedio en la región donde apareció la erupción herpética ANTES DE LA APARICIÓN DE LA ERUPCIÓN

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sin dolor

El peor dolor
que pueda imaginar

B. DESPUÉS DE LA APARICIÓN DE LA ERUPCIÓN HERPÉTICA

1. ¿Experimentó algún dolor en relación con si herpes desde la aparición de la erupción herpética hasta hoy? Si__ No__

> Si es SI, pase a la pregunta N° 2

> Si es NO, pase al Inventario Resumido de dolor en el herpes zoster en la página 4.

2. ¿Cuántos días de dolor por herpes padeció desde la aparición de la erupción herpética hasta hoy?

1 2 3 4 5 6 7 Más de 7_____

(Especificar número de días)

3. Desde la aparición de la erupción herpética, en los días típicos de dolor herpético: ¿durante cuántas horas por día aproximadamente padeció dolor?

__Menos de una hora __6 horas __7-12 horas __13 -18 horas

__19-24 horas

4. Desde la aparición de la erupción herpética: Por favor, califique su dolor encerrando en un círculo el número que describa mejor su **peor dolor** en la erupción herpética.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sin dolor

El peor dolor
que pueda imaginar

5. Desde la aparición de la erupción herpética: Por favor, califique su dolor encerrando en un círculo el número que describa mejor si **dolor promedio** en la región de la erupción herpética.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sin dolor

El peor dolor
que pueda imaginar

INVENTARIO RESUMIDO DE DOLOR POR ZOSTER (ZBPI)

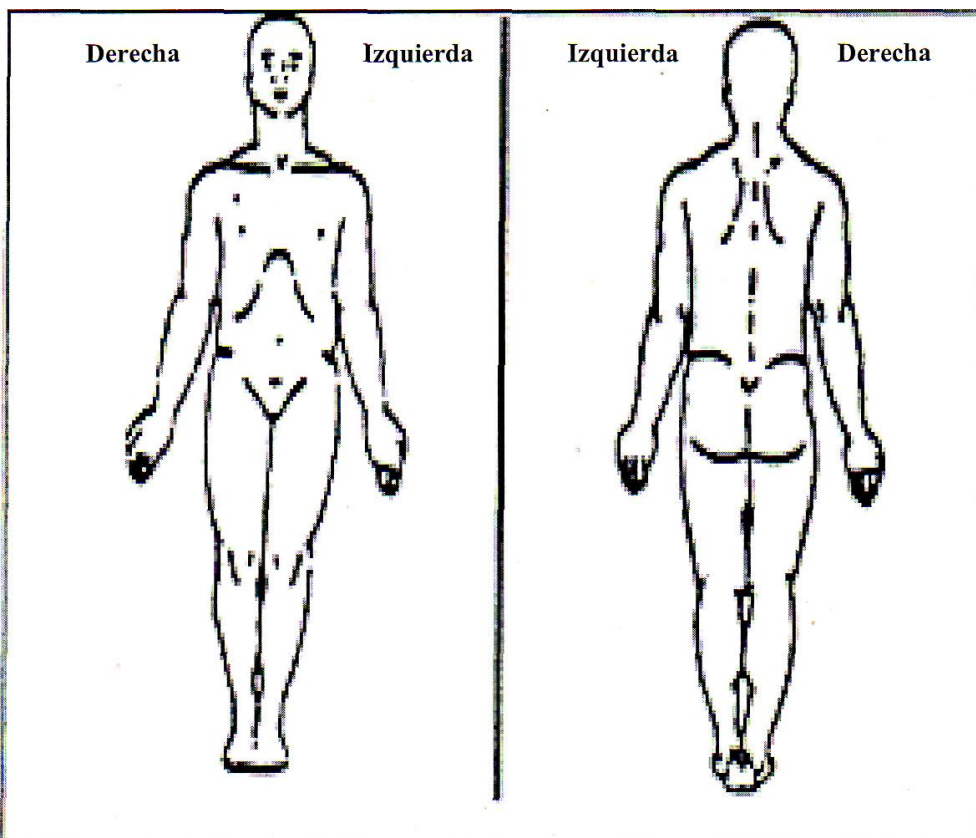
Este cuestionario está diseñado para recolectar información sobre su episodio herpético.

