

Revisión sistemática y metaanálisis de los factores de riesgo para neuralgia postherpética

A systematic review and meta-analysis of risk factors for postherpetic neuralgia

Publicado originalmente en la revista PAIN 2016; 157: 30-54

Harriet J. Forbes*; Sara L. Thomas; Liam Smeeth; Tim Clayton; Ruth Farmer; Krishnan Bhaskaran; Sinéad M. Langan

Traducción: Tania Acosta

RESUMEN

Los pacientes con herpes zóster pueden desarrollar dolor persistente luego de la curación del rash, una complicación conocida como neuralgia postherpética. Como el zóster se previene mediante la vacunación, el riesgo de padecer esta complicación común es bajo. Hemos buscado estudios en MEDLINE y Embase que evaluaran factores de riesgo para neuralgia postherpética, con el propósito de informar la política de vacunación. Se identificaron diecinueve estudios prospectivos. Los metaanálisis mostraron incrementos significativos en el riesgo de neuralgia postherpética con características clínicas de zóster agudo, incluyendo dolor prodrómico (cociente de las tasas resumido 2,29, 95% intervalo de confianza: 1,42-3,69), dolor agudo severo (2,23, 1,71-2,92), rash severo (2,63, 1,89-3,66), y compromiso oftálmico (2,51, 1,29-4,86). La edad mayor se asoció de forma significativa con la neuralgia postherpética; para estudios individuales, el riesgo relativo estima por cada 10 años, un aumento del 1,22 al 3,11. La evidencia en cuanto a las diferencias por género fue controvertida, con una heterogeneidad considerable entre los diferentes estudios. Una proporción de estudios reportó un riesgo aumentado de neuralgia postherpética con severa inmunosupresión (estudios, n=3/5) y diabetes mellitus (n=1/4). El lupus eritematoso sistémico, un trauma reciente y síntomas relacionados con trastornos de la personalidad estuvieron asociados a neuralgia postherpética en estudios individuales. No se encontró evidencia de mayor riesgo de neuralgia postherpética en relación a depresión (n=4) o cáncer (n=5). Nuestra revisión confirma que un número de características clínicas de zóster agudo constituyen factores de riesgo para neuralgia postherpética. También se han identificado una serie de factores de riesgo para neuralgia postherpética factibles de ser abordados por medio de vacunas; hasta ahora aparte de los riesgos asociados a la edad, la evidencia respecto a factores de riesgo para informar la política de vacunación contra el zóster es actualmente limitada.

Palabras clave: Herpes zóster; Neuralgia postherpética; Epidemiología; Factores de riesgo.

Los patrocinios o conflictos de intereses que podrían ser relevantes para el contenido se discuten al final de este artículo. K. Bhaskaran y S. M. Langan contribuyeron al artículo por igual. Facultad de Epidemiología y Salud de la Población, Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Londres, Reino Unido.

Correspondencia: Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Calle Keppel, WC1E 7HT, Londres, Reino Unido. Tel.: 020-7927-2174; fax: 020-7580-6897.

Correo electrónico: harriet.forbes@lshtm.ac.uk

ABSTRACT

Patients with herpes zoster can develop persistent pain after rash healing, a complication known as postherpetic neuralgia. By preventing zoster through vaccination, the risk of this common complication is reduced. We searched MEDLINE and Embase for studies assessing risk factors for postherpetic neuralgia, with a view to informing vaccination policy. Nineteen prospective studies were identified. Meta-analysis showed significant increases in the risk of postherpetic neuralgia with clinical features of acute zoster including prodromal pain (summary rate ratio 2.29, 95% confidence interval: 1.42-3.69), severe acute pain (2.23, 1.71-2.92), severe rash (2.63, 1.89-3.66), and ophthalmic involvement (2.51, 1.29-4.86). Older age was significantly associated with postherpetic neuralgia; for individual studies, relative risk estimates per 10-year increase ranged from 1.22 to 3.11. Evidence for differences by gender was conflicting, with considerable between-study heterogeneity. A proportion of studies reported an increased risk of postherpetic neuralgia with severe immunosuppression (studies, n=3/5) and diabetes mellitus (n=1/4). Systemic lupus erythematosus, recent trauma, and personality disorder symptoms were associated with postherpetic neuralgia in single studies. No evidence of higher postherpetic neuralgia risk was found with depression (n=4) or cancer (n=5). Our review confirms a number of clinical features of acute zoster are risk factors for postherpetic neuralgia. It has also identified a range of possible vaccine-targetable risk factors for postherpetic neuralgia; yet aside from age-associated risks, evidence regarding risk factors to inform zoster vaccination policy is currently limited.

Keywords: Herpes zoster, Postherpetic neuralgia, Epidemiology, Risk factors

1. INTRODUCCIÓN

La neuralgia postherpética (NPH) consiste en un dolor posterior a un episodio agudo de herpes zóster (comúnmente conocido como herpes) que continúa más allá de la curación del rash.¹⁶ El dolor ha sido descrito como una sensación de quemazón constante o una sensación punzante, y algunos individuos experimentan alodinia (dolor desencadenado a partir de un contacto suave con estímulos no dolorosos).⁴⁷ Los síntomas pueden persistir por meses o incluso años, y la condición puede afectar profundamente la calidad de vida del paciente.^{12,24} La NPH es la complicación más común del zóster; un 12,5% estimado de pacientes con zóster de ≥ 50 años sufren de neuralgia postherpética 3 meses después del comienzo del zóster, y la proporción afectada se incrementa significativamente con la edad.

La NPH es a menudo refractaria al tratamiento.^{10,20,40} Apesar de décadas de investigación, la evidencia para la eficacia de la administración de antivirales en la primera aparición del rash, con respecto a la reducción de la incidencia de NPH, es inconvincente.⁷ Sin embargo, actualmente está disponible una vacuna a virus vivos atenuados que provee protección contra el zóster y podría ser usada para proteger aquellos más propensos a desarrollar NPH y otras complicaciones del zóster.^{30,36} Además de la edad, otros factores de riesgo para NPH reportados a menudo están ampliamente relacionados con las características del episodio agudo de zóster, particularmente la severidad del dolor agudo y el rash en la presentación inicial del zóster; sin embargo, la evidencia no ha sido revisada sistemáticamente.^{14,31,32,42,48} Además, como estos factores no son prevenibles mediante la vacunación, hay un interés en identificar factores de riesgo para NPH, los cuales podrían ser identificados antes del episodio de zóster, para informar una política de vacunación contra el zóster.

Este trabajo trata de ordenar sistemáticamente y resumir la literatura epidemiológica sobre los factores de riesgo para NPH, incluyendo las características del zóster agudo y aquellos que son abordables mediante la vacunación.

2. MÉTODOS

2.1. Selección del estudio

2.1.1. Términos de búsqueda. Hemos buscado todos los artículos publicados en revistas en MEDLINE y Embase entre 1950 y el 3 de febrero de 2014. Hemos buscado artículos que contengan términos NPH y análisis de factores de riesgo (Box 1 para todos los

detalles). La estrategia de búsqueda utilizó tanto descriptores como búsquedas de palabras del texto. Los términos de búsqueda iniciales fueron actualizados luego de buscar las listas de referencia de artículos relevantes. Para capturar literatura no convencional relevante, se buscó en el "New York Academy of Medicine Grey Literature Report" (www.greylit.org), el "Electronic Theses Online Service" a través de la "British Library" (<http://ethos.bl.uk>), y el "ISI Conference Proceedings Citation Index" (<http://isknowledge.com>), por los siguientes términos: "NPH" o "neuralgia postherpética," dentro de palabras clave o título (Box 1).

Box 1

Términos de búsqueda utilizados

Medline:

{(("Neuralgia postherpética"[exploded MeSH] o NPH[Título o resumen] o "neuralgia postherpética"[Título o resumen] o "neuralgia post herpética"[Título o resumen] o neuralgia postherpética [Título o resumen] o "dolor postherpético"[Título o resumen] o "dolor post herpético"[Título o resumen] o dolor postherpético [Título o resumen] o ((("Neuralgia"[exploded MeSH] o "Dolor"[exploded MeSH] o neuralgia [Título o resumen] o dolor [Título o resumen])) y ("Herpes zóster"[exploded MeSH] o zóster[Título o resumen] o herpes[Título o resumen] o zona[Título o resumen] o VVZ[Título o resumen])) y ("Factores de riesgo"[exploded MeSH] o "Estudios epidemiológicos"[exploded MeSH] u "Odds ratio"[exploded MeSH] o "Análisis multivariable"[exploded MeSH] o "Modelos logísticos"[exploded MeSH] o "Prevalencia"[exploded MeSH] o "Incidencia"[exploded MeSH] u "odds ratio"[Título o resumen] o "riesgo ratio"[Título o resumen] o "riesgo relativo"[Título o resumen] o "factor de riesgo"[Título o resumen] o riesgo[Título o resumen] o predict*[Título o resumen] o correlac*[Título o resumen] o etiol*[Título o resumen] o aetiol*[Título o resumen] o prevalencia[Título o resumen] o incidencia[Título o resumen] o tasa*[Título o resumen])) }

○ "Neuralgia postherpética/etiología"[exploded MeSH]

○(("Neuralgia/etiología"[MeSH] o "Dolor/etiología"[MeSH]) y (herpes zóster[exploded MeSH] o "zóster"[Título o resumen] o "herpes"[Título o resumen] o "zona"[Título o resumen] o "VVZ"[Título o resumen]))]

Y "Humanos"[MeSH]; limitado a artículos en idioma: INGLÉS.

Embase

[{ ("Neuralgia postherpética"[descriptor explotado] o "NPH"[Título o resumen] o "neuralgia postherpética"[Título o resumen] o "neuralgia post herpética"[Título o resumen] o "neuralgia post-herpética"[Título o resumen] o "dolor postherpético"[Título o resumen] o "dolor post herpético"[Título o resumen] o dolor post-herpético [Título o resumen] o

((“Neuralgia”[descriptor explotado] o “Dolor”[descriptor explotado] o “neuralgia” [Título o resumen] o “dolor” [Título o resumen]) y (herpes zóster[descriptor explotado] o “zóster”[Título o resumen] o “shingles”[Título o resumen] o “zona”[Título o resumen] o “VVZ”[Título o resumen]))

Y (“Factor de riesgo”[descriptor explotado] o “Epidemiología”[descriptor explotado] u “Odds ratio”[descriptor explotado] o “Análisis multivariado”[descriptor explotado] o “Modelo estadístico”[descriptor explotado] o “Prevalencia”[descriptor explotado] o “Incidencia”[descriptor explotado] u “odds ratio” o “riesgo ratio” o “riesgo relativo” o “factor de riesgo” o “riesgo” [Título o resumen] o “factor de riesgo”[Título o resumen] o “predict*”[Título o resumen] o “correlac*”[Título o resumen] o “etiología”[Título o resumen] o “aetio*”[Título o resumen] o “prevalencia”[Título o resumen] o “incidencia”[Título o resumen] o “tasa*”[Título o resumen]) }

○ “Neuralgia postherpética/etiología”[descriptor explotado]

○ ((“Neuralgia/etiología”[descriptor] o “Dolor/etiología”[descriptor]) o (herpes zóster[descriptor explotado] o “zóster”[Título o resumen] o “herpes”[Título o resumen] o “zona”[Título o resumen] o “VVZ”[Título o resumen])) y “Humanos”[descriptor]; limitado al idioma: INGLÉS.

Literatura no convencional

Reporte de la Academia de New York de Literatura Médica no convencional: NPH o neuralgia postherpética o título:(postherpética Y neuralgia) o título:NPH ISI Conference Proceedings Citation Index: { [TS5(NPH o “neuralgia postherpética” or “neuralgia post herpética”) y TS5(riesgo o epidem* u “odds ratio” o tasa) } o { TI5(NPH o “neuralgia postherpética” o “neuralgia post herpética”) } y TI5(riesgo o epidem* u “odds ratio” o tasa) e idioma: (Inglés).

Nota: En ambas bases de datos los descriptores son ordenados en una jerarquía con subtítulos relacionados más específicos ordenados por debajo de los términos más amplios. Explotar un descriptor indica que la búsqueda incluye todos los resultados que abajo constituyen los títulos.

2.2. Criterios de inclusión y exclusión. Los criterios fueron desarrollados en un proceso interactivo luego de las búsquedas preliminares. Hemos incluido estudios basados en información original de estudios epidemiológicos analíticos, entre adultos (+18 años) con zóster. La neuralgia postherpética tuvo que ser un resultado del estudio y se requirió un tamaño del efecto ajustado a la edad. Hemos incluido factores de riesgo, los cuales fueron tanto: 1) características clínicas del episodio agudo de zóster como 2) abordables mediante la vacunación, definidos como factores de riesgo identificables antes del comienzo del rash del zóster. Se requirieron estudios que evalúen sólo la edad como factor de riesgo para tratar la edad como una exposición continua (es decir, lineal en una escala logarítmica) para que sus efectos sobre el riesgo de NPH pudieran ser reportados como aumento cada 10

años. Los estudios que evalúan genes como factores de riesgo para NPH no fueron requeridos para tener una medición del efecto ajustada a la edad, debido a que las frecuencias de los alelos no están típicamente asociadas con la edad.

