



FORMACIÓN CONTINUADA - ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA DE FAMILIA

Dolor en el herpes zóster: prevención y tratamiento



G. Calvo-Mosquera^{a,*}, A. González-Cal^a, D. Calvo-Rodríguez^b,
C.Y. Primucci^a y P. Plamenov-Dipchikov^a

^a Centro de Salud de Serantes, Ferrol, España

^b Cirugía General, Hospital General de Asturias, Oviedo, España

Recibido el 6 de noviembre de 2015; aceptado el 7 de febrero de 2016

Disponible en Internet el 2 de abril de 2016

PALABRAS CLAVE

Dolor crónico;
Herpes zóster;
Neuralgia
postherpética;
Prevención;
Tratamiento;
Vacuna contra el
herpes zóster

KEYWORDS

Chronic pain;
Herpes zoster;
Herpes zoster
vaccine;
Post-herpetic
neuralgia;
Disease prevention;
Therapeutics

Resumen El herpes zóster es una erupción cutánea dolorosa que resulta de la reactivación del virus varicela zóster latente en los ganglios de las raíces dorsales o pares craneales.

En este artículo se hace una revisión actualizada del tratamiento farmacológico y la prevención del dolor secundario a la infección por el virus. La forma más efectiva para prevenir la neuralgia postherpética y sus consecuencias es la propia prevención del herpes. Desde hace varios años disponemos de una vacuna de virus vivos atenuados (cepa Oka virus varicela zóster) autorizada en adultos de 50 o más años de edad; esta vacuna ha demostrado su eficacia contra el herpes zóster y la neuralgia postherpética; sin embargo su eficacia decrece con la edad y está contraindicada en pacientes con algún tipo de inmunosupresión. Hoy en día existen vacunas recombinantes que son una alternativa y pueden administrarse a personas inmunocomprometidas.

© 2016 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Pain in herpes zoster: Prevention and treatment

Abstract Shingles is a painful rash that results from reactivation of latent varicella-zoster virus in the dorsal root ganglia or cranial nerves.

In this article an update is presented on the prevention and pharmacological treatment of the secondary pain from the virus infection. The most effective way to prevent post-herpetic neuralgia and its consequences is the prevention of herpes itself. A live attenuated vaccine (the Oka strain varicella zoster virus) has been available for several years, and is approved in adults aged 50 years old. Although this vaccine has shown to be effective against herpes zoster and

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gabriel.calvo.mosquera@sergas.es (G. Calvo-Mosquera).

post-herpetic neuralgia, its effectiveness decreases with age and is contraindicated in patients with some form of immunosuppression. Today the recombinant vaccines provide an alternative, and may be administered to immunocompromised persons.

© 2016 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El herpes zóster (HZ) es una erupción cutánea dolorosa, generalmente unilateral, que aparece como consecuencia de la reactivación del virus latente de la varicela zóster, la mayor parte de las veces secundaria a una disminución de la inmunidad celular frente al virus. Constituye una enfermedad de distribución mundial. En los países templados más del 90% de la población se infecta antes de los 15 años¹.

La incidencia anual del HZ en la población general es de 3,4 casos/1.000 personas^{2,3}, variando según el grupo de edad⁴; así comprobamos que la incidencia es de 2/1.000 personas/año entre aquellos que tienen menos de 50 años de edad, de 5-7 en el grupo de 50-79 años y de 11 en el de 80 o más años^{2,5}. Entre los pacientes que ya han padecido HZ, el índice de recurrencia es de menos de 0,6%⁶.

Manifestaciones clínicas del herpes zóster

Inicialmente existe una fase prodrómica de 1-5 días de duración, donde aparecen síntomas inespecíficos acompañados de sensación de quemazón, picazón o hiperestesia localizados en un dermatoma, es la neuralgia preherpética^{7,8}.

A continuación aparecen las manifestaciones cutáneas limitadas a un único dermatoma. Los más frecuentemente afectados son los de la región torácica (62%), lumbar (14%) y facial, esta última la más dolorosa. En raras ocasiones cruza la línea media². La apariencia de las lesiones y la distribución dermatomática hacen que el diagnóstico generalmente sea sencillo.

Existen casos de evolución corta y benigna con dolor pero sin ningún tipo de manifestación cutánea (zóster sine herpette) de difícil diagnóstico y que requieren confirmación a través de pruebas de laboratorio como: la reacción de la cadena polimerasa para el ADN del virus varicela zóster en el líquido tomado de las vesículas, el cultivo de virus, que tiene baja sensibilidad, o la inmunofluorescencia directa para antígeno virus varicela zóster que ofrece una alternativa diagnóstica cuando no se dispone de reacción de la cadena polimerasa^{2,8,9}.

La neuralgia herpética aguda es el dolor que acompaña a la erupción, manifestándose como parestesias, disestesias, alodinia o hiperestesia. Puede persistir hasta 30 días después del comienzo del rash cutáneo¹⁰. El dolor generalmente remite cuando curan las lesiones, pero en el 9-34% de los pacientes persiste y se hace crónico.

La neuralgia herpética subaguda es el dolor que persiste más allá de la curación del rash pero que se resuelve dentro de los 3 primeros meses desde el inicio del cuadro¹⁰. Cuando hacemos una comparación entre estos pacientes y aquellos que sufrirán una neuralgia postherpética (NPH), vemos que

los que sufren neuralgia herpética subaguda son significativamente más jóvenes y menos propensos a tener erupciones cutáneas severas¹¹.

La NPH es la complicación más frecuente del HZ. Se define como el dolor que persiste por lo menos 90 días después de la infección aguda⁷. En los ensayos clínicos, para definirla como tal, se requiere que el dolor presente una intensidad mínima en las últimas 24h de ≥ 40 (en ocasiones ≥ 30) en una escala de Likert graduada de 0 (sin dolor) hasta 100 (peor dolor posible)^{7,9,12}.

