

Actualización en el tratamiento del herpes zóster

Agustín España y Pedro Redondo

Departamento de Dermatología. Clínica Universitaria de Navarra. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. España.

Resumen.—El tratamiento sistémico del herpes zóster acorta el proceso de cicatrización, previene o alivia el dolor y otras complicaciones agudas o crónicas, especialmente cuando se administra en las primeras 72 h de la sintomatología. El tratamiento está especialmente indicado en pacientes mayores de 50 años y en aquellos que, independientemente de la edad, tienen afectación de cabeza y cuello, especialmente en herpes zóster oftálmico. Los fármacos aprobados en Europa para el tratamiento sistémico del herpes zóster son aciclovir, valaciclovir, famciclovir y brivudina. La brivudina presenta una mayor potencia antivariélica zóster que el aciclovir y derivados, y puede darse sólo una vez al día durante 7 días en comparación con la dosificación múltiple de estos últimos. Frente a los anteriores, la brivudina es un fármaco no nefrotóxico que no debe administrarse en inmunodeprimidos o en pacientes en tratamiento con 5-fluorouracilo. El tratamiento del herpes zóster, encaminado a disminuir el dolor, debe combinarse con analgésicos y agentes neuroactivos (amitriptilina, gabapentina, etc.). Mientras que los corticoides son de dudosa eficacia en el tratamiento de la neuralgia postherpética, con algunos tratamientos tópicos (capsaicina, parches de lidocaína, etc.) se acorta la intensidad y duración del dolor. Finalmente, en esta revisión se especifican guías de tratamiento para localizaciones especiales (pares craneales) y diferentes subpoblaciones (niños, embarazadas, inmunodeprimidos, etc.).

Palabras clave: herpes zóster, tratamiento, neuralgia, aciclovir, brivudina.

UPDATE IN THE TREATMENT OF HERPES ZOSTER

Abstract.—The systemic treatment of herpes zoster shortens the healing process, and prevents or alleviates pain and other acute or chronic complications, especially when it is administered in the first 72 hours after symptoms appear. This treatment is especially indicated in patients over the age of 50 and in those who, regardless of age, have head and neck involvement, especially in herpes zoster ophthalmicus. The drugs approved in Europe for the systemic treatment of herpes zoster are aciclovir, valaciclovir, famciclovir and brivudine. Brivudine shows greater effectiveness against the varicella-zoster virus than aciclovir and its derivatives, and can be given just once a day for seven days, compared to multiple doses of the latter. As opposed to the others, brivudine is a non-nephrotoxic drug that should not be administered to immunodepressed patients or to those being treated with 5-fluorouracil. The treatment of herpes zoster to reduce pain should be combined with analgesics and neuroactive agents (amitriptyline, gabapentin, etc.). While corticosteroids are of dubious efficacy in the treatment of post-herpes neuralgia, the intensity and duration of the pain can be reduced with some topical treatments (capsaicin, lidocaine patches, etc.). Finally, this review discusses treatment guidelines for special locations (cranial nerves) and different subpopulations (children, pregnant women, immunodepressed patients, etc.).

Key words: herpes zoster, treatment, neuralgia, aciclovir, brivudine.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento del herpes zóster (HZ) debe tener presente los siguientes objetivos: delimitar la aparición de lesiones a zonas anatómicas concretas, evitando su generalización; aliviar el dolor que suele acompañar a la infección cutánea; prevenir o disminuir la intensidad del dolor que se asocia con la neuralgia postherpética (NPH), y evitar las complicaciones agudas o crónicas que puedan surgir durante el transcurso de la infección¹. Los fármacos antivirales conseguirán estos efectos mediante un acortamiento del tiempo de replicación del virus².

Es importante tener presente cada uno de estos objetivos en el tratamiento del HZ, ya que solamente así

podremos realizar un enfoque terapéutico adecuado en cada uno de los pacientes. Además, estos objetivos deben adaptarse a las situaciones clínicas de cada sujeto, ya que dependiendo del estado inmunológico, edad del paciente, y de si existen factores clínicos o enfermedades asociadas agravantes, puede condicionar una actuación médica diferente. A continuación analizaremos cada uno de estos puntos.

Además, todas las indicaciones terapéuticas que se realicen en cualquier enfermedad, deben establecerse según unos niveles de evidencia científica para cada uno de los fármacos. Esta información permitirá a los médicos poder actuar con unos niveles de certeza clínica diferentes en cada caso. Son muchas las clasificaciones creadas con este fin. Proponemos la aconsejada por algunos autores³. Pueden establecerse las siguientes categorías según niveles de evidencia (NE):

1. NE 1. Evidencia consistente, a través de al menos un estudio clínico controlado, realizado a doble ciego y aleatorizado.

Correspondencia:
Pedro Redondo. Departamento de Dermatología.
Clínica Universitaria de Navarra.
Avda. Pío XII, s/n. 31080 Pamplona. España.
predondo@unav.es

Recibido el 12 de diciembre de 2005.
Aceptado el 7 de febrero de 2006.

TABLA 1. INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO ANTIVIRAL SISTÉMICO

Indicaciones relativas

HZ en tronco o extremidades en personas de menos de 50 años

Indicaciones urgentes

HZ en cualquier localización en pacientes mayores de 50 años

HZ en cabeza/cuello en pacientes de cualquier edad

HZ grave en tronco o extremidades

HZ en pacientes inmunodeprimidos

HZ en pacientes con dermatitis atópica grave o eczemas extensos

HZ: herpes zóster.

2. NE 2. Evidencia clínica basada en al menos un ensayo clínico sin aleatorización, realizado como estudio de cohorte o como estudio clínico-analítico controlado (preferiblemente en más de un centro), o también como estudios llevados a cabo por la comunicación de resultados en varios pacientes pero sin ser experimentos controlados.

3. NE 3. Evidencia basada en la opinión de autores con experiencia clínica en esa enfermedad o con ese fármaco, en la descripción de casos aislados, o en las recomendaciones de Comités de expertos en esa área.

4. NE 4. Se requiere más investigación o algunos hallazgos de investigación orientan hacia su utilización en esa enfermedad.

TRATAMIENTO LOCAL EN EL HERPES ZÓSTER

Es aceptado en la comunidad dermatológica que la aplicación de antivirales tópicos en las lesiones de HZ no es eficaz (NE 1). Mediante esta forma terapéutica no se consiguen los objetivos más importantes del tratamiento: impedir la replicación del virus varicela-zóster (VVZ) y disminuir el riesgo de diseminación posterior⁴. Por eso, fármacos como la idoxuridina hoy en día están descartados en el tratamiento del HZ⁵.

De forma complementaria al tratamiento sistémico, pueden utilizarse medidas locales, con el fin de acelerar el proceso de curación y cicatrización de las lesiones. Durante la fase aguda, son eficaces las compresas frías, o lociones de calamina que alivian el dolor neural. En esta fase son útiles también soluciones antisépticas y secantes como el permanganato potásico a una concentración de 1/10.000. Deben evitarse las curas oclusivas, y no deben utilizarse cremas de corticoides. Una vez pasada la fase aguda, las lesiones costrosas pueden ser eliminadas. No es frecuente la sobreinfección bacteriana de las lesiones ulcerosas con aparición de celulitis secundaria.

INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO SISTÉMICO ANTIVIRAL DEL HERPES ZÓSTER

Varios estudios han demostrado que la administración de fármacos antivirales sistémicos en el HZ reduce la inflamación, mejora el proceso de curación, y reduce las posibles complicaciones, en especial la aparición de NPH⁶. Estos hallazgos han sido confirmados en varios trabajos, donde se aprecia que en personas más mayores el grado de inflamación y el riesgo de NPH son mayores⁷⁻¹⁰. Además, la presencia de dolor como parte de los pródromos del cuadro clínico antes de la aparición de las lesiones en la piel¹¹, puede predisponer a un dolor neural persistente a los 6 meses de curarse las lesiones cutáneas hasta en el 50-75 % de los casos¹².

