1.0 Información general

Código CIE-10: HERPES ZOSTER: B029. NEURALGIA POSTHERPETICA: G530

2.0 Introducción

El HZ es una afección viral que tiene una incidencia en la población general es de 3,4 x 1000 habitantes y puede aumentar a 9,1 x 100.000 año, en personas mayores de 75 años. Aproximadamente 20% de la población se afecta de herpes zoster en alguna etapa de la vida. A diferencia de otras infecciones herpéticas, HZ rara vez produce recaídas.

La neuralgia postherpetica (NPH) se define como la persistencia de dolor después de un mes de haberse desarrollado las vesículas. El riesgo de NPH incrementa con le edad, afectando en gran medida la calidad de vida no solo por el dolor sino también por la fatiga, disminución de la movilidad y contactos sociales.

3.0 Etiología - Fisiopatología

El HZ se origina por la reactivación del virus de la varicela zoster que ataca en la niñez y permanece latente en los ganglios sensoriales. El virus se desplaza desde el ganglio a la epidermis a través del axón donde produce rash unilateral en uno o pocos dermatomas, las vesículas contienen virus y son infectantes para las personas que no tienen defensas naturales. El dolor de HZ inicialmente se desarrolla por procesos inflamatorios del nervio sensorial, la fisiopatología de la NPH no es clara pero se involucran dos procesos: La sensibilización y la Deaferentación. La sensibilización periférica se desarrolla por mediadores inflamatorios tales como sustancia P, Histamina y citoquínas, la sensibilización central se relaciona con un fuerte incremento de la respuesta desde las células nerviosas en el cuerno dorsal, continuando la estimulación por fibras nociceptivas C. La Deaferentación puede desarrollarse por la replicación del virus en la célula y la subsecuente reacción inflamatoria. El edema que acompaña la inflamación puede comprimir el ganglio sensorial en el foramen intervertebral, produciendo isquemia y daño tisular.

4.0 Definición y descripción clínica

El HZ es una enfermedad producida por una reactivación del virus latente varicela-zóster, que afecta a los nervios periféricos (neuropatía gangliorradicular)[2] y a la piel, donde puede producir pequeñas ampollas dolorosas en forma de anillo agrupadas a lo largo de un dermatoma. La NPH se define como la persistencia de dolor después de un mes de haberse desarrollado las vesículas.

5.0 Factores de riesgo

Edad avanzada, alteraciones del sistema inmune: cáncer, SIDA, diabetes

6.0 Diagnóstico

Los pacientes con HZ, presentan síntomas unilaterales en el dermatoma correspondiente al ganglio espinal afectado. Además del dolor presentan parestesias, disestesias, prurito, malestar general, fiebre y cefalea que pueden preceder al rash cutáneo, en el sitio del dermatoma manifiestan dolor punzante, entumecimiento y picazón, los pacientes con NPH describen su dolor como continuo dolor quemante. La estimulación desencadena dolor, alodinia e hiperalgesia. Al examen físico en la fase aguda se observa un rash típico con eritema, papulas y vesículas costrosas, el rash el generalmente unilateral y no cruza la línea media del cuerpo, las alteraciones motoras son graves.

7.0 Diagnóstico diferencial

En los pródromos debe diferenciarse de enfermedad de enfermedad coronaria aguda, pleurodinia, costocondrítis, pericarditis, colecistitis, enfermedades abdominales agudas, enfermedades de los discos, de los nervios y síndrome miofacial.

8.0 Tratamiento

Los objetivos del tratamiento del HZ son:

1. Disminuir la severidad y duración del dolor.
2. Promover la recuperación de los defectos dérmicos y prevenir las infecciones.
3. Reducir o prevenir la NPH.