Omitimos estudios en los que se evalúa a la terapia antiviral como un determinante de la NPH. ya que han sido resumidos recientemente en una Revisión Sistemática de Cochrane⁷ también hemos omitido estudios que evalúan otros tratamientos para la NPH (tales como acupuntura o corticoesteroides). Excluimos estudios que examinan los factores de riesgo para NPH dentro de una muestra de población general (donde los pacientes con NPH fueron comparados con controles no-zóster) debido a que el riesgo de NPH en la población general abarca dos partes; primero, el riesgo de zóster y segundo, el riesgo de desarrollar NPH entre aquellos individuos con zóster. En estos estudios, es imposible averiguar si alguno de los factores de riesgo identificados son simplemente predictivos del zóster mismo o si son factores de riesgo específicamente de NPH. También excluimos estudios restringidos a subgrupos clínicos específicos de pacientes con zóster, tales como individuos con VIH, debido a que sus factores de riesgo para NPH pueden diferir. Nos restringimos a artículos en Inglés únicamente; sin embargo, no hemos puesto ninguna restricción en cuanto a la localización del estudio o estado de publicación.

2.3. Selección de los estudios. Se evaluaron los títulos y resúmenes de todos los artículos identificados. Si un estudio se consideró para cumplir potencialmente con los criterios de inclusión, se seleccionaron y evaluaron las versiones completas. Se buscaron las listas de referencia de todos los artículos seleccionados. Para evaluar cómo se aplicaron los criterios de selección de los estudios confiablemente, un segundo autor (R.F.) aplicó los criterios de inclusión al 10% de una muestra al azar de todos los artículos y se evaluó la concordancia entre la asignación primaria y la asignación simple, usando la estadística Cohen's kappa.²⁹ Un puntaje kappa de 1 demuestra concordancia completa, y valores de kappa mayores que 0,75 indican concordancia excelente.⁴⁴

2.4. Extracción de datos. Las tablas de extracción fueron dirigidas por S. L. Thomas y H. J. Forbes y luego fueron aplicadas a los estudios restantes. Los datos (enlistados en Apéndice, disponible online como Contenido Digital Suplementario en <http://links.lww.com/PAIN/A132>) fueron extraídos por H. J. Forbes para cada estudio. Los autores fueron contactados por la información faltante (ver apéndice con la plantilla de correo electrónico para los autores correspondientes, disponible online como Contenido Digital Suplemen-

tario en <http://links.lww.com/PAIN/A132>). Cuando los estudios individuales presentaron múltiples definiciones de NPH, se extrajeron, para el análisis principal, los resultados que clasifican a la NPH como un dolor de 3 meses luego del comienzo del zóster (o cercano a tres meses), esta es la definición más difundida de la NPH.^{12,17,30,36,45} Los resultados de otras definiciones de NPH fueron extraídos por el apéndice (disponible online como Contenido Digital Suplementario en <http://links.lww.com/PAIN/A132>).

2.5. Evaluación del riesgo de parcialidad. El riesgo de evaluación de parcialidad se basó en el abordaje Cochrane Collaboration, en el cual, cada estudio se evalúa separadamente por dominios de parcialidad preespecificados (ver Apéndice; para más detalles disponible online como Contenido Digital Suplementario en <http://links.lww.com/PAIN/A132>).

También consideramos la validez de cada estudio basada en el muestreo de pacientes con zóster, números que decidieron no participar y sus características, particularmente el porcentaje de desarrollo de NPH.

2.6. Análisis de datos. Cuando se consideraron al menos dos estudios que capturan el mismo factor de riesgo dentro de poblaciones similares, evaluamos la heterogeneidad inter-estudios usando la estadística Cochrane Q y la estadística I², con un I² > 50% fue utilizado como un umbral indicando heterogeneidad moderada.

En la ausencia de heterogeneidad, planificamos combinar las estimaciones y producir un resumen de riesgo relativo utilizando metaanálisis de efecto fijo. Sin embargo, para algunos factores de riesgo, hubo una heterogeneidad interestudio estadísticamente significativa; por lo tanto, realizamos un análisis posthoc para ayudar a determinar las posibles razones para la heterogeneidad. Esto incluyó repetir los metaanálisis estudios de alto riesgo de sesgo y comparando valores I² entre subgrupos clínicos y metodológicos para evaluar fuentes potenciales de heterogeneidad.²² Para este último análisis, las estimaciones del resumen de los subgrupos fueron comparados formalmente utilizando metaregresión; comparamos subgrupos de acuerdo a: 1) edad media de la población en estudio (≥ 60 años vs < 60 años); 2) definición de NPH (dolor a 4 meses vs dolor a 3 meses); 3) comprobación de la NPH (autorreportada vs comprobada a partir de registros médicos); 4) si los pacientes inmunosuprimidos fueron incluidos o excluidos y 5) fuentes de la población de estudio (atención primaria vs otros).

También hemos creado un gráfico de embudo para determinar el riesgo de sesgo de publicación; el género fue el único factor de riesgo evaluado en estudios

suficientes para que sean compatibles para evaluarlos (los efectos de la edad fueron reportados en diferentes unidades haciéndolos no compatibles). La odds ratios (OR), que representa el tamaño del efecto del género en la NPH, fue marcado en contra del error estándar del grado de rareza⁴¹, representando la precisión de la estimación, y la simetría fue evaluada visualmente (ya que había muy pocos estudios para hacer una prueba formal).⁴³ Los análisis estadísticos fueron realizados en STATA (versión 13.1).

3. RESULTADOS

La búsqueda inicial identificó 3.614 artículos. Luego de eliminar duplicados, se revisaron 2.559 títulos y resúmenes. De estos, se recuperaron 116 artículos

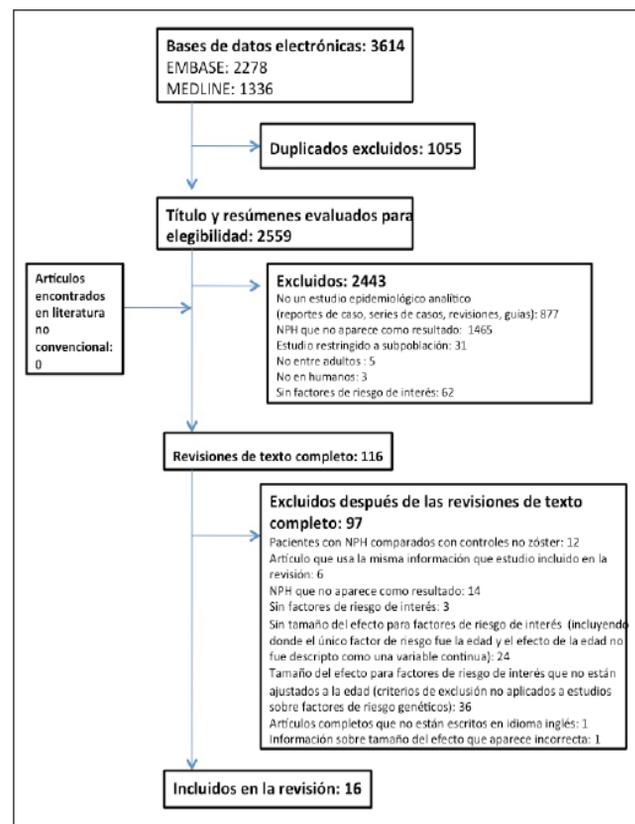


Figura 1. Diagrama de flujo que describe la selección del estudio.

completos, 19 de los cuales se incluyeron en la revisión (Figura 1). Los artículos excluidos están enlistados en el apéndice (Tabla A1), disponible online como Contenido Digital Suplementario en <http://links.lww.com/PAIN/A132>.

El acuerdo entre los revisores sobre la aplicación de los criterios de inclusión fue muy bueno (puntaje kappa, 0,88). Del 10% de las muestras de los artículos dobles

revisados, un estudio no fue convenido; el segundo revisor inicialmente seleccionó este estudio¹¹ para su inclusión; sin embargo, ambos revisores acordaron subsecuentemente que este artículo extra replicaba un estudio ya seleccionado.¹³

3.1. Características del estudio y hallazgos

Las características del estudio se describen en la Tabla 1. Hubo 18 estudios de cohorte y un estudio caso-control (un estudio caso-control modificado, donde el cociente de riesgo es estimado mediante el muestreo de controles de aquellos en riesgo al comienzo del seguimiento).³⁹ Los tamaños del estudio varían de 55 a 34.280 y 17/19 estudios tuvieron menos de 1.000 participantes en promedio. Los diagnósticos de zóster se basaron predominantemente en la opinión clínica. Las definiciones de NPH fueron presencia de dolor 3 meses después del comienzo del rash en 10 estudios, no obstante se utilizaron otras definiciones de 1 a 6 meses. El porcentaje de pacientes con zóster que desarrollaron NPH varió del 2,6% al 67,3%. La edad media de los participantes del estudio (disponible en 9 estudios) varió de 52,3 a 67,7 años. Los estudios provienen todos de países de altos ingresos.

Los hallazgos del estudio están resumidos en la Tabla 2 y en las Figuras 2 y 3. Los datos fueron agrupados en características clínicas del episodio agudo incluido dolor (15), extensión y localización del rash (14), duración del rash (9), disfunción sensorial (3) y otras características clínicas (11), y también factores de riesgo abordables mediante vacunación incluyendo edad y género (18 estudios), inmunosupresión severa (5), otras comorbilidades físicas tales como condiciones autoinmunes (4), diabetes (6), cáncer (5), trauma físico reciente (1), comorbilidades psicológicas (4) y otros factores de riesgo (9).

3.2. Características clínicas del episodio agudo de zóster como factores de riesgo.

3.2.1. Dolor

3.2.1.1. Pródromo. Once estudios de cohortes y el estudio *case-control* recogieron datos sobre dolor prodrómico, es decir, dolor que aparece antes del comienzo de la erupción. Siete incluyeron dolor prodrómico en el modelo final ajustado a la edad y cinco reportaron tamaño del efecto, en cada informe un tamaño del efecto sobre 1.

Obtuvimos un tamaño del efecto combinado de 2,29, un 95% de Intervalo de Confianza (IC): 1,42 a 3,69 (Pheterogeneidad = 0,716; I²=0,0%) en metaanálisis de efecto fijo.

En un estudio de cohortes, entre 533 pacientes

inmunocompetentes se reportó un pródromo corto (≤ 3 días) antes del comienzo del rash, el cual fue asociado a un riesgo reducido de NPH (adjOR: 0,49; 95% IC: 0,24-0,99).

3.2.1.2. Dolor agudo severo durante el zóster.

Doce estudios de cohorte investigaron al dolor agudo severo como factor de riesgo para NPH. A pesar de que las definiciones de dolor agudo severo varió entre los estudios, por ejemplo, dolor con un puntaje ≥ 4 usando el Cuestionario para Dolor Neuropático⁵ y dolor con un puntaje ≥ 5 en la Escala Visual Análoga,⁹ 8 lo reportaron como una variable binaria permitiéndonos aunar las estimaciones; hubo buena evidencia en relación a que el dolor agudo severo estaba asociado con un riesgo aumentado de NPH (*rate ratio* [RR]: 2,23, 95% IC: 1,71-2,92, Pheterogeneidad = 0,649; I² = 0,0%).

3.2.1.3. Alodinia. La alodinia fue investigada en dos estudios de cohorte. Un estudio reportó un riesgo incrementado de NPH mayor de 4 veces en alodinia provocada con cepillado (adjOR: 5,89, 95% IC: 1,50-23,1) y alodinia provocada con estiramiento (adjOR: 4,13, 95% IC: 0,98-17,50)¹⁹; sin embargo, pequeños números (N = 93) llevaron a amplios ICs. Un estudio entre pacientes hospitalizados tratados en una clínica de dolor no encontró ningún efecto de alodinia (definición poco clara; adjOR: 0,82; 95% IC: 0,24-2,81), mientras un estudio de cohorte final no reportó igualmente evidencia del efecto.^{5,26} No se calculó la estimación generalizada debido a las definiciones variables de alodinia.

3.2.1.4. Dolor que interfiere con el funcionamiento diario. Se evaluó el dolor que interfiere con el funcionamiento diario en el comienzo del zóster en 3 estudios de cohorte. El primero, entre 1.358 individuos, reportó un incremento de una unidad en el cuestionario breve del dolor del zóster, puntaje de interferencia que estuvo asociado con un aumento del 18% en el riesgo de NPH (adjOR: 1,18, 95% IC: 1,05-1,31).¹³ Otros dos estudios de cohorte reportaron información binaria (sí o no) en la interferencia de dolor. Uno encontró un riesgo incrementado por encima del doble,²⁷ mientras el otro no encontró evidencia de asociación; la estimación generalizada de estos dos estudios sugirió que hubo fuerte evidencia de que el dolor que interfiere con el funcionamiento diario estuvo asociado con NPH (general RR: 2,10, 95% IC: 1,27-3,48).

