

# Hospitalizaciones por Herpes zoster en niños

Ivelisse Natera Alvizu<sup>1</sup>

Universidad Central de Venezuela. Facultad de Medicina. Escuela de Medicina Luis Razetti (Cátedras de Pediatría Médica B, Medicina Tropical y Microbiología). Escuela de Enfermería (Cátedra de Microbiología). Hospital J.M. Vargas de Caracas: Servicio de Imagenología

## RESUMEN

El herpes zoster (HZ) en niños es una patología infrecuente. **Objetivo:** Describir las hospitalizaciones por HZ en niños. **Métodos:** Prospectivamente se seleccionaron los menores de 12 años hospitalizados con HZ en Pediatría-Infecciosa-HUC, entre el 2000 y 2015. Se recolectaron datos clínico-epidemiológicos, serologías virales y subpoblación de linfocitos. Completado los años de estudio, se evaluó la recurrencia de HZ y la adquisición de condiciones inmunosupresoras. **Resultados:** De 8 758 niños hospitalizados, 28 fueron seleccionados, ocho presentaron alguna condición inmunosupresora. La edad promedio fue 6,99 años e ingresaron a los 3,92 días de enfermedad. Ninguno tuvo inmunización contra varicela. Consultaron previo al ingreso 12/28 niños con diagnósticos errados 6/12. El antecedente de varicela *in útero* o antes del año de edad fue más frecuente en los niños sanos ( $P=0,04$ ). El dermatoma más afectado fue el del trigémino (36 %). La media de hospitalización fue 7,6 días con complicaciones inherentes al virus en 7/28 niños sin diferencias entre sanos e inmunocomprometidos. Los CD4 fueron reportados en 15/28 niños con valores disminuidos en 2/12 inmunocompetentes y 2/3 inmunocomprometidos ( $P=0,08$ ). Los inmunocomprometidos con CD4 bajos tuvieron un RR=4 de complicarse. Las serologías para el virus de la inmunodeficiencia humana resultaron negativas. No hubo recurrencias HZ ni la adquisición de inmunosupresión en el seguimiento realizado a 9 pacientes. **Conclusiones:** HZ es una causa rara de hospitalización en pediatría pudiendo afectar inmunocompetentes e inmunocomprometidos, cursando con complicaciones frecuentes con mayor riesgo en niños inmunocomprometidos con CD4 bajos. El antecedente de varicela antes del año de edad fue el factor predisponente detectado.

**Palabras clave:** Herpes zoster, reactivación herpética, virus varicela zoster

## SUMMARY

Herpes zoster (HZ) in children is an uncommon condition. **Objective:** To describe children's herpes zoster hospitalization. **Methods:** children under 12 years of age hospitalized with HZ in Pediatrics-Infectious-HUC between 2000 and 2015 were selected. Clinical and epidemiological data, viral serology and lymphocyte subpopulation were collected. After completing the years of study, viral recurrence and the acquisition of immunosuppressive conditions were evaluated. **Results:** Of 8 758 hospitalized children, 28 were selected, eight with immunosuppressive status. The mean age was 6.99 years and they were hospitalized at 3.92 days from the onset of the illness. Twelve patients were consulted prior to their admittance and 6 were misdiagnosed. The history of varicella *in utero* or before the first year was more frequent in healthy children ( $P=0.04$ ). The most affected dermatome was the trigeminal (36 %). An average hospitalization duration was 7.6 days with complications inherent to virus in 7/28 children with no difference between healthy and immunocompromised ones. None was immunized against varicella. CD4 was reported in fifteen children with low count in 2/12 immunocompetent and 2/3 immunocompromised ( $P=0.08$ ). Immunocompromised patients with complicated HZ and low CD4 had a RR = 4.1. Serologies for the human immunodeficiency virus came out negative. There were no HZ recurrences nor the acquisition of immunosuppression in the follow-up of nine patients. **Conclusions:** HZ is a rare cause of hospitalization that may affect immunocompetent children well as immunocompromised ones and frequently presents complications with a greater risk to the immunocompromised group with low CD4. The antecedent of varicella before the first year of age was the predisposing factor detected.

**Key words:** Herpes zoster, herpetic reactivation, varicella zoster virus

<sup>1</sup>Profesor Titular de la Universidad Central de Venezuela.

## INTRODUCCIÓN

El herpes zoster es la expresión clínica de la reactivación del virus varicela zoster (VVZ) que se manifiesta como una erupción vesicular dolorosa, unilateral, agrupada sobre una base eritematosa y localizada en la región del nervio sensitivo afectado. Esta reactivación también conocido como culebrilla, ha sido relacionado por mucho tiempo con la disminución de la inmunidad celular secundaria al proceso fisiológico de envejecimiento <sup>(1)</sup>, a una respuesta celular subóptima como ocurre al desarrollarse varicela *in útero* o durante el primer año de vida <sup>(2-4)</sup>, a la adquisición de enfermedades o a tratamientos inmunosupresores <sup>(5,6)</sup>. Otros factores como la exposición a radiaciones, infecciones, trauma físico o a situaciones de stress se desconocen si pudieran provocar la reactivación del virus <sup>(7)</sup>.

El riesgo de padecer HZ aumenta significativamente con la edad <sup>(8,9)</sup> y con el diagnóstico de cáncer, reportándose que en los pacientes mayores de 65 años con cáncer existe entre 1,2 y 2,4 mayor riesgo de desarrollar HZ que los pacientes sin cáncer <sup>(6)</sup>, incluso se ha descrito al HZ como un marcador de malignidad oculta <sup>(10,11)</sup>.

La incidencia global de HZ oscila entre 3,2 hasta 4,47 casos por 1 000 habitantes <sup>(9,12,13)</sup>; no obstante la incidencia es variable en los diferentes grupos de edad:

- En menores de 9 años de edad la incidencia anual es de 0,74/1 000 habitantes <sup>(4)</sup>
- En personas de 10-19 años es de 1,38/1 000 habitantes <sup>(12)</sup>.
- En personas de 20-29 años, la incidencia anual es de 2,58/1 000 habitantes
- En mayores de 65 años es de 3,9 a 11,8/1 000 persona/año.

En pacientes seropositivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) la incidencia es mayor de 29,4 casos por 1 000 personas año <sup>(14)</sup>, reportándose un riesgo relativo de herpes zoster al menos 15 veces mayor en menores de 40 años VIH positivos que en VIH negativos <sup>(5)</sup>, justificando que se realice pruebas diagnósticas ante la presentación de esta enfermedad en un paciente sin aparente factores de riesgo.

El diagnóstico de HZ es principalmente clínico con una especificidad del 87 % a 98,8 % <sup>(15)</sup>. En aquellos casos que pudieran presentarse de una forma atípica, se recomienda la realización del test de Tzanck, prueba rápida, económica, fácil de realizar con una sensibilidad del 84,7 % y especificidad del 100 % en el diagnóstico de infecciones por virus de la familia Herpesviridae <sup>(16,17)</sup>; sin embargo, no permite

discernir entre los herpes virus. La prueba confirmatoria por excelencia es la reacción de cadena polimerasa <sup>18</sup>.

