

Herpes zoster y neuralgia postherpética

R. GÁLVEZ MATEOS

RESUMEN

En este artículo se realiza una revisión actualizada del herpes zoster (HZ) y la neuralgia postherpética (NPH), uno de los modelos clásicos de dolor neuropático. Se analiza la etiología, clínica y una puesta al día del tratamiento en la fase aguda del HZ. De igual forma, se revisa la NPH, con su epidemiología, la fisiopatología, junto a las características anatomo-patológicas y la florida sintomatología del cuadro álgico.

Palabras clave: Herpes zoster. Neuralgia postherpética. Dolor neuropático. Tratamiento herpes.

ABSTRACT

In this article an up-to-date revision of the herpes zoster and postherpetic neuralgia, one of the main examples of neuropathic pain, is done.

We analyze its etiology, clinic and a bring up to date of the treatment in the acute herpes zoster. Moreover, the postherpetic neuralgia is reviewed along with its epidemiology and physiopathology, next to its main features in the nerve system and the flowery group of symptoms close to pain. (DOLOR. 2010;25:73-9)

Corresponding author: Rafael Gálvez Mateos, rafaelgalvez@hotmail.com

Key words: Herpes zoster. Postherpetic neuralgia. Neuropathic pain. Herpes treatment.

Dirección para correspondencia:

Rafael Gálvez Mateos
Unidad de Dolor y Cuidados Paliativos
Hospital Universitario Virgen de las Nieves
Ctra. Jaén, S/N
18014 Granada
E-mail: rafaelgalvez@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Entre los cuadros clínicos de dolor neuropático más relevantes destaca la neuralgia postherpética (NPH). Prueba de su importancia es que se le considera uno de los modelos clínicos de dolor neuropático más estudiado, y a su vez, uno de los seleccionados clásicamente (dejando al margen la polineuropatía diabética y la neuralgia del trigémino), tanto por la *Food and Drug Administration* (FDA), como la *European Medicines Agency* (EMA), para la aprobación de cualquier fármaco en dolor neuropático periférico. Muchos de los tratamientos utilizados en la NPH son aplicados por extensión a otros modelos de dolor neuropático.

HERPES ZOSTER

Generalidades¹⁻⁵

Se define al herpes zoster (HZ) como una enfermedad infecciosa e inflamatoria aguda, con carácter paraneoplásico, ocasionada por la reactivación del virus ácido desoxirribonucleico (ADN) varicela zoster (VVZ) e iniciada tras la reactivación y multiplicación del virus en el ganglio sensitivo, y que se propaga distalmente luego por los axones, alcanzando la epidermis. Allí ocasiona una erupción vesicular muy dolorosa, con distribución metamérica irradiada al territorio nervioso periférico inervado por el ganglio sensitivo. Si bien el cuadro clínico puede oscilar desde la imperceptibilidad a la gravedad de las lesiones cutáneas, el HZ en términos globales está considerado como una de las enfermedades capaces de infligir, inicial o posteriormente, mayor dolor al ser humano.

A menudo existe una primoinfección por varicela en la infancia, quedando el virus latente y acantonado en los ganglios sensitivos de las raíces dorsales o los nervios craneales, pudiéndose reactivar por diversos factores, que si bien son desconocidos parecen relacionarse con diferentes causas: sujetos ancianos, diabéticos, oncológicos, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o pacientes en cualquier situación inmunodeprimida (trasplantados, bajo terapia inmunosupresora, posquimioterapia, tras infecciones como la meningitis, procesos gripales importantes) o graves situaciones estresantes. Por lo tanto, se dan dos circunstancias excepcionales en el marco de una infección:

- Un mismo virus es capaz de producir la varicela o el HZ, según las circunstancias.
- La primoinfección por varicela protege únicamente de forma temporal, hasta que la inmunocompetencia falla, y da lugar a la aparición del HZ.

Epidemiología^{2,3,5}

El HZ presenta una incidencia alrededor de un 4-15% de la población global, alcanzando el 15% de todos los norteamericanos a lo largo de su vida, afectando por igual a ambos sexos y siendo la enfermedad neurológica más frecuente, con diferencia, en ambos sexos. Tiene especial predilección por las personas mayores de 50 años (media de 60-70), llegando a superar el 30% en los mayores de 80 y, climatológicamente, es más frecuente en otoño y primavera.

