

Sumario

NEURALGIA POSTHERPÉTICA (NPH)

■ ¿SE PUEDE PREVENIR LA NEURALGIA POSTHERPÉTICA?

- ANTIVIRALES SISTÉMICOS
- ANTIVIRALES TÓPICOS
- CORTICOIDES
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS
- VACUNA DE VARICELA

■ ¿CÓMO TRATAR LA NEURALGIA POSTHERPÉTICA ESTABLECIDA?

- LIDOCAÍNA
- CAPSAICINA
- ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ATC)
- ANTIEPILÉPTICOS
- ANALGÉSICOS OPIACEOS
- OTROS

■ RECOMENDACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

- PREVENCIÓN
- TRATAMIENTO

NEURALGIA POSTHERPÉTICA (NPH)

La neuralgia postherpética (NPH) es la complicación más frecuente de la infección por herpes zoster (HZ). La definición de NPH es controvertida, según algunos autores es el dolor que persiste tras la curación del rash, mientras que para otros es el dolor persistente con una duración de 30 días a 6 meses desde el comienzo del HZ. Estas diferencias en las definiciones complican la valoración de los resultados de los ensayos, así como los datos de prevalencia (1,2).

El principal factor de riesgo para la NPH es la edad avanzada. En un estudio realizado en el Reino Unido en atención primaria, el riesgo de desarrollar NPH por debajo de los 50 años fue bajo, pero apareció en más del 20% en pacientes de 60 a 65 años, y hasta en un 34% en pacientes mayores de 80 años con HZ (3). Es frecuente la remisión espontánea de la NPH a los pocos meses, pero en un pequeño porcentaje de pacientes el dolor puede durar años (4, 5). En un ensayo clínico reciente se ha observado que la prevalencia del dolor a los 6 meses es del 35% en pacientes mayores de 60 años (3). Algunos pacientes que presentan alivio de síntomas, posteriormente pueden sufrir recaídas (1).

El dolor de la NPH es de difícil manejo con los analgésicos habituales,

por lo que se han investigado diversas alternativas terapéuticas como: lidocaína tópica, capsaicina tópica, antidepresivos tricíclicos, antiepilépticos, analgésicos opiáceos y otros tratamientos no farmacológicos. Los efectos secundarios y la limitada eficacia de estos tratamientos ha llevado a la búsqueda de alternativas terapéuticas durante la fase aguda del HZ, con el fin de prevenir la aparición de la NPH (6).

Este boletín se centra en las medidas farmacológicas tanto para la prevención como para el tratamiento de la NPH en pacientes inmunocompetentes.

La edad avanzada es el principal factor de riesgo para la NPH.

¿SE PUEDE PREVENIR LA NEURALGIA POSTHERPÉTICA?

Se han realizado diversos ensayos clínicos durante la fase aguda del HZ con el objetivo de evaluar la disminución de la aparición y duración del dolor en la NPH. Los fármacos más estudiados son: antivirales sistémicos y tópicos, corticoides solos o asociados, y antidepresivos.

ANTIVIRALES SISTÉMICOS:

ACICLOVIR: Aunque es el fármaco más estudiado, existe controversia en la interpretación de los resultados sobre la eficacia de aciclovir en la prevención de la NPH a los 6 meses.

Existe un metaanálisis de ensayos clínicos randomizados de aciclovir 800 mg 5 veces al día frente a placebo administrado durante 7-21 días,

comenzando en las primeras 72 horas de aparición del rash (7). Sus autores y otros evaluadores concluyen que aciclovir puede reducir hasta un 46% el número de pacientes que experimentan dolor a los 6 meses (OR=0,54 [0,36-0,81] NNT=7)(3, 7). Sin embargo, este mismo metaanálisis es criticado por otros autores porque no queda explícita la metodología utilizada, por lo que concluyen que los resultados respecto a la disminución de incidencia de la NPH con aciclovir son poco claros (1,8).

Una revisión sistemática concluye que aciclovir reduce significativamente el dolor a los tres meses (OR=0,65 [0,46-0,93]), pero no al cabo de un mes ni a los seis meses. Estos datos contradictorios parecen estar muy relacionados con el tamaño de la muestra de los ensayos clínicos. Se necesitan ensayos clínicos con un tamaño de muestra mayor que permita obtener resultados concluyentes (1,9).