3.2.2. Severidad y localización del rash

3.2.2.1. Rash severo. Los datos correspondientes a la severidad del rash fueron recogidos en 8 estudios. Cinco lo incluyeron en su modelo final ajustado a la edad (no obstante, uno no reportó una OR); cuando

Tabla 1. Estudios que evalúan los factores de riesgo para NPH abordables mediante vacunación establecidos dentro de una población de pacientes con zóster: Características del estudio

Estudios de cohorte y año de estudio	Población de estudio	Tamaño del estudio	Edad media (DE) (años) no reportada	Resultado	Pacientes con NPH	Definición y método de identificación del zóster	Definición y método de ascertainment de zóster	Método de ascertainment de los factores de riesgo	Factores de riesgo evaluados	Análisis estadístico
Agada et al.2, Japón 2008-2010	Pacientes con zóster agudo registrados en un estudio de cohorte sobre inmunidad contra el VZV, edad >= 50 y	298 reclutados 247 analizados 11 pérdida del seguimiento		NPH 3 meses después del zóster	32 (13.0)	Identificación del zóster telefónico y confirmado a través de la evaluación de los síntomas clínicos por 3 dermatólogos y PCR	Dolor 3 meses después del comienzo del rash. Entrevista telefónica para confirmar estado por miembros de la secretaría.	Formularios de encuesta y examinación por dermatólogos	Edad, género, historia de zóster, estado de la inmunidad medida por células específicas para VZV (usando test cutáneo para VZV); sin formación de edema y piel eritematosa menor de 5 mm de diámetro indican inmunidad medida por células específicas para VZV débil	Regresión logística
Bouhassira et al.5, Francia 2007-1008	Pacientes presentados a años de practicantes generales (P-G) con zóster agudo, edad >= 50 y	1368 reclutados 1091 analizados 267 pérdida de seguimiento	67.7 (10.7)	NPH a 3 meses después del zóster	127 (11.6)	Diagnóstico clínico dentro de los 7 días del inicio del rash, sin historia de zóster dentro de los 12 meses previos:	Dolor 3 meses después del comienzo del rash Entrevista telefónica, usando la pregunta: "¿Todavía tiene dolor asociado a su herpes?"	Entrevista médica y cuestionario respondido por el paciente en el diagnóstico de zóster	Edad, género, situación familiar, retraso en el diagnóstico, enfermedad asociada (definida), intensidad de dolor promedio, alodinia en la presión, puntaje DN4 global, puntaje NPSI, puntaje de interferencia ZBPI, puntaje de componente físico y mental SF-12, puntaje HADS, tratamiento analgésico, medios de vida, alodinia provocada por cepillado	Regresión logística
Cebrián-Cuenca et al.6, España 2006-1007	Muestra de conveniencia de pacientes con zóster agudo de 25 P-G, edad > 14 y	148 reclutados 124 analizados 22 pérdida del seguimiento 16 dejaron de participar	Mediana: 63.6 (rango 19-83)	NPH 3 meses después del zóster	18 (14.5)	Diagnóstico clínico de zóster	Dolor 3 m después del inicio del rash Entrevista telefónica/domiciliaria por investigadores del estudio	Entrevista con los pacientes y revisión de los registros médicos	Edad, género, dolor prodromático, localización en extremidades, localización sacra, tiempo entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico clínico, uso de antivirales.	Regresión logística
Coen et al.9, Inglaterra 1998-2001	Pacientes que se presentaron en atención primaria con zóster agudo, cualquier edad	290 reclutados 272 analizados 8 pérdida de seguimiento	No reportada (rango 0-96)	NPH 3 meses después del zóster	52/250 (20.8)	Diagnóstico clínico dentro de los 7 días del rash referido a dos investigadores para confirmación clínica y por PCR ó IFA	VAS >= 3.3 meses luego del inicio del zóster Visita de seguimiento o entrevista telefónica con enfermero de investigación	Entrevista médica en el envoltamiento	Edad, género, dolor prodromático, extensión del rash, tiempo desde el inicio del rash, compromiso de la rama oftálmica, severidad del dolor usando VAS	Regresión logística
Drolet et al.12, Canadá 2006-2008	Pacientes inmunocompetentes que se presentaron a centros de atención general o especialistas con zóster, edad >= 50 y	248 reclutados todos analizados	65.6 (10.8)	NPH 3 meses después del zóster	56 (22.5)	Diagnóstico clínico dentro de los 14 días inicio del rash. Los médicos recibieron entrenamiento en el diagnóstico del zóster y sus tres primeros pacientes fueron confirmados con PCR.	Dolor severo 3 meses después del inicio del rash. El paciente completó un cuestionario sobre dolor en su casa.	Entrevista médica y el paciente completó un cuestionario durante el diagnóstico de zóster.	dolor/incomodidad, estar ansioso/deprimido (antes y durante el zóster, retraso entre el reclutamiento y el inicio del rash, dermatoma afectado, número de lesiones, peor dolor, prodromo, duración del prodromo, peor dolor prodromático, puntaje de interferencia del dolor reportado, tratamiento antiviral y timing del tratamiento antiviral, otras medicaciones: Pacientes inmunosuprimidos (uso de corticosteroides orales a altas dosis u otras drogas inmunosupresoras; tener cáncer invasivo o HIV/SIDA) incluidos en análisis de sensibilidad.	Regresión logística
Hanpapa, 2000, 19, Finlandia año no determinado	Pacientes de atención primaria con zóster, sin inmunodepresión, enfermedad psiquiátrica, abuso de sustancia, enfermedad sistémica o metabólica, enfermedad neurológica que afectara la	113 reclutados 93 analizados	55 (17.2)	NPH 3 meses después del zóster	28 (25)	Diagnóstico clínico	Dolor tres meses después del inicio del rash Visita de seguimiento, en caso de no haber respuesta, entrevista telefónica o por email por un investigador del estudio.	Entrevista con los pacientes 1-10 días después del inicio del rash por investigadores del estudio.	Edad, género, severidad del rash (leve: < 1/4 del dermatoma afectado, severa: > 1/4 del dermatoma afectado, moderada: entre los anteriores), localización del rash, dolor prodromático, dolor agudo (ninguno, leve, moderado, severo), antivirales, analgésicos, alodinia (producida por cepillado, estímulo y compresión) e hipoaestesia evaluada con alfiler	Regresión logística
Halgason et al.21, Islandia 1990-1995	que se presentan a participar en P-Gs con diagnóstico de zóster por primera vez, sin discapacidad	421 reclutados 391 analizados 30 pérdida de seguimiento	no disponible	NPH 3 meses después del zóster	25 (7.2)	Diagnóstico clínico y posterior confirmación por los investigadores del estudio usando información clínica de P-Gs y pacientes	Dolor 3 meses después del inicio del rash Entrevista telefónica/visita en el hogar por el investigador principal	Entrevista coninvestigador, complementada con información de los registros de los P-G	Edad y género	Regresión logística
Jin, 2009,23, Taiwan 2000-1006	Pacientes con zóster en una muestra nacionalmente representativa de 1 millón de reclutados, relacionada a información de atención primaria e	34,250	No reportado (1->80)	NPH 3 meses después del zóster	No número exacto (8.6)	Códigos ICD-19 para zóster en servicio de demanda de paciente interno o externo	Dolor > 90 días después del inicio del rash. Códigos ICD-9 zóster y tratamiento de la neuralgia > 90 días después del primer inicio	Códigos ICD-9, el ritmo de los registros en relación al zóster o NPH no está claro.	Edad, género, diabetes, lupus eritematoso sistémico, HIV/SIDA, cáncer de mama, cáncer de hígado, linfoma/leucemia	Regresión de Poisson
Jung et al.25, Europa, EE.UU., Canadá, Australia 1990-1991	Pacientes con zóster inmunocompetentes reclutados para dos ensayos clínicos, edad >= 15 y	965 reclutados 865 analizados 110 pérdida de seguimiento	52.3 (rango: 15-93)	NPH 4 meses después del zóster	114 (13.3)	Diagnóstico clínico de zóster dentro las 72 hs. del inicio del rash	Dolor 4 meses después del inicio del rash P aciente en la visita de seguimiento	Entrevista médica al momento del diagnóstico	Edad, género, severidad del rash, duración del rash, prodromo, severidad del dolor, compromiso primario del dermatoma trigeminal, número de dermatomas afectados, presencia de dermatomas no afectados afectados, muestra de ensayo clínico.	Regresión logística

Kanbayashi et al.26 Japón 2008-2010	Pacientes tratados en oficina de dolor, con zóster (no está claro si agudo o persistente; edad no especificada).	73 reclutados todos analizados	mediana 69 (rango 27 - 90)	Categoría ordenada: sin NPH, NPH 3-6 meses, NPH + 6 meses	NPH 3-6 meses: 13 (18) NPH + 6 meses: 25 (34)	No aclarado	Dolor a los 3-6 o 6 meses después del inicio del rash. Registros médicos de dolor (no está claro cómo está definido el dolor)	Extracción de variables de los registros médicos en la visita inicial	Edad, género, comorbilidades (hipertensión, angina, diabetes, tumor maligno, enfermedades autoinmunes), trastornos del sueño, localización del rash, período del inicio, tipo y extensión del dolor, VAS, pródromo, alodinia	Regresión logística ordenada
Katz et al.27 EE.UU. Meditados de los 90	Pacientes que se presentaron a médicos de hospital o de la comunidad con zóster agudo; edad \geq 18 y	128 reclutados 102 analizados 8 pérdidas de seguimiento, 19 excluidos (evaluación inicial >30 días después del inicio del rash)	Pacientes con NPH: 63.2 (15.1)	NPH a los 4 meses después del zóster	20 (19.8)	Diagnóstico clínico con no más de un episodio previo de zóster, más + 5 años	Dolor 4 meses después del inicio del rash. Entrevista telefónica por un asistente del investigador o psicólogo	Entrevista administrada por psicólogo dentro de los 30 días del inicio del rash	Edad, género, raza, educación, estado civil, salud física, compromiso inmune (definición poco clara, ahora incluye HIV, paciente tratado actualmente por cáncer y altas dosis de corticosteroides), presencia de un pródromo, localización del zóster, duración del zóster, intensidad del dolor agudo, funcionamiento pre-mórbido físico, role y social (1 semana antes y después del inicio del rash), síntomas de depresión y ansiedad, bienestar emocional, síntomas de trastornos de la personalidad, lugar de control de salud, convicción de enfermedad, hipocoeficiencia, amplificación somato-sensorial, síntomas somáticos, depresión mayor actual o distimia.	Regresión logística
Kotani et al.28 Japón, año no identificado	Pacientes que se presentaron al hospital con zóster agudo, excluyendo pacientes con terapia inmunosupresora reciente, o con trastornos neurológicos serios; edad	170 reclutados todos analizados	66 (9)	NPH a los 2 meses después del zóster	52 (30.4)	Diagnóstico clínico de zóster doloroso no tigminal (excl. discriminado) dentro de los 4 días del inicio del rash y confirmación serológica	Cualquier dolor 6 meses después del inicio del rash. Se evaluó 24 h después de los analgésicos. No es claro cómo fue confirmado el dolor.	Merecurado al momento del diagnóstico de zóster. Método de confirmación poco claro	Edad, género, condiciones comórbidas, (diabetes, malignidad, trastornos inmunes, enfermedad autoinmune), dolor pródromo, número de lesiones en piel, grado de dolor agudo, concentración de interleucina 8 en LCR durante y en curación del rash herpético localización, severidad del rash, número de lesiones en piel, grado de	Regresión logística
Opstelten et al.33 Holanda 1994-1999	Pacientes con zóster identificados de EHRs desde atención primaria; cualquier edad	637 identificados todos analizados	No disponible	NPH a los 3 meses después del zóster	22 (2.6)	Código médico o zóster mencionado en el texto libre; confirmado luego de la revisión de los registros médicos completos	Dolor a los tres meses después del inicio del rash. Cualquier evidencia de dolor en EHR; registro de dolor/opioide analgésico	A partir de las historias clínicas registradas previamente al momento del diagnóstico de zóster	Edad, género, localización, comorbilidad (diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, problema psicológico al momento del diagnóstico de zóster), medicación al momento del diagnóstico de zóster (corticosteroides, dentro de los 14 días previos y psicofármacos dentro de los 3 meses previos), pródromo doloroso, frecuencia de consultas, uso crónico de analgésicos.	Regresión logística
Opstelten35 Holanda 2001-2004	Paciente inmuno-comprometido que se presentan a los PÓS con zóster agudo y reclutados en un ensayo clínico; edad > 50 y	598 reclutados todos analizados 651 no incluidos; 470 se rehusaron al consentimiento, 68 médicos decidieron no participar, 83 desconvocados +	66.2 (9.8)	NPH a los 3 meses después del zóster	46 (7.7)	Diagnóstico clínico dentro de los 7 días del inicio del rash, dermatoma debajo de C6	Dolor \geq 30 en la escala VAS 3 meses después de la inclusión al estudio. Paciente completó encuesta postal	Merecurado en la línea de base, cuestionario e información desde P6	Edad, género, duración del rash (en días) y severidad, dolor pródromo, severidad del dolor, uso de antivirales, anticuerpos VVZ (IgM, IgA, IgG), viremia VVZ y siete predictores psicológicos: autoeficacia negativa, dolor catastrófico, expectativa positiva, resignación y confianza en el cuidado de la salud, estado de ansiedad y disposición ansiosa.	Regresión logística
Park et al.37 Corea del Sur 2008-2010	Pacientes que se presentaron al hospital con zóster agudo; cualquier edad	55 reclutados todos analizados	Pacientes con NPH: 63.3 (15.9) Pacientes sin NPH: 48.2 (18.6)	NPH al mes después del zóster	15 (27.3)	Diagnóstico clínico dentro de los 7 días del inicio del rash	Dolor que persiste o aparece 30 días después del inicio del rash. Método no aclarado.	Recolectado en la línea de base. Método no aclarado.	Edad, sexo, área afectada, intensidad del dolor, e intervalo entre el inicio del rash y la consulta al hospital. Además, diferencia de temperatura máxima entre la piel lesionada y la piel normal contralateral, y tamaño del área de superficie corporal que muestra asimetría térmica	Regresión logística
Parruti et al.38 Italia 2006-2008	Pacientes consecutivos que se presentaron a atención primaria u hospital con zóster agudo; edad no especificada	489 reclutados 441 analizados 28 pérdidas de seguimiento	58.1 (20.4)	NPH 1-3 meses después del zóster	130 (29.5)	Diagnóstico clínico a cualquier tiempo después del inicio del rash, con investigación de laboratorio de los casos ceteros	Cualquier dolor entre 1-3 meses después del inicio del rash, con seguimiento o por teléfono	El paciente completó formularios electrónicos en el momento del enroliamiento.	Edad, género, estado civil, nivel de educación, hipertensión, diabetes, VHC y/o infección por el VIH, estado de abuso de alcohol, hábito tabáquico, historia familiar de eventos cardiovasculares mayores, malignidad, enfermedades neurológicas, depresión mayor, enfermedad psiquiátrica, alergia, trauma en el sitio de lesión (en los 6 meses previos al enroliamiento), intervención quirúrgica en el sitio de las lesiones, distrito dermatomérico del zóster.	Regresión logística

