

Tratamiento de la neuralgia postherpética

C. PÉREZ HERNÁNDEZ, E. PATIÑO RODRÍGUEZ, F. GONZÁLEZ MARTÍN-MORÉ Y N. SÁNCHEZ MARTÍNEZ

RESUMEN

El manejo exitoso de la neuralgia postherpética (NPH) constituye un verdadero reto, sobre todo porque no existe un algoritmo de tratamiento definitivo específico para estos pacientes. En los últimos años se han publicado una serie de recomendaciones clínicas basadas en la evidencia para el manejo farmacológico del dolor neuropático en general (incluida la NPH). Estas guías consideran los antidepresivos tricíclicos (ADT), anticonvulsivantes y la lidocaína tópica como fármacos de primera línea en la NPH. Los opioides y el tramadol son recomendados como segunda línea de tratamiento, aunque en determinadas circunstancias puedan ser considerados de primera línea. La capsaicina tópica y el valproato se consideran terapias de tercera línea. Hay pocos estudios acerca de las opciones intervencionistas en el tratamiento de la NPH, pero algunos datos indican que la metilprednisolona intratecal pudiera ser eficaz. Se necesitan más ensayos controlados aleatorizados que confirmen la eficacia analgésica de las diversas terapias farmacológicas e intervencionistas y determinen su papel en el manejo global de los pacientes con NPH.

Palabras clave: Neuralgia postherpética. Dolor. Algoritmo. Tratamiento farmacológico.

ABSTRACT

Successful management of postherpetic neuralgia (PHN) can be challenging, specially with the fact that there is no definitive treatment algorithm specifically for patients with PHN. In recent years, there have been a number of published evidence-based clinical recommendations for pharmacologic management of neuropathic pain in general (including PHN). These guidelines have generally considered tricyclic antidepressants (TCA), anticonvulsivants and topical lidocaine as first-line analgesics for PHN. Opioids and tramadol are recommended as second-line treatments that can be considered for first line under certain select circumstances. Topical capsaicin and valproate are considered as third-line therapies. There are fewer studies on the use of interventional options for the treatment of pain from PHN although some data indicate that intrathecal methylprednisolone may be effective. Further randomized controlled trials will be needed to confirm the analgesic efficacy of pharmacologic and interventional therapies to determine their role in the overall treatment of patients with NPH. (DOLOR. 2010;25:80-93)

Corresponding author: Concepción Pérez Hernández,
CONCHA_PH@terra.es

Key words: Postherpetic neuralgia. Pain. Algorithm. Pharmacologic treatment.

INTRODUCCIÓN

La NPH es una de las complicaciones más temidas del herpes zoster, pudiendo ocasionar dolores invalidantes y un deterioro significativo en la calidad de vida del paciente. La naturaleza heterogénea del dolor asociado a esta entidad hace muy difícil el manejo exitoso de estos pacientes, que a menudo se muestran refractarios a numerosos fármacos y terapias intervencionistas. No obstante, varias revisiones sistemáticas recientes (metaanálisis y ensayos controlados aleatorizados) aportan datos acerca de la eficacia analgésica de una serie de fármacos. A continuación se revisará la evidencia actual de las distintas terapias farmacológicas y abordajes intervencionistas empleados en el tratamiento de la NPH.

CONSIDERACIONES GENERALES DE TRATAMIENTO

Es sabido que la NPH puede empeorar de manera dramática la calidad de vida del paciente y su situación funcional. Éstos pueden padecer insomnio, pérdida de peso, fatiga crónica e incapacidad para desarrollar las actividades de la vida diaria, hasta el punto de sufrir depresión y aislamiento social. Por lo tanto, los objetivos del tratamiento incluyen el alivio del dolor asociado a la NPH y una mejora de la calidad de vida que permita a los pacientes conservar el sueño nocturno, su actividad física y su estado nutricional.

Las recomendaciones generales para el manejo del dolor asociado a la NPH se basan en la reciente conferencia de consenso llevada a cabo por la *International Association for Study of Pain* (IASP), en la cual se evaluaron las distintas revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados y guías relacionadas con el manejo farmacológico de pacientes con dolor neuropático.

Estas recomendaciones clínicas basadas en la evidencia tienen en cuenta la eficacia de los fármacos, sus efectos adversos, el impacto sobre la calidad de vida, conveniencia y costes de los mismos, etc. Sin embargo, presentan limitaciones importantes derivadas de la escasa comparación entre los distintos grupos farmacológicos, el desconocimiento de los beneficios y riesgos a largo plazo, el bajo número de ensayos realizados sobre pacientes con dolor de intensidad leve-moderada y la evidencia insuficiente

Tabla 1. Consideraciones previas a la elección del tratamiento en la NPH

- Efectos adversos potenciales relacionados con los fármacos
- Interacciones farmacológicas
- Condiciones de comorbilidad relevantes (p. ej. depresión, ansiedad, alteraciones del sueño, enfermedad cardíaca, renal o hepática y alteraciones de la marcha)
- Coste relacionado con la terapia
- Riesgo potencial de abuso de fármacos
- Riesgo de sobredosificación farmacológica

para determinar qué medicaciones pueden ser consideradas de primera línea en cuanto a su grado de eficacia o seguridad.

Por todas estas razones es necesario considerar una serie de factores antes de seleccionar una medicación específica para un paciente con NPH (Tabla 1).

- Efectos adversos potenciales relacionados con los fármacos.
- Posibles interacciones farmacológicas.
- Condiciones de comorbilidad presentes en nuestro paciente y susceptibles de mejorar por efectos no analgésicos de la medicación pautada. Concretamente, debemos identificar la presencia de depresión, ansiedad y alteraciones del sueño.
- Coste relacionado con la terapia.
- Riesgo potencial de abuso de fármacos.
- Riesgo de sobredosificación farmacológica.

Además, existe una variación individual en la respuesta al tratamiento farmacológico del dolor neuropático, que es sustancial e impredecible, por lo que es importante conocer la respuesta previa del paciente a los distintos fármacos ensayados.

Por lo tanto, aunque las recomendaciones basadas en la evidencia proponen el empleo de fármacos específicos, el abordaje global del paciente debería ser entendido como un conjunto de pasos orientados a identificar la medicación o conjunto de medicaciones capaces de aportar la máxima recuperación del dolor, con los mínimos efectos colaterales, para un paciente determinado (Tabla 2). Así, si un fármaco no es capaz de disminuir el dolor o presenta efectos adversos intolerables, se debería interrumpir su administración y ensayar otro distinto. Por otro lado, si un fármaco es bien tolerado y aporta recuperación parcial del dolor, se debería continuar con el mismo y asociar otro con un mecanismo de acción diferente. La terapia combinada no sólo es beneficiosa

Tabla 2. Abordaje farmacológico por pasos para el tratamiento de la NPH**Paso 1**

Identificar comorbilidades relevantes susceptibles de empeorar/mejorar con el tratamiento o que puedan precisar ajuste de dosis o monitorización más estrecha de la terapia

Explicar el diagnóstico de la NPH, el plan de tratamiento y establecer expectativas reales

Paso 2

Iniciar el tratamiento con uno o más de los siguientes fármacos:

- ADT
 - Gabapentina/pregabalina
 - Pacientes con NPH localizada: lidocaína tópica sola o combinada con un fármaco de 1.^a línea
 - Pacientes con exacerbaciones episódicas de dolor intenso que precisan una recuperación del dolor rápida durante la titulación de un fármaco de 1.^a línea hasta la dosis eficaz: analgésicos opioides o tramadol solo o asociados a otro fármaco de 1.^a línea
- Evaluar la necesidad de otros tratamientos no farmacológicos e iniciar si es apropiado

Paso 3

Reevaluación frecuente del dolor y la calidad de vida

- Si recuperación sustancial del dolor (p. ej. dolor medio reducido a $\leq 3/10$) y efectos adversos tolerables, continuar el tratamiento
- Si recuperación parcial del dolor (p. ej. dolor medio $\geq 4/10$) tras un adecuado ensayo con un fármaco, añadir otro fármaco de 1.^a línea
- Si la recuperación es inadecuada (p. ej. $< 30\%$ de reducción del dolor) a pesar de alcanzar la dosis predeterminada de un fármaco, cambiar otra medicación de 1.^a línea

Paso 4

Si fallan las terapias de 1.^a línea solas o combinadas, considerar los fármacos de 2.^a y 3.^a línea

por la potencial suma de efectos analgésicos, sino que además puede ayudar a conseguir un efecto analgésico más rápidamente, asociando una medicación de rápido comienzo de acción con otra que precise varias semanas de titulación. En cualquier caso siempre hay que sopesar la posibilidad de efectos adversos aditivos, interacciones farmacológicas, incremento del coste y disminución de la adherencia al tratamiento derivado de la mayor complejidad de los regímenes combinados.

