

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI  
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”



TÍTULO

**“PREVALENCIA DE HERPES ZOSTER Y FACTORES ASOCIADOS A  
LA INFECCION EN PACIENTES CON ENFERMEDAD  
REUMATOLOGICA”**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA  
EN LA ESPECIALIDAD EN

**REUMATOLOGÍA.**

P R E S E N T A  
DRA. ASTRID ASMINDA RAMÍREZ PÉREZ.

ASESORES DE TESIS

DR. MARIO PÉREZ CRISTÓBAL  
DRA. LEONOR BARILE FABRIS



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

**“PREVALENCIA DE HERPES ZOSTER Y FACTORES ASOCIADOS A LA INFECCIÓN EN  
PACIENTES CON ENFERMEDAD REUMATOLÓGICA”**

**ALUMNO**

**Dra. Astrid Asminda Ramírez Pérez**

Residente de 4o. Año de Reumatología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

**TUTOR PRINCIPAL**

**Dra. Leonor A. Barile Fabris**

Reumatóloga. Jefe de servicio de Reumatología.  
Profesor titular del curso de Reumatología.  
Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.  
Instituto Mexicano del Seguro Social.

**ASESORES**

**Dr. Mario Pérez Cristóbal**

Reumatólogo. Médico adscrito al servicio de Reumatología.  
Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.  
Instituto Mexicano del Seguro Social.

## ÍNDICE:

RESUMEN.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
ANTECEDENTES.....	5
Características generales de la infección por virus de varicela zóster.....	5
Epidemiología de la infección por virus de varicela zóster.....	5
Patogenia de la infección por virus de varicela zóster.....	5
Manifestaciones clínicas de herpes zóster.....	6
Diagnóstico de herpes zóster.....	7
Factores de riesgo asociados al desarrollo de herpes zóster.....	8
Edad.....	8
Enfermedades autoinmunes.....	9
Pacientes trasplantados.....	10
Infección por VIH.....	10
Complicaciones asociadas a herpes zóster .....	11
Complicaciones en paciente inmunocompetente.....	11
Complicaciones en paciente inmunocomprometido.....	13
Impacto de las complicaciones del herpes zóster.....	14
Medidas preventivas contra la infección por virus de herpes zóster.....	15
Costo efectividad de la vacuna para herpes zóster.....	17
Efectividad de la vacuna en enfermedades autoinmunes.....	18
JUSTIFICACIÓN.....	20
HIPOTESIS.....	21
OBJETIVOS.....	21
MATERIALES Y MÉTODOS.....	23

Diseño del estudio.....	23
Universo de trabajo.....	23
Tamaño de la muestra.....	23
Criterios de selección.....	23
Criterios de inclusión.....	23
Criterios de exclusión.....	24
Criterios de eliminación.....	24
Variables.....	24
Definición operativa de las variables.....	24
Análisis estadístico.....	27
Aspectos éticos.....	27
Recursos financiamiento y factibilidad.....	28
RESULTADOS.....	29
DISCUSIÓN.....	33
CONCLUSIÓN.....	34
REFERENCIAS.....	35
ANEXOS.....	38

## RESUMEN

**Fundamentos:** El Herpes zóster es una infección que condiciona deterioro en la calidad de vida a corto y largo plazo. Se ha visto que la prevalencia de esta infección se incrementa en pacientes con enfermedades autoinmunes incluyendo las reumatológicas. El análisis de la prevalencia en nuestra población y los factores asociados a ésta infección pueden determinar el curso a tomar por el reumatólogo respecto a ésta infección y medidas preventivas asociadas.

**Materiales y métodos:** Se construyó una encuesta con preguntas sobre aspectos sociodemográficos y factores asociados a la infección por herpes zoster para encontrar la prevalencia de esta enfermedad en pacientes con enfermedades reumatológicas. Se utilizó estadística descriptiva con comparación de medias para observar la prevalencia de herpes zóster según diferentes variables sociodemográficas así como los factores asociados a la infección (complicaciones, tratamiento, etc.)

**Resultados:** La población total fue de 826 pacientes, la prevalencia de HZ fue 5.93% con incidencia de 16.94 por mil pacientes año. Del total de pacientes con HZ 34.69% tenían lupus eritematoso sistémico (17/49), 32.65% artritis reumatoide (16/49), 12.24% esclerosis sistémica (6/49), 8.16% granulomatosis de wegener y 12.24% otra enfermedad reumatológica (6/49). No hubo diferencias significativas entre pacientes con HZ complicado y no complicado al compararlos por edad, género, enfermedad, tratamientos y grado de actividad.

**Discusión y conclusión:** La prevalencia de HZ respecto la población general varía según el estudio realizado, en el caso de esta investigación la prevalencia fue similar a lo reportado para la población general. Se encontró incidencia incrementada de HZ en la población estudiada con diferentes enfermedades reumáticas comparado con lo reportado en la población general (16.9 vs 4.5 por mil pacientes año). No existieron diferencias significativas al comparar los grupos con y sin complicaciones por HZ.

**Palabras clave:** Herpes zóster, Neuralgia postherpética, enfermedad reumática autoinmune

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La inmunosupresión que conllevan las enfermedades reumatológicas y los tratamientos inmunosupresores utilizados en estas enfermedades, incrementan el riesgo de infecciones de manera general. Se ha informado un incremento de infección por herpes zoster en la población inmunosuprimida. Las manifestaciones clínicas dadas por herpes zóster y sus complicaciones pueden condicionar un deterioro de la calidad de vida en los pacientes con enfermedades reumáticas.

El valorar la prevalencia de herpes zóster y los factores asociados a esta infección en los pacientes con enfermedades reumatológicas del Hospital de Especialidades de Centro Médico Siglo XXI así como las complicaciones asociadas a esta infección puede determinar la necesidad de aplicar medidas preventivas contra esta infección en nuestra población.

## **ANTECEDENTES**

### **Características generales de la infección por virus de varicela zóster**

El virus de varicela zóster (VVZ) puede infectar al ser humano y causar dos entidades clínicas diferentes, inicialmente se presenta como varicela y posteriormente en forma de herpes zóster (HZ). La varicela representa la primoinfección por el VVZ y se caracteriza clínicamente por presentar rash vesicular. El herpes zóster se debe a la reactivación del VVZ el cual permaneció latente posterior a la primoinfección y se caracteriza por presentar rash vesicular doloroso. <sup>1 y 2</sup>

### **Epidemiología de la infección por virus de varicela zoster**

El contagio por herpes zoster no varía por la estación del año a diferencia de lo que ocurre en varicela, tampoco se presenta como brotes epidémicos ya que la reactivación depende de la latencia del virus en cada paciente, por lo tanto la incidencia de herpes zóster es más estable que el de varicela.<sup>3</sup> Existen siete diferentes genotipos del virus de varicela zóster y la incidencia de estos varía según la distribución geográfica.<sup>4</sup>

En diferentes estudios realizados con metodologías distintas se han reportado varias incidencias de herpes zóster. Al analizar estudios en Estados Unidos, Canadá, América del sur, Europa, Asia y Australia se ha reportado una incidencia promedio de herpes zóster de 4 a 4,5 por cada 1.000 personas - año.<sup>5</sup>

En Estados Unidos se ha detectado evidencia serológica de virus de varicela zóster en el 99% de la población y esto se ha reportado como un factor de riesgo para desarrollar herpes zóster. Aproximadamente una de cada tres personas desarrollaran herpes zóster a lo largo de su vida resultando aproximadamente en 1 millón de episodios anuales.<sup>1</sup>

### **Patogenia de la infección por virus de varicela zoster**

En 1965 se propuso la hipótesis respecto a que la infección por herpes zóster era secundaria a una reactivación del virus latente de varicela zóster, sin embargo, los mecanismos de como este virus latente pasa a la expresión clínica de herpes zóster sigue en investigación.<sup>6</sup>



Durante la fase inicial de la varicela, el virus de varicela zóster inocula el tejido linfoide de la nasofaringe a través de gotitas aerotransportadas virales en un huésped susceptible.<sup>7</sup> El virus se replica y se incuba durante aproximadamente 2 semanas, infectando linfocitos T CD4 y CD8, durante la viremia las células inmunes infectadas por el virus de varicela zóster que se encuentran en la piel, son portadoras de infección a los queratinocitos. Esta viremia también puede infectar a otras células y tejidos en el cuerpo. La inmunidad innata, que implica la producción de interferón alfa, controla transitoriamente la multiplicación del virus del herpes zóster en la piel, pero la resistencia innata finalmente en la piel es superada, resultando en el desarrollo de lesiones cutáneas.<sup>8</sup>

Durante el curso de la varicela, el virus de la varicela zóster infecta las terminaciones nerviosas sensoriales viajando a lo largo de los axones y finalmente se establece la latencia del virus de por vida en el ganglio de la raíz dorsal.<sup>6</sup>

La reactivación se produce cuando la inmunidad celular contra el virus de varicela zóster disminuye y ya no se puede contener el virus comenzando la replicación del mismo. Este proceso es seguido por la inflamación severa y necrosis hemorrágica de las células nerviosas. El VVZ viaja por el nervio sensorial, el cual suele cursar con neuritis intensa y finalmente llega a la piel donde produce una erupción vesicular.<sup>1 y 8</sup>

