

Analgésicos Tópicos

Murilo Pereira Flores ¹, Anita Perpetua Carvalho Rocha de Castro ², Jedson dos Santos Nascimento ³

Resumen: Flores MP, Castro APCR, Nascimento JS – Analgésicos Tópicos.

Justificativa y objetivos: El tratamiento del dolor involucra la utilización de analgésicos opioides, analgésicos comunes, antiinflamatorios no hormonales (AINH's) y analgésicos adyuvantes. Tradicionalmente, esos fármacos son administrados por vía sistémica o en el neuro eje. Sin embargo, cuando se aplican por esas vías, están asociados a los efectos colaterales importantes, los cuales pueden impedir su uso. La administración tópica de analgésicos es una alternativa. El objetivo de este trabajo es discutir los analgésicos tópicos, sus mecanismos de acción y la eficacia clínica.

Contenido: Se trata de un trabajo de revisión que aborda la utilización tópica de anestésicos locales, capsaicina, clonidina, antidepresivos tricíclicos, cetamina, opioides y cannabinoides, discutiendo su mecanismo de acción y su eficacia.

Conclusiones: Los analgésicos tópicos son promisorios como una estrategia para el tratamiento del dolor, ya que están asociados con una menor incidencia de efectos colaterales. El beneficio de los anestésicos locales, de los AINH's y de la capsaicina está muy bien establecido, sin embargo, la eficacia de la clonidina, los antidepresivos tricíclicos, cetamina, opioides y cannabinoides, todavía es cuestionable. Algunos trabajos demuestran que el abordaje multimodal es una alternativa, pero más estudios son necesarios para poder confirmar esa hipótesis.

Descriptor: ANALGESIA; ANALGÉSICOS, Antiinflamatorios no esteroides, Cetamina, Opioides; Canabinoides; ANESTESIA, Tópica; Antidepresivos; Capsaicina; DOLOR.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Reservados todos los derechos.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento del dolor envuelve la utilización de analgésicos opioides, analgésicos comunes, AINH's (antiinflamatorios no hormonales) y analgésicos adyuvantes. Tradicionalmente, esos fármacos son administrados vía sistémica o en el neuro eje. Sin embargo, cuando se aplican por esas vías, están asociados a efectos colaterales importantes, los cuales pueden impedir su uso. Farmacológicamente, se sabe que los analgésicos tienen por mecanismo de acción principal la actuación en sitios específicos localizados en el sistema nervioso central y en la periferia. Esa observación conllevó a la realización de trabajos que proponían la administración tópica de fármacos como AINH's, anestésicos locales, capsaicina, antidepresivos tricíclicos, cetamina, clonidina, opioides y cannabinoides. La aplicación tópica de esos fármacos posibilita elevadas concentraciones en los sitios efectores periféricos en contraposición con sus bajos niveles séricos. Así, es poco

probable la aparición de efectos colaterales no deseados. El objetivo de esta revisión es discutir los analgésicos tópicos, sus mecanismos de acción y eficacia clínica ¹.

APLICACIÓN TÓPICA X TRANSDÉRMICA

Existen medicaciones que se aplican directamente en la piel, sin embargo, ejercen sus efectos predominantes en el sistema nervioso central. Esas formulaciones utilizan la piel apenas como un vehículo de administración, a ejemplo del fentanil transdérmico. Lo que se pretende con eso, es suministrar una liberación lenta y gradual de la medicación para la corriente sanguínea, manteniendo así niveles séricos relativamente constantes por un determinado período de tiempo. En contrapartida, los fármacos de administración tópica ejercen sus efectos en la periferia, próximo a su sitio de aplicación ¹. Por definición, las formulaciones tópicas son las que, cuando se aplican en la proximidad del área afectada, ejercen una acción analgésica, estando asociada al aumento de la concentración en el tejido objetivo y a la reducida concentración sérica.