Acontece en algo más del 30%¹⁰ de los pacientes de más de 80 años, siendo rara en los menores de 50⁸. La NPH se puede resolver espontáneamente⁸. En los pacientes en los que la NPH ha persistido más de un año, un 50% tendrá dolor significativo, mientras que el otro 50% estará sin dolor o lo tendrá controlado con la medicación a los 2 años de seguimiento. El 2% de las personas con HZ presentan dolor de más de 5 años de duración¹³.

El cuadro clínico consiste en una radiculalgia unilateral localizada en el dermatoma afectado por la reactivación del virus. Es un síndrome doloroso crónico englobado en el grupo de dolor neuropático (DN). La sensación que produce suele ser descrita como quemante, y otras cualidades incluyen picazón intensa, hormigueo, disestesias, hiperalgesia, descargas paroxísticas y dolor lancinante^{7,10}. La alodinia aparece en más del 90% de los casos⁷. También pueden experimentar déficits sensoriales como áreas de anestesia¹⁰.

Factores de riesgo mayores para la aparición de la NPH son la edad avanzada, el dolor intenso durante la fase de rash y el rash severo^{8,10,14}. Otros factores de riesgo serían: estrés, exposición a inmunotoxinas, traumatismos, afectación de dermatomas adyacentes, historia de dolor durante la fase de pródromos, afectación oftálmica, incremento de anomalías neurológicas en el dermatoma afectado (pérdida de sensibilidad), factores psicosociales, infección por virus de la inmunodeficiencia, enfermedades neoplásicas, trasplante de órganos, uso de fármacos inmunosupresores y otras condiciones que causen decremento de la inmunidad celular; posiblemente el sexo femenino también pueda ser un factor de riesgo para el HZ dado que es más frecuente entre las mujeres que entre los varones^{8,10,13-17}. La frecuencia parece estar aumentada también en las personas con enfermedades crónicas como enfermedades respiratorias y diabetes¹⁸.

Los pacientes con NPH presentan una calidad de vida, funcionalidad física y bienestar psicológico disminuidos¹⁹.

Herpes zóster en el paciente inmunodeprimido

La incidencia del HZ en estos pacientes aumenta de forma considerable. Las manifestaciones clínicas pueden llegar a

Tabla 1 Complicaciones médicas relacionadas con el herpes zóster

Dermatológicas
Sobreinfección bacteriana
Diseminación cutánea
Sepsis
Neurológicas
Neuralgia postherpética
Parálisis de nervios periféricos y craneales
Encefalitis-meningitis
Síndrome de Guillain-Barré: incluso semanas después de desaparecidas las vesículas
Neumológicas
Incluyendo neumonía atípica
Abdominales
Estreñimiento, cuadros seudooclusivos, retención orina
Oculares
Neuritis óptica, lesiones corneales
Conjuntivitis, iridociclitis
Cardíacas
Miocarditis
Endocrinometabólicas
Secreción inadecuada de ADH

ser muy variadas y atípicas. La diseminación mucocutánea o visceral puede estar aumentada con una tasa de mortalidad de hasta un 28%. En los adultos mayores el cuadro clínico tiende a ser más intenso^{7,20}.

Complicaciones médicas relacionadas con el herpes zóster

Aunque el HZ afecta fundamentalmente a piel y sistema nervioso, también puede afectar a otros órganos. Las complicaciones pueden ser agudas o crónicas, leves o severas, incluso mortales.

En la [tabla 1](#) se muestran algunas de las posibles complicaciones, siendo la NPH la más frecuente.

Tratamiento en el herpes zóster

Las primeras medidas a aconsejar al paciente están relacionadas con la vestimenta; le indicaremos que emplee ropas holgadas de fibras naturales para que el roce con la piel sea mínimo, lo instruiremos en relación con medidas higiénicas de la piel, el empleo de compresas frías y el tratamiento con antisépticos en caso de necesidad. Simultáneamente debemos de tratar el dolor; se prescribirá tratamiento antiviral cuando esté indicado y la evolución del cuadro sea inferior a las 72 h. Recomendaremos que retomen las actividades y vida normal tan pronto como sea posible. Si el dolor impide el movimiento articular, está indicada la fisioterapia y la movilización precoz. Durante el seguimiento reevaluaremos el dolor, los efectos adversos de los fármacos y la satisfacción con el tratamiento.

Tabla 2 Indicación para el tratamiento antiviral en pacientes con herpes zóster

Edad igual o mayor de 50 años
Dolor moderado o severo
Rash severo
Afectación facial o ocular
Otras complicaciones del herpes zóster
Paciente inmunocomprometido

Adaptada de Cohen²¹.

Tratamiento antiviral

Está recomendado en todos los pacientes inmunocomprometidos y en algunos inmunocompetentes que cumplen determinados criterios ([tabla 2](#)).

Se comprobó que el empleo de fármacos antivirales ([tabla 3](#)) dentro de las primeras 72 h del inicio del cuadro disminuye el dolor, la duración, la severidad del cuadro y acelera la curación del HZ agudo^{8,15,21-23}; también está constatado que acortan la duración de la NPH, pero que carecen de efecto sobre la incidencia^{16,23-25}.

Los antivirales deben ser administrados dentro de las 72 h posteriores al comienzo del rash, pero si continúan apareciendo nuevas lesiones, se están extendiendo o aparece alguna complicación del HZ el tratamiento pueden ser iniciados incluso transcurridos estos 3 días^{7,22}.

El valaciclovir y el famciclovir son superiores al aciclovir en la reducción del dolor asociado al HZ^{7,26,27}. La comparación directa entre el valaciclovir y el famciclovir no mostró diferencias. La brivudina es superior al aciclovir en la prevención de la NPH, pero no se apreciaron diferencias en la duración una vez instaurada²⁸.

Tratamiento analgésico del herpes zóster agudo

En los casos de dolor ligero-moderado pueden ser útiles el paracetamol, el metamizol o un antiinflamatorio no esteroideo⁸ valorando el riesgo gastrointestinal y cardiovascular del paciente y la posibilidad de efectos adversos. Pueden administrarse en combinación con el tramadol si fuese necesario⁴. Los antiinflamatorios no esteroideos tienen una eficacia analgésica superior al paracetamol. Se pueden emplear también los parches de lidocaína aplicados solo sobre piel intacta⁷.