1. ¿Presentó algún dolor causado por su episodio herpético en las últimas 24 horas?
(marque un número con un círculo)

1. __Si

2. __No

2. Sobre el diagrama, **sombree** las áreas donde siente dolor. **Coloque una "X" sobre el área en que presente mayor dolor.**



Encierre en

un círculo un número que describa cuánto interfirió el dolor herpético en las últimas 24 horas, con su:

A. Actividad General

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sin interferencia

Total interferencia

B. Humor

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sin interferencia

Total interferencia

C. Capacidad para caminar

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sin interferencia

Total interferencia

D. Trabajo normal

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sin interferencia

Total interferencia

E. Relaciones con otras personas

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sin interferencia

Total interferencia

F. Sueño

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sin interferencia

Total interferencia

G. Alegría de vivir

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Sin interferencia

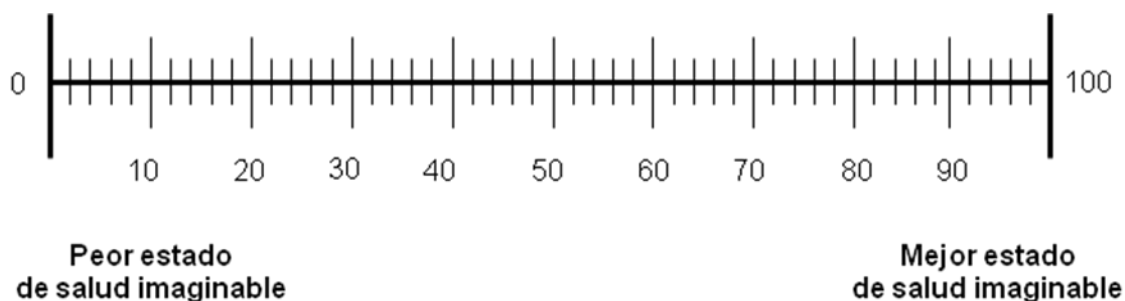
Total interferencia

EUROQOL (episodio herpético)	
<p>Este cuestionario se diseñó para recolectar información sobre su estado de salud actual. Colocando una marca en una casilla de cada grupo, por favor indique a continuación qué declaración describe mejor su estado de salud el día de HOY. (Marque sólo una casilla de cada grupo)</p>	
Movilidad	
No tengo problemas para caminar	
Tengo algunos problemas para caminar	
Tengo que estar en cama	
Cuidados personales	
No tengo problemas con el cuidado personal	
Tengo algunos problemas al lavarme y vestirme solo	
Soy incapaz de lavarme o vestirme solo	
Actividades habituales (por ej. trabajo, estudio, hogar, familia o actividades de esparcimiento)	
No tengo problemas en efectuar mis actividades cotidianas	
Tengo algunos problemas para realizar mis actividades cotidianas	
Soy incapaz de realizar mis actividades cotidianas	
Dolor / molestias	

No tengo dolor ni malestar	
Tengo dolor o malestar moderadas	
Tengo mucho dolor o malestar	
Ansiedad / depresión	
No estoy ansioso ni deprimido	
Estoy moderadamente ansioso o deprimido	
Estoy muy ansioso o deprimido	

Para ayudar a la gente a describir su estado de salud como bueno o malo, hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en la cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse.

Nos gustaría que marcara en esta escala, en su opinión, su estado de salud actual. Por favor dibuje una "X" en la escala en cualquier punto de la misma que en su opinión indique lo bien o lo mal que está su estado de salud HOY.



Anexo 4. CARTA DE COMISIÓN ÉTICA



COMISION DE ETICA

Of. No. CE/09/582

México, D. F., a 18 de junio de 2009.

SECRETARÍA
DE SALUD



DRA. ROSA MARIA PONCE OLIVERA
Servicio de Dermatología
Presente.

Con relación a su reporte anual referente al protocolo titulado **“MEDICION DE LA ENFERMEDAD, LA UTILIZACIÓN DE RECURSOS Y COSTOS DE SALUD ASOCIADOS A HERPES ZOSTER Y NEURALGIA POST-HERPETICA EN MÉXICO”** Versión Final del 14 de febrero, 2008, hacemos de su conocimiento que se ratifica su aprobación.

Así mismo el Consentimiento Informado ha sido aprobado para ser utilizado en este estudio.

Toda vez que el protocolo original, así como la carta de consentimiento informado sufran modificaciones, éstas deberán someterse a este Comité para su re-aprobación.

En caso de que ocurra algún efecto adverso durante la realización del proyecto, éste deberá ser reportado de inmediato a este Comité.

Sin más por el momento, quedo de Usted.

“A la Vanguardia en el Cuidado de la Vida”

Atentamente,


DRA. HILDA HIDALGO LOPERENA
Presidente de la Comisión de Ética

HHL/cvc.