Por último, no se debe olvidar que la educación y el apoyo son una parte esencial del manejo exitoso de estos pacientes. Es muy importante explicar detenidamente las causas de dolor y el plan de tratamiento establecido. Además, se han de discutir las expectativas en cuanto a eficacia y tolerabilidad, así como los objetivos reales del tratamiento propuesto. Asimismo, se ha de tener presente la importancia de otras medidas no farmacológicas como son la disminución del estrés, los buenos hábitos de sueño, la terapia física y otras que se consideren potencialmente útiles.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO (Tabla 3)

Hasta hace poco, el único tratamiento de los empleados en la NPH, basado en la evidencia, eran los

ADT. En los últimos años tres medicaciones han sido aprobadas por la *Food and Drug Administration* (FDA) para la NPH, y diversos ensayos clínicos recientes han establecido la eficacia de otras.

Fármacos de primera línea

Tres grupos de fármacos son recomendados como tratamiento de primera línea en pacientes con NPH.

Antidepresivos tricíclicos

Numerosos ensayos controlados aleatorizados y metaanálisis posteriores de los mismos han examinado la eficacia de los ADT para el tratamiento de la NPH. En un metaanálisis de cuatro ensayos controlados aleatorizados, el empleo de los ADT resultó en un beneficio analgésico significativo para el dolor asociado a la NPH, con un número necesario de pacientes a tratar (NNT) de 2,6¹. Anteriormente, otros metaanálisis habían comunicado resultados similares con un NNT de 2,1-2,3^{2,3}. En un ensayo controlado aleatorizado de ADT frente a opioides en pacientes con NPH, el NNT con los ADT fue de 4, y además se objetivó una falta de correlación en la respuesta analgésica entre opioides y ADT⁴. Cinco revisiones sistemáticas han concluido que los ADT (amitriptilina, nortriptilina, desipramina e imipramina) son eficaces

Tabla 3. Grupos farmacológicos empleados en el manejo de la NPH

Clase de fármaco	Dosis de comienzo	Dosis eficaz	NNT	Efectos adversos frecuentes	Contraindicaciones/precaución
ADT					
Amitriptilina	10-25 mg/día	75-150 mg/día	2,64	Sedación, boca seca, visión borrosa, ganancia de peso, retención urinaria, estreñimiento, disfunción sexual	Enfermedad cardíaca, glaucoma, riesgo de suicidio, trastornos convulsivos, uso concomitante de tramadol, ISRS e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)
Nortriptilina	10-25 mg/día				
Desipramina	10-25 mg/día				
Anticonvulsivantes					
Gabapentina	100-300 mg/día	1.800-2.400 mg/día	4,5	Somnolencia, vértigo, ataxia, edemas periféricos, ganancia de peso, fatiga	Disminuir dosis en insuficiencia renal
Pregabalina	75 mg/12 h (50 mg/8 h)	300-600 mg/día	4,93	Ataxia, vértigo, somnolencia, edemas periféricos, ganancia de peso, visión borrosa, euforia	Disminuir ≥ 50% la dosis en insuficiencia renal según aclaramiento de creatinina
Opioides					
Oxicodona	10-20 mg/día	Variable	2,67	Náuseas, vómitos, estreñimiento, somnolencia, vértigo, prurito	Historia de abuso de sustancias, riesgo de suicidio
Morfina/ metadona	15/5 mg/día	15-225/15 mg/día			
Tramadol	50 mg/12 h	150-400 mg/día	4,76	Náuseas, vómitos, estreñimiento, somnolencia, vértigo, convulsiones, alucinaciones, prurito	Historia de abuso de sustancias, riesgo de suicidio, trastorno convulsivo, uso concomitante de ISRS, IRSN, ATC
Tópico					
Parche de lidocaína 5% (700 mg)	1-2 parches diarios	Hasta 3 parches 12 h/día	2	Reacción local leve	Hipersensibilidad a anestésicos locales tipo amida. Precaución si uso concomitante de antiarrítmicos clase I
Crema de capsaicina	Crema 0,025-0,075%	3-4 aplicaciones/día	3,26	Quemazón. Tos u otros signos de irritación respiratoria	
Otros fármacos					
Divalproex Sodium*	250 mg/12 h	1.000 mg/día	–	Vértigo, cefalea, somnolencia, ganancia de peso, alopecia, dolor abdominal, hepatotoxicidad, teratogenicidad, pancreatitis, trombocitopenia	Evitar en insuficiencia hepática

*No aprobado por la FDA para esta indicación.

en el tratamiento de la NPH^{1,5-8}. La amitriptilina, el mejor estudiado de ellos y el más frecuentemente empleado, produce una recuperación moderada del dolor al menos en dos tercios de los pacientes, con un NNT para el grupo de los ADT de 2,64 (intervalo de confianza [IC] 95%: 2,1-3,54)¹.

La utilización de la amitriptilina en el tratamiento de la NPH fue propuesta por primera vez por Woodforde, que incrementó progresivamente la dosis hasta 100 mg/día, consiguiendo alivio del dolor en los pacientes durante 1-11 meses y atribuyendo su efecto a la acción antidepresiva del fármaco. Merskey y Hestee postularon la acción analgésica de los ADT. Watson, et al. emplearon la amitriptilina en monoterapia, comprobando que el efecto analgésico era independiente de la acción antidepresiva. Max, et al. confirmaron estos resultados atribuyendo la acción analgésica a la elevación de los niveles de serotonina y noradrenalina en el sistema nervioso central (SNC), por el bloqueo de la recaptación sináptica de estas sustancias. Entre los numerosos mecanismos de acción propuestos posteriormente, parece que el bloqueo de los canales de sodio puede contribuir a la eficacia analgésica de estos fármacos⁹.

Los ADT son baratos y suelen administrarse 1/día. El efecto analgésico es independiente de la presencia de depresión, aunque pueden ser especialmente útiles en esta situación. Los efectos secundarios más frecuentes incluyen: sedación, síntomas anticolinérgicos (sequedad de boca, estreñimiento y retención urinaria) e hipotensión ortostática. Las aminas secundarias (nortriptilina y desipramina) son mejor toleradas que las terciarias (amitriptilina e imipramina), conservando la misma eficacia analgésica^{1,10}. La amitriptilina, en particular, debería ser evitada en los pacientes más mayores. Antes de pautar un ADT se debe considerar la posibilidad de efectos cardíacos adversos, ya que estos fármacos pueden producir un QT prolongado; por esta razón se emplearán las dosis más bajas que sean efectivas, y se evitarán en aquellos pacientes con cardiopatía isquémica, arritmias o riesgo de muerte súbita cardíaca.