### **Manifestaciones clínicas de herpes zóster**

Hay diferentes manifestaciones clínicas del herpes zóster, entre las más características se encuentran las manifestaciones dérmicas y la afección de nervios periféricos. La dermatosis se caracteriza por presentar pápulas eritematosas que evolucionan a vesículas o ampollas agrupadas, estas lesiones se pueden transformar en pústulas o vesículas hemorrágicas y de 7 a 10 días después de la aparición de la dermatosis inicia la formación de costras.<sup>1</sup>

En el caso de pacientes inmunocomprometidos se pueden encontrar lesiones nuevas después de la semana de iniciado el rash. Posterior al cuadro agudo puede persistir por años una cicatriz hipo o hiperpigmentada.<sup>1</sup>

El rash generalmente afecta un dermatomo pero pueden afectarse hasta dos o tres, los más frecuentemente afectados son los de tórax, trigémino, cervical, lumbar y sacro.<sup>9</sup>

El dolor es el síntoma más frecuente de herpes zóster y puede aparecer como una fase prodrómica antes de la dermatosis la cual se presenta hasta en el 75% de los pacientes y se puede manifestar como una sensación ardiente o punzante, parestesias, disestesias o alodinia.<sup>9, 10 y 11</sup>

Menos del 20% de los pacientes tienen síntomas sistémicos significativos, tales como cefalea, fiebre, malestar o fatiga.<sup>12</sup> Las manifestaciones viscerales como hepatitis, neumonitis y encefalitis pueden ocurrir en ausencia o desarrollo tardío de lesiones en la piel, esto puede conducir a un diagnóstico y tratamiento tardío, el reconocimiento de herpes zóster diseminado es importante porque la mortalidad es del 5% al 15 % con la mayoría de las muertes atribuibles a neumonía.<sup>1</sup>

### **Diagnóstico de herpes zóster**

El diagnóstico se realiza de forma clínica al detectar la presencia de síntomas prodrómicos (dolor) y la presencia del rash característico de herpes zoster. Se puede necesitar ayuda de técnicas de laboratorio más sofisticadas para establecer el diagnóstico de herpes zóster cuando se presenta un rash atípico en un paciente inmunocomprometido o ante la sospecha de herpes zóster diseminado el cual no presenta lesiones cutáneas en el paciente inmunocomprometido.<sup>13</sup>

Los elementos clave en la historia clínica que pueden orientar al diagnóstico de herpes zóster son: dolor prodrómico, distribución por dermatomas, vesículas agrupadas, historia de rash similar recurrente en la misma distribución (sugestivo de infección por herpes simple), dolor y alodinia en el área del rash. A pesar del uso de dichos criterios clínicos hasta el 10% de los pacientes con supuesto herpes zóster al realizar diversas técnicas de laboratorio se detecta virus del herpes simple.<sup>12</sup>

En cuanto a técnicas de laboratorio que pueden utilizarse, la más sensible y específica es el análisis de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del ácido desoxirribonucleico (ADN) viral, este puede ser realizado de fluidos de la piel, sangre, plasma, líquido cefalorraquídeo o lavado bronqueoalveolar, sin embargo el examen es costoso por lo cual no se hace como rutina. Los anticuerpos fluorescentes directos se pueden detectar en lesiones de piel activas con especificidad del 90% y sensibilidad del 95%, el método no es caro sin embargo, la sensibilidad y especificidad disminuyen

a medida que las lesiones se hacen crónicas. El cultivo viral no es recomendado ya que tiene una baja sensibilidad y su realización requiere de mucho tiempo (semanas), sin embargo como ya se comentó, estas técnicas se reservan para casos atípicos en los cuales el diagnóstico clínico no sea fácil. <sup>1</sup>

### **Factores de riesgo asociados a herpes zóster**

Existen diferentes factores de riesgo los cuales predisponen a un incremento de la incidencia de herpes zóster. La edad es uno de los factores de riesgo mayormente asociados. El ser huésped inmunocomprometido ya sea por el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH) o en pacientes trasplantados así como el hecho de tener enfermedades autoinmunes con uso de inmunosupresores, se han detectado como factores de riesgo asociados al desarrollo de herpes zóster. <sup>1</sup>

Chen y colaboradores reportaron una incidencia alta de herpes zóster en pacientes inmunocomprometidos, la incidencia más alta fue en el grupo de pos trasplantados de médula ósea con 43.03 por 1000 pacientes-año, (IC 95%, 39.96-46.28) nueve veces superior a la de la población total del estudio. Los pacientes postrasplantados de órgano sólido se reportaron con 17.04 por 1000 pacientes-año (IC del 95%, 16.23 a 17.88), con VIH 17.41 por 1.000 pacientes-año (IC del 95%, 16.81 a 18.01) y lupus eritematosos sistémico (LES) 15.19 por 1000 pacientes-año (IC del 95%, 14.69 a 15.69), estas enfermedades tuvieron tasas de incidencia de HZ tres veces mayores que la tasa de la población total del estudio. La incidencia de HZ en las condiciones evaluadas restantes fue de entre dos y tres veces mayor que la de la población total del estudio, incluyendo artritis reumatoide (AR) con 12.24 por 1000 pacientes-año (IC del 95%: 12,02 a 12,47).<sup>14</sup>

### **Edad**

Todos los estudios muestran un incremento de los casos de herpes zóster con la edad especialmente después de los 50 años. El promedio de inicio de la enfermedad en adultos mayores de 22 años es de 59.4 años y el 68% de los casos ocurre en los mayores de 50 años. Las tasas ajustadas por edad son más altas en mujeres que en hombres siendo de 3.9 y 3.2 por 1000 personas - año respectivamente ( $p \leq 0.0001$ ). <sup>5</sup>

Estudios en Estados Unidos y Europa han demostrado que los pacientes de mayor edad con herpes zóster representan la mayor parte de las consultas médicas y hospitalizaciones para este diagnóstico.<sup>15, 16 y 17</sup>

El riesgo para neuralgia postherpética (NPH) aumenta con la edad en los pacientes con herpes zóster. Se ha reportado que el riesgo de experimentar neuralgia postherpética se incrementó 27 veces en los pacientes con edad mayor a 50 años, en comparación con aquellos menores de 50 años.<sup>18</sup>

### **Enfermedades autoinmunes**

Se ha reportado un incremento de herpes zóster en pacientes con enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, etc. Dicho riesgo se ha asociado también al uso de terapias inmunosupresoras, tanto con fármacos no biológicos como biológicos, principalmente inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti TNF alfa) y glucocorticoides.<sup>19</sup>

McDonald JR y cols realizaron un estudio de cohorte retrospectivo en el cual participaron 20357 pacientes con artritis reumatoide, se reportó una incidencia de herpes zóster de 9.96 por 1000 pacientes - año, y se encontró que los pacientes que recibieron el tratamiento, ya sea para enfermedad moderada (por ejemplo, metotrexato, azatioprina, ciclosporina) o enfermedad grave (por ejemplo, anti TNF alfa) se encontraban en mayor riesgo de el desarrollo de herpes zóster.<sup>19</sup>

En Estados Unidos se realizó un estudio de cohorte multicéntrico donde se comparó la incidencia de herpes zóster en 25742 pacientes con artritis reumatoide u otra enfermedad autoinmune que iniciaban fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME) no biológico comparado con 33324 pacientes que iniciaban un anti TNF alfa. Se uso una dosis  $\geq 10$  mg por día o equivalente de prednisona como base, el uso de esta dosis se asoció con un mayor riesgo de herpes zóster (razón ajustada 2.13, IC del 95%, 1.64 a 2.75) en comparación con el grupo que no utilizó glucocorticoide. En el mismo estudio, los pacientes que iniciaron un anti TNF alfa no estaban en mayor riesgo de herpes zóster que los pacientes que iniciaron FARME no biológico, no se observaron diferencias en el riesgo entre infliximab, etanercept y adalimumab.<sup>20</sup>

EF Chakravarty y cols, realizaron un estudio en una cohorte de 1458 pacientes con lupus eritematoso sistémico donde se reportó una incidencia de herpes zóster de 12.0 por 1000 pacientes - año, la cual fue significativamente más alta que la incidencia reportada en la población general de 3.2 por 1000 personas año. Se observó además un incremento del riesgo en poblaciones de mayor edad. Se identificó el uso de mofetil micofenolato y prednisona como un factor de riesgo adicional. Posterior al ajuste por edad, sexo y capacidad funcional se observó que los pacientes con lupus eritematoso sistémico comparados con la población sin enfermedad inflamatoria tenían un riesgo 70% mayor de contraer herpes zóster (HR 1.71, 95% IC 1.08–2.71).<sup>21</sup>