ANTIINFLAMATORIOS NO HORMONALES

Los AINH's son los agentes tópicos más utilizados en la práctica clínica. Su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la enzima ciclooxigenasa tipo 1 y tipo 2, con la consecuente reducción de la síntesis de prostaglandinas y de la sensibilización de las terminaciones nerviosas en los tejidos periféricos, sitio común de dolor e inflamación. Su utilización

Recibido de la Santa Casa de Misericórdia de Bahia, Brasil.

1. ME3 del CET/SBA Santa Casa de Misericórdia da Bahia (SCMB)
2. Doctora en Anestesiología por la FMB-Unesp, Título de Actuación en el Área de Dolor, SBA; Médica Anestesióloga de la SCMB
3. MD, PhD; Responsable del CET/SBA de la SCMB

Artículo sometido el 7 de abril de 2011.
Aprobado para su publicación el 19 de junio de 2011.

Correspondencia para:
Dr. Murilo Pereira Flores
Rua Marechal Floriano - 420 apto. 1404
Canela
40110010 – Salvador, BA, Brasil
E-mail: murilo_flores@yahoo.com.br

sistémica está asociada con importantes efectos colaterales hepáticos, cardiovasculares, gastrointestinales y renales ¹. Su aplicación tópica es interesante porque genera concentraciones terapéuticas en el tejido objetivo, manteniendo niveles séricos insuficientes para generar reacciones adversas ².

Los AINH's tópicos producen una elevada concentración en la dermis, en la sinovia, en los tejidos musculares y en los cartílagos articulares, pero su biodisponibilidad es baja, variando entre un 5% a un 15% de la observada después de la administración sistémica ³. Diferencias en la respuesta analgésica y en la exposición sistémica pueden ocurrir dependiendo del origen del dolor, de las características de la piel y del tejido musculoesquelético de cada paciente. No existen datos concretos que correlacionen la concentración sistémica y tisular de los AINH's, lo que hace con que su utilización se haga todavía de forma empírica, de acuerdo con la respuesta de cada paciente. Las formulaciones que faciliten su penetración en los tejidos pueden mejorar la eficacia en sitios más profundos, como las articulaciones. Sin embargo, eso puede acarrear una mayor absorción sistémica de este grupo de fármacos ².

Diversos ensayos clínicos y revisiones sistemáticas han comprobado la eficacia de los AINH's tópicos en los diversos síndromes dolorosos músculo-esqueléticos. Además de reducir la síntesis de prostaglandinas en la región del dolor, esas medicaciones suprimen el proceso inflamatorio a través de la inhibición de la adherencia y de la función leucocitarias, de la reducción de la agregación plaquetaria, de la modulación de la respuesta linfocitaria, de la inhibición de la producción de citocinas, de la supresión de la síntesis de proteoglicanas en el tejido cartilaginoso, de la disminución de la lise celular mediada por el sistema complemento, y de la inhibición de la formación de radicales libres ^{1,2}.

Los recientes hallazgos de mecanismos periféricos implicados en la fisiopatología del dolor neuropático, han justificado el uso de los AINH's en pacientes con esa condición. Hoy por hoy sabemos, que la lesión neural estimula la liberación de los fosfolípidos, que a su vez activan la fosfolipasa A2, generando la protaglandina E2. Ese producto se conecta a las fibras nociceptivas primarias, induciendo la fosforilación de los canales de sodio y por ende, transmitiendo el signo doloroso hacia el sistema nervioso central. Por tanto, esta sensibilización periférica mediada por prostaglandinas en los nociceptores aferentes primarios periféricos, podría estar bloqueada por agentes AINH's tópicos. Medicaciones como la indometacina, aspirina y diclofenaco, de aplicación tópica, han sido utilizadas para el dolor neuropático, a pesar de los resultados inconsistentes ⁴.