El dolor moderado-severo requiere opioides potentes (p. ej. tapentadol, oxicodona, morfina)⁴ ([tabla 4](#)). Dado que el dolor intenso durante la fase aguda es un factor de riesgo para el desarrollo posterior de NPH²⁹ cabría esperar que un control óptimo del dolor se asociara con una incidencia menor de esta, pero es preciso confirmar esta hipótesis con estudios adecuados.

Si el dolor no responde, añadiremos con prontitud tratamiento coadyuvante³⁰. Se aconsejan antidepresivos tricíclicos (ADT) y antiepilépticos; el empleo de estos en el episodio agudo reduce el dolor³¹, no obstante, la necesidad de titulación de estos fármacos inclinaría su uso hacia los casos de persistencia del dolor moderado o severo³².

Tabla 3 Tratamiento antiviral del herpes zóster

Medicación	Dosis	Efectos observados en ensayos controlados	Efectos secundarios
<i>Pacientes no inmunocomprometidos</i>			
Aciclovir	800 mg vo, 5 veces/día durante 7-10 días	Acorta el tiempo de aparición de vesículas nuevas, pérdida de vesículas, favorece formación de costra, cese de extensión viral, reduce la severidad del dolor agudo	Malestar general
Famciclovir	500 mg vo, 3 veces/día durante 7 días	Id.	Náuseas, cefalea
Valaciclovir	1 g vo, 3 veces/día durante 7 días	Id.	Náuseas, cefalea
Brivudina	125 mg vo, una vez/día durante 7 días	Acorta el tiempo de aparición de vesículas nuevas, pérdida de vesículas, favorece formación de costra, reduce la severidad del dolor agudo. No precisa ajustes por enfermedad renal	Náuseas, cefalea, contraindicada en pacientes tratados con fluoracilo u otras fluoropirimidinas
<i>Pacientes inmunocomprometidos que precisan hospitalización o pacientes con complicaciones neurológicas severas</i>			
No considerado por estar fuera del objetivo de este artículo			
Adaptado de Cohen ²¹ .			

Glucocorticoides

Su empleo como fármacos añadidos al tratamiento antiviral en el HZ no complicado todavía permanece controvertido. Los pacientes experimentan una resolución de la erupción cutánea y del dolor agudo más temprana pero no se observaron diferencias en el alivio del dolor, en la incidencia, ni en la duración de la NPH^{29,33-35}. No deben de ser administrados sin tratamiento antiviral debido a que podrían causar diseminación del herpes¹³.

La combinación de fármacos antivirales y corticosteroides debería ser considerada en los pacientes mayores si no presentan contraindicaciones para su uso²⁹ pero con especial precaución por tener un riesgo aumentado para efectos adversos severos⁷.

Tratamiento farmacológico de la neuralgia postherpética

Se basa en el control de los síntomas ya que actualmente no disponemos de tratamiento modificador de la enfermedad.

Ante un dolor ligero o alodinia localizada, una opción terapéutica razonable sería el empleo de medicación tópica en monoterapia, pero ante dolor moderado o intenso, con bastante probabilidad, precisará tratamiento sistémico³⁶, generalmente un ADT, siempre que no exista contraindicación que impida su utilización. Como alternativa se puede emplear la duloxetina, antidepresivo dual, hasta una dosis máxima diaria (DMáx) de 120 mg en una toma al día.

Analgésicos tópicos

Los tratamientos tópicos tienen la ventaja de poder ser aplicados directamente en el área dolorosa sin efectos sistémicos.

Parches de lidocaína. La lidocaína actúa bloqueando los canales de Na, decreciendo la actividad de los nociceptores afectados y previniendo el mantenimiento sostenido de la sensibilización central y periférica.

Con relación a su eficacia y al lugar que debe ocupar en el tratamiento de la NPH, existe discrepancia entre los diferentes autores y guías; así, mientras que unos señalan que la lidocaína tópica es más efectiva que el placebo en el tratamiento de la NPH, apoyan su uso en forma de parches al 5% e incluso la sitúan como tratamiento de elección en la NPH con dolor localizado, otros no la recomiendan como tratamiento de primera línea^{13,37-44}. DMáx: 3 parches durante un máximo de 12 h.

Capsaicina tópica. Bloquea los nociceptores aferentes C por medio de la depleción de sustancia P.

La eficacia de la crema de capsaicina al 0,075% en el tratamiento de la NPH aplicada 4 veces al día, fue vista en 2 estudios^{45,46}. Quemazón o picazón fueron sus efectos secundarios más importantes; ambos disminuyen a la semana del inicio del tratamiento o con la aplicación previa de crema de lidocaína. Estudios más recientes observaron que la capsaicina en crema tendría una eficacia limitada^{47,48}. Otra aproximación es la capsaicina en parches en alta concentración (8%)⁴⁹; esta presentación solo dispone de dispensación hospitalaria.

Tratamiento sistémico

Antidepresivos. Los ADT son uno de los principales fármacos para el tratamiento de la NPH, existiendo evidencia que apoya su efectividad⁴⁸. El número necesario para tratar para obtener un paciente el alivio del 50% del dolor es de 3; y el número necesario para dañar es de 16^{50,51}.

Los más utilizados son: la amitriptilina, la nortriptilina y la desipramina. La elección está basada en el perfil de efectos secundarios de cada uno; los más frecuentes son boca seca, mareos, estreñimiento y sedación. La amitriptilina y la nortriptilina tienen una eficacia frente al dolor similar, siendo la nortriptilina mejor tolerada. Cuando existen problemas de sueño es frecuente recomendar la amitriptilina pero la nortriptilina produce una sedación similar a la de la amitriptilina con menos efectos anticolinérgicos, por lo

Tabla 4 Medicaciones empleadas comúnmente para el tratamiento del dolor agudo por herpes zóster