FAMCICLOVIR: En un ensayo clínico multicéntrico frente a placebo, famciclovir 500 mg/8 horas durante 7 días mostró una reducción significativa de 2 meses en la duración del dolor, en el subgrupo de mayores de 50 años esta reducción fue de 3,5 meses (1,3). Sin embargo, no previno la aparición de NPH (1).

VALACICLOVIR: No se han encontrado ensayos clínicos frente a placebo en pacientes mayores de 50 años (1). En un ensayo clínico comparativo valaciclovir 1 g/8 horas administrado durante 7 ó 14 días frente a aciclovir 800 mg 5 veces al día durante 7 días, el grupo tratado con valaciclovir presentó menor prevalencia del dolor a los 6 meses (NNT=16 [9-100]) (1,3). Sin embargo el beneficio actual de valaciclovir en la prevención de la NPH no se puede determinar, ya que la evidencia con aciclovir no es concluyente (1).

Recientemente se ha publicado un ensayo clínico comparativo de valaciclovir 1 g/8 horas frente a

famciclovir 500 mg/8 horas durante 7 días, que no presenta diferencias significativas en la velocidad de resolución del dolor asociado al HZ y en la NPH (10).

ANTIVIRALES TÓPICOS:

ACICLOVIR: No hay evidencia que apoye el uso de aciclovir tópico en la prevención de la NPH (1).

IDOXURIDINA: Una revisión sistemática de varios ensayos clínicos ha encontrado que idoxuridina alivia el dolor solamente a corto plazo (1 mes), pero no existe evidencia de que reduzca la aparición de NPH (3).

CORTICOIDES:

Según la información disponible en varios metaanálisis, los corticoides solos no han demostrado prevenir ni acortar la duración de la NPH. Así mismo, la adición de un corticoide al tratamiento antiviral no aporta ningún beneficio en la duración o incidencia de la NPH (1, 3).

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS:

Existe un ensayo clínico de amitriptilina 25 mg administrada en las 48 horas del comienzo del rash y durante 90 días, cuyo objetivo era valorar la prevalencia de NPH a los 6 meses. Debido a deficiencias metodológicas (permiten arbitrariamente a criterio del médico el administrar aciclovir o no), no pueden valorarse sus resultados (1,3,11).

VACUNA DE VARICELA:

La vacuna de la varicela podría producir inmunidad frente al HZ en personas mayores. Actualmente se están realizando ensayos clínicos en este sentido (12).

Los tratamientos preventivos no han conseguido resultados concluyentes.

¿CÓMO TRATAR LA NEURALGIA POSTHERPÉTICA ESTABLECIDA?

Cuando aparezca la NPH, se debe administrar un tratamiento específico para aliviar el dolor. A continuación se hace una revisión de los fármacos más estudiados: lidocaína y capsaicina por vía tópica, y por vía sistémica, antidepresivos tricíclicos, antiepilépticos y opiáceos.

LIDOCAÍNA TÓPICA:

Existen varios ensayos clínicos de pequeño tamaño con lidocaína al 5% tópica (gel o parche), con resultados favorables para el alivio rápido del dolor y sin

contraindicaciones importantes por lo que es considerada por algunos autores como una alternativa adecuada para el alivio a corto plazo de la NPH (3,5,13). La administración debe ser oclusiva excepto en localización craneal. Lidocaína 5% en gel no está comercializada en España, pero se puede elaborar en fórmula magistral financiada.

La crema EMLA (lidocaína+prilocaína), comercializada en España, no dispone de ensayos suficientes para obtener resultados concluyentes en esta indicación (5).

CAPSAICINA TÓPICA:

Una revisión sistemática que analiza 2 ensayos clínicos con capsaicina 0,075% mostró un beneficio significativo en el alivio del dolor (OR=0,29 [0,16-0,54]) (3,5,14). Sin embargo, este beneficio puede estar sobrestimado debido a que la sensación de quemazón que produce capsaicina tras su administración impide el enmascaramiento "adecuado" en los ensayos (3, 5,15).

Debido a la corta duración de acción, debe administrarse 3 a 4 veces al día. Una administración menos frecuente disminuye la eficacia y paradójicamente puede aumentar los efectos secundarios locales. Puede ser necesario administrarla durante al menos 4 semanas antes de observar alivio del dolor (4). Capsaicina produce una sensación de quemazón en el lugar de aplicación, especialmente en la primera o segunda semana de tratamiento (4,5,15), lo cual puede limitar el cumplimiento del tratamiento en algunos pacientes (5). La duración adecuada del tratamiento no está establecida y podría variar en función del paciente, la severidad y /o cronicidad del cuadro (4).