Los objetivos de la NPH son principalmente aliviar el dolor y mejorar la calidad de vida.
Manejo conservativo: Manejo farmacológico de HZ con **antivirales** como aciclovir, famciclovir, o valaciclovir. Hay estudios que demuestran que los antivirales aceleran la curación de las vesículas en 1-2 días, pero hay dudas de si previenen la NPH. Existen 4 revisiones sistemáticas que ofrecen conclusiones diferentes. **Corticosteroides:** En un estudio aleatorizado se encontró que aciclovir con prednisolona produjo mayor analgesia durante las dos primeras semanas, al compararlo con aciclovir solo. [14] Otro estudio demostró que los pacientes con prednisolona sola o en combinación con aciclovir, tuvieron 2,3 veces más chance de estar libres de dolor después de un mes de tratamiento, aunque no tuvo efecto sobre la desaparición del rash. [9]
Una revisión de Cochrane no obtuvo evidencia adecuada para determinar si los esteroides orales, intramusculares o intravenosos administrados durante la fase aguda del HZ, son seguros y efectivos para prevenir la NPH. [15] **Analgésicos:** No hay estudios que evalúen la eficacia de los AINEs y paracetamol, aunque la experiencia clínica demuestra que disminuyen el dolor agudo; los opioides también disminuyen el dolor del herpes zoster agudo.[16] **Anestésicos locales:** Existe evidencia clínica y un ensayo clínico controlado que demuestra la eficacia analgésica de los parches de lidocaína al 5%. [17] **Adyuvantes:** Un ECC pequeño demostró que 25 mg de amitriptilina administrados en la noche durante 90 días iniciados en la fase aguda del HZ disminuyó el riesgo de NPH en 50%. [18] Otro estudio demostró que gabapentina redujo el dolor del HZ agudo. [19]

9.0 Manejo Farmacológico

El manejo farmacológico es similar al de otros dolores neuropáticos. En la actualidad, la FDA solo tiene aprobados para esta entidad en USA, los parches de lidocaína, pregabalina, gabapentina, y parches de capsaicina al 8%.[20]

TRATAMIENTO ORAL: **Antidepresivos tricíclicos:** El más usado e investigado es la amitriptilina. Los datos de los diferentes estudios muestran un NNT de 2,6. Otros antidepresivos bien estudiados son la nortriptilina y desipramina con efectos similares. [21]

Antiepilépticos: La gabapentina ha sido ampliamente estudiada, un metaanalisis demuestra un NNT de 4,4 al ser administrado entre 1800-2400 MG.[21] Se asume que pregabalina tiene un mecanismo de acción comparable a gabapentina; la única diferencia es que pregabalina es mejor absorbida haciéndola más fácil de titular.

Tramadol: Un ECC demostró que tramadol de liberación sostenida a una dosis promedio de 275 MG/día durante 6 semanas disminuyó en forma significativa el dolor y mejoró ola calidad de vida al compararlo con placebo.

Opioides: El efecto analgésico de oxicodona en el tratamiento de la NPH fue demostrado al encontrarse que disminuyó el dolor, la alodinia y los paroxismos espontáneos de dolor, en un ECC cruzado y doble ciego.[26] En un estudio en que se compararon opiodes y antidepresivos versus placebo, se encontró un NNT de 2,7 para los opioides. [28]

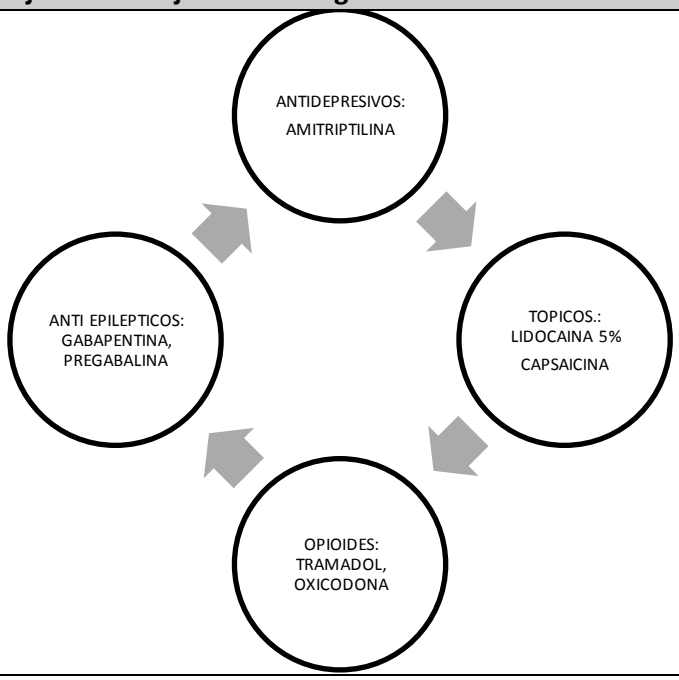
TRATAMIENTO LOCAL: **Anestésicos locales:** Diferentes ECC estudios abiertos demuestran la eficacia de los parches de lidocaína 5%. [20] Una revisión de Cochrane concluye que hay inadecuada evidencia para recomendar la lidocaína tópica como primera línea de tratamiento para NPH, aunque muchos médicos la prefieren como primera línea de tratamiento. [29]