Aunque no se trate de una recomendación, puede ser prudente obtener un electrocardiograma basal en pacientes de más de 40 años de edad y en aquellos con enfermedad cardíaca^{11,12}. Además, los ADT deberían ser empleados con precaución en pacientes con riesgo de suicidio o sobredosificación. También pueden producir alteraciones cognitivas y trastornos de la marcha en pacientes mayores, predisponiendo a las caídas. Cuando se asocian con medicaciones que inhiben el citocromo P450 2D6, tales como los

inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), se pueden alcanzar niveles tóxicos de ADT. En general, las dosis de comienzo deberían ser bajas (10 mg de amitriptilina en los mayores de 65 años y 25 mg en los menores de 65 años), con un incremento progresivo de las mismas cada 1-2 semanas hasta el alivio del dolor o la aparición de efectos secundarios no tolerables, administrando el fármaco preferentemente por la noche. El efecto analgésico puede aparecer a los 7-10 días.

Los ISRS, como fluoxetina, paroxetina, citalopram y sertralina, han sido estudiados en una amplia variedad de síndromes de dolor neuropático, pero no en la NPH¹³. No hay ninguna evidencia, ni experiencia, ni estudios que avalen que los ISRS tengan eficacia analgésica alguna en la NPH. Los denominados antidepresivos duales por su doble acción frente a serotonina y noradrenalina (venlafaxina y duloxetina) no cuentan con estudios específicos en esta enfermedad, aunque la venlafaxina ha sido ensayada en la NPH con resultados inconsistentes¹⁴. La duloxetina no ha sido estudiada en la NPH, pero en tres ensayos clínicos aleatorizados de pacientes con neuropatía diabética se mostró un alivio significativo del dolor¹⁵⁻¹⁷. Por lo tanto, no hay evidencia de eficacia de los antidepresivos duales en la NPH y no cuentan con la indicación terapéutica en esta enfermedad, pero el perfil experimental y clínico de la venlafaxina sitúa este fármaco como un antidepresivo prometedor en dolor neuropático. También se llevó a cabo un pequeño ensayo con bupropión, un inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina, en un grupo de 41 pacientes con dolor neuropático de distintas etiologías¹⁸.

Anticonvulsivantes

Desde 1960, los anticonvulsivantes se han empleado en el tratamiento de muchos tipos de dolor neuropático, incluida la NPH. Aunque el mecanismo preciso de la acción analgésica es incierto, se sabe que la gabapentina y la pregabalina se unen a la subunidad $\alpha 2\text{-}\delta$ de los canales de calcio voltaje dependientes, disminuyendo la liberación de glutamato, noradrenalina y sustancia P en las fibras aferentes primarias de la médula espinal. Muchos ensayos y algunos metaanálisis han establecido la eficacia analgésica de la gabapentina en el tratamiento de la NPH^{1,19,20}.

En cinco revisiones sistemáticas la gabapentina se ha mostrado efectiva, con un rango de NNT de 2,8-5,3, objetivándose un moderado efecto analgésico pero también una mejoría sobre otros parámetros, como la calidad de vida, el estado de ánimo y las alteraciones

del sueño^{6-9,21}. Un metaanálisis bien diseñado establece un NNT combinado de 4,4 a dosis de 1.800-3.600 mg/día¹. En la revisión actualizada de la base de datos Cochrane de febrero de 2009, la gabapentina se mostró eficaz en la NPH, con un NNT de 3,9 (IC 95%: 3-5,7)²².

La gabapentina es un fármaco seguro, sin interacciones farmacológicas importantes y disponible en su formulación genérica. Los principales efectos secundarios limitantes de la dosis total son la somnolencia y el vértigo, que disminuyen cuando el aumento de dosis se lleva a cabo de manera progresiva, y también los edemas periféricos. En algunos pacientes, sobre todo los más mayores, puede producir o exacerbar alteraciones cognitivas y de la marcha.

El esquema de dosificación óptimo de la gabapentina en pacientes con NPH es incierto, pero parece que la dosis efectiva oscilaría entre 1.800-3.600 mg/día administrados en tres dosis, con incrementos preferentemente de la dosis nocturna a lo largo de varias semanas (300 mg/día el primer día, 600 mg/día el segundo día y 900 mg/día el tercer día, alcanzando 1.800 mg/día en 2 semanas)²³. Los pacientes con insuficiencia renal precisan una reducción de la dosis. El comienzo de la actividad del fármaco puede aparecer desde la segunda semana de tratamiento si la titulación se hace relativamente rápido, pero el pico efecto no suele producirse hasta las 2 semanas de alcanzar una dosis terapéutica. No obstante, un periodo de prueba adecuado puede llevar 2 meses o más.

La administración de gabapentina con un opioide aporta una analgesia superior en comparación con su empleo en monoterapia²⁴.

La eficacia analgésica de la pregabalina ha sido objetivada en tres ensayos clínicos multicéntricos, doble ciego, controlados con placebo, y un estudio aleatorizado, doble-ciego, controlado con placebo, con un NNT de 4,93 (IC 95%: 3,34-6,07)²⁵⁻²⁹.

En la revisión sistemática de la base de datos Cochrane de julio de 2009, la máxima eficacia analgésica de la pregabalina en la NPH, con un NNT de 3,9 (IC 95%: 3,1-5,1), se logró con 600 mg/día de pregabalina³⁰. Ésta produce efectos adversos dosis dependientes similares a los de gabapentina. Otros efectos secundarios también frecuentes incluyen: boca seca, visión borrosa, ganancia de peso, ataxia, cefalea, náuseas y alteraciones del pensamiento^{26,28,29}. Por otro lado, el efecto ansiolítico demostrado de la pregabalina puede ser beneficioso en este tipo de pacientes^{31,32}. No presenta tampoco interacciones farmacológicas de interés, aunque requiere reducción

de dosis en insuficiencia renal. Los estudios indican que el tratamiento se puede iniciar con 150 mg/día, dividido en dos o tres dosis, aunque muchos clínicos comienzan con una dosis única nocturna de 75 mg para reducir la probabilidad de efectos colaterales precoces, sobre todo en los pacientes más mayores y en otros especialmente predispuestos¹³.

La farmacocinética lineal de la pregabalina y la posibilidad de administrarla 2/día pueden contribuir a su relativa mayor facilidad de uso comparada con la gabapentina, pero la eficacia y tolerabilidad globales de ambos fármacos parecen similares. Hasta hace poco, el comienzo del efecto analgésico de la pregabalina se creía más rápido que el de la gabapentina porque la dosis de comienzo de 150 mg/día se consideraba eficaz. Una revisión sistemática reciente muestra que la dosis de 150 mg/día de pregabalina es generalmente ineficaz³³. En 1-2 semanas de incremento de dosis se pueden alcanzar 300 mg/día, y el beneficio máximo ocurre característicamente tras 2 semanas de tratamiento con dosis entre 300-600 mg/día (300-450-600 mg/día)¹³. Como se trata de un fármaco relativamente reciente, la seguridad a largo plazo no está tan bien establecida como en el caso de la gabapentina³⁴.

No está claro si la pregabalina presenta alguna ventaja sobre la gabapentina porque no se dispone de ensayos clínicos que comparen directamente ambos fármacos³⁵. Lo que sí se sabe es que comparten varias ventajas, como la escasa interacción e igual eficacia. El perfil farmacocinético de la pregabalina es superior, presentando una relación dosis-respuesta predecible que permite una titulación más rápida^{25,28}. Además, presenta una biodisponibilidad oral mayor del 90%. La gabapentina, debido a una absorción saturable, sufre una disminución en su biodisponibilidad de un 60 a un 27%, con incrementos de dosis desde 900 hasta 4.800 mg/día, respectivamente³⁶⁻³⁹. Actualmente está en desarrollo un profármaco de la gabapentina (gabapentina enacarbil) que se absorbe de manera eficaz, y rápidamente se convierte en gabapentina, permitiendo mejorar la limitación en la biodisponibilidad de la gabapentina en función de la dosis⁷⁹. Aunque la gabapentina dispone de un genérico más económico, el coste mensual de la pregabalina es similar al coste mensual del genérico de gabapentina cuando se emplea a las dosis máximas recomendadas^{28,35,39-41}.

