

Neuralgia post-herpética: Evidencias actuales en prevención y tratamiento

Juan Undurraga F.

Interno 7° año Escuela de Medicina,
Pontificia Universidad Católica de Chile

Dr. Tomás Pantoja C.

Médico Familiar
Profesor Auxiliar Departamento
Medicina Familiar
Pontificia Universidad Católica de Chile

Dr. Gonzalo Fernández C.

Médico Familiar Centro Salud
Familiar Bernardo Leighton

* Correspondencia: Juan Undurraga.

E-mail: jundurra@puc.cl

Institución: Escuela de Medicina, Pontificia
Universidad Católica de Chile.

RESUMEN

La neuralgia post-herpética (NPH) es la complicación más frecuente del herpes zoster (HZ), alcanzando hasta el 70% de los pacientes en grupos seleccionados. Al igual que otros dolores crónicos tiene gran impacto en la vida de los pacientes, llegando a ser invalidante en algunos casos. El objetivo de este artículo es revisar la efectividad de diferentes intervenciones en la prevención y tratamiento de la NPH.

La definición de NPH es controversial, por lo que su incidencia varía mucho de

POST-HERPETIC NEURALGIA: CURRENT EVIDENCE ON PREVENTION AND TREATMENT

Postherpetic neuralgia (PHN) is the most frequent complication of Herpes Zoster (HZ), with an incidence of up to 70% in selected subgroups. It has a great impact in patient's quality of life, as it can be invalidating. The aim of this article is to review the evidence about preventive and therapeutic interventions for PHN. In the general population its incidence varies between different studies, depending on the definition used, which is still an issue of controversy. There are well defined risk factors to present PHN: age older than 50 years, pain and sensitive disfunction before the development of skin lesions, pain of great intensity during the rash period, severe rash and trigeminal HZ location. Current evidence on effectiveness of interventions to prevent PHN is limited. Promisory results have been observed using antivirals in decreasing pain at 1 and 3 months, but no significant differences have been observed at 6 months. No significant results have been observed with other drugs. Regarding the treatment of PHN, efficacy has been demonstrated using tricyclic antidepressants, gabapentin and capsaicin (as a topical agent), but with important adverse effects. Opioids and topical lidocaine patches have demonstrated some efficacy, but more studies are necessary. To sum up, actual evidence on prevention of PHN is weak, and therapeutic interventions have demonstrated little effectiveness that must be balanced with the adverse effects they produce. It is not possible to standardize a treatment, but the recommendation should be according to the clinical characteristics of each patient.

(**Key words:** Herpes Zoster, neuralgia postherpética, shingles, neuralgia, zoster).

un estudio a otro, dependiendo la definición utilizada. Asimismo, existen factores de riesgo bien definidos para desarrollarla: edad mayor de 50 años, prodromo de dolor y disfunción sensitiva en el dermatomo comprometido, dolor de mayor intensidad durante el episodio agudo de HZ, rash más severo y herpes de ubicación trigeminal.

La evidencia de la efectividad de las intervenciones para prevenir la NPH es limitada. Se han observado resultados promisorios con el uso precoz de antivirales en la disminución del dolor a 1 y 3 meses, pero sin diferencias significati-

vas a los 6 meses. No se han observado resultados significativos con otras drogas. En el tratamiento de la NPH el uso de antidepresivos tricíclicos, gabapentina y capsaicina como tratamiento tópico han demostrado efectividad, aunque con efectos adversos importantes. Asimismo, los opiáceos y la lidocaina tópica han mostrado cierta efectividad, pero requieren mayor estudio.

En resumen, la evidencia actual de efectividad de las intervenciones preventivas es débil, y las intervenciones terapéuticas muestran una efectividad marginal que debe ser balanceada con los efectos

adversos que producen. Por lo tanto, no es posible estandarizar un tratamiento, sino más bien adecuarlo a las características clínicas particulares de cada paciente.