El curso de la enfermedad suele ser benigno con la formación de costras entre 7 a 10 días; no obstante puede cursar con complicaciones como lo son la aparición de dolor persistente en el área afectada conocida como neuralgia posherpética, la diseminación cutánea u ocurrir la diseminación visceral con neumonía, hepatitis, encefalitis o coagulación vascular diseminada <sup>(19)</sup>. Se han descrito otras complicaciones pocas frecuentes como la osteonecrosis mandibular, exfoliación dental, disfunción miccional, entre otras <sup>(20-23)</sup>.

La exposición al VVZ induce la producción de anticuerpos específicos y la activación de la inmunidad mediada por células T (CD4, CD8 y las células de memoria). De estas respuestas, la inmunidad celular tanto cuantitativa como cualitativamente es la indispensable para mantener latente al virus, provocar la reactivación del mismo o determinar la severidad de las manifestaciones clínicas. Haberthur y col. <sup>(24)</sup>, usando un modelo animal y un herpes virus simiano con un 75 % de homología con el genoma del VVZ, demostraron que mientras la ausencia de células B no alteraba la severidad de la enfermedad, la pérdida de la células T CD8 resultaba en leve incremento en la severidad y la carencia de células T CD4 conduce a varicela diseminada.

Posterior a la presentación del HZ o culebrilla, la Inmunoglobulina M específica contra el VVZ (IgM-VVZ) puede o no ser detectada, la Inmunoglobulina G específica (IgG-VVZ) siempre estará presente e incrementa muy rápido <sup>(25)</sup> y la inmunidad específica mediada por células contra el VVZ se ve reforzada y persiste por un período prologado; este refuerzo celular explicaría el por qué es raro un segundo episodio de HZ, reportándose una frecuencia de recurrencia entre un 4 % y 6,2 % <sup>(26,27)</sup>. Sin embargo, existen estudios que han reportado errores diagnósticos de Herpes zoster recurrente al aislar, en los cultivos de las lesiones de estos pacientes, al virus Herpes simplex, por lo que se recomienda documentar el diagnóstico de VVZ en presencia de lesiones recurrentes <sup>(28,29)</sup>.

En 1984, Guess y col. <sup>(30)</sup>, posterior a realizar un estudio retrospectivo que incluyó 173 niños con HZ reportó que, esta reactivación ocasionaba una baja morbilidad en niños sin registrar casos de neuralgia posherpética. Desde entonces, se ha ampliado el conocimiento de esta entidad publicándose muchos reportes de casos clínicos y de estudios retrospectivos en niños <sup>(31-41)</sup>, pero han sido pocos los estudios prospectivos <sup>(42-45)</sup>.

En Venezuela, entre el 2004 y el 2014, se notificó un promedio de 54 211 casos de varicela por año, de los cuales el 68 % se presentó en menores de 14 años <sup>(46,47)</sup>, cifra que refleja un sub-registro para una cohorte de 500 000 nacidos vivos/año. Si a estas cifras agregamos que según el estudio de Urdaneta y col. <sup>(48)</sup>, el 85,83 % de las personas menores de 15 años de edad tienen anticuerpos contra el VVZ; que no se ha incorporado la vacuna anti-varicela al esquema oficial de inmunizaciones del niño venezolano; que la frecuencia de HZ por el virus salvaje es mayor que por el virus vacunal <sup>(49,50)</sup>, queda claro que existe una población de jóvenes con riesgo a la reactivación de este virus, y de allí el interés de evaluar las características clínico-epidemiológicas de esta reactivación en menores de 12 años de edad que ameritaran su hospitalización.

## OBJETIVOS

**General:** Evaluar las características clínico-epidemiológicas de los niños hospitalizados por herpes zoster.

### Específicos

- Identificar los probables factores desencadenantes de la reactivación viral.
- Determinar si existe un predominio de esta reactivación en pacientes inmunocomprometidos.
- Analizar si las complicaciones por HZ son más frecuentes en niños inmunocompetentes o en niños inmunocomprometidos.
- Evaluar las subpoblaciones de linfocitos en la fase aguda de la reactivación del virus de la varicela zoster.
- Reportar las secuelas presentadas por los pacientes
- Realizar el seguimiento de los pacientes para evaluar recurrencia de la infección.

## MÉTODOS

Prospectivamente se seleccionaron todos los niños menores de 12 años de edad que ameritaron hospitalización en el servicio de Pediatría Médica Infecciosa del Hospital Universitario de Caracas desde el 1 de enero de 2000 hasta el 31 de diciembre de 2015 por el diagnóstico de herpes zoster.

Se emplearon como criterios de exclusión la presencia de erupción zosteriforme en los pacientes sin antecedente de varicela y en ausencia de anticuerpos contra el VVZ.

Se interrogaron características demográficas, existencia de enfermedad de base, antecedente de varicela, contacto con individuo con varicela

o HZ, uso de esteroides o de alguna otra terapia inmunosupresora, trauma, cirugía, antecedente de proceso infeccioso viral u hospitalización en el último mes.

Se evaluó la metámera o metámeras afectadas, la existencia de lesiones vesiculares fuera del área comprometida, tratamiento recibido, complicaciones, días de hospitalización y evolución.

Se solicitaron interconsultas con otros servicios cuando así se requirió.

Se emplearon las siguientes definiciones:

1. Herpes zoster o culebrilla a la presencia de una erupción vesicular de distribución metamérica concomitando con dolor o disestesia.
2. Recurrencia HZ como la aparición de nuevo episodio de HZ después de 90 días del antecedente de un diagnóstico previo de HZ.
3. HZ diseminado o diseminación cutánea a la presencia 20 o más vesículas fuera del área del dermatoma primario y del adyacente, esta presentación se describe entre el 10 y 40 % de los pacientes inmunocomprometidos <sup>(51,52)</sup>.
4. HZ aberrante, en presencia de menos de 20 lesiones fuera del área del dermatoma primario o adyacente, presentación descrita entre el 17 % y 35 % de los pacientes inmunocompetentes <sup>(53)</sup>.
5. Inmunocomprometido, a todo paciente con patología hematooncológica, tumores sólidos, uso de terapia inmunosupresora (quimioterapia, radioterapia, esteroides) o portadores de patologías que comprometan la inmunidad humoral, la inmunidad celular o ambas como desnutrición, diabetes, enfermedades endocrinológicas, enfermedad renal crónica, hepatopatía crónica, enfermedades del tejido conectivo.
6. Desnutrición, a la presencia de parámetros antropométricos por debajo del percentil 10 para la edad y el sexo <sup>(54)</sup>.
7. Complicaciones cutáneas del HZ, al cursar con sobreinfección bacteriana localizada en cualquier estrato de la piel, la presencia de diseminación cutánea o al registrarse lesiones cutáneas de aparición tardía como despigmentación y cicatrices.
8. Complicaciones neurológica de presentarse neuralgia posherpética (persistencia de dolor y/o parestesias después de los 30 días de iniciado el zoster); neuropatía motora somática craneal (Síndrome de Ramsay Hunt o herpes zoster ótico caracterizado por la presencia de vesículas en conducto auditivo externo, parálisis facial e hipoacusia); neuropatía motora somática periférica; neuropatía motora visceral;

mielitis; encefalitis; meningitis; síndrome Guillan-Barré.

9. Complicaciones viscerales incluyendo neumonía; hepatitis; pancreatitis; gastritis; enteritis; miocarditis; colitis; secreción inadecuada de ADH; cistitis; artritis.
10. Complicaciones oculares de presentarse conjuntivitis; epiescleritis, escleritis; queratitis; iridociclitis; glaucoma; afectación del polo posterior del globo ocular.
11. Se consideraron valores normales de CD4 y CD8 si se hallaban entre el percentil 25 y 75 para la edad, según los valores de referencia empleados por el Instituto de Inmunología de la UCV <sup>(55)</sup>.