En un metaanálisis realizado para valorar el riesgo de desarrollar herpes zóster en pacientes con artritis reumatoide que utilizaban o no anti TNF, se reportó un riesgo incrementado para el grupo que utilizaba anti TNF reportándose un OR de 1.61 (95% IC 1.16–2.23) (P≤0.004). El rango de proporción de presentar herpes zóster grave en pacientes con uso de anti TNF fue de 4.9% a 20.9% y de 2.0% a 5.5% en pacientes con FARME no biológico.<sup>22</sup>

### **Pacientes trasplantados**

La incidencia de herpes zóster en los pacientes receptores de trasplante de órganos sólidos es de 10 a 100 veces más elevada que en la población general, que va de 1% a 12%. El riesgo de reactivación también es mayor en pacientes inmunocomprometidos de mayor edad.<sup>23</sup>

En una revisión retrospectiva de 239 pacientes sometidos a trasplante de pulmón, 29 pacientes desarrollaron zóster con una incidencia calculada de 55 por cada 1000 personas - año. La neuralgia postherpética ocurrió en 20% de los pacientes y no se identificó ningún factor de riesgo claro para el desarrollo de herpes zóster.<sup>24</sup>

### **Infección por VIH**

Se ha reportado una incidencia incrementada de herpes zóster en pacientes con VIH comparando con los que no tienen VIH. Esta incidencia de HZ se reportó en 29.4 casos por 1000 personas - año para los pacientes con VIH y fue de 2.0 casos 1000 personas

– año para los controles. El riesgo relativo ajustado por edad fue de 16.9 (95% IC 8.7 a 32.6) en pacientes con VIH. <sup>25</sup>

### **Complicaciones asociadas a herpes zoster**

Las complicaciones asociadas a la infección por herpes zóster son variables y estas dependen del grado de inmunocompromiso que presente el paciente, generalmente presentándose las complicaciones mas graves en pacientes inmunocomprometidos.

#### **Complicaciones en pacientes inmunocompetentes**

La complicación más común del herpes zóster es la neuralgia postherpética la cual se ha reportado en aproximadamente del 10 al 15 por ciento de todos los pacientes con herpes zoster. Los factores de riesgo para desarrollar esta complicación son la edad avanzada, severidad del rash y dolor durante el inicio de la infección. No hay un consenso en la definición de neuralgia postherpética en cuanto a la duración de la sintomatología. Según la publicación revisada se ha definido como dolor que varía en duración desde 30 días hasta 3 meses posterior a la aparición del rash. Se ha visto que la prevalencia de neuralgia postherpética varía según el tiempo de duración de la definición utilizada. <sup>26 y 27</sup>

Cuando se utiliza la definición con duración de dolor de 30 días o más, la incidencia de neuralgia postherpética es tan alta como 30% en personas más jóvenes de 40 años y arriba de 74% en aquellas mayores a 60 años. Cuando se utiliza la definición con duración de dolor por más de 90 días se ha reportado una incidencia de 6% en personas de 40 años o menos y de 12% en mayores de 60 años. <sup>26 y 27</sup>

Otras complicaciones se han reportado en diferentes estudios con prevalencias menores. En un estudio realizado en 859 se reportó que el 7.9% de los pacientes desarrolló neuralgia postherpética, 2.3% desarrolló infección bacteriana de la piel y 1.6% presentó complicaciones oculares que incluyen uveítis y queratitis, se reportó neuropatía motora en 0.9% de los pacientes, meningitis 0.9% y herpes zoster ótico en el 0.2% de los pacientes. <sup>28</sup>

Otras complicaciones de la infección por herpes virus es la necrosis retiniana aguda en la cual la presentación clínica cuenta con iridociclitis aguda, vitritis, retinitis necrotizante, vasculitis retiniana oclusiva con una rápida pérdida de la visión y el desprendimiento de retina.<sup>29, 30 y 31</sup>

El herpes zóster ótico o también llamado síndrome de Ramsay Hunt generalmente incluye parálisis facial ipsilateral, dolor de oído y presencia de vesículas en el conducto auditivo o en el pabellón auricular. En algunos pacientes puede alterarse el gusto o presentar alteraciones como tinnitus, hiperacusia o bien epífora.<sup>32</sup>

Se desarrolla una paresia motora segmentaria en el 3% de los pacientes con HZ, el inicio coincide con el desarrollo de dolor y erupción cutánea. Aproximadamente el 75% de los pacientes experimentan la recuperación gradual de la fuerza motora.<sup>33, 34 y 35</sup>

Otra complicación de la infección por herpes zóster es la mielitis transversa, esta afecta los dermatomas torácicos en cuestión de días o semanas después de la aparición inicial de la erupción vesicular. La mielopatía se puede presentar de forma autolimitada con paraparoesia espástica monofásica con o sin síntomas sensoriales o problemas de esfínteres. La mielopatía se puede presentar de una forma insidiosa, progresiva y en ocasiones fatal, principalmente en pacientes inmunocomprometidos.<sup>33, 36 y 37</sup>

La encefalitis asociada a herpes zoster se presenta típicamente con delirio a los pocos días después de la erupción vesicular, pero puede ocurrir antes de la aparición de la erupción cutánea o seguir un episodio de herpes zóster por más de seis meses.<sup>33, 36 y 37</sup>

Se realizó un estudio en 315595 pacientes con antecedente de herpes zóster, en este estudio se reportó que el 0.03% de los pacientes presentó síndrome de Guillain- Barré. Además, se determinó que el riesgo de desarrollar este síndrome fue más alto en los pacientes con herpes zóster que en los controles.<sup>38</sup>

Se puede presentar vasculopatía como complicación de la infección por herpes zóster presentando dos entidades clínicas: accidente cerebrovascular secundario a la infección de las arterias cerebrales y vasculitis granulomatosa. Los pacientes pueden presentar fiebre, alteraciones del estado mental, cefalea y déficit neurológico focal.<sup>37</sup>

## **Complicaciones en huéspedes inmunocomprometidos**

Los pacientes inmunocomprometidos, postrasplantados de médula ósea o de órgano sólido así como pacientes con VIH, se encuentran en mayor riesgo de desarrollar infecciones por herpes zoster complicadas, incluyendo diseminación cutánea y afectación de órganos internos. La diseminación cutánea a menudo se presenta con múltiples lesiones cutáneas vesiculares en una distribución generalizada que afecta a múltiples dermatomas que cruzan la línea media.<sup>39</sup>

La afección de órganos internos por herpes zoster puede presentarse con una evolución rápida como neumonía, hepatitis o encefalitis y en ocasiones la erupción cutánea puede estar ausente. La neumonitis por herpes zoster en pacientes trasplantados se ha asociado con alta mortalidad a pesar del diagnóstico y tratamiento oportuno.<sup>39 y 40</sup>

En el caso de enfermedades autoinmunes no se ha reportado con exactitud las complicaciones específicas relacionadas con herpes zoster, se ha informado que en pacientes con enfermedades autoinmunes y uso de anti TNF la frecuencia de herpes zoster grave que requirió hospitalización fue de 4.9% de los casos y las lesiones que afectaban múltiples dermatomas se encontraron en el 20.9% de los casos.<sup>22</sup> En el caso de pacientes con artritis reumatoide la afección por múltiples dermatomas ocurrió en el 20% de la población pero al compararse con el grupo control la diferencia no fue significativa.<sup>41</sup>

En un estudio realizado en 322,877 pacientes se analizó la persistencia de neuralgia postherpética por más de 6 meses, en el caso de los pacientes con artritis reumatoide se vio que el 7.2 % de los casos presentaban esta complicación.<sup>14</sup>

Datos acumulados sugieren que herpes zóster ocurre más frecuentemente en edades tempranas en pacientes con LES. La incidencia de herpes zóster en LES se reporta en un rango de 6.4 a 91,4 casos por 1000 pacientes - año y la mayoría ocurren durante la cuarta década de la vida, en contraste con la población general donde la incidencia varía de 2.6 a 5.0 por 1000 pacientes - año con tasas más elevadas en pacientes mayores. El riesgo incrementado de LES se debe en parte al grado de actividad de la enfermedad así como el uso de medicamentos inmunosupresores, sin embargo,



diferentes estudios muestran una incidencia de herpes zóster elevada en pacientes con actividad baja quienes tienen dosis mínimas de inmunosupresores.<sup>42</sup>

### **Impacto de las complicaciones del herpes zóster**

El herpes zóster en una condición que afecta todos los grupos de edad tanto pacientes inmunocompetentes como inmunocomprometidos, existe un impacto importante en la población de adultos mayores así como en pacientes inmunocomprometidos. La neuralgia postherpética es la complicación más frecuente de la infección por HZ y es la segunda causa más frecuente de dolor neuropático, después de la diabetes.<sup>43</sup>

El impacto del herpes zóster en la calidad de vida es comparable a enfermedades crónicas como insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus, daño miocárdico, y depresión clínica.<sup>45</sup>

Se ha estimado en Europa que aproximadamente existen 12000 hospitalizaciones al año por las complicaciones de herpes zóster siendo la principal causa la neuralgia postherpética seguida por encefalitis, meningitis y complicaciones oftalmológicas. En Estados Unidos se determinó el número de hospitalizaciones asociadas a herpes zóster en un periodo de 10 años resultando de 16.1 por 100,000 personas (rango 14.5-18.2).<sup>45</sup>