Palabras claves: Herpes zoster, neuralgia post-herpética, shingles, neuralgia, zoster

INTRODUCCIÓN

La neuralgia post-herpética (NPH) es la complicación más frecuente del herpes zoster (HZ)¹. Produce un gran impacto en la calidad de vida de quienes la padecen, describiéndose además del dolor, insomnio, fatigabilidad, depresión, ansiedad e interferencia con las actividades de la vida diaria de los pacientes². Esto la convierte en un tema de interés para los equipos de salud, especialmente para aquellos que se desenvuelven en la atención primaria, escenario de consulta para la mayoría de estos pacientes.

El herpes zoster (HZ) es el resultado de la reactivación del virus varicela-zoster, que se encuentra latente en los ganglios sensitivos de la médula espinal posterior a la primoinfección por el virus³. Su incidencia aumenta a medida que la respuesta inmune celular específica para virus disminuye, lo que ocurre como proceso natural del envejecimiento, inducido por enfermedades, por tratamientos inmunosupresores o la combinación de estos factores^{3,4}. Expertos estiman que el riesgo de desarrollar esta enfermedad a lo largo de la vida es de 10-20% en la población general, y 50% en el grupo que vive hasta los 85 años de edad^{2,3}. El riesgo de un segundo ataque es menor al 5%⁵.

El cuadro clínico se presenta con un pródromo de algunos días de duración en la mayoría de los pacientes, en que se puede observar cefalea, compromiso del estado general, fotofobia y sensaciones anormales en la piel que pueden ir desde prurito leve y parestesias hasta

dolor intenso. Luego aparece un rash eritematoso máculo-papular que progresa a vesículas, pústulas, ulceración y costras para ir desapareciendo al cabo de dos a cuatro semanas, dejando con frecuencia cicatrices, cambios en la coloración de la piel y sensaciones anormales en la zona comprometida⁴. Lo más característico del cuadro es el dolor, que los pacientes describen como quemante o eléctrico, permanente, con parestesias, disestesias, hiperestesia y alodinia (dolor provocado por estímulos de otra forma triviales, por ejemplo el roce con la ropa)⁴. En prácticamente todos los pacientes inmunocompetentes, este rash ocupa la distribución de un dermatomo y no sobrepasa la línea media³. Existen múltiples complicaciones, dentro de las cuáles destacan el compromiso oftálmico que se da en HZ con compromiso del trigémino (keratitis, conjuntivitis, necrosis retinal aguda, etc), el compromiso neurológico (parálisis motoras, encefalitis, mielitis, etc), el HZ diseminado (en inmunocomprometidos), la sobreinfección bacteriana, y la NPH^{4,6}.

La definición de **neuralgia post herpética**, ha sido ampliamente debatida, y se han utilizado diferentes conceptualizaciones, desde el dolor que persiste después de desaparecido el rash característico del episodio agudo de HZ hasta el dolor que persiste hasta seis meses después de finalizado éste²⁻¹¹. Debido a esta falta de consenso, se ha hecho difícil estimar la incidencia de la NPH con certeza, así como también es difícil comparar los resultados de distintos estudios relacionados con el tratamiento y la prevención de esta complicación del HZ.

La incidencia de NPH descrita va desde 1,8%¹² hasta el 70%^{3,11} de los pacientes con HZ, dependiendo de la definición utilizada y de la edad del grupo en cuestión, ya que está claramente establecido que existe una correlación directa entre la edad de los pacientes y el riesgo

de NPH^{3,6,10,11,13}. La prevalencia de dolor al año de terminado el episodio agudo es de 3,4%¹² a 10%⁹. Otros factores de riesgo identificados para desarrollar esta complicación son: pródromo de dolor y disfunción sensitiva en el dermatomo comprometido, dolor de mayor intensidad durante el episodio agudo de HZ, rash más severo y herpes de ubicación trigeminal^{4, 10,11,13,14}. Los pacientes que presentan estos factores de riesgo tienen una probabilidad de persistir con el dolor después de 6 meses de 50-75%¹³. Cada uno de estos factores de riesgo contribuye en forma individual, por lo que se podría inferir que el desarrollo de esta complicación no se explica solamente por la severidad del episodio agudo, sino que existen otros factores comprometidos como la senescencia del sistema nervioso e inmunopatogénesis¹⁰. De hecho, los pacientes inmunocomprometidos aparentemente no tienen mayor riesgo de desarrollar NPH, a pesar de que sí desarrollan infecciones más severas y con mayor número de otras complicaciones¹⁰.