Una vez seleccionada la muestra, se realizó un consentimiento informado, a fin de programar la realización del test de Tzanck y de pruebas sanguíneas que permitieran evaluar la inmunidad celular, la respuesta humoral contra el VVZ y por último, conocer el estado serológico frente al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), al virus de la hepatitis B (VHB), virus hepatitis C (VHC) y VDRL. Obtenido el consentimiento de los padres, se realizó:

El test de Tzanck como técnica morfológica rápida y económica que confirma una infección por herpes virus. La realización de esta prueba estuvo a cargo de los médicos del servicio de dermatología del HUC.

La determinación de la subpoblación de linfocitos CD3, CD4 y CD8 por citometría de flujo, además de la cuantificación de las células natural killer (NK). Estas muestras fueron procesadas en el Instituto de Inmunología de la Universidad Central y financiadas por el propio autor.

ELISA de IgM e IgG contra el VVZ o la determinación de anticuerpos por Fijación de complemento, procedimientos realizados en el Instituto Nacional de Higiene JJ Rangel.

ELISA VIH, VDRL, serología contra el VHB y el VHC.

Entre enero de 2016 y junio 2016 se contactaron telefónicamente a los representantes de los niños seleccionados, a fin de evaluar la presencia de secuelas, la aparición de recurrencias, nuevos diagnósticos u hospitalizaciones. Además, se realizó la revisión de las historias clínicas de los mismos, previa autorización de la dirección médica del HUC.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron recolectados en fichas clínicas y tabulados en Microsoft Excel 2003. Los resultados se expresaron en medias aritméticas y/o frecuencia.

Se empleó el programa STATA2.0 para realizar la prueba exacta de Fisher utilizando un nivel de significancia  $P < 0,05$  y la prueba de Kaplan Meier, esta última para la evaluación de la recurrencia de la infección.

### RESULTADOS

De un total de 8 758 niños menores de 12 años que ingresaron al servicio de Pediatría Médica Infecciosa de HUC, durante el lapso de estudio, 33 ingresaron con el diagnóstico de Herpes zoster y de estos, 28 cumplieron con los criterios de inclusión para una prevalencia de 3,1 x 1 000 hospitalizados/año. Figura 1.

Entre los 28 niños seleccionados, 8 tenían condiciones o diagnósticos que comprometían la inmunidad celular (Tabla 1).

Los pacientes ingresaron en promedio a los 3,92 días del inicio de los síntomas (4 días para los inmunocompetentes y 3,75 para los inmunocomprometidos), habiendo realizado consultas ambulatorias previas 12 niños, de los cuales seis recibieron la indicación médica de terapia oral con Aciclovir por el diagnóstico de HZ y los 6 restantes recibieron tratamientos con analgésicos, antiinflamatorios, Vitamina B12 y/o terapias antimicóticas tópicas por errores diagnósticos.

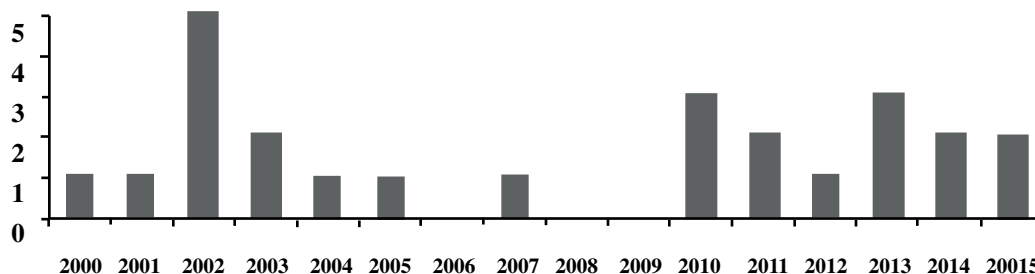


Figura 1. Niños menores de 12 años de edad, hospitalizados en PMI del HUC con el diagnóstico de herpes zoster. Enero 2000 a diciembre 2015. Fuente: Datos propios del trabajo.

Tabla 1. Diagnóstico de base en 8 niños hospitalizados con herpes zoster.

PMI-HUC, enero 2000 a diciembre 2015	
Diagnóstico	Casos
Leucemia linfocítica aguda	2
Leucemia linfocítica aguda + Desnutrición	1
Linfoma de Hodgkin	1
Sarcoma renal	1
Hepatitis autoinmune	1
Glioblastoma	1
Desnutrición	1
Total	8

Los valores antropométricos de los niños seleccionados se hallaron dentro de la norma, según la Organización Mundial de la Salud, con la excepción de 5 niños: 3/28 con sobrepeso (2 sin enfermedades de base y uno con hepatitis autoinmune) y 2/28 con desnutrición leve, uno portador del diagnóstico de enfermedad linfoproliferativa y el otro, sin enfermedad de base (Tabla 2).

En cuanto al antecedente de varicela, el 78,5 % de los pacientes presentaron este antecedente: 5/22 durante su gestación (uno de ellos con secuelas en miembros inferiores por síndrome de varicela congénita), 8/22 en los primeros 12 meses de vida y 9/22 después del año de edad (Tabla 2). De los 13 niños con antecedentes de varicela *in útero* o antes de los 12 meses de edad, 11/13 fueron inmunocompetentes ( $P=0,04$ ). Los 6 pacientes que no presentaron antecedente de varicela pre ni posnatal, todos ingresaron con lesiones definitivas de HZ, poseían serologías positivas contra el VVZ y uno de ellos, refirió el contacto con una vecina con varicela, 13 días previos al inicio de enfermedad.

Ninguno de los pacientes seleccionados tuvo historia de inmunización contra el VVZ.

Entre la primoinfección por el VVZ y la aparición del HZ transcurrieron en promedio 5 años (rango de 9 meses a 9 años): 4,5 años para el grupo de niños inmunocompetentes y de 6,1 años para los niños inmunocomprometidos.

Al evaluar la presencia de probables factores desencadenantes de la reactivación del virus, se halló:

1. La ausencia del antecedente de cuadro viral, episodio febril u hospitalizaciones, al menos un mes previo al inicio de los síntomas.
2. El antecedente de la administración regular de esteroides en 7 de los 8 pacientes portadores de patología inmunosupresoras. No se reportó el uso de esteroides entre los pacientes

Tabla 2. Características demográficas y antecedentes de varicela en 28 niños hospitalizados con herpes zoster. PMI-HUC, 2000-2015

Pacien- te	Edad (Años)	Sexo	Antecedente de varicela	Enfermedad de base	Antropometría
1	8	M	No	No	Normal
2	6	F	No	Asma	Normal
3	5	M	< 12m	No	Normal
4	6	F	< 12 m	Asma	Normal
5	1	M	< 12m	Asma	Normal
6	10	M	No	No	Normal
7	11	M	>12m	Asma	Sobrepeso
8	3	M	No	No	Normal
9	10	F	No	Desnutrición	Desnutrición
10	11	M	>12m	No	Normal
11	7	M	>12m	Asma	Normal
12	7	F	<i>In útero</i>	Asma	Normal
13	6	F	<i>In útero</i>	NO	Normal
14	10	M	>12m	LLA	Desnutrición
15	3	F	< 12m	No	Normal
16	11	F	>12m	Epilepsia	Normal
17	9	M	No	No	Normal
18	4	F	<12m	No	Normal
19	0,75*	M	<i>In útero</i>	No	Normal
20	4	M	<i>In útero</i>	Déficit atención	Sobrepeso
21	6	M	>12m	LLA	Normal
22	5	F	< 12m	No	Normal
23	11	F	>12m	Glioblastoma	Normal
24	8	F	>12m	Hepatitis autoinmune	Sobrepeso
25	6	F	< 12m	Sarcoma Renal	Normal
26	1	M	<i>In útero</i>	S. varicela congénita	Normal
27	10	M	>12m	Linfoma Hodgkin	Normal
28	5	F	< 12m	LLA	Normal

\*0,75 años = 9 meses

inmunocompetentes, incluso entre los seis niños conocidos asmáticos, en quienes la última crisis de asma ocurrió a más de 12 meses del inicio de los síntomas de herpes zoster.