ANESTÉSICOS LOCALES

Los anestésicos locales aplicados tópicamente pueden aliviar el dolor de carácter neuropático a través de la reducción de las descargas ectópicas de nervios somáticos superficiales en áreas de dolor localizada ⁴. Ellos se conectan a los canales de sodio anormales que están supra-regulados en los nervios

periféricos lesionados, suprimiendo así su actividad anormal y espontánea que puede iniciar o mantener estados de dolor neuropático. Están disponibles bajo la forma de *patch* de lidocaína al 5% y como una mezcla eutéctica de anestésicos locales, *Eutectic Mixture of Local Anesthetics* (EMLA), en la forma de crema, conteniendo prilocaína al 2,5% y lidocaína al 2,5% ⁴. En los Estados Unidos, el *patch* de lidocaína al 5% está licenciado para el uso en pacientes con neuralgia pos-herpética. Ellos contienen 750 mg de lidocaína, de las cuales apenas un 5% es liberado. Incluso con múltiples aplicaciones del *patch* de lidocaína, los niveles sistémicos de ese fármaco permanecen bajos.

La administración tópica de ese grupo de fármacos ha sido bastante segura y ha estado exenta de efectos colaterales importantes. Un estudio farmacocinético evaluó los efectos del *patch* de lidocaína al 5% aplicado continuamente durante 72 horas en voluntarios sanos. La concentración sérica mensurada fue 25 veces menor que la necesaria para producir efectos tóxicos. No se observó una pérdida de sensibilidad en el sitio de aplicación, sin embargo la mayoría de los pacientes tuvo un leve eritema local ⁵.

La crema de EMLA ha sido utilizada para la anestesia de la piel en las punciones venosas, para la punción lumbar, para la inyección intramuscular y para la circuncisión. Algunos trabajos han explorado la utilización de la crema de EMLA en la neuralgia pos-herpética, pero pocos han demostrado eficacia ¹. Un estudio realizado en 11 pacientes con esta condición, concluyó que la aplicación diaria de EMLA produjo una reducción significativa en los paroxismos de dolor, en la alodinia y en la hiperalgesia. Apenas un paciente desarrolló prurito y eritema local discreto ⁶. Sin embargo, debemos estar atentos a la posibilidad del apareamiento de metahemoglobinemia con el uso prolongado de la prilocaína ¹.

Trabajos que envuelven la utilización del *patch* de lidocaína al 5% han producido resultados más consistentes en el tratamiento del dolor neuropático ⁷. Un estudio con 40 pacientes portadores de neuropatías periféricas focales diversas demostró una diferencia significativa en las puntuaciones de dolor después de una semana del uso del *patch* de lidocaína al 5%, con un NNT (número necesario para tratar) de 4,4 para reducción del dolor en un 50% ⁸. Katz y col. ⁹ realizaron un ensayo clínico randomizado con 332 pacientes portadores de neuralgia pos-herpética. Después de 3 semanas de la aplicación del *patch* de lidocaína al 5%, observaron una diferencia estadísticamente significativa en las puntuaciones de dolor neuropático entre los grupos de tratamiento y placebo: un 65,8% de los pacientes dijeron tener un alivio del dolor en la primera semana y un 77% relataron una mejoría en la calidad de vida. Apenas un 14% presentaron un leve eritema local ⁹.

CAPSAICINA

La capsaicina es un compuesto proveniente del extracto de la pimienta chilli ¹. Su mecanismo de acción consiste en la vinculación de los nociceptores a los receptores específicos presentes en la piel, observando, inicialmente, un estado de

excitación neuronal y un período de aumento de la sensibilidad local. En esa fase se identifica una sensación de ardor, picada y prurito, asociados a la vasodilatación cutánea. Esas manifestaciones se le atribuyen a la estimulación de fibras aferentes del tipo C y a la liberación de la sustancia P. Enseguida, viene un período refractario, con la reducción de la sensibilidad, que se torna persistente después de las aplicaciones repetidas, en función de la depleción de sustancia P y de la degeneración de las fibras nerviosas periféricas¹⁰. Esa degeneración puede ser significativa en pocos días de uso de capsaicina al 0,075%¹¹. Pero con la interrupción de ese fármaco, existe una re-inervación de las fibras nerviosas dentro de 6 semanas (después de 3 semanas de tratamiento). No se conocen los posibles efectos de su uso prolongado¹².

Los efectos adversos de la capsaicina, cuya intensidad depende de la concentración de la formulación, provienen principalmente de su aplicación local y son representados por ardor y eritema. Esas reacciones pueden comprometer la adhesión al tratamiento. Se estima que para cada 10 pacientes, uno de ellos tiende a abandonar la terapéutica debido a la presencia de síntomas locales. Además, a causa de esos efectos irritantes, es difícil realizar ensayos clínicos doble ciego con esa medicación. Pese a que los efectos sistémicos sean raros¹⁰ algunos estudios han demostrado que algunos pacientes desarrollan hiperreactividad del tracto respiratorio por inhalación de partículas de la capsaicina.

La capsaicina es eficaz en el tratamiento del dolor neuropático y del dolor asociado a condiciones como la osteoartritis, artritis reumatoide y soriasis¹⁰. Su efecto ha sido observado bajo condiciones como la neuropatía diabética, neuralgia pos-herpética, polineuropatía periférica crónica y el dolor quirúrgico neuropático¹. De acuerdo con un metanálisis de estudios randomizados controlados, para el uso de capsaicina al 0,075% durante ocho semanas en pacientes con dolor neuropático, fue observado un NNT de 6. Para la capsaicina al 0,025%, en pacientes con dolor musculoesquelético, el NNT fue de 8¹⁰.

CLONIDINA

La clonidina es un fármaco agonista de los receptores α -2-adrenérgicos presinápticos, que están presentes en las estructuras del sistema nervioso periférico y central, más exactamente en el cerebro, la médula espinal y en los ganglios de las raíces dorsales. Todos esos sitios están potencialmente implicados en los efectos antinociceptivos de la clonidina. Se sabe que su acción simpatomolítica en las estructuras espinales y supraespinales responsables de la modulación del estímulo doloroso, trae como resultado una analgesia eficaz. Clásicamente, la clonidina ha sido utilizada por vía sistémica y en el neuro eje. Su uso terapéutico, sin embargo, ha sido limitado por efectos adversos como la sedación, la boca seca, la hipotensión y la hipertensión rebote¹³.

Se conoce que los receptores α -2-adrenérgicos están expresados en neuronas sensoriales nociceptivas primarias, y que la administración periférica de estos receptores produce la

antinocicepción. Esa observación originó la hipótesis de que la administración tópica de clonidina posee un efecto antinociceptivo, motivando el desarrollo de la misma^{4,13}. Se cree que la clonidina, como una sustancia lipofílica, penetre fácilmente en la piel y llegue a las vías antinociceptivas locales, propiciando así la analgesia.

Los nervios periféricos lesionados presentan una sensibilidad adrenérgica aumentada y la presencia de agonistas adrenérgicos, como la noradrenalina, puede aumentar sus descargas ectópicas, trayendo como resultado una mayor sensación dolorosa. Estudios han demostrado que la activación de los receptores α -2 adrenérgicos periféricos por la clonidina reduce la liberación local de catecolaminas, disminuyendo el dolor y la alodinia^{4,13}.

La clonidina tópica ha sido eficaz en pacientes con neuropatía diabética, sobre todo en aquellos con dolor fino o cortante¹⁴. Sin embargo, su aplicación tópica repetida puede resultar en la tolerancia antinociceptiva ya en el tercer día de uso¹³.

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

Los antidepresivos tricíclicos están muy bien establecidos como medicaciones analgésicas, ejerciendo sus efectos en un nivel central, a través de la inhibición de la recaptación de la noradrenalina y la serotonina, y de la activación de las vías descendentes inhibitorias del dolor. El efecto analgésico periférico de los antidepresivos tricíclicos ha sido atribuido a la disminución del AMP cíclico vía activación de los receptores de la adenosina, y a la inhibición de los canales de sodio voltaje-dependientes. Como efectos colaterales sistémicos, pueden provocar sedación, hipotensión postural y respuestas anticolinérgicas¹⁵.

El uso tópico de la formulación conteniendo amitriptilina al 4% y cetamina al 2%, fue eficaz en la reducción del dolor neuropático después de 3 semanas de tratamiento¹⁶. La formulación al 5% sin embargo, no fue tan eficaz, demostrando la importancia de la asociación de diferentes fármacos con mecanismos de acción distintos para un mejor control del dolor¹⁵.

La doxepina, en antidepresivo tricíclico con mecanismo de acción parecido al de la amitriptilina, cuando se administra al 5%, fue eficaz en la reducción del dolor después de 2 semanas de uso en pacientes con dolor neuropático, en pacientes con mucositis bucal relacionada con el cáncer y en pacientes con síndrome doloroso complejo regional tipo 1¹⁷⁻¹⁹.

CETAMINA

La cetamina es un fármaco antagonista no competitivo de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Neurotransmisores como el glutamato y el aspartato son liberados en respuesta a estímulos noxicos y se conectan a los receptores NMDA, a los receptores AMPA y a los receptores del glutamato del tipo M, ejerciendo un papel importante en el mecanismo de sen-

sibilización central y en el fenómeno de *wind-up*, los cuales están implicados en la perpetuación del dolor. A pesar de sus potenciales beneficios en el tratamiento del dolor, principalmente en el dolor neuropático, la administración sistémica de la cetamina en un nivel ambulatorial ha sido limitada debido a la inexistencia de formulaciones orales y a la presencia de efectos adversos como alucinaciones, náuseas y vómitos ²⁰. La cetamina tópica en forma de gel es una alternativa, ya que es de fácil aplicabilidad y actúa en receptores opioides como antagonista de los receptores NMDA periféricos y en el bloqueo de los canales de sodio y potasio ²¹.

La cetamina tópica, cuando se aplica en los pacientes portadores de dolor neuropático crónico, es eficaz en la reducción de la alodinia y la hiperalgesia ²¹. Estudios demuestran que el efecto analgésico de la cetamina es dosis-dependiente, observando también la alteración en la sensibilidad térmica, en la sensación de relajación y en la analgesia con las dosis 0,13 mg.kg⁻¹, 0,2 mg.kg⁻¹ y 0,37 mg.kg⁻¹, respectivamente ²⁰.

La cetamina tópica puede ser una opción terapéutica para los pacientes con dolor neuropático. En los portadores del síndrome doloroso complejo regional, el uso tópico de la cetamina ha sido eficaz a la hora de mejorar la alodinia ²¹. Sin embargo, debido a la escasez de estudios más consistentes, que envuelvan un gran número de pacientes, el uso tópico de la cetamina deberá ser reservado para los casos refractarios ²⁰.

OPIOIDES

Los opioides son fármacos ya consagrados para el tratamiento del dolor de moderada a fuerte intensidad. El potencial para los efectos adversos y el miedo a la dependencia han limitado su uso. Ellos actúan en los receptores específicos que, al ser activados, interfieren en la transmisión de los impulsos dolorosos. Ejercen efectos inhibitorios tanto en el encéfalo, como a través del aumento del umbral nociceptivo de las fibras de la sustancia gelatinosa localizada en el cuerno posterior de la médula espinal. Estudios demuestran que los receptores opioides están presentes también en el sistema nervioso periférico. Al ser sintetizados en los ganglios de las raíces dorsales de la médula espinal, son transportados para los terminales periféricos de las neuronas aferentes primarias por vía axonal, que, cuando se estimulan, disminuyen la liberación de sustancia P, contribuyendo para el control del dolor ¹.

Como base en esos conocimientos, los opioides de formulación tópica han sido estudiados para el tratamiento del dolor relacionado con las úlceras de presión, una vez que las alteraciones en la perfusión local impiden que los opioides sistémicos alcancen niveles satisfactorios en el sitio de acción pretendido. Además, los pacientes afectados por ese tipo de lesión, a menudo tienen diversas comorbilidades y por tanto, están más propensos a los efectos adversos sistémicos de los opioides, sobre todo, la depresión respiratoria ²³. Tres estudios randomizados demostraron la eficacia de la morfina y diamorfina gel para el tratamiento del dolor relacionada con las úlceras de presión, con la mejoría en las puntuaciones

de dolor a través de escalas verbales ²⁴⁻²⁶. Pero todavía no existen recomendaciones claras en lo concerniente a la posología y opioide ideal ²³.

La morfina en forma de solución para el enjuague bucal, también ha sido eficaz para la analgesia de pacientes con mucositis relacionada con el cáncer, siendo que la solución al 2% fue estadísticamente más eficaz que la solución al 1% ^{27,28}.

CANABINOIDES

Los cannabinoides son sustancias derivadas de la planta *Cannabis sativa*, con propiedades alucinógenas y depresoras. Los efectos antinociceptivos centrales de los cannabinoides son mediados por la activación del receptor CB1 en el encéfalo y la médula espinal, actuando en la modulación del estímulo doloroso. Los receptores CB2 están presentes en los tejidos no neurales, como la microglía. Los efectos colaterales sistémicos de los cannabinoides, sin embargo, pueden provocar la hipoactividad, disfunción motora e hipotermia, convirtiéndose en una de las limitaciones para su uso terapéutico, además de las cuestiones relacionadas con los elementos socioculturales y legales ²⁹.

La observación de la expresión de receptores cannabinoides en neuronas periféricas, ha contribuido para la realización de trabajos que exploren la utilización de formulaciones tópicas de los cannabinoides. La activación de los receptores CB1 genera la inhibición local de la síntesis de AMP cíclico, la inhibición de la liberación de la sustancia P y del péptido relacionado con el gen la calcitonina, además de la abertura de los canales de potasio vía proteína G. Su efecto analgésico tópico ha venido siendo demostrado en modelos animales como el fármaco aislado ³⁰, o asociado a otros analgésicos. Fue demostrado que el uso tópico de los cannabinoides puede potenciar los efectos antinociceptivos de la morfina tópica ³¹.

CONCLUSIONES

Los analgésicos tópicos son promisorios como una estrategia para el tratamiento del dolor, ya que están asociados a una menor incidencia de efectos colaterales. El beneficio de los anestésicos locales, de los AINH's y de la capsaicina está bien establecido, sin embargo, todavía se cuestiona la eficacia de la clonidina, antidepressivos tricíclicos, cetamina, opioides y los cannabinoides. Algunos trabajos demuestran que el abordaje multimodal es una alternativa, pero se hacen necesarios más estudios para confirmar esa hipótesis.

REFERÊNCIAS/REFERENCES

1. McCleane G – Topical analgesics. *Anesthesiol Clin*, 2007;25:825-839.
2. Haroutiunian S, Drennan DA, Lipman AG – Topical NSAID therapy for musculoskeletal pain. *Pain Med*, 2010;11:535-549.

3. de Leon-Casasola OA – Multimodal approaches to the management of neuropathic pain: the role of topical analgesia. *J Pain Symptom Manage*, 2007;33(3):356-364.
4. Heyneman CA, Lawless-Liday C, Wall GC – Oral versus topical NSAIDs in rheumatic diseases: a comparison. *Drugs*, 2000;60:555-574.
5. Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJ, van Tulder MW – Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain: an updated Cochrane review. *Spine*, 2008;33(16):1766-1774.
6. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH – Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*, 2005;118(3):289-305.
7. Lai J, Porreca F, Hunter JC, Gold MS – Voltage-gated sodium channel and hyperalgesia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2004;44:371-397.
8. Gammaitoni AR, Alvarez NA, Galer BS – Pharmacokinetics and safety of continuously applied lidocaine patches 5%. *Am J Health Syst Pharm*, 2000;59(22):2215-2220.
9. Katz NP, Gammaitoni AR, Davis MW, Dworkin RH; Lidoderm Patch Study Group – Lidocaine patch 5% reduces pain intensity and interference with quality of life in patients with postherpetic neuralgia: an effectiveness trial. *Pain Med*, 2002;3(4):324-332.
10. Barbano RL, Herrmann DN, Hart-Gouleau S, Pennella-Vaughan J, Lodewick PA, Dworkin RH – Effectiveness, tolerability, and impact in quality of life of the 5% lidocaine patch in diabetic polyneuropathy. *Arch Neurol*, 2004;61(6):914-918.
11. Meier T, Wasner G, Faust M – Efficacy of lidocaine patch 5% in the treatment of focal peripheral neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pain*, 2003;106:151-158.
12. Attal N, Brasseur L, Chauvin M, Bouhassira D – Effects of single and repeated applications of a eutectic mixture of local anaesthetics (EMLA) cream on spontaneous and evoked pain in post-herpetic neuralgia. *Pain*, 1999;81:203-209.
13. Mason L – Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic Pain. *British Journal of Medicine*, 2004;7446:328-991.
14. Nolano M, Simone DA, Wendelschafer-Crabb G, Johnson rT, Hazen E, Kennedy WR – Topical capsaicin in humans: parallel loss of epidermal nerve fibres and pain sensation. *Pain*, 1999;81:135-145.
15. Simone DA, Nolano M, Johnson T, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR – Intradermal injection of capsaicin in humans produces degeneration and subsequent reinnervation of epidermal nerve fibres: correlation with sensory function. *J Neurosci*, 1998;18:8947-8959.
16. Dogrul A – Topical clonidine antinociception. *Pain*, 2004;111:385-391.
17. Byas-Smith MG – Transdermal clonidine compared to placebo in painful diabetic neuropathy using a two-stage 'enriched enrollment' design. *Pain*, 1995;60(3):267-274.
18. Ho K, Huh BK, White WD, Yeh CC, Miller EJ – Topical Amitriptyline Versus Lidocaine in the Treatment of Neuropathic Pain. *Clin J Pain*, 2008;24:51-55.
19. Lockhart E – Topical combination of amitriptyline and ketamine for post herpetic neuralgia. *J Pain*, 2004;5(s1):82.
20. McCleane G – Topical application of doxepin hydrochloride, capsaicin and a combination of both produces analgesia in chronic human neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Clin Pharmacol*, 2000;49:574-579.
21. Epstein JB, Epstein JD, Epstein MS, Oien H, Truelove EL – Oral topical doxepin rinse: analgesic effect in patients with oral mucosal pain due to cancer or cancer therapy. *Oral Oncol*, 2001; 37:632-637.
22. Gammaitoni A – Topical ketamine gel: possible role in treating neuropathic pain. *Pain Med*, 2000;1(1):97-100.
23. Crowley KL, Flores JA, Hughes CN, Iacono RP – Clinical application of ketamine ointment in the treatment of significant allodynia and hyperalgesia associated with chronic neuropathic pain. *J Pharm Comp*, 1998;2:123-127.
24. Finch PM – Reduction of allodynia in patients with complex regional pain syndrome: A double-blind placebo-controlled trial of topical ketamine. *Pain*, 2009;146:18-25.
25. Flock P, Gibbs L, Sykes N – Diamorphine metronidazole gel effective for treatment of painful infected leg ulcers. *J Pain Symptom Manage*, 2000;20:396-397.
26. Zeppetella G, Paul J, Ribeiro MDC – Analgesic efficacy of morphine applied topically to painful ulcers. *J Pain Symptom Manage*, 2003;25:555-558.
27. Zeppetella G, Ribeiro MD – Morphine in intra-site gel applied topically to painful ulcers, 2005;29:118-119.
28. Cerchiatti LCA, Navigante ArH, Bonomi MR – Effect of topical morphine for mucositis-associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma. *Cancer*, 2002;95:2230-2236.
29. Dogrul A – Topical cannabinoid antinociception. *Pain*, 2003;105:11-16.
30. Yesilyurt O – Topical cannabinoid enhances topical morphine antinociception. *Pain*, 2003;105:303-308.