Se han intentado y propuesto múltiples intervenciones para la prevención y tratamiento de la NPH. El objetivo de este artículo es revisar la evidencia existente acerca de la efectividad de las diferentes intervenciones preventivas y terapéuticas en la NPH en pacientes inmunocompetentes.

¿Cuál es la efectividad de las intervenciones para la prevención de la NPH?

Las siguientes intervenciones son iniciadas en relación al episodio de HZ agudo.

1. Antivirales

La evidencia actual para contestar esta pregunta es limitada. En general los estudios se han realizado midiendo la disminución significativa del dolor a 1, 3 y

6 meses. Los resultados más promisorios se han observado en estudios hechos con antivirales orales (aciclovir, valaciclovir y famciclovir) administrados entre 7-10 días, observándose una disminución del dolor a 1 y 3 meses (RA 4,2% aciclovir *vs* 16,7% con placebo; P: 0,012), pero no a los 6 meses de seguimiento en relación al placebo (6,9% *vs* 6,3%)¹⁵⁻¹⁷. El número de pacientes que tendrían que recibir tratamiento para prevenir un episodio adicional de NPH (NNT) es 15¹⁸. En los pacientes que recibieron antivirales se reportaron pocos efectos secundarios, siendo los más frecuentes cefalea y náuseas. En relación a cuál de los antivirales orales sería el más apropiado, existe escasa evidencia que el valaciclovir tenga mejores resultados que el aciclovir^{15,19} y no existen diferencias entre el tratamiento con valaciclovir o famciclovir¹⁵.

Para los antivirales tópicos (Idoxuridina), existe evidencia de que disminuiría el dolor en mediciones realizadas un mes después del episodio de HZ, no observándose el mismo resultado en el largo plazo, aunque los estudios no son de buena calidad^{15,17}.

2. Corticoides

Los corticoides no han demostrado efectividad en la prevención de la NPH, aunque sí se han visto diferencias en cuanto a la velocidad de curación del episodio agudo (disminución del dolor y menor duración del rash) cuando se dan en combinación con antivirales^{1,14,15}. Sin embargo, debe considerarse la incidencia de efectos secundarios relacionados con ellos.

3. Otros

No existe suficiente evidencia acerca de la efectividad de los antidepresivos tricíclicos y otros fármacos como la levodopa, amantadina, cimetidina y adenosina monofosfato¹⁵.

¿Cuál es la efectividad de las intervenciones para tratar la NPH una vez establecida?

1. Antidepresivos tricíclicos

Los antidepresivos tricíclicos han demostrado ser efectivos en la disminución del dolor, después de 3 a 6 semanas de tratamiento (OR 0,15 IC 0,08-0,27)^{15,20}. Sin embargo, no están exentos de importantes efectos secundarios dosis dependientes, como sedación, hipotensión ortostática y efectos anticolinérgicos^{14,15}. La amitriptilina, nortriptilina y desipramina son comparables en su efecto analgésico, pero las dos últimas tienen menos efectos secundarios, por lo que serían mejor toleradas^{14,20}.