Capsaicina: Diferentes estudios demuestran la eficacia de la capsaicina 0,075%al compararla con placebo. [30] Se debe aplicar 3-4 veces al día y con frecuencia se acompaña de irritación local y sensación quemante no placentera. Actualmente existen estudios que demuestran la eficacia de parches de capsaicina 8%. [31]

Otros tratamientos: Se han utilizado antagonistas de receptores de NMDA como ketamina, AINEs tópicos, antidepresivos triciclicos, botox, vincristina, homeopatía, acupuntura, sin embargo hay poca evidencia que justifique la realización de estudios clínicos con estos tratamientos. [20]

Combinación de tratamientos: Se combinan tratamientos buscando efecto aditivo o sinérgico. Un estudio cruzado demostró mayor eficacia de la combinación de gabapentina con dosis bajas de morfina al compararlo con cada uno de estos medicamentos usado en forma separada. [32]

10.0 Diagrama de flujo del manejo farmacológico



11.0 Manejo Intervencionista

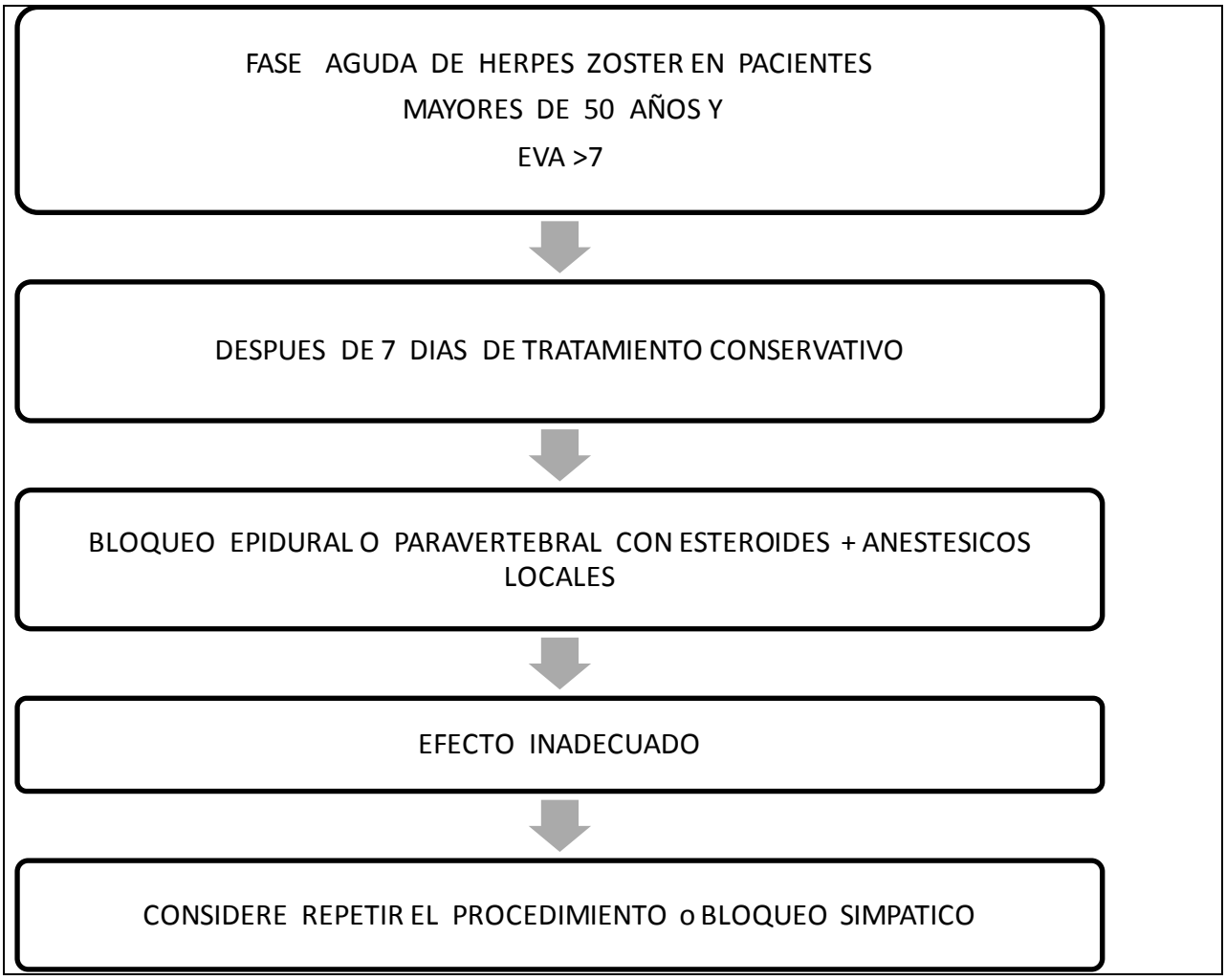
Inyecciones epidurales y paravertebrales: Diferentes estudios demuestran la eficacia de los esteroides peridurales solos o combinados con anestésicos locales durante la fase aguda. La duda está en si este tratamiento disminuye la NPH. Un estudio italiano con 600 pacientes mayores de 55 años con HZ y dolor mayor a 7/10 comparo la inyección de bupivacaina y metilprednisolona a través de un catéter epidural vs prednisolona endovenosa y aciclovir. Las inyecciones peridurales fueron repetidas cada 3 o 4 días durante un máximo de tres semanas hasta que el paciente estaba libre de dolor; se encontró una incidencia de 22% de NPH en el grupo que recibio aciclovir y prednisolona endovenosa y 1.6% en el grupo que recibió bupivacaina mas metilprednisolona epidural (33) Sin embargo debido al riesgo de efectos adversos endocrinos esta no es una práctica regular. En muchos países es común la administración de una inyección epidural sin catéter. (34) En Holanda se estudiaron 598 pacientes mayores a 50 años con HZ por debajo del dermatoma C6 para evaluar si una inyección epidural única de 10mg de bupivacaina y 80mg de metilprednisolona eran de ayuda si se utilizaban además del tratamiento antiviral y analgésicos. (35) La inyección epidural permitió una reducción del dolor durante un mes después de la aparición de las vesículas pero no hubo efecto en prevención de NPH. La técnica transforaminal es otra opción que produciría una mejor distribución del esteroide en los ganglios afectados; existe la dificultad de determinar con exactitud cuál es el dermatoma afectado y no existen investigaciones que evalúen esta técnica. Un estudio de 132 pacientes con herpes zoster en el que se comparo la eficacia de antivirales mas analgésicos vs antivirales mas analgésicos mas cuatro inyecciones paravertebrales de bupivacaina y metilprednisolona encontró que 12 meses después la incidencia de neuralgia posherpetica era del 2% en los sometidos a bloqueo paravertebral, comparado con el 16% en los de terapia estandar.

