

Neuralgia posherpética

Postherpetic neuralgia

Diego Antonio Jiménez P., Diego Fernando M., Juliana Pontón

RESUMEN

La neuralgia posherpética (NPH) es la principal complicación del herpes zoster (HZ), el cual normalmente cursa con dolor y rash por un par de semanas, sin embargo un porcentaje importante de personas presentan dolor de tipo neuropático, prolongado y de difícil manejo clínico, cuadro denominado NPH. Al igual que en el HZ, la incidencia de la NPH aumenta en personas mayores, aspecto relevante, ya que a pesar de los múltiples manejos disponibles, ninguno se considera 100% eficaz. El objetivo principal de esta revisión es hacer un análisis de los elementos farmacológicos y no farmacológicos disponibles para el manejo de la NPH.

PALABRAS CLAVES. Herpes Zoster, Neuralgia Posherpética, Dolor Neuropático, Tratamiento (DeCS).

(Diego Antonio Jiménez P., Diego Fernando M., Juliana Pontón. *Neuralgia posherpética. Acta Neurol Colomb 2011;27:S39-S45*).

SUMMARY

Postherpetic neuralgia is the primary complication of the herpes zoster (HZ) a condition that usually courses with a rash and neuropathic intensive pain for limited time; despite of this fact there are a large percentage of individuals that present a prolonged pain, which hampers the clinical management, profile considered as PHN. As well as NPH the incidence of HZ has been found to be much higher in elders, this is considered relevant due to the fact that, although the therapeutics available are extensive, none offer 100% efficiency; the purpose of this review is to make an analysis of the pharmaceuticals and not pharmaceutical elements available nowadays to manage PHN.

KEY WORDS. Herpes Zoster, Postherpetic neuralgia, Neuropathic pain, treatment (MeHS).

(Diego Antonio Jiménez P., Diego Fernando M., Juliana Pontón. *Postherpetic neuralgia. Acta Neurol Colomb 2011;27:S39-S45*).

INTRODUCCIÓN

El Herpes zoster (HZ), es una entidad que se presenta por la reactivación del virus de la *varicella zoster* adquirido en algún momento de la infancia y que permaneció latente en el ganglio de la raíz dorsal (GRD), hasta un momento en el que se compromete

el sistema inmune y se origina esta patología. Existe evidencia que demuestra que el Herpes zoster, se presenta hasta en 20 - 30% de los adultos, antes de los 50 años; incrementándose su frecuencia hasta en el doble en adelante. La prevalencia de esta patología, se ha calculado en cerca de 30% en países desarrollados, sin embargo son pocos los datos disponibles

Recibido: 16/05/11. Revisado: 17/05/11. Aceptado: 20/05/11.

Diego Antonio Jiménez Puerto. Médico especialista en Neurología Clínica Universidad del Rosario. Departamento de Neurología Clínica y Clínica de Dolor MEDERI – Clínica San Diego. Profesor asistente Universidad del Rosario. **Diego Fernando Munévar.** Médico Cirujano Universidad del Rosario. Servicio Social Obligatorio Unidad de Neurociencia Universidad del Rosario. Estudiante Especialización en Epidemiología Universidad del Rosario – Universidad CES. **Juliana Pontón.** Estudiante Segundo año de Medicina Universidad del Rosario. Bogotá D.C., Colombia.

Correspondencia: dajimenezp@gmail.com

de nuestros países, en cuanto a la incidencia anual de la misma, existen datos en el Reino Unido, que informan la presencia de esta patología en 5,3 pacientes por cada 1000 habitantes, en mayores de 50 años, aumentando hasta 7,3 en mayores de 80 años. Aunque se considera raro el cuadro de recaída de esta patología, generalmente cuando se presenta, la principal molestia asociada es el dolor, razón que induce a los pacientes a buscar apoyo en los servicios médicos de urgencias (1).