El HZ, aunque puede tener cualquier localización, tiene una presentación selectiva por los dermatomas torácicos (46%), siendo menor a nivel lumbosacro (20%), y prácticamente siempre con carácter unilateral. Otra zona de asiento preferente es a nivel de algunos pares craneales, con mayor incidencia en la primera rama del V par o nervio trigémino (14,5%), aunque también puede afectarse el ganglio geniculado.

Esta enfermedad puede tener una tendencia evolutiva diferente a otras con el paso de los años. De hecho, la vacuna actual de la varicela en los niños y la comercialización de la nueva vacuna del HZ, ya presente en algunos países, puede ser de gran interés en ciertos grupos poblacionales, e indudablemente contribuirá a reducir la aparición del HZ y, consecuentemente, la posible NPH.

Clínica y diagnóstico^{1,2,4,6-10}

La fase prodrómica del herpes (presente en un 80% de los pacientes, puede faltar en los jóvenes) se inicia con un dolor a lo largo de uno o varios dermatomas, con carácter unilateral, grado moderado o intenso, y suele preceder durante 48-72 h a la aparición de pápulas, que son convertidas en 48 h en vesículas maculopapulosas agrupadas en forma de *rash* por la piel y que recubren el trayecto nervioso metamérico afectado, sobre todo en las ramas sensitivas. Las vesículas contienen un líquido claro, que al poco tiempo se contamina y se vuelve purulento y hemorrágico. Con el paso del

tiempo (2-3 semanas), las lesiones se secan y forman una costra, que al desprenderse dejan manchas blancas residuales. La aparición de nuevas vesículas a la semana 2 implica un alto grado de inmunodeficiencia subyacente. La diseminación cutánea y amplitud de las vesículas aumenta con la edad del paciente. En un número reducido de sujetos, aparece únicamente el dolor, pero sin las vesículas, ni el *rash*.

En la fase clínica, el gran protagonista suele ser el dolor, a menudo intenso, y que va con un enorme prurito (58% sujetos), quemazón y pinchazos en forma de grandes disestesias en toda la zona nerviosa lesionada. El paciente presenta, junto al dolor, pérdida del descanso nocturno, malestar general, decaimiento, fiebre y deterioro sistémico general. El dolor es descrito como quemante y lancinante, y se acompaña a menudo de prurito (a veces peor que el dolor) y crisis paroxísticas al roce.

La complicación más frecuente es la NPH. La sobreinfección de las vesículas también puede estar presente en algunos pacientes, alargándose la curación dérmica. Alrededor del 5-15% de los pacientes padecen afectación motora, siendo típica la parálisis facial o la paresia en miembros inferiores (MMII). Otras lesiones sensitivas, como la hiperalgesia o zonas proximales de hipoestesia, son frecuentes. Entre las formas de presentación más graves destaca la encefalitis, o la oftálmica, donde puede dañarse irreversiblemente la córnea y generar ceguera.

La clínica es suficiente para dar el diagnóstico, debiendo evaluarse desde el principio la gravedad del cuadro clínico y la posible NPH. Al ser considerada como enfermedad paraneoplásica, se justifica un análisis hematológico rutinario. La leucocitosis es habitual, e incluso, en un estudio más específico, es posible la presencia de virus HZ en líquido cefalorraquídeo (LCR). El diagnóstico diferencial debe hacerse con el infarto agudo de miocardio, la colecistitis o la lumbociática aguda. Sin embargo, en la práctica clínica, varios elementos son considerados las claves diagnósticas del herpes zoster:

- Pródromos dolorosos.
- Distribución metamérica unilateral.
- *Rash* con vesículas agrupadas.
- Dolor de carácter neurálgico, continuo, quemante y urente, junto a otras alteraciones sensoriales

proximales: hiperestesia, hipoestesia, parestesias, alodinia o crisis lancinantes. La alodinia y la hiperalgesia, algunas veces presentes en los sujetos con HZ, seguirán en el 90% de los casos posteriormente en la NPH.

- Falta de historia anterior de *rash* en esa zona.

Tratamiento herpes zoster^{2,4,7-10,11}

En muchas ocasiones el HZ desaparece espontáneamente al cabo de unos días o semanas, sin dejar secuela, precisando ocasionalmente terapia sintomática. Sin embargo, deben plantearse diversos objetivos ante la sospecha de un HZ:

- Confirmación de la enfermedad.
- Acortamiento de la duración de la enfermedad y la posible aparición de complicaciones. Uso de la terapia antiviral.
- Terapia sintomática del dolor, que es el síntoma predominante en la mayoría de los pacientes.
- Terapia local de las lesiones en la piel.
- Detectar y valorar la posible aparición de complicaciones, como la NPH.
- Medidas preventivas de contagio.