En condiciones normales, el HZ suele tener una evolución clínica favorable sin tratamiento en personas inmunocompetentes por debajo de 50 años. En estos casos el riesgo de NPH es menor. No obstante, a pesar de estas consideraciones algunos autores incluyen a este grupo de pacientes jóvenes dentro de las *indicaciones relativas* en el tratamiento sistémico del HZ (tabla 1)¹³.

El tratamiento del HZ deberá realizarse con fármacos antivirales sistémicos en las siguientes situaciones, consideradas como *indicaciones urgentes*:

1. Cuando el HZ aparezca en pacientes mayores de 50 años o que presenten alguna forma de inmunodeficiencia (pacientes con procesos linforreticulares, trasplantados, tratamiento con inmunosupresores, enfermedades asociadas a inmunosupresión, etc.).

2. En aquellos pacientes en los que las lesiones cutáneas asientan en algún nervio craneal, en especial en la primera rama del trigémino (HZ oftálmico) o en pabellón auricular (HZ ótico o asociado a síndrome de Ramsay-Hunt).

3. En aquellos casos asociados a dermatitis atópica graves o a lesiones eczematosas extensas (tabla 1)¹³.

A estas indicaciones incluidas en la tabla 1, el Grupo de Investigación para el HZ de la Sociedad Alemana de Dermatología, después de establecer qué pacientes con HZ presentan unas manifestaciones clínicas más desfavorables, y de evaluar su curso clínico mediante un sistema de puntuación, concluyen que deberían ser tratados los siguientes pacientes con HZ con el fin de evitar la aparición de NPH¹³:

1. Mujeres por encima de los 50 años¹⁴.
2. Dolor neurítico antes de aparecer las lesiones cutáneas.
3. Cuando están afectados más de un segmento de la superficie cutánea.
4. En aquellos casos en los que las lesiones sean hemorrágicas.

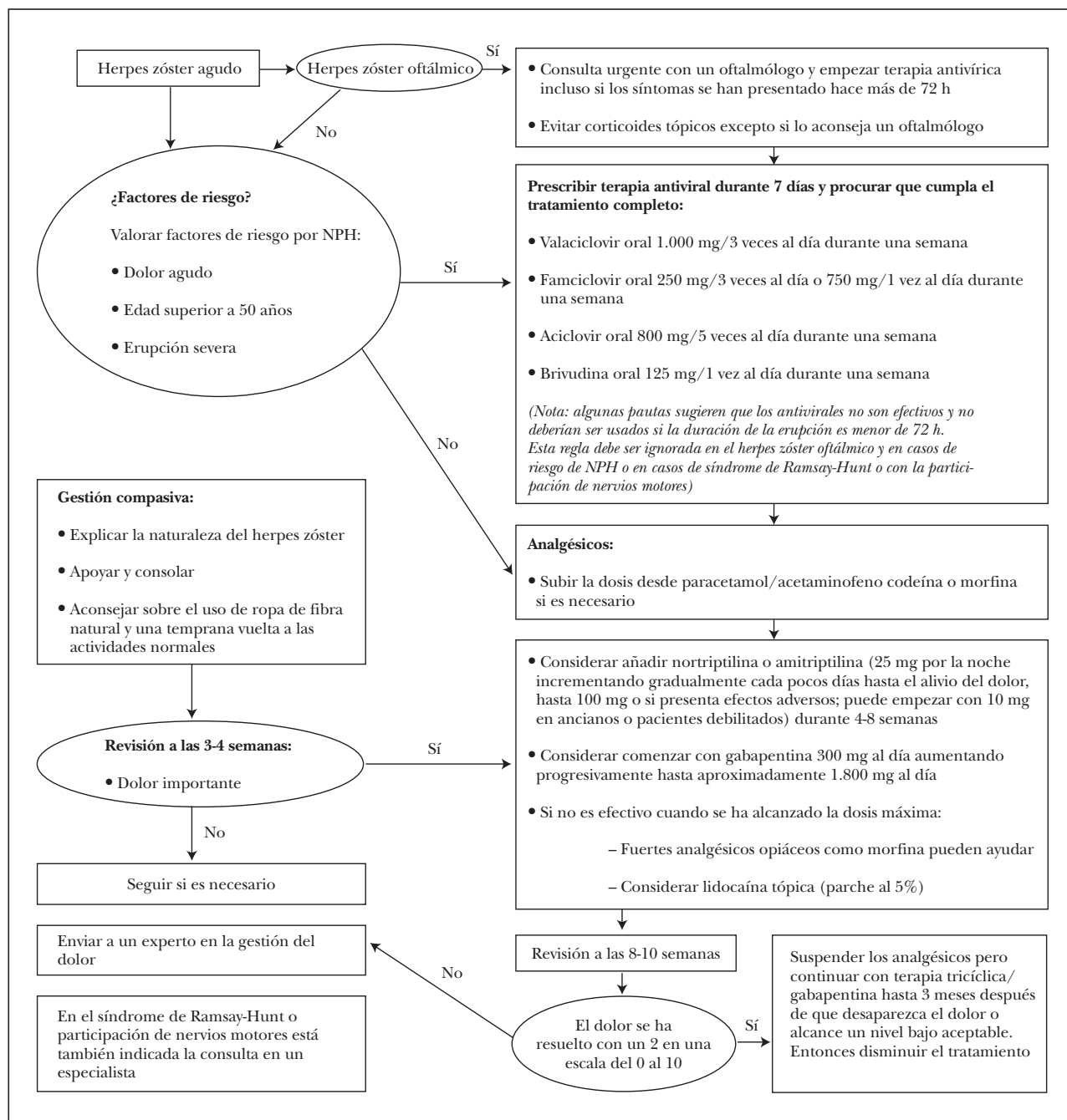


Fig. 1.—Esquema terapéutico del herpes zóster. (Algoritmos en el manejo del herpes zóster en pacientes inmunocompetentes, basado en las recomendaciones de la International Herpes Management Forum¹⁵, la Sociedad Alemana de Dermatología¹² y del Current Management of Herpes Zoster-The European View²⁰. NPH: neuralgia postherpética.)

5. Si existe afectación de mucosas.
6. Presencia de más de 50 lesiones cutáneas.
7. Lesiones localizadas en polo cefálico o en región sacra.

Hoy en día están disponible en internet varias *Guidelines* de HZ que condensan las indicaciones terapéuticas que se ofrecen en esta revisión, tanto en Estados

Unidos como en Europa^{13,15-20} (fig. 1). Aunque básicamente las recomendaciones de cada una de ellas son las mismas, parece muy útil el esquema propuesto por la International Herpes Management Forum (IHMF), ya que da una serie de pautas según un cuadro de algoritmos. Este mismo esquema ha sido aceptado por diferentes escuelas europeas²¹. Por ello, será el esquema propuesto en esta revisión (fig. 1).

¿CUÁNDO DEBEMOS COMENZAR EL TRATAMIENTO ANTIVIRIAL SISTÉMICO?

La acción terapéutica de los antivirales depende del momento en el que se inicie la administración del fármaco. Los antivirales disponibles en el mercado tienen una eficacia mayor si se administran dentro de las 72 h desde que comienzan los síntomas cutáneos, principalmente el dolor. No obstante, existen situaciones en las que incluso después de 72 h puede ser aconsejable también administrar este tratamiento, ya que los pacientes presentarán todavía un beneficio clínico^{13,16}:

1. En pacientes con HZ cutáneo diseminado.
2. En aquellos casos con HZ en los que existe afectación de órganos internos.
3. También en pacientes con afectación de pares craneales, principalmente del trigémino y cuando existe HZ óptico¹⁹.

¿DE QUÉ FÁRMACOS DISPONEMOS PARA TRATAR LOS CASOS DE HERPES ZÓSTER?