Medicación	Dosis	Ajuste de dosis	Dosis máxima	Efecto adverso
<i>Opioides</i>				
Oxicodona	5 mg/4 h, según necesidad	Incrementar 5 mg/6 h cada 2 días según tolerancia	No especificada, pero no debería exceder 120 mg/día, excepto consulta con especialista del dolor	Somnolencia, mareo, estreñimiento, náuseas, vómito
Tramadol	50 mg/24-12 h	Incrementos de 50-100 mg/d en dosis divididas cada 2 días según tolerancia		Los mismos
<i>Glucocorticoides^a</i>				
Prednisona	60 mg/día durante 7 días, para disminuir a 30/d durante 7 días, después 15 mg/día durante 7 días	Ninguna	60 mg/día	Molestias G-I, náuseas, vómito, cambios de humor, edema, intolerancia a la glucosa, aumento de TA
<i>Anticonvulsivantes</i>				
Gabapentina	300 mg al tiempo de ir a dormir o 100-300 mg/8 h	Incremento de 100-300 mg 3 veces al día cada 2 días según tolerancia	3600 mg/día	Somnolencia, mareo, ataxia, edema periférico
Pregabalina	75 mg al tiempo de ir a dormir o 75 mg/12 h	Incrementos de 75 mg 2 veces/día cada 3 días según tolerancia	600 mg/día	Los mismos
<i>ADT</i>				
Nortriptilina	25 mg en el momento de ir para la cama	Incrementos de 25 mg/día cada 2-3 días según tolerancia	150 mg/día	Somnolencia, boca seca, visión borrosa, aumento de peso, retención urinaria
<i>Terapia tópica</i>				
Parches lidocaína (5%)	Un parche aplicado exclusivamente sobre piel intacta, durante 12 h/día	Ninguna	Un parche durante 12 h/día	Irritación local, si absorción sistémica puede causar somnolencia, mareos

ADT: antidepresivos tricíclicos; G-I: gastrointestinal; TA: tensión arterial.

^a El empleo de corticoides es controvertido porque están asociados con frecuencia a efectos secundarios en personas mayores. Adaptada de Cohen²¹.

que puede ser considerada como una alternativa. Además, la nortriptilina no bloquea el reflejo de los barorreceptores, por lo tanto, conlleva menor probabilidad de producir hipotensión ortostática, lo que la convierte en una buena elección en pacientes de edad avanzada. La desipramina es la que provoca menor número de efectos secundarios entre los ADT de primera generación y no se asocia con sedación por carecer de efecto antihistamínico. Igualmente, también, es efectiva en el tratamiento de la NPH.

La dosis inicial de amitriptilina y nortriptilina es de 12,5 a 25 mg/día con incrementos de 12,5 a 25 mg cada 3-5 días hasta la DMáx de 150 mg. En los pacientes de 65 o años de edad no se recomiendan dosis mayores a 75 mg diarios, a causa de su mayor efecto anticolinérgico, efecto sedativo y riesgo potencial de caídas⁵². En estos pacientes es necesario comenzar con dosis bajas en el momento de ir a acostarse

y precisan ser monitorizados en relación con los efectos secundarios e interacciones con otras medicaciones.

Se ha visto un aumento del riesgo de muerte cardíaca súbita en pacientes que toman ADT en dosis superiores a 100 mg/día.

Si no hay respuesta o no hay un adecuado control del dolor se añaden los anticonvulsivantes, que son de utilidad sobre todo en la reducción del componente lancinante del DN¹⁰.

Antiepilépticos. Los antiepilépticos como la gabapentina o la pregabalina pueden reducir la intensidad del dolor de la NPH en un 50%.

La gabapentina es tan efectiva como la nortriptilina en la mejoría del dolor de la NPH. Dosis: 300 mg en dosis única, titulando hasta una DMáx de 3.600 mg/día, reparada en 3 dosis. Un ensayo de efectividad adecuado de

gabapentina puede llevar hasta 2 meses o más⁷. Los efectos secundarios potencialmente serios son: hipertensión arterial, hipotensión, edema, confusión, infecciones. La pregabalina se comienza por la noche con dosis de 75 mg vo al momento de irse a la cama, aumentando 75 mg a la semana hasta alcanzar un máximo de 600 mg repartidos en 2-3 tomas al día. Si el dolor no está controlado se debe continuar la titulación hasta alcanzar la dosis máxima, excepto que aparezcan efectos secundarios severos como alucinaciones, ataxia o espasmos mioclónicos intensos. Con ambos medicamentos los pacientes pueden experimentar sedación, mareos, visión borrosa, temblor, confusión, vértigo, somnolencia, dificultad de concentración y aumento de peso. Tanto la gabapentina como la pregabalina pueden incrementar el riesgo de pensamientos y conductas suicidas, por lo que es necesario controlar este aspecto.

No permanece claro si la gabapentina en formulación de liberación retardada tiene una relación riesgo-beneficio más baja que la formulación de liberación normal⁵³. DMáx: 3.600 mg dividida en 2 dosis.

El número necesario para tratar con la pregabalina y la gabapentina es de 3-8 y el número necesario para dañar es de 7-32^{50,51}. Un ensayo clínico con oxcarbacepina en pacientes con DN, que incluía a un pequeño número de pacientes con NPH, indicó que la respuesta al tratamiento variaba significativamente de acuerdo con el fenotipo de dolor⁵⁴; la relevancia de este hallazgo para esta y otras terapias en la NPH necesita ser determinada.

Opioides. Si no alcanza una adecuada respuesta clínica con la combinación de estas 3 sustancias procederíamos a la introducción de un opioide, aunque la eficacia a largo plazo de opioides potentes o débiles es controvertida y la seguridad a largo plazo para esta condición tampoco fue establecida. Cuando se decide su uso deben de constituirse metas apropiadas, requiriendo monitorización y supervisión adecuadas^{55,56}.

Existen estudios que indican que son efectivos en el tratamiento del DN y están recomendados en la NPH^{4,39-41,44,48,50}, pero una revisión Cochrane más reciente concluyó que no hay evidencia convincente del beneficio de la oxiconona en el tratamiento de esta enfermedad⁵⁷. Algunas de las guías recomiendan considerar los opioides después de otras terapias^{4,39-41,44} debido a su perfil de efectos secundarios, así como a cuestiones sobre su seguridad a largo plazo, riesgo de hiperalgesia y potencial mal uso o abuso.

