

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONIO ORREGO**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

**DIABETES MELLITUS COMO FACTOR DE RIESGO DE COMPLICACIONES  
HERPÉTICAS EN PACIENTES CON HERPES ZÓSTER. ESTUDIO  
MULTICÉNTRICO**

**AUTOR: GÁLVEZ ROJAS MIGUEL ÁNGEL**

**ASESOR: DR CHÁVEZ RIMARACHIN MANUEL**

**TRUJILLO – PERÚ**

**2020**

---

**DR.**  
**PRESIDENTE**

---

**DR.**  
**SECRETARIO**

---

**DR.**  
**VOCAL**

---

**DR.**  
**ASESOR**

## **DEDICATORIA**

*La presente investigación la dedico a mis progenitores por estar presente en cada paso que doy y darme la oportunidad de concretizar en mi vida esta etapa universitaria. A mi abuelita por su inmenso cariño, a mi hermana que siempre estuvo apoyándome de una u otra manera para poder salir adelante y a Gabrielita que trajo felicidad y unión para mi hermosa familia.*

*Gracias a Dios y a aquellos que hicieron posible conseguir la culminación de mi preparación de pregrado y que no los he mencionado, pero que tienen mi agradecimiento eterno. Mil gracias.*

*Miguel Ángel Gálvez Rojas*

## **AGRADECIMIENTO**

*A mis maestros quienes durante mi vida universitaria me brindaron el soporte científico para ser un médico con competencias para resolver los problemas de salud más frecuentes en la comunidad.*

*Asimismo alcanzar mi agradecimiento a mi asesor, que gracias a él culmino mi carrera con la presentación de éste informe.*

*Miguel Ángel Gálvez Rojas*

## RESUMEN

**Objetivo** Determinar si la diabetes mellitus es un factor de riesgo de complicaciones herpéticas en pacientes con herpes zóster en el Hospital Regional Docente de Trujillo, Hospital Belén de Trujillo y Hospital Víctor Lazarte Echegaray entre los años 2014 y 2018. **Material y Métodos:** El diseño utilizado fue observacional retrospectivo de caso-control, cuya muestra fue integrada por 153 pacientes con herpes zóster complicado y 306 pacientes con herpes zóster no complicado. **Resultados:** La diabetes mellitus estuvo presente en el 11.1% de pacientes con herpes zóster complicado y en un 8,2% de pacientes con herpes zóster no complicado ( $p=0,194$ ) con un  $OR=1,41$  con  $IC95\%$  0,73-2,69. El tiempo de enfermedad de la diabetes mellitus influye en la presencia de complicaciones herpéticas con un  $ORa=1,202$  e  $IC 95 \%$  de 1,03-1,4, considerándose un factor de riesgo. **Conclusiones:** La diabetes mellitus no constituye factor de riesgo para complicaciones herpéticas en pacientes con herpes zóster. El tiempo de enfermedad promedio de pacientes con diabetes mellitus por un lapso de 17 años comparado con un tiempo de enfermedad de 12 años promedio es un factor asociado para las complicaciones de herpes zóster.

**Palabras Clave:** Complicaciones de herpes zóster y diabetes mellitus.

## ABSTRACT

**The Aim:** Determine whether diabetes mellitus is a risk factor for herpetic complications in patients with shingles, Regional Docente Hospital of Trujillo, Belén Hospital of Trujillo and Víctor Lazarte Echegaray Hospital between 2014 and 2018. **Material and Methods:** The design used was observational retrospective case-control, whose sample was 153 patients with herpes zoster complicated 306 with uncomplicated herpes zoster. **Results:** Diabetes mellitus was present in 11.1% of patients with complications of Herpes zoster and 8.2% of patients with uncomplicated herpes zoster ( $p=0,194$ ) OR-1.41 with IC95% 0.73-2.69. The time of diabetes mellitus disease influences the presence of herpetic complications with an ORa-1,202 and 95% CI of 1.03-1.4, considering itself a risk factor. **Conclusions:** Diabetes mellitus is not a risk factor for herpetic complications in patients with herpes zoster. The average 17-year diabetes mellitus disease time compared to an average age time of 12 years is an associated factor for herpes zoster complications.

**Keywords:** Complications of herpes zoster and diabetes mellitus.

## ÍNDICE

	<b>Página</b>
PÁGINA DEL JURADO.....	02
DEDICATORIA.....	03
AGRADECIMIENTO.....	04
RESUMEN.....	05
ABSTRACT.....	06
ÍNDICE.....	07
ÍNDICE DE GRÁFICOS Y TABLAS.....	08
INTRODUCCIÓN.....	09
MATERIAL Y MÉTODO.....	17
RESULTADOS .....	30
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN.....	33
CONCLUSIONES.....	36
RECOMENDACIONES.....	36
LIMITACIONES.....	36
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37
ANEXOS.....	41

## ÍNDICE DE GRÁFICOS Y TABLAS

<b>Gráfico N°1.-</b> Diseño de casos y controles de la diabetes mellitus como factor de riesgo para complicaciones herpéticas en pacientes con herpes zóster.....	28
<b>Tabla N°1.-</b> Frecuencia de diabetes mellitus en pacientes con y sin complicaciones herpéticas en pacientes con diabetes mellitus. Estudio multicéntrico 2014 y 2018.....	30
<b>Tabla N°2.-</b> Asociación de las variables intervinientes que influyen en la relación diabetes mellitus-complicaciones herpéticas en un modelo de regresión logística. Estudio multicéntrico 2014 y 2018.....	31
<b>Tabla N°3.-</b> Modelo de regresión logística de las variables intervinientes que influyen en la relación diabetes mellitus-complicaciones herpéticas. Estudio multicéntrico 2014 y 2018.....	32

## I. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Marco teórico

El herpes zóster resulta una reactivación del virus varicela-zóster y en su patogenidad se debe considerar que el virus varicela zóster presenta dos variedades. La varicela considerada como la primo infección, cuya presentación es mayoritariamente benigna, donde la puerta de entrada es a través del epitelio del aparato respiratorio superior, multiplicándose el virus en los ganglios linfáticos regionales, diseminándose y replicándose tanto en el hígado como en el bazo. En cambio en la viremia secundaria, las células mononucleares afectadas, son quienes trasladan los virus hacia los ganglios de las raíces dorsales medulares, convirtiéndose en el sitio de replicación, manteniéndose en estado latente, para posteriormente trasladarse a la piel, lugar donde se presenta las lesiones que lo caracterizan.<sup>8</sup>

La aparición del herpes zóster deriva de la reactivación de tipo endógeno viral de la varicela zóster en un ganglio nervioso y sensorial que va diseminándose a lo largo del trayecto neuronal de la dermatomera o filamento nervioso sea somático o visceral, desencadenando la presencia de vesículas en el trayecto dérmico o visceral del nervio con similares características de la primo infección de varicela.<sup>9</sup> Los virus se reactivan después de haber permanecido de forma latente en el núcleo neuronal, conservando su capacidad patogénica incluso virulenta, dicha infección se denomina herpes zóster.<sup>10</sup>

Existe una multifactoriedad que caracteriza al herpes zóster, muchos de estos factores asociados a patologías que alteran la respuesta celular inmune, principalmente aquellos de carácter linfoproliferativo, tal es el caso de las leucemias, personas a quienes se realizó trasplante de órgano y reciben quimioterapia, aquellos a quienes les indica farmacoterapias con corticoides, como asmáticos, artríticos reumatoideos, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus, quienes consumen análogos de purinas, recuento de CD4 por debajo de 50 CD4 por microlitros, mayores de 50 años de vida.<sup>11</sup> Quienes sufrieron traumatismos físicos en el trayecto del dermatoma, como también aquellos que presentan polimorfismo cromosómico de interleucina 10.<sup>12</sup>

En la caracterización de los signos y síntomas, empieza con un cuadro de parestesia y dolores a lo largo del dermatoma afectado, apareciendo una erupción vesicular que

dura 72 horas, predominando sensaciones de prurito u hormigueo en la zona dérmica incluso con presencia de zonas hiperestésicas. Todo ocurre sólo de manera unilateral o uno de los hemicuerpos. Menos de la mitad de individuos reportan, dolor de cabeza, fotofobia, y esporádicamente alza térmica. Entre el 2do y 5to día se evidencian pápulas maculo eritematosa que se transforman en lesiones vesiculares entre 2.5 a 3 mm de diámetro, las cuales confluyen muchas veces y al tercer día tienden a secarse y se forman costras desde el décimo día, pudiendo persistir de 15 a 21 días.<sup>13</sup>

Para llegar al diagnóstico del herpes zóster, se aplica en primer lugar el componente semiológico mediante las características de síntomas y signos en el periodo eruptivo. Además del componente epidemiológico considerando haber sufrido previamente de varicela. Desde el enfoque de ayuda diagnóstica se analiza el fluido vesicular herpético, apreciándose inclusiones intranucleares y células gigantes multinucleadas mediante la tinción de Tzanck, así como también por reacción de cadena polimerasa (PCR). En algunas situaciones de duda se puede recurrir a la biopsia y su correspondiente estudio histopatológico para el diagnóstico diferencial.<sup>14</sup>