Fármacos sistémicos como interferón o vidarabina hoy en día están descartados en el tratamiento del HZ, ya que son de limitado valor en esta infección, en especial a la hora de prevenir la NPH²⁰. En nuestro país, al igual en la mayoría de los países de Europa, disponemos de 4 moléculas para el tratamiento del HZ, en condiciones normales: aciclovir (NE 1), valaciclovir (NE 1), famciclovir (NE 1) y brivudina (NE 1)^{16,21-38} (fig. 1). Recientemente, una revisión del tratamiento del HZ en Europa, llevada a cabo por varios expertos, incluye estos cuatro fármacos para el tratamiento del HZ²¹. En cambio, si revisamos otras Guías terapéuticas en el mundo anglosajón, observaremos que no incluyen la brivudina, debido a que este fármaco no está en muchos de esos países, incluido Estados Unidos¹⁵⁻¹⁷.

TABLA 2. TRATAMIENTO ANTIVIRAL EN EL HERPES ZÓSTER

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

*Herpes zóster en pacientes inmunodeprimidos.

Existen algunas ventajas de unos antivirales frente a otros que deberemos conocer a la hora de indicar un fármaco u otro:

1. Todos ellos pueden administrarse por vía oral, pero solamente el aciclovir puede hacerlo por vía parenteral.
2. El valaciclovir y el famciclovir presentan una mejor biodisponibilidad y farmacocinética, comparados con el aciclovir.
3. De todos ellos, la brivudina tiene como ventaja frente a aciclovir y valaciclovir, y en común con famciclovir, la posología más cómoda para el paciente, ya que se administra en una única dosis diaria.
4. Todos ellos han demostrado prevenir la aparición de NPH^{15,27-34} (NE 1) aunque con la brivudina este papel preventivo es incluso ligeramente superior al demostrado por el aciclovir (NE 1)^{32,33}.
5. Recientemente se ha observado que la brivudina puede ser ligeramente superior a aciclovir en el cese de formación de nuevas ampollas (NE 1)³¹, y un efecto clínico similar al famciclovir (NE 1)³⁴.
6. A pesar de lo dicho, la brivudina tiene algunas limitaciones. Este fármaco no puede ser administrado en las siguientes situaciones¹³:

- a) Pacientes inmunodeprimidos.
- b) Pacientes en edad pediátrica.
- c) Cuando el paciente está recibiendo 5-fluorouracilo, 5-fluoropirimidinas o derivados, siendo necesario respetar un intervalo mínimo de 4 semanas antes de iniciar un tratamiento con fármacos 5-fluoropirimidínicos.

7. La dosis de los antivirales deberá adaptarse a la función renal que presenta el paciente. Únicamente la dosis de brivudina no está influenciada por el aclaramiento de creatinina, lo que lo hace un fármaco ideal en paciente con una función renal deteriorada¹³.

¿QUÉ DOSIS DE ANTIVIRALES DEBEREMOS UTILIZAR?

En la tabla 2 se detallan las dosis y la duración de cada uno de los antivirales. Existen numerosos estudios que demuestran la eficacia del aciclovir en el tratamiento del HZ en adultos inmunocompetentes (fig. 1)^{35,36}. Hoy está establecido que en pacientes mayores de 50 años, cuando se administra una dosis de 800 mg cinco veces al día dentro de las primeras 48 h de la aparición del eritema y las vesículas, y durante 7-10 días, se consigue una mejoría significativa de las manifestaciones clínicas (NE 1). Igualmente, la administración de valaciclovir 1.000 mg tres veces al día, y famciclovir 250 mg tres veces al día o 750 mg/día en una dosis, durante una semana presenta un efecto similar o incluso superior al aciclovir a dosis elevadas,

sin efectos secundarios importantes (NE 1)^{36,37}. La dosis diaria de 125 mg de brivudina ha demostrado ser igual de eficaz que dosis elevadas de aciclovir por vía oral (NE 1).

TRATAMIENTO DEL HERPES ZÓSTER EN DIFERENTES SITUACIONES CLÍNICAS

Tratamiento analgésico

No está claro si la administración de analgésicos de forma precoz puede disminuir la incidencia de NPH. No obstante, este tipo de tratamiento al menos alivia la sintomatología del paciente de forma importante.

Existe una gradación internacional del dolor, que puede ayudar a calibrar la situación del paciente en cada momento, y ayudarnos a utilizar un tratamiento analgésico u otro (fig. 2)³⁹.

En términos generales, la administración de fármacos antivirales deberá ser un tratamiento que se instaure pronto a los pacientes con el fin de eliminar la infección herpética, y también minimizar al máximo el riesgo de daño neural, y de esta manera disminuir la aparición de NPH. Dependiendo de cómo se presente el dolor neural, y también de cómo sea su evolución en cada caso, deberemos abordarlo de una forma u otra. En unos casos será únicamente un tratamiento que acompañe al tratamiento antiviral, ya que en pocas semanas cederá la sintomatología. En otros casos, puede quedar un dolor neurítico residual, como consecuencia del daño en la fibra nerviosa, y que es propiamente lo que se conoce como NPH. Cada una de estas dos circunstancias deberá ser abordada de forma diferente.

Algunos estudios han recomendado la administración precoz de prednisona a una dosis de 40-80 mg/día, los primeros días. Este tratamiento puede aliviar el dolor de los primeros días, pero no parece prevenir la aparición de NPH (NE 1)^{40,41}. Son necesarios más estudios para conocer no solamente si la utilización de corticoides en el HZ previene el daño neural, sino también en qué grupo de pacientes y en qué localización anatómica podrían ser más eficaces. El Forum Australiano para el manejo del Herpes Zoster, recomienda la administración de corticoides durante los primeros días de la infección, junto a fármacos antivirales, únicamente en pacientes mayores de 50 años, ya que en estos es en los que el riesgo de NPH es mayor¹⁵.

Pueden establecerse 3 pasos en el tratamiento analgésico del HZ, basados en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el tratamiento del dolor oncológico, según se observa en la tabla 3^{2,39}. La pauta analgésica está basada en la intensidad del dolor que el paciente refiere en cada caso, según la escala indicada en la figura 2.

Cuando el dolor es poco intenso, únicamente se administrarán analgésicos convencionales (dipironas,

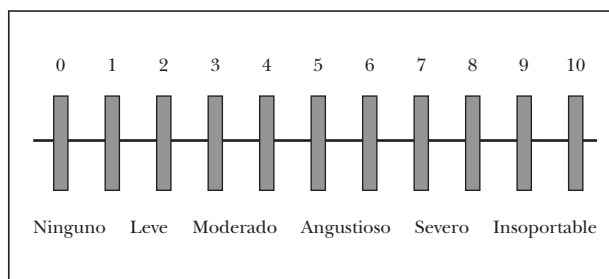


Fig. 2.—Medición de la intensidad del dolor en el herpes zóster.

paracetamol), o fármacos antiinflamatorios. Pueden combinarse con los fármacos incluidos en el *grado II*, o con aquéllos incluidos en el *grado III* (tabla 3).

Un grupo especial lo constituyen los pacientes mayores, ya que por una parte son los que con más frecuencia presentan NPH, pero por otra pueden tener más efectos secundarios con algunos fármacos. En estos pacientes, el uso precoz de antidepresivos tricíclicos (amitriptilina) en las fases iniciales del HZ está considerado de gran eficacia al reducir o incluso prevenir la NPH¹⁶ (NE 2). A su efecto antidepresivo se añaden propiedades analgésicas importantes. En pa-

TABLA 3. RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DEL DOLOR EN EL HERPES ZÓSTER CON ANALGÉSICOS, BASADO EN LAS RECOMENDACIONES DE LA OMS

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

OMS: Organización Mundial de la Salud.

TABLA 4. OTRAS FORMAS DE ANALGESIA

Antagonistas del receptor del N-metil-D-aspartato: ketamina y dextrometorfano
Bloqueo de fibras nerviosas
Administración intratecal de corticoides
Antagonistas del ácido γ -aminobutírico: baclofeno
Estimulación espinal
Catéteres epidurales para administrar analgésicos
Extirpación quirúrgica del dermatoma afectado

cientos mayores de 60 años, la administración de 25 mg al día –se puede aumentar hasta 150 mg/día– de amitriptilina junto a aciclovir a la dosis estándar, y dentro de las 48 h del inicio de los síntomas, reduce de forma significativa la aparición de NPH^{42,43}.