Inyecciones intratecales: un estudio japones en 277 pacientes con NPH reporto un claro efecto analgesico de la inyeccion intratecal de 60mg de metilprednisolona disuelto en lidocaina al 3%. (36) sin reportarse complicaciones los autores recibieron muchas críticas y esta técnica es raramente aplicada.

Bloqueo de nervios simpáticos: El valor de los bloqueos simpáticos en manejo del dolor del HZ se describe principalmente en estudios retrospectivos concluyéndose de que existe evidencia de que los bloqueos simpáticos disminuyen la duración del dolor agudo del herpes zoster. (38) La influencia de los bloqueos simpáticos en el desarrollo de NPH se deriva de los estudios retrospectivos que investigaron la fase aguda siendo los resultados difíciles de interpretar debido a el tiempo en que se realizó el bloqueo y los diferentes criterios de evaluación. En algunos estudios se ha observado una reducción inicial del dolor pero este efecto no fue sostenido por tiempo prolongado no existe evidencia adecuada del efecto de los bloqueos simpáticos a largo plazo.

Estimulación medular: Un estudio evaluó la estimulación medular en 28 pacientes con NPH refractaria; la mayoría de estos pacientes tenían enfermedades concomitantes. Un alivio prolongado del dolor sin que se reportara el tiempo de duración se obtuvo en 23 pacientes lográndose reducción o suspensión de los medicamentos, el estudio posee varias debilidades incluyendo la falta de un grupo comparativo. Otras técnicas intervencionistas: El efecto de otras técnicas como inyecciones subcutáneas, estimulación eléctrica transcutanea, estimulación nerviosa percutánea y radiofrecuencia pulsada o convencional no han sido establecidos, existe evidencia anecdótica de la eficacia de estas técnicas y los riesgos o complicaciones como la exacerbación del dolor son desconocidos; no existen estudios controlados al respecto.