Referente a las complicaciones herpéticas, estas ocurren debido a un trastorno inmunitario cuya mediación es celular, donde los virus varicela zóster se trasladan a ciertas estructuras corporales ocasionando lesiones agravadas que se manifiestan entre el 15 al 40% de casos y cuya incidencia aumenta conforme se incrementa los años de vida.<sup>15</sup> Estos se dividen en cuatro grandes grupos: las neurológicas, las cutáneas, las viscerales y oculares, siendo la complicación cutánea la más frecuente en los mayores de 60 años, le siguen las oculares, las de diseminación visceral, y las neuralgias post herpéticas que incluyen las meningitis aséptica, mielitis trasversa, meningoencefalitis, parálisis periférica y trastornos vestibulares.<sup>16</sup>

Las sobreinfecciones dérmicas, son frecuentes y llegan a modificar el pronóstico de vida del individuo, el impétigo ocasionada por los estafilococos o estreptococos resultan ser los principales agentes etiológicos. La celulitis en cara es otra de las complicaciones desencadenadas por gérmenes grampositivos especialmente si es mujer y/o diabética. También la *Pseudomona aeruginosa* puede llevar a un desenlace septicémico, donde participan raramente las bacterias del género *Pasteurella*.<sup>17</sup>

Entre las complicaciones del sistema nervioso se describe a la meningoencefalitis como las de mayor participación porcentual, más común en niños que adultos, se describe en promedio una letalidad del 10%, con frecuencia desencadena un cuadro encefálico que sucede entre los tres a ocho días después de la presentación cutánea. Se describe la lesión cerebelosa aislada caracterizada por vértigo, nistagmo, ataxia y es de presentación tardía y pronóstico benigno, se menciona la aparición del síndrome de Guillain-Barré hasta ocho semanas posterior a la inicio del herpes zóster, es más frecuente entre la cuarta y sexta década de vida.<sup>17, 18</sup>

Una hemiplejía contralateral tardía es una complicación que puede desencadenarse varias semanas posteriores y está ligada a la angiítis granulomatosa en los vasos cerebrales medio y anterior originando un infarto distal. La mielitis ascendente o transversa, como también polineuritis se mencionan dentro de las complicaciones. Se agrega el síndrome de Ramsay Hunt donde se ve afectado el VII y VIII pares craneales por reactivación viral en el ganglio geniculado, llegando a lesionar el pabellón de la oreja y 2/3 anteriores de la lengua<sup>18</sup>

La neuropatía posherpética, es definida como la continuación de sintomatología sensorial que incluye, parestesias, alodinia y dolor quemante moderado a severo por más de un mes después de iniciado el herpes zóster, debido al proceso inflamatorio y la necrosis hemorrágica del nervio lesionado por el virus mencionado. La complicación considerada como una de las más impactantes debido a que alrededor del 15% lo sufrirán por más de 90 días, siendo los más afectados los diabéticos y portadores de VIH. La duración de la neuralgia aumenta directamente con la edad del paciente. La frecuencia en los niños es ocasional cerca del 50% de los pacientes septuagenarios mantendrán su dolor por más de doce meses.<sup>19</sup>

Las complicaciones oftalmológicas suceden producto de la cercanía de lesiones que alteran la rama oftálmica del nervio trigémino, ocasionando iridociclitis herpética y queratitis acompañándose de dolores intensos, en ésta última se mencionan tres tipos clínicos: la queratitis disciforme, la queratitis epitelial dendrítica y la queratitis intersticial necrotizante. Otras complicaciones oftálmicas son la necrosis aguda de la retina y la necrosis progresiva de la retina.<sup>20</sup>

Entre las complicaciones viscerales se situó la neumonía, donde la quinta parte de los adultos con herpes zóster tienen cambios parenquimales en las radiografías de tórax, ocurriendo dentro de la primera semana del herpes zóster. Se menciona miocarditis como la glomerulonefritis aguda secundaria al herpes zóster, como también necrosis hepática fulminante y pancreatitis. Se ha reportado antígeno contra el virus varicela-zóster en macrófagos del fluido sinovial en ciertos pacientes con artritis. Es importante señalar que en individuos inmunocomprometidos el herpes zóster puede incrementar las posibilidades de hemopatías malignas infantiles, enfermedad de Hodgkin.<sup>21</sup>

En el tratamiento se aconseja usar ropas holgadas de algodón disminuyendo el roce con la piel, así mismo se usará de manera simultánea antirretrovirales cuando la evolución del cuadro es menor a 72 h. ante la presencia de dolor leve a moderado se prescribe el metamizol, paracetamol, o algún antiinflamatorio no esteroideo, en caso de ser severo se prescribe tramadol u opioides morfínicos como al oxicodona y el tapentadol. Además el uso de antiepilépticos y antidepresivos tricíclicos disminuye el dolor agudo.<sup>22</sup>

La diabetes mellitus (DM) se ubica entre los factores que incrementan las posibilidades del herpes zóster en las personas adultas. La diabetes mellitus se define como el conjunto de trastornos de tipo metabólico que se caracteriza por el estado de hiperglucemia ocasionada por déficit en la secreción o acción de la insulina. El déficit insulínico se debe por la destrucción autoinmunitaria de las células  $\beta$  del páncreas o la presencia de alteración que conllevan a la resistencia a la acción de la insulina. La diabetes se divide en 4 tipos: La DM tipo 1 (DM1), que puede ser autoinmune o idiopática, la DM 2, Otros tipo de diabetes que incluye las DM originado por enfermedad pancreática genética o por exposición a sustancias farmacológica. Y el cuarto tipo es la DM gestacional que ocurre durante el embarazo. Par efectos del estudio se considerará la Diabetes mellitus 2 <sup>23</sup>

Según los datos de revisión sistémica en los cinco continentes, se halló que la diabetes mellitus 2 está presente en el 28% de Europa, 23% en África, 10% en el norte de África y en el oriente medio, 10% en Centroamérica y Sudamérica, 10% en Norteamérica y 4% en el sudeste de Asia. En las tres últimas décadas se duplicó la incidencia de casos de diabetes mellitus de un 5% hasta el 9%.<sup>24</sup> En un metanálisis publicada en el 2019

en el Perú, se informó que la prevalencia en la población cuya edad es mayor o igual a 35 años fue de 5.2%, en cambio en otro reporte se describe una prevalencia del 7% en mayores de 25 años, con una incidencia acumulada de 20 casos nuevos por 1000 habitantes al año. Se concluyó que la prevalencia de la diabetes mellitus se ha elevado y se registran dos nuevos casos por cada cien habitantes al año, siendo menos frecuente en las regiones de la selva en zonas rurales.<sup>25</sup>

Al analizar la sintomatología y signología de la diabetes mellitus se puede observar la presencia del incremento del apetito, reducción del peso del individuo, sed incrementada, así como la frecuencia de micciones, reducción de la agudeza visual. La mayoría de individuos diabéticos manifiestan el cuadro clínico mencionado en fases avanzadas de la enfermedad diabética. Entre las complicaciones diabéticas están las retinopatías, alteraciones en la funcionalidad renal; alteraciones en las fibras nerviosas periféricas como autonómico; afectando también el sistema cardiaco-vascular.<sup>26, 27</sup>

Son diversos los exámenes auxiliares que se aplican para el diagnóstico de diabetes mellitus. Los criterios diagnósticos aceptados por las sociedades internacionales (Grado de recomendación B) son: 1) Sintomatología y glicemia al azar  $\geq 200$  mg/dl. 2) Glucemia basal en ayunas con valor similar o por encima de 126mg/dL (condicionada por el no consumo de alimentos 8 horas antes del examen). 3) El test de tolerancia oral de glucosa (TTOG), que estima la glucosa sanguíneas sérica hasta dos horas post-consumo de 75 g de glucosa anhidra, confirmándose la diabetes al hallarse niveles de 200mg/dL a más. 4) La hemoglobina glicosilada (HbA1c) que confirma la diabetes cuando el valor porcentual es igual o superior el 6.5%. Los valores de glicemia basal, TTOG o HbA1c deben ser confirmados en dos días distintos, excepto si los valores de glicemia son  $\geq 200$  mg/dl y se acompañan de síntomas.<sup>22, 28</sup>

En cuanto a la asociación de las complicaciones herpéticas con la diabetes mellitus, éstos últimos son más susceptibles a alteraciones en la historia natural de la enfermedad, así como presencia de patologías infecciosas por deterioro de inmunidad adaptativa o innata. Los mecanismos de inmunidad celular, opsonización, incluyendo la fagocitosis se alteran en los individuos. Donde los diabéticos tienen un desequilibrio de la homeostasis linfocítica de células T que implica una expansión celular T CD4 +

CD28null y una disminución de los CD4 + CD25 + Foxp3 + células de T reguladoras, que conllevan a la reactivación y complicaciones ocasionadas por el virus del HZ. Por consiguiente la diabetes mellitus eleva las posibilidades de reactivación de complicación del herpes virus y la neuralgia post-herpética.<sup>29, 30</sup>

## 1.2. Antecedentes

En la investigación de Calabrese L, et al <sup>4</sup> (Estados Unidos, 2017), se evaluaron la presencia de complicaciones de herpes zóster en pacientes con comorbilidades en los que se incluyó la diabetes mellitus. Fue un estudio analítico aplicado al historial de más de 31000 pacientes. La diabetes mellitus estuvo presente en el 22.4% de pacientes con herpes zóster sin complicaciones, así como en el 22.4% de pacientes con complicación del nervio craneal y en el 23.8% de otras complicaciones en el herpes zóster. En los individuos con diabetes mellitus el riesgo fue mayor en aquellos con complicaciones del herpes zóster y del nervio craneal con un riesgo de 2.08 [IC 95% 0.99–4.36]), sin significancia estadística  $p=0.077$ .