A su vez, al ser pacientes polimedicados, deberemos evitar interacciones medicamentosas, como por ejemplo las que pueden ocurrir cuando utilizamos carbamazepina.

Algunos estudios han recomendado la administración de gabapentina en la NPH (NE 3)¹⁶. En pacientes jóvenes puede aumentarse la dosis rápidamente (300 mg/día el día 1, 600 mg/día el día 2, 900 mg/día el día 3), hasta alcanzar una dosis máxima de 3.600 mg/día. Una vez alcanzada la dosis eficaz, puede mantenerse una dosis de mantenimiento hasta 2 meses. En personas mayores este incremento debe realizarse más lentamente. Además, deberá evaluarse la función renal antes de iniciar este tratamiento, ya que el fármaco activo se excreta por el riñón.

Recientemente se ha propuesto que la administración de pregabalina, con una acción farmacológica similar a la gabapentina, es de gran eficacia en el tratamiento de la NPH. En una dosis máxima diaria de 600 mg/día, reduce de forma significativa el dolor neurítico frente a placebo (NE 4)⁴⁴. No obstante, se necesitan más estudios para confirmar su eficacia de forma rutinaria en el HZ.

Cuando las lesiones se han resuelto y queda en el paciente una NPH, que no se controla con la medicación anteriormente indicada, pueden existir otras formas de tratamiento del dolor, que podríamos incluir dentro de *miscelánea*. Aunque en muchos de esos tratamientos se necesita más experiencia para confirmar su eficacia en la NPH, podemos destacar los siguientes (tabla 4):

1. Antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato, como la ketamina o el dextrometorfano (NE 4)⁴⁵⁻⁴⁷.

TABLA 5. ANALGÉSICA TÓPICA EN EL HERPES ZÓSTER

Capsaicina en crema
Aspirina o benzidamina en crema
Lidocaína al 5% en crema o en parche
Clonidina en crema

2. Bloqueo de fibras nerviosas (NE 3)^{16,48,49}.
3. Administración intratecal de corticoides (NE 4)^{50,51}.
4. Antagonistas del ácido γ -aminobutírico, como el baclofeno (NE 4)⁵².
5. Aplicación de electrodos para realizar estimulación espinal (NE 4)⁵³⁻⁵⁵.
6. Extirpación quirúrgica del dermatoma afectado⁵⁶.
7. Colocación de catéteres epidurales para la administración periódica de analgésicos⁵⁷.

Por último, hay varias referencias en la literatura médica que han estudiado la eficacia de analgésicos tópicos en el dolor neural del HZ. Podemos destacar los siguientes (tabla 5):

1. Capsaicina⁵⁸⁻⁶⁰. Se ha postulado que su acción es debida a una inhibición de la sustancia P, y también a una acción atrofiante de las fibras nerviosas localizadas en la epidermis⁶¹. Los resultados con esta medicación han sido variables, observándose mejoría o incluso empeoramiento tras su aplicación (NE 3)^{60,62}.

2. Aspirina/dietil-éter o benzidamina. Su aplicación tópica ha demostrado ser eficaz en el control del dolor neurítico, acelerando además la curación de las lesiones cutáneas por el HZ⁶³⁻⁶⁷. No obstante, en otros casos no se ha observado beneficio clínico (NE 4)⁶⁸.

3. Lidocaína. Es un anestésico con un amplio uso en cirugía dermatológica. Actúa mediante bloqueo de los canales de sodio de la membrana celular. Inicialmente, su uso en forma de geles al 5% demostró analgesia a los 30 min que duraba hasta 24 h desde su aplicación⁶⁹. Posteriormente, se ha empleado este mismo medicamento en parches al 5% (700 mg por parche)⁷⁰⁻⁷³, con importante analgesia, sin observarse niveles tóxicos en sangre tras la administración de 4 parches al día, durante 3 días consecutivos. Su uso dependerá de las necesidades del paciente, aunque se han llegado a utilizar hasta 8 años seguidos, sin observarse efectos secundarios (NE 3)⁷¹.

4. Clonidina. Su aplicación tópica ha demostrado ser útil en pacientes con NPH. A la concentración de 150 μ g/g de crema, produjo un alivio importante en los pacientes que comenzó a los pocos minutos de su aplicación (NE 4)⁷⁴.

Tratamiento del herpes zóster en pacientes inmunocompetentes menores de 50 años

No existe unanimidad en la conducta que se debe seguir en este grupo de pacientes, siempre y cuando no existan factores añadidos como dermatitis atópica, o en aquellos con HZ muy extenso e inflamatorio. Hasta que dispongamos de estudios a doble ciego en este grupo de población, la experiencia del médico le llevará a actuar de una u otra forma. Algunos autores incluyen a este grupo de pacientes, tal y como comen-

tábamos anteriormente, dentro de las *indicaciones relativas* para el empleo de antivirales sistémicos¹³ (tabla 1).

Tratamiento del herpes zóster en pares craneales

Con el fin de evitar complicaciones oculares, todos los pacientes que presenten HZ oftálmico de menos de una semana de evolución deberían tratarse con fármacos antivirales (NE 2)¹⁶. Cuando está afectado el V par craneal, en especial la rama oftálmica y la rama nasociliar, los pacientes deberían ser evaluados por un oftalmólogo. En estos casos, la gravedad se centra en la afectación ocular por el HZ, llegando hasta del 50 % de los casos⁷⁵. Con tratamiento antiviral este porcentaje se reduce hasta el 20-30 %^{76,77}. Colin et al⁷⁸ demostraron que a la dosis estándar (tabla 2), aciclovir y famciclovir tenían la misma eficacia en prevenir las complicaciones oculares, aunque proponen que el tratamiento debe ser superior a 7 días, ya que de esta manera pueden minimizarse las complicaciones clínicas secundarias (queratitis, dolor ocular, conjuntivitis). Sin embargo, otros estudios no han demostrado una eficacia mayor cuando se administran los fármacos durante 14 días^{37,79}. El valaciclovir ha demostrado la misma eficacia que los otros dos antivirales (NE 2)^{16,77}.

Si se demuestra la presencia de uveítis, se recomienda la utilización de fármacos midriáticos para prevenir la aparición de sinequias; si existe dolor pueden administrarse fármacos antiinflamatorios⁸⁰; en caso de queratitis epitelial pueden administrarse agentes virostáticos en gotas. Además, será necesaria la medición de la presión intraocular, y de demostrarse un incremento, deben usarse fármacos antihipertensivos⁸¹. Solamente se administrarán corticoides sistémicos junto a agentes antivirales cuando exista endotelitis y trabeculitis oftálmica, y siempre bajo la supervisión de un oftalmólogo (NE 3)¹⁶. No obstante, en estos casos deberá valorarse el beneficio antiinflamatorio y el daño en el sistema inmunológico⁸².

El HZ ótico puede tener complicaciones en el VII o en el VIII par craneal. Estos pacientes deberán ser evaluados por un otorrinolaringólogo. La complicación más relevante en el HZ del VII par craneal es la parálisis facial (parálisis de Bell), y del VIII par craneal el síndrome de Ramsay-Hunt. Ambas son reversibles en la mayoría de los casos. Aunque existe poca experiencia, algunas Guías de manejo del HZ en estas localizaciones recomiendan administrar corticoides y antivirales sistémicos a la dosis estándar (tabla 2) dentro de los 7 días desde el inicio de las lesiones, y preferiblemente por vía intravenosa³⁵.

Además del tratamiento indicado, en el HZ ótico será de gran utilidad la utilización de agentes hemorreológicos que favorezcan la circulación sanguínea local. Deberá completarse este tratamiento con analgésicos y fármacos antivértigo.