Volpi et al. 16 Reino Unido 1998-2001	Pacientes con zóster inmunocompetente que se presentan a dermatólogos privados, edad >= 18 y	533 reclutados 219 analizados	Mediana: 59 años Rango: 18-82	NPH 6 meses después del zóster 70 (32)	Diagnóstico clínico	Dolor 6 meses después del inicio del rash, con puntaje del dolor de 3 o mayor (sobre una escala partir de 0 -sin dolor- a 10) Diagnóstico clínico usando el dolor reportado por el paciente en el seguimiento	Entrevista médica y cuestionario completado por el paciente al momento del diagnóstico de zóster	En la línea de base: edad, género, años de educación, presencia y duración del dolor prodromico, intensidad del dolor, localización del rash, extensión del rash, sensaciones anormales (prurito, hormigueo, alodinia), terapia antiviral sistémica	Regresión logística ORs y 95% IC generado
Wozniak et al. 80	Pacientes que se presentan a atención primaria con zóster agudo; cuatro, cuya edad	280 reclutados 104 analizados las razones de la no inclusión no están disponibles	59 (rango: 19-91)	NPH 4 meses después del zóster 70 (87.3)	Diagnóstico clínico con confirmación por PCR para VZV	Dolor/sintomas anormales >= 120 días Visita de seguimiento o entrevista telefónica con enfermera del estudio	Preparación del ADN y genotipificación para APOE	Genotipos APOE	ORs y 95% IC generado
Estudios prospectivos caso-control (donde los controles son una muestra de la población base)									
Primer autor	Edad media Definición y método de ascertainment								
Choo et al. 8	Tamaño del estudio Definiendo el método de ascertainment								
37 casos	Edad media Definiendo el método de ascertainment								
(14.5)	Casos: 678 Sintomas en el área								
	Revisión de registros médicos obtenidos previamente en el rash								
179 población de base	Factores de riesgo								
(controler muestreados sobre un ratio de 3:1)	Revisión de registros médicos obtenidos previamente en el rash								
Pacientes con diagnóstico, síntomas y medicamentos que indican NPH pesada por dos revisores.	Regresión logística con una corrección								
42.4 (17.5)	Análisis estadístico								

Tabla 2. Asociación entre NPH y factores de riesgo varios (definidos tanto como abordables mediante vacunación o características clínicas del episodio agudo de zóster): factores de riesgo, medición afectada al efecto o intervalo de confianza (IC) del 95% por estudio

Factores de riesgo abordables con vacunación
Características clínicas del episodio de zóster agudo

Edad y género	Inmunosupresión severa	Otras comorbilidades físicas o psicológicas	Otros factores de riesgo	Dolor (incluyendo el pródromo)	Extensión y localización del rash	Duración del rash	Otros
Estudios de cohorte - factor de riesgo Ñ OR (95% CI) excepto especificado							
Asada et al.2	-----	-----	Fumador actual: OR no especificada Diámetro de piel eritematosa luego del test cutáneo para VVZ (>= 5 vs < 5 mm): 0.08 (0.02-0.45) Edema después del test cutáneo para VVZ: 0.07 (0.01-0.62)	-----	-----	-----	-----
Bouhas et al. 5	-----	Salud física, usando el puntaje PCS continuo, * por aumento de 1 unidad (puntaje más alto = peor salud): 0.72 (0.55 - 0.92)	Situación familiar o medios de vida no seleccionados para el modelo final	Interferencia del dolor en tareas diarias, usando el puntaje ZBPI continuo 1.18 (1.05-1.31)	-----	Retraso en el diagnóstico no seleccionado para el modelo final	Tratamiento analgésico no seleccionado para el modelo final

<p>1.28 (1.05-1.55)</p> <p>F vs M</p>	<p>-----</p>	<p>Salud mental, usando el puntaje continuo de MCS, *por aumento una Enfermedad asociada (no definida), ansiedad o depresión no seleccionados para el modelo final</p>	<p>-----</p>	<p>Puntaje de dolor neuropático en la presentación del zóster, usando DN4 >= 4 vs < 4: 1.78 (1.03-3.06)</p> <p>Intensidad de alodinia táctil, usando el puntaje continuo NPSI: P= 0.43</p>	<p>-----</p>	<p>-----</p>
<p>0.55 (0.34-0.90)</p>	<p>-----</p>	<p>Intensidad promedio del dolor, usando puntaje continuo de 1-10 usando ZBPI: P= 0.54</p> <p>presión, alodinia provocada por cepillado no seleccionados para</p>	<p>-----</p>	<p>Dolor prodromico (OR no reportada: P > 0.05)</p>	<p>-----</p>	<p>-----</p>
<p>Cebrían-Cuenca año: 1.04 (1.01-1.08, P < 0.03) et al.†6</p> <p>Género: OR no especi- cada P > 0.05</p>	<p>-----</p>	<p>Otras comorbilidades (no está claro si están en el modelo final)</p>	<p>-----</p>	<p>Localización del zóster (OR no reportada: P > 0.05)</p>	<p>-----</p>	<p>-----</p>
<p>-----</p>	<p>-----</p>	<p>-----</p>	<p>-----</p>	<p>-----</p>	<p>-----</p>	<p>-----</p>

Coen et al.9	Edad mayor de 50 y: 3.91 (1.38-11.11) F vs M: 2.45 (0.96-6.23)	-----	-----	-----	VAS > 5: 3.92 (1.33-11.5) Pródromo no seleccionado para el modelo final	Extensión del rash, puntaje rash lines de base) 1-5: 1 (least base) 2: 1.01 (0.18-5.61) 3: 1.65 (0.31-8.80) 4: 1.08 (0.15-7.59) 5: 2.52 (0.45-14.0) Compromiso oftálmico: 3.20 (1.19-8.55)	Tiempo desde el inicio del rash (días): 0-93 (0.80-1.07)	-----
Drolet et al.12	Incremento por año: RR: 1.02 (1.00-1.04) Inmunosupresión, (usando altas dosis de corticoesteroides orales u otras drogas inmunosupresoras, tener Cáncer invasivo o VIH/SIDA): RR: 1.98 (1.14-3.45) (análisis de sensibilidad)	Limitación en la realización de actividades usuales antes del zóster: RR: 1.66 (0.99-2.79)	Income, línea de base >= 50.000 USD: \$40K-49,999: RR: 2.24 (0.98-5.13)	Dolor agudo severo en el zóster: RR: 2.06 (0.98-4.35)	Número de lesiones en el dermatoma afectado no seleccionado para el modelo final	Retraso entre el reclutamiento y el inicio del rash no seleccionado para el modelo final	Tratamiento antiviral, esquema del tratamiento antiviral y otras medicaciones no seleccionados para el modelo final	
	Género: no seleccionado para el modelo final	Tener otra condición dolorosa u otras medidas preventivas zóster EQ-5D no	\$20K-39,999: RR: 1.77 (0.87-3.63)	Pródromo y su duración reportada, más puntaje de interferencia del dolor no				

Jih et al.†23	<=60 vs >60 y: RR: 2.34 (2.17-2.53) F vs M: RR: 0.95 (0.89-1.03)	Linfoma/leucemia: RR: 1.74 (1.32-2.28) VIH/SIDA: RR: 0.48 (0.26-0.86)	Diabetes: RR: 1.35 (1.25-1.47) Cáncer de mama: RRO: 0.75 (0.53-1.06) Cáncer de hígado: RR: -----	-----	-----	-----	-----	-----
Jung et al.‡25	Incremento por año: 1.03 (1.01-1.05) F vs M: 2.01 (1.28-3.16)	-----	-----	-----	Presencia de pródromo: 2.75 (1.18-6.38) Dolor agudo severo: 2.12 (1.35-3.32)	Rash severo: 3.00 (1.88-4.81) Compromiso primario del dermatoma trigeminal, número de dermatomas	Duración del rash, variable continua 0-24 h, 24-48 h, 48-72	Muestra de ensayo clínico: 2.53 (1.61-3.99)
Kanbayashi et al.‡26	Incremento por año en grupo de edad (<50, 51-74, >=75): 2.74 (1.10-6.76) Género no seleccionado para el modelo final	-----	Diabetes: 3.08 (0.79-11.95)	-----	Dolor prodromico: 1.55 (0.55-4.41)	Localización no seleccionada para el modelo final	Período de instalación (en días) no seleccionado para el modelo final	-----
			Trastorno del sueño: 1.16 (0.42-3.17) Hipertensión, angina, trastornos autoinmunes, tumor maligno no seleccionado para el modelo final		Alodinia: 0.82 (0.24-2.81) Dolor disminuido por baños: 3.39 (0.79-14.60)			

Katz et al.27	Incremento por año: 1.07 (1.01-1.12) Género no seleccionado para el modelo final	Inmunosupresión (no definida, sin embargo se incluyó VIH, tratado actualmente por cáncer o altas dosis de corticoesteroides): 1.59 -----	Salud física más pobre, variable continua sumando un número total de condiciones médicas 1.11 (0.93-1.32) Síntomas de trastorno de la personalidad, incremento por síntoma: 1.09 (1.01-1.18) Locus de salud de control, convicción de enfermedad, hipocondriasis, role físico premórbido y funcionamiento social antes del inicio del zóster, depresión y	Raza, educación, estado civil, no seleccionados para el modelo final -----	Pródromo: 2.21 (0.54-9.15) Zóster que interfiere con el funcionamiento: 2.34 (1.34-4.08) Intensidad del dolor agudo, 0-10 puntaje compuesto de variación continua 0.95 (0.69-1.32). Amplificación somatosensorial y síntomas somáticos no seleccionados para el modelo final	Localización no seleccionada para el modelo final	Duración del zóster por día: 0.97 (0.88-1.07)	
Kotani et al.28	Incremento cada 10 años: 2.2 (1.1-4.5)	-----	Diabetes, malignidad o enfermedad autoinmune no seleccionados para el modelo	-----	Pródromo: OR no reportada	Localización no seleccionada para el modelo final		Concentraciones de interleuquina 8 en el LCR en el healing del rash herpético (por

Opstelt en et al.33	Género no seleccionado para el modelo final <= 54: 1.00 55-74: 5.4 (1.1-26.5) >=75: 19.7 (4.3-90.9)	-----	Diabetes: 1.7 (0.5-6.2) Usos de psicofármacos 1.4 (0.3-5.6) EPOC, artritis reumatoide, LES, problema psicológico o uso de corticoesteroides al momento del diagnóstico de zóster no seleccionados	Frecuencia de consulta no seleccionada para el modelo final	Dolor agudo: OR no reportada	Severidad del rash cutáneo: OR no reportada		Uso crónico de analgésicos no seleccionado para el modelo final
Opstelt en35	Por año: 1.08 (1.04-1.12)	-----	Puntaje de confianza en el cuidado de la salud, incremento de 1 unidad de 0-100 (puntaje más alto relacionado a	-----	Severidad del dolor agudo, por cada unidad en VAS: 1.02 (1.01-1.03)	Rash severo, >=43 vesículas: 2.31 (1.16-4.58)	Duración del rash antes de la consulta, en días: 0.78 (0.64-0.97)	Uso de antivirales, anticuerpos VVZ (IgM, IgA, IgG), viremia VVZ no seleccionados para el modelo final

<p>Género no seleccionado para el modelo final</p>	<p>Park et al.37</p> <p>>= 60 vs <60 y: 8.50 (1.17-61.60) F vs M: 0.73 (0.13-4.24)</p>	<p>-----</p>	<p>Predictores psicológicos incluyendo disposición a la ansiedad no seleccionados para el modelado</p> <p>-----</p>	<p>VAS para dolor, >= 5 vs <5: 4.78 (0.78-29.33)</p>	<p>Localización no seleccionada para el modelo final</p>	<p>Inicio del rash, >3 d vs <= 3 d: 0.53 (0.08-3.28)</p>	<p>Diferencias de temperatura entre piel normal y piel afectada: <0.5°C (línea de base) 0.5°C-1.0°C: 8.25 (1.06-64.40) >1.0°C: 30.26 (1.68-544.06) % de área de superficie corporal con asimetría térmica2, >=3 vs <3%: 8.25 (0.24-12.38)</p>
<p>Parruti et al.38</p>	<p>Incremento cada 10 años: 1.01 (0.99-</p>	<p>VIH no seleccionado para el</p>	<p>Trauma en el sitio de la lesión: 2.53</p>	<p>Dolor intenso/muy intenso en la presentación: 2.19</p>	<p>Lugar de las lesiones y severidad del</p>	<p>----- --</p>	<p>Uso antivirales y AINEs no seleccionados</p>