Lidocaína tópica

Los anestésicos locales aportan analgesia en distintos tipos de dolor neuropático debido a una acumulación

de canales de sodio neuronales específicos⁴². El protagonismo de la alodinia táctil dinámica en la NPH ha motivado numerosas investigaciones; aunque existen dudas acerca de los mecanismos últimos implicados en la alodinia táctil dinámica, los hallazgos apuntan hacia un origen distinto al de la alodinia mecánica estática. La alodinia, como componente primordial del dolor neuropático presente en la NPH, y la búsqueda de fármacos dirigidos a su alivio han situado los parches de lidocaína al 5% en la primera línea de tratamiento de esta entidad.

Tres ensayos clínicos controlados aleatorizados han mostrado la eficacia del parche de lidocaína al 5% (700 mg) en pacientes con NPH y alodinia dinámica. La gravedad de la alodinia no parece correlacionarse con la respuesta al parche. En estos ensayos el NNT era de 2^{43,44}. Una revisión sistemática posterior de esos tres ensayos concluyó que no había suficiente evidencia para recomendar este tratamiento para la NPH⁴⁵. En la actualización de la base de datos Cochrane de 2009 se concluye, asimismo, que no hay evidencia suficiente para recomendar la lidocaína tópica como terapia de primera línea en el tratamiento de la NPH con alodinia⁴⁶.

Recientemente, un ensayo clínico aleatorizado muestra una mayor eficacia del parche de lidocaína al 5% frente a pregabalina en pacientes con NPH^{80,81}. Además, los resultados de otro estudio a largo plazo concluyen que el parche de lidocaína al 5% es eficaz en el alivio de los síntomas neuropáticos del dolor asociado a la NPH⁸².

El empleo del parche, por otro lado, parece seguro y carece de efectos adversos sistémicos⁴⁷⁻⁴⁹. Los niveles del fármaco en sangre son mínimos con la dosis máxima permitida de tres parches/día durante 12 h, e incluso con cuatro parches/día durante 18 h⁵⁰. En cualquier caso se debería evitar su utilización en pacientes en tratamiento con antiarrítmicos orales de clase I (mexiletina) y en aquellos con disfunción hepática grave. Los únicos efectos secundarios asociados al uso del parche son eritema y reacción local.

La eficacia del gel de lidocaína ha sido demostrada también en pacientes con NPH y alodinia. Por su seguridad y facilidad de uso puede considerarse su empleo cuando el parche no se halle disponible o su aplicación resulte problemática⁵¹.

No hay suficiente evidencia que permita aconsejar el uso de otros fármacos como tratamiento de primera línea de la alodinia y otros síntomas evocados en la NPH. Una revisión reciente establece que sólo hay limitada evidencia de que la administración endove-

nosa de ketamina, alfentanilo y morfina tenga algún beneficio, por lo que estas terapias quedarían relegadas a una segunda línea de tratamiento, en todo caso⁸³.

La eficacia de los anestésicos locales sistémicos también ha sido evaluada; en la base de datos de revisiones sistemáticas Cochrane 2009, la lidocaína endovenosa y su análogo oral mexiletina se muestran como fármacos eficaces y seguros en el tratamiento de dolor neuropático (incluida la NPH)⁵².

Fármacos de segunda línea

Aunque los analgésicos opioides son la piedra angular del tratamiento en dolor nociceptivo y dolor asociado al cáncer, su papel en dolor neuropático, como es el caso de la NPH, ha sido intensamente debatido.

La eficacia analgésica de la oxicodona ha sido estudiada en la NPH, con un NNT de 2,5 (IC 95%: 1,7-5,1)⁵³. Posteriormente, cuatro revisiones sistemáticas encontraron que la oxicodona de liberación prolongada reducía el dolor en un 50% según la escala visual analógica (EVA)^{1,6-8}, y era eficaz tanto en dolor continuo como en dolor paroxístico y alodinia. Otra revisión sistemática sólo comunicó una evidencia limitada en cuanto a eficacia²¹.

La primera evidencia de eficacia de los opiáceos en dolor neuropático consistió en el empleo de morfina para el tratamiento de la NPH⁸⁴. Posteriormente, un ensayo controlado aleatorizado de 76 pacientes mostró que la morfina asociada a metadona disminuía la intensidad del dolor y aliviaba más el dolor que el placebo⁵⁴.

Algunos autores destacan que, en numerosos estudios preclínicos, la buprenorfina ha demostrado tener un efecto antihiperálgico mantenido en distintos tipos de dolor neuropático⁸⁵.

La suma de todas las revisiones sistemáticas con opioides muestra un 50% de reducción del dolor en la EVA con un NNT global de 2,67 (IC 95%: 2,1-3,77)²¹.

El tramadol, agonista opioide selectivo que además inhibe la recaptación de noradrenalina y serotonina, también ha sido estudiado en la NPH, mostrándose superior al placebo, con un NNT de 4,8 (IC 95%: 2,6-26,9)⁵⁵, y mejorando además algunos aspectos relacionados con la calidad de vida del paciente^{1,7,21}.

Algunos autores lo consideran primera línea de tratamiento en la NPH debido a su acción analgésica sobre las aminas neuromoduladoras⁸⁴.

Actualmente, diferentes guías clínicas y consensos consideran que los opioides son una opción reconocida para el tratamiento del dolor neuropático, incluida la NPH^{13,55,56}.

Cuando los pacientes no responden satisfactoriamente a los fármacos de primera línea en monoterapia o combinados, se puede probar con agonistas opioides como tratamiento de segunda línea, solos o en combinación con otros fármacos de primera línea (recomendación grado A)¹³.

A pesar de su eficacia probada, el grupo de dolor neuropático de la IASP y otros consensos europeos y canadienses establecen el empleo de los opioides como fármacos de segunda línea por las siguientes razones¹³:

- Cuando se comparan con ADT y gabapentina producen efectos adversos más frecuentemente, y además éstos persisten en tratamientos a largo plazo.
- La seguridad de los tratamientos continuados con opioides no ha sido estudiada de manera sistemática, y además hay evidencia de que el empleo de los opioides a largo plazo se asocia con el desarrollo de cambios inmunológicos e hipogonadismo.
- Datos experimentales sugieren que el tratamiento con opioides se puede asociar con hiperalgesia, que podría alterar la relación riesgo-beneficio en tratamientos a largo plazo.
- Aunque el riesgo de mal uso o abuso de estos fármacos no ha sido determinado para pacientes con NPH, estimaciones recientes muestran un amplio rango que va desde menos de un 5% de los pacientes estudiados hasta un 50%.

Hay, no obstante, determinadas circunstancias clínicas en las que los analgésicos opioides y el tramadol pueden considerarse tratamiento de primera línea en la NPH. Estas circunstancias incluyen aquellos casos en los que la recuperación del dolor urge y la titulación de otro fármaco de primera línea va a llevar más tiempo, y aquellos que presentan exacerbaciones episódicas de dolor agudo intenso¹³.

Antes de iniciar un tratamiento con opioides se debería evaluar la predisposición del paciente a sufrir abuso de estas sustancias, que engloba a todos aquellos con uso activo de sustancias de abuso, enfermedad psiquiátrica mayor e historia familiar de abuso de sustancias. Además, se debería monitorizar de manera regular la respuesta al tratamiento,

efectos adversos y signos de mal uso o abuso de opioides.