En los casos de DN agudo intenso, intensas exacerbaciones episódicas de DN o ante la necesidad de alivio inmediato del dolor durante la titulación de una de las medicaciones de primera línea, los opioides pueden convertirse en fármacos de primera línea.

El tramadol es un opioide débil que actúa como agonista opioide e inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Demostró ser efectivo en el DN, incluida la NPH^{58,59}. DMáx: 400 mg repartida en 3 dosis o en 2 si la presentación es de liberación retardada.

Oxiconona: comparada con placebo reduce del dolor persistente, espontáneo, paroxístico y alodinia. Respecto a los ADT se demostró que no había diferencia significativa en la reducción del dolor y que los efectos secundarios eran más severos con los opioides⁶⁰. DMáx: 120 mg.

Metadona: ofrece más alivio que los ADT⁴⁸. Para su prescripción, dadas sus especiales características farmacológicas, es necesario tener experiencia en su uso.

Tapentadol: actúa a través de un doble mecanismo, por una parte actúa sobre los receptores opioides mu y por otra inhibe la recaptación de noradrenalina. Se mostró efectivo en el tratamiento de dolor de tipo mixto o neuropático⁶¹⁻⁶³. DMáx: 500 mg repartidos en 2 dosis.

Otros tratamientos

Antagonistas receptores NMDA: empleados en el DN debido al papel de los receptores NMDA en la sensibilización central; a pesar de ello en la NPH, tanto la ketamina, el dextrometorfano como la memantina no mostraron mejoría con relación al placebo^{39-41,48}.

Metilprednisolona intratecal: efectiva para la NPH intratable⁴⁸.

Lidocaína intravenosa: reduce el área de alodinia.

Llegados a este punto creemos necesario señalar que, a pesar de que ha sido publicado algún estudio donde se mostraba que el tratamiento del DN por parte de médicos de familia no se sujetaba a las guías basadas en la evidencia^{51,64}, otros estudios realizados en el Reino Unido, han demostrado que los médicos de atención primaria sí realizan un tratamiento correcto, afirmando que los resultados fueron generalmente consistentes con las guías del Reino Unido para el tratamiento del DN^{65,66}.

Categorización de las recomendaciones del tratamiento del dolor neuropático

En tanto que el tratamiento personalizado del DN deje de ser una aspiración para llegar a convertirse en una realidad, recogemos, a continuación, las recientes recomendaciones generales sobre el tratamiento farmacológico del DN en adultos (incluida la NPH) resultado de un amplio metaanálisis realizado por el Neuropathic Pain Special Interest Group de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) que, utilizando la clasificación de las recomendaciones GRADE⁶⁷, corrigen las dadas por el mismo grupo en el año 2007⁵¹. En el caso particular de la neuralgia del trigémino, los autores recomiendan dirigirse a guías específicas. También advierten que estas recomendaciones no son aplicables para el dolor agudo ni para las exacerbaciones agudas y que en algún tipo de DN de origen oncológico las recomendaciones con relación al uso de opioides pueden ser diferentes⁶⁸.

Tratamiento primera línea. Alto grado de recomendación

Antidepresivos: ADT (calidad de evidencia moderada), ISRSN (particularmente la duloxetina) (calidad de evidencia alta).

Con la precaución recomendada para muchos ADT en altas dosis. Amitriptilina, imipramina, clomipramina no se recomiendan a dosis superiores a 75 mg/día en adultos de 65 o más años de edad. Se ha visto un aumento del riesgo de muerte cardíaca súbita en pacientes que toman ADT en dosis superiores a 100 mg/día. Los ADT tienen eficacia similar.

Antiepilépticos (calidad de evidencia alta): ligandos $\alpha_2\text{-}\delta$ de los canales de Ca: pregabalina, gabapentina; gabapentina de liberación prolongada o enecarbil.

Tratamiento segunda línea. Débil grado de recomendación

Parches de lidocaína (calidad de evidencia baja) (en las recomendaciones anteriores figuraba como de primera línea).
Uso en DN periférico.

Parches de capsaicina al 8% (calidad de evidencia alta).
Uso en DN periférico

Tramadol (calidad de evidencia moderada).

Tratamiento tercera línea. Débil grado de recomendación

Opioides potentes (calidad de evidencia moderada) (antes de segunda línea).

Toxina botulínica A subcutánea (calidad de evidencia moderada). Uso en DN periférico.

Medicamentos con recomendaciones no concluyentes

Capsaicina en crema. Carbamacepina. Clonidina tópica. Lacosamida. Lamotrigina. Antagonistas NMDA, oxcarbacepina, antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, tapentadol, topiramato, zonisamida. Tratamiento combinado (este aparece como un medio para aumentar la eficacia y reducir los efectos secundarios; en general los estudios dirigidos a valorar tal fin eran de pequeño tamaño; un estudio con amplio número de pacientes que comparaba altas dosis de pregabalina y duloxetine en monoterapia frente a la combinación de estos fármacos a bajas dosis no encontró diferencia significativa en eficacia ni efectos adversos)⁶⁸. La combinación de pregabalina o gabapentina y duloxetine o ADT puede ser una alternativa al incremento de dosis en monoterapia⁶⁸.

Recomendación débil contra su uso

Canabinoides.

Ácido valproico.

Fuerte recomendación contra su uso

Levetiracetam.

Mexiletina.

Nota: las dosis máximas están recogidas en diferentes apartados a lo largo de este artículo.

Prevención del herpes zóster: vacuna frente al herpes zóster

La única evidencia bien documentada para la prevención de la NPH es la prevención del HZ.

Para la prevención del HZ hoy en día disponemos de 2 vacunas:

- 1) Vacuna con virus vivos atenuados, disponible desde 2006.
- 2) Vacuna HZ/suavacuna, de la que recientemente fueron publicados los resultados del estudio en fase 3⁶⁹; es una vacuna que contiene una glucoproteína del virus de la varicela zóster en un sistema adyuvante ASO1_B. Por su mayor contenido antigénico (más de 18.000 ufp) tiene una potencia 14 veces superior a la infantil para la varicela.