Volpi et al.46	F vs M: 1.39 (0.84-2.30)	Intervención quirúrgica en el sitio de la lesión: 1.33 (0.79-2.25) Infección por VHC, hipertensión, neoplasia, trastornos neurológicos, enfermedad psiquiátrica, alergia, o historia familiar de eventos cardiovasculares mayores, -----	Abuso de alcohol, estado familiar, nivel educacional, no seleccionados para el modelo final	Duración del dolor prodrómico: (<= 3 vs > 3 d): 0.49 (0.24-0.99) Intensidad del dolor usando el cuestionario italiano Short, de 0-10 variable continua: 1.17	Extensión del rash: (>1 vs 1 dermatoma): 2.27 (1.16-4.55) Localización del rash no seleccionado para el modelo final -----	Terapia antiviral: 0.51 (0.10-2.50) Sensaciones anormales 1.11 (1.02-1.34)
Wozniak et al.50	>50 y vs <= 50: 2.58 (1.33-4.98) Género no seleccionado para el modelo final -----	-----	Años de educación no seleccionado para el modelo final APOE-e3: 4.98 (1.88-13.23) APOE-e4:0.25 (0.09-0.7) (solo femeninos, no efec- to entre masculinos)	-----	-----	-----

Estudios case-control - factor de riesgo: (95% CI)

Choo et al.1,8	Por año: 1.12 (1.06-1.18) F vs M: 0.9 (0.4-2.3)	Enfermedad del tejido conectivo, infección VIH o trasplante alogénico de órgano: 9.5	Diabetes: 2.7 (0.4-17.9) Cáncer 0.1 (0.02-0.9) Exposición a corticoesteroides antes del zóster: 1.4 (0.3-6.0)	Número de encuentros 180 d previos: 0-2 (referencia) 3-4: 0.3 (0.1-0.9) 5-7: 0.4 (0.1-1.4) >7: 0.9 (0.4-2.3)	Síntomas prodrómicos: 3.4 (1.3-9.1) Interferencia del dolor en las actividades diarias: 1.3 (0.4-4.2)	Torácico (referencia), V nervio craneal 1.7 (0.3-9.3), cervical: 1.1 (0.3-4.5); lumbar/sacro: Complicaciones (línea de base ninguna): Sobreinfección 1.9 (0.5-7.6), ocular: 2.1 (0.7-6.3), oticus/TIA a partir de vasculitis/neuropatía motora: 0.6 (0.2-2.0)	Exposición a aciclovir luego del onset del rash, días (línea de base no expuesta): 0-3: 1.0 4-30: 1.0 (0.3-4.0) Exposición a corticoesteroides después del zóster, 0-30 días ^{vs ninguna: 0.7} Quimioterapia citotóxica 180 d prezóster no seleccionado para el modelo final
----------------	--	--	---	---	--	---	--

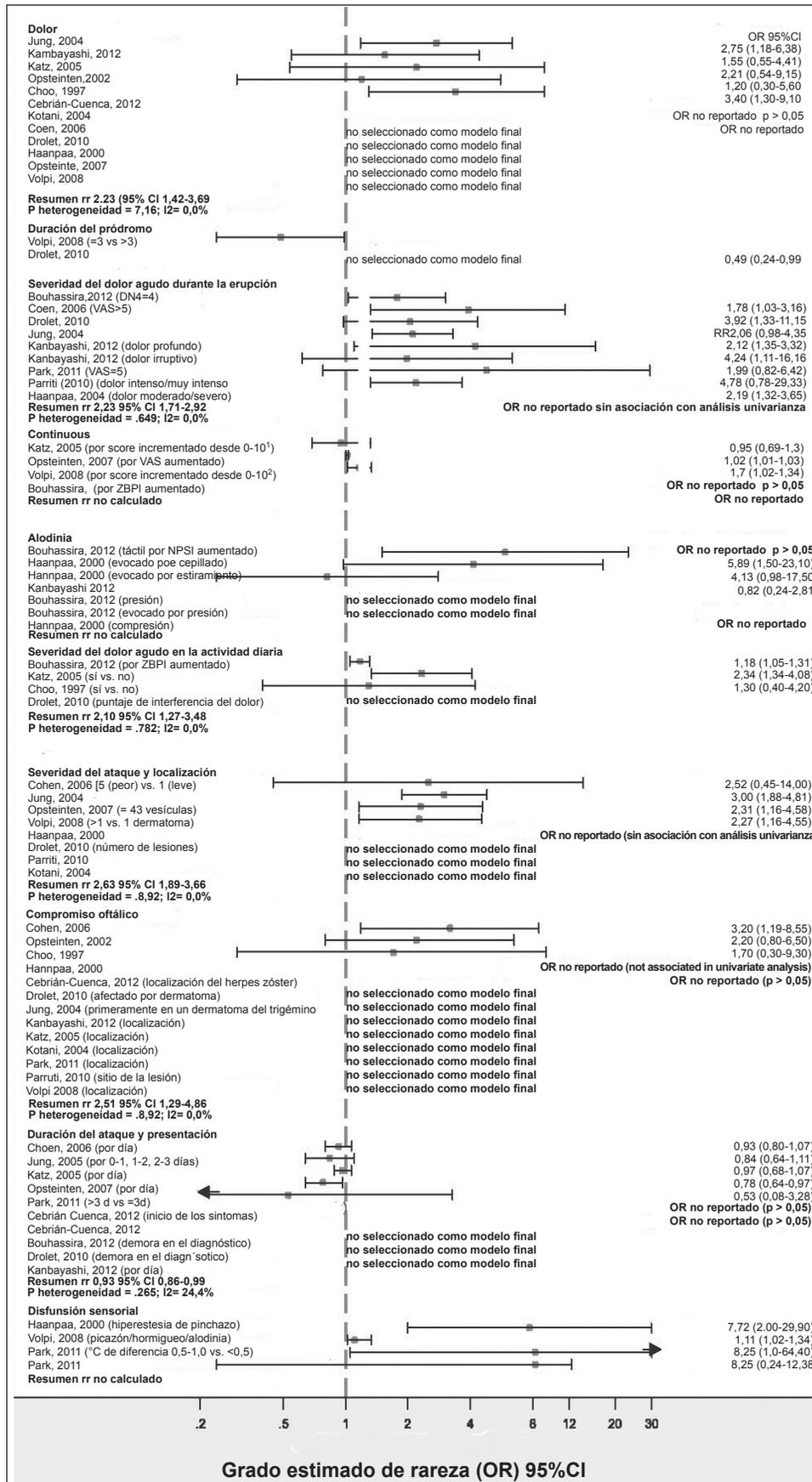


Figura 2. Resumen de asociaciones entre neuralgia postherpética y los rasgos clínicos del herpes Zoster. La evaluación se gradúa entre 0 a 100 puntos, con el cuestionario de Mc Gill, con el grado de intensidad dolorosa actual, tabla de peor dolor manifestado, intensidad del dolor por medio del cuestionario italiano corto con rango de 0-10. Diferencias de temperatura entre piel normal y afectada. Porcentaje corporal de asimetría térmica (mayor o igual a 3 vs menor o igual a 3). Factores de riesgo demasiado azarosos para incluir en el metaanálisis. No incluido en resumen de Riesgo relativo RR), sea porque el estudio ya ha contribuido al metaanálisis o porque el estudio es inconexo con otros estudios. Los trabajos que describen el promedio relativo, más que el grado de rareza, no están incluidos en el metaanálisis CI intervalo de confianza. DN4 Cuestionario de dolor neuropático con 4 preguntas. NSCI: marcador de descripción de dolor neuropático con 4 preguntas. RR: promedio relativo. SF 12: formulario corto. VAS: Escala Análoga Visual en un rango entre 0 (sin dolor) y 100 (máximo dolor, jamás experimentado). VZV Virus varicela-zóster. ZBPI: breve inventario de interferencia por dolor zosteriano.

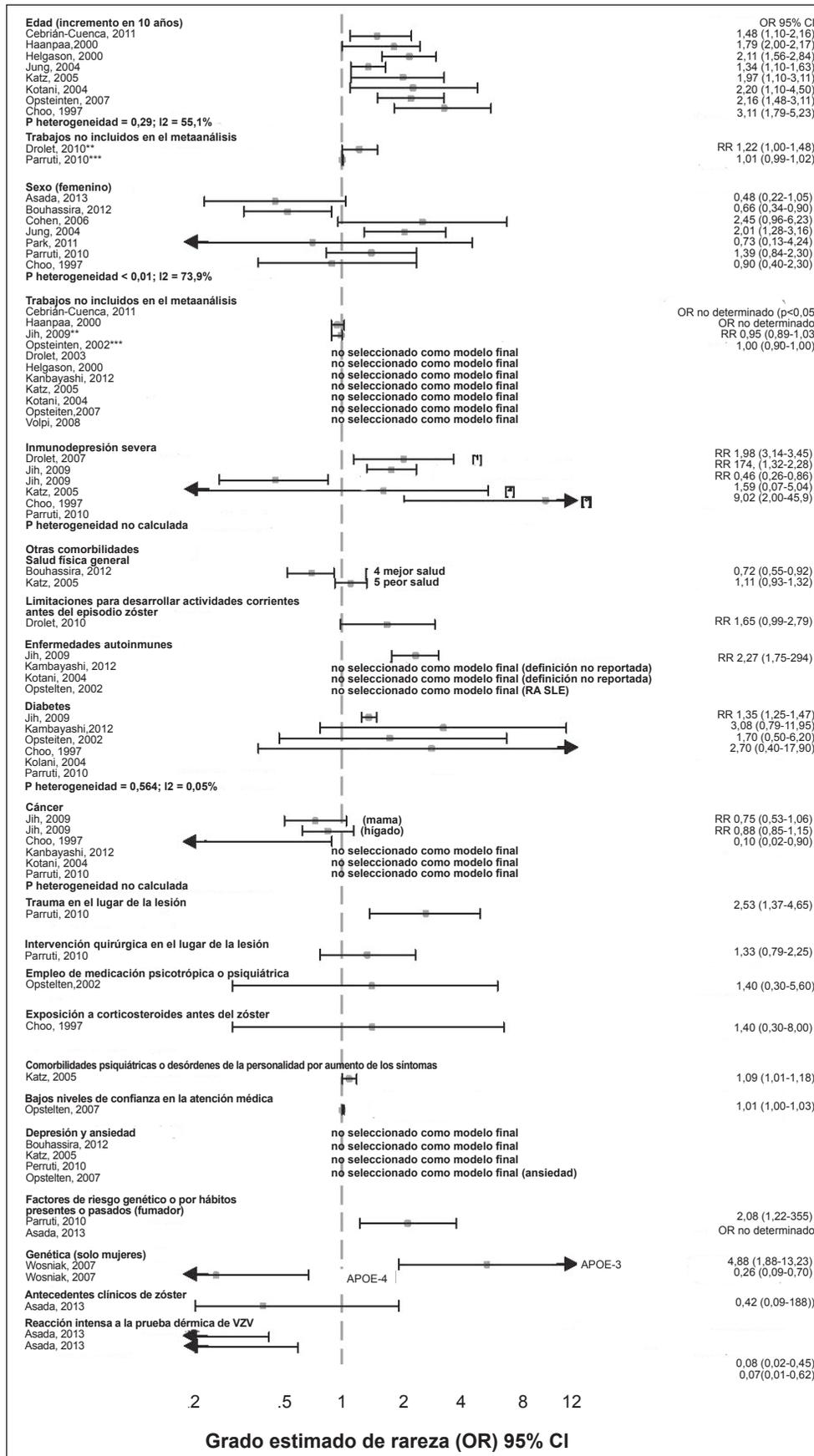


Figura 3. Asociaciones entre neuralgia postherpética y riesgos posibles de vacunación en trabajos publicados, solamente la mitad de 20 estudios señalan la edad de manera que pueda incluirse una variación etaria de 10 años para factor de variabilidad pronóstica. De las restantes 10 publicaciones, 8 señalan la mayor edad como indicativa de mayor riesgo de cronificación del dolor, 1 señala no influencia etaria y el restante no menciona efecto de la edad. Los trabajos que describen el Promedio Relativo (RR), más que el grado de rareza, (OR) no están incluidos en el metaanálisis pues el rr tiende a sobrestimar el or cuando la evolución es la común. El efecto estimado del estudio puede ser erróneo, por consiguiente no es incluido en el metaanálisis: Las conclusiones de Parutti, 2010 y las de Olsen 2002, son estrechas. Mejor estado de salud: Medida usando el marcador de estado físico continuo, mayor cifra significa pero estado de salud. Peor estado de salud, se usa una serie de variables continuas de salud de todas las condiciones mórbidas.. Factores de riesgo demasiado variables para incluir en metaanálisis. CI Intervalo de confianza. OR grado de rareza. RA Artritis reumatoidea. RR Promedio Relativo. SLE Lupus Eritematoso Sistémico. SF -12, formulario corto, VA Escala Análoga Visual en un rango entre 0 (sin dolor) hasta 100 (máximo dolor Jamás experimentado) VZV, Virus Varicela – Zoster, ZBPI Breve Inventario de interferencia por dolor zosteriano.

se combinó en el metaanálisis, el rash severo estuvo fuertemente asociado con el riesgo de NPH (general RR: 2,63, 95% IC: 1,89-3,66, P heterogeneidad = 0,892; I² = 0,0%).

3.2.2.2. Compromiso oftálmico. Un total de 13 estudios registraron información sobre la localización del zóster. Solo 3 estudios reportaron un tamaño del efecto para el compromiso oftálmico. Cada uno de estos tres estudios reportaron un tamaño del efecto por arriba de 1, aún el CI_s atravesó 1. Cuando se combinó en un metaanálisis, no hubo evidencia de que el zóster oftálmico estuviera asociado con un riesgo de NPH mayor de dos veces, comparado con el zóster no oftálmico (general RR: 2,51, 95% IC: 1,29-4,86, P heterogeneidad = 0,782; I² = 0,0%).