3. El resultado no reactivo del ELISA-VIH, en 20/28 niños. En los 8 restantes no se pudo procesar esta prueba.
4. No se reportaron serologías positivas para el VHB ni para el VHC.
5. No se reportó alteraciones en la funcionalidad renal ni hepática, excepto en dos pacientes 24 y 27, en quienes se presentó retención azoada (Tabla 2).

Todos los pacientes ingresaron con lesiones vesiculares, en racimo, topográficamente localizadas en una o dos metámeras contiguas, excepto en 3 pacientes que cumplieron con los criterios de herpes aberrante (Tabla 3); y dos

niños con diseminación cutánea. Además de la erupción, el 72 % de los pacientes cursó con dolor que requirió de la administración de terapia analgésica, y el 48 % presentó fiebre entre 38,5 y 39 °C.

Las metámeras afectadas fueron: a) La zona inervada por el nervio trigémino en 10 pacientes, de los cuales, 8 tuvieron compromiso de la rama oftálmica, 1/10 afectación de la rama maxilar y un paciente compromiso de la rama mandibular; b) Los dermatomas correspondientes a los nervios cervicales, lumbares y sacros con 5 casos para cada área; c) Los nervios torácicos con 3 casos.

En cuanto a la evaluación de la inmunidad celular, la determinación de la subpoblación de linfocitos se pudo realizar en 15 pacientes (12 inmunocompetentes y en 3 inmunocomprometidos) y la cuantificación de las células NK en 3 pacientes inmunocomprometidos. Los resultados obtenidos arrojaron valores de CD4 relativo y absolutos por debajo de lo estimado para la edad en dos pacientes portadores de enfermedad de base (Tabla 3; pacientes # 21 y #23) y dos pacientes no conocidos portadores de enfermedad de

base ( $p=0,08$ ); cabe resaltar que esos dos niños inmunocompetentes, uno presentó herpes diseminado con encefalitis y el segundo cursó con HZ aberrante (Tabla 3).

Los valores de células NK de los tres pacientes inmunocomprometidos, a quienes se les realizó dicha cuantificación, resultaron normales en dos de ellos y en el tercero se presentó con valores muy disminuidos.

Todos los pacientes recibieron desde su ingreso Aciclovir. Los niños catalogados como inmunocompetentes recibieron el Aciclovir a 30 mg/kg/día y los 8 niños inmunocomprometidos lo recibieron a 1 500 mg/m<sup>2</sup>SC/día. Se reportó el incremento en los valores de creatinina y urea en dos pacientes, uno de ellos atribuidos a la administración de Aciclovir y en el segundo paciente secundario a lisis tumoral (las alteraciones se presentaron al día 7 de haber recibido quimioterapia y cursó con cifras de ácido úrico elevados).

En cuanto a la administración de otras terapias, 17/28 niños recibieron antibióticos sistémicos con espectro anti-estafilococo y anti-estreptococo, en un rango de 1 a 14 días (media de 3,8 días).

Tabla 3. Herpes aberrante, complicaciones y determinación de Linfocitos CD4, CD8, CD4/CD8 y NK, en 15 niños hospitalizados con HZ. PMI-HUC, 2000-2015

#Paciente, condición Edad	Linfocitos (%)	CD3 (%)	CD4 (%)	CD8 (%)	CD4/CD8	NK	Complicaciones/ Herpes aberrante
# 1: Sano, 8 años	3 116	2 306 (74)	1 059 (34)	997 (32)	1,063	No	No
# 3: Sano, 5 años	3 640 (48)	2 548 (70)	1 092 (30)	1 092 (30)	1,0	No	No
#4: Sana, 6 años	4 150 (50)	2864 (69)	1 079 (26)	35 (1453)	0,743	No	Herpes diseminado y encefalitis
# 8: Sano, 3 años	2 296 (41)	1 378 (60)	689 (30)	574 (25)	1,2	No	No (Herpes aberrante)
# 10: Sano, 11 años	-	1 552	768	719	1,07	No	Conjuntivitis
# 11: Sano 7 años	-	1 461	785	627	1,25	No	No
# 12: Sana, 7 años	-	2604	1 092	1 391	0,79	No	No
# 13: Sana, 6 años	3 848 (38)	2 481 (68)	1 532 (42)	839 (23)	1,826	No	Herpes diseminado
# 15: Sana, 3 años	(50,4)	3500	2000	1196	1,67	No	No
# 16: Sana, 11 años	3 465 (35)	2 633 (76)	1 247 (36)	1 282 (37)	0,973	No	Queratitis
# 19: Sano, 9 meses	-	3 404 (74)	1 886 (41)	1 334 (29)	1,41	No	No (Herpes aberrante)
# 20: Sano, 4 años	4 590 (54)	3 167 (69)	1 607 (35)	1 469 (32)	1,094	No	No
# 21: LLA, 6 años	2 156 (44)	2 048 (95)	819 (38)	927 (43)	0,884	Pcte: 2 % (43)	Sobreinfección piel
11 años	1 073 (29)	869 (81)	43 (4)	815 (76)	0,053	Control 8 % (265)	(Herpes aberrante)
# 24: Hepatitis Autoinmune, 8a	2 641 (19)	1 822 (69)	898 (34)	924 (35)	0,971	Pcte: 13 % (139)	# 23: Glioblastoma, No
						Control: 10 % (183)	
						Pcte: 8 % (211)	Retención azoada
						Control 5 % (126)	

Se requirió de la interconsulta con diferentes especialistas en 24/28 pacientes, incluyendo hematólogo, dermatólogo, oftalmólogo, inmunólogo y nutricionista.

La mayoría de los pacientes tuvieron una evolución favorable, permaneciendo hospitalizados entre 3 y 19 días (promedio 7,6 días); sin embargo, se registraron 11 complicaciones en 10/28 niños (36 %), de las cuales 8 fueron inherentes al virus varicela zoster, una complicación estuvo asociada a la atención de salud (infección asociada a catéter periférico), otra secundaria a la enfermedad de base del paciente (lisis tumoral en el paciente # 27) y una tercera asociada a efectos adversos al Aciclovir (paciente # 24). Ver Tabla 4.

Las ocho complicaciones inherentes al VVZ, se presentaron en 6 niños inmunocompetentes y en un niño portador del diagnóstico de LLA ( $P=0,33$ ). Estas complicaciones fueron:

- Tres complicaciones oculares caracterizadas por 2 pacientes con conjuntivitis y 1 paciente con queratitis.
- Cuatro complicaciones cutáneas, las cuales se manifestaron como dos diseminaciones cutáneas (Tabla 4, pacientes 4 y 13, ambos inmunocompetentes) y 2 niños con sobreinfección bacteriana (pacientes 21 y 26).
- Encefalitis en un paciente que ingresó con lesiones vesiculares en el trayecto inervado por L1; lesiones vesiculares aisladas en tronco y cara en número mayor de 20; alteración del sensorio y edema cerebral en la Tomografía de cráneo (paciente # 4).

Al evaluar la probabilidad de presentar alguna complicación por el VVZ en los niños que presentaron CD4 bajos (sanos o con alguna condición inmunosupresora) se obtuvo un RR = 4.

Asistieron a la consulta de egresados 2 inmunocomprometidos (paciente con el diagnóstico de sarcoma renal y la paciente con hepatitis autoinmune) y 6 inmunocompetentes, entre ellos, las dos pacientes que cursaron con diseminación cutánea.

Transcurrido el lapso de estudio, se revisaron los historiales médicos de los 28 pacientes y se logró contactar telefónicamente a los representantes de 9 pacientes, 5 inmunocompetentes y 4 inmunocomprometidos, con los siguientes resultados (Tabla 4):

- Se detectó el registro de una nueva hospitalización en dos pacientes, uno de ellos para terapia de su enfermedad de base (paciente 25) y el otro paciente por presentar infección de partes blandas (paciente 26).
- Hubo el fallecimiento de uno de los pacientes con LLA, al año del HZ por causa asociada a

su patología hemato-oncológica.

- No se reportó recurrencia de HZ en los 9 pacientes contactados ni nuevos diagnósticos médicos, posterior a un período de seguimiento de uno a 15 años (media de 4 años).
- Se detectó la presencia de secuelas en 7/11 pacientes, 5 con hipopigmentación o cicatrices en el área afectada y 2 pacientes con cefalea recurrente, ambos con el antecedente de HZ oftálmico. La paciente con queratitis continuó controles oftalmológicos por otro centro médico con recuperación *ad integrum*.

Tabla 4. Complicaciones, secuelas y recurrencia, en los 28 pacientes ingresados con herpes zoster. PMI-HUC, enero 2000 a diciembre 2015

Paciente: Raíz afectada	Complicaciones	Secuelas	Recurrencia
1: V nervio	No	¿?	¿?
2: V nervio	No	Hipopigmentación	No
3: C2	No	Hipopigmentación y alopecia*	No*
4: L1	Encefalitis y diseminación cutánea	No*	No*
5: V nervio	No	No*	No*
6: V nervio	Conjuntivitis	¿?	¿?
7: V nervio	No	¿?	¿?
8: V nervio	No	Cicatriz e hipopigmentación	No
9: S1-S2	No	¿¿	¿?
10: V nervio	Conjuntivitis	¿¿	¿?
11: L1	No	No*	No*
12: L3-L4	No	¿¿	¿?
13: S1-S2	Diseminación cutánea	No*	No*
14: Torácico	No	¿¿	¿?
15: C3-C4	No	¿?	¿?
16: V nervio	Queratitis	Cefalea recurrente	No
17: S3	No	¿?	¿?
18: C3	No	¿?	¿?
19: L2-L3	No	Hipopigmentación	No
20: V nervio	No	Queloides frontal*	No*
21: L2	Sobreinfección de piel	Falleció	No
22: V nervio	IAAS	Cefalea recurrente	No
23: C5-C6	No	No	No
24: T2-T3	Retención azoada	No*	No*
25: S3-S4	No	No*	No*
26: S1-S2	Sobreinfección de piel	No	No
27: T5-T6	Retención azoada por lisis tumoral	¿?	¿?
28: C5-C6	No	No	No

\* Asistió a la consulta de egresado  
Se contactó telefónicamente  
¿? Se desconoce evolución  
Fuente: Datos propios del trabajo.

## DISCUSIÓN

La información obtenida a través de los datos de esta investigación, sugieren que el herpes zoster es una causa poco frecuente de hospitalización pediátrica, lo cual puede ser reflejo de la baja incidencia de la enfermedad en niños<sup>(56)</sup>; y es precisamente, esa baja incidencia a lo que pudiera atribuirse el poco conocimiento que se tiene de esta infección viral en niños y los errores diagnósticos que se presentaron, previo a su ingreso a hospitalización, en un poco más del 20 % de los pacientes incluidos. Aunque no se hallaron estudios nacionales de prevalencia e incidencia de herpes zoster en niños, existen estudios realizados en Australia<sup>(57)</sup>, Canadá<sup>(58)</sup>, Dinamarca<sup>(59)</sup>, Italia<sup>(60)</sup>, entre otros, que muestran una incidencia de hospitalización por HZ que oscila de 1 a 3,5/100 000 personas/año en menores de 20 años de edad, comparado con tasas más elevadas en la población adulta, entre quienes la incidencia oscila desde 13,4 a más de 90/100 000 personas/año<sup>(61-64)</sup>; según el grupo de edad que incluyan.

La baja prevalencia de hospitalizaciones por herpes zoster obtenida en el servicio de Pediatría Médica Infecciosa del HUC (3 por mil hospitalizados) pudiera reforzar la definición empleada por varios autores al referirse al HZ como una infección leve en niños<sup>(32,45)</sup>. Sin embargo, la recopilación de varios resultados en este estudio, más bien apoyan lo expresado por Takayama<sup>(39)</sup> y Wootton<sup>(65)</sup>, en cuanto a la necesidad de reconsiderar al HZ como una infección no tan benigna en niños sin compromiso inmunológico. Estos resultados incluyeron:

La presentación clínica, tanto en niños sanos como en niños con alguna condición inmunosupresora

El compromiso de niños en edades muy tempranas de la vida (se reportó un lactante de 9 meses de edad)

La presentación característica de las lesiones concomitaron con dolor de fuerte intensidad en casi el 75 % de los pacientes.

El compromiso de áreas anatómicas con riesgos a lesiones funcionales permanentes (1 de cada 3 presentó afectación de la rama oftálmica del trigémino) ameritando de evaluaciones por subespecialistas para descartar tal afectación.

La presencia de complicaciones inherentes al VVZ en uno de cada cuatro niños, sin diferencias estadísticamente significativa entre los inmunocompetentes y los inmunocomprometidos

Las complicaciones inherentes al VVZ pueden tener un espectro de severidad desde leve a

severa, tal como fue el caso de una escolar de 6 años de edad sin antecedentes personales de enfermedades que cursó con encefalitis. Este compromiso encefálico, descrito inicialmente como una complicación rara y que se presentaba en pacientes inmunocomprometidos<sup>(66,67)</sup>, se han venido reportando, cada vez más, en niños sanos<sup>(68-70)</sup>.

El reporte de HZ diseminado en dos niños con serologías para el VIH negativas, sin antecedentes de patologías de base conocida ni de uso de alguna medicación inmunosupresora; cuando en la literatura se describe al HZ diseminado como una expresión común en pacientes con infección por el VIH, malignidad u otras causas de inmunosupresión<sup>(51,52)</sup>, pero infrecuente en niños inmunocompetentes<sup>(71-75)</sup>. Sin embargo, la existencia de estudios que han detectado el DNA del VVZ en el suero de pacientes inmunocompetentes con HZ localizado<sup>(76,77)</sup>, conlleva a considerar que esta presentación clínica no sea tan infrecuente entre niños sanos.