La vacuna contra la varicela zóster de virus vivos atenuados, disponible desde 2006, fue aprobada por la Agencia Europea del Medicamento para la prevención primaria del HZ y NPH en adultos de 60 o más años y posteriormente ampliada a los de 50 o más años de edad^{70,71} que no presenten contraindicaciones (incluso para aquellos con enfermedades crónicas o que ya padecieran HZ con anterioridad)⁷.

La vacuna frente al HZ es la primera vacuna que no se administra para prevenir la aparición de una infección sino para reducir la probabilidad de reactivación de una infección padecida anteriormente y que se mantuvo latente en el cuerpo humano. En España todos los adultos se pueden beneficiar de esta vacuna, ya que prácticamente el 100% de la población fue infectada por el virus antes de los 40 años de edad⁷².

Está demostrado que reduce la incidencia del HZ en un 51,3%, que en caso de sufrir HZ el dolor era más breve y menos intenso (61,1% menor) y que reduce la incidencia de la NPH en un 66,5%⁷³. El número necesario para tratar para prevenir un caso en 3 años es 58 para HZ y 364 para NPH⁷⁴.

Los pacientes pueden ser vacunados sin realizar test serológicos ni considerar los antecedentes sobre haber padecido varicela o HZ^{70,73} ni enfermedades crónicas. La vacuna puede administrarse de forma concomitante con la vacuna de la gripe inactivada, pero debe evitar ser aplicada simultáneamente con la vacuna neumocócica 23-valente.

Se desconoce, todavía, el tiempo exacto de protección de esta vacuna, por lo cual tampoco sabemos si va a ser necesario administrar dosis de refuerzo adicionales. La vacuna con virus vivos atenuados reduce significativamente la carga de la enfermedad causada por el HZ durante 10 años tras la vacunación, pero reduce la incidencia del HZ significativamente solo durante 8 años⁷⁴.

En caso de haber sufrido HZ recientemente, la vacuna se puede retrasar hasta 3 años.

Está contraindicada en las mujeres embarazadas, en pacientes inmunocomprometidos, grupo que es más sensible a la infección por HZ: cáncer hematológico que no está en remisión o recibieron quimioterapia citostática en 3 meses, pacientes con tuberculosis activa no tratada, inmunodeficiencia de células T (por ejemplo, infección por virus de la inmunodeficiencia humana con un recuento de $CD4 \leq 200$ /por mm^3 o $< 15\%$ del total de linfocitos), los que están recibiendo altas dosis de tratamiento inmunosupresor (por ejemplo, > 20 mg de prednisona diaria durante más de 2 semanas). Los corticoides por vía tópica, nasal o intraarticular no contraindican la vacunación (tabla 5).

Lal et al.⁶⁹ publicaron en abril de 2015 los prometedores resultados de su estudio de 3 años de seguimiento con la vacuna HZ/suavacuna, llevada a cabo en un conjunto de 15.411 de personas (7.698 vacunados y 7.713 controles) en

Tabla 5 Consideraciones especiales sobre la vacunación con virus vivos atenuados contra virus herpes zóster

Consideración especial	Recomendaciones
Previa a la inmunosupresión	Recomendada. Administrarla 2-4 semanas antes de comenzar el tratamiento inmunosupresor
Historia de herpes zóster	Recomendada. Administrar tan pronto como el dolor y el rash se resuelvan
Edad menor de 60 años	Recomendada
Historia de vacuna contra varicela	No etiquetada para esta indicación, sin embargo los adultos de 40 o más años de edad generalmente no recibieron esta vacuna
Sida	Contraindicada, incluyendo a pacientes con manifestaciones clínicas de VIH o recuento de células CD4 de 200 mm ³ (0,20 × 10 ⁹ /L) o menos
Anafilaxia a la gelatina o a la neomicina	Contraindicada. Dermatitis de contacto por neomicina no es una contraindicación
Enfermedad hematológica maligna	Contraindicada. Pueden vacunarse los pacientes con leucemia si están en remisión y no recibieron quimioterapia o radioterapia en 3 meses
Altas dosis de corticosteroides (> 20 mg/día durante 2 o más semanas)	Contraindicada. Diferir la vacunación por un mes después de la discontinuación de los esteroides
Embarazo	Contraindicada

Fuentes: Lang et al.¹⁷; Finnerup et al.⁶⁸; CDC⁷⁰.

18 países a lo largo de todo el mundo. Los participantes tenían todos 50 o más años de edad y no presentaban ningún tipo de inmunocompromiso. El estudio comprobó que esta vacuna ofrece un 97,2% de eficacia en la prevención del HZ. A diferencia de lo que sucede con la vacuna con virus atenuados, la eficacia no disminuye con la edad. La eficacia fue del 96,6% en el grupo de pacientes de 50-59 años, del 97,4% en el de 60-69 y del 97,9% en el de 70 o más años de edad (para la de virus vivos atenuados la eficacia era del 70, 64 y 67% respectivamente para cada grupo de edad). Ya vimos que la vacuna con virus atenuados está contraindicada en las personas con inmunidad celular deficiente; dado que esta vacuna solo contiene proteínas del virus y por lo tanto no se puede replicar, probablemente será segura para pacientes inmunocomprometidos, aunque no está claro si será capaz de producir una respuesta inmune suficiente para protegerlos. Actualmente hay en marcha varios estudios: uno que trata de dilucidar este aspecto⁷⁵, otro que compara las 2 vacunas entre sí (clinicaltrials.gov number, NCT02114333) y otro que trata de determinar si esta vacuna previene la NPH y otras complicaciones en las personas de 70 o más años de edad (clinicaltrials.gov number, NCT01165229).

La vacuna se administra en 2 dosis. Está por determinar la duración del efecto. La duración de la efectividad determinará la necesidad de dosis de refuerzo. Respecto a los efectos adversos, se vio que son más frecuentes que en el grupo placebo, pero que los efectos adversos serios o el potencial de enfermedad inmunomediada era similar en los 2 grupos.