3.2.3. Duración y presentación del rash

La duración más larga del rash en la presentación del zóster mostró alguna evidencia de estar asociada con riesgo reducido de NPH. Un estudio sobre 598 pacientes inmunocompetentes mostró que por día, el rash estaba presente desde la presentación en atención primaria; un riesgo reducido de más del 20% de de NPH estuvo presente (adjOR: 0,78, 95% IC: 0,64-0,97).³⁵

Otros tres estudios de cohorte estimaron el riesgo de NPH por cada día desde el comienzo hasta el diagnóstico; el tamaño del efecto estuvo debajo de 1 (aún cuando el CI_s fue ancho).^{9,25,27} La estimación generalizada a partir del metaanálisis mostró una pequeña reducción en el riesgo de NPH con cada día desde el comienzo del rash (0,93, 95% IC: 0,86-0,99).

3.2.4. Otros

Un estudio evaluó la hipoestesia con alfiler (o entumecimiento) como un factor de riesgo para NPH: estuvo asociado con un riesgo aumentado para NPH de 7 veces (adjOR: 7,72, 95% IC: 2,00-29,90).

3.3. Factores de riesgo abordables mediante vacunación

3.3.1. Edad

Dieciocho estudios que evaluaron los efectos de la edad mostraron un riesgo de NPH aumentado a mayor edad. Cuando fue posible, sintetizamos el efecto de un aumento de 10 años en la edad sobre el riesgo de NPH (n = 9). El tamaño del efecto varió de 1,22 a 3,11 cada 10 años; el metaanálisis mostró fuerte evidencia de la heterogeneidad interestudio (Pheterogeneidad = 0,029; I² = 55,1%). Un pequeño estudio (N = 249) que mostró un incremento en el riesgo de NPH con un aumento de 10 años en la edad (adjRR: 1,22, 95% IC: 1,00-1,48) fue excluido del metaanálisis así como el efecto fue reportado como un riesgo relativo. En un

análisis porthoc, hubo algo de evidencia débil en cuanto a que el efecto de la edad estuvo asociado con la edad la población de estudio (valor de p de la metaregresión = 0,08; específicamente el efecto de la edad en el riesgo de NPH se consideró mayor en estudios donde la edad media fue ≥ 60 años) (Apéndice Tabla A2, disponible online como Contenido Digital Suplementario en <http://links.lww.com/PAIN/A132>). No hubo ninguna evidencia de que el efecto de la edad en el riesgo de NPH varía por la definición de NPH (p = 0,52), confirmación de la NPH (p = 0,14), inmunosupresión (p = 0,23), o fuentes de la población de estudio (p = 0,18).

3.3.2. Género

De 9 estudios que reportaron la asociación ajustada a la edad entre género y NPH, algunos sugirieron un riesgo aumentado de NPH entre los femeninos,^{9,25,38} otros un riesgo disminuido,^{2,5} mientras que otros no encontraron evidencia alguna de una asociación.^{2,6,8,23,33,37} Estos resultados controvertidos fueron apoyados por fuerte evidencia de la heterogeneidad interestudio (Pheterogeneidad < 0,001; I² = 73,9%). En un análisis posthoc, el efecto del género femenino se consideró protector en estudios en los cuales la edad media fue de ≥ 60 años, comparado entre estudios con una edad media < 60 años, para los cuales el género femenino incrementó el riesgo de NPH; la heterogeneidad fue reducida dentro de estos subgrupos (< 1% en ambos) (Apéndice Tabla A2, disponible online como Contenido Digital Suplementario en <http://links.lww.com/PAIN/A132>). No hubo evidencia de que el efecto del género en el riesgo de NPH varíe por la definición de NPH (p = 0,45), confirmación de la NPH (p = 0,83), inmunosupresión (p = 0,25), o fuentes de la población de estudio (p = 0,97). Estos análisis estuvieron limitados por 4/7 estudios en metaanálisis de género teniendo al menos un dominio de parcialidad asignado de alto riesgo.

3.3.3. Inmunosupresión severa

Un estudio de cohorte entre pacientes con zóster ≥ 18 años encontró que la inmunosupresión (incluyendo VIH, tratamiento actual de cáncer, o exposición a altas dosis de corticoesteroides) fue más común en pacientes con NPH (15%, n = 3/20) que sin ella (7,3%, n = 6/82); no obstante, el tamaño de la muestra fue demasiado pequeño para ser concluyente.²⁷ Otro estudio de cohorte entre pacientes ≥ 50 años de edad que reintrodujo 12 pacientes inmunosuprimidos excluidos del metaanálisis principal (definida como el uso de corticosteroides orales a altas dosis/ otras drogas inmunosupresoras, cáncer invasivo o VIH/SIDA); estos pacientes tienen un riesgo incrementado de NPH luego del ajuste de los factores de confusión (adjRR: 1,98, 95% IC: 1,14-3,45).¹³ Finalmente, el

estudio *case-control* en los Estados Unidos encontró que una enfermedad del tejido conectivo, VIH o trasplante de órgano alogénico estuvo asociado con un riesgo aumentado del 10 veces para NPH, a pesar de que el IC fue ancho (adjOR: 9,5, 95% IC: 2,0-45,0).⁸ Dos estudios evaluaron específicamente VIH: uno excluyó el VIH de los análisis multivariados finales,³⁸ mientras que otro encontró un riesgo de NPH disminuido de más del 50% entre los pacientes con VIH (estado del tratamiento antirretroviral no reportado) (adjRR: 0,48, 95% IC: 0,26-0,86).²³ El último estudio también reportó fuerte evidencia de un riesgo aumentado de NPH con linfoma/leucemia (adjRR: 1,74, 95% IC: 1,32-2,28).

3.3.4. Otras comorbilidades físicas

3.3.4.1. Salud física en general. Un estudio midió estados de salud en general, en la presentación del zóster usando el "*physical component summary score*" y encontró un riesgo disminuido de NPH con una mejor salud física.⁵ El segundo estudio sumó un número total de condiciones médicas reportadas y no encontró evidencia alguna de asociación con NPH.²⁷

3.3.4.2. Condiciones autoinmunes. Un gran estudio de cohorte de 34.280 pacientes con zóster identificados en los registros "*Taiwanese electronic health insurance*", identificó 284 pacientes con lupus eritematoso sistémico (0,83%), quienes fueron dos veces más propensos para desarrollar NPH (adjRR: 2,27, 95% IC: 1,75-2,94).²³

Otro estudio más pequeño (N = 837) que usó registros médicos electrónicos de Holanda, recolectó datos sobre lupus y artritis reumatoidea; sin embargo, estos no fueron incluidos en el modelo final (números no reportados).³³

3.3.4.3. Diabetes. Tres estudios de cohorte reportaron tamaño del efecto para la asociación entre diabetes y NPH ≥ 1 en análisis multivariable; sin embargo, hubo evidencia insuficiente para confirmar una asociación.^{8,26,33} Un estudio de cohorte más grande, de 34.280 pacientes con zóster encontró evidencia de un riesgo aumentado (adjRR: 1,35, 95% IC: 1,25-1,47).²³

No hubo evidencia de heterogeneidad interestudio para estudios que reportaron efectos de la diabetes ajustados a la edad (Pheterogeneidad = 0,564; /2 = 0,0%); el tamaño del efecto combinado fue de 1,36 (95% IC: 1,25-1,47) en el metaanálisis de efecto fijo; sin embargo, el estudio más grande (n = 34.280) dominó el riesgo relativo combinado (contribuyendo con el 99,1% al modelo).

3.3.4.4. Cáncer. Cinco estudios investigaron cáncer y su relación con la NPH; tres los excluyeron del modelo final.^{26,28,38} Cáncer de mama y de hígado fueron investigados en un estudio individual, pero no estuvieron asociados con NPH en el modelo final ajustado.²³ El estudio *case-control* encontró que un 13,5% de los casos de NPH y un 4,7% de controles no NPH tuvieron un diagnóstico de cáncer 180 días antes del zóster;⁸ luego del ajuste, el cáncer estuvo asociado con un riesgo reducido de NPH (adjOR: 0,1; 95%IC: 0,02-0,9); sin embargo, el CI fue ancho. Un metaanálisis para tamaño del efecto para cáncer no tuvo en cuenta las diferentes localizaciones del cáncer.

3.3.4.5. Trauma físico reciente. El único estudio que investigó este factor de riesgo reportó un riesgo de NPH aumentado por encima de 2 veces, asociado con un trauma en el sitio del zóster (contusiones, quemaduras, heridas y múltiples traumas) dentro de los dos meses anteriores al enrolamiento para el estudio.³⁸

3.3.4.6. Otros. Otras condiciones físicas investigadas como predictores de NPH, pero no incluidas en los modelos ajustados a edad incluyeron intervención quirúrgica,³⁸ infección con el virus de la hepatitis C,³⁸ hipertensión,^{26,38} trastornos neurológicos,³⁸ alergia,³⁸ historia familiar de enfermedad coronaria,³⁸ angina,²⁶ y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.³³

3.3.5. Comorbilidades psicológicas

Estas se evaluaron como factores de riesgo para NPH en 4 estudios. Dos estudios de cohorte evaluaron un rango de comorbilidades psicológicas; solo los síntomas de trastornos de personalidad (adjOR: 1,09, 95% IC: 1,01-1,18),²⁷ y bajos niveles de confianza en el sistema de salud (adjOR: 1,01, 95% IC: 1,00-1,03)³⁵ mostraron una asociación pequeña con la NPH en un análisis multivariable. Ni depresión, tampoco ansiedad, fueron incluidas en el análisis multivariable.^{5,27,35,38}

3.3.6. Otros factores de riesgo

Un estudio de cohorte encontró que la alipoproteína E-e3 fue más común y que la alipoproteína E-e4 menos común entre los pacientes femeninos con zóster y NPH, sugiriendo que este factor genético podría influenciar en el riesgo de NPH.⁵⁰ Un estudio encontró evidencia de que el hábito de fumar actual/pasado estuvo asociado con un riesgo mayor de NPH (adjOR: 2,08, 95% IC: 1,22-3,55)³⁸ mientras que otro lo incluyó en su modelo final, no obstante no reportó la asociación.² Un estudio sugirió que un estado de inmunidad específica para el VVZ mediada por células disminuido, evidenciado a partir de una respuesta reducida a la prueba cutánea del VVZ, estuvo asociado con un riesgo mayor de NPH.²

Estudios que investigaron educación,^{13,27,38,46} raza,²⁷ estado civil,^{5,27,38} empleo,¹³ tasa de consultas,^{8,33} o abuso de alcohol³⁸ no seleccionaron estos factores de riesgo en su modelo final. Nueve de los 19 estudios tuvo dos o más definiciones de NPH. Brevemente, los estudios definieron adicionalmente a la NPH como dolor al mes^{6,8,13,21,33,35,38} (n=57) y a los 6 meses^{9,21,28} (n53) luego del comienzo del zóster; no hubo mayores diferencias en los hallazgos del estudio utilizando estas definiciones alternativas, excepto que una edad mayor fue un factor de riesgo más fuerte para el dolor persistente durante 6 meses, comparado con 2 o 3 meses, luego del zóster (Apéndice Tabla A3, disponible online como Contenido Digital Suplementario en <http://links.lww.com/PAIN/A132>), indicando que la edad mayor podría ser un factor de riesgo para NPH a largo plazo.

3.4. Evaluación de la parcialidad

Nuestra evaluación de la parcialidad encontró 8/19 estudios con al menos 1 dominio preespecificado con un alto riesgo de parcialidad, 8 estudios con al menos 1 dominio de riesgo medio y 3 estudios con solamente riesgo bajo o poco claro de parcialidad. La confusión residual por edad fue la fuente más común de parcialidad potencial, afectando 7/19 estudios requiriendo ajuste de acuerdo a la edad (Tabla 3). Los estudios que usan registros electrónicos tuvieron un riesgo mayor de reportar parcialidad; específicamente parcialidad de confirmación, donde la confirmación del resultado se basa en pacientes que regresan a sus PG y mayor

asistencia a la práctica general (PG), podrían tener incrementada la posibilidad de diagnóstico de NPH.^{8,23,26,33}

De los estudios de cohorte, 5 experimentaron pérdida al seguimiento de más del 10% (Tabla 3). Ver apéndice Tabla A4 para notas detalladas sobre la evaluación de la parcialidad (disponible online como Contenido Digital Suplementario en <http://links.lww.com/PAIN/A132>). El gráfico de embudo dio un patrón relativamente simétrico, sugiriendo que hubo una pequeña indicación de parcialidad de publicación (Figura 4). La distribución no sugiere que hayan sido

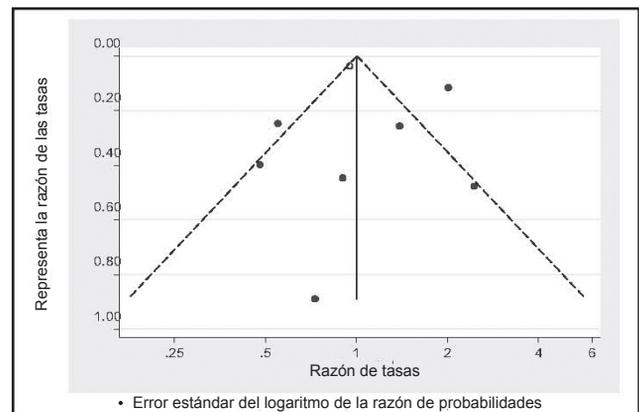


Figura 4: Evaluación de la parcialidad de la publicación para el sexo del paciente como un factor de riesgo para NPH. Dibujo "en embudo" de la variación en el grado de rareza, plasmada en relación al error Standard de la variación de rareza, datos analizados en siete estudios que describieron el efecto de la condición femenina del paciente, sobre el resultado del Informe de evolución (riesgo PHN) (la línea punteada representa una un falso límite del 95% de confianza).