La administración de medicamentos no exentos de efectos adversos, como fue la indicación de Aciclovir en todos los pacientes; aun cuando, estos ingresaron a hospitalización en promedio después de las 72 horas de enfermedad, con el reporte de dos pacientes que presentaron incremento en los niveles séricos de creatinina y urea, una de ellas atribuidos a la medicación y el segundo paciente (paciente 27) secundario a su enfermedad de base, lo que obligó a la suspensión del antiviral.

Los costos directos e indirectos que pudieron haberse generado al ocasionar una media de estancia hospitalaria de 7,6 días y las secuelas que se documentaron en los pacientes que presentaron seguimientos.

Al evaluar los probables factores involucrados en la reactivación del VVZ en estos niños, solo se halló el antecedente de haber padecido varicela *in útero* o antes del primer año de vida como probable factor desencadenante, el cual fue estadísticamente más frecuente entre los niños sanos que en los inmunocomprometidos. El predominio de este antecedente en niños sanos, responde al por qué el lapso entre la varicela y la aparición de la culebrilla fue menor en los niños sanos que en los inmunocomprometidos considerando que en ese período cronológico existe, fisiológicamente, una menor respuesta humoral y celular<sup>(78)</sup> por lo que la respuesta inmunológica no será óptima para mantener al virus latente.

Recientemente, se han reportado la existencia de una fuerte asociación entre HZ y la existencia de historia familiar<sup>(79-81)</sup>; sin embargo, en esta



casuística no se interrogó la posibilidad de una predisposición familiar.

En cuanto a los resultados obtenidos de la subpoblación de linfocitos, no se hallaron diferencias significativas en los valores de los CD4 ni CD8 entre los niños sanos y los inmunocomprometidos; no obstante, al evaluar el riesgo relativo de presentar alguna complicación teniendo CD4 por debajo del valor esperado para su edad, se estima con un 95 % de confianza que los pacientes con alguna condición de base y cifras de linfocitos CD4 bajos tienen 4 veces más riesgo de complicarse. Considerando que la determinación de la subpoblación de linfocitos se pudo realizar en la mitad de los pacientes seleccionados y no se incluyó, en la metodología de este estudio, la realización de pruebas que valorarán la calidad de la respuesta celular al exponerse a antígenos del VVZ (ej. la proliferación en sangre periférica de células mononucleares o la frecuencia de interferón gamma liberado a la periferia por los mononucleares), este trabajo presenta la limitante de no poder concluir si hubo o no alguna alteración en la inmunidad celular en la fase aguda del HZ, que pudiera haber desencadenado la reactivación viral.

Las serologías negativas para los virus VIH, VHB y VHC, permiten expresar lo expuesto por Gnnan y col. <sup>(82)</sup>, quienes consideran que aunque muchos episodios de HZ en jóvenes no tienen relación con la infección por el VIH, sugieren que pudiera ser apropiado solicitar la serología contra el VIH, en aquellos niños sin factores de riesgos conocidos. Por otra parte, la inexistencia de la adquisición de nuevos diagnósticos de enfermedades inmunosupresoras, especialmente linfoproliferativas en el tiempo de seguimiento de estos niños, coinciden con lo comunicado por Wurzel <sup>(41)</sup>, entre otros, quien no justifica la investigación de enfermedades inmunosupresoras ocultas.

A pesar que no hubo registros de recurrencias de HZ en un período de seguimiento de hasta 14 años, esta recurrencia solo pudo evaluarse en 1/3 de los niños incluidos. Las limitantes en el seguimiento de los pacientes incluyeron la baja tasa de asistencia de los pacientes a las consultas de egresados, las fallas presentadas al realizar los contactos telefónicamente y la inexistencia de un sistema de registro oficial institucional.

## CONCLUSIONES

El herpes zoster fue una causa poco frecuente de hospitalizaciones en pediatría médica infecciosa del Hospital Universitario de Caracas, pero generó una estadía prolongada

de hospitalización.

Esta infección comprometió tanto a niñas como a niños sin predominio de uno u otro sexo y sin diferencias significativas entre los inmunocompetentes y los niños inmunocomprometidos.

En niños sanos, el herpes zoster se manifestó como Herpes zoster localizado, Herpes zoster aberrante o como herpes zoster diseminado.

Las complicaciones por HZ fueron frecuentes pudiendo presentarse complicaciones severas en niños inmunocompetentes y siendo capaz de provocar secuelas en los mismos.

Existe un riesgo mayor a cursar con complicaciones en los niños inmunocomprometidos con valores de CD4 bajo, en la fase aguda de la enfermedad.

No se puede concluir, si existe algún compromiso cualitativo ni cuantitativo de la inmunidad celular, para el momento del inicio de los síntomas o una vez instalados los mismos, al cual atribuir la reactivación viral en el paciente.

Entre otros factores detonantes de la reactivación del virus varicela zoster, el antecedente de haber padecido varicela antes del año fue el factor predisponente detectado.

No se detectó recurrencia, en el seguimiento realizado de uno a 14 años, en 1/3 de los pacientes.

## RECOMENDACIONES

Educar y difundir entre los pediatras, las características de esta enfermedad a fin de evitar errores diagnósticos al familiarizarlos con una patología muy poco frecuente en niños pero que genera una importante morbilidad.

Incentivar a la realización de estudios de incidencia del HZ en niños, lo que permitirá conocer la morbilidad de esta infección en Venezuela e insistir en la necesidad de incorporar la vacuna contra el VVZ en el país.

Continuar con esta línea de investigación, realizando seguimiento a todos los niños con varicela *in útero* o antes del año de edad, que asistan a consulta o se hospitalicen en el HUC.

## REFERENCIAS

1. Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: A long-term study and a new hypothesis. *Proc R Soc Med.* 1965;58:9-20.
2. Lewkonia IK, Jackson AA. Infantile herpes zoster after intrauterine exposure to varicella. *BMJ.* 1973;3:149.
3. Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: Prospective study of 1739 cases. *Lancet.* 1994;343:1548-1551.
4. Nikkels AF, Nikkels-Tassoudji N, Piérard GE. Revisiting childhood herpes zoster. *Pediatr Dermatol.* 2004;21:18-