La principal complicación de esta patología es la neuralgia postherpética (NPH), que se presenta hasta en un 25% de la población afectada por HZ (2) y aunque en la actualidad, no puede definirse por criterios unificados; algunos autores la definen como la presencia de dolor neuropático en la zona comprometida, con duración mayor a 90 días (3). Sin embargo existen quienes prefieren definirla mediante parámetros de tiempo inferior, y afirman que se puede hablar de NPH, con dolor persistente en la zona comprometida luego de un mes de la aparición de las vesículas (1). De lo anterior, podemos tener claro que según el significado que le demos a la NPH, con definiciones que varían desde un mes hasta los seis meses, la incidencia de dicha entidad, será completamente variable, y existen reportes desde 10% hasta más de 50% (1). Por otro lado, y teniendo en cuenta la definición que toma los 90 días como el tiempo requerido para el desarrollo de la entidad, existe evidencia puntual sobre las tasas de recurrencia hasta en un 19,5% luego de un mes de ocurrido el primer episodio, en un estudio realizado en el Reino

Unido en personas de 50 años, y hasta un 28% en el grupo de 80 años (3).

El manejo de la NPH, ha sido objeto de múltiples discusiones, sin embargo los tratamientos disponibles, salvo contadas excepciones, han permanecido prácticamente inmodificables. Entre los medicamentos disponibles para el manejo de la NPH, encontramos a los antidepresivos tricíclicos (ATC), anticonvulsivantes, analgésicos opioides, agentes tópicos (4) y más recientemente se ha documentado el uso de técnicas invasivas (1, 5). Todo lo anterior hace tener en cuenta que aunque en un número no bien determinado aún, la presencia de dolor persistente secundario a HZ, afecta de manera importante y directa la calidad de vida de los pacientes, como de manera indirecta por los síntomas asociados como la fatiga, el compromiso en la movilidad y el impacto en su entorno social.

HERPES ZOSTER Y NPH

La neuralgia postherpética (NPH), cursa con la presencia de dolor neuropático en la zona comprometida, entendiéndose como dolor neuropático, aquel producido por un daño o lesión del sistema somatosensorial. Lo anterior es de vital importancia, ya que al igual que el HZ, su presentación aumenta con la edad, y se considera que durante el curso de la enfermedad, la mayoría de pacientes refieren algún tipo de dolor asociado (Figura 1). Algunos estudios reportan dicha relación en un 5% para personas

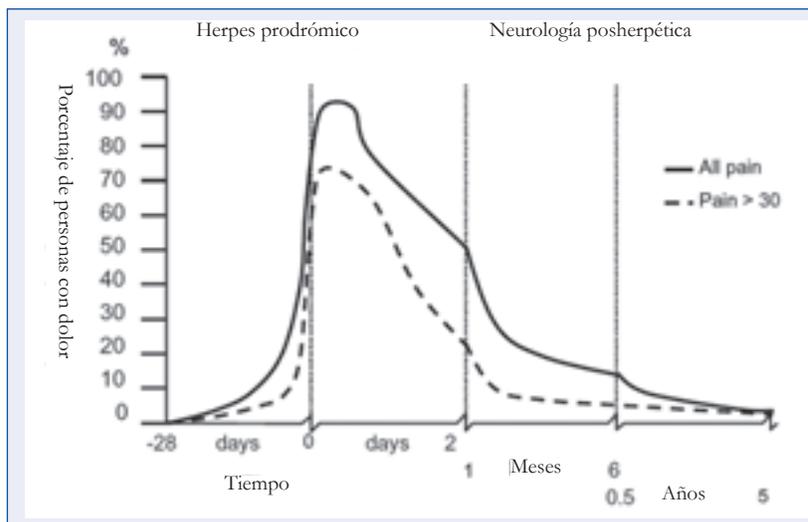


FIGURA 1.