Forbes H, et al <sup>5</sup> (Reino Unido, 2016) investigaron los factores de riesgo de neuralgia posherpética, el dolor neuropático que comúnmente sigue al herpes zóster. Fue un estudio analítico utilizando los datos de la atención primaria en 6.956 pacientes con herpes zóster. Encontrándose que entre las complicaciones, la neuropatía post herpética estuvo presente en el 9.83% de los pacientes diabéticos y en el 5.08% de la población en general, obteniéndose que la diabetes mellitus incrementa el riesgo de 1,74 con IC95% de 1.57 hasta 1.93 con  $p<0.05$ . Concluyeron que el riesgo de neuralgia posherpética se incrementó para una serie de características y comorbilidades del paciente, en particular con la edad y entre las personas con inmunosupresión grave incluyendo particularidades de la diabetes mellitus.

Ke CC, et al <sup>6</sup> (Taiwán, 2016), investigaron la asociación entre el riesgo de herpes zóster (HZ) y las comorbilidades o complicaciones en pacientes diabéticos. Este estudio retrospectivo incluyó 25.345 pacientes con HZ. Se halló que los factores de riesgo para el HZ se incrementaron significativamente en los casos de diabetes mellitus (DM) en comparación con los que no padecen dicha enfermedad (20,2% frente a 17,0%, con un riesgo de a 1,24,  $p<0,001$ ). Los resultados de los análisis ajustados por

edad y género demostraron un riesgo significativamente mayor de complicación de HZ en pacientes con DM. Los pacientes que tomaron tiazolidinediona, inhibidores de la alfa-glucosidasa y la insulina tuvieron un mayor riesgo y presentaron comorbilidades con enfermedades de las arterias coronarias y trastornos microvasculares ya que tenían un mayor riesgo de aparición de complicaciones de HZ.

Borkar D, et al <sup>7</sup> (Estados Unidos, 2013), proporcionaron una estimación poblacional de la incidencia de herpes zóster oftálmico (HZO) con comparaciones entre grupos raciales, de género y de edad, así como para estimar la frecuencia de la neuralgia posherpética, para lo cual diseñaron un estudio retrospectivo poblacional en 217,061 personas. Se halló que las incidencias de blefaritis fue 0.5 (IC95% .0 –2.5), conjuntivitis 7.4 (IC95% 5.0–10.4), dermatitis 23.7 (IC95% 19.4–28.8), queratitis 8.8 (IC95% 6.2–12.0) y uveítis 1.8 (IC95% 0.8–3.6). Concluyeron que las características demográficas y comorbilidades pueden ser útiles para determinar el riesgo de desarrollar HZO.

### **1.3. Justificación**

El presente trabajo se justifica debido a que el herpes zóster es considerado una enfermedad que provoca angustia y dolor en quienes lo padecen por su cuadro clínico característico, lesiones y complicaciones a que está expuesta, es por eso que en la presente investigación se evalúa el efecto que tiene la diabetes mellitus sobre la presencia de complicaciones en pacientes con herpes zóster.

La información que se logre obtener facilitará comprender como el ser diabético aumenta el riesgo de padecer complicaciones herpéticas. La data y el análisis correspondiente servirán como insumo para mejorar la consejería preventiva para las complicaciones herpéticas en los pacientes que tienen herpes zóster informándoles sobre las consecuencias, como también los diversos tipos de complicaciones según el sistema afectado.

### **1.4. Realidad problemática**

El referirse al Herpes Zóster (HZ) constituye una patología producto del resurgimiento de una virosis en la zona dérmica denominada dermatoma donde discurre uno o varios filetes nerviosos y cuyo agente etiológico es el Virus de la Varicela Zóster, el cual se hallaba en forma latente, ubicado en la cadena sensitiva ganglionar. Su prevalencia es mayor en el grupo etario mayor de 60 años de vida. Casi la tercera parte de la población lo presenta durante el transcurrir de su existencia y a la edad de 85 años cerca de la mitad de ellos ya lo padecieron.<sup>1</sup>

Alrededor de un tercio de individuos que tuvieron herpes zóster presentan complicaciones, entre las que se ubica a la neuralgia posherpética, además cerca del 5% de personas presentaran al menos una recidiva. Es raro hallar casos de herpes zóster en los niños con edad por debajo de los diez años.<sup>2</sup>

En España en el 2014 se publicó que la incidencia de casos de herpes zóster fue 9.8 casos por cada 100,000 habitantes, distribuyéndose de la siguiente manera: 5.19 casos de herpes zóster no complicada por cada 100,000 habitantes; 3.17 casos de complicaciones del sistema nervioso por cada 100,000 habitantes; 0.66 casos de complicaciones oftalmológicas por cada 100,000 habitantes; 0.46 casos de otras complicaciones específicas por cada 100,000 habitantes ; 0.11 casos de meningitis herpéticas por cada 100,000 habitantes y 0.10 casos de otras complicaciones no específicas por cada 100,000 habitantes.<sup>3</sup>

### **1.5. Formulación del problema**

¿Es la Diabetes mellitus un factor de riesgo de complicaciones herpéticas en el Hospital Regional Docente de Trujillo, Hospital Belén de Trujillo y Hospital Víctor Lazarte Echeagaray entre los años 2014 y 2018?

### **1.6. Hipótesis**

**Ho.-** La diabetes mellitus no es un factor de riesgo de complicaciones herpéticas en pacientes con herpes zóster en el Hospital Regional Docente de Trujillo, Hospital Belén de Trujillo y Hospital Víctor Lazarte Echegaray entre los años 2014 y 2018.

**Hi.-** La diabetes mellitus es un factor de riesgo de complicaciones herpéticas en pacientes con herpes zóster en el Hospital Regional Docente de Trujillo, Hospital Belén de Trujillo y Hospital Víctor Lazarte Echegaray entre los años 2014 y 2018.

### **1.7. Objetivos de la investigación**

#### **Objetivo general:**

Determinar si la diabetes mellitus es un factor de riesgo de complicaciones herpéticas en pacientes con herpes zóster en el Hospital Regional Docente de Trujillo, Hospital Belén de Trujillo y Hospital Víctor Lazarte Echegaray entre los años 2014 y 2018.

#### **Objetivos específicos:**

1. Establecer la frecuencia de los pacientes diabéticos que tienen complicaciones herpéticas.
2. Especificar la frecuencia de los pacientes diabéticos que no tienen complicaciones herpéticas.
3. Precisar la asociación de las variables intervinientes que influyen en la relación diabetes mellitus-complicaciones herpéticas en un modelo de regresión logística.

## **II. MATERIAL Y MÉTODO**

### **2.1. Población de estudio**

Serán tomados los pacientes adultos diagnosticados de herpes zóster de 20 años a más atendidos en la consulta externa de medicina del Hospital Regional Docente de Trujillo, Hospital Belén de Trujillo y Hospital Víctor Lazarte Echegaray entre los años 2014 y 2018.

### **2.2. Criterios de selección: Inclusión y exclusión**

**Criterios de inclusión en los casos:**

Pacientes con herpes zóster complicada de 20 años a más, atendidos en el consultorio externo de medicina

**Criterios de inclusión en los controles:**

Pacientes con herpes zoster sin complicaciones entre 20 años a más, atendidos en el consultorio externo de medicina.

**Criterios de exclusión expuestos y no expuestos:**

Pacientes cuyo historial clínico no contenga los datos necesarios para el presente estudio, que se halle en tratamientos oncológicos como la radiación o la quimioterapia.

**2.3. Muestra****Unidad de análisis**

Se tomó en cuenta el adulto de 20 años a más, al cual se seleccionó considerando los criterios de exclusión como inclusión.

**Unidad de muestreo**

Estuvo constituido por la historia clínica de pacientes de 20 años a más considerado como unidad de análisis.

**Muestreo**

Fue de tipo aleatorio tanto en el grupo de casos y controles, hasta completar la muestra.