Tratamiento del herpes zóster cuando se asocian otras complicaciones neurológicas

No existen unos NE definidos en el tratamiento y manejo de las complicaciones neurológicas del HZ, debido al pequeño número de pacientes en este grupo. Complicaciones como son meningitis, encefalitis o mielitis, deberán ser evaluadas por un neurólogo. Se recomienda la administración de aciclovir intravenoso a una dosis de 10 mg/kg/8 h, durante 7-10 días⁸³. En el caso de hemiparesia contralateral por HZ, además de antivirales a dosis elevadas se recomienda la utilización de corticoides sistémicos, aunque a pesar de este tratamiento la mortalidad es alta (hasta en el 25 % de los casos) y las secuelas importantes^{83,84}.

Tratamiento del herpes zóster en niños y adolescentes

La aparición de HZ en la infancia no es por lo general una indicación de tratamiento antiviral sistémico⁸⁵, excepto en aquellos casos en los que está afectado un par craneal^{12,86,87}.

También deberían ser tratados con fármacos sistémicos aquellos niños con inmunodeficiencias asociadas, o cuando presentan formas de dermatitis atópica severas¹³. No obstante, mientras no existan estudios en edad infantil con niños con inmunodeficiencias asociadas a HZ, únicamente podemos especular que el tratamiento sistémico del HZ en estos casos podría prevenir la diseminación, y reducir la severidad¹³. Es también especulativo que la destrucción local de tejido, las infecciones bacterianas secundarias y la aparición de cicatrices podrían reducirse en estos niños con la administración precoz de antivirales. El tratamiento recomendado es aciclovir intravenoso durante 7-10 días.

Pacientes inmunodeprimidos

Los pacientes inmunodeprimidos son una población de riesgo a la hora de presentar HZ. La disfunción inmunológica les puede producir una extensión mayor de la infección por el VVZ, con un número mayor de complicaciones, y con presentaciones clínicas atípicas en ocasiones. En concreto, en este grupo de pacientes deberemos estar más atentos a complicaciones graves como la presencia de HZ generalizado, HZ abdominal antes de manifestarse en la superficie cutánea, y encefalitis crónica después de unos días de presentar HZ cutáneo¹⁶.

Las manifestaciones clínicas del HZ en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son similares a aquéllas observadas en la población general, excepto en que en aquéllos no son infrecuentes las recurrencias, la aparición ocasional de lesiones atípicas, y la mayor duración de las lesiones⁸⁸. En los pacientes con infección por VIH y terapia

HAART (tratamiento antirretroviral de alta potencia) la aparición de HZ suele considerarse como una consecuencia inmunopatológica de la mejoría inmunológica del paciente⁸⁹. Hay suficiente experiencia clínica para afirmar que en estos pacientes es eficaz la administración de aciclovir por vía intravenosa (NE 1)¹⁶. Cuando los episodios de HZ son recurrentes o progresivos, puede recomendarse, además, tratamiento profiláctico con aciclovir por vía oral durante tiempos prolongados⁹⁰. Sin embargo, el tratamiento antirretroviral puede ayudar a restablecer el sistema inmunológico del paciente, de manera que el tratamiento profiláctico para diferentes enfermedades infecciosas, incluida el HZ, puede no ser necesaria. Sólo casos aislados han sido tratados con valaciclovir, y famciclovir, demostrándose también su beneficio clínico (NE 3)^{16,91-93}.

Aunque no es frecuente, se han descrito casos de resistencia al VVZ en este grupo de pacientes, principalmente en casos de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). En esos pacientes deberá utilizarse foscarnet (NE 2)^{16,94,95} (120-200 mg/kg/día, dividido en 2 o 3 dosis, evaluando siempre la función renal del paciente). La incidencia y las características de la NPH en pacientes con infección por VIH o SIDA no difiere de lo observado en la población inmunocompetente^{88,91}.

La dosis y régimen de tratamiento con aciclovir en estos pacientes estará en función de la gravedad de la inmunodeficiencia, y en concreto de los valores de CD4. Si permanecen todavía en límites dentro de la normalidad (> 400 cél./ μ l), el HZ dermatómico puede tratarse a la dosis estándar de 5-7,5 mg/kg/8 h de aciclovir, durante 7 días (tabla 2). En aquellos casos con inmunodeficiencia grave, con lesiones cutáneas extensas, y en especial cuando se acompañe de síntomas neurológicos, la dosis de aciclovir por vía intravenosa será 10 mg/kg/8 h (tabla 2)¹³.

Cuando se administra aciclovir intravenoso hay que valorar estrechamente la función renal, y mantener una fluidoterapia adecuada para evitar la formación de cristales del fármaco en los túbulos renales. Si la función renal está alterada hay que ajustar la dosis del fármaco dependiendo del aclaramiento de creatinina, distanciando las dosis de 8 a cada 12 h, o incluso a una única dosis al día.

Dentro de los pacientes inmunodeprimidos, un grupo importante es el de los receptores de trasplantes de órganos, u otros sujetos sometidos a fármacos inmunosupresores^{93,96}. En primer lugar, deberemos conocer si existen pautas terapéuticas que disminuyan el riesgo de HZ en estos pacientes. Se ha demostrado que la administración de vacunas de VVZ es eficaz en los pacientes con trasplante de médula ósea. Cuando se administra en los primeros días del periodo posttrasplante (administrado en 3 dosis en el primero, segundo y tercer meses), aumenta la inmunidad celular frente al VVZ y disminuye la gravedad del HZ (NE 3)⁹⁷.

En otros casos, se ha realizado tratamiento profiláctico con aciclovir intravenoso (250 mg/m² tres veces al día), comenzando 5 días antes de trasplante de médula ósea, y prolongándolo durante 5 semanas, para posteriormente disminuir la dosis a 400 mg tres veces al día por vía oral, hasta un periodo de 6 meses. De esta manera, se redujo la aparición de HZ frente a placebo⁹⁸. En algunos pacientes inmunodeprimidos el tratamiento del HZ se ha realizado por vía oral, con aciclovir, famciclovir o con valaciclovir, según la pauta estándar, encontrándose unos resultados similares entre ellos (tabla 2)⁹⁹.

El HZ en pacientes oncológicos aparece con más frecuencia en aquellos con leucemia, linfomas, y en los sometidos a trasplantes autólogos o alogénicos^{100,101}. En estos pacientes el tratamiento de elección será la administración de aciclovir intravenoso (10 mg/kg/8 h, 7-10 días) (NE 1)^{16,102,103}. En aquellos casos con formas localizadas y asociadas a inmunosupresión moderada o leve, puede administrarse aciclovir por vía oral, así como valaciclovir o famciclovir (tabla 2) con resultados terapéuticos similares¹⁶.

Cuando existe daño renal (p. ej., por los propios inmunosupresores, o por rechazo renal en casos de trasplante) utilizaremos fármacos viroestáticos pero que no sean nefrotóxicos. De todos los antivirales, sólo la brivudina no está influenciada por los niveles de creatinina¹³.

Tratamiento del herpes zóster durante el embarazo

Todos los fármacos antivirales sistémicos están incluidos en la categoría C según la Food and Drug Administration (FDA), por lo que en condiciones normales su uso no está aconsejado en mujeres embarazadas (consultar: <http://pfarmals.portalafarma.com:8080/farma/scripts/bot.dll?accion=0>). Así pues, ante una mujer embarazada, inmunocompetente, y con HZ localizado, debe tratarse sólo con medidas locales, evitando la administración de antivirales sistémicos.

No obstante, en aquellos casos en los que existan otros factores de riesgo añadido, como inmunosupresión (p. ej., pacientes trasplantadas), deberemos optar por terapia sistémica siempre y cuando el riesgo de complicaciones secundarias graves por el propio HZ pueda poner en peligro la vida de la madre o del feto. Por otra parte, a diferencia de lo que ocurre con la varicela, la aparición de HZ en las pacientes embarazadas no constituye un riesgo para el feto, ya que la viremia suele ser pequeña al existir una inmunidad previa de la madre.