APROXIMACIÓN DEL NÚMERO DE PERSONAS CON DOLOR EN DIFERENTES MOMENTOS POSTERIOR A LA APARICIÓN DE VESÍCULAS. LA LÍNEA CONTINUA REPRESENTA TODAS LAS PERSONAS CON DOLOR Y LA LÍNEA DE PUNTOS REPRESENTA PERSONAS CON DOLOR MAYOR DE 30/100 DE INTENSIDAD. MODIFICADO DE Wick AJM, et al. Pain Practice. 2011;11(1):88-97.

menores de 60 años, 10% entre 60 y 69 años, y hasta 20% en mayores de 80 años (6) Se debe ser cuidadoso en el abordaje del paciente con HZ y tener claro dicho cuadro, ya que no todo paciente que padece esta entidad, presentará NPH, pero al identificar los factores de riesgo y abordarlos tempranamente se disminuye de manera importante la aparición de nuevos casos.

Los pacientes con HZ, generalmente presentan síntomas unilaterales, relacionados con un dermatoma específico, y el dolor asociado, se encuentra acompañado de parestesias, disestesias y prurito.

Los pacientes que desarrollan NPH, describen su dolor con cualidades propias del dolor neuropático como sensación urente o quemante, y de ardor, además que lo describen como de intensidad severa, frecuentemente asociado a alodinia e hiperalgesia, en el dermatoma correspondiente a la ya resuelta erupción microvesicular (7, 8).

Tratamiento para HZ agudo

En la actualidad, se considera que no existe un “tratamiento único”, y la principal indicación es el abordaje multimodal ya que se ha demostrado que usualmente esta patología se asocia con depresión, insomnio, y algún grado de impacto sobre las actividades cotidianas de los pacientes (6). Los objetivos principales del tratamiento del HZ son: reducir la severidad y el tiempo de los síntomas, prevenir las infecciones secundarias y la reducción y prevención de la NPH. Por otro lado el principal objetivo del tratamiento de la NPH es el alivio del dolor y la mejoría de la calidad de vida del paciente (1).

En su forma aguda, lo importante es el manejo de los síntomas y la prevención de las complicaciones. Para tal fin, actualmente se dispone de agentes antivirales (aciclovir, famciclovir, valaciclovir), corticoides y medicamentos analgésicos, sumado a esto desde hace algún tiempo se ha venido comercializando una vacuna cuyo fin es el de disminuir la incidencia de HZ y de NPH, que según estudios de eficacia, ha demostrado resultados favorables, en un 66 y 51% de estas patologías respectivamente.

Antivirales

Aciclovir, famciclovir, y valaciclovir, todos análogos de nucleósidos (9), son de primera indicación, ya que a parte de su acción principal y su perfil de seguridad, también controlan los síntomas asociados como el dolor y por ende la progresión hacia la NPH (10). Se debe dar tratamiento por 7 a 10 días aunque en sujetos que presentan inmunosupresión, se aceptan hasta 15 días (4).

Corticoides

Aunque su uso es controversial, el manejo con corticoides se ha utilizado como coadyuvante en el manejo del HZ, y ha demostrado efectividad al disminuir los síntomas asociados y el tiempo de los mismos (4, 7, 10, 11)

Analgésicos

No están indicados en todos los pacientes con HZ debido a que los fármacos antivirales por sí mismos controlan el dolor, sin embargo, existen casos especiales en los que ante la persistencia del dolor, se debe iniciar manejo analgésico con fármacos opioides como primera línea de elección. Se debe tener en cuenta que debido al tipo de dolor de estos pacientes, los analgésicos como los AINES no suplen indicación alguna (4).

Anestésicos locales

Varios estudios han demostrado la eficacia y efectividad del uso de lidocaína al 5%, con una menor tasa de eventos adversos (3, 12).

Vacunación

Teniendo en cuenta el aumento en la incidencia, y la mayor severidad del cuadro asociado a HZ en la población adulta, se ha utilizado la vacunación en personas mayores, demostrando en un estudio realizado en 38.456 adultos seleccionados aleatoriamente para recibir vacuna o placebo, una reducción significativa en la carga de la enfermedad luego de más de tres años de la aplicación de la vacuna (13), otros estudios concluyen de manera similar a este

respecto, resaltando la disminución subsecuente de las complicaciones como la NPH (14-18).