- 23.
5. Buchbinder SP, Katz MH, Hessel NA, Liu JY, O'Malley PM, Underwood R, Holmberg SD. Herpes zoster and human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 1992;166:1153-1156.
  6. Yenikomshian MA, Guignard AP, Haguinet F, LaCasce AS, Skarin AT, Trahey A, et al. The epidemiology of herpes zoster and its complications in Medicare cancer patients. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2015. [citado 10 sept 2016];15:106. Disponible desde: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-015-0810-6>.
  7. Thomas SL, Hall AJ. What does epidemiology tell us about risk factors for herpes zoster? *Lancet Infect Dis*. 2004;4(1):26-3.
  8. Chen SY, Suaya JA, Li Q, Galindo CM, Misurski D, Burstin S, Levin MJ. Incidence of herpes zoster in patients with altered immune function. *Infection*. 2014;42(2):325-334.
  9. Johnson BH, Palmer L, Gatwood J, Lenhart G, Kawai K, Acosta CJ. Annual incidence rates of herpes zoster among an immunocompetent population in the United States. *BMC Infect Dis* 2015;15:502. Disponible desde: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-015-1262-8>.
  10. Chiu HF, Chen BK, Yang CY. Herpes Zoster and Subsequent Risk of Cancer: A Population-Based Study. *J Epidemiol*. 2013;23(3):205-210.
  11. Sørensen HT, Olsen JH, Jepsen P, Johnsen SP, Schønheyder HC, Møller M, et al. The risk and prognosis of cancer after hospitalization for herpes zoster: a population-based follow-up study. *Br J Cancer*. 2004;91(7):1275-1279.
  12. Yawn B, Saddier P, Wollan PC, St Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(11):1341-1349.
  13. Insinga RP, Itzler RF, Pellissier JM, Saddier P, Nikas AA. The Incidence of Herpes Zoster in a United States Administrative Database. *J Gen Intern Med*. 2005;20(8):748-753.
  14. Weinberg JM. Herpes zoster: Epidemiology, natural history and common complications. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57:S130-S135.
  15. Centers for Disease Control and Prevention. Shingles (Herpes Zoster) diagnosis & testing. [citado el 19 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/shingles/hcp/diagnosis-testing.html>
  16. Durdu M, Baba M, Seçkin D. The value of Tzanck smear test in diagnosis of erosive, vesicular, bullous, and pustular skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 2008;59(6):958-964.
  17. Marcano-Lozada M, Serrano N, Urrestarazu MI. El Test de Tzanck como herramienta diagnóstica en lesiones de piel. Estudio preliminar. *Rev Soc Ven Microbiol*. 2006;26(1):27-30.
  18. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis*. 2007;44:S1-26.
  19. Volpi A. Severe complications of herpes zoster. *Herpes* 2007;14(Suppl 2):35-39.
  20. Song JM, Seo JS, Lee JY. Mandibular osteonecrosis following herpes zoster infection in the mandibular branch of the trigeminal nerve: A case report and literature review. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2015;41(6):357-360.
  21. Lambade P, Lambade D, Saha TK, Dolas RS, Pandilwar PK. Maxillary osteonecrosis and spontaneous teeth exfoliation following herpes zoster. *Oral Maxillofac Surg*. 2012;16(4):369-372.
  22. Marques SA, Hortense J. Herpes zoster-associated acute urinary retention in immunocompetent patient. *An Bras Dermatol*. 2014;89(6):985-987.
  23. Pandhi D, Reddy BSN. Childhood herpes zoster complicated by neurogenic bladder dysfunction. *Pediatr Dermatol*. 2004;21(3):279-280.
  24. Haberthur K, Engelmann F, Park B, Barron A, Legasse A, Dewane J, et al. CD4 T Cell Immunity Is Critical for the Control of Simian Varicella Virus Infection in a Nonhuman Primate Model of VZV Infection. *PLoS Pathog* [Internet]. 2011. [citado 20 jul 2016];7(11):e1002367.
  25. Cradock-Watson JE, Ridehalgh MK, Bourne MS. Specific immunoglobulin responses after varicella and herpes zoster. *J Hyg (Lond)*. 1979;82(2):319-336.
  26. Volpi A, Gatti A, Pica F. Frequency of Herpes Zoster Recurrence. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(6):586. doi:10.4065/mcp.2011.0096
  27. Yawn B, Wollan P, Kurland M, Sauver J, Saddier P. Herpes Zoster Recurrences More Frequent Than Previously Reported. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(2):88-93.
  28. Heskell NS, Hanifin JM. Recurrent herpes zoster: An unproved entity? *J Am Acad Dermatol*. 1984;10(3):486-90.
  29. Kalman C, Laskin O. Herpes zoster and zosteriform herpes simplex virus infections in immunocompetent adults. *Am J Med*. 1986;81:775-778.
  30. Guess HA, Broughton DD, Melton III LJ, Kurland LT. Epidemiology of Herpes Zoster in Children and Adolescents: A Population-Based Study. *Pediatrics*. 1985;76(4):512-517.
  31. Jha A, Kumar A, Paudel U, Neupane S, Pokhrel DB, Badal KP. Herpes zoster in a five month old infant subsequent to intrauterine exposure to varicella infection. *Nepal Med Coll*. 2007;9(4):281-283.
  32. Rodríguez-Fanjul X, Noguera A, Vicente A, González-Enseñat MA, Jiménez R, Fortuny C. Herpes zoster in healthy infants and toddlers after perinatal exposure to varicella-zoster virus: A case series and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29(6):574-576.
  33. Kurland JG, Connelly BL, Lucky AW. Herpes zoster in the first year of life following postnatal exposure to varicella-zoster virus: Four case reports and a review of infantile herpes zoster. *Arch Dermatol*. 2004;140(10):1268-1272.
  34. Feder HM Jr, Hoss DM. Herpes zoster in otherwise healthy children. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(5):451-457.
  35. Penaranda-Pérez I, Laura-Penarada MT. Herpes zoster infantil. A propósito de un caso. *Rev bol Ped*. 2003;42(2):100-101.
  36. Zinelabidine K, Meziane M, Mikou O, Mernissi FZ. Zoster in infancy: Report of a case. *Pan Afr Med J*. 2010;7:8.
  37. Larralde M, Gomar B, Yulitta H. Varicela y herpes zoster, informe de un caso. *Arch Argent Pediatr*. 2007;105(4):333-341.
  38. Aikenhead KJ, Johnson TL. Herpes zoster in a 6-month-old infant with 13-year follow-up: A retrospective case report. *Chiropr Med*. 2011;10(4):306-309.
  39. Takayama N, Yamada H, Kaku H, Minamitani M. Herpes zoster in immunocompetent and immunocompromised Japanese children. *Pediatr Int*. 2000;42(3):275-279.
  40. Bardach A, Cafferata ML, Klein K, Cormick G, Gibbons L, Ruvinsky S. Incidence and use of resources for chickenpox and herpes zoster in Latin America and