Tratamiento del herpes zóster en pacientes con resistencia a los antivirales convencionales

Pueden encontrarse casos de resistencia del VVZ a antivirales como aciclovir, valaciclovir, famciclovir y brivudina, probablemente por mutaciones en el gen

que regula la timidincinasa, o por mutaciones en el gen polimerasa. Se han aislado cepas de estos virus principalmente en pacientes con infección por VIH^{12,86}. En estos casos la infección no se resuelve aunque incrementemos la dosis del fármaco. Debe sospecharse una resistencia al antiviral empleado cuando la mejoría clínica no se produce o es solamente parcial¹³. Algunos autores prefieren esperar 21 días de tratamiento para confirmar el diagnóstico de resistencia al aciclovir¹⁰⁴. Suele indicarse entonces foscarnet, a una dosis de 40 mg/kg tres veces al día, o 50 mg/kg dos veces al día, durante 2-3 semanas⁹⁶. A veces pueden encontrarse también resistencias al foscarnet, por mutaciones en el gen polimerasa. En estos casos la única alternativa que tenemos hoy en día es la administración de cidofovir^{105,106}.

¿PUEDE SER EL HERPES ZÓSTER PREVENIDO? ¿EN QUÉ PACIENTES DEBERÍAN TOMARSE MEDIDAS TERAPÉUTICAS ESPECIALES PARA EVITAR LA APARICIÓN DE HERPES ZÓSTER?

En los últimos años varios estudios están dirigidos a evaluar si la administración de la vacuna de la varicela en niños puede disminuir de forma significativa la aparición de HZ en la edad adulta, y por tanto de sus complicaciones, principalmente la NPH¹⁰⁷. No obstante, la observación de que la inmunidad frente al VVZ declina con la edad¹⁰⁸, plantea el interrogante de si a las personas mayores no se les expondría a un riesgo mayor de padecer un HZ más agresivo al no haber estado en contacto con el virus en la infancia^{109,110}.

La vacuna de la varicela incrementa la respuesta citotóxica linfocitaria específica frente al VVZ en personas mayores seropositivas previamente frente a este virus¹¹¹. Por este motivo, aunque faltan más estudios que lo confirmen, quizá la administración de vacunas del VVZ a personas mayores podrá reducir de forma significativa la aparición de HZ y por tanto de NPH¹¹².

Por último, y como fue comentado anteriormente, se ha propuesto administrar aciclovir intravenoso en pacientes trasplantados con una inmunodepresión importante, a una dosis de 500 mg/m², tres veces al día, durante un mes, seguido por aciclovir por vía oral, a una dosis de 800 mg cuatro veces al día durante 6 meses (NE 2)¹⁶. Esta pauta se ha indicado principalmente en pacientes con trasplante de médula ósea, en quienes la aparición de enfermedad de injerto contra el huésped, requiere una inmunosupresión importante añadida.

*Este documento ha sido consensuado
y avalado por la Academia Española
de Dermatología y Venereología*



Declaración de conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Straus SE, Oxman MN. Varicella and herpes zoster. En: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, et al, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicina. New York: McGraw-Hill; 1999. p. 2427-50.
2. Lilie HM, Wassilew SW. The role of antivirals in the management of neuropathic pain in the older patient with herpes zoster. *Drugs Aging*. 2003;20:561-70.
3. International Herpes Management Forum. Recommendations categories, pg 3. Disponible en: <http://www.IHMF.org>
4. Gross G. Zoster. The manifestation forms in the skin, complications and therapy. *Dtsch Med Wochenschr*. 1997;122:132-9.
5. Wildenhoff KE, Esmann V, Ipsen J, Harving H, Peterslund NA, Schonheyder H. Treatment of trigeminal and thoracic zoster with idoxuridine. *Scand J Infect Dis*. 1981;13:257-62.
6. Jackson JL, Gibbons R, Meyer G, Inouye L. The effect of treating herpes zoster with oral aciclovir in preventing post-herpetic neuralgia: a metaanalysis. *Arch Intern Med*. 1997;157:909-12.
7. Choo PW, Galil K, Donahue JG, Walker AM, Spiegelman C, Platt R. Risk factors for postherpetic neuralgia. *Arch Intern Med*. 1997;157:1217-24.
8. Wood MJ, Kay R, Dworkin RH, Soong SJ, Whitley RJ. Oral acyclovir therapy accelerates pain resolution in patients with herpes zoster: a metaanalysis of placebo-controlled trials. *Clin Infect Dis*. 1996;22:341-7.
9. Harrison RA, Soong S, Weiss HL, Gnann JW, Whitley RJ. A mixed model for factors predictive of pain in AIDS patients with herpes zoster. *J Pain Symptom Manage*. 1999;17:410-7.
10. Whitley RJ, Weiss HL, Soong SJ, Gnann JW. Herpes zoster: risk categories for persistent pain. *J Infect Dis*. 1999;179:9-15.
11. Dworkin RH, Schmader KE. Epidemiology and natural history of herpes zoster and post-herpetic neuralgia. En: Watson CPN, Gershon AA, editors. *Herpes zoster and post-herpetic neuralgia*. 2nd ed. New York: Elsevier Press; 2001. p. 39-64.
12. Johnson RW, Dworkin RH. Treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *BMJ*. 2003;326:748-50.
13. Gross G, Schöfer H, Wassilew S, et al. Herpes zoster guideline of the German Dermatology Society (DDG). *J Clin Virol*. 2003;26:277-89.
14. Meister W, Neiss A, Gross G, et al. A prognostic score for postherpetic neuralgia in ambulatory patients. *Infection*. 1998;26:359-63.
15. Board of the Australian Herpes Management Forum. Disponible en: <http://www.ahmf.com.au>
16. International Herpes Management Forum, pp 33-45, 58-68, 69-78 and 77-99. Disponible en: <http://www.IHMF.org>
17. Management of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *American Family Physician*. Disponible en: <http://aafp.org/afp/20000415/2437.html>