Conclusiones

El tratamiento del dolor agudo por HZ continúa manteniéndose sin modificaciones desde hace varios años. En el año 2015 el Neuropathic Pain Special Interest Group de la IASP estableció unas nuevas recomendaciones para el tratamiento del DN agudo en adultos que afectan, por lo tanto, al manejo de la NPH al ser ella misma un tipo de DN crónico.

El tratamiento analgésico propuesto se dirige contra las consecuencias de la enfermedad, siendo la vacunación contra el virus la única forma de prevenirla; para ello hoy disponemos de 2 vacunas: la vacuna con virus vivos atenuados y la vacuna HZ/suavacuna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Johnson RW. Herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Expert Rev Vaccines*. 2010;9 Suppl:21-6.
2. Munsey AL, Matthew LG, Slawson DC. Herpes zoster and Pps-herpetic neuralgia: Prevention and management. *Am Fam Phys*. 2005;72:1075-80.
3. Insinga RP, Itzler RF, Pellissier JM, Saddier P, Nikas AA. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. *J Gen Intern Med*. 2005;20:748-53.
4. Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, Gnann JW, Levin MJ, Backonja M, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis*. 2007;44 Suppl 1:s1-26.
5. Glynn C, Crockford G, Ganaghan D, Cardno P, Price D, Miller J. Epidemiology of shingles. *J R Soc Med*. 1990;83:617.
6. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, St Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clin Proc*. 2007;82:1341-9. Erratum, *Mayo Clin Proc* 2008; 83:255.
7. Paster Z, Morris CM. Treatment of the localized pain of postherpetic neuralgia. *Postgrad Med*. 2010;122:91-7.
8. Fashner J, Bell AL. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: Prevention and management. *Am Fam Phys*. 2011;83:1432-7.
9. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al., Shingles Prevention Study Group. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005;352:2271-84.
10. Bajwa ZH, Ortega E. Postherpetic neuralgia [consultado 3 Nov 2015]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/>

- postherpetic-neuralgia?source=search_result&search=2015+Postherpetic+neuralgia&selectedTitle=1%7E150
11. Jung B, Johnson R, Griffin D, Dworkin R. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology*. 2004;62:1545–51.
 12. Dworkin RH, Portenoy RK. Pain and its persistence in herpes zoster. *Pain*. 1996;67:241.
 13. Watson P. Postherpetic neuralgia. *Am Fam Phys*. 2011;84:690–2.
 14. Dworkin RH, Boon RJ, Griffin DR, Phung D. Postherpetic neuralgia: Impact of famciclovir, age, rash severity, and acute pain in herpes zoster patients. *J Infect Dis*. 1998;178 Suppl 1:S76.
 15. Gnang JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. *N Engl J Med*. 2002;347:340–6.
 16. High KP. Preventing herpes zoster and postherpetic neuralgia through vaccination. *J Fam Pract*. 2007;56 10 suppl A:51A–7A.
 17. Lang PO, Hasso Y, Mitchel JP. Stop shingles in its tracks. *J Fam Pract*. 2009;58:531–4.
 18. Drolet M, Brisson M, Levin MJ, Schmader KE, Oxman MN, Johnson RW, et al. A prospective study of the herpes zoster severity of illness. *Clin J Pain*. 2010;26:656–66.
 19. Drolet M, Brisson M, Schamader, Levin M, Hohnson R, Oxman M, et al. Predictors of postherpetic neuralgia among patients with herpes zoster: A prospective study. *J Pain*. 2010;11:1211–21.
 20. Lu PJ, Euler GL, Jumaan AO, Harpaz R. Herpes zoster vaccination among adults aged 60 years or older in the United States, 2007: uptake of the first new vaccine to target seniors. *Vaccine*. 2009;27:882–7.
 21. Cohen JI. Herpes Zoster. *N Engl J Med*. 2013;369:3.
 22. López E, Agustí A. Prevención de la neuralgia postherpética. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:794–6.
 23. Alper BS, Lewis PR. Does treatment of acute herpes zoster prevent or shorten postherpetic neuralgia? A systematic review of the literature. *J Fam Pract*. 2000;49:255–64.
 24. Jackson JL, Gibbons R, Meyer G, Inouye L. The effect of treating herpes zoster with oral acyclovir in preventing postherpetic neuralgia. A metaanalysis. *Arch Intern Med*. 1997;157:909–12.
 25. Li Q, Chen N, Yang J, Zhou M, Zhou D, Zhang Q, et al. Antiviral treatment for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 2: CD006866.
 26. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ. Valacyclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995;39:1546–53.
 27. Tyring S, Barbarash RA, Nahik JE, Cunningham A, Marley J, Heng M, et al. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1995;123:89–96.
 28. Wassilew SW, Wutzler P. Vriudin Herpes Zoster Study Troup. Oral brivudin in comparison with acyclovir for herpes zoster: a survey study on postherpetic neuralgia. *Antiviral Res*. 2003;59:57–60.
 29. Wareham DW, Breuer J. Herpes zoster. *BMJ*. 2007;334:1211–5.
 30. Dworkin RH, Gnann JW Jr, Oaklander AL, Raja SN, Schmader KE, Whitley RJ. Diagnosis and assessment of pain associated with herpes zoster and postherpetic neuralgia. *J Pain*. 2008;9 1 suppl 1:S37–44.
 31. Dworkin RH, Barbano RL, Tyring SK, Betts RF, Mc Dermott MP, Penella-Vaughan J, et al. A randomized, placebo-controlled trial of oxycodone and gabapentin for acute pain in herpes zoster. *Pain*. 2009;142:209–17.
 32. Irving G, Jensen M, Cramer M, Wu J, Chiang YK, Tark M, et al. Efficacy and tolerability of gastricretentive gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin J Pain*. 2009;25:185–92.
 33. Wood MJ, Johnson RW, Mckendrick MW, Taylor J, Mandal BK, Crooks J. A randomized trial of acyclovir for 7 days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. *N Engl J Med*. 1994;330:896–900.
 34. Whitley R, Weiss H, Gnann JW Jr, Tyring S, Mertz GJ, Pappas PG, et al. Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996;125:376–83.
 35. Chen N, Yang M, He L, Zhang D, Zhou M, Zhu C. Corticosteroids for preventing postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;12:CD005582.
 36. Johnson RW, Rice SC. Postherpetic neuralgia. *N Engl J Med*. 2014;371:1256–333.
 37. 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.
 38. Smith KJ, Roberts MS. Sequential medication strategies for postherpetic neuralgia: A cost-effectiveness analysis. *J Pain*. 2007;8:396–404.
 39. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain*. 2005;118:289–305.
 40. Finnerup NB, Otto M, Jensen TS, Sindrup SH. An evidence-based algorithm for the treatment of neuropathic pain. *Med Gen Med*. 2007;9:36.
 41. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol*. 2010;17:1113–23.
 42. Dworkin RH, O'Connor A, Audette J, Baron R, Gourlay OK, Haanpää M, et al. Recommendations for the pharmacologic management of neuropathic pain: An overview and literature update. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:S3–14.
 43. Khaliq W, Alam S, Puri N. Topical lidocaine for the treatment of postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2:CD004846.
 44. Moulin DE, Clark AJ, Gilron I, Warl MA, Watson CP, Sessle BJ, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manage*. 2007;12:13–21.
 45. Berstein JE, Korman NJ, Bickers DR, Millikan LE. Topical capsaicin treatment of chronic postherpetic neuralgia. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21(2 pt 1):265–70.
 46. Watson CP, Tyler KL, Bickers DR, Millikan LE, Smith S, Coleman E. A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin Ther*. 1993;15:510–26.
 47. Garroway N, Chhabra S, Landis S, Skolnik. Clinical inquiries: What measures relieve postherpetic neuralgia? *J Fam Pract*. 2009;58:384d-f.
 48. Dubinsky RM, Kabbani H, El-Chami Z, Boutwell C, Ali H. Practice parameter: Treatment of postherpetic neuralgia: An evidence-based report of the Quality Standards Subcommittee or the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004;63:959–65.
 49. Derry S, Sven-Rice A, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD007393.
 50. Hempenstall K, Nurmiko TJ, Johnson RW, A'Hern RP, Rice AS. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: A quantitative systematic review. *PLoS Med*. 2005;2:e164.
 51. Dworkin RHO, Connor AB, Backonja M, Farras JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: A evidence-base recommendations. *Pain*. 2007;132:237–51.
 52. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2012; 60: 616-31.