2. Anticonvulsivantes

Existe evidencia que la gabapentina reduciría significativamente el dolor de los pacientes^{6,14,15,21,22} (RR 0,73; RRA 20%; NNT de 5 (95% IC 3 a13) después de 8 semanas de tratamiento). Como reacciones adversas se observó que el tratamiento aumentó la somnolencia, mareos, ataxia y edema periférico. Sin embargo, la tasa de abandono del grupo tratado no fue significativamente diferente a la del grupo placebo¹⁵. Otros anticonvulsivantes usados clásicamente como la fenitoína, carbamazepina o ácido valproico no han demostrado efectividad en el tratamiento de la NPH¹⁴.

3. Opioides

Los opioides orales (oxycodona) disminuyen significativamente el dolor comparados con placebo después de 4 semanas de tratamiento, pero con efectos adversos significativamente mayores como náuseas, sedación, constipación (76% *vs* 49%; RR 1,4, (95% IC 0,5 a 3,4)^{15,21}. El tramadol mostró resultados positivos, pero no fue comparado con placebo en estudios de NPH.

4. Tratamientos tópicos

La capsaicina (que es un alcaloide derivado del ají, que actuaría depletando de sustancia P a los nervios periféricos¹⁴) ha demostrado una reducción significativa del dolor en relación al placebo (OR para cese o disminución importante del dolor 0,29, 95% IC 0,16 a 0,54), aunque existen pocos estudios y cuestionables metodológicamente por la dificultad de obtener el ciego, dado que produce ardor en la zona de aplicación^{15,21}. Con frecuencia se producen reacciones adversas locales de la piel por lo que la adherencia al tratamiento es significativamente más baja que con placebo^{6,7,21}. Existe evidencia limitada que la aplicación de lidocaína local con parches produzca alivio sintomático en el corto plazo (4-12 hrs) en NPH, aunque prácticamente sin efectos adversos^{6,14,15,21}.

Otras intervenciones investigadas como acupuntura, antivirales orales, estimulación eléctrica transcutánea del nervio (TENS), prednisona intratecal, AINES, vincristina, bloqueo simpático, etc no han demostrado efectividad o necesitan mayor investigación^{6,14,15,20,21,23}.

ENFRENTAMIENTO Y RECOMENDACIONES

El diagnóstico del episodio agudo de HZ es clínico, ya que la presentación y las lesiones son muy sugerentes. Sin embargo, existen otros métodos complementarios de diagnóstico como la inmunofluorescencia directa que se puede utilizar en casos que merezcan dudas³. Cuando nos enfrentamos a un paciente con HZ, lo primero que debemos evaluar es el riesgo de que desarrolle complicaciones. Considerar de riesgo a los pacientes mayores de 50 años, con factores de riesgo para desarrollar NPH (cada uno aumenta el riesgo de manera individual), herpes con compromiso oftálmico (ubicación trigeminal) o pacientes inmunocomprometidos.

tidos. Los últimos dos grupos requerirían la evaluación y tratamiento urgente por un especialista, ya que la posibilidad de desarrollar complicaciones que comprometan la visión en el caso del primero, o la vida en el caso del segundo, es mayor^{3,4,13}.

El grupo sin factores de riesgo, tiene bajas probabilidades de desarrollar complicaciones, por lo tanto, la indicación de alguna intervención preventiva es discutible¹².

En el grupo con factores de riesgo de desarrollo de NPH, se recomienda prescribir terapia antiviral si el rash lleva menos de 72 horas de evolución^{6,9-11}. Las dosis habitualmente recomendadas²⁴ por siete a diez días son: Valaciclovir 1.000 mg 3 veces al día, Famciclovir 500 mg 3 veces al día y Aciclovir 800 mg 5 veces al día.

No existe evidencia suficiente para recomendar uno sobre otro, pero algunos estudios sugieren que la adherencia es mejor con valaciclovir y famciclovir^{3,15}.

En todos los pacientes con episodio agudo de HZ se recomiendan medidas generales como la higiene local para prevenir sobreinfecciones, la escala de manejo de dolor de la OMS (sin incluir AINES, que no han probado efectividad), educación sobre la naturaleza de la enfermedad y sus posibles complicaciones, sugerir ropa suelta de fibra natural preferentemente (se puede cubrir la herida con un paño estéril para disminuir roce con la ropa) e insistir en que la persona vuelva con prontitud a sus actividades habituales^{3,6,9,13,24}.