Terapia antiviral

La intención es actuar sobre la duplicación viral con antivirales (aciclovir, famciclovir...), inhibiendo la síntesis de ADN, y deben ser aplicados en la primeras 72 h del *rash* inicial o el dolor. Pueden acortar el curso de la enfermedad (hasta en un 50%), disminuir el dolor y proteger al paciente inmunodeprimido para evitar su diseminación, incluso amortiguar la morbilidad de la NPH, aunque no parecen tener efecto relevante sobre la posible aparición o no de dicha complicación. En las revisiones sobre antivirales para el HZ llegan a varias conclusiones:

- Particularidades de los fármacos: aciclovir oral es el más estudiado, sirviendo de prototipo por su efectividad, aunque también están famciclovir, valaciclovir o brivudina, todos ellos con mejor biodisponibilidad y comodidad de manejo, pero sin grandes diferencias sobre la eficacia clínica entre ellos. Aciclovir, a dosis de 800 mg, durante 10 días, es el que ha demostrado, junto

a brivudina, el poder reducir la incidencia de la NPH. La brivudina está limitada en su uso sobre pacientes inmunodeprimidos o con terapia de 5-fluorouracilo. Los antivirales tópicos estarán indicados en las localizaciones oftálmicas y óticas.

- Criterios de uso: mayores de 50 años, que debuten con intenso dolor (aunque sean jóvenes), *rash* intenso (> 50 lesiones) o hemorrágico, con extensión a más de dos dermatomas, afectación de mucosas o lesiones en zona orofacial o sacra. Diferentes autores defienden que no es necesario el uso de los antivirales en pacientes sanos sin criterios de riesgo (escaso dolor, poco *rash* o < 50 años). En las personas gravemente inmunocomprometidas, con afectación neurológica grave, afectación visceral o en los casos de diseminación cutánea, puede requerirse la terapia con antivirales endovenosos, como aciclovir. La elección del antiviral se realizará según necesidad de esquema dosificatorio, efectividad, disponibilidad y coste del fármaco.
- Grupo especial de pacientes: en niños o adolescentes no utilizarlos, salvo inmunodeprimidos o afectación de pares craneales. En embarazadas, ninguno está recomendado, salvo pacientes gravemente inmunodeprimidas.

Tratamiento local y sintomático

- Terapia local. Se pueden utilizar compresas húmedas y frías para reducir el dolor. Los baños calmantes y lociones, como los baños de avena coloidal, baños de fécula o lociones de aloe, calamina o la solución tópica de sulfato de cinc 2% o con permanganato potásico pueden ayudar a aliviar la picazón y la molestia local. Se aconseja la piel limpia y aislada mientras estén supurando las lesiones, para no contaminar a otros.
- Analgesia sistémica. En los casos de dolor, la utilización de fármacos para interrumpir la transmisión nociceptiva es un hecho fundamental, por ser la principal queja y la causa más frecuente de visita médica del paciente con herpes.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y otros analgésicos antitérmicos cumplen (paracetamol, metamizol, ibuprofeno...) una importante misión, reduciendo el dolor y en otros casos el componente inflamatorio. Cuando el dolor no cede, están indicados los opioides débiles como el tramadol,

especialmente indicado por su doble mecanismo de acción; como alternativa el paracetamol-cofeína. En casos puntuales, podrán ser necesarios los opioides potentes. En cualquier caso, los analgésicos se administrarán de forma reglada y con pauta horaria. Para el componente neuropático se ha propuesto la utilización de amitriptilina (que también en algún estudio ha demostrado reducir en algo la incidencia de NPH), así como el uso de los gabapentinoides (gabapentina o pregabalina), si bien la evidencia es débil y faltan ensayos controlados al respecto. Los antihistamínicos también son utilizados contra el prurito intenso.

- Empleo de corticoides, con la única finalidad de reducir el proceso inflamatorio, a dosis altas de 30-60 mg de prednisona 5-7 días, si bien está controvertido su empleo por el riesgo de diseminación. Actualmente no está clara su recomendación. Carecen de evidencia en la prevención de la NPH. Sin embargo, en la presentación oftálmica, la ótica o afectación motora en extremidades puede tener valor clínico una dosis alta de prednisona durante varios días.
- Los bloqueos nerviosos se propusieron para aliviar el dolor, aunque también carecen de la evidencia suficiente. Las infiltraciones locales subcutáneas con anestésicos locales y corticoides o bien algunos bloqueos espinales y simpáticos destacan entre los más utilizados.