En comparación con el promedio de calidad de vida para cada dominio en la población general, los pacientes con herpes zóster presentan puntajes más bajos en el análisis de la calidad de vida comparado con la población general.<sup>46</sup> La infección por HZ disminuye la calidad de vida en todos los componentes que la constituyen (actividad general, estado de ánimo, nivel de satisfacción ante la vida, relaciones con otras personas, sueño). En un estudio realizado en pacientes mayores de 65 años con neuralgia postherpética el 40% presentó dolor moderado y esto afectó la habilidad de realizar sus actividades de la vida cotidiana, el 48% de los pacientes comentó que el dolor interfirió de manera moderada a grave la calidad de vida. La neuralgia postherpética causa pérdida de la función física y algunos pacientes experimentan anorexia, pérdida de peso, inactividad física, reducción de la movilidad y trastornos de ciclo sueño vigilia.<sup>43</sup>

La NPH no solo se relaciona con afección de la actividad física, también puede asociarse a trastornos psicosociales, se ha determinado que los pacientes con neuralgia postherpética y dolor intenso tienden a desarrollar un grado elevado de ansiedad y depresión, así como dificultades de concentración.<sup>43</sup>

En un estudio basado en entrevistas de 280 pacientes mayores de 50 años los cuales desarrollaron neuralgia postherpética se asoció a una disminución de la calidad de vida en todas las variables estudiadas, una tercera parte desarrolló problemas en sus actividades de la vida cotidiana incluyendo trabajo, estudio, trabajo de casa y actividades familiares y en 60% de los que estaban trabajando al momento de la entrevista dejaron de trabajar por dolor.<sup>44</sup>

### **Medidas preventivas contra la infección por virus de herpes zoster**

En el 2006 “the Food and Drug Administration” (FDA) aprobó la vacuna contra el virus de varicela zóster para la prevención de herpes zóster en individuos de 60 años o más. La aprobación se basó en el estudio para la prevención de varicela (SPS) el cual fue un estudio controlado con placebo a doble ciego en más de 38000 adultos de 60 años o más.<sup>1</sup>

Durante el estudio 38546 sujetos inmunocompetentes de 60 años o más sin historia de varicela fueron aleatorizados a recibir la vacuna atenuada Oka/Merck VZV o placebo. Estos pacientes fueron seguidos en una media de 3.12 años para evaluar la incidencia de herpes zóster, la gravedad, la duración del dolor agudo y la incidencia de neuralgia postherpética. La vacuna redujo la incidencia de herpes zóster un 51.3% disminuyendo la gravedad de HZ un 61.1% y disminuyendo la incidencia de neuralgia postherpética en un 66.5%. En sujetos mayores a 70 años la vacuna fue menos efectiva en prevenir infección por herpes zoster pero más efectiva en reducir la gravedad de la enfermedad comparando con pacientes más jóvenes entre 60 y 69 años.<sup>47</sup>

En 2011 la FDA aprobó el uso de esta vacuna en pacientes de 50 a 59 años basado en el estudio de eficacia y seguridad de Zostavax (ZEST), en este estudio multinacional, aproximadamente 22000 individuos de entre 50 y 59 años fueron aleatorizados para

recibir Zostavax o placebo. Al año de seguimiento el riesgo de desarrollar herpes zoster se redujo un 70% en pacientes que recibieron la vacuna.<sup>1</sup>

Debido a que individuos más jóvenes de 60 años están en riesgo bajo de contraer herpes zoster el comité de prácticas de inmunización (ACIP) no recomienda esta vacunación como rutina para pacientes entre 50 y 59 años. Esta vacuna debería considerarse en pacientes entre 50 y 59 años quienes podrían no tolerar la infección por herpes zóster o la neuralgia postherpética. Esta población puede incluir a pacientes con enfermedades preexistentes con dolor crónico, depresión severa, comorbilidades o intolerancia a medicamentos para tratar neuralgia postherpética.<sup>1</sup>

Al evaluar la duración de la protección dada por esta vacuna en el SPS se demostró una eficacia de 4.5 años posterior a la vacunación. Una subpoblación de participantes del SPS fue seguida por 7 años posteriores a la vacunación como parte de un estudio de persistencia a corto plazo, demostrándose persistencia de la eficacia. Se estudió la persistencia a largo plazo para demostrar eficacia por 7 a 10 años después de la vacunación, los resultados siguen pendientes.<sup>1</sup>

La vacuna para HZ puede ser administrada con otras vacunas inactivadas incluyendo pneumococcica, influenza y tétanos. Los efectos adversos son poco comunes siendo el más común las reacciones en el sitio de inyección como eritema, dolor, inflamación, prurito, hematomas y cefaleas.<sup>1</sup>

En el SPS estas reacciones a la inyección ocurrieron en el 48% de las personas que recibieron la vacuna contra el 17% de los pacientes que recibieron placebo. Cefalea se reportó en el 9.4% de los pacientes que recibieron la vacuna y en el 8.2% de los pacientes que recibieron placebo. En el SPS solo 53 pacientes de 38000 desarrollaron zóster o rash similar a varicela (17 en el grupo vacunado y 36 en el grupo placebo).<sup>1</sup>

De acuerdo a las recomendaciones dadas por ACIP en 2008 las siguientes condiciones son consideradas como contraindicaciones para la aplicación de la vacuna: pacientes con VIH o SIDA con manifestaciones clínicas incluyendo valores de linfocitos TCD4 de 200 por mm<sup>3</sup> o menos, o 15% menos del total de linfocitos; personas con leucemia, linfoma, neoplasias malignas que afecten médula ósea o el sistema linfático con inmunodeficiencia celular no especificada y pacientes bajo trasplante de células madre. Los datos que soporten estas recomendaciones son limitadas. Pacientes con los

siguientes regímenes inmunosupresores deberán evitar la aplicación de la vacuna: Dosis altas de corticoesteroides (20mg día o más de prednisona o equivalente) por 2 o más semanas así como los que usan inmunomoduladores o inmunosupresores como anti TNF (adalimumab, infliximab y etanercept). Sin embargo los datos que soporten esta conducta son limitados. Los pacientes deben esperar por lo menos 2 semanas después del cese de dichos inmunosupresores o inmunomoduladores.<sup>48</sup>

Los pacientes con enfermedades reumáticas y mediadas por inmunidad son 1.5 a 2 veces más propensos a desarrollar herpes zóster, los datos que soporten el uso de la vacuna para herpes zóster en estos pacientes podrían ser de gran ayuda.<sup>48</sup>

Existen diferentes estudios en los cuales se ha identificado la eficacia y seguridad de la vacuna en poblaciones que ya han tenido herpes zóster. En un estudio realizado en pacientes inmunocompetentes mayores de 60 años se comparó la incidencia de herpes zoster recurrente en pacientes vacunados y no vacunados. La incidencia fue de 0.99 casos por 1000 personas - año (95% IC .02–5.54) en pacientes vacunados y 2.20 por 1000 personas - año (95% IC, 1.10–3.93) en los no vacunados.<sup>48</sup>

### **Costo beneficio asociado a la vacuna**

En la fase aguda, el costo extra hospitalario de un paciente con herpes zoster varía entre 112 y 287 dólares. La terapia antiviral tiene un costo entre 73 y 250 dólares. Durante las complicaciones y la estancia intrahospitalaria el costo estimado varía de 3221 a 7206 dólares. La neuralgia postherpética puede incrementar miles de dólares dicho costo. Adicionalmente la fase aguda de herpes zoster conlleva una disminución de la productividad y en algunos casos la neuralgia postherpética no permite que el paciente regrese a trabajar.<sup>46</sup>

El estudio SPS documentó que la vacuna era efectiva por al menos 3 años pero aun falta tiempo para determinar el potencial de duración de la vacuna. El costo por año de prevenir un caso de Herpes Zoster y un caso de neuralgia postherpética fueron, respectivamente: \$ 35.000 (donde el número necesario para vacunar, NNV = 175) y \$217,400 (donde NNV = 1,087). Con un costo de vacuna de 200 dólares y una potencial eficacia de 30 años se calculó que el puntaje de la calidad de vida (QALYs) tendría un incremento de 0.0024 por año en sujetos mayores de 60 años y en

pacientes de 80 años o más el QALYs incrementaría solo 0.007. Debido a la baja incidencia de herpes zóster en pacientes jóvenes la vacuna resulta ser más costoefectiva en la población de 60 a 64 años.<sup>49</sup>

### **Vacunación en pacientes con enfermedades reumatológicas**

Se realizó un estudio en pacientes con enfermedades reumatológicas en el cual el objetivo fue examinar la seguridad a corto plazo de la vacuna contra herpes zoster posterior a su aplicación y la efectividad de la vacuna en pacientes con artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriasica, espondilitis anquilosante y enfermedad inflamatoria intestinal. De 44115 pacientes con enfermedades autoinmunes, 551 recibieron vacuna contra herpes zoster y 761 desarrollaron herpes zóster. La incidencia de herpes zóster fue similar en los vacunados comparando contra los no vacunados (ratio 0.99; 95% IC, 0.29 a 3.43). Como conclusión se determinó que el riesgo a corto plazo de desarrollar herpes zóster no parece estar incrementado en pacientes vacunados incluso si utilizan terapias inmunosupresoras en el momento de la vacunación. El estudio fue limitado por el tamaño de la población por lo cual se necesita futura evidencia.<sup>49</sup>