- the Caribbean-a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(12):1263-1268.
41. Wurzel CL, Kahan J, Heitler M, Rubin LG. Prognosis of herpes zoster in healthy children. *Am J Dis Child.* 1986;140(5):477-478.
  42. Malik LM, Azfar NA, Khan AR, Hussain I, Jahangir M. Herpes zoster in children. *Journal of Pakistan Association of Dermatologists* 2013;23(3):2267-2271.
  43. Abdul Latheef EN, K Pavithran K. Herpes zoster: A clinical study in 205 pacientes. *Indian J Dermatol.* 2011;56(5):529-532.
  44. Nithyanandam S, Dabir S, Stephen J, Joseph M. Eruption severity and characteristics in herpes zoster ophthalmicus: Correlation with visual outcome, ocular complications, and postherpetic neuralgia. *International J Dermatol.* 2009;48:484-487.
  45. Katakam BK, Kiran G, Kumar U. A Prospective Study of Herpes Zoster in Children. *Indian J Dermatol.* 2016;61(5):534-539.
  46. Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico Semanal, Año 2004, 2005, 2006, Semana Epidemiológica N° 52.
  47. Ministerio del Poder Popular Para la Salud, 2010, 2012, 2014, Semana Epidemiológica N° 52.
  48. Urdaneta E, Rodríguez G, De Venanci J, Machado I. Prevalencia de hepatitis A, hepatitis B y varicela según la edad en Caracas. *Arch Ven Puer Ped.* 1998;61(2):71-77.
  49. Weinmann S, Colleen CC, Schmid DC, Roberts M, Vandermeer M, Riedlinger K, et al. Incidence and Clinical Characteristics of Herpes Zoster Among Children in the Varicella Vaccine Era, 2005–2009. *J Infect Dis.* 2013;208(11):1859-1868.
  50. Jumaan AO, Yu O, Jackson LA, Bohlke K, Galil K, Seward JF. Incidence of herpes zoster, before and after varicella-vaccination-associated decreases in the incidence of varicella, 1992–2002. *J Infect Dis.* 2005;191:2002-2007.
  51. Brown TJ, McCrary M, Tyring SK. Varicella-Zoster Virus (Herpes 3). *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:972-997.
  52. Merselis JG, Jr, Kaye D, Hook EW. Disseminated herpes zoster. *Arch Intern Med.* 1964;113:679-686.
  53. Thami GP, Kaur S. Varicella, herpes zoster and dissemination. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:295-296.
  54. Organización Mundial de la Salud. Curso de Capacitación sobre la evaluación del crecimiento del niño. Ginebra, OMS, 2008.
  55. Hannet I, Erkeller-Yuksel F, Deneys V, Lydyard P, DeBruyère M. Lymphocyte populations as a function of age. *Immunology Today.* 1992;13(6):215-218.
  56. Berger S. Varicella zoster: Global status. [Internet]. 2017 [citado el 17 de febrero de 2017]. Disponible desde: [www.gideononline.com](http://www.gideononline.com)
  57. Heywood AW, Wang H, Macartney KK and McIntyre P. Varicella and herpes zoster hospitalizations before and after implementation of one-dose varicella vaccination in Australia: An ecological study. *Bull World Health Organ.* 2014;92(8):593-604.
  58. Wormsbecker AE, Wang J, Rosella LC, Kwong JC, Seo CY, Crowcroft NS et al. Twenty Years of Medically-Attended Pediatric Varicella and Herpes Zoster in Ontario, Canada: A Population-Based Study. *PLoS ONE* [Internet]. 2015. [citado 22 oct 2016];10(7). Disponible desde: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0129483>.
  59. Schmidt SAJ, Kahlert J, Vestergaard M, Schønheyder HC, Sørensen HT. Hospital-based herpes zoster diagnoses in Denmark: Rate, patient characteristics, and all-cause mortality. *BMC Infect Dis* [Internet.] 2016. [citado 22 de oct de 2016];16:99. Disponible desde: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1369-6>.
  60. Gabutti G, Serenelli C, Cavallaro A, Ragni P. Herpes zoster associated hospital admissions in Italy: Review of the hospital discharge forms. *Int J Environ Res Public Health.* 2009;6(9):2344-2353.
  61. Gil A, Gil R, Alvaro A, San Martín M, Gonzalez A. Burden of herpes zoster requiring hospitalization in Spain during a seven-year period (1998-2004). *BMC Infectious Diseases* [Internet]. 2009. [citado 22 oct 2016];9:55. Disponible desde: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/9/55>
  62. Jackson LA, Reynolds MA, Harpaz R. Hospitalizations to Treat Herpes Zoster in Older Adults: Causes and Validated Rates. *Clin Infect Dis.* 2008;47(6):754-759.
  63. Stein AN, Britt H, Harrison C, et al. Herpes zoster burden of illness and health care resource utilization in the Australian population aged 50 years and older. *Vaccine* 2009;27:520-529.
  64. Ultsch B, Siedler A, Rieck T, Reinhold T, Krause G and Wichmann OI. Herpes zoster in Germany: Quantifying the burden of disease. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2011. [citado 23 oct 2016];11:173. Disponible desde: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/11/173>.
  65. Wootton SH, Law B, Tan B, Mozel M, Scheifele DW, Halperin S; IMPACT Investigators. The epidemiology of children hospitalized with herpes zoster in Canada: Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT), 1991-2005. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27(2):112-118.
  66. Peterslund NA. Herpes zoster associated encephalitis: Clinical findings and acyclovir treatment. *Scand J Infect Dis.* 1988;20(6):583-592.
  67. Jemsek J, Greenberg SB, Taber L, Harvey D, Gershon A, Couch RB. Herpes zoster-associated encephalitis: clinicopathologic report of 12 cases and review of the literature. *J Medicine* (Baltimore). 1983;62(2):81-97.
  68. Chiappini E, Calabri G, Galli L, Salvi G, de Martino M. Varicella-zoster virus acquired at 4 months of age reactivates at 24 months and causes encephalitis. *J Pediatr.* 2002;140:250-251.
  69. Douglas A, Harris P. Herpes zoster meningoencephalitis: Not only a disease of the immunocompromised? *Infection.* 2010;38(3):73-75.
  70. González-Saldaña N, Macías-Parra M, Monroy-Colín VA, Escárcega-Juárez AS, Estudillo-Jiménez GE, Piña-Ruiz G. Herpes zoster y encefalitis: Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Rev Enferm Infec Pediatr.* 2013;XXVII(105).
  71. Gupta S, Jain A, Gardiner C, Tyring SK. A rare case of disseminated cutaneous zoster in an immunocompetent patient. *BMC Fam Pract* [Internet]. 2005. [citado 22 sept 2016];6:50. Disponible desde: <http://doi.org/10.1186/1471-2296-6-50>.
  72. Gomez E, Chernev I. Disseminated Cutaneous Herpes Zoster in an Immunocompetent Elderly Patient. *Infect Dis Rep.* 2014;6(3):5513.
  73. Singal A, Mehta S, Pandhi D. Herpes zoster with dissemination. *Indian Pediatr.* 2006;43(4):353-356.
  74. Ortiz-Brugués A, Soria-Gili X, Casanova-Seuma JM. Herpes zoster diseminado infantil. *Actas Dermosifiliogr.* 2013;104(5):441-442.
  75. Chiang CP, Chiu CH, Huang YC, Lin TY. Two cases of disseminated cutaneous herpes zoster in infants after intrauterine exposure to varicella-zoster virus. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14:395-397.
  76. Bezold G1, Lange M, Pillekamp H, Peter RU.

- Varicella zoster viraemia during herpes zoster is not associated with neoplasia. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;16(4):357-360.
77. Kronenberg A, Bossart W, Wuthrich RP, et al. Retrospective analysis of varicella zoster virus (VZV) copy DNA numbers in plasma of immunocompetent patients with herpes zoster, of immunocompromised patients with disseminated VZV disease, and of asymptomatic solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2005;7:116-121.
78. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Pro Biol Sci ences [Internet].* 2015 Dec. [citado el 22 de feb de 2017];282(1821):20143085. Disponible desde: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
79. Hicks LD, Cook-Norris RH, Mendoza N, Madkan V, Arora A, Tying SK. Family history as a risk factor for herpes zoster: A case-control study. *Arch Dermatol.* 2008;144(5):603-608.
80. Hernández PO, Javed S, Mendoza N, Lapolla W, Hicks LD, Tying SK. Family history and herpes zoster risk in the era of shingles vaccination. *J Clin Virol.* 2011;52(4):344-348.
81. Lai YC, Yew YW. Risk of Herpes Zoster and Family History: A Meta-analysis of Case-control Studies. *Indian J Dermatol.* 2016;61(2):157-162.
82. Gnann JW, Whitley RJ. Clinical practice: Herpes zoster. *N Engl J Med.* 2002;347:340-346.