Los efectos adversos más comunes consisten en náuseas, estreñimiento y sedación^{57,58}. Típicamente, la sedación y las náuseas disminuyen tras varias semanas de tratamiento, pero en el caso del estreñimiento puede no ser así, por lo que se requiere un manejo específico del mismo, sobre todo en determinados grupos de riesgo y en los pacientes mayores en general. También pueden producir o exacerbar alteraciones cognitivas y de la marcha, incrementando el riesgo de caídas en pacientes ancianos. Además, todos los pacientes en tratamiento crónico con opioides desarrollan dependencia física (no así abuso o adicción), por lo que deberían ser advertidos de no interrumpir el tratamiento por sí mismos. Igualmente, deberían ser usados con mucha precaución en pacientes con riesgo de intento autolítico o sobredosificación accidental.

La dosis efectiva de opioides varía ampliamente de unos individuos a otros, por lo que seguiremos la estrategia de tratamiento que mejor se adapte a las circunstancias clínicas. Aunque faltan ensayos controlados aleatorizados que comparen la eficacia y seguridad de los opioides de acción corta respecto a los de acción larga, en general, se prefieren esquemas de dosificación fija con opioides de acción prolongada, ya sea oxicodona oral o buprenorfina transdérmica. La titulación debería continuar hasta que se produzca una recuperación satisfactoria del dolor o hasta que los efectos adversos sean intolerables. En pacientes seleccionados, con episodios de incremento del dolor importantes, a veces es más apropiado un tratamiento con opioides de acción corta a demanda. Al igual que con otras medicaciones, se han de usar las dosis más bajas efectivas, y si no se consigue un alivio del dolor clínicamente relevante se han de probar otras alternativas.

El tramadol, por su parte, también se asocia con abuso potencial⁵⁹. Los efectos secundarios más comunes incluyen somnolencia, vértigo, náuseas, estreñimiento e hipertensión ortostática. Otros efectos adversos menos comunes incluyen retención urinaria, prurito y cefalea. En pacientes mayores puede producir o exacerbar alteraciones cognitivas y trastornos de la marcha, y en pacientes predispuestos puede precipitar crisis convulsivas. El empleo concomitante de tramadol con medicaciones serotoninérgicas (ISRS o antidepresivos duales) puede incrementar el riesgo de síndrome serotoninérgico, por lo que la terapia combinada en estos casos ha de supervisarse estrechamente. Al igual que el resto de

opioides, se emplea en pacientes que no han respondido a la terapia de primera línea, pero puede considerarse tratamiento de primera línea en las mismas circunstancias clínicas ya expuestas para los analgésicos opioides¹³. El tramadol está disponible en formulaciones de acción corta y de acción larga. La dosis de comienzo con formulación de acción corta es de 50 mg, una o dos veces al día, incrementando la dosis gradualmente hasta llegar a una dosis máxima de 400 mg/día. Es necesario una reducción de dosis en pacientes mayores y en aquellos con enfermedad renal o hepática.

Fármacos generalmente de tercera línea

Se incluyen aquellas medicaciones para las cuales hay sustancialmente menos evidencia de eficacia que la que presentan los ADT, anticonvulsivantes, lidocaína tópica, analgésicos opioides y tramadol en el tratamiento del dolor asociado a la NPH.

Las recomendaciones acerca de su uso son recomendaciones de grado B, porque están basadas en la eficacia demostrada en un único ensayo o en resultados inconsistentes procedentes de múltiples ensayos, así como en la experiencia clínica¹³.

Capsaicina tópica

También se han ensayado otros fármacos locales, como la capsaicina para el tratamiento de la NPH. La aplicación de capsaicina redujo el dolor en poco más del 20% de los pacientes en una revisión sistemática de dos ensayos aleatorizados controlados, con un NNT de 3,26 (IC 95%: 2,26-5,85)^{1,6-8,21}. Aunque parece una terapia efectiva, no se ha podido evidenciar que su eficacia sea superior al placebo debido a la disparidad de resultados y debido también a que el ciego del estudio no se puede asegurar por el dolor quemante asociado con la aplicación del tratamiento.

Recientemente se ha llevado a cabo un ensayo multicéntrico para evaluar la eficacia de la aplicación de un parche con altas concentraciones de capsaicina (8%), con resultados excelentes y buena tolerancia⁶³.

La aplicación de capsaicina al 0,075% produce una depleción de la sustancia P que, inicialmente, causa una sensación quemante considerada intolerable por hasta un tercio de los pacientes, pero que puede disminuir con aplicaciones repetidas. Posteriormente se produce el efecto anestésico. La aplicación tópica ha de repetirse tres o cuatro veces al día.

Ácido valproico

Los datos disponibles acerca de la eficacia del ácido valproico en la NPH son limitados e inconsistentes, pero parece que el divalproex sódico (ácido valproico y valproato sódico) podría aportar una recuperación significativa del dolor en la NPH, con una incidencia relativamente baja de efectos secundarios⁶⁰.

Otros fármacos

Otros grupos farmacológicos han sido ensayados, tales como los antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) (dextrometorfano y memantina), ketamina, ADT y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tópicos..., pero no hay evidencia científica para emitir recomendaciones acerca de la eficacia de los mismos.

La carbamacepina no ha mostrado ninguna eficacia en otros tipos de dolor neuropático que no sea la neuralgia del trigémino.

La lamotrigina no cuenta con estudios específicos en esta enfermedad; los resultados de un único subgrupo de pacientes con NPH de un estudio global no han sido positivos.

Algoritmo de tratamiento farmacológico (Fig. 1)

Idealmente, la elección de un fármaco frente a otro para constituir un algoritmo de tratamiento conforme a la evidencia debería basarse en comparaciones directas de uno con otro, en relación con su eficacia y efectos adversos. Cuando esto no es posible, un abordaje alternativo consistiría en estimar la eficacia y seguridad relativas empleando el NNT y NNH.

A continuación se exponen una serie de criterios principales que pueden ser tenidos en cuenta, aislada o globalmente, a la hora de seleccionar un fármaco para el tratamiento de la NPH⁶¹:

- Alivio del dolor: si empleamos este criterio aisladamente, la elección farmacológica aparecería en este orden: ADT > opioides ≥ tramadol ≥ gabapentina/pregabalina.
- Alivio del dolor y calidad de vida: gabapentina/pregabalina > tramadol > opioides > ADT.
- Alivio del dolor, calidad de vida, efectos secundarios y diseño del estudio farmacológico. Cuando tenemos en cuenta todos los criterios conjuntamente, la elección del fármaco se llevaría a cabo según el algoritmo mostrado en la figura 1.

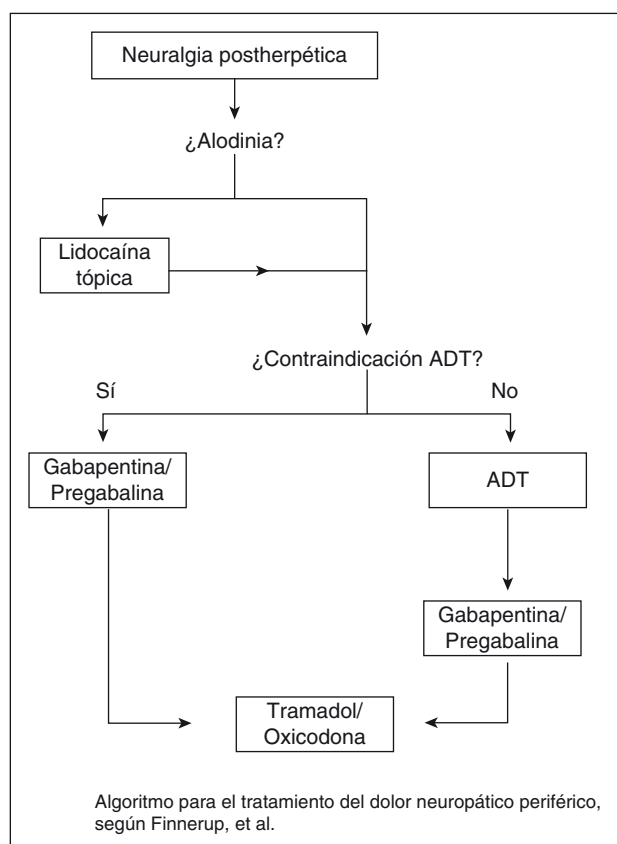


Figura 1. Algoritmo de tratamiento farmacológico.