En 2012 se publicó una cohorte retrospectiva de 463,541 mayores de 60 años beneficiarios de medicare diagnosticados con enfermedades autoinmunes (artritis reumatoide, psoriasis, artritis psoriasica, espondilitis anquilosante, enfermedad inflamatoria intestinal). El objetivo del estudio fue examinar la posible asociación entre los receptores de la vacuna contra VVZ y la incidencia de herpes zóster a corto plazo (42 días posteriores a la vacunación) y a largo plazo (a los 2 años de seguimiento). Solo el 4% recibieron la vacuna para herpes zoster. La incidencia de herpes zóster fue 7.8 casos por 1000 personas al año (con intervalo de confianza de 3.7 a 16.5 al 95%) dentro de los 42 días después de la vacunación. La tasa entre los no vacunados fue de 11.6 casos por 1000 personas al año (95% CI 11.4–11.9).<sup>49</sup>

De 633 pacientes con inmunosupresores (anti TNF, biológicos no anti TNF, fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad o glucocorticoides orales) quienes recibieron la vacuna para zoster no se detectó ni un caso de herpes zóster, varicela, meningitis o encefalitis dentro de los 42 días posteriores a la vacunación. Posterior al

ajuste multivariable la vacunación se asoció con riesgo para herpes zóster con un HR de 0.61 (95% CI, 0.52-0.71) después de los 42 días. Estos resultados sugieren que la vacunación contra zóster no incrementa el riesgo de HZ a corto plazo en pacientes con enfermedades autoinmunes incluyendo la exposición a medicamentos inmunomoduladores. Los investigadores encontraron limitaciones importantes en dicho estudio por lo cual es necesario determinar la seguridad de esta vacuna en dicha población.<sup>49</sup>

Un estudio de etiqueta abierta valoró la inmunogenicidad de la vacuna contra herpes zoster en pacientes con lupus eritematoso sistémico. No se reportaron casos de herpes zoster, rash vesicular, efectos adversos serios o activación de LES, se reportaron tres reacciones en el sitio de inyección.<sup>50</sup>

El ACIP realizó recomendaciones para el uso de la vacuna contra herpes zoster en individuos inmunocomprometidos, estas recomendaciones son basadas en un consenso de expertos, estos recomiendan que esta vacuna no se debe administrar a personas con terapia biológica o inmunosupresores, los sujetos que reciban esta medicación deberán ser vacunados antes de la iniciación de la terapia o suspender la terapia durante al menos 1 mes antes de la vacunación. El uso de baja a moderada inmunosupresión, incluyendo prednisona < 20 mg al día, dosis bajas de metotrexato, la azatioprina o 6 -mercaptopurina no están contraindicados, ya que no se consideran suficiente inmunosupresión para generar problemas con la seguridad de la vacuna.<sup>48</sup>

Las directrices del ACIP no mencionan varios medicamentos que se utilizan comúnmente para tratar LES incluyendo mofril micofenolato o belimumab. Pautas de vacunación de Estados Unidos y las organizaciones europeas de reumatología se ajustan a las recomendaciones de la ACIP. Hasta la fecha, no hay datos clínicos para establecer las bases de las pautas de vacunación de pacientes con enfermedades autoinmunes.<sup>42</sup>

## **JUSTIFICACIÓN**

La infección por virus de herpes zóster en pacientes inmunosuprimidos por VIH o en postrasplantados de médula ósea suele presentarse con una prevalencia incrementada respecto a la población general, así como un curso clínico más grave y con complicaciones que ponen en riesgo la vida del paciente y afectan la calidad de vida de forma prolongada.

En el caso de pacientes con enfermedades reumatológicas y terapia inmunosupresora es poca la información que se tiene al respecto, sin embargo, esta apunta a que esta población tiene prevalencia y riesgo incrementado de presentar complicaciones graves por esta infección.

El determinar la prevalencia de herpes zoster en los pacientes con enfermedades reumatológicas y los factores asociados a esta infección nos permitirá determinar si esta población tiene una incidencia incrementada comparando con la población general por edad y sexo así como ver la gravedad de sus complicaciones.

De encontrar una prevalencia incrementada así como complicaciones graves en nuestra población se justificaría el uso de medidas preventivas contra la infección por este virus como la vacuna dirigida contra el virus de la varicela zoster (zostavax), la cual está recomendada en las guías de vacunación en enfermedades reumáticas.

## **HIPOTESIS**

Los pacientes con enfermedades reumatológicas del Hospital de Especialidades CMN SXXI del IMSS cursan con una elevada prevalencia de herpes zóster.



## **OBJETIVOS**

### Objetivo general

- Determinar la prevalencia de Herpes zóster en pacientes con enfermedades reumatológicas en un hospital de tercer nivel de atención

### Objetivos secundarios

- Determinar la incidencia de Herpes zóster en pacientes con enfermedades reumatológicas en un hospital de tercer nivel de atención
- Determinar los factores asociados a infección por herpes zoster en pacientes con enfermedades reumatológicas en un hospital de tercer nivel de atención

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **Diseño del estudio**

Estudio observacional descriptivo

### **Universo de trabajo**

Pacientes del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G.” del Centro Médico Nacional Siglo XXI que hayan cursado con infección por herpes zoster y que tengan diagnóstico de enfermedad reumatológica de acuerdo a los criterios de clasificación para Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide, Esclerosis sistémica, Síndrome de Sjogren, Vasculitis Sistémica, espondiloartropatías, miopatías inflamatorias, que cumplan criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para LES, AR, esclerosis sistémica, vasculitis sistémica, criterios de New York para espondilitis anquilosante, criterios de Bohan y Peter para miopatía inflamatoria.

Pacientes mayores de 18 años y en los que sea posible aplicar el cuestionario de valoración.

### **Tamaño de la muestra**

Los pacientes se incluyeron por cuota.

### **Criterios de selección**

#### Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Infección por herpes zoster
- Que cumplan criterios de clasificación para las diferentes enfermedades reumatológicas según los criterios ACR, Bohan y Peter y New York que hayan sido diagnosticados con herpes zoster posterior al diagnóstico de su enfermedad reumatológica.
- El diagnóstico de herpes zoster establecido por cuadro clínico por un médico.

### Criterios de exclusión

- Pacientes que no cumplan criterios de clasificación o diagnóstico para la enfermedad reumatológica dicha.
- Pacientes que no cumplan características clínicas de herpes zóster.

### Criterios de eliminación

- Pacientes con encuestas inconclusas
- Pacientes con información ilegible en encuestas
- Pacientes que no hayan firmado el consentimiento informado.
- Pacientes en los cuales no sea posible la aplicación de la encuesta por alteraciones mentales.

### Variables

Variable independiente:

- Paciente con enfermedad reumatológica.

Variable dependiente:

- Infección por herpes zóster

### Definición operativa de las variables

La siguiente tabla describe operacionalmente las variables de la investigación, además describe los elementos que conforman estas variables y la forma en que se mide cada uno de estos.

Variable	Dimensiones	Definición operacional	Indicadores	Instrumento de recolección	Ítems	Escala de medición
	Sexo	Características físicas y fisiológicas que distinguen al hombre y a la mujer	Masculino Femenino	Cuestionario de variables socio demográficas	1	Nominal

Paciente CMN SXXI con enfermedad reumatológica	Edad	Años de vida registrados en acta de nacimiento	Años de edad	Cuestionario de variables socio demográficas	2	Continua
	Comorbilidades	Cualquier otra enfermedad no reumatológica diagnosticada por médico	Nombre de la enfermedad	Cuestionario de variables socio demográficas	3	Ordinal
	Tiempo de evolución	Tiempo de diagnóstico de la enfermedad reumatológica	Años de diagnóstico	Cuestionario de variables sociodemográficas	4	Continua
	Actividad de la enfermedad	Actividad de la enfermedad reumatológica en el momento de diagnóstico de herpes zóster, para AR según puntaje SDAI, actividad de LES según SLEDAI, actividad de EA según BASDAI, actividad de resto de enfermedades según criterio médico	Puntaje del índice	Expediente	NA	Nominal
	Tratamiento inmunosupresor utilizado	FARME biológico o no biológico utilizado en el momento de diagnóstico de herpes zóster	Nombre de fármaco	Expediente	NA	Ordinal
	Dosis de esteroide utilizada	Esteroide utilizado en el momento del diagnóstico de herpes zóster	Dosis de esteroide	Expediente	NA	Continua
	Lupus eritematoso sistémico	Enfermedad crónica del tejido conjuntivo que se caracteriza por la inflamación de los órganos afectados, como la piel, el hígado, el corazón, el cerebro, los pulmones, etc.	Positividad de 4 o más criterios de clasificación del CAR	Expediente	NA	Ordinal
	Artritis Reumatoide	Enfermedad inflamatoria principalmente de las articulaciones diartrodiales, con manifestaciones sistémicas, de	Positividad de 4 o más criterios de clasificación del CAR	Expediente	NA	Ordinal