**Tamaño muestral**

La estimación de la muestra se realizará usando la fórmula para investigación de estudio de casos y cs.<sup>37</sup>

$$n' = \frac{[z_{1-\alpha/2}\sqrt{(r+1)P_M(1-P_M)} - z_{1-\beta}\sqrt{rP_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}]^2}{r(P_1 - P_2)^2}$$

**Dónde:**

$Z_{\alpha/2}$ = 1.64 para un nivel de significancia al 95%

$Z_{1-\beta}$ = 0.84 para una potencia al 80%

$p_1$  = pacientes con complicaciones en expuestos a diabetes mellitus con HZ

$p_2$  = paciente sin complicaciones en expuestos a diabetes mellitus con HZ

$P_m$ =  $(p_1+p_2)/(r+1)$

$r$ = relación de casos/controles

$$n' = \frac{[z_{1-\alpha/2}\sqrt{(r+1)P_M(1-P_M)} - z_{1-\beta}\sqrt{rP_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}]^2}{r(P_1 - P_2)^2}$$

**Reemplazando:**

$Z_{\alpha/2}$ = 1.64

$Z_{1-\beta}$ = 0.84

$p_1$  = 0.0983 publicado por Forbes H, et al <sup>5</sup>

$p_2$  = 0.0508 publicado por Forbes H, et al <sup>5</sup>

$P = (0.0983+0.0508)/(2+1) = 0.049$

$r = 2$

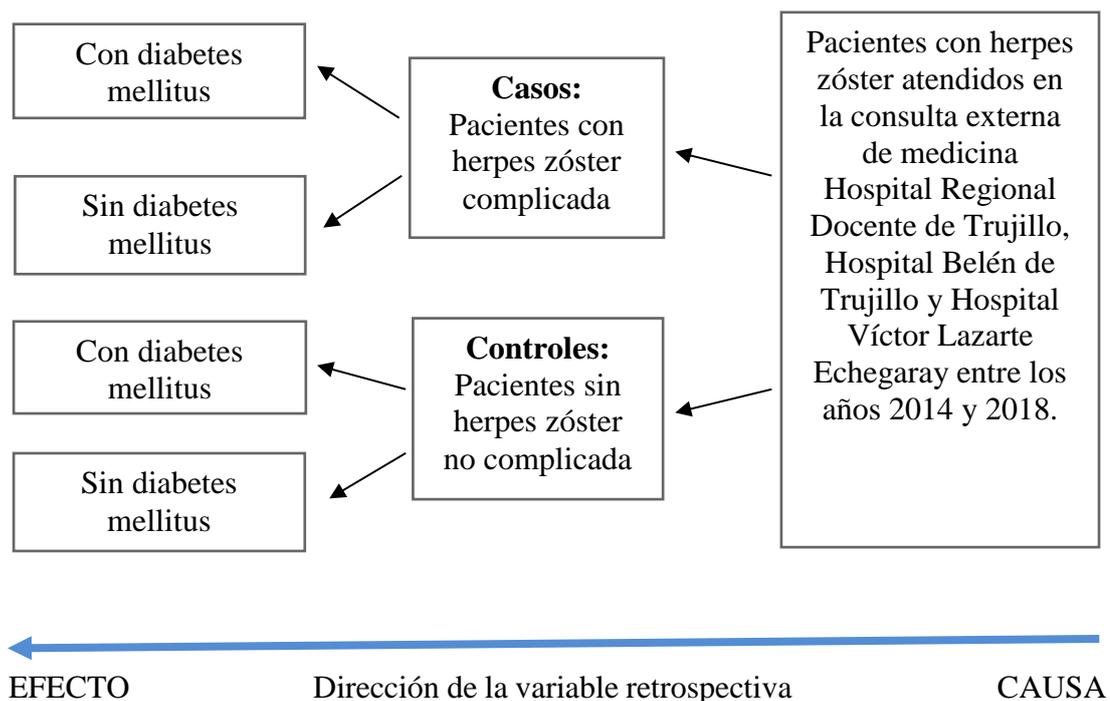
$n = 153$

Se consideraron 153 pacientes con herpes zóster complicado y 306 pacientes con herpes zóster no complicado, estableciéndose que por cada caso dos controles.

**2.4. Diseño de estudio**

Se ha planteado el diseño de estudio observacional, analítica o retrospectivo de casos y controles.<sup>38</sup>

**Gráfico N° 1.-** Diseño de casos y controles de la diabetes mellitus como factor de riesgo para complicaciones herpéticas en pacientes con herpes zóster.



## 2.5. Variables y operacionalización de variables

**Variable independiente:** Diabetes mellitus

**Variable dependiente:** Complicación herpética

### DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

CARACTERIZACIÓN DE VARIABLE	DIMENSIONES	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	ÍNDICE
	- LABORATORIAL	Glucosa en ayunas	Glicemia del paciente descrita en historia clínica por médico internista.	$\geq 126$ mg/dl) = Positivo $< 126$ mg/dl) = Negativo

<p><b><u>DIABETES</u></b> <b><u>MELLITUS</u></b></p> <p><b>Variable:</b> Independiente</p> <p><b>Tipo:</b> Cualitativa</p> <p><b>Escala de medición:</b> Nominal</p>		Glucosa post prandial	Glicemia del paciente descrita en historia clínica por médico internista.	( $\geq 200$ mg/dl) = Positivo ( $< 200$ mg/dl) = Negativo
		Hemoglobina glicosilada	Glicemia del paciente Descrita en historia clínica por médico internista.	( $\geq 6.5\%$ ) = Positivo ( $< 6.5\%$ ) = Negativo
	- EVOLUCIÓN	Tiempo de enfermedad	Paciente conviviendo con diabetes mellitus descrita en historia clínica por médico internista.	Número de años con diabetes mellitus
	- TRATAMIENTO	Adherencia a la terapéutica	Paciente diabético con tratamiento regular o irregular descrita en historia clínica por médico internista.	(SI) = 1 (NO) = 0
	- COMPLICACIÓN	Sucesos desfavorables que se presentan por	Paciente diagnosticado de retinopatía, neuropatía,	(SI) = 1 (NO) = 0

<b><u>DIABETES</u></b> <b><u>MELLITUS</u></b> <b>Variable:</b> Independiente <b>Tipo:</b> Cualitativa <b>Escala de medición:</b> Nominal		alteraciones en los vasos sanguíneos.	nefropatía o enfermedad cardiovascular descrita en historia clínica por médico especialista.	
	- BIOLÓGICA	EDAD: Años vividos	Tiempo de vida del paciente diabético descrita en historia clínica.	Número de años
		SEXO: Masculino-Femenino	Género del paciente diabético descrita en historia clínica.	Masculino Femenino
	- SOCIAL	Síntomas psicossomáticos del estrés debido a una situación amenazante.	Paciente frente a una situación estresante física, psicológica o conductual descrita en historia clínica.	(SI) = 1 (NO) = 0

<p><b><u>COMPLICACIÓN</u></b>  <b><u>HERPÉTICA</u></b>  <b>Variable:</b>  Dependiente  <b>Tipo:</b> Cualitativa  <b>Escala de medición:</b>  Nominal</p>	- NEUROLÓGICA	Síntomas neurológicos por reactivación del virus de la varicela zóster en estado de latencia en la cadena ganglionar sensorial.	Paciente diagnosticado de neuropatía post herpética o Sx de Guillain-Barré descrita en historia clínica por neurólogo o médico internista.	(SI) = 1 (NO) = 0
	- CUTÁNEA	Síntomas cutáneos por reactivación del virus de la varicela zóster que se encontraba en estado de latencia en la cadena ganglionar sensorial.	Paciente diagnosticado de impétigo o celulitis descrita en historia clínica por dermatólogo o médico internista.	(SI) = 1 (NO) = 0
	- OCULAR	Síntomas oculares por reactivación del virus de la varicela zóster que se encontraba en estado de latencia en la cadena ganglionar sensorial.	Paciente diagnosticado de iridociclitis herpética, queratitis o necrosis de retina descrita en historia clínica por oftalmólogo o	(SI) = 1 (NO) = 0

			médico internista.	
	- VISCERAL	Síntomas viscerales por reactivación del virus de la varicela zóster que se encontraba en estado de latencia en la cadena ganglionar sensorial.	Paciente diagnosticado de neumonía, glomerulonefritis post herpética o pancreatitis descrita en historia clínica por médico especialista.	(SI) = 1 (NO) = 0

### VARIABLES INTERVINIENTES

VARIABLES	TIPO	ESCALA	INDICADORES	ÍNDICES
<b>Lupus eritematoso sistémico</b>	Cualitativa	Nominal	Paciente con $\geq$ a 4 criterios SLICC 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SI</li> <li>• NO</li> </ul>
<b>Asma</b>	Cualitativa	Nominal	Paciente con FEV1 y FVC por debajo del 80% del valor teórico, Test broncodilatador, óxido nitroso entre otros	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SI</li> <li>• NO</li> </ul>
<b>Obesidad</b>	Cualitativa	Nominal	Índice de masa corporal superior o igual a 30	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SI</li> <li>• NO</li> </ul>

<b>Artritis reumatoide</b>	Cualitativa	Nominal	Paciente con puntuación de 6 a más en la clasificación ACR/EULAR 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SI</li> <li>• NO</li> </ul>
<b>VII</b>	Cualitativa	Nominal	Prueba Rápida o Tamizaje (ELISA, LIA) positiva confirmada por la prueba de Western Blot	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SI</li> <li>• NO</li> </ul>

## OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

**Diabetes mellitus.-** Enfermedad metabólica cuyo origen es multicausal que se caracteriza por presentar cuadros de hiperglicemia de evolución crónica, debido a alteraciones en la secreción de la insulina o al efecto de dicha hormona.<sup>29</sup> Se consideró como diabético aquel que tiene por lo menos uno de los criterios para el diagnóstico de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y presente en la historia clínica, como es glicemia en ayunas superior o igual a 126 mg/dl, test de tolerancia oral de glucosa positiva, la hemoglobina glicosilada superior o igual a 6.5%, además la hiperglicemia de 200 mg/dl a más. Se tomará en cuenta el diagnóstico descrito por el médico internista en la historia clínica.