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (ATC):

Los ATC se han utilizado como fármacos de primera línea en el tratamiento de la NPH ya que varios ensayos clínicos han demostrado que presentan propiedades analgésicas de forma independiente a su efecto antidepresivo en el dolor neuropático. Además, el comienzo de acción del efecto analgésico es más rápido (1-7 días) y las dosis efectivas son más bajas (25-150 mg de amitriptilina o equivalente) que para el efecto antidepresivo (15).

En la NPH los ATC (amitriptilina, desipramina) administrados durante 3-6 semanas han mostrado alivio significativo del dolor al final del tratamiento (OR=0,15[0,08-0,27]) según un análisis combinado en una revisión sistemática (3,5,14).

*Amitriptilina
es el fármaco más
estudiado en el
tratamiento de la
NPH.*

Estos fármacos presentan unos efectos secundarios importantes, especialmente en pacientes de mayor edad. Para mejorar la tolerancia se recomienda comenzar con dosis bajas de amitriptilina (10-25 mg) al acostarse. Las dosis deben incrementarse semanalmente hasta alcanzar la dosis efectiva. Pacientes que no toleren los efectos secundarios de amitriptilina, pueden obtener un alivio del dolor con otros ATC como nortriptilina (4,15)

ANTIEPILÉPTICOS:

GABAPENTINA: En un ensayo clínico doble ciego, gabapentina hasta una dosis máxima de 3.600 mg/día administrada durante 8 semanas, redujo de forma significativa el dolor de la NPH, una media de 33 % frente a un 8% en el grupo placebo (3, 15,16).

CARBAMAZEPINA: a pesar de ser un antiepiléptico ampliamente utilizado en nuestro medio, no existen ensayos clínicos que avalen su eficacia.

ANALGÉSICOS OPIÁCEOS:

Hasta hace poco tiempo se consideraba que los analgésicos opiáceos no tenían un papel en el tratamiento del dolor neuropático, pero ensayos clínicos realizados recientemente evidencian una mejoría en pacientes tratados con alguno de ellos. En el tratamiento de la NPH, oxicodona se ha asociado a una reducción significativa del dolor frente a placebo; un 58% de los pacientes tratados con oxicodona 45 mg/día mostraron al menos alivio moderado del dolor, frente a un 18% del grupo placebo (3,5,15). Oxicodona no está comercializado en España.

OTROS:

No se han encontrado estudios con otros fármacos como clonazepam que valoren su efectividad en el tratamiento de la NPH.

RECOMENDACIONES EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

El manejo de la NPH, tanto la prevención como el tratamiento, sigue siendo complejo debido a múltiples factores: las características de la población diana (mayores de 50-60 años), características y evolución del dolor, la falta de respuesta a los analgésicos habituales y tratamientos específicos que además se deben administrar a largo plazo y presentan efectos secundarios importantes. Por otro lado, los ensayos clínicos realizados sobre tratamientos preventivos no han conseguido resultados concluyentes debido a problemas metodológicos.

PREVENCIÓN

En pacientes con HZ de menos de 72 horas de evolución, la prevención de la NPH debe restringirse a mayores de 50-60 años, por ser la población de mayor riesgo, administrando un antiviral sistémico.

Famciclovir (FAMVIR®) 500 mg/8h y **Valaciclovir** (VALHERPES®, VALPRIDOL®, VALTRES®, VIRVAL®) 1 g/8 horas durante 7 días disminuyen la duración del dolor pero no evitan su aparición. Debe tenerse en cuenta que las dosis utilizadas de famciclovir en los

ensayos clínicos doblan a las autorizadas en España para esta indicación.

Aciclovir (ACICLOVIR E.F.G.) 800 mg 5 veces al día durante 7-10 días, es el fármaco más estudiado pero no existen datos concluyentes de que disminuya la prevalencia del dolor a los 6 meses.

La adición de un corticoide al tratamiento antiviral no aporta beneficios en la prevención de la NPH.

No existe evidencia concluyente de que amitriptilina aporte beneficios en la prevención de la NPH.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe individualizarse según las características del paciente y evolución de la NPH.

Se puede comenzar con un tratamiento tópico de **lidocaína 5% gel** (fórmula magistral financiable) que

presenta un efecto a corto plazo y pocos efectos secundarios.