		etiología desconocida, de naturaleza autoinmune y evolución crónica con curso y duración variables.				
	Esclerosis Sistémica	Es una enfermedad del tejido conectivo difuso caracterizada por cambios en la piel, vasos hace que el tejido conectivo se endurezca y se ponga grueso.	Positividad de 2 o más criterios de clasificación del CAR	Expediente	NA	Ordinal
	Vasculitis sistémica	Engloba a un grupo heterogéneo de procesos con un fondo común como es la presencia de inflamación de los vasos sanguíneos, que puede asociarse a necrosis de la pared vascular	Cumplir criterios de clasificación ACR para AT, ACG, PAN, WG, PAM, CHS, HSS.	Expediente	NA	Ordinal
	Síndrome de sjogren primario	Enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza por afectar principalmente a las glándulas exocrinas que conduce a la aparición de sequedad	Cumplir 4 criterios de clasificación propuestos por el grupo de consenso europeo para el estudio del SS	Expediente	NA	Ordinal
	Dermatomiositis polimiositis	Grupo heterogéneo de alteraciones caracterizadas por debilidad muscular del músculo estriado, histológicamente es una proceso inflamatorio crónico no supurativo con necrosis de la fibras musculares de tipo I y II y grados variables de regeneración	Presencia de 4 criterios diagnósticos de Peter y Bohan.	Expediente	NA	Ordinal
	Espondilitis anquilosante	Enfermedad inflamatoria crónica que afecta fundamentalmente a las articulaciones de la columna vertebral, las cuales tienden a soldarse entre sí, provocando una limitación de la movilidad	Criterio radiológico y criterio clínico según los criterios de New York	Expediente	NA	Ordinal

Herpes Zoster	Artritis Psoriasica	Afección inflamatoria de las articulaciones asociada a la psoriasis	Presencia de enfermedad articular inflamatoria y placas de psoriasis	Expediente	NA	Ordinal
	Artritis Reactiva	Artritis que aparece tras una infección intestinal o génito-urinaria.	Episodio de artritis periférica de más de un mes de duración que acontece en asociación con uretritis y/o cervicitis	Expediente	NA	Ordinal
	Dolor Neuropático	Sensación dolorosa que se produce debido a daño o deficiencia funcional de los nervios periféricos o sistema nervioso central	Presencia sí o no	Cuestionario de variables socio demográficas	5 y 7	Nominal
	Rash Vesicular	Término inglés que se refiere a la erupción cutánea caracterizada por vesículas de etiología conocida y bien caracterizada.	Presencia sí o no	Cuestionario de variables socio demográficas	5 y 7	Nominal

Tabla 2 Descripción de variables de investigación

### Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva, promedios, porcentajes.

Se utilizó estadística no paramétrica con pruebas exacta de Fisher y t de student para las comparaciones entre el grupo de complicados y no complicados por infección de herpes zoster.

Se utilizó programa SPSS 15.0

### Aspectos  ticos

La presente investigación cuenta con carta de consentimiento informado por escrito la cual fue entregada a cada uno de los participantes, la cual se adjunta en los anexos. La investigación se hizo de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas Internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. Se respetaron

cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg, la declaración de Helsinki y sus enmiendas, el Informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos.

### **Recursos financiamiento y factibilidad**

La presente investigación no requirió de financiamiento económico o recursos materiales los cuales no se encuentren al alcance del investigador o bien algún recurso que se encuentre fuera de las instalaciones del hospital de especialidades CMN SXXI. Por lo tanto la viabilidad de hacer la presente investigación fue alta y no existieron impedimentos físicos que no permitieran su realización.

#### Recursos humanos:

- Médicos del servicio de Reumatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

#### Recursos materiales:

- Computadora
- Hoja de recolección de datos (Excel).
- Programa SPSS 15.0

## RESULTADOS

La población total de pacientes estudiados con enfermedad reumatológica fue de 826 de estos 49 pacientes tuvieron herpes zoster. Se calculó una prevalencia de enfermedad de 5.93%.

Del total de la población se analizó la incidencia de herpes zoster de septiembre de 2013 a septiembre de 2014, de 826 analizados ese año 14 presentaron herpes zoster documentándose una incidencia de 16.94 por mil pacientes año.

De los 49 pacientes con herpes zoster se vio que la edad promedio fue de  $50.84 \pm 14.38$  años (mediana de 53 años, min de 19, max 80 años). Ochenta y tres por ciento fueron mujeres (41/49). Del total de pacientes con HZ 34.69% tenían lupus eritematoso sistémico (17/49), 32.65% artritis reumatoide (16/49), 12.24% esclerosis sistémica (6/49), 8.16% granulomatosis de wegener y 12.24% otra enfermedad reumatológica (6/49), Figura 1.

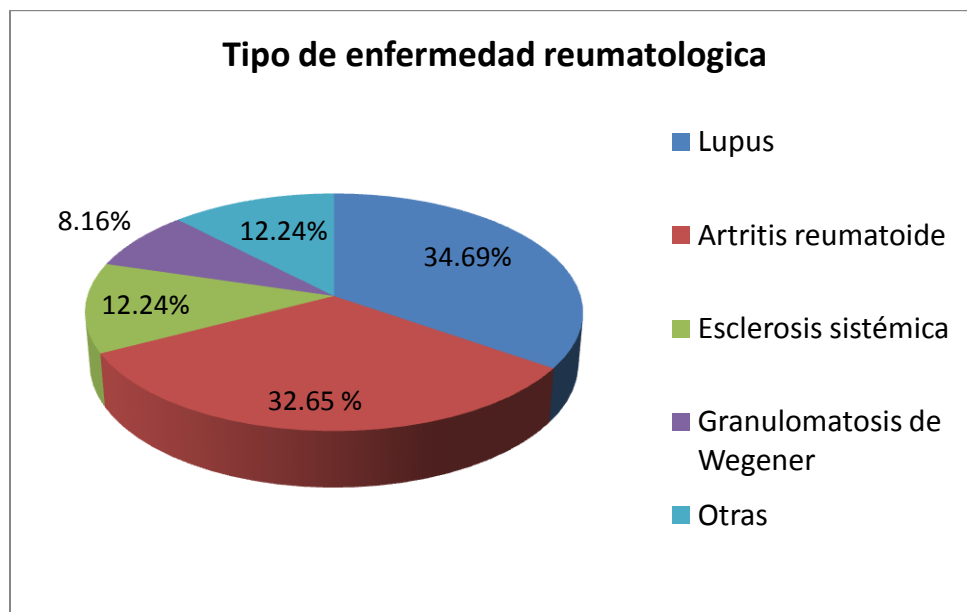


Figura 1. Porcentaje de diferentes enfermedades reumatológicas en población con herpes zoster.



Se observó la frecuencia de comorbilidades en la población con herpes zoster, el 44.89% no tuvieron comorbilidades, el 20.24% tuvieron hipertensión arterial, 14.28% hipotiroidismo, 6.1% diabetes mellitus y 14.28% otra comorbilidad (Figura 2).

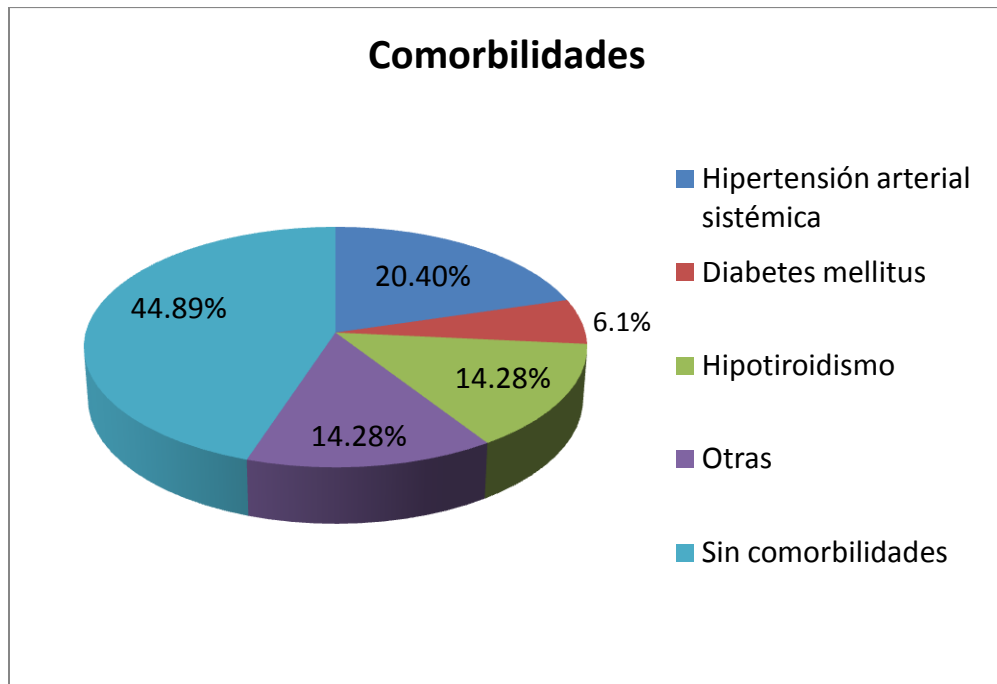


Figura 2. Diferentes comorbilidades y frecuencia en pacientes con herpes zoster.