Vacuna del HZ

Su relevancia se aborda en otro capítulo de esta monografía, de forma exhaustiva.

Tratamiento de las complicaciones aparecidas

- Antivirales parenterales o tópicos. En algunas ocasiones.
- Antibióticos en pacientes inmunodeprimidos o con sobreinfección local añadida.

Medidas preventivas del contagio

Mediante limpieza e higiene, poniendo especial énfasis cuando se tiene contacto con embarazadas, niños o inmunodeprimidos.

Tabla 1. Terapias recomendadas en HZ

- Terapia antiviral y grado de recomendación:
 - Aciclovir. 800 mg 5/día (7 días). Evidencia A
 - Valaciclovir 1.000 mg 3/día (7 días). Evidencia A
 - Famciclovir 750 mg/día (7 días). Evidencia A
 - Brivudina 125 mg/día (7 días)
- Terapia local:
 - Piel seca, limpia
 - Emolientes y lociones de aloe o permanganato
- Tratamiento analgésico:
 - AINE
 - Opioides débiles si más dolor: tramadol (75-300 mg/día)
 - En dolor neuropático: amitriptilina (25-150 mg/día), gabapentina (900-1.800 mg/día), pregabalina (150-300 mg/día), o clonacepam (1-3 mg/día)
 - Opioides potentes: morfina
- Vacuna HZ en población de riesgo

Tabla 2. Factores favorecedores de la NPH

- Sexo: no parece haber diferencias
- Edad: mayores de 60 años
- Factor genético: descrito por múltiples autores
- Localización: parece más frecuente en casos de afectación del nervio trigémino
- Intensidad del dolor agudo en HZ: relación evidente entre dolor intenso en HZ y posterior aparición de NPH
- Extensión del *rash*: a mayor área lesionada (23 metámeras), y con mayor número de vesículas, aumenta la posibilidad de quedar una NPH
- Grado de alteración somatosensorial: la aparición de un cuadro clínico florido (hipoestesia, parestia, hiperalgesia...) favorece el implante de una posterior NPH
- Estado general del paciente: inmunodeprimido, diabéticos, oncológicos, VIH, o pacientes con zonas posradioterapia

El tratamiento global con dosis de los fármacos, se muestra en la tabla 1.

NEURALGIA POSTHERPÉTICA

Generalidades¹²

La NPH destaca entre las diferentes complicaciones del HZ y es definida como el dolor persistente en las áreas metaméricas afectadas por un HZ, y cuya duración supera en el tiempo los 3 meses desde que desaparecieron las costras. Sin embargo, en los ensayos controlados con analgésicos, donde este modelo es uno de los más utilizados para la comercialización de fármacos en dolor neuropático, este periodo oscilará entre 3-6 meses.

Su importancia radica en la gran cantidad de sensaciones dolorosas anormales que se presentan en este colectivo de pacientes, la morbilidad y el frecuente deterioro emocional, todo ello generado en sujetos previamente sanos.

Epidemiología de la neuralgia postherpética¹¹⁻¹⁴

Alrededor del 10% del total de los pacientes aquejados de un HZ cursará con una NPH, subiendo la incidencia con la edad y alcanzando hasta un 75% en el grupo de los mayores de 70 años que han padecido dicho cuadro (en jóvenes no supera el 10%), siendo, por lo tanto, una de las enfermedades

neurológicas crónicas más frecuentes entre la población anciana. Su frecuencia y dificultad de tratamiento convierten a la NPH en uno de los cuadros neurológicos dolorosos más habituales de los servicios de urgencia o las consultas de médicos de cabecera, así como de las unidades del dolor.

Hoy día se definen unos factores de riesgo para la futura NPH (Tabla 2).

Lesiones anatomopatológicas y fisiopatología del dolor en la neuralgia postherpética^{6,14-16}

Las lesiones anatomopatológicas son clásicas de la NPH, si bien no siempre se corresponden con la clínica.