**Complicaciones herpéticas.-** Se consideró a las situaciones clínicas que comprometen seriamente el pronóstico vital del enfermo como resultado de un resurgimiento de una infección dérmica y neuronal por el virus de la varicela zóster que se encontraba en estado de latencia en la cadena ganglionar sensorial.<sup>1</sup> Se tomará en cuenta el diagnóstico descrito por el médico en la historia clínica, cuya presencia debe ser posterior al inicio de la enfermedad del herpes zóster. Se considerará al menos un criterio de las siguientes complicaciones herpéticas:

- **Complicaciones infecciosas en piel.-** son frecuentes, llegan a modificar el pronóstico de vida del individuo y generalmente es un agente bacteriano el que

infecta las lesiones herpéticas.<sup>17</sup> Se incluye los casos de impétigo, celulitis y otras lesiones descritas en la historia clínica y que deviene a consecuencia del herpes zóster, las cuales son confirmadas por cultivo o diagnóstico avaladas por el especialista.

- **Complicaciones del sistema nervioso.-** se describen a la meningoencefalitis, lesión cerebelosa, síndrome de Guillain-Barré, hemiplejia contralateral tardía, mielitis ascendente o transversa, como también polineuritis, Síndrome de Ramsay Hunt, neuropatía post herpética, entre otros y que se halla descrita en la historia clínica avalada por el médico internista o neurólogo.
- **Complicaciones oftalmológicas herpéticas.-** son lesiones que afectan la estructura del ojo o su trayecto neuronal de la rama oftálmica del nervio trigémino, ocasionando iridociclitis herpética, queratitis disciforme, la queratitis epitelial dendrítica y la queratitis intersticial necrotizante, necrosis aguda de la retina y la necrosis progresiva de la retina.<sup>20</sup> cuyo dato se ubica en el historial clínico y es avalado por un médico internista u oftalmólogo.
- **Complicaciones viscerales.-** involucra neumonía, glomerulonefritis, necrosis hepática fulminante y pancreatitis.<sup>21</sup> Dicha información será recabada del historial clínico avalada por un médico internista, neumólogo, nefrólogo, gastroenterólogo, según sea el caso.

**Lupus eritematoso sistémico.-** Es una patología de tipo inflamatorio y curso crónico y de carácter autoinmune, cuyo origen es desconocido, que puede afectar diversos órganos y sistemas, acompañado de anticuerpos antinucleares.<sup>32</sup> El diagnóstico será avalado por un especialista, según los criterios establecidos por SLICC 2012 ( $\geq$  a 4 criterios).

**Asma.-** Es una patología de carácter multifactorial de evolución crónica e inflamatoria en vías aéreas bajas, afectando primordialmente el árbol bronquial reduciendo el calibre de las mismas y obstruyendo el pasaje del aire.<sup>33</sup> Cuadro clínico característico, que se ha verificado con la espirómetro FEV1 y FVC por debajo del 80% de sus valores

teóricos, test broncodilatador, óxido nitroso entre otros; cuyo diagnóstico figure en la historia clínica por el médico internista o neumólogo.

**Obesidad.-** Es el exceso corporal de tejido graso. Se considerará si el paciente tiene un índice de masa corporal similar o por encima de 30, descrito en la historia clínica por el médico tratante.

**Artritis reumatoide.-** Es aquel conjunto de trastornos inflamatorios de tipo crónico que afecta una a más articulaciones, que puede lesionar distintos sistemas corporales, en la que se incluye la piel, sistema respiratorio, sistema cardiovascular y ojos.<sup>34</sup> Se incluirá al pacientes que tenga una puntuación de 6 a más en la clasificación ACR/EULAR 2010, descrita en el historial clínico por el especialista.

**VIIH.-** Enfermedad trasmisible ocasionada por el virus de la inmunodeficiencia humana que infecta el componente celular del sistema inmunitario, modificando o anulando su respuesta.<sup>35</sup> Se confirmará mediante la Prueba Rápida o Prueba de Tamizaje (ELISA, LIA) confirmada por la prueba de Western Blot, la misma que se halla descrita en la historia clínica por el médico tratante.

**Edad mayor a 60 años.** Es aquel lapso de vida que se sitúa por encima de 60 años y corresponde a la edad adulta mayor.<sup>36</sup> El dato será obtenido de la historia clínica

**Tiempo de enfermedad de Diabetes mellitus.** Es el transcurso temporal que se señala desde el inicio de la enfermedad hasta la actualidad o tiempo vivido por tratarse de una enfermedad crónica.<sup>36</sup> Se consideró desde la fecha diagnosticada y descrita en el historial clínico.

**Adherencia al tratamiento:** Se consideró como el consumo de la farmacoterapia acorde a la dosificación indicada, también se cataloga como la continuación permanente de la medicación en el lapso establecido.<sup>36</sup> El dato se obtuvo de la historia clínica y se consideró como no adherencia el incumplir más de dos dosis preestablecidas.

## **2.6. Técnicas e instrumentos de investigación**

La técnica llevada a cabo fue la revisión del historial clínico que correspondió a fuentes secundarias de los pacientes atendidos en los hospitales mencionados.

- 1.** Se procedió a solicitar la aprobación e inscripción del presente proyecto de tesis al Titular del Comité de Investigación de la Facultad de Medicina de la UPAO, incluyendo la constancia de asesoría. Una vez emitida dicha resolución, se inició la tramitación del permiso de ejecución del proyecto a los directores de los hospitales incluidos en el estudio multicéntrico.
- 2.** Tras la aceptación de la solicitud se pidió al responsable del sistema informático la data digital del número de historia clínica (sistema his-mis) de todos los pacientes con herpes zóster de 20 años a más, los cuales se dividirán en dos grupos, el primero estuvo por los que presentaron complicaciones y el segundo por los que no tuvieron complicaciones del herpes zóster, para posteriormente subdividirlos entre aquellos pacientes que tuvieron el antecedente de diabetes y en aquellos que no presentaron dicho antecedente.
- 3.** Se completó la cantidad necesaria del tamaño de muestra preestablecido tanto en el grupo de casos como el grupo controles, cumpliendo con los criterios respectivos de selección. Para reducir los sesgos de selección entre ambos grupos se aplicó el pareamiento. El criterio fue el sexo, al seleccionar el caso con sus correspondientes dos controles, éstos serán del mismo sexo, es decir, si el caso es masculino, sus dos controles también será del mismo sexo, del mismo modo ocurrirá en el caso de las mujeres.
- 4.** Toda la data que se obtuvo en el estudio se plasmó en la ficha elaborada para recoger dicha data, realizándose posteriormente su análisis correspondiente. (Anexo 1).

## **2.7. Procesamiento y análisis estadístico**

El registro de la data recolectada fue a partir de las hojas de recolección de datos, se agregó al programa Epidat 4.2; el cual tiene libre acceso usando el internet. La información obtenida, se trasladó a las tablas correspondientes considerando los objetivos secundarios establecidos anteriormente.

En la estadística descriptiva se obtuvieron datos de distribución tanto en los casos como en los controles para las variables cualitativas y el promedio del tiempo de enfermedad de diabetes con su desviación estándar. Los resultados se presentaron en cuadros de doble entrada con distribución de frecuencias absolutas y relativas (porcentajes) de acuerdo a los objetivos planteados y obtener así una mejor interpretación de los resultados.

En la estadística analítica se usó el chi cuadrado para establecer diferencias de las frecuencias esperadas y observadas entre las variables cualitativas planteadas en el estudio. El riesgo se estimó a través del odds ratio usado en investigaciones retrospectivas. Las asociaciones se consideraron significativas si la posibilidad de equivocarse es menor al 5% ( $p < 0.05$ ).<sup>38</sup>

Para establecer el riesgo relativo, se aplicó el análisis multivariante para evaluar el efecto de la variable en estudio sobre las covariables mediante la regresión de logística binaria.<sup>38</sup>

## **2.8. Consideraciones éticas**

La presente investigación contuvo las autorizaciones dictaminadas por las autoridades respectivas mencionadas anteriormente, considerando el diseño estudio de casos y controles y teniendo en cuenta la declaración de Helsinki II, donde se tuvo en cuenta el mantenimiento del anonimato de los datos de la muestra estudiada y de uso exclusivo para obtener los objetivos académicos.<sup>39</sup> Así mismo se tuvo en consideración las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) para generar información confiable, válida e importante en beneficio del conocimiento necesario que ayude a preservar la salud de los pacientes (pauta 1). También se tuvo en cuenta la distribución ecuánime de los criterios de inclusión y exclusión (pauta 3) de la presente investigación, la misma que fue evaluada y aprobada por el comité de bioética en investigación de la UPAO (pauta 8).<sup>40</sup>

### III. RESULTADOS

**TABLA N°1.-** Línea de base - Características de los pacientes con herpes zóster atendidos en la consulta externa de medicina interna. Estudio multicéntrico 2014 y 2018.