El tiempo de diagnóstico de la enfermedad reumatológica fue en promedio de  $13.88 \pm 10.26$  años, (mediana de 10 años, mini de 1, max de 40 años). El tiempo para desarrollar el HZ después del diagnóstico de la enfermedad reumatológica fue de 10.31 años (mediana de 9.31, mín de 1, max de 40 años).

De los medicamentos que tomaban los pacientes el 27.5% tomaban 2 inmunosupresores, 12.25% tomaban un inmunosupresor y 3.6% tomaban 3 inmunosupresores. El 7.4% no tomaba ningún inmunosupresor (Figura 3).

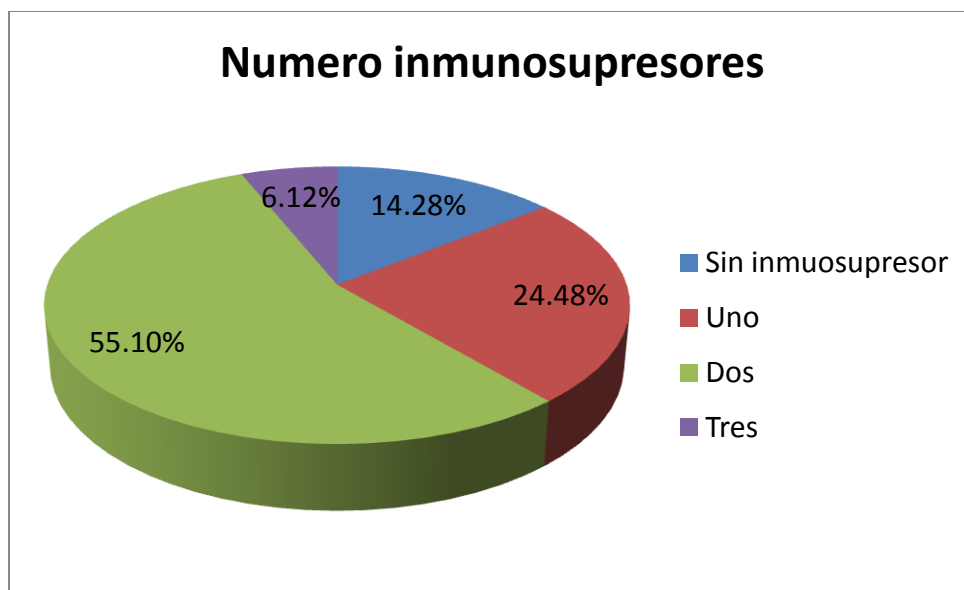


Figura 3. Porcentaje de pacientes con herpes zoster que tienen uno, dos o tres inmunosupresores.

Al comparar al grupo de pacientes con HZ complicado y no complicado no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas al realizar el análisis por edad, género, enfermedad, tratamientos y actividad de la enfermedad (Tabla 3 y 4).

Variable	Herpes Zoster complicado		Valor de P
	Complicados	No	
Edad	54.36 ± 4.13	48.95 ± 2.3	0.088
Genero	10 (90)	31 (81.5)	0.45
Tiempo con enfermedad	16.45 ± 3.7	13.3 ± 1.56	0.35
Tiempo para desarrollar	11.9 ± 3.5	9.84 ± 1.5	0.542
LES (%)	4 (36.3)	13 (34.2)	0.83
AR	4 (36.3)	12 (31.5)	0.76
GW	2 (18)	2 (5.2)	0.16
Esclerosis	0	6 (16)	0.042

Otras enf.	1 (9)	5 (13)	0.89
Inmunosupresores	7 (63)	30 (78)	0.28
Sin fármacos	1 (10)	6 (16)	0.57
Un fármaco	3 (27)	9 (24)	0.5
Dos fármacos	6 (54)	21(55)	0.96
Tres fármacos	1 (10)	2 (5)	0.64

Tabla 3. Diferencias entre grupo de pacientes complicados y no complicados de pacientes con herpes zoster por edad, sexo, enfermedad reumatológica y fármacos utilizados

Variable	Herpes Zoster		Valor de P
	Complicados	No complicados	
Prednisona	9 ( 82)	22(58)	0.14
Metotrexate	3 ( 27)	9 (23)	0.80
Anti inmunofilinas	0	6 (16)	0.31
Inhibidores	1 (10)	8 (21)	0.34
Azatioprina	2 (18)	2 (5)	0.21
Ciclofosfamida	1 (10 )	3 (8)	0.65
Monoclonales	1 (10)	3 (8)	0.65
Otros	1 (10)	4 (10.5)	0.69
Actividad	1 (10)	17 (45)	0.38

Tabla 4. Diferencias entre grupo de pacientes complicados y no complicados de pacientes con herpes zoster según fármaco utilizado.

## DISCUSIÓN

La prevalencia de herpes zoster en la población general y en pacientes con enfermedades reumatológicas es variable, sin embargo la incidencia en la población general es más constante variando de 4 a 4,5 por cada 1.000 personas – año, en nuestros resultados observamos una incidencia incrementada respecto a la población general

Se han reportado diferentes incidencias según el tipo de enfermedad reumatológica estudiada, siendo siempre más alta que en la población general, en este estudio al valorar la incidencia para todas las enfermedades reumatológicas es aun más alta que la reportada para enfermedades como lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide.

Se han determinado diferentes factores de riesgo para contraer herpes zoster como edad mayor a 50 años en población general y a edad más elevada se presenta un mayor riesgo de complicaciones. En nuestra investigación se observó una tendencia de presentación de enfermedad a edades más tempranas y al comparar el grupo de pacientes complicados con los no complicados se observa que al igual que la población general los pacientes con mayor número de complicaciones tienen edad más avanzada que los no complicados, sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

En enfermedades reumatológicas se ha asociado incidencia incrementada de HZ al tratamiento utilizado (inmunosupresores y glucocorticoides), en esta investigación se intentó determinar si el tratamiento se asociaba a una mayor frecuencia de complicaciones por HZ. Se observó una tendencia de mayor número de fármacos en el grupo de pacientes con complicaciones de herpes zoster con respecto al grupo de no complicados, sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. El análisis comparativo entre el grupo de complicados y no complicados respecto a diferentes tipos de fármaco tampoco fue estadísticamente significativo

## **CONCLUSIÓN**

Como era esperado, la incidencia en pacientes con enfermedad reumatológica fue más elevada respecto a la población general. Al correlacionar factores como edad, sexo, tipo de enfermedad reumatológica a la frecuencia de pacientes con y sin complicaciones, se encontró que estas correlaciones no fueron estadísticamente significativas pese a lo que se había encontrado en estudios previos.

Consideramos que la diferencia de resultados respecto a otros estudios, puede ser secundaria al tamaño de la población estudiada ya que la de este estudio es mas pequeña respecto a los estudios a los cuales se hace referencia. Otro factor que puede asociarse a datos no significativos es la falta de un grupo control con el cual pueda compararse adecuadamente la población estudiada y poder asociar diferentes factores de riesgo para contraer herpes zoster ya que el modelo estadístico utilizado para este estudio no es el ideal para establecer riesgos en diferentes poblaciones.

Este es un estudio que sustenta las bases para realizar un estudio prospectivo de casos y controles para calcular factores de riesgo asociados a herpes zoster en pacientes con enfermedades reumatológicas.