Tabla 3. Evaluación de las parcialidades o tendencias favorecidas para cada estudio analizado

Tipo de las parcialidades o tendencias favorecidas	▼ alto riesgo		■ riesgo medio		○ bajo riesgo/sin riesgo		? riesgo desconocido	
	Confusión		Selección		Exposición de la información		Informe de evolución (PHN)	
	Confusión residual por edades	Pérdida de seguimiento	Desclasificación desigual	Reporte de parcialidades	Desclasificación desigual	Parcialidad por datos faltantes	Omisión en la expos. de datos	
Asada et al. ²	○	○	○	○	○	?	▼	
Bouhassira et al. ⁵	▼	■	○	○	○	?	?	
Cebrián-Cuenca et al. ⁶	○	■	○	○	○	?	○	
Coen et al. ⁹	▼	○	?	○	?	?	?	
Drolet et al. ¹²	○	○	○	○	○	?	■	
Haanpaa et al. ¹⁹	○	■	○	■	?	?	?	
Helgason et al. ²¹	○	○	○	○	○	?	○	
Jih et al. ²³	▼	?	?	▼	▼	?	?	
Jung et al. ²⁵	○	○	○	○	○	?	○	
Kanbayashi et al. ²⁶	▼	▼	▼	?	▼	?	○	
Katz et al. ²⁷	○	■	■	■	?	?	○	
Kotani et al. ²⁸	○	?	?	?	?	?	?	
Opstelten et al. ³³	▼	○	○	▼	▼	?	■	
Opstelten ³⁵	○	○	○	○	?	?	■	
Park et al. ³⁷	▼	?	?	?	?	?	?	
Parruti et al. ³⁸	○	○	○	○	?	?	■	
Volpi et al. ⁴⁶	▼	○	○	○	?	?	■	
Wozniak et al. ⁵⁰	○	○	○	?	?	?	○	
Choo, 1997 ⁸	○	○	○	■	■	■	■	

selectivamente publicados los resultados más extremos. Los métodos de muestreo y las características de los pacientes de algunos estudios sugieren que su validez externa podría ser limitada; las características de los pacientes incluidos indican una muestra no representativa en algunos estudios (Coen et al. reportaron que el 20% de la población de estudio estaba inmunosuprimida⁸ y en 3 estudios más del 30% de la cohorte desarrolló NPH^{28,46,50}); un estudio usó muestreo,⁶ así, no todos los miembros de la población tuvieron la misma probabilidad de ser seleccionados; y el número o características de los pacientes elegibles que se rehusaron a participar estuvieron poco claros en la mayoría de los estudios.

4. DISCUSIÓN

4.1. Resumen de la evidencia

Nuestra revisión sistemática identificó 10 estudios prospectivos que investigan factores de riesgo para NPH. Hubo buena evidencia de que las características clínicas del zóster agudo incluyendo dolor prodrómico, dolor agudo severo, rash severo y compromiso oftálmico, estuvieron asociadas con un riesgo aumentado de NPH. La duración del rash en la presentación del zóster estuvo menos fuertemente asociada con NPH. Con respecto a los factores de riesgo abordables mediante vacunación, la edad mayor estuvo consistentemente asociada con NPH. La evidencia para género como factor de riesgo fue controversial. La inmunosupresión y la diabetes estuvieron asociadas de forma significativa con NPH en pocos estudios. El lupus eritematoso sistémico, trauma reciente y trastornos de la personalidad estuvieron asociados con NPH; sin embargo, la evidencia vino de estudios individuales únicamente. Ningún estudio encontró evidencia que sugiera que la depresión o el cáncer estuvieran asociados con un riesgo aumentado de NPH. La mayoría de los estudios fueron muestras pequeñas, reduciendo su poder para detectar asociaciones. Nuestra revisión resalta que tenemos una buena comprensión de cuáles son las características clínicas del zóster que predicen NPH, ahora hay una necesidad de disponer de mejor evidencia en factores de riesgo comunes, potencial y fácilmente abordables mediante la vacunación para la prevención de NPH.

4.2. Interpretación de los resultados

Se cree que varios mecanismos fisiopatológicos pueden contribuir al desarrollo de NPH. Sin dudas la infección aguda de zóster resulta en daño nervioso tanto para el sistema nervioso periférico como para el sistema nervioso central, actualmente no se comprende

completamente la naturaleza del daño y el mecanismo específico del cual resulta un dolor persistente.⁴ Hay dos hipótesis (no mutuamente excluyentes) para este desarrollo; la primera es que la persistencia del VVZ luego del zóster agudo, a más altos niveles que durante la latencia, causa dolor continuado; y la segunda, que luego de la infección aguda con zóster, hay una excitabilidad neuronal aumentada y una alteración de la percepción del dolor causada por el daño neural.^{1,20} La variedad de posibles factores de riesgo para NPH identificados en la revisión podría reflejar estos mecanismos diferentes.³ El hallazgo de que a mayor severidad del rash y mayor dolor agudo están asociados con riesgo aumentado de NPH apoya la idea de que el mayor daño neural causado por una infección más severa contribuye al desarrollo de NPH.¹⁵ El hecho de que una duración más larga estuvo asociada con un riesgo reducido de NPH inicialmente parece inconsistente con el hallazgo de que un rash más severo está asociado con NPH. Sin embargo, una presentación tardía podría indicar que los pacientes tuvieron un zóster más suave que no demandó inmediatamente atención médica. De todas formas, este hallazgo es probable que se deba a la duración del rash en sí mismo. Los pacientes con zóster oftálmico parecen tener un mayor riesgo de NPH, a pesar de esto no está claro si se refiere a que las complicaciones oculares les provocan un reaccionar diferente, más que el riesgo incrementado debido a un mecanismo biológico.²⁰ La edad sin dudas causa un declinación de la inmunidad mediada por células y podría causar niveles aumentados del virus luego de la reactivación del zóster, causando potencialmente NPH. Otros factores de riesgo para NPH identificados aquí están asociados también con una inmunidad mediada por células reducida, incluyendo inmunosupresión severa, lupus eritematoso sistémico y el hábito tabáquico. El trauma en el sitio del rash podría inducir cambios locales, facilitando la reactivación del herpes zóster (HZ) y mayor daño neural, llevando a un riesgo aumentado de NPH. Sin embargo, el/los mecanismo(s) etiológico(s) mediante el/los cual/cuales estos factores de riesgo afectan el desarrollo de NPH permanece/n ampliamente desconocido(s).

4.3. Limitaciones de los estudios seleccionados

Los estudios incluidos tuvieron algunas limitaciones. Muchos tuvieron tamaños de muestras pequeños, y nosotros hemos sido incapaces de combinar algunos resultados en un metaanálisis. Además, muchos testearon un número de factores de riesgo; las asociaciones observadas pueden ocurrir por casualidad debido a probar múltiples exposiciones. La mayoría de los estudios basaron el diagnóstico de zóster en la opinión

clínica más que en pruebas serológicas o virológicas; esto podría llevar a una clasificación errónea de los pacientes con zóster; sin embargo, el diagnóstico clínico es típicamente confiable.³⁴ Algunos estudios podrían estar afectados por tendencias específicas. La edad es un predictor muy fuerte de NPH y ahora 7/18 estudios que evaluaron la edad ajustado para ella como una variable categórica o binaria con intervalos amplios de edad, causando potencialmente confusión residual por la edad. La pérdida de seguimiento afectó a 5/19 estudios, y si esa pérdida de seguimiento está asociada tanto con NPH como con el factor de riesgo, la tendencia pudo haber sido introducida.¹⁸ Los pacientes con NPH podrían ser más propensos a volver al seguimiento ya que requieren cuidado continuo y los pacientes con factores de riesgo particulares también podrían regresar a sus PG más comúnmente, haciendo tendencia debido probablemente a la pérdida de seguimiento. La confirmación de la tendencia podría haber afectado a los estudios que utilizan rutinariamente información recogida por el sistema de salud. Aquí, podrían surgir asociaciones falsas entre NPH y condiciones médicas que requieren un contacto regular con profesionales de la salud. Un estudio ajustado para la utilización del sistema de salud⁸ todavía encuentra una asociación positiva con NPH y determinados trastornos inmunosupresores, sugiriendo que el efecto podría no estar manejado solamente por confirmación de la tendencia.

Finalmente, no todos los estudios estuvieron ajustados para las características clínicas del episodio agudo de zóster,^{2,21,23} y los resultados podrían estar sujetos a confusión residual.

4.4. Fortalezas y limitaciones de la revisión

Este es el primer estudio en revisar sistemáticamente la literatura sobre factores de riesgo para NPH; a pesar de que las características clínicas del episodio agudo de zóster fueron admitidas como factores de riesgo para NPH, este es el primero en sintetizar resultados ajustados a la edad y reunirlos en un metaanálisis. Llevamos a cabo una búsqueda exhaustiva de varias bases de datos utilizando múltiples palabras clave y descriptores indexados. La confiabilidad de los criterios de selección del estudio fue confirmada por la revisión doble del 10% de los artículos. Hay algunas limitaciones importantes a esta revisión. No hay consenso sobre la definición exacta de NPH; en esta revisión, las definiciones de NPH variaron desde dolor persistente de 1 a 6 meses luego del comienzo del rash, con algunos estudios que evaluaron cualquier dolor, mientras que otros requirieron dolor severo. No fue posible aquí una evaluación completa de los factores de riesgo mediante diferentes clasificaciones de NPH, debido a muy pocos

estudios. La variabilidad interestudio nos previno de aunar los efectos de la edad y el género sobre la NPH; hubo alguna evidencia de que la edad de la población de estudio contribuyó a la heterogeneidad observada. Sin embargo, estos análisis estuvieron limitados por el pequeño número de estudios y podrían haber reducido nuestro poder para detectar asociaciones. La variabilidad pudo deberse a un ajuste diferente para factores de confusión o algunos estudios que reportaron estudios sesgados del efecto parcializado, es decir, debido a error en la medición de la NPH o falta de seguimiento. Los estudios también usaron diferentes definiciones para determinadas características clínicas de zóster agudo, tales como dolor agudo severo y rash severo, dando potencialmente alguna heterogeneidad a los resultados. Nuestra estrategia de búsqueda pudo haber perdido algunos estudios; sin embargo, usamos múltiples bases de datos (incluyendo literatura no convencional) y hemos buscado listas de referencia de artículos seleccionados, para minimizar este problema. Como con cualquier revisión de literatura, los estudios que no encontraron efectos podrían no haber sido publicados. Nuestro gráfico de embudo no demostró ninguna evidencia de parcialidad de publicación con respecto a evaluar el género como factor de riesgo para NPH. Sin embargo, la parcialidad de publicación podría afectar otros factores de riesgo diferencialmente, y no hubo suficientes estudios por factor de riesgo para evaluar esto para otras exposiciones. Finalmente, se excluyeron artículos que no están escritos en idioma inglés debido a limitaciones de recursos; sin embargo, los autores creen que esto es poco probable que haya llevado a la omisión de alguno de los principales artículos en el área.

4.5. Implicancias

La vacunación para el zóster ofrece una manera de prevenir esta complicación debilitante al prevenir al zóster en sí mismo, pero actualmente es cara; sin embargo, dirigir la vacuna hacia grupos con alto riesgo de NPH podría ser beneficioso. La vacuna está actualmente licenciada en determinados países de la Unión Europea, los Estados Unidos y Australia.⁴⁹ Está indicada en los grupos de mayor edad y contraindicada en pacientes con inmunosupresión severa. Como la edad mayor es el único factor de riesgo indisputable que las políticas de vacunación pueden utilizar, este abordaje parece razonable. Si los pacientes con inmunosupresión severa son de riesgo aumentado para NPH como se sugiere en esta revisión, además de tener mayor riesgo de zóster en sí mismo, hay incluso más necesidad de identificar estrategias alternativas para prevenir el zóster en estos grupos. Esta revisión

ha resaltado nuestra falta de entendimiento de los factores de riesgo para NPH abordables mediante la vacunación y la necesidad de realizar estudios que exploren las asociaciones sugeridas. Tales estudios necesitarían ser generalizados a un grupo amplio, mediante el reclutamiento de pacientes de 18 años y mayores e incluyendo pacientes inmunosuprimidos, para examinar el riesgo de NPH mediante la edad y el estado de inmunosupresión. Otras características deseables incluirían reclutar un gran número de individuos para lograr un mayor poder para ayudar a detectar efectos pequeños, recolectar información sobre todos los factores de riesgo para NPH conocidos y posibles, seguimiento activo de los pacientes con zóster para permitir la identificación del dolor persistente para la cohorte entera al mismo tiempo y reducir la pérdida de seguimiento para evitar la confirmación diferencial de NPH. Finalmente, en la etapa de análisis, el ajuste detallado para la edad utilizando tanto una variable edad categorizada continua podría reducir finamente confusión residual por la edad.

5. CONCLUSIONES

Este estudio confirma que las características del episodio agudo de zóster, incluyendo dolor prodrómico, rash severo, dolor agudo severo y el compromiso oftálmico son factores de riesgo para NPH. Nuestro entendimiento actual de los factores de riesgo para NPH abordables mediante la vacunación es, sin embargo, limitado. Hay algunas sugerencias de que la inmunosupresión, el lupus eritematoso sistémico, la diabetes y el trauma reciente podrían estar asociados con un riesgo mayor de NPH. La edad aumentada es el único factor de riesgo para NPH establecido que ha sido cuantificado con rigor suficiente como para informar útilmente una política de vacunación. Estudios más amplios con mayor poder para detectar asociaciones, y estudios que aborden las limitaciones de investigaciones previas, podrían elucidar algunos de los factores de riesgo desconocidos para NPH.