53. Thomas BM, Farquhar-Smith P. Gabapentin enacarbil extended release for the treatment of postherpetic neuralgia in adults. *Ther Clin Risk Manag.* 2013;9:469–75.
54. Demant DT, Lund K, Vollert J, Maier C, Segerdahl M, Fennerup NB, et al. The effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype: A randomized, double-blind, placebo-controlled phenotype-stratified study. *Pain.* 2014;155:2263–73.
55. Ballantine JC, Stannard C. New addiction criteria: Diagnostic challenges persist in treating pain with opioids. *IASP Pain Clinical Updates.* 2013;21:1–7.
56. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davis P, et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic non cancer pain. *J Pain.* 2009;10:113–30.
57. McNicol ED, Midbari A, Eisenberg E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Sys Rev.* 2013;8:CD006146.
58. Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD003726.
59. Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M. Tramadol in post-herpetic neuralgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain.* 2003;104:323–31.
60. Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Trivison TG, Saseen S, et al. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia; a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology.* 2002;59:1015–21.
61. Baron R, Martin-Mola E, Muller M, Dubois C, Falke D, Steigerwald I. Effectiveness and safety of tapentadol prolonged release (PR) versus a combination of tapentadol PR and pregabalin for the management of severe, chronic low back pain with a neuropathic component: A randomized, double-blind, phase 3b study. *Pain Practice.* 2005;15:455–70.
62. Sánchez del Águila MJ, Schenk M, Kern K-U, Drost T, Steigerwald I. Practical considerations for the use of tapentadol prolonged release for the management of severe chronic pain. *Clin Ther.* 2015;37:94–113.
63. Merchant S, Provenzano D, Mody S, Ho KF, Etropolski M. Composite measure to assess efficacy/gastrointestinal tolerability of tapentadol ER versus oxycodone CR for chronic pain: Pooled analysis of randomized studies. *J Opioid Manag.* 2013;9:51–61.
64. Dworkin RH, Panarites Ch J, Armstrong EP, Malone DC, Phan SV. Is treatment of postherpetic neuralgia in the community consistent with evidence-based recommendations? *Pain.* 2012;153:869–75.
65. Hall GC, Carrol I D, McQuay HJ. Primary care incidence and treatment of four neuropathic pain conditions: A descriptive study, 2002-2005. *BMC Family Pract.* 2008;9:26.
66. Hall GC, Carrol ID, Parry D, McQuay HJ. Epidemiology and treatment of neuropathic pain: The UK primary care perspective. *Pain.* 2006;122:156–62.
67. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. Grade guidelines 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:401–6.
68. Finnerup NB, Attal N, Harouzounians S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol (Internet)* 2015; 14:162-73[acceso 27 Ene 2015]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1474442214702510>
69. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2015;372:2087–96.
70. CDC. Adult immunization schedule. Immunization recommendations, United States-2011 [consultado 16 Nov 2012]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6004a10.htm>
71. FDA approves Zostavax vaccine to prevent shingles in individuals 50 to 59 years of age. U.S. Food and Drug Administration; March 24, 2011 [consultado 14 mayo 2014]. Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm248390.htm>
72. Salleras L, Salleras M, Prat M, Garrido P, Domínguez A. Vacunas frente al virus de la varicela zoster. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2007;25 Supl 4:29–47.
73. Harpaz R, Ortega-Sánchez IR, Seward JF. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of herpes zoster: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2008;57(RR-5):1–30.
74. Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, Levin MJ, Zhang JH, Looney DJ, et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis.* 2015;60:900–9.
75. Stadtmauer EA, Sullivan KM, Marty FM, Dadwal SS, Papanicolaou GA, Shea TC, et al. A phase 1/2 study of an adjuvanted varicella-zoster virus subunit vaccine in autologous hematopoietic cell transplant recipients. *Blood.* 2014;124:2921–9.