- A nivel del sistema nervioso central (SNC) hay una fase subclínica del HZ con infección viral, inflamación leptomeníngea transitoria y anormalidad temporal del LCR. Histopatológicamente, en el HZ se genera ganglionitis con pérdida neuronal e infiltrado inflamatorio en los ganglios medulares, con hemorragia y, en último extremo, la necrosis y apoptosis celular del ganglio dorsal.
- Se acompaña de una gran reacción dermatotópica inflamatoria y, por ende, de las terminaciones sensitivas periféricas. Se produce una degeneración walleriana en algunas fibras de pequeño tamaño de los nervios periféricos, y una pérdida importante de las fibras gruesas A-β. Igualmente, una pérdida de las fibras aferentes mielinizadas y los axones del nervio periférico ligado al dermatoma afecto.

Tabla 3. Cambios fisiopatológicos implicados en la NPH

- Están implicados el SNC, SNP y con cierta frecuencia el SNV
- Sensibilización de los nociceptores periféricos con apertura de nuevos canales de sodio y reducción del umbral de excitación
- Aparición de descargas ectópicas espontáneas en axones periféricos o centrales
- Pérdida de controles inhibitorios descendentes del dolor
- Efectos de reorganización central por sensibilización de neuronas GDR
- Hiperexcitabilidad medular con descargas espontáneas y persistentes a base de concentración de focos ectópicos organizados

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en la NPH difieren con otros tipos de dolor neuropático, no están del todo identificados y a menudo implica al sistema nervioso periférico (SNP), central y vegetativo (SNV). Un resumen se refleja en la tabla 3.

Clínica y diagnóstico^{2,7,8,11-14,16-19}

El dolor y su localización en la NPH prácticamente tiene las mismas características que tuvo en el HZ agudo. El dolor persiste meses o años con suficiente intensidad y, a veces, pueden quedar molestias importantes con carácter indefinido. La mayoría de los pacientes presentan múltiples síntomas relacionados con el componente neuropático, que, aunque no siempre tienen el mismo patrón, habitualmente presentan una mezcla de síntomas espontáneos y otros evocados, junto a los diferentes trastornos somatosensoriales:

- Dolor espontáneo continuo, quemante y urente.
- Breves crisis paroxísticas y lancinantes, de aparición también espontánea.
- Alodinia habitualmente mecánica, junto a posible hiperalgesia que puede ser mecánica o térmica (más al calor). Los enfermos protegen la zona lesionada de roces, contactos o cualquier estímulo que le haga desencadenar o empeorar el dolor (aire, vibraciones, movimiento...).
- Paradójicamente, mientras el roce con el aire o la ropa les ocasiona enorme dolor y malestar, la presión de la zona suele aliviarles.

Tabla 4. Variedades clínicas de NPH, según los trastornos somatosensoriales

- Pacientes con dolor intenso, pero sin alodinia o síntomas deficitarios. Gozan de la mejor respuesta analgésica y pronóstico a largo plazo
- Aquellos con alodinia mecánica intensa y falta de síntomas deficitarios como la hipoestesia. Responden a la infiltración local con anestésicos locales. Su pronóstico es peor que el anterior (3-5 años)
- Pacientes con graves síntomas deficitarios, pero sin alodinia y sin respuesta a la infiltración con anestésicos locales o la capsaicina. Respuesta analgésica moderada y duración prolongada (4-7 años)
- Sujetos con importantes cuadros deficitarios y con alodinia, con probable mala respuesta analgésica y persistencia a largo plazo (5-9 años)

- Junto a ello, pueden coexistir parestesias, disestesias, prurito intenso o frecuentes zonas de hipoestesia. En los casos más graves, los pacientes con lesiones motoras o afectaciones oculares deberán tener un trato especial y visita por el especialista correspondiente. También son frecuentes los signos positivos (fasciculaciones...) o negativos somatosensoriales (falta de sudoración, palidez...), en las zonas postherpéticas o en áreas proximales a la lesión inicial.

- La comorbilidad va muy ligada a la NPH y empeora el cuadro de dolor en este grupo de pacientes, con frecuente afectación del sueño y deterioro emocional, hasta alcanzar el estado depresivo. Su repercusión a nivel personal, familiar y social dificulta la respuesta analgésica, empeorando la calidad de vida en esta clase de pacientes.
- Algunos factores contribuyen a desencadenar o empeorar el dolor en estos pacientes: cambios climatológicos, situaciones estresantes...

Se describen cuatro patrones neurosensoriales típicos de NPH, que marcarán tanto la respuesta analgésica como su pronóstico (Tabla 4).