Declaración de conflicto de interés

Los autores no tienen conflictos de interés para declarar.

Este artículo presenta investigación independiente apoyada por un Fellowship Médico Científico NIHR (al Doctor Langan, número de grant: NIHR/CS/010/014). El estudio fue aprobado por ISAC (aplicación no. 11,028) y por la "Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres" [aplicación no. 5930]. K. Bhaskaran está esponsorado por un fellowship postdoctoral de NIHR (PDF-2011-04-007). L. Smeeth está apoyado

por un fellowship senior research en ciencia clínica de Wellcome Trust. S. L. Thomas fue apoyado por un Fellowship de NIHR Career Development (CDF-2010-03-32). Todos los autores realizaron esta investigación independientemente de los cuerpos de fondos. Los resultados y conclusiones en este reporte son aquellos de los autores y no necesariamente representan las visiones del Departamento de Salud del Reino Unido. La fuente de los fondos no tuvo ningún papel en el diseño del estudio; la recolección de los datos, el análisis o interpretación de los datos o la escritura del reporte. H. J. Forbes tiene acceso a todos los estudios identificados desde la búsqueda inicial. El autor correspondiente tiene acceso total a todos los datos en el estudio y tuvo responsabilidad final para la decisión de submitir la publicación. Los autores no tienen asociación comercial o de otro tipo que pudiera generar conflicto de interés.

Agradecimientos

Contribuciones de los autores: Todos los autores estuvieron involucrados en la planificación de la revisión. H. J. Forbes realizó la selección y extracción de los estudios. R. Farmer revisó dos veces el 10% de todos los artículos. H. J. Forbes escribió el primer borrador. Todos los autores contribuyeron a los demás borradores y aprobaron el manuscrito final.

Apéndice A. El Contenido Digital Suplementario asociado con este artículo puede encontrarse online en <http://links.lww.com/PAIN/A132>.

REFERENCIAS

1. Arvin AM. Varicella-zoster virus. *Clin Microbiol Rev* 1996;9:361-81.
2. Asada H, Nagayama K, Okazaki A, Mori Y, Okuno Y, Takao Y, Miyazaki Y, Onishi F, Okeda M, Yano S, Kumihashi H, Gomi Y, Maeda K, Ishikawa T, Iso H, Yamanishi K. An inverse correlation of VZV skin-test reaction, but not antibody, with severity of herpes zoster skin symptoms and zoster-associated pain. *J Dermatol Sci* 2013;69:243-9.
3. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010;9:807-19.
4. Block AR, Fernandez E, Kremer E. Handbook of pain syndromes. In: Chapter 18-A belt of roses from hell: pain in herpes zoster and postherpetic neuralgia. Psychology Press, Abingdon, United Kingdom. 2013.
5. Bouhassira D, Chassany O, Gaillat J, Hanslik T, Launay O, Mann C, Rabaud C, Rogeaux O, Strady C. Patient perspective on herpes zoster and its complications: an observational prospective study in patients aged over 50 years in general practice. *PAIN* 2012;153:342-9.
6. Cebria n-Cuenca AM, Diez-Domingo J, San-Martin-Rodriguez M, Puig-Barbera J, Navarro-Perez J. Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia among patients treated in primary care centres in the Valencian community of Spain. *BMC Infect Dis* 2011;11:302.
7. Chen N, Li Q, Yang J, Zhou M, Zhou D, He L. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2: CD006866.
8. Choo PW, Galil K, Donahue JG, Walker AM, Spiegelman D, Platt R. Risk factors for postherpetic neuralgia. *Arch Intern Med* 1997;157:1217-24.
9. Coen PG, Scott F, Leedham-Green M, Nia T, Jamil A, Johnson RW, Breuer J. Predicting and preventing post-herpetic neuralgia: are current risk factors useful in clinical practice? *Eur J Pain* 2006;10:695-700.
10. Cohen JI. Herpes Zoster. *N Engl J Med* 2013;369:255-63.

11. Drolet M, Brisson M, Levin MJ, Schmader KE, Oxman MN, Johnson RW, Camden S, Mansi JA. A prospective study of the herpes zoster severity of illness. *Clin J Pain* 2010;26:656-66.
12. Drolet M, Brisson M, Schmader KE, Levin MJ, Johnson R, Oxman MN, Patrick D, Blanchette C, Mansi JA. The impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on health-related quality of life: a prospective study. *Can Med Assoc J* 2010;182:1731-6.
13. Drolet M, Brisson M, Schmader K, Levin M, Johnson R, Oxman M, Patrick D, Camden S, Mansi JA. Predictors of postherpetic neuralgia among patients with herpes zoster: a prospective study. *J Pain* 2010;11: 1211-21.
14. Dworkin RH, Boon RJ, Griffin DR, Phung D. Postherpetic neuralgia: impact of famciclovir, age, rash severity, and acute pain in herpes zoster patients. *J Infect Dis* 1998;178(suppl 1):S76-80.
15. Dworkin RH, Portenoy RK. Pain and its persistence in herpes zoster. *PAIN* 1996;67:241-51.
16. Dworkin RH, Schmader KE, Goldstein EJC. Treatment and prevention of postherpetic neuralgia. *Clin Infect Dis* 2003;36:877-82.
17. Gauthier A, Breuer J, Carrington D, Martin M, Remy V. Epidemiology and cost of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in the United Kingdom. *Epidemiol Infect* 2009;137:38-47.
18. Greenland S. Response and follow-up bias in cohort studies. *Am J Epidemiol* 1977;106:184-7.
19. Haanpaa M, Laippala P, Nurmikko T. Allodynia and pinprick hypesthesia in acute herpes zoster, and the development of postherpetic neuralgia. *J Pain Symptom Manage* 2000;20:50-8.
20. Harpaz R, Nagel MA, Schmader K, Tying SK, Yawn BP. Roundtable on postherpetic neuralgia—what, why, how long, and what's next? *Popul Health Manag* 2012;15:385-90.
21. Helgason S, Petursson G, Gudmundsson S, Sigurdsson JA. Prevalence of postherpetic neuralgia after a first episode of herpes zoster: prospective study with long term follow up. *BMJ* 2000;321:794-6.
22. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
23. Jih JS, Chen YJ, Lin MW, Chen YC, Chen TJ, Huang YL, Chen CC, Lee DD, Chang YT, Wang WJ, Liu HN. Epidemiological features and costs of herpes zoster in Taiwan: a national study 2000 to 2006. *Acta Derm Venereol* 2009;89:612-16.
24. Johnson RW, Bouhassira D, Kassianos G, Leplege A, Schmader KE, Weinke T. The impact of herpes zoster and post-herpetic neuralgia on quality-of-life. *BMC Med* 2010;8:37.
25. Jung BF, Johnson RW, Griffin DR, Dworkin RH. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2004;62:1545-51.
26. Kanbayashi Y, Onishi K, Fukazawa K, Okamoto K, Ueno H, Takagi T, Hosokawa T. Predictive factors for postherpetic neuralgia using ordered logistic regression analysis. *Clin J Pain* 2012;28:712-14.
27. Katz J, McDermott MP, Cooper EM, Walther RR, Sweeney EW, Dworkin RH. Psychosocial risk factors for postherpetic neuralgia: a prospective study of patients with herpes zoster. *J Pain* 2005;6:782-90.
28. Kotani N, Kudo R, Sakurai Y, Sawamura D, Sessler DI, Okada H, Nakayama H, Yamagata T, Yasujima M, Matsuki A. Cerebrospinal fluid interleukin 8 concentrations and the subsequent development of postherpetic neuralgia. *Am J Med* 2004;116:318-24.
29. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-74.
30. Langan SM, Smeeth L, Margolis DJ, Thomas SL. Herpes zoster vaccine effectiveness against incident herpes zoster and post-herpetic neuralgia in an older US population: a cohort study. *PLoS Med* 2013;10:e1001420.
31. Meister W, Neiss A, Gross G, Doerr HW, Hobel W, Malin JP, von Essen J, Reimann BY, Witke C, Wutzler P. A prognostic score for postherpetic neuralgia in ambulatory patients. *Infection* 1998;26:359-63.
32. Nagasako EM, Johnson RW, Griffin DR, Dworkin RH. Rash severity in herpes zoster: correlates and relationship to postherpetic neuralgia. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:834-9.
33. Opstelten W, Mauritz JW, de Wit NJ, van Wijck AJ, Stalman WA, van Essen GA. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database. *Fam Pract* 2002;19:471-5.
34. Opstelten W, van Loon AM, Schuller M, van Wijck AJ, van Essen GA, Moons KG, Verheij TJ. Clinical diagnosis of herpes zoster in family practice. *Ann Fam Med* 2007;5:305-9.
35. Opstelten W, Zuithoff NPA, van Essen GA, van Loon AM, van Wijck AJM, Kalkman CJ, Verheij TJM, Moons KGM. Predicting postherpetic neuralgia in elderly primary care patients with herpes zoster: prospective prognostic study. *PAIN* 2007;132(suppl 1):S52-9.
36. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, Arbeit RD, Simberkoff MS, Gershon AA, Davis LE, Weinberg A, Boardman KD, Williams HM, Zhang JH, Peduzzi PN, Beisel CE, Morrison VA, Guatelli JC, Brooks PA, Kauffman CA, Pachucki CT, Neuzil KM, Betts RF, Wright PF, Griffin MR, Brunell P, Soto NE, Marques AR, Keay SK, Goodman RP, Cotton DJ, Gnann JW Jr, Loutit J, Holodniy M, Keitel WA, Crawford GE, Yeh SS, Lobo Z, Toney JF, Greenberg RN, Keller PM, Harbecke R, Hayward AR, Irwin MR, Kyriakides TC, Chan CY, Chan ISF, Wang WWB, Annunziato PW, Silber JL; Shingles Prevention Study G. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005;352:2271-84.
37. Park J, Jang WS, Park KY, Li K, Seo SJ, Hong CK, Lee JB. Thermography as a predictor of postherpetic neuralgia in acute herpes zoster patients: a preliminary study. *Skin Res Technol* 2012;18:88-93.
38. Paruti G, Tontodonati M, Rebuzzi C, Polilli E, Sozio F, Consorte A, Agostinone A, Di Masi F, Congedo G, D'Antonio D, Granchelli C, D'Amarico C, Carunchio C, Pippa L, Manzoli L, Volpi A; Group VZVPS. Predictors of pain intensity and persistence in a prospective Italian cohort of patients with herpes zoster: relevance of smoking, trauma and antiviral therapy. *BMC Med* 2010;8:58.
39. Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern epidemiology*. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2008. p. 174-5.
40. Sacks GM. Unmet need in the treatment of postherpetic neuralgia. *Am J Manag Care* 2013;19:S207-13.
41. Sakakibara R, Yamanishi T, Uchiyama T, Hattori T. Acute urinary retention due to benign inflammatory nervous diseases. *J Neurol* 2006;253: 1103-10.
42. Scott FT, Leedham-Green ME, Barrett-Muir WY, Hawrami K, Gallagher WJ, Johnson R, Breuer J. A study of shingles and the development of postherpetic neuralgia in East London. *J Med Virol* 2003;70(suppl 1): S24-30.
43. Sterne JAC, Sutton AJ, Ioannidis JPA, Terrin N, Jones DR, Lau J, Carpenter J, Rucker G, Harbord RM, Schmid CH, Tetzlaff J, Deeks JJ, Peters J, Macaskill P, Schwarzer G, Duval S, Altman DG, Moher D, Higgins JPT. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343. No. 7818, d4002, 06.06.2011, p.d4002.
44. The Cochrane Collaboration. Chapter 7: selecting studies and collecting data. John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, United Kingdom, under "The Cochrane Book Series" Imprint, 2008.
45. van Hoek AJ, Gay N, Melegaro A, Opstelten W, Edmunds WJ. Estimating the cost-effectiveness of vaccination against herpes zoster in England and Wales. *Vaccine* 2009;27:1454-67.
46. Volpi A, Gatti A, Pica F, Bellino S, Marsella LT, Sabato AF. Clinical and psychosocial correlates of post-herpetic neuralgia. *J Med Virol* 2008;80: 1646-52.
47. Weaver BA. The burden of herpes zoster and postherpetic neuralgia in the United States. *J Am Osteopath Assoc* 2007;107:S2-7.
48. Whitley RJ, Shukla S, Crooks RJ. The identification of risk factors associated with persistent pain following herpes zoster. *J Infect Dis* 1998; 178:S71-5.
48. World Health Organization. Background paper: herpes zoster vaccines. SAGE Working Group on Varicella and Herpes Zoster Vaccines, 2014. http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/2_Background_document_Herpes_Zoster.pdf.
- 50ç Wozniak MA, Shipley SJ, Dobson CB, Parker SP, Scott FT, Leedham-Green M, Breuer J, Itzhaki RF. Does apolipoprotein E determine outcome of infection by varicella zoster virus and by Epstein Barr virus? *Eur J Hum Genet* 2007;15:672-8.

Las citas URL directas aparecen en el texto impreso y están provistas en las versiones HTML y PDF de este artículo en el sitio web de la revista (www.painjournalonline.com).

© 2015 International Association for the Study of Pain. Este es un artículo de libre acceso distribuido bajo los términos de la "Creative Commons Attribution License 4.0" (CCBY), la cual permite un uso irrestricto, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el trabajo original estuviera citado apropiadamente.