	<b>Con complicación herpética (N=153)</b>	<b>Sin complicación herpética (N=306)</b>
<b>Demográfico</b>		
Edad mayor de 60 años	85 (55,6%)	147 (48,0%)
<b>Co-morbilidades, %</b>		
Diabetes Mellitus	11.1	8.2
Asma	0.7	0.7
Obesidad	3.3	5.9
Artritis Reumatoide	0.7	0.3
VIH	5.2	2.9

**Fuente:** Historias clínicas del Hospital Regional Docente de Trujillo, Hospital Belén de Trujillo y Hospital Víctor Lazarte Echegaray entre los años 2014 y 2018.

**TABLA N°2.-** Frecuencia de diabetes mellitus en pacientes con y sin complicaciones herpéticas en pacientes con diabetes mellitus. Estudio multicéntrico 2014 y 2018.

	<b>Complicación del herpes zóster</b>				<b>Chi<sup>2</sup> con nivel de significancia</b>	<b>OR</b>
	<b>Si</b>		<b>No</b>			
<b>Diabetes Mellitus II</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>		
<b>Si</b>	17	11, 1%	25	8,2 %	X <sup>2</sup> =1,061 p=0.194	OR= 1,41
<b>No</b>	136	88,9 %	281	91,8 %		IC95% 0,73 a 2,69
<b>TOTAL</b>	153	100 %	306	100 %		

**Fuente:** Historias clínicas del Hospital Regional Docente de Trujillo, Hospital Belén de Trujillo y Hospital Víctor Lazarte Echegaray entre los años 2014 y 2018.

**TABLA N°3.-** Asociación de las variables intervinientes que influyen en la relación diabetes mellitus-complicaciones herpéticas en un modelo de regresión logística. Estudio multicéntrico 2014 y 2018.

<b>Variables intervinientes</b>	<b>Complicación del herpes zóster</b>		<b>Nivel de Significancia</b>	<b>OR</b>
	<b>Si = 153</b>	<b>No=306</b>		
<b>Edad mayor de 60 años (Si/total)</b>	85 (55,6%)	147 (48,0%)	P=0.078	1,35 (IC95% 0,92-1,99)
<b>Asma (Si/total)</b>	1 (0,7 %)	2 (0,7 %)	P=0.471	1,00 (IC95% 0,09-11,12)
<b>Obesidad (Si/Total)</b>	5 (3,3%)	18 (5,9%)	p=0.163	0,54 (IC95% 0,19 – 1,49)
<b>Artritis reumatoide (Si/Total)</b>	1 (0,7%)	1 (0,3%)	p=0.556	2,01 (IC95% 0.13 -32,3)
<b>Virus inmunodeficiencia adquirida (Si/Total)</b>	8 (5,2%)	9 (2,9%)	p=0.168	1,82 (IC95% 0.69 – 4,82)
Tiempo de enfermedad de diabetes mellitus *	17,4 ± 4,9 años	12,4 ± 5,0 años	p=0.000	NA
No adherencia al tratamiento *	8 (47.1%)	4 (16,0%)	p=0,033	4, 67 (IC 95% 1.12-19,54)

\*Son 42 Pacientes diabéticos de los cuales 17 presentaron complicaciones de herpes zóster

**Fuente:** Historias clínicas del Hospital Regional Docente de Trujillo, Hospital Belén de Trujillo y Hospital Víctor Lazarte Echegaray entre los años 2014 y 2018.

**TABLA N°4.-** Modelo de regresión logística de las variables intervinientes que influyen en la relación diabetes mellitus-complicaciones herpéticas. Estudio multicéntrico 2014 y 2018.

<b>Variables intervinientes</b>	<b>Complicación del herpes zóster</b>			
	<b>Wald</b>	<b>Nivel de Significancia</b>	<b>OR ajustado</b>	<b>IC95%</b>
<b>Edad mayor de 60 años</b>	2,460	0,117	1,381	0,92 - 2,07
<b>Diabetes mellitus</b>	0,587	0,444	1,298	0,66 – 2,53
<b>Asma</b>	0,001	0,977	1,036	0,09 – 11,65
<b>Obesidad</b>	0,208	0,649	1,201	0,55 – 2,64
<b>Artritis reumatoide</b>	0,144	0,695	1,748	0,11 – 28,57
<b>Virus inmunodeficiencia adquirida</b>	2,404	0,121	2,196	0,81 – 5,94
<b>Tiempo de enfermedad de diabetes mellitus *</b>	5,558	0,018	1,202	1,03 – 1,4
<b>No adherencia al tratamiento *</b>	2,252	0,133	3,256	0, 69 - 15,22

\*Son 42 Pacientes diabéticos de los cuales 17 presentaron complicaciones de herpes zoster

**Fuente:** Historias clínicas del Hospital Regional Docente de Trujillo, Hospital Belén de Trujillo y Hospital Víctor Lazarte Echeagaray entre los años 2014 y 2018.

#### IV. ANALISIS Y DISCUSIÓN

A continuación los resultados de la investigación practicada en tres hospitales de la provincia de Trujillo, donde se evaluó el riesgo de complicaciones herpéticas en pacientes diabéticos y no diabéticos.

En la **tabla N°1** se analiza las características generales de los casos (N=153) y controles (N=306), comparándose a los pacientes con y sin complicación herpética, descubriéndose que en los pacientes con complicaciones herpéticas predominaron los factores como la: edad mayor de 60 años con 55,6 %, diabetes mellitus con 11.1%, VIH con 5,2% y artritis reumatoide con 0,7%, ciertos hallazgos son coincidentes con lo descrito por Papagianni M, et al<sup>30</sup> quienes determinaron que los pacientes diabéticos con complicaciones micro y macrovasculares incrementan las posibilidades de complicaciones herpéticas, siendo más evidente este tipo de lesión vascular en pacientes con larga data de enfermedad diabética y en adultos mayores; mientras que en los pacientes que no tuvieron complicaciones herpéticas predominó la obesidad con 5,9%, y a la vez el asma tuvo semejante presencia en ambos grupos con 0,7%.

En la **tabla N°2** se observa que existe 11.1% de pacientes con antecedente de diabetes mellitus con complicaciones de herpes zóster y 8,2 % de pacientes con herpes zóster pero sin complicaciones, no presentando diferencias estadísticas significativas y obteniéndose un OR de 1,41 con IC95% de 0,73 a 2,69, con este resultado el antecedente de diabetes mellitus II no representa factor de riesgo para complicaciones de herpes zóster.

Se han descrito resultados similares en investigaciones previas que señalan que la diabetes mellitus no es factor de riesgo para complicaciones de herpes zóster, tal es el caso de Calabrese L, et al<sup>4</sup> al hallar un OR=2.08 no hallando significancia estadística con una  $p=0.077$ . Sin embargo hay investigaciones que confirman la existencia de riesgo de complicaciones herpéticas como el de Forbes H, et al<sup>5</sup> que describió un OR=1.74 con una  $p<0.05$ , al igual que el estudio de Ke CC, et al<sup>6</sup> que informó la existencia de riesgo de 1,24, con una  $p<0,001$ .

Estos resultados varían dependiendo de ciertas características o comorbilidades del paciente que son variables intervinientes y que deben ser controladas o analizadas, tal es el caso de la edad e inmunosupresión grave, entre otras características propias de la diabetes según lo mencionó Forbes H, et al <sup>5</sup>. El reporte de Ke CC, et al <sup>6</sup> informó que a pesar de haber realizado el ajuste del riesgo según edad y sexo, encontró que el tratamiento con inhibidores de la alfa-glucosidasa e insulina aumentaron el riesgo de complicaciones de herpes zóster, así como el tener comorbilidades como cardiopatías coronarias y trastornos microvasculares. Por su parte Borkar D, et al <sup>7</sup> concluyó que las características demográficas y comorbilidades pueden incrementar el riesgo de complicaciones. Debido a lo descrito anteriormente se consideró estimar la asociación de exposición-efecto de algunas covariables que a continuación se describe.

En la **tabla N°3** se analiza las variables intervinientes comparándose su presencia entre los que tuvieron complicaciones del herpes zóster con los que no presentaron dichas complicaciones, encontrándose que en los pacientes con complicaciones del herpes zóster predominó las características: edad mayor de 60 años con 55,6 %, enfermos con VIH con 5,2% y artritis reumatoide con 0,7%, mientras que en los pacientes que no tuvieron complicaciones del herpes zóster predominó la obesidad con 5,9%, a la vez el asma tuvo similar presencia en ambos grupos con 0,7%. En todos los casos no hubo diferencias estadísticas significativas ( $p>0,05$ ), por tanto ninguna de las covariables mencionadas no se asociaron con las complicaciones del herpes zóster.

En la misma **tabla N° 3** cuando se analiza ciertas características de los pacientes diabéticos que fueron 42 pacientes, se puede observar que el tiempo promedio de enfermedad diabética entre los que tuvieron complicaciones del herpes zóster fue de 17 años, mientras que en los que no presentaron complicaciones del herpes zóster el promedio fue 12 años, encontrándose diferencias estadísticas ( $p=0,000$ ). De la misma manera se halló que los pacientes que no se adhirieron al tratamiento para la diabetes mellitus y presentaron complicaciones del herpes zóster fue 47,1% y en los que no se adhirieron y presentaron herpes zóster complicada fue 16 %, encontrándose diferencias estadísticas significativas con una  $p=0,033$  y un  $OR= 4,69$  e  $IC 95\%$  de 1,12 a 19,54, considerándose también como factor de riesgo para la presencia de complicaciones del herpes zóster.