Si al terminar el episodio agudo, el paciente persiste con dolor en la zona comprometida, se recomienda iniciar tratamiento con antidepresivos tricíclicos en dosis bajas (amitriptilina, nortriptilina o desipramina en dosis de 12,5 mg en la noche) e ir titulando lentamente (es-

pecialmente en los pacientes mayores) hasta obtener resultados o hasta la aparición de efectos adversos intolerables para el paciente^{3,6,11,24}. Si no se observan resultados después de cuatro a ocho semanas, considerar agregar gabapentina en dosis de 300 mg al día y titular hasta obtener resultados^{3,13,24}. Ambos tratamientos debieran ser mantenidos por tres meses después que el dolor ha desaparecido²⁴.

Se deben tener en cuenta como terapias coadyuvantes los opiáceos como la oxycodona y tratamiento tópico con capsaicina (efecto demostrado con concentraciones de 0,075%¹⁴) y parches con lidocaína al 5%.

Dado que ninguno de estos tratamientos está exento de efectos adversos y considerando que el grupo con mayor prevalencia de esta enfermedad son los adultos mayores, se debe mantener un seguimiento cercano y estar atento a la aparición de estos efectos. Se debe también considerar que la NPH es una complicación con gran impacto en la vida de los pacientes que la padecen y que los factores sociales, psicológicos y ambientales influyen significativamente en la percepción y en la tolerancia al dolor, por lo que el apoyo psicológico es de suma importancia en el pronóstico de este cuadro⁹.

CONCLUSIONES

El HZ es una enfermedad que tiene gran importancia especialmente en el subgrupo de pacientes adultos mayores, y su complicación más temida, la NPH puede ser invalidante y afectar significativamente la calidad de vida de los pacientes que la padecen. Es de gran importancia también para los equipos de salud, ya que al igual que otros dolores crónicos, se transforma en fuente de frustraciones y de gasto de recursos materiales y humanos.

Tomando en cuenta que la población en el país tiende a envejecer cada vez más y que la prevalencia de inmunosupresión asociada a enfermedades y tratamientos es también mayor, el HZ y sus complicaciones pueden comenzar a cobrar cada vez más importancia epidemiológica.

A pesar de que han habido avances en relación a la NPH, la evidencia actual de efectividad de las intervenciones preventivas es débil, y las intervenciones terapéuticas muestran una efectividad marginal que debe ser balanceada con los efectos adversos que producen. Existe además un grupo de pacientes que no responden o que responden sólo parcialmente al tratamiento, por lo que una mayor investigación en esta área es una necesidad urgente.

Quizás la mayor parte de los esfuerzos deberían estar enfocados en prevenir la aparición del HZ y en ese sentido, desde hace algunos años está disponible una vacuna anti-varicela con virus atenuado. Por lo tanto, alguno de los esfuerzos en investigación debieran estar dirigidos a evaluar la efectividad de esta intervención, que puede constituirse como una respuesta más definitiva al problema.

REFERENCIAS

- 1.- WOOD J, JONSON R, MCKEN-DRICK M et al. A Randomized Trial of Acyclovir for 7 Days or 21 Days with and without Prednisolone for Treatment of Acute Herpes Zoster. *N Engl J Med* 1994; 330: 896-900.
- 2.- SHMADER K. Epidemiology and Impact on Quality of Life of Postherpetic Neuralgia and Painful Diabetic Neuropathy. *Clin J Pain* 2002; 18: 350-4.
- 3.- GNANN J, WHITLEY R. Herpes Zoster. *N Engl J Med* 2002; 347 (5): 340-6.
- 4.- GILDEN D, KLEINSCHMIDT-DEMASTERS B, LAGUARDIA J et