18. Varicella Zoster Virus Research Foundation. Disponible en: <http://www.vzvfoundation.org>
19. Guidelines for the management of shingles. Report of a working group of the British Society for the Study of Infection (BSSI). *J Infect.* 1995;30:193-200.
20. International Herpes Management Forum: Regional Management Forums (online). Disponible en: <http://www.ihmf.org/globalinks/wld-ita.asp>
21. Volpi A, Gross G, Hercogova J, Johnson RW. Current management of herpes zoster. The european view. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6:317-25.
22. Wood MJ, Shukla S, Fiddian AP, Crooks RJ. Treatment of acute herpes zoster: effect of early (< 48 h) versus late (48-72 h) therapy with acyclovir and valaciclovir on prolonged pain. *J Infect Dis.* 1998;178 Suppl 1:81-4.
23. Decroix J, Partsch H, González R, et al. Factors influencing pain outcome in herpes zoster: an observational study with valaciclovir. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2000;14:23-33.
24. Walther LE, Prosowsky K, Walther A, Gudziol H. Herpes zoster oticus: symptom constellation and serological diagnosis. *Laryngorhinotologie.* 2004;83:355-62.
25. Sklar SH, Blue WT, Alexandr EJ, Bodian CA. Herpes zoster: the treatment and prevention of neuralgia with adenine monophosphate. *JAMA.* 1985;253:1427-30.
26. Gnann JW, Whitley RJ. Herpes zoster. *N Engl J Med.* 2002;347:340-6.
27. Shafran SD, Tyring SK, Ashton R, et al. Once, twice, or three times daily famciclovir compared with aciclovir for the oral treatment of herpes zoster in immunocompetent adults: a randomized, multicenter, double-blind clinical trial. *J Clin Virol.* 2004;29:248-53.
28. Keam SJ, Chapman TM, Figgitt DP. Brivudin. *Drugs.* 2004;64:2091-7.
29. De Clerq E, Descamps J, De Somer P, Barr PJ, Jones AS, Walker RT. (E)-5-(2-Bromovinyl)-2'-deoxyuridine: a potent and reactive antiherpes agent. *Proc Natl Sci USA.* 1979;76:2947-51.
30. Tyring SK, Beutner KR, Tucker BA, Anderson WC, Crooks RJ. Antiviral therapy for herpes zoster. Randomized, controlled clinical trial of valacyclovir, and famciclovir therapy in immunocompetent patients of 50 years and older. *Arch Fam Med.* 2000;9:863-9.
31. Wassilew SW, Wutzler P, on behalf of the Brivudin Herpes Zoster Study Group. Oral brivudin in comparison with acyclovir for improved therapy of herpes zoster in immunocompetent patients results of a randomized, double-blind, multicentered study. *Antiviral Research.* 2003;59:49-56.
32. Wutzler P, Stubinski BM, Koch I. Brivudin compared to acyclovir in the treatment of acute herpes zoster: a randomized, double-blind, multicenter trial. Fourth International Conference of Varicella, Herpes Zoster, Postherpetic neuralgia. La Jolla, USA; 2001. p. 3-5.
33. Wassilew SW, Wutzler P, Brivudin Herpes Zoster Study Group. Oral brivudin in comparison with acyclovir for herpes zoster: a survey study on postherpetic neuralgia. *Antiviral Res.* 2003;59:57-60.
34. Wassilew SW, on behalf of collaborative brivudin PHN study group. Brivudin compared with famciclovir in the treatment of herpes zoster: effects in acute disease and chronic pain in immunocompetent patients. A randomized, double-blind, multinational study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2005;19:47-55.
35. McKendrick MW, McGill JI, White JE, Wood MJ. Oral acyclovir in acute herpes zoster. *BMJ.* 1986;293:1529-32.
36. Kost RG, Strauss SE. Postherpetic neuralgia – pathogenesis, treatment and prevention. *N Engl J Med.* 1996;335:32-42.
37. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995;39:546-53.
38. Tyring S, Barbarash RA, Nahlik JE, et al. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: Effects on acute disease and postherpetic neuralgia: A randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1995;123:89-96.
39. World Health Organization. Cancer pain relief. *Aufl Genf.* 1996. p. 2.
40. Whitley RJ, Weiss H, Gnann JW Jr, et al. Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster. *Ann Intern Med.* 1996;125:376-83.
41. Wood MJ, Johnson RW, McKendrick MW, Taylor J, Mandal BK, Crooks J. A randomized trial of acyclovir for 7 days of 21 days with and without prednisone for treatment of acute herpes zoster. *N Engl J Med.* 1994;330:896-900.
42. Bowsher D. The effects of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Symptom Manage.* 1997;13:327-31.
43. Johnson RW. Herpes zoster in the immunocompetent patients: management of post-herpetic neuralgia. *Herpes.* 2003;10:38-45.
44. Frampton JE, Foster RH. Pregabalin: In the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs.* 2005;65:111-8.
45. McQuay HJ, Carroll D, Jadad AR, et al. Dextromethorphan for the treatment of neuropathic pain: a double-blind, randomized controlled crossover trial with integral n-of-1 design. *Pain.* 1994;59:127-33.
46. Nelson KA, Park KM, Robinovitz E, Tsigos C, Max MB. High-dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Neurology.* 1997;48:1212-8.
47. Eide PK, Jorum E, Stubhaug A, Bremnes J, Breivik H. Relief of post-herpetic neuralgia with the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist ketamine: a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo. *Pain.* 1994;58:347-54.
48. Milligan NS, Nash TP. Treatment of postherpetic neuralgia: a review of 77 consecutive cases. *Pain.* 1985;23:173-83.
49. Winnie AP, Hartwell PAW. Relationship between time of treatment of acute herpes zoster with sympathetic blockade and prevention of postherpetic neuralgia: clinical support for a new theory of the mechanism by which sympathetic blockade provides therapeutic benefit. *Reg Anesth.* 1993;18:277-82.
50. Kikuchi A, Kotani N, Sato T, Takamura K, Sakai I, Matsuki A. Comparative therapeutic evaluation of intrathecal versus epidural methylprednisolone for long-term analgesia in patients with intractable postherpetic neuralgia. *Reg Anesth Pain Med.* 1999;24:287-93.
51. Kotani N, Kushikata T, Hashimoto H, et al. Intrathecal methylprednisolone for intractable postherpetic neuralgia. *N Engl J Med.* 2000;343:1514-9.