## REFERENCIAS

1. O'Connor K, Paauw DS. Herpes zoster. *Med Clin North Am.* 2013 Jul;97(4):503-22
2. Gershon AA, Gershon MD, Breuer J, et al. Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster. *J Clin Virol.* 2010 May;48 Suppl 1:S2-7
3. Miller E, Marshall R, Vurdien J. Epidemiology, outcome and control of varicella-zoster infection. *Rev Med Microbiol* 1993;4:222-30.
4. Quinlivan M, Hawrami K, Barrett-Muir W, et al. The molecular epidemiology of varicella-zoster virus: evidence for geographic segregation. *J Infect Dis.* 2002 Oct 1;186(7):888-94
5. Yawn BP, Gilden D. The global epidemiology of herpes zoster. *Neurology.* 2013 Sep 3;81(10):928-30
6. Oxman M. Herpes Zoster pathogenesis and cell-mediated immunity and Immunosenescence. *J Am Osteopath Assoc.* 2009 Jun;109(6 Suppl 2):S13-
7. Ku CC. et al. Varicella-Zoster virus pathogenesis and immunobiology: new concepts emerging from investigations with the SCIDhu mouse model. *J Virol.* 2005 Mar;79(5):2651-8.
8. Anne A. Gershon and Michael D. Gershon. Pathogenesis and current approaches to control of varicella-Zoster virus infections *Clin. Microbiol. Rev.* 2013, 26(4):728.
9. Reuler J. Herpes Zoster. *West J Med.* Dec 1978; 129(6): 465–468.
10. Mueller NH, Gilden DH, Cohrs RJ, et al. Varicella zoster virus infection: Clinical features, molecular pathogenesis of disease, and latency. *Neurol Clin.* 2008 Aug;26(3):675-97
11. Kost RG, Straus SE. Postherpetic neuralgia--pathogenesis, treatment, and prevention. *N Engl J Med* 1996;335:32.
12. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis* 2007; 44 Suppl 1:S1.
13. Weinberg J. Herpes zoster: Epidemiology, natural history, and common complications. *J Am Acad Dermatol.* 2007 Dec;57(6 Suppl):S130-5.
14. Chen SY, Suaya JA, Li Q, et al. Incidence of herpes zoster in patients with altered immune function *Infection.* 2014 Apr;42(2):325-34.
15. de Melker H, Berbers G, Hahné S et al. The epidemiology of varicella and herpes zoster in The Netherlands: implications for varicella zoster virus vaccination. *Vaccine.* 2006 May 1;24(18):3946-52
16. Donahue JG, Choo PW, Manson JE. et al. The incidence of herpes zoster. *Arch Intern Med.* 1995 Aug 7-21;155(15):1605-9..
17. Gil A, San-Martín M, Carrasco P, González A, et al. Epidemiology of severe varicella-zoster virus infection in Spain. *Vaccine.* 2004 Sep 28;22(29-30):3947-51.
18. Choo PW, Galil K, Donahue JG, et al. Risk factors for postherpetic neuralgia. *Arch Intern Med.* 1997 Jun 9;157(11):1217-24.

19. McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L, et al. Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis*. 2009 May 15;48(10):1364-71
20. Winthrop KL, Baddley JW, Chen L, Liu L et al. Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster. *JAMA*. 2013 Mar 6;309(9):887-95
21. Chakravarty EF, Michaud K, Katz R, et al. Increased incidence of herpes zoster among patients with systemic lupus erythematosus *Lupus*. 2013 Mar;22(3):238-44
22. Che H, Lukas C, Morel J et al. Risk of herpes/herpes zoster during anti-tumor necrosis factor therapy inpatients with rheumatoid arthritis. Systematic review and meta-analysis *Joint Bone Spine*. 2013 Aug 7. pii: S1297-319X(13)00194-2
23. Patti ME, Selvaggi KJ, Kroboth FJ, et al. Varicella hepatitis in the immunocompromised adult: a case report and review of the literature. *Am J Med*. 1990 Jan;88(1):77-80
24. Manuel O, Kumar D, Singer LG, et al. Incidence and clinical characteristics of herpes zoster after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2008 Jan;27(1):11-6
25. Buchbinder SP, Katz MH, Hessol NA, et al. Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1992; 166:1153.
26. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005 Jun 2;352(22):2271-84.
27. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998 Dec 2;280(21):1837-42.
28. Galil K , Choo PW, Donahue JG, et al. The sequelae of herpes zoster. *Arch Intern Med*. 1997 Jun 9;157(11):1209-13
29. Hellinger, Bolling JP, Smith TF, et al. Varicella-zoster virus retinitis in a patient with AIDS-related complex: case report and brief review of the acute retinal necrosis syndrome. *Clin Infect Dis*. 1993 Feb;16(2):208-12..
30. Garweg J, Böhnke M, Varicella-zoster virus is strongly associated with atypical necrotizing herpetic retinopathies. *Clin Infect Dis*. 1997 Apr;24(4):603-8
31. Urayama A. Unilateral acute uveitis with periarteritis and detachment. *Jpn J Clin Ophthalmol* 1971; 25:607-19.
32. Adour KK. Otolological complications of herpes zoster. *Ann Neurol*. 1994;35 Suppl:S62-4. Review.
33. Elliott KJ. Other neurological complications of herpes zoster and their management. *Ann Neurol*. 1994;35 Suppl:S57-61.
34. Chang CM, Woo E, Yu YL, et al. Herpes zoster and its neurological complications. *Postgrad Med J*. 1987 Feb;63(736):85-9
35. Dolin R, Ichman RC, Mazur MH, et al. NIH conference. Herpes zoster-varicella infections in immunosuppressed patients. *Ann Intern Med*. 1978 Sep;89(3):375-88.
36. Steiner I, Kennedy PG, Pachner AR, et al. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster. *Lancet Neurol*. 2007 Nov;6(11):1015-28.

37. Gildea D, Mahalingam R, Nagel MA, et al. The neurobiology of varicella zoster virus infection. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2011 Aug;37(5):441-63
38. Kang JH, Sheu JJ, Lin HC Increased risk of Guillain-Barré Syndrome following recent herpes zoster: a population-based study across Taiwan. *Clin Infect Dis*. 2010 Sep 1;51(5):525-30.
39. Jantsch J, Schmidt B, Bardutzky J, et al. Lethal varicella-zoster virus reactivation without skin lesions following renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Jan;26(1):365-8.
40. Fleisher G, Henry W, McSorley M, et al. Life-threatening complications of varicella. *Am J Dis Child*. 1981 Oct;135(10):896-9..
41. Veetil BM, Myasoedova E, Matteson EL, et al. Incidence and time trends of herpes zoster in rheumatoid arthritis: A population-based cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Jun;65(6):854-61
42. Cogman A, Chakravarty EF. The case for Zostavax vaccination in systemic lupus erythematosus Vaccine. 2013 Aug 12;31(36):3640-3
43. Opstelten W, McElhaney J, Weinberger B, et al. The impact of varicella zoster virus: Chronic pain. *J Clin Virol*. 2010 May;48 Suppl 1:S8-13
44. Weinke T, Edte A, Schmitt S, et al. Impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on patients quality of life. *BMC Med*. 2010 Jun 21;8:37
45. Johnson RW, Bouhassira D, Kassianos G, et al. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life. *BMC Med*. 2010 Jun 21;8:37
46. Creed R, Satyaprakash A, Ravanfar P, et al. Varicella zoster vaccines. *Dermatol Ther*. 2009 Mar-Apr;22(2):143-9
47. Tseng HF, Chi M, Smith N, et al. Herpes zoster vaccine and the incidence of recurrent herpes zoster in an immunocompetent elderly population. *J Infect Dis*. 2012 Jul 15;206(2):190-6
48. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF, et al. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2008 Jun 6;57(RR-5):1-30
49. Zhang J, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *JAMA*. 2012 Jul 4;308(1):43-9
50. Guthridge JM, Cogman A, Merrill JT et al. Herpes Zoster Vaccination in SLE: A Pilot Study of Immunogenicity. *J Rheumatol*. 2013 Nov;40(11):1875-80



## ANEXOS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)

#### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	Prevalencia de herpes zoster y factores asociados a la infección en pacientes con enfermedad reumatológica						
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica						
Lugar y fecha:	México distrito federal						
Número de registro:	R-2014-3601-196						
Justificación y objetivo del estudio:	Objetivo: Determinar la prevalencia de Herpes zóster en pacientes con enfermedades reumatológicas del hospital de especialidades CMN SXXI del IMSS Justificación: Prevenir a futuro complicaciones de herpes zóster en población con enfermedades reumatológicas						
Procedimientos:	Se aplicara un cuestionario de variables socio demográficas al paciente						
Posibles riesgos y molestias:	No habrán procedimientos que dañen el bienestar del paciente y en cualquier momento el paciente podrá decidir no participar en el estudio.						
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Conocer el riesgo de herpes zoster en la aplicación reumatológica y si este se asocia a factores como el tratamiento o la actividad de su enfermedad.						
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	No aplica						
Participación o retiro:	Solo con el consentimiento del paciente se realizara el estudio y en cualquier momento este podrá decidir no participar.						
Privacidad y confidencialidad:	No se mencionara nombre de paciente y los datos obtenidos se analizaran sin asociarse directamente al nombre del paciente.						
En caso de colección de material biológico (si aplica):	<table border="1"> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>No autoriza que se tome la muestra.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.</td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.	<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.						
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.						
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	No aplica						
Beneficios al término del estudio:	Conocer el riesgo de herpes zoster en la aplicación reumatológica y si este se asocia a factores como el tratamiento o la actividad de su enfermedad.						
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:							
Investigador Responsable:	Astrid Asminda Ramírez Pérez						
Colaboradores:	Mario Pérez Cristobal						
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: <a href="mailto:comision.etica@imss.gob.mx">comision.etica@imss.gob.mx</a>							

Nombre y firma del sujeto

Testigo 1

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013

## CUESTIONARIO DE VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS Y HERPES ZOSTER

ENFERMEDAD DE BASE		
TIEMPO DEL DIAGNOSTICO		
ANTECEDENTE DE VARICELA		
EDAD		
GENERO		
COMORBILIDAD		
TERAPIA INMUNOSUPRESORA		
DOSIS DE PREDNISONA		
FUNCION RENAL		
ENFERMEDAD ACTIVA O INACTIVA		
COMPLICACION DE LA INFECCION DE HZ SI O NO Y CUAL		