Los ADT tienen un NNT más bajo que la gabapentina/pregabalina, pero esto puede ser debido a diferencias en el diseño del estudio. La gabapentina/pregabalina tienen un NNH más elevado y además no presentan efectos adversos demasiado serios, por lo que teniendo en cuenta que además los ADT son mal tolerados por los pacientes más mayores, con posible enfermedad cardíaca sobreañadida, parecería más razonable la elección de gabapentina o pregabalina en estos casos como primera línea de tratamiento.

Perspectivas futuras

Actualmente se están llevando a cabo diversos ensayos clínicos para evaluar la eficacia del agonista del receptor vaniloide TRPV1 (NGX 4010), validado hace tiempo como diana analgésica, en la NPH⁶². En una publicación de *The Lancet Neurology*⁶³, Backonja, et al. presentan los datos de un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, en el cual se aplica un parche de capsaicina a altas concentraciones (8%), durante 60 min, para el tratamiento de la NPH. La exposición a altas dosis de capsaicina produce una

disminución de la función y una degeneración reversible de los nervios aferentes de pequeño diámetro (donde se expresan principalmente estos receptores), conduciendo a la inhibición de la transmisión nociceptiva periférica. En este estudio, Backonja evidencia una reducción significativamente mayor del dolor asociado a la NPH, con respecto a los pacientes control, recibiendo un parche de capsaicina a bajas dosis, con una duración entre 2-12 semanas tras el tratamiento. Sin embargo, se plantean dos obstáculos principales para el uso a largo plazo de los parches de capsaicina a altas concentraciones; en primer lugar, el tratamiento se ha de reaplicar cada pocos meses por recurrencia del dolor, debido a la regeneración de los citados nociceptores cutáneos afectados por capsaicina; en segundo y último lugar, la capsaicina a altas dosis produce una disminución de la densidad de fibras nerviosas epidérmicas capaz de inducir cambios en los nociceptores aferentes primarios que pueden condicionar la aparición de dolor. Por todo esto, son necesarios más ensayos que determinen los intervalos entre tratamientos, la eficacia a largo plazo y tal vez estrategias para la identificación de aquellos individuos potencialmente respondedores a capsaicina, con objeto de minimizar riesgos.

ABORDAJE NO FARMACOLÓGICO

Estrategias no intervencionistas

Bajo este término se engloban una serie de terapias no invasivas, como la iontoforesis con vincristina, la homeopatía y la acupuntura, que han sido ensayadas sin mostrar evidencia científica suficiente en cuanto a su eficacia.

Además, se incluye la terapia psicológica. Estudios recientes han demostrado que los pacientes con NPH sufren limitaciones físicas y estrés emocional. Aunque diversos ensayos controlados han evaluado el papel de la terapia cognitivoconductual en muchas situaciones de dolor crónico, no parece haber ningún estudio específico para pacientes con NPH⁶⁴. En cualquier caso, no se debe olvidar la importancia del apoyo psicosocial y el seguimiento a largo plazo de los casos más graves e intratables.

Estrategias intervencionistas

Una amplia variedad de opciones terapéuticas intervencionistas han sido evaluadas como tratamientos potenciales de la NPH, formando parte de un

abordaje de tratamiento global (invasivo y no invasivo). La eficacia analgésica de algunas de estas estrategias es incierta, como es el caso del bloqueo simpático regional; sin embargo, otras terapias se han mostrado más efectivas, como la administración de metilprednisolona intratecal.

Bloqueos del sistema nervioso simpático

El bloqueo simpático selectivo ha sido una de las estrategias tradicionalmente empleadas en el alivio de muchos tipos de dolor crónico. También se ha utilizado en pacientes con NPH, aunque con mucha menos eficacia cuando se compara con su empleo en el dolor agudo debido al herpes zoster⁶⁴. La administración del anestésico local en las fibras nerviosas simpáticas interrumpiría la interacción simpaticosensitiva, considerada, en parte, causa del dolor en la NPH⁶⁴. Aunque la incidencia de complicaciones graves con esta técnica es muy baja y dependiente de la localización del bloqueo nervioso, éstas podrían consistir en la aparición de convulsiones por toxicidad del anestésico local, neumotórax, inyección intraespinal, neuroaxial o daño neurológico. A pesar de la aparente efectividad del bloqueo simpático mostrada en los primeros estudios retrospectivos^{65,66}, la evaluación de la eficacia del mismo es complicada debido a importantes limitaciones metodológicas^{67,68}. Actualmente, el papel del bloqueo simpático en la NPH ya establecida (2 meses tras la aparición de la erupción) es discutido, porque la eficacia analgésica prolongada que proporciona es mínima (14% de los pacientes) comparada con la de aquellos pacientes que reciben el bloqueo en los primeros 2 meses tras la aparición del rash (92%)⁶⁹.

Otros bloqueos

El bloqueo de nervios intercostales, evaluado en diversos estudios, se ha considerado eficaz para la recuperación duradera del dolor en la NPH, pero la calidad de dichos estudios es cuestionable⁷⁰.

En un ensayo aleatorizado se objetivó la eficacia de la administración de metilprednisolona intratecal en el alivio del dolor en pacientes con NPH de larga evolución refractarios al tratamiento convencional. A pesar de la eficacia potencial de la metilprednisolona intratecal, ésta no ha sido aprobada para el tratamiento de la NPH. Además, la seguridad de su administración por esta vía ha sido debatida, y se recomienda precaución en su empleo⁷¹.

Radiofrecuencia

La lesión por radiofrecuencia pulsada del ganglio de la raíz dorsal se ha mostrado eficaz en algunos estudios, pero son necesarios más trabajos para conocer el mecanismo de acción así como para la determinación de los parámetros eléctricos óptimos.

Estimulación medular

Aunque el mecanismo de acción no está claro, la estimulación medular se ha utilizado para el tratamiento del dolor crónico neuropático. Uno de los mecanismos propuestos para explicar el efecto analgésico se basa en la denominada «teoría de la puerta de entrada» por estimulación de las fibras A- β de los cordones posteriores. Según este modelo, el estimulador medular bloquearía el dolor neuropático produciendo un campo eléctrico sobre la médula espinal. El impulso eléctrico se transmitiría a la médula espinal desde un generador implantado subcutáneamente a través de unos electrodos colocados en el espacio epidural⁷². Otros mecanismos propuestos incluyen la supresión de la transmisión simpática y la inhibición del procesamiento nociceptivo de las interneuronas GABAérgicas^{72,73}.

Aunque hay limitaciones en los datos disponibles, la evidencia actual sugiere que el estimulador medular es eficaz en el manejo de ciertos tipos de dolor neuropático que incluyen la NPH^{73,74}.

Otras opciones quirúrgicas

- La infusión continua de analgésicos (opioides o anestésicos locales) a través de un catéter intratecal externalizado o de una bomba intratecal interna también se ha empleado en la NPH, pero no se dispone de ensayos controlados que evalúen la eficacia de dichas intervenciones^{75,76}. La resección de la piel correspondiente a la zona de dolor asociado a la NPH no puede recomendarse como tratamiento⁷⁷. Otras alternativas quirúrgicas incluyen la cordotomía, neurectomía periférica espinal o trigeminal, la estimulación cerebral profunda, la lesión en la zona de entrada de la raíz dorsal y la mesencefalotomía.