52. Terrence CF, Fromm GH, Teniclo R. Baclofen as an analgesic in chronic peripheral nerve disease. *Eur Neurol.* 1985;24:380-5.
53. Harke H, Gretenkort P, Ladleif HU, Koester P, Rahman S. Spinal cord stimulation in postherpetic neuralgia and in acute herpes zoster pain. *Anesth Analg.* 2002;94:694-700.
54. Meglio M, Cioni B, Prezioso A, Talamonti G. Spinal cord stimulation (SCS) in the treatment of postherpetic pain. *Acta Neurochir* 1989;46 Suppl:65-6.
55. Kumar K, Toth C, Nath RK. Spinal cord stimulation for chronic pain in peripheral neuropathy. *Surg Neurol.* 1996; 46:363-9.
56. Petersen KL, Rice FL, Suess F, Berro M, Rowbotham MC. Relief of post-herpetic neuralgia by surgical removal of painful skin. *Pain.* 2002;98:119-26.
57. Kang FC, Chang PJ, Chen HP, Tsai YC. Patient-controlled epidural analgesia for postherpetic neuralgia in an HIV-infected patient as a therapeutic ambulatory modality. *Acta Anaesthesiol Sin.* 1998;36:235-8.
58. Bernstein JE, Korman NJ, Bickers DR, Dahl MV, Millikan LE. Topical capsaicin treatment of chronic postherpetic neuralgia. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21:265-70.
59. Watson CP, Tyler KL, Bickers DR, Millikan LE, Smith S, Coleman E. A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin Ther.* 1993;15:510-26.
60. Petersen KL, Fields HL, Brennum J, Sandrini P, Rowbotham MC. Capsaicin evoked pain and allodynia in post-herpetic neuralgia. *Pain.* 2000;88:125-33.
61. Nolano M, Simone DA, Wendelshafer-Crabb G, Johnson T, Hazen E, Kennedy WR. Topical capsaicin in human. Parallel loss of epidermal nerve fibers and pain sensation. *Pain.* 1999;81:135-45.
62. Warson CP, Evans RJ, Watt VR. Post-herpetic neuralgia and topical capsaicin. *Pain.* 1988;33:333-40.
63. DeBenedittis G, Besana F, Lorenzetti A. A new topical treatment for acute herpetic neuralgia and postherpetic neuralgia: the aspirin diethyl ether mixture. An open label study plus a double-blind, controlled clinical trial. *Pain.* 1992;48:383-90.
64. King RB. Topical aspirin in chloroform and the relief of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Arch Neurol.* 1993;50:1046-53.
65. Tajti J, Szok D, Vecsei L. Topical acetylsalicylic acid versus lidocaine for postherpetic neuralgia: results of a double-blind comparative clinical trial. *Neurobiology.* 1999;7:103-8.
66. Alexander JL. Postherpetic neuralgia. *Anaesthesia.* 1985; 40:1133-4.
67. Coniam SW, Hunton J. A study of benzydamine cream in postherpetic neuralgia. *Res Clin Forums.* 1988;10:65-7.
68. McQuay HJ, Carroll D, Moxon A, Glynn CJ, Moore RA. Benzydamine cream for the treatment of post-herpetic neuralgia: minimum duration of treatment periods in a cross-over trial. *Pain.* 1990;40:131-5.
69. Rowbotham MC, Davies PS, Fields HL. Topical lidocaine gel relieves postherpetic neuralgia. *Ann Neurol.* 1995;37: 246-53.
70. Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C, Galer BS. Lidocaine patch: double-blind study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. *Pain.* 1996;65:39-44.
71. Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, Friedman E. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study. *Pain.* 1999;80:533-8.
72. Katz NP, Gammaitoni AR, Davis MW, Dworkin RH, The Lidoderm Patch Study Group. Lidocaine patch 5 % reduces pain intensity and interference with quality of life in patients with postherpetic neuralgia: an effectiveness trial. *Pain Med.* 2002;3:324-32.
73. Devers A, Galer BS. Topical lidocaine patch relieves a variety of neuropathic pain conditions: an open-label study. *Clin J Pain.* 2000;16:205-8.
74. Meno A, Arita H, Hanoka K. Preliminary report: the efficacy of clonidine hydrochloride ointment for postherpetic neuralgia. *Masuri.* 2001;50:160-3.
75. Cobo M, Foulks GN, Liesegang T, et al. Observations on the natural history of herpes zoster ophthalmicus. *Curr Eye Res.* 1987;6:195-9.
76. Colin J, Prisant O, Cochener B, Lescale O, Rolland B, Hoang-Xuan T. Comparison of the efficacy and safety of valaciclovir and acyclovir for the treatment of herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology.* 2000;107:1507-11.
77. Tying S, Engst R, Corriveau C, et al. Famciclovir for ophthalmic zoster: a randomized aciclovir controlled study. *Br J Ophthalmol.* 2001;85:576-81.
78. Colin J, Prisant O, Cochener B, Lescale O, Rolland B, Hoang-Xuan T. Comparison of the efficacy and safety of valaciclovir and acyclovir for the treatment of herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology.* 2000;107:1507-11.
79. Hoang-Xuan T, Büchi R, Herbolt CP, et al. Oral acuclovir for herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology.* 1992;99: 1062-70.
80. Cockburn DM, Douglas IS. Herpes zoster ophthalmicus. *Clin Exp Optim.* 2000;83:2:59-64.
81. Higginbotham E, Lee DA. Management of difficult glaucoma. Boston: Blackwell; 1994. p. 131.
82. Sundmacher R. Therapie der viruserkrankungen des vorderen augenabschnittes. En: Kampik A, editor. Das äußere auge: Hauptreferate der XXXI – Essener Fortbildung für Augenärzte. Bücherei des Augenarztes. 1996;137:121-5.
83. Kleinschmidt-DeMasters BK, Amlie-Lefond C, Gilden DH. The patterns of varicella zoster virus encephalitis. *Hum Pathol.* 1996;27:927-38.
84. Gnann JW. Varicella-zoster virus: atypical presentations and unusual complications. *J Infect Dis.* 2002;186:S91-S8.
85. Nikkels AF, Nikkels-Tassoudji N, Pierard GE. Revisiting childhood herpes zoster. *Pediatr Dermatol.* 2004;21:18-23.
86. Lagarde C, Steen AE, Bieber T, Steen KH. Zoster in childhood after inapparent varicella. *Acta Derm Venereol (Stockh).* 2001;81:212-3.
87. Rothe M, Feder H, Grant-Kels J. Oral acuclovir therapy for varicella and zoster infections in pediatric and pregnant patients: a brief review. *Pediatr Dermatol.* 1991;8:236-42.
88. Glesby MJ, Moore RD, Chaisson RE. Clinical spectrum of herpes zoster in adults infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 1995;21:370-5.
89. Dunic I, Djurkovic-Djakovic O, Vesic S, et al. Herpes zoster as an immune restoration disease in AIDS patients during therapy including protease inhibitors. *Int J STD AIDS.* 2005;16:475-8.

90. Wood MJ. Antivirals in the context of HIV disease. *J Antimicrob Chemother.* 1996;37 Suppl B:97-112.
91. Gnann JW, Crumpacker CS, Lalezari JP, et al. Sorivudine versus acyclovir for treatment of dermatomal herpes zoster in human immunodeficiency virus-infected patients: results from a randomized controlled clinical trial. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998;42:1139-45.
92. Gnann JW, Whitley RJ. Herpes zoster. *N Engl J Med.* 2002;347:340-6.
93. Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, et al. Herpes zoster after liver transplantation: Incidence, risk factors and complications. *Liver Transpl.* 2004;10:1140-3.
94. Safrin S, Berger TG, Gilson I, Wolfe PR, Wofsy CB. Foscarnet therapy in five patients with AIDS and acyclovir-resistant varicella-zoster virus infection. *Ann Intern Med.* 1991;115:19-21.
95. Breton G, Fillet AM, Katlama C, Bricaire F, Caumes E. Acyclovir-resistant herpes zoster in human immunodeficiency virus-infected patients: results of foscarnet therapy. *Clin Infect Dis.* 1998;27:1525-7.
96. Reusser P. Management of viral infections in immunocompromised cancer patients. *Swiss Med Wkly.* 2002;132:374-8.
97. Redman RL, Nader S, Zerboni L, et al. Early reconstitution of immunity and decreased severity of herpes zoster in bone marrow transplant recipients immunized with inactivated varicella vaccine. *J Infect Dis.* 1997;176:578-85.
98. Lundgren G, Wilczek H, Lonnqvist B, et al. Acyclovir prophylaxis in bone marrow transplant recipients. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1985;47:137-44.
99. Tyring S, Belanger R, Bezwoda W, Ljungman P, Boon R, Saltzman RL, for the collaborative famciclovir immunocompromised study group. A randomized, double-blind trial of famciclovir versus acyclovir for the treatment of localized dermatomal herpes zoster in immunocompromised patients. *Cancer Invest.* 2001;19:13-22.
100. Christiansen NP, Haake RJ, Hurd DD. Early herpes zoster infection in adult patients with Hodgkin's disease undergoing autologous bone marrow transplant. *Bone Marrow Transplant.* 1991;7:435-7.
101. Han CS, Miller W, Haake R, Weisdorf D. Varicella zoster infection after bone marrow transplantation: Incidence, risk factors and complications. *Bone Marrow Transplant.* 1994;13:277-83.
102. Reusser P. Management of viral infections. En: Klustersky J, Schimpff SC, Senn HJ, editors. *Supportive care in cancer: a handbook for oncologist.* 2nd ed. New York: Marcel Dekker; 1999. p. 87-112.
103. Balfour HH Jr. Antiviral drugs. *N Engl J Med.* 1999;340:1255-68.
104. Saint-Leger E, Caumes E, Breton G, et al. Clinical and virological characterization of acyclovir-resistant varicella-zoster viruses isolated from 11 patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis.* 2001;33:2061-7.
105. Safrin S, Cherrington J, Jaffe HS. Clinical uses of cidofovir. *Rev Med Virol.* 1997;7:145-56.
106. Snoeck R, Andrei G, Clerq ED. Novel agents for the therapy of varicella-zoster infections. *Expert Opin Investig Drugs.* 2000;9:1743-51.
107. Goldman GS. Incidence of herpes zoster among children and adolescents in a community with moderate varicella vaccination coverage. *Vaccine.* 2003;21:4243-9.
108. Levin MJ, Smith JG, Kaufhold RM, et al. Decline in varicella-zoster virus (VZV)-specific cell-mediated immunity with increasing age and boosting with a high-dose VZV vaccine. *J Infect Dis.* 2003;188:1336-44.
109. Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ. Varicella vaccination: impact of vaccine efficacy on the epidemiology of VZV. *J Med Virol.* 2003;70:S31-S7.
110. Brisson M, Gay NJ, Edmunds WJ, Andrews NJ. Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine.* 2002;20:2500-7.
111. Levin MJ, Barber D, Goldbart E, et al. Use of a live attenuated varicella vaccine to boost varicella-specific immune responses in seropositive people 55 years of age and older: duration of booster effect. *J Infect Dis* 1998;178:Suppl 1:109-12.
112. Chapman RS, Cross KW, Fleming DM. The incidence of shingles and its implications for vaccination policy. *Vaccine.* 2003;21:2541-7.