En primer lugar, aclarar que el estudio evalúa la implicancia de la diabetes en las complicaciones herpéticas en pacientes con herpes zóster. En la **tabla N°3**, se analizó el primer dato acerca del tiempo de padecimiento de la enfermedad diabética que aumenta las posibilidades de sufrir complicaciones herpéticas, lo cual fue explicado por Papagianni M, et al<sup>30</sup> quienes determinaron que los pacientes diabéticos con complicaciones micro y macrovasculares incrementan las posibilidades de complicaciones herpéticas comparado con los pacientes sin complicaciones micro y macrovasculares, siendo más evidente este tipo de lesión vascular en pacientes con larga data de enfermedad diabética y en adultos mayores.

En cuanto a los pacientes que no se adhirieron al tratamiento para la diabetes mellitus y presentaron complicaciones del herpes zóster, no se halló estudios sobre el tema, sin embargo uno de los pocos estudios disponibles que de manera indirecta miden al adherencia al tratamiento al respecto es el de Vega J, realizada en Trujillo y que señala que no existe asociación entre la diabetes no controlada y el herpes zóster ( $p=0.354$ )<sup>41</sup>. Así mismo Papagianni M, et al encontraron que el control glucémico no se correlaciona con la gravedad del deterioro de la inmunidad mediada por células en el herpes zóster<sup>30</sup>. Por lo tanto esta covariable tuvo que ser examinada mediante el odds ratio ajustado que a continuación desarrolló.

En la **tabla N°4**, se detalla el odds ratio ajustado de cada variable, observándose que sólo el tiempo de enfermedad de la diabetes mellitus influye en la presencia de complicaciones herpéticas con un ORa=1,202 e IC 95 % de 1,03 hasta 1,4, considerándose un factor de riesgo débil la presencia de complicaciones en personas que padecen herpes zóster. Esto resultados indican que la presencia de las complicaciones no depende de un sólo factor de riesgo, sino de la confluencia de varios factores y que ninguno juega un papel importante en su ocurrencia.

## **V. CONCLUSIONES**

1. La diabetes mellitus no constituye factor de riesgo para complicaciones de herpes zóster.
2. El 11,1 % de los pacientes con complicaciones herpéticas tuvieron el antecedente de diabetes mellitus.
3. El 8,2 % de los pacientes que no presentaron complicaciones herpéticas tuvieron el antecedente de diabetes mellitus.
4. El tiempo de enfermedad promedio de pacientes con diabetes mellitus por un lapso de 17 años comparado con un tiempo de enfermedad de 12 años promedio es un factor asociado para las complicaciones de herpes zóster.

## **VI. RECOMENDACIONES**

- Realizar un estudio analítico longitudinal que permita conocer y evaluar la existencia de otros factores de riesgo que ayuden a explicar la presencia de complicaciones del herpes zóster, debido a las implicancias en la discapacidad temporal y en la calidad de vida en los pacientes que la padecen.
- Informar a los establecimientos de salud donde se realizó la investigación sobre los hallazgos obtenidos de manera que se tenga en cuenta que aquellos pacientes diabéticos con un tiempo de enfermedad promedio de más o menos 17 años tienen una mayor posibilidad de presentar complicaciones herpéticas comparado con aquellos que tienen 12 años como tiempo promedio de enfermedad de diabetes mellitus

## **VII. LIMITACIONES**

- Por ser un estudio retrospectivo de casos y controles, se pudo presentar sesgo de selección (muestral) y/o de información, así como pudo haber sesgo en la recolección de datos.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García A, Rosas O. Herpes zoster (HZ) y neuralgia posherpética (NPH) en el adulto mayor: particularidades en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento. *Gac Med Mex.* 2017;153:92-101. Disponible en: [https://www.anmm.org.mx/GMM/2017/n1/GMM\\_153\\_2017\\_1\\_092-101.pdf](https://www.anmm.org.mx/GMM/2017/n1/GMM_153_2017_1_092-101.pdf)
2. Red de Vigilancia Epidemiológica. Protocolo de vigilancia epidemiológica de Herpes Zoster. Extremadura, España. Zóster. Febrero, 2016. Disponible en: [https://www.areasaludbadajoz.com/SALUD\\_PUBLICA/EPIDEMIOLOG%C3%8DA/protocolo\\_herpes\\_zoster\\_2016\\_extremadura.pdf](https://www.areasaludbadajoz.com/SALUD_PUBLICA/EPIDEMIOLOG%C3%8DA/protocolo_herpes_zoster_2016_extremadura.pdf)
3. Cisterna R, Macho M, Madariaga L. Prevención de Herpes Zóster y Neuralgia Post-Herpética. Vizcaya Asociación de Microbiología y Salud. 2014. Disponible en: <http://www.microbiologiaysalud.org/wp-content/uploads/2014/03/Herpes-Z%C3%B3ster-completo.pdf>
4. Calabrese L, Xie F, Yun H, Winthrop K, Baddley J, Calabrese C. Herpes Zoster and the Risk of Stroke in Patients With Autoimmune Diseases. *Arthritis & Rheumatology* 2017; 69(2):439–446. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5548372/>
5. Forbes H, Bhaskaran K, Thomas SL, Quantification of risk factors for postherpetic neuralgia in herpes zoster patients: A cohort study. *Neurology.* 2016;87(1):94–102. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27287218/>
6. Ke CC, Lai HC, Lin CH, et al. Increased Risk of Herpes Zoster in Diabetic Patients Comorbid with Coronary Artery Disease and Microvascular Disorders: A Population-Based Study in Taiwan. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146750. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26751202/>
7. Borkar D, Tham V, Esterberg E, Ray K, Vinoya A, Uchida. Incidence of Herpes Zoster Ophthalmicus: Results from the Pacific Ocular Inflammation Study. *Ophthalmology.* 2013 Mar; 120(3): 451–456. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23207173/>
8. Murray P, Rosenthal K, Pfaller M. *Microbiología médica.* 8va edición. Madrid Elsevier España. 2017
9. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Herpes virus varicella-zoster. Madrid. Databio. 2014. Disponible en:

<http://www.insht.es/RiesgosBiologicos/Contenidos/Fichas%20de%20agentes%20biologicos/Fichas/Virus/Herpesvirus%20varicella-zoster.pdf>

10. Watson C, Gershon A, Oxman M. Herpes Zoster: Postherpetic Neuralgia and Other Complications. Ontario. Springer International Publishing. 2017.
11. Campins M, Herpes Zoster. Barcelona. Marge Medica Books.2011
12. Wollf G, Katz S, Leffell J, Goldsmith L. Fitzpatrick. Dermatología En Medicina General. 8ª edición. Barcelona. Editorial Médica Panamericana. 2014
13. Brenes R. Manejo del Herpes Zoster. Revista Médica de Costa Rica a Centroamérica LXXIII 2016; (619) 255 – 260.
14. Habif T. Dermatología Clínica: Guía o para Diagnóstico y Tratamiento. Sao Pablo. Elsevier Editora Limitada. 2012
15. Calvo G, González A, Calvo D. Primucci C, Plamenov P. Dolor en el herpes zóster: prevención y tratamiento. Semergen. 2017;43(4):318-327. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2016.02.001>
16. García A, Rosas O. Herpes zoster (HZ) y neuralgia posherpética (NPH) en el adulto mayor: particularidades en la prevención, el diagnóstico y el tratamiento. Gac Med Mex. 2017;153:92-101
17. Johnson RW, Alvarez-Pasquin MJ, Bijl M, et al. Herpes zoster epidemiology, management, and disease and economic burden in Europe: a multidisciplinary perspective [published correction appears in Ther Adv Vaccines. 2016 Jan;4(1-2):32]. Ther Adv Vaccines. 2015;3(4):109–120. doi:10.1177/2051013615599151
18. Nagel MA, Gilden D. Complications of Varicella Zoster Virus Reactivation Current Treatment Options in Neurology 2013;15:439-453. doi: 10.1007/s11940-013-0246-5
19. Van Hecke O, Austin S, Smith BH, Khan R, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. Pain 2014;155:654–62. doi: 10.1016/j.pain.2013.11.013
20. Kalogeropoulos C, Bassukas I, Moschos M, Tabbara K. Eye and Periocular Skin Involvement in Herpes Zoster Infection. Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol. 2015;4(4):142–156.
21. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. BMJ Open 2014;4:e004833. doi: 10.1136/bmjopen-2014-004833

22. Ministerio de Salud. Guía técnica: guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y control de la diabetes mellitus tipo 2 en el primer nivel de atención. Lima; MINSA: 2016. R.M. N° 719-2015/MINSA
23. Aguirre J, Fernández M, Arranz E, Barquilla G, Candelario M, Carramiñana C. et al Guías Clínicas Diabetes mellitus. Barcelona. EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L. 2016
24. Mendoza M, Padrón A, Cossío P, Soria M. Prevalencia mundial de la diabetes mellitus tipo II y su relación con el índice de desarrollo humano. Rev Panam Salud Pública. 2017;41:e103. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2017.103>
25. Carrillo R, Bernabe A. Diabetes mellitus tipo 2 en Perú: una revisión sistemática sobre la prevalencia e incidencia en población general. Rev. perú. med. exp. salud publica. 2019; 36(1):26-36. <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2019.361.4027>
26. Mendoza M, Padrón S, Cossío T, Soria M. Prevalencia mundial de la diabetes mellitus tipo II y su relación con el índice de desarrollo humano. Rev Panam Salud Pública. 2017;41:e103. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2017.103>
  
27. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (editores). Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2012. <http://www.euskadi.net/ejgvbiblioteca>
28. Casal M, Pinal I. Guía de práctica clínica de diabetes mellitus tipo 2. Madrid: International internet publishing; 2015. American Diabetes Association Standards of Medical (Editores). Care in Diabetes. Washington DC, American Diabetes Association; 2018. doi: 10.3823/1212
29. Tebar F, Escobar F. La Diabetes en la Práctica Clínica. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana. 2014
30. Papagianni M, Metallidis S, Tziomalos K. Herpes Zoster and Diabetes Mellitus: A Review. Diabetes Ther (2018) 9:545–550. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Criterios de diagnóstico y tratamiento en Pediatría. 2ª Edición. Buenos Aires: Ediciones Journal, 2012. doi: 10.1007/s13300-018-0394-4
31. Longo M, Kasper D, Jameson J, Fauci A, Hauser S, Loscalzo J. Harrison Principios de Medicina Interna. 18 Ed. México: McGraw Hill; 2012.