Contrariamente al tratamiento, el diagnóstico a menudo resulta fácil (> 90% de los casos), tomando como referencia la forma del comienzo clínico y la sintomatología tan florida de la NPH que describe el paciente. Sin embargo, hay que tener presente varios conceptos:

- Evaluar desde el principio la gravedad del cuadro clínico y posible NPH. Descartar otras enfermedades de la piel.

- Pensar en la NPH como una enfermedad para-neoplásica, obligando a descartar otras enfermedades subyacentes.
- Necesidad de una correcta inspección de la piel (cambios de color), adecuada exploración neurológica y determinación del balance muscular, en busca de los síntomas existentes.
- Aplicar cualquiera de las escalas disponibles para dolor neuropático (LANSS, DN-4, ID), ayudando a discriminar, evaluar y valorar la evolución de los diferentes síntomas somatosensoriales con el paso del tiempo, para encargar el tratamiento más efectivo en cada momento¹⁶.

CONCLUSIONES

El HZ es considerado como una enfermedad neurológica de gran prevalencia poblacional y con una posible repercusión grave sobre la calidad de vida del paciente. El dolor, su afectación dermatológica, la frecuente lesión nerviosa típica de la NPH y su preferencia por la población geriátrica determinan la importancia de la misma.

Los profesionales deberían realizar su rápido diagnóstico y proceder al tratamiento, sobre todo analgésico, tanto del HZ como de la NPH, sin descuidar los otros aspectos de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gilden DH, Leinhardt-Demasters BK, Laguardia JL, Mahalingam R, Cohrs RJ. Medical progress: neurologic complications of the reactivation of varicella-zoster virus. *N Engl J Med*. 2000;342:635-45.
2. Landon K. Acute and chronic herpes zoster. *Postgraduate Medicine*. 2001;5(6):43-9.
3. Donahue JE, Choo PW, Manson JE, et al. The incidence of herpes zoster. *Arch Intern Med*. 1995;155:1605-9.
4. Gnamn JW, Whitley RJ. Herpes zoster. *N Engl J Med*. 2002;347:340-6.
5. Thomas SL, Wheeler IG, Hall AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case control study. *Lancet*. 2002;360:678-82.
6. Ku CC, Besser J, Abendroth A, Grose C, Arvin AM. Varicella-zoster virus pathogenesis and immunobiology: new concepts emerging from investigations with the SCIDhu mouse model. *J Virol*. 2005;79:2651-8.
7. Holten KB, Britgan DH. FPIN's clinical inquiries. Treatment of herpes zoster. *Am Fam Phys*. 2006. Online.
8. Oaklander AL. Shingles, postherpética neuralgia and postherpética itch. *Int J Pain Med Pall Care*. 2002;2(1):2-11.
9. Moya Mir MS, Mascias Cadavid C. Herpes zoster en urgencias. *Emergencias*. 2005;17:75-84.
10. Dworking R, Johnson RW, Breuer J, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis*. 2007;44(Suppl):1-26.
11. Gálvez Mateos R. Concepto, generalidades, incidencia y concepto del dolor neuropático. Madrid: Masterline; 2003. p. 13-22.
12. Rowbotham MC, Fields HL. Postherpetic neuralgia: the relation of pain compliant, sensory disturbance and skin temperature. *Pain*. 1989;39:129-44.
13. Schmader KE. Epidemiology and impact on quality of life of postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain*. 2002;18:350-4.
14. Argoff CE, Katz N, Backonja M. Postherpetic neuralgia. *J Pain Symptom Manag*. 2004;28:396-411.
15. Watson CPN, Deck JH, Morshead C, Van Der Koy D, Evans RJ. Postherpetic neuralgia: further post-mortem studies of cases with and without pain. *Pain*. 1991;44:105-17.
16. Nurmikko T. Clinical features and pathophysiologic mechanisms of postherpetic neuralgia. *Neurology*. 1995;45(Suppl):54-5.
17. Oster G, Harding G, Dukes E, et al. Pain, medication and health related quality of life in older persons with postherpetic neuralgia: results from a population based survey. *J Pain*. 2005;6:356-63.
18. Rowbotham MC, Petersen KL, Fields HL. Is postherpetic neuralgia more than one disorder? *IASP Newsletter*. 1999;3-7.
19. Barutell C. Guía de práctica clínica en dolor neuropático de la Sociedad Española del Dolor. Madrid: IMC; 2008.