La cirugía de la zona de entrada de la raíz dorsal (DREZ) puede interrumpir pequeñas fibras nociceptivas y neuronas de los cordones posteriores de la médula espinal, mostrándose eficaz en el periodo inicial de la NPH pero perdiendo eficacia posteriormente. Además, las complicaciones relacionadas

con la técnica pueden ser graves (disfunción de la motoneurona en las extremidades inferiores [EEII]), por lo que esta técnica no se recomienda actualmente como tratamiento de la NPH. El papel de estos procedimientos quirúrgicos invasivos en el manejo de la NPH es incierto por la ausencia de estudios controlados.

ABORDAJE INTEGRAL DEL PACIENTE CON NEURALGIA POSTHERPÉTICA (Tabla 2)

Es importante hacer hincapié en que el manejo farmacológico del paciente con NPH es parte integral de un abordaje más complejo que incluye también otras terapias no farmacológicas. Ante un paciente con dolor asociado a la NPH, se emplearían en primer lugar aquellos fármacos recomendados como primera línea de tratamiento, solos o en combinación. Si no hubiera respuesta, deberían considerarse terapias de segunda línea asociadas o no a algún fármaco de primera línea. En determinadas circunstancias clínicas, detalladas con anterioridad, estaría justificado el empleo de analgésicos opioides o tramadol como tratamiento de primera línea. Si el paciente continuara sin un alivio clínicamente significativo del dolor, podrían probarse uno o más fármacos de los considerados como tercera línea de tratamiento.

Recientemente, el grupo de González-Escalada ha publicado una serie de recomendaciones de tratamiento para los distintos tipos de dolor neuropático, incluida la NPH. Según estas recomendaciones, los pacientes con NPH que presentan alodinia deben ser tratados con parche de lidocaína 5% como primera línea de tratamiento, y si éste no está disponible, recomiendan el empleo de lidocaína endovenosa y capsaicina como terapia de segunda línea. El tratamiento de elección de otros síntomas distintos a la alodinia se realizaría con ADT (amitriptilina 75 mg, dosis nocturna) o con duloxetina 60 mg/día si los primeros no están indicados (alteración cardíaca, prostatismo, glaucoma, trastornos cognitivos) o en pacientes mayores de 65 años. Como tratamiento de segunda línea cuando los ADT están contraindicados, recomiendan gabapentina/pregabalina aisladamente, o en combinación con ADT si éstos han logrado un beneficio parcial. La tercera línea de tratamiento la ocuparían otros fármacos anticonvulsivantes que no han mostrado evidencia, como tiagabina, topiramato y carbamacepina. Acerca del tratamiento analgésico complementario, la recomendación de estos autores

es el empleo de dosis bajas de tramadol-paracetamol para aquellos pacientes con un dolor moderado, tramadol hasta 400 mg/día si el dolor es moderado-intenso, y oxicodona o buprenorfina transdérmica si el dolor es muy intenso⁸⁴.

Cuando, a pesar de todo, el dolor es refractario al abordaje farmacológico, y sobre todo en aquellos casos especialmente complicados, bien por la comorbilidad asociada, bien por la magnitud del deterioro funcional, se debería remitir al paciente a un especialista en dolor o a un centro multidisciplinario donde otras terapias no farmacológicas y tratamientos invasivos puedan ser llevados a cabo.

CONCLUSIONES

El tratamiento de la NPH a menudo es frustrante y difícil, tanto para el paciente como para el médico. Desafortunadamente, no hay ninguna medida que alivie de manera definitiva el dolor de estos pacientes, entre otras cosas porque los fármacos disponibles actualmente no actúan a nivel de todos los mecanismos subyacentes implicados en el dolor de la NPH. A pesar de todo, ensayos controlados aleatorizados recientes indican que el abordaje farmacológico, incluyendo opioides, ADT, anticonvulsivantes y parches de lidocaína, logra una recuperación significativa del dolor asociado en la NPH, aunque algunos pacientes puedan no experimentar alivio suficiente, y en otros los efectos adversos no superen al beneficio farmacológico.

Por otro lado, según datos recientes, la metilprednisolona intratecal parece mostrar eficacia analgésica en la NPH. También hay datos preliminares que sugieren que la estimulación medular podría ser una terapia intervencionista prometedora, aunque faltan ensayos controlados aleatorizados que confirmen la eficacia analgésica de esta y otras terapias y determinen su papel en el manejo integral del paciente con NPH.

Es posible que en los próximos 5 años asistamos a importantes avances en el manejo del dolor asociado a la NPH debido a una mejor comprensión de los mecanismos implicados en la génesis del mismo. Los biomarcadores facilitarán el desarrollo de terapias novedosas a nivel celular y génico, así como de otros tratamientos basados en el ácido ribonucleico (ARN)⁷⁸.

Finalmente, es probable que el tratamiento futuro más efectivo para la NPH se centre en la prevención de la infección e inmunización mediante la vacuna recientemente aprobada.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ, Wiffen P. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2000;20:449-58.
3. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatments of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain.* 1999;83:389-400.
4. Raja SN, Haythornwaite JA, Pappagallo M, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology.* 2002;59:1015-21.
5. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007;4:CD005454.
6. Alper BS, Lewis PR. Treatment of postherpetic neuralgia: a systematic review of the literature. *J Fam Pract.* 2002;51:121-8.
7. Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami Z, et al. Practice parameter: treatment of postherpetic neuralgia: an evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2004;63:959-65.
8. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, et al.; EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol.* 2006;13:1153-69.
9. Dick IE, Brochu RM, Purohit Y, Kaczorowski GH, Martin WJ, Priest BT. Sodium channel blockade may contribute to the analgesic efficacy of antidepressants. *J Pain.* 2007;8:315-24.
10. Rowbotham MC, Reisner LA, Davies PS, Fields HL. Treatment response in antidepressant-naïve postherpetic neuralgia patients: double-blind, randomized trial. *J Pain.* 2005;6:741-6.
11. Sansone RA, Todd T, Meier BP. Pretreatment ECGs and the prescription of amitriptyline in an internal medicine clinic. *Psychosomatics.* 2002;43:250-1.
12. Wieweg WV, Wood MA. Tricyclic antidepressants, QT interval prolongation, and torsade de pointes. *Psychosomatics.* 2004;45:371-7.
13. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain.* 2007;132:237-51.
14. Grothe DR, Scheckner B, Albano D. Treatment of pain syndromes with venlafaxine. *Pharmacotherapy.* 2004;24:621-9.
15. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain.* 2005;116:109-18.
16. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med.* 2005;6:346-56.
17. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology.* 2006;67:1411-20.
18. Semenchuk MR, Sherman S, Davis B. Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology.* 2001;57:1583-8.
19. Rice AS, Maton S. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Pain.* 2001;94:215-24.
20. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998;280:1837-42.
21. Wareham DW. Postherpetic neuralgia. *BMJ Clin Evid.* 2007;12:905-18.
22. Wiffen PJ, McQuay HJ, Rees J, Moore RA. Gabapentin for acute and chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2005;3. Art. No. CD005452.
23. Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther.* 2003;25:81-104.
24. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med.* 2003;352:1324-34.
25. Sabatowski R, Gálvez R, Cherry DA, et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with postherpetic neuralgia: results of a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Pain.* 2004;109:26-35.
26. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology.* 2003;60:1274-83.
27. Van Seventer R, Feister HA, Young JP, et al. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13 week, randomized trial. *Curr Med Res Opin.* 2006;22:375-84.
28. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomized, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain.* 2005;115:254-63.
29. Frampton JE, Foster RH. Pregabalin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Drugs.* 2005;65:111-8.
30. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009;3. Art. No. CD007076.
31. Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a six-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry.* 2006;67:771-82.
32. Rickels K, Pollack MH, Feltner DE, et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder: a 4-week multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:1022-30.
33. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009;3. Art. No. CD007076. DOI: 10.1002/14651858.CD007076.pub2.
34. Capuzzo KA. Treatment of postherpetic neuralgia: focus on pregabalin. *Clinical Interventions in Aging.* 2009;4:17-23.
35. Blommel ML, Blommel AL. Pregabalin: an antiepileptic agent useful for neuropathic pain. *Am J Health-Syst Pharm.* 2007;64:1475-82.
36. Lyrica* [package insert]. New York: Pfizer Inc; 2007.
37. Cada DJ, Levien T, Baker DE. Pregabalin. *Hospital Pharmacy.* 2006;41:157-72.
38. Neurontin [package insert]. New York: Pfizer Inc; 2007.
39. Randinitis EJ, Posvar EL, Alvey CW, et al. Pharmacokinetics of pregabalin in subjects with various degrees of renal function. *J Clin Pharmacol.* 2003;43:277-83.
40. Murphy N, Mocker M, Ryder M, et al. Decompensation of chronic heart failure associated with pregabalin in patients with neuropathic pain. *J Card Fail.* 2007;13:227-9.
41. Drugstore.com [homepage on the Internet]. Drugstore.com Inc; c1999-2008 [cited 2008 Sept 4]. Available from: <http://drugstore.com>.
42. Mao J, Chen LL. Systemic lidocaine for neuropathic pain relief. *Pain.* 2000;87:7-17.
43. Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, Friedman E. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study. *Pain.* 1999;80:533-8.
44. Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C, Galer BS. Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. *Pain.* 1996;65:39-44.
45. Khaliq W, Alam S, Puri N. Topical lidocaine for the treatment of postherpetic neuralgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007;2:CD004846.
46. Khaliq W, Alam S, Puri NK. Topical lidocaine for the treatment of postherpetic neuralgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2008;3. Art. No. CD004846.
47. Galer BS, Jensen MP, Ma T, Davies PS, Rowbotham MC. The lidocaine patch 5% effectively treats all neuropathic pain qualities: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled, 3-week efficacy study with use of the neuropathic pain scale. *Clin J Pain.* 2002;18:297-301.
48. Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, Friedman E. Topical lidocaine patch relieves postherpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study. *Pain.* 1999;80:533-8.
49. Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C, Galer BS. Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. *Pain.* 1996;65:39-44.
50. Gammaitoni AR, Davies MW. Pharmacokinetics and tolerability of lidocaine patch 5% with extended dosing. *Ann Pharmacother.* 2002;36:236-40.
51. Rowbotham MC, Davies PS, Fields HL. Topical lidocaine gel relieves postherpetic neuralgia. *Ann Neurol.* 1995;37:2246-53.
52. Challapalli V, Tremont-Lukats IW, McNicol ED, Lau J, Carr DB. Systemic administration of local anesthetic agents to relieve neuropathic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2005;4. Art. No. CD003345.
53. Watson CPN, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology.* 1998;50:1837-41.
54. Raja SN, Haythornwaite JA, Pappagallo M, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology.* 2002;59:1015-21.
55. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, et al.; EFNS Task Force. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol.* 2006;13:1153-69.

56. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, et al.; Canadian Pain Society. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manage.* 2007;12:13-21.
57. Eisenberg E, McNichol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005;293:3043-52.
58. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ.* 2006;174:1589-94.
59. Cicero TJ, Inciardi JA, Adams EH, et al. Rates of abuse of tramadol remain unchanged with the introduction of new branded and generic products: results of an abuse monitoring system. 1994-2004. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005;14:851-9.
60. Kochar DK, Garg P, Bumb RA, et al. Divalproex sodium in the management of post-herpetic neuralgia: a randomized double-blind placebo-controlled study. *QJM.* 2005;98:29-34.
61. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain.* 2005;118:289-305.
62. Wong GY, Gavva NR. Therapeutic potential of vanilloid receptor TRPV1 agonists and antagonists as analgesics: recent advances and setbacks. *Brain Res Rev.* 2009;60(1):267-77. Epub 2008 Dec 25.
63. Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, et al. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch for treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind study. *Lancet Neurol.* 2008;7:1106-12.
64. Wu CL, Raja SN. An update on the treatment of postherpetic neuralgia. *J Pain.* 2008;9(1 Suppl 1):19-30.
65. Colding A. The effect of regional sympathetic blocks in the treatment of herpes zoster. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1969;13:133-41.
66. Colding A. Treatment of pain: organization of a pain clinic: treatment of acute herpes zoster. *Proc R Soc Med.* 1973;66:541-3.
67. Hogan QH, Abram SE. Neural blockade for diagnosis and prognosis: a review. *Anesthesiology.* 1997;86:216-41.
68. Kingeri WS. A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain.* 1997;73:123-39.
69. Wu CL, Marsh A, Dworkin RH. The role of sympathetic nerve blocks in herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Pain.* 2000;87:121-9.
70. Doi K, Nikai T, Sakura S, Saito Y. Intercostal nerve block with 5% tetracaine for chronic pain syndromes. *J Clin Anesth.* 2002;14:39-41.
71. Kotani N, Kushikata T, Hashimoto H, et al. Intrathecal methylprednisolone for intractable postherpetic neuralgia. *N Engl J Med.* 2000;343:1514-9.
72. Krames E. Implantable devices for pain control: spinal cord stimulation and intrathecal therapies. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2002;16:619-49.
73. Harke H, Gretenkort P, Ladleif HU, Koester P, Rahman S. Spinal cord stimulation in postherpetic neuralgia and in acute herpes zoster pain. *Anesth Analg.* 2002;94:694-700.
74. Grabow TS, Tella PK, Raja SN. Spinal cord stimulation for complex regional pain syndrome: an evidence-based medicine review of the literature. *Clin J Pain.* 2003;19:371-83.
75. Angel IF, Gould HJ Jr, Carey ME. Intrathecal morphine pump as a treatment option in chronic pain of nonmalignant origin. *Surg Neurol.* 1998;49:92-8.
76. Nătescu P, Dahm P, Appelgren L, Cărelaru I. Continuous infusion of opioid and bupivacaine by externalized intrathecal catheters in long-term treatment of "refractory" nonmalignant pain. *Clin J Pain.* 1998;14:17-28.
77. Petersen KL, Rowbotham MC. Relief of postherpetic neuralgia by surgical removal of painful skin: 5 years later. *Pain.* 2007;131:214-8.
78. Jain KK. Current challenges and future prospects in management of neuropathic pain. *Expert Rev Neurother.* 2008;8(11):1743-56.
79. Merlino G, Serafini A, Young JJ, Robiony F, Gigli GL, Valente M. Gabapentin enacarbil, a gabapentin prodrug for the treatment of the neurological symptoms associated with disorders such as restless legs syndrome. *Curr Opin Investig Drugs.* 2009;10(1):91-102.
80. Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. Efficacy and safety of 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster in comparison with pregabalin in patients with postherpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy. *Clin Drug Invest.* 2009;29:231-41.
81. Baron R, Mayoral V, Leijon G, Binder A, Steigerwald I, Serpell M. Efficacy and safety of combination therapy with 5% lidocaine medicated plaster and pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic poly neuropathy. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:1677-87.
82. Hans G, Sabatowski R, Binder A, Boesl I, Rogers P, Baron R. Efficacy and tolerability of a 5% lidocaine medicated plaster for the topical treatment of post-herpetic neuralgia: results of a long-term study. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:1295-305.
83. Granot R, Day RO, Cohen ML, Murnion B, Garrick R. Targeted pharmacotherapy of evoked phenomena in neuropathic pain: a review of the current evidence. *Pain Med.* 2007;8:48-64.
84. González-Escalada JR, Rodríguez MJ, Camba MA, Portolés A, López R. Recommendations for the treatment of neuropathic pain. *Rev Soc Esp Dolor.* 2009;16(8):445-67.
85. Hans G. Buprenorphine: a review of its role in neuropathic pain. *J Opioid Manage.* 2007;3:195-206.