11.0 Diagrama de flujo del manejo intervencionista


FASE AGUDA DE HERPES ZOSTER EN PACIENTES MAYORES DE 50 AÑOS Y EVA >7
DESPUES DE 7 DIAS DE TRATAMIENTO CONSERVATIVO
BLOQUEO EPIDURAL O PARAVERTEBRAL CON ESTEROIDES + ANESTESICOS LOCALES
EFECTO INADECUADO
CONSIDERE REPETIR EL PROCEDIMIENTO o BLOQUEO SIMPATICO

13.0 Nivel de evidencia

TECNICA	EVALUACION
Manejo del dolor de Herpes Zoster Agudo	
Esteroides peridurales	2B+
Bloqueos simpáticos	2C+
Prevención de Neuralgia Postherpética	
Dosis única de esteroides peridurales	2B-
Bloqueo paravertebral repetido	2C+
Bloqueo simpático	2C+
Manejo del dolor de neuralgia postherpética	
Esteroides peridurales	0
Bloqueo simpático	2C+
Esteroides intratecales	¿
Estimulación de medula espinal	2C+

14. Bibliografía

1. Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians Task Force. *Chest*. 2006;129:174–181.
2. van Kleef M, Mekhail N, van Zundert J. Evidencebased guidelines for interventional pain medicine according to clinical diagnoses. *Pain Pract*. 2009;9:247–251.
3. 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;19:471–475.
4. Van Wijck A. Postherpetic neuralgia. Phd Thesis, University Utrecht, Dept. Anesthesiology and Pain Management, Utrecht, 2006.
5. Bartley J. Post herpetic neuralgia, Schwann cell activation and vitamin D. *Med Hypotheses*. 2009;73:927–929.
6. Dworkin RH, Gnann JW Jr, Oaklander AL, Raja SN, Schmader KE, Whitley RJ. Diagnosis and assessment of pain associated with herpes zoster and postherpetic neuralgia. *J Pain*. 2008;9:S37–S44.
7. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005;352:2271–2284.
8. Opstelten W, van Loon AM, Schuller M, et al. Clinical diagnosis of herpes zoster in family practice. *Ann Fam Med*. 2007;5:305–309.
9. Opstelten W, Eekhof J, Neven AK, Verheij T. Treatment of herpes zoster. *Can Fam Physician*. 2008;54:373–377.
10. 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.
11. Jackson JL, Gibbons R, Meyer G, Inouye L. The effect of treating herpes zoster with oral acyclovir in preventing postherpetic neuralgia. A meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1997;157:909–912.
12. Wood MJ, Kay R, Dworkin RH, Soong SJ, Whitley RJ. Oral acyclovir therapy accelerates pain resolution in patients with herpes zoster: a meta-analysis of placebocontrolled trials. *Clin Infect Dis*. 1996;22:341–347.
13. Alper BS, Lewis PR. Does treatment of acute herpes zoster prevent or shorten postherpetic neuralgia? *J Fam Pract*. 2000;49:255–264.
14. Wood MJ, Johnson RW, McKendrick MW, Taylor J, Mandal BK, Crooks J. 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.
15. He L, Zhang D, Zhou M, Zhu C. Corticosteroids for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;1:CD005582.
16. Dworkin RH, Barbano RL, Tyring SK, et al. A randomized, placebo-controlled trial of oxycodone and of gabapentin for acute pain in herpes zoster. *Pain*. 2009;142: 209–217.
17. Lin PL, Fan SZ, Huang CH, et al. Analgesic effect of lidocaine patch 5% in the treatment of acute herpes zoster: a double-blind and vehicle-controlled study. *Reg Anesth Pain Med*. 2008;33:320–325.
18. Bowsher D. The effects of pre-emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 1997;13:327–331.

19. Berry JD, Petersen KL. A single dose of gabapentin reduces acute pain and allodynia in patients with herpes zoster. *Neurology*. 2005;65:444–447.
20. Wu CL, Raja SN. An update on the treatment of postherpetic neuralgia. *J Pain*. 2008;9:S19–S30.
21. Hempenstall K, Nurmikko TJ, Johnson RW, A'Hern RP, Rice AS. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *PLoS Med*. 2005;2:e164.
22. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998;280:1837–1842.
23. Frampton JE, Foster RH. Pregabalin: in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs*. 2005;65:111–118, discussion 119–120.
24. Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M. Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain*. 2003;104:323–331.
25. Rowbotham MC, Reisner-Keller LA, Fields HL. Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia. *Neurology*. 1991;41:1024–1028.
26. Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology*. 1998;50:1837–1841.
27. Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2003;105:71–78.
28. Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2002; 59:1015–1021.
29. Khaliq W, Alam S, Puri N. Topical lidocaine for the treatment of postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2:CD004846.
30. Watson CP, Tyler KL, Bickers DR, Millikan LE, Smith S, Coleman E. A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin Ther*. 1993;15:510–526.
31. Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, et al. NGX- 4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurol*. 2008;7:1106–1112.