MANEJO DE LA NPH

Como parte integral del HZ, se debería tenerse en cuenta el manejo “preventivo” del dolor crónico, y por ende de la NPH, la cual puede presentarse como un cuadro amplio y al mismo tiempo particular para cada paciente, lo que debe tenerse en cuenta en el momento de dar inicio al tratamiento (4).

Antes de dar inicio al manejo de la NPH, se deben tener claros los siguientes principios:

- Iniciar el manejo farmacológico con dosis analgésicas más bajas de lo normal, y siguiendo un esquema de titulación, propio de cada paciente.
- No combinar medicamentos de la misma clase.
- Elegir medicamentos con una menor tasa de reacciones adversas, y en el caso de contar con la presencia de las mismas, garantizar que las mismas, sean las de menor severidad posible.
- Mantener un registro escrito de los medicamentos utilizados, en el que se tenga en cuenta las dosis, los beneficios obtenidos, y los eventos adversos presentes.
- Al establecer un tratamiento basado en dos medicamentos, al momento de presentarse un evento adverso, usualmente se deben retirar ambos medicamentos.

Antidepresivos tricíclicos (ATC)

Estos agentes, se consideran la primera línea de manejo para la NPH, por lo cual se han estudiado ampliamente, y la evidencia con la que se cuenta acerca de los mismos es amplia (4, 6, 19) actualmente se considera que no sólo actúan inhibiendo la recaptación de serotonina y norepinefrina, sino que también actúan sobre las neuronas espinales, involucradas con la percepción del dolor, al igual que antagonizando los canales de sodio en el SNC. Múltiples estudios han encontrado un NNT de 3,6 (IC 95% 3 - 4,5) para todo este grupo de medicamentos. Los estudios clínicos realizados con antidepresivos tricíclicos, especialmente con amitriptilina demostraron que 47 a 67% de los pacientes, presentaron mejoría

de su cuadro de moderada a excelente (20); otros estudios han reportado un NNT de 2,6, haciendo énfasis en que los resultados son comparables, para la nortriptilina y desipramina (21). No debe olvidarse, la posible presencia de efectos anticolinérgicos que pueden presentarse con este grupo de medicamentos, aunque se ha reportado para amitriptilina NNH de 28 (IC 95% 17,6 - 68.9).

Otros antidepresivos

Se ha demostrado eficacia al utilizar tanto venlafaxina, como duloxetina, con la ventaja de presentar una menor tasa de efectos adversos, sin embargo presentan el problema de no ser selectivos para el manejo de dolor neuropático. Al igual que los ATC, son útiles en el manejo de la NPH, por su acción antidepresiva.

Anticonvulsivantes

Algunos anticonvulsivantes como carbamazepina, y ácido valproico, se han utilizado en el pasado para el manejo de NPH, sin embargo desde el año 2002 la FDA aprobó con esta indicación el uso de gabapentin un análogo estructural del GABA, y posteriormente en el 2005, un α 2- ligando, la pregabalina también obtuvo la aprobación para dicho manejo (4, 6). Estos dos nuevos anticonvulsivantes se han estudiado ampliamente en la NPH. Un metaanálisis de dos estudios clínicos controlados aleatorizados que compararon gabapentin a dosis mayores de 3,600 mg diarios, con placebo, encontrando una reducción importante del dolor (22). Otros estudios similares encontraron un NNT de 4,4 con dosis desde 1,800 mg hasta 2,400mg por día (21). Aunque no existen metanálisis sobre pregabalina, la evidencia de diversos estudios clínicos controlados aleatorizados, ha permitido demostrar mayor eficacia comparado con placebo con dosis de 150 a 600mg por día (23).