- al. Neurologic Complications of the Reactivation of Varicella Zoster Virus. *N Engl J Med* 2000; 342 (9): 635-45.
- 5.- CUNNINGHAM A, DWORKIN R H. The management of post herpetic neuralgia. *BMJ* 2000; 321 (7264): 778-9
- 6.- Prodigy Guidelines. Shingles and postherpetic neuralgia. 2003. www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=Shingles/postherpeticpain.
- 7.- Postherpetic Neuralgia (editorial). *Lancet* 1990; 336 (8714): 537-8.
- 8.- DWORKIN R, PORTENOY R. Proposed classification of herpes zoster pain. *Lancet* 1994; 343 (8913): 1648.
- 9.- JOHNSON R. Consequences and management of pain in herpes zoster. *J Infect Dis* 2002; 186 (S1): S83-90.
- 10.- DWORKIN R, NAGASAKO E, JOHNSON R et al. Acute pain in herpes zoster: the Famciclovir database proyect. *Pain* 2001; 94: 113-9.
- 11.- KOST R, STRAUS S. Postherpetic neuralgia-patogenesis, treatment and prevention. *N Engl J Med* 1996; 335 (1): 32-42.
- 12.- HELGASON S, PETURSSON G, GUDMUNDSSON S et al. Prevalence of postherpetic neuralgia after a single episode of herpes zoster: a prospective study with long term follow up. *BMJ* 2000; 321: 1-4.
- 13.- JOHNSON R, DWORKIN R. Treatment of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *BMJ* 2003; 326: 748-50.
- 14.- KANAZI G, JOHNSON R, DWORKIN R. Treatment of postherpetic neuralgia: an update. *Drugs* 2000; 59 (5): 113-1126.
- 15.- LANCASTER T, WAREHAM D, YAPHE J. Postherpetic neuralgia. *Clin Evid* 2002 <http://www.clinicalevidence.com>
- 16.- DARE (1998) Abstract and commentary for: JACKSON J, GIBBONS R, MEYER G et al. The effect of treating herpes zoster with oral acyclovir in preventing postherpetic neuralgia: a metanalysis. *Arch Inter med* 1997; 157: 902-9.
- 17.- DARE (1995) Abstract and commentary for: LANCASTER T, SILAGY C, GRAY S. Primary care management of acute herpes zoster: systematic review of evidence from randomized controlled trials. *Br J Gen Pract* 1995; 45: 39-45.
- 18.- BANDOLIER (1999). Abstract and commentary for: LANCASTER T, SILAGY C, GRAY S. Primary care management of acute herpes zoster: systematic review of evidence from randomized controlled trials. *Br J Gen Pract* 1995; 45:39-45. www.jr2.ox.ac.uk/bandolier/booth/painpag/Chronrev/AHZPHN/CP060.html
- 19.- ORMRODD, GOA K. Valaciclovir: A review of its use in the management of herpes zoster. *Drugs* 2000; 59 (6): 1317-40.
- 20.- DARE (1996) Abstract and commentary for: VOLMINK J, LANCASTER T, GRAY S et al. Treatments for postherpetic neuralgia: a systematic review of randomized controlled trials. *Fam Pract* 1996; 13 (1): 83-91.
- 21.- DARE (2002) Abstract and commentary for: ALPER B, LEWIS P. Treatment of postherpetic neuralgia: a systematic review of the literature. *J Fam Pract* 2002; 51 (2): 121-8.
- 22.- ROWBOTHAM M, HARDEN N, STACEY B et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: A randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280: 1837-42.
- 23.- KOTANI N, KUSHIKATA T, HASHIMOTO H et al. Intrathecal methylprednisolone for intractable postherpetic neuralgia. *N Engl J Med* 2000; 343: 1514-9.
- 24.- JOHNSON R, PATRICK D. Improving the management of varicella, herpes zoster and zoster associated pain. Recommendations from the IHMF management strategies workshop. IHMF 2001.