32. Rúa I, López F, Calvo J. Sociedad Española de reumatología. Lupus Eritematoso Sistémico. Madrid. SER. 2016.
33. Global initiative for asthma. Guía de bolsillo para profesionales. Washington. GINA. 2016. Disponible en: [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)
34. Aletaha D, Neogi T, Silman A. American College of Rheumatology. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. European League against Rheumatism Collaborative Initiative E.U.A. 2014. doi: 10.1002/art.27584
35. Ministerio de Salud. Norma Técnica de salud de atención integral del adulto con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana Dirección General de Intervenciones Estratégicas en Salud Pública. Lima: Ministerio de Salud, 2018. NTS N° 097- MINSa/2018/DGIESP
36. Mosby, Diccionario de Medicina, Enfermería y Ciencias de la Salud. 6ta edición. España: Elsevier España; 2010
37. Hernández H. Epidemiología: diseño y análisis de estudios, México DF. Editorial medica panamericana. 2009.
38. Hernández R, Fernández P Baptista C. Metodología de la investigación 5ª ed. Editorial Mac Graw Hill. 2014
39. Asociación Médica Mundial (AMM), Declaración de Helsinki de La Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2013. Disponible en: <https://www.wma.net/es/policies-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos/>
40. Organización Panamericana de la Salud y Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos, Cuarta Edición. Ginebra: Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS); 2016. Disponible en: <https://cioms.ch/>
41. Vega J, Diabetes mellitus como factor de riesgo de herpes zoster en adultos. Tesis. Trujillo: Universidad Privada Antenor Orrego 2019.

## IX. ANEXO 1

### Instrumento: Ficha de Recolección de Datos

#### DIABETES MELLITUS COMO FACTOR DE RIESGO DE COMPLICACIONES HERPÉTICAS EN PACIENTES CON HERPES ZÓSTER. ESTUDIO MULTICÉNTRICO

##### I.- DATOS GENERALES

- A) HISTORIA CLINICA N°:
- B) EDAD:
- C) SEXO: MASCULINO ( ) FEMENINO ( )

##### II.- DATOS DE LA VARIABLE INDEPENDIENTE

###### ❖ DIABETES MELLITUS

- A) SI ( ) B) NO ( )
- Tiempo de enfermedad: \_\_\_\_\_ años.
- Adherencia a la terapéutica: SI ( ) NO ( )
- Complicaciones: SI ( ) NO ( )  
(Retinopatía, neuropatía, nefropatía o enfermedad cardiovascular)

##### III.- DATOS DE LA VARIABLE DEPENDIENTE

###### ❖ COMPLICACIONES HERPÉTICAS

- A) SI ( ) B) NO ( )
- **Complicación neurológica:**
  - 1) Neuropatía post herpética: ( )
  - 2) Sx. de Guillain-Barré: ( )
  - 3) Otra: \_\_\_\_\_
- **Complicación cutánea:**
  - 1) Impétigo: ( )
  - 2) Celulitis: ( )
  - 3) Otra: \_\_\_\_\_

➤ **Complicación ocular:**

- 1) Iridociclitis herpética: ( )
- 2) Queratitis: ( )
- 3) Necrosis de retina: ( )
- 4) Otra: \_\_\_\_\_

➤ **Complicación visceral:**

- 1) Neumonía: ( )
- 2) Glomerulonefritis post herpética: ( )
- 3) Pancreatitis: ( )
- 4) Otra: \_\_\_\_\_

**IV.- DATOS DE LAS VARIABLES INTERVINIENTES**

❖ Lupus eritematoso sistémico	SI ( )	NO ( )
❖ Asma	SI ( )	NO ( )
❖ Obesidad	SI ( )	NO ( )
❖ Artritis reumatoide	SI ( )	NO ( )
❖ VIH	SI ( )	NO ( )



Trujillo, 12 de Febrero del 2020

**OFICIO N°045-2020-GRLL-GGR-GRS-HRDT/O.A.D.I.**

Sr.

**GÁLVES ROJAS MIGUEL ÁNGEL**

Alumno de la Escuela de Medicina Humana

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO

Trujillo.-

**ASUNTO: AUTORIZACIÓN PROYECTO DE TESIS**

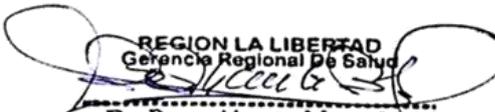
**Ref. : SISG. 5645427 DEL 29/01/2020**

Tengo a bien dirigirme a usted, para comunicarle que el Jefe de la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación del Hospital Regional Docente de Trujillo, **Autoriza** la Ejecución del Proyecto de Tesis Titulado "**DIABETES MELLITUS COMO FACTOR DE RIESGO DE COMPLICACIONES HERPÉTICAS EN PACIENTES CON HERPES ZÓSTER. ESTUDIO MULTICÉNTRICO**".

No se autoriza el ingreso a UCI de Emergencia.

Sin otro particular, hago propicia la ocasión para reiterarle los sentimientos de mi especial consideración.

Atentamente,

REGION LA LIBERTAD  
Gerencia Regional De Salud  
  
Dr. Percy Abanto Montalván  
Jefe de la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación  
Hospital Regional Docente de Trujillo

PAM/lrs

C.C. Archivo

Folios N° 01

Sisgado: Reg **5691616**

Exp 0478626



# LA JEFA DE LA OFICINA DE APOYO A LA DOCENCIA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO DEJA:

## CONSTANCIA

Que el SR. MIGUEL ANGEL GALVEZ ROJAS, alumno de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego, quien realizará el Proyecto de Investigación titulado: "DIABETES MELLITUS COMO FACTOR DE RIESGO DE COMPLICACIONES HERPETICAS EN PACIENTES CON HERPES ZOSTER. ESTUDIO MULTICENTRICO", aprobado por Resolución N° 0045 – 2020 -FMEHU-UPAO y por el Sub-Comité de Investigación del Departamento de Medicina de nuestra Institución.

Se otorga la presente constancia al interesado para los fines que estimen conveniente.

Trujillo, 21 de febrero del 2020

REGION LA LIBERTAD  
GERENCIA REGIONAL DE SALUD  
HOSPITAL BELÉN DE TRUJILLO  
  
LIC. ENF. JANY ALDAVE RODRIGUEZ  
JEFE OFICINA DE ENFERMERIA, INVESTIGACION Y EDUCACION

JAR/georgeth  
Cc. Archivo

**RED ASISTENCIAL LA LIBERTAD  
OFICINA DE CAPACITACION DOCENCIA E INVESTIGACION  
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA**

**PI N° 18 CIYE- O.C.I.YD-RALL-ESSALUD-2020**

**CONSTANCIA**

El Presidente del Comité de Investigación de la Red Asistencial La Libertad – ESSALUD, ha aprobado el Proyecto de Investigación Titulado:

**“ DIABETES MELLITUS COMO FACTOR DE RIESGO DE COMPLICACIONES  
HERPETICAS EN PACIENTES CON HEPES ZOSTER ESTUIDO  
MULTICENTRICO”**

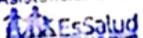


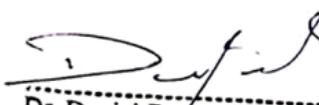
**MIGUEL ANGEL GALVEZ ROJAS**

Al finalizar el desarrollo de su proyecto deberá alcanzar un ejemplar del trabajo desarrollado en físico y en CD grabado en informe completo, según Directiva N° 04-IETSI-ESSALUD-2016, a la Oficina de Capacitación, Investigación y Docencia - GRALL y ser remitido a la Biblioteca de la RALL, caso contrario la información del Trabajo de Investigación no será avalada por ESSALUD

Trujillo, 12 de febrero 2020



Dr. Andres Sanchez Reyna  
Presidente  
Comité de Investigación  
Red Asistencial La Libertad  




Dr. Daniel Becerri Kcomt  
JEFE OCID - RALL  