Opioides

En nuestro país, y en América Latina en general, se sigue manteniendo algo de controversia sobre el uso de este grupo de fármacos para el manejo de la NPH y del dolor neuropático, en parte por la opiofobia, que antepone el miedo de sedación y a los

eventos adversos al buen uso que se le puede dar a los opioides, sin embargo diversos estudios han confirmado la seguridad y eficacia de estos medicamentos, al utilizarlos por vía oral o endovenosa (24-26).

El tramadol se demostró eficaz en la presentación de liberación prolongada, a dosis de 275mg por día, luego de tratamiento por 6 semanas, mediante un estudio controlado con placebo, que informó una reducción significativa del dolor asociado a mejoría en la calidad de vida (1, 27).

La morfina y la metadona han demostrado eficacia similar a la desipramina o a la nortriptilina en estudios doble ciego aleatorizados controlados con placebo (28) además varios estudios respaldan los resultados obtenidos con morfina demostrando reducción de dolor y de hiperalgesia (22, 24).

Por otra parte la oxycodona también ha demostrado su eficacia en estudios similares (25). Otros estudios clínicos aleatorizados controlados, demostraron un NNT de 2,7 para el grupo de los opioides en general, lo cual ratifica que pueden ser usados ampliamente en el manejo de NPH (28).

Finalmente lo que se recomienda al usar este grupo de medicamentos es recordar la individualización de cada paciente, y titular los medicamentos utilizados, obteniendo lo mejor del medicamento y disminuyendo la posibilidad de eventos adversos (20).

Tratamientos locales

Se han estudiado ampliamente los anestésicos locales, en especial a lidocaína en parches al 5%, actúa principalmente sobre la zona de hiperalgesia y/o alodinia, obteniendo excelentes resultados (29, 30), sin embargo aún existe discusión al respecto de su utilización como manejo de primera línea, ya que aunque en la práctica diaria hay quienes defienden su uso, existen revisiones que concluyen, que aún no existe evidencia suficiente que respalde dicha conducta (31).

Por otro lado, la capsaicina también ha demostrado efectividad para el manejo de NPH en estudios clínicos aleatorizados controlados, sin embargo la sensación de quemadura asociada a su aplicación es causa de su poco uso, aun cuando esta misma ceda luego de regularizar el tratamiento (32).

MANEJO INVASIVO

Hoy en día, es relevante el papel que desempeña el manejo intervencionista en la medicina y por ende en el manejo y control del dolor, a continuación mencionaremos algunas de las técnicas más usadas actualmente, no sin antes mencionar que dichas técnicas deben ser practicadas únicamente por profesionales entrenados en las mismas.

Inyecciones epidurales y paravertebrales

La efectividad de la inyección epidural de anestésicos locales y/o corticoesteroides mediante catéteres se ha comprobado en los cuadros de dolor agudo, sin embargo actualmente se cuestiona su uso en el manejo de NPH. Existe evidencia que comparó una población italiana de pacientes mayores de 55 años, con diagnóstico de HZ que recibieron manejo intervencionista en la etapa aguda del cuadro, mediante inyecciones epidurales de bupivacaína y metilprednisolona, comparados con la aplicación endovenosa de aciclovir y prednisolona, finalmente lo que se demostró fue una disminución marcada luego de un año de seguimiento en la incidencia de NPH, encontrando que se presentó en un 22% en el grupo de manejo endovenoso, y sólo en un 1,6% para el grupo manejado con las inyecciones epidurales (33). Otros estudios realizados, demostraron la efectividad de las técnicas intervencionistas en la disminución de la NPH como ya mencionamos, sin embargo, los autores enfatizan en la necesidad de nuevos y más completos estudios que soporten los resultados hasta ahora obtenidos y que reporten los posibles eventos adversos y complicaciones de dichas técnicas (34-36).

Bloqueos simpáticos

Es poca la información disponible a este respecto, lo que se deduce de la evidencia existente, es que los bloqueos simpáticos han demostrado su efectividad, en el manejo agudo del dolor por HZ, sin embargo no existe evidencia suficiente que soporte su uso en NPH, aunque algunos especialistas hagan la inferencia de la misma debido a la interpretación que hacen del dolor persistente del HZ como factor de riesgo para NPH (37).

Neuroestimulación

Existe evidencia de la disminución en la intensidad del dolor en pacientes con NPH luego de realizar neuroestimulación espinal, sin embargo al igual que en las anteriores técnicas falta realizar estudios más profundos y extensos que brinden soporte a este respecto. (38)

Otras técnicas de neuroestimulación

Aunque se han descrito otros procedimientos para el manejo de HZ y NPH, como la estimulación talámica, la cordotomía, el manejo con radiofrecuencia entre otros, realmente la evidencia a este respecto hasta el momento carece de estudios controlados que a su vez brinden un mejor panorama sobre su eficacia y posibles complicaciones.

La neuralgia postherpética es, probablemente, el dolor neuropático menos paliable con las herramientas terapéuticas disponibles. Habrá que confiar en que cualquiera de las líneas de investigación abiertas sea capaz de desarrollar estrategias de manejo de un dolor muy incapacitante. La clave es seguir un esquema de tratamiento adecuado, individualizado, interdisciplinario y en pro de la calidad de vida y alivio del dolor.

Referencias

1. VAN WICK AJM, WALLACE M, MEKHAIL N, VAN KLEEF M. Herpes Zoster and Post-Herpetic Neuralgia. *Pain Practice*. 2011;11:88-97.
2. DROLET E, BRISSON M, SCHMADER KE, LEVIN MJ, JOHNSON R, OXMAN MN, ET AL. The impact of herpes zoster and postherpetic neuralgia on health-related quality of life: a prospective study. *CMAJ*. 2010;182.
3. BARON R, MAYORAL V, LEIJON G, BINDER A, STEIGERWALD I, SERPELL M. 5% lidocaine medicated plaster versus pregabalin in post-herpetic neuralgia and diabetic polyneuropathy: an open-label, non-inferiority two-stage RCT study. *CMRO*. 2009; 25:1663-1676.
4. KATHERINE E. GALLUZZI, DO, CMD. Managing Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia. *J Am Osteopath Assoc*. 2009; 109 (Supl 2):7-12
5. TOMAZ RG, DE NAZAREHT PEDRAS RB, DA SILVA JF, DE AGUIAR MCF. Sympathetic Nerve Blocks in Mandibular Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia. *HEADACHE: The Journal of Head and Face Pain* 2007;47:728-730.
6. SAMPATHKUMAR P, DRAGE LA, MARTIN DP. Herpes Zoster (Shingles) and Postherpetic Neuralgia. *Mayo Clinic Proceedings*. 2009;84:274-280.
7. SCHMADER K. Herpes Zoster in Older Adults. *Clin Infect Dis*. 2001; 32:1481-1486.
8. 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 (Suppl):S37-S44.
9. GNANN JW JR, WHITLEY RJ. Herpes Zoster. *N Engl J Med*. 2002; 347:340-346.
10. 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.
11. WHITLEY RJ, WEISS H, GNANN JW JR, ET AL. Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 1996;125:376-383.
12. LIN PL, FAN SZ, HUANG CH, ET AL. Analgesic effect of lidocaine patch 5% in the treatment of acute herpes zoster: a double-blind and vehicle-controlled study. *Reg Anesth Pain Med*. 2008;33:320-325.
13. OXMAN MN, LEVIN MJ, JOHNSON GR, ET AL. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med*. 2005; 352:2271-2284.
14. OXMAN MN. Immunization to reduce the frequency and severity of herpes zoster and its complications. *Neurology*. 1995; 45 (Suppl):S41-S46.
15. LEVIN MJ, SMITH JG, KAUFHOLD RM, ET AL. Decline in varicella-zoster virus (VZV)-specific cell-mediated immunity with increasing age and boosting with a high-dose VZV vaccine. *J Infect Dis*. 2003; 188:1336-1344.
16. TAKAHASHI M, IKETANI T, SASADA K, ET AL. Immunization of the elderly and patients with collagen vascular diseases with live varicella vaccine and use of varicella skin antigen. *J Infect Dis*. 1992; 166 (Suppl):S58-S62.

-
17. LEVIN MJ, BARBER D, GOLDBLATT E, ET AL. Use of a live attenuated varicella vaccine to boost varicella-specific immune responses in seropositive people 55 years of age and older: duration of booster effect. *J Infect Dis.* 1998; 178 (Suppl):S109–S112.
18. TRANNOY E, BERGER R, HOLLANDER G, ET AL. Vaccination of immunocompetent elderly subjects with a live attenuated Oka strain of varicella zoster virus: a randomized, controlled, dose-response trial. *Vaccine.* 2000; 18:1700–1706.
19. NIV D, MALTSMAN-TSEIKHIN A. Postherpetic Neuralgia: The Never-Ending Challenge. *Pain Practice.* 2005;5:327–340.
20. PAPPAGALLO M, HALDEY EJ. Pharmacological management of postherpetic neuralgia. *CNS Drugs.* 2003;17:771–780.
21. HEMPENSTALL K, NURMIKKO TJ, JOHNSON RW, A'HERN RP, RICE AS. Analgesic therapy in postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *PLoS Med.* 2005;2:e164.
22. ROWBOTHAM M, HARDEN N, STACEY B, BERNSTEIN P, MAGNUS-MILLER L. Gabapentin for the Treatment of Postherpetic Neuralgia. *JAMA.* 1998;280:1837–42.
23. FRAMPTON JE, FOSTER RH. Pregabalin: In the Treatment of Postherpetic Neuralgia. *Drugs.* 2005;65:111–118.
24. ROWBOTHAM MC, REISNER-KELLER LA, FIELDS HL. Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia. 1991; 41:1024.
25. WATSON CP, BAUL N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology.* 1998; 50:1837–41.
26. WATSON CP, MOULIN D, WATT-WATSON J, GORDON A, EISENHOFER J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain.* 2003; 105:71–78.
27. BOUREAU F, LEGALLICIER P, KABIR-AHMADI M. Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain.* 2003; 104:323–331.
28. RAJA SN, HAYTHORNTHWAITTE JA, PAPPAGALLO M, CLARK MR, TRAVISON TG, SABEEN S, ET AL. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology.* 2002; 59:1015–21.
29. WU CL, RAJA SN. An update on the treatment of postherpetic neuralgia. *J Pain.* 2008; 9 (Supl 1):19–30.
30. ROWBOTHAM MC, DAVIE PS, VERKEMPINCK C, GALER BS. Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for postherpetic neuralgia. *Pain.* 1996; 65:39–44.
31. KHALIQ W, ALAM S, PURI N. Topical lidocaine for the treatment of postherpetic neuralgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 18: CD004846.
32. WATSON CP, TYLER KL, BLICKERS DL, MILIKAN 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.
33. PASQUALUCCI A, PASQUALUCCI V, GALLA F, ET AL. Prevention of post-herpetic neuralgia: acyclovir and prednisolone versus epidural local anesthetic and methylprednisolone. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2000;44:910–918
34. VAN WIJCKAJ, OPSTELTEN W, MOONS KG, ET AL. The PINE study of epidural steroids and local anaesthetics to prevent postherpetic neuralgia: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006;367:219–224.
35. KOTANI N, KUSHIKATA T, HASHIMOTO H, ET AL. Intrathecal methylprednisolone for intractable postherpetic neuralgia. *N Engl J Med.* 2000;343:1514–1519
36. BARON R, WASNER G. Prevention and treatment of postherpetic neuralgia. *Lancet.* 2006;367:186–188.
37. WU CL, MARSH A, DWORKIN RH. The role of sympathetic nerve blocks in herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Pain.* 2000;87:121–129
38. 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