Capsaicina tópica 0,025% (CAPSIDOL®, GELCEN®, KATRUM®, PRILTAM® no financiables) ó 0,075% (fórmula magistral no financiable) administrada 3-4 veces/día puede aliviar el dolor a las 4 semanas. La aparición de quemazón en la zona de aplicación puede limitar la utilización de este tratamiento en algunos pacientes.

A nivel sistémico el fármaco más estudiado es la **amitriptilina** (TRYPTIZOL®), comenzando con 10-25 mg/día, e incrementando semanalmente hasta la dosis efectiva. Nortriptilina (PAXTIBI®) puede ser una alternativa en caso de intolerancia a amitriptilina.

El antiepiléptico **gabapentina** (EQUIPAX®, NEURONTIN®), hasta una dosis máxima de 3.600 mg/día puede ser otra alternativa en caso de no respuesta a los antidepresivos.

BIBLIOGRAFÍA

- Alper BS, Lewis PR. Does treatment of acute Herpes Zoster prevent or shorten Postherpetic Neuralgia?: A Systematic Review of the Literature. *The Journal of Family Practice* 2000;9(3):255-264.
- Cunningham AL, Dworkin RH. The management of post-herpetic neuralgia: If early treatment fails, patients should be referred to pain clinics. *BMJ* 2000;321:778-9.
- Lancaster T, Yaphe J. Postherpetic neuralgia. *Clinical Evidence* 2001;5:430-437.
- Gelman CR, Rumack BH and Hess AJ, editores. DRUGDEX® Information System MICROMEDEX Inc, Englewood, Colorado, 2001.
- Kannazi GE, Johnson RW, Dworkin RH. Treatment of postherpetic neuralgia. An update. *Drugs* 2000;59(5):1113-1126.
- Luxenberg JS. Famciclovir decreased the duration and symptoms of acute herpes zoster and postherpetic neuralgia. *ACP Journal Club* 1995;123:67.
- Jackson JL, Gibbons R, Meyer G, Inouye L. The effect of treating herpes zoster with oral acyclovir in preventing postherpetic neuralgia. *Arch Intern Med* 1997;157:909-912.
- Jackson JL. The effect of treating herpes zoster with oral acyclovir in preventing postherpetic neuralgia: a meta-analysis. *DARE: Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*. Oxford: The Cochrane Library, issue 3; 2000.
- Lancaster T. Primary care management of acute herpes zoster: systematic review of evidence from randomized controlled trials. *DARE: Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*. Oxford: The Cochrane Library, issue 3; 2000.
- Tyring SK, Beutner KR, Tucker BA, Anderson WC, Crooks RJ. Antiviral Therapy for Herpes Zoster. A randomized, controlled clinical trial of valacyclovir and famciclovir therapy in immunocompetent patients 50 years and older. *Arch Fam Med* 2000;9(9):863-869.
- Dworkin RH. Prevention of postherpetic neuralgia. *The Lancet* 1999;353:1636-1637.
- Watson CPN. A new treatment for postherpetic neuralgia. *NEJM* 2000;343(21): 1563-1565.
- Argoff CE. New analgesics for neuropathic pain: The Lidocaine Patch. *The Clinical Journal of Pain* 2000;16(2): 62-66.
- Volmunk J. Treatments for postherpetic neuralgia: a systematic review of randomized controlled trials. *DARE: Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*. Oxford: The Cochrane Library, issue 3; 2000.
- Drug treatment of neuropathic pain. *DTB* 2000;38(12):89-92.
- Wiffen P, Collins S, McQuay H, Carroll D, Jadad A, Moore A. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain (Cochrane review). In: *The Cochrane library, Issue 1, 2001*. Oxford: Update Software.
- Colman E, Stadel BV. Gabapentin for postherpetic neuralgia. *JAMA* 1999;282(2):134-135.

Fecha de revisión bibliográfica, mayo 2001.

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazilaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME/MIEZ - Tel. 945 01 92 66 - E-mail: cevime-san@ej-gv.es

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpuru, Iciar Alfonso, Izaskun Aranzegi, María Armendáriz, Maite Callén, Arrixtu Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Iñaki García, Josune Iribar, Nekane Jaio, Itsasne Lekue, Javier Martínez, Carmela Mozo, Elena Olloqueigui, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde, Javier Urraca.

ISSN: 1575054-X
D.L.: BI-587-99



Osakidetza
Servicio vasco de salud



OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD