

Rev Soc Esp Dolor  
2015; 22(1): 13-26

## ***Eficacia de los opioides tópicos como analgésicos en enfermedades dolorosas cutáneas. Revisión de la literatura científica y propuesta metodológica para su evaluación clínica***

G. Carvajal Valdy

*Medicina Paliativa. Hospital William Allen. Turrialba, Costa Rica*

---

---

Carvajal Valdy G. Eficacia de los opioides tópicos como analgésicos en enfermedades dolorosas cutáneas. Revisión de la literatura científica y propuesta metodológica para su evaluación clínica. Rev Soc Esp Dolor 2015; 22(1): 13-26.

### **ABSTRACT**

**Introduction:** Even though it is a common practice in some centers, there is still little evidence that justifies the use of topical opioid-based analgesics in skin and mucosal diseases.

**Objectives:** To review the available scientific literature that justifies the use of topical opioids in the treatment of painful skin and mucosal diseases. Evaluate the analgesic efficacy and adverse effects of topical opioids in the treatment of oral diseases and painful skin diseases.

**Methods:** An electronic search was performed using the following databases and search engines: EMBASE, Medline, SCIELO, LATINDEX, Current Controlled-Trials and academic Google to identify the literature on topical opioids in the treatment of painful skin and oral mucosa diseases. The selection method was based on the combination of different descriptors concerning topical opioids and pain using MeSH vocabulary. The search terms used were "opioid" "topic", "analgesic", "ulcer", "mucositis," "peripheral" and combinations of these words. Additional articles were retrieved from the reference lists of papers identified. The final search took place in July 2013. The inclusion criteria for the review were: Human studies, published in Spanish, French, English or German, containing main data on the efficacy of topical opioids as analgesics. We excluded from analysis studies that evaluated the effectiveness of opioids administered by invasive methods

(such intrapleural, intravesical, or intraarticular) or ophthalmic administration.

**Results and conclusions:** 28 publications were included from the search, 11 corresponded to prospective, randomized, controlled trials. The duration of randomized studies was short, with a following period of one week or less. There isn't however enough information to compare studies because of the heterogeneity of populations and treatments. The studies that controlled systemic levels of opioids comment conflicting results regarding the absorption of topical opioids through ulcerated skin, possibly associated with variables such as drug preparation, dosage, application extension and duration of treatment. Regarding adverse effects, these are minimal in appearance and limited to local reactions, and those studies that report these do not determine a definitive causal relationship.

**Key words:** Opioids. Topic. Analgesic. Ulcer. Mucositis.

### **RESUMEN**

**Introducción:** aunque se trata de una práctica frecuente en algunos centros, es aún poca la evidencia que justifica el uso de formulaciones tópicas a base de opioides en el tratamiento analgésico de enfermedades dolorosas cutáneas y en mucosas.

**Objetivos:** realizar una revisión actualizada sobre la literatura científica disponible de la evidencia que justifica el uso de opioides tópicos en el tratamiento de enfermedades cutáneas y orales dolorosas. Evaluar la eficacia analgésica reportada y los efectos adversos de los opioides tópicos en el tratamiento de enfermedades cutáneas y orales dolorosas.

**Métodos:** se realizó una búsqueda electrónica utilizando las siguientes bases de datos y motores de búsqueda: EMBASE, Medline, SCIELO, LATINDEX, Current Controlled-Trials y Google académico, para identificar la literatura sobre opioides tópicos en el tratamiento de enfermedades dolorosas de la piel y la mucosa oral. El método propuesto para la selección de la muestra de trabajos está basado en la combinación de diferentes perfiles de búsqueda electrónica compuestos por descrip-

tores referentes a opioides tópicos y tratamiento del dolor. Se construyeron diferentes sintaxis de búsqueda, considerándose ortodoxo utilizar términos obtenidos del vocabulario MeSH. Los términos de búsqueda utilizados fueron: “opioides”, “tópico”, “analgésico”, “úlceras”, “mucositis”, “periférico” y combinaciones de estas palabras. Se identificaron los artículos adicionales a partir de las listas de referencias de los documentos recuperados, los artículos de revisión pertinentes y de revistas seleccionadas. La búsqueda final tuvo lugar en julio de 2013. Los criterios de inclusión para la revisión fueron: estudios en humanos, publicados en los idiomas español, francés, inglés o alemán, que contuvieran los datos principales sobre la eficacia de la aplicación tópica de opioides. Se excluyeron del análisis aquellos estudios que evaluaran la eficacia de opioides administrados por métodos invasivos (como vía intrapleurales, intravesical, o intraarticular) o en administración oftálmica.

**Resultados y conclusiones:** se incluyeron 28 publicaciones a partir de la búsqueda, 11 correspondieron a estudios prospectivos, aleatorizados, controlados. La duración de los estudios aleatorizados fue corta, con un seguimiento inferior a una semana. No existe sin embargo suficiente información para comparar los estudios por la heterogeneidad de las poblaciones y de los tratamientos instaurados. Los estudios que controlaron niveles de opioides sistémicos comentan resultados contradictorios respecto a la absorción sistémica de los opioides a través de piel ulcerada, posiblemente asociado a variables como fármaco, preparación, dosis, extensión de la aplicación y duración del tratamiento. Respecto a los efectos adversos, estos son en apariencia mínimos y limitados a reacciones locales, y aquellos estudios que los reportan no determinan una relación de causalidad definitiva.

**Palabras clave:** Opioides. Tópico. Analgésico. Úlcera. Mucositis.

---



---

## ABREVIATURAS

AINE: antiinflamatorios no esteroideos. MOR: *Morphine opioid receptors*. AMPc: adenosinmonofosfato cíclico. GTP: guanosin trifosfato. PI3K $\gamma$ : fosfatidilinositol 3-quinasa  $\gamma$ . PKG: protein quinasa G. AKT: serina treonina protein quinasa Akt. nNOS: óxido nítrico sintasa neuronal. NO: óxido nítrico. K<sub>ATP</sub>: canales de potasio sensibles a trifosfato de adenosina. SNC: sistema nervioso central. DMSO: dimetilsulfóxido. HPLC: *High-performance liquid chromatography*. FAST: *Functional assessment screening tool*. EVA: escala visual analógica.

## INTRODUCCIÓN

Aunque se trata de una especialidad en pleno desarrollo, la medicina del dolor sigue siendo un área difícil para la investigación (1). La heterogeneidad de la población atendida, dificultades en la evaluación y clasificación de los síntomas, reclutamiento insuficiente y altas tasas de abando-

no que llevan a bajo poder estadístico son reconocidos problemas que contribuyen a las dificultades en la realización de proyectos de investigación robustos (2). No obstante, el impacto de las enfermedades dolorosas en los pacientes, cuidadores, personal y los servicios de salud hacen de esta un área que requiere más atención (3).

Un enfoque local en el tratamiento analgésico de enfermedades dolorosas consiste en aplicar medicamentos localmente en el sitio periférico de origen del dolor. Esto puede alcanzarse mediante la aplicación tópica de una crema, loción, gel, aerosol o parche para sitios somáticos o mediante la utilización de enjuagues en el caso de lesiones de la mucosa oral. Estos métodos de aplicación permiten una mayor concentración local de la droga en el sitio de iniciación del dolor y disminuyen los niveles sistémicos del fármaco a niveles mínimos o insignificantes, teóricamente reduciendo el riesgo de efectos adversos sistémicos. Otras posibles ventajas de las aplicaciones localizadas son la falta de interacciones farmacológicas, la falta de necesidad de titular la dosis hasta la tolerabilidad y –lo que no deja de ser relevante– la facilidad de uso, lo que facilita la adherencia. Es sin embargo predecible algún grado de absorción sistémica posterior a la administración local, especialmente con fármacos liposolubles y de bajo peso molecular; este grado de absorción sistémica debe siempre evaluarse durante el desarrollo de formulaciones tópicas, de igual manera, es importante una monitorización de los potenciales efectos adversos locales. En este punto es fundamental aclarar que, por definición, los medicamentos tópicos utilizados para controlar el dolor actúan localmente en tejidos blandos dañados o disfuncionales y que los sistemas tópicos de entrega difieren de los sistemas de entrega transdérmica en los que el tejido destino está inmediatamente adyacente al sitio de entrega, en lugar de utilizar la piel como un sistema alternativo de entrega sistémica (5-7). Es en este contexto que se han desarrollado formulaciones tópicas analgésicas, estas preparaciones –se cree– podrán evitar algunos problemas asociados con la vía oral, intravenosa, transdérmica o subcutánea, manteniendo una eficacia clínica satisfactoria.

## MECANISMOS DE ACCIÓN PERIFÉRICOS DE LOS OPIOIDES

El sistema de opioides endógeno es uno de los principales sistemas que participan en mecanismos evolutivos fuertemente conservados como la percepción y modulación del dolor, y comportamientos de recompensa, adicción y miedo (7-9).

Los efectos centrales de los opioides en la transmisión de dolor por sus acciones en el asta dorsal de la médula espinal y tronco encefálico, entre otros sitios supraspinales, han sido reconocidos por más de tres décadas (10). Los receptores opiáceos y sus agonistas correspondientes

son de suma importancia en la inhibición y la modulación del dolor, aunque no esenciales (11). Supraespalmente, un número de regiones es sensible a la microinyección de morfina, incluyendo la sustancia gris periacueductal, el núcleo magno del rafe, el locus ceruleus y el núcleo reticular gigantocelular (12-15). A nivel espinal, agonistas opioides como la morfina actúan a través de receptores  $\mu$  (MOR) localizados en el asta dorsal (16). A partir de esta base, durante mucho tiempo se ha postulado que la analgesia clínicamente suficiente se obtiene exclusivamente a través de la activación de los receptores opioides centrales. Se sabe ahora que los nociceptores cutáneos juegan un papel relevante en la nocicepción (17) y que receptores para opioides también están presentes en los terminales periféricos de fibras sensoriales cutáneas mielinizadas y poco-mielinizadas (18). En 1979 Ferreira y Nakamura demostraron la obtención de analgesia periférica inducida por morfina en la hiperalgesia inducida por prostaglandina  $E_2$  en ratones (19); en 1987, el grupo de Russell en Alemania (18) demostró la presencia de receptores opioides en fibras nerviosas en la articulación de la rodilla del gato y evidenció que la administración de agonistas opioides –entre ellos la morfina– disminuía las descargas espontáneas de fibras sensoriales de diámetro pequeño. Este autor sugirió que los opioides pueden actuar sobre receptores periféricos, ejerciendo un efecto analgésico periférico. Desde la fecha, estudios en animales y humanos han demostrado la presencia de receptores opioides en fibras nerviosas cutáneas

de diámetro reducido (20), en hueso y tejido articular (21), queratinocitos (22) y células inmunológicas (23). Estos, y estudios similares sugieren un papel para los receptores periféricos, independiente de las acciones centrales (24).

### Mecanismos celulares

Los efectos analgésicos periféricos de la morfina parecen depender de la activación de la vía de señalización PI3K $\gamma$ /AKT/nNOS/NO/K<sub>ATP</sub> (25), como se detalla en la figura 1. Se ha demostrado en ratas que los canales de potasio GIRK2 son necesarios y suficientes para explicar los mecanismos periféricos de la analgesia inducida por opioides (26). Existe cada vez más evidencia experimental que sugiere que los receptores opioides periféricos se activan por cambios inflamatorios y que los opioides endógenos y exógenos pueden jugar un papel importante en la modulación del dolor y del proceso inflamatorio (24,27-30).

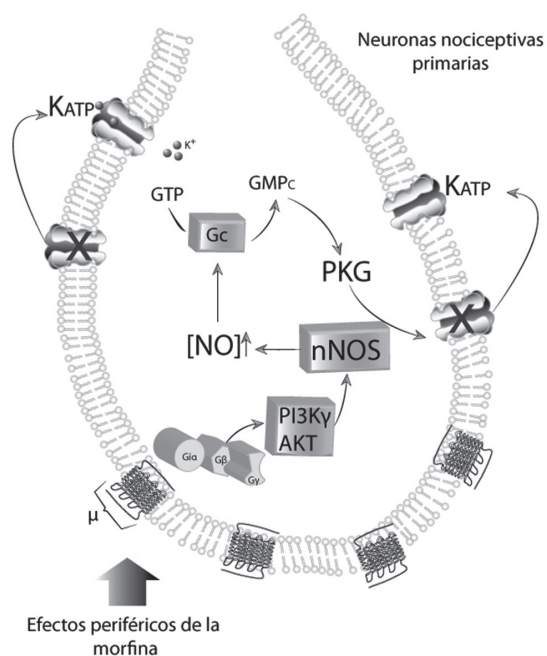
La activación de nociceptores en neuronas sensitivas primarias por opioides produce la activación de la vía PI3K $\gamma$ /AKT la cual podría estimular a la sintasa de óxido nítrico neuronal. El NO a través de la activación de cgmp/PKG causaría la regulación en alza de corrientes K<sub>ATP</sub> facilitando la hiperpolarización celular.

### USO DE OPIOIDES TÓPICOS COMO ANALGÉSICOS

En el contexto descrito en apartados previos se han desarrollado formulaciones tópicas basadas en opioides (31). Aunque su uso tradicional se remonta a larga data, como parte de la medicina ayurvédica (32), ha sido reciente la reintroducción del uso tópico de opioides a la formalidad de la medicina basada en evidencia, y el reporte de Back y Finlay publicado en 1995 constituye un primer esfuerzo reciente por notar las acciones terapéuticas del uso de opioides tópicos en enfermedades dolorosas cutáneas (33). Los principales opioides estudiados en este sentido son morfina, metadona, diamorfina y buprenorfina, pero existen reportes anecdóticos de uso de oxicodona y meperidina.

Es importante destacar que no existe actualmente una formulación tópica a base de opioides comercialmente disponible, sino que estas son prescritas y administradas a partir de formulaciones magistrales particulares para cada centro médico. Así, en el Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos de Costa Rica se prescribe un gel de morfina al 0,2 % con base hidrosoluble de propilenglicol, pero es posible encontrar reportes internacionales muy heterogéneos sobre el uso de estas presentaciones, sobre lo cual se escribirá más adelante.

Respecto a la estabilidad de las formulaciones utilizadas, se han estudiado distintas combinaciones de opioides



**Fig. 1.** Bases moleculares de la analgesia periférica inducida por morfina (25).

y vehículos; una de ellas es el hidrogel Intrasite® (Hidrogel amorfo; Smith&Nephew, Inglaterra), un hidrogel que contiene agua, propilenglicol y carboximetilcelulosa, cuya aplicación principal se da en úlceras por decúbito. Este hidrogel ha demostrado mantener la estabilidad de soluciones de morfina y buprenorfina con concentraciones de 1,25 mg/ml, durante al menos 28 días (34). Otra base utilizada en el caso del Western General Hospital en Edimburgo es el Instillagel® (gel con lidocaína al 2 %, clorexidina 0,25 % como ingredientes activos, FARCO-PHARMA). Abdelmageed demostró que el gel de morfina con base de Instillagel® mantenía su estabilidad (98,1 % a 103,2 % de la concentración inicial) a 37 grados Celsius por hasta 7 meses (35). Para otras bases que han sido utilizadas como Stomahesive® (Convatec, EE. UU.) y DuoDerm® (Convatec, EE. UU.), las cuales se componen de carboximetilcelulosa sódica, pectina y gelatina en una base alcohólica, Lavasept® (Fresenius AG, Alemania) compuesto por polihexamida, o el organogel plurónico de lecitina (gel PLO), no existe ningún estudio de estabilidad farmacológica publicado. Un estudio reciente sugiere que la utilización de polihexamida en lugar de geles a base de polietilenglicol podría disminuir la aparición de sensibilización alérgica (36). En particular llama la atención que se utilice el gel PLO con intención de tratamiento tópico, ya que este fue diseñado para mejorar la absorción de medicamentos a través de la epidermis, lo cual contraindicaría su acción tópica, tratándose de una tentativa de administración transdérmica (37).

## ESTUDIOS EN MODELOS ANIMALES

La mayoría de los estudios preclínicos que evalúan el uso de opioides tópicos se basan en el modelo clásico de la prueba del coletazo, en inglés conocido como "tail flick test" (38,39). En su estudio en ratones, utilizando el modelo de la prueba del coletazo, Kolesnikov y cols. (40) demostraron que la inyección local de morfina subcutánea en la cola de la rata producía una analgesia dosis-dependiente, con una dosis efectiva de 4,5 µg, y que las dosis de morfina activas localmente eran inactivas de manera sistémica. De igual manera, la analgesia obtenida desaparecía al mover la fuente de calor radiante a 1 cm del sitio de inyección local. Esta analgesia era reversible por la utilización de naloxona, un inhibidor competitivo de receptores MOR.

En un estudio posterior, Kolesnikov y cols. (41) confirmaron nuevamente que la inmersión de la cola de un ratón en una solución de dimetilsulfóxido (DMSO) con morfina producía una analgesia dosis dependiente reversible por naloxona limitada a la porción de la cola expuesta al opioide no explicable por el medio difusor (DMSO). El estudio reportó resultados similares con otros dos agonistas opioides: levorfanol y buprenorfina.

## EVIDENCIA CLÍNICA EN HUMANOS

A pesar del extensivo uso de los opioides en la medicina, los ensayos clínicos que evalúan esta vía de administración son limitados tanto en número como en calidad metodológica, correspondiendo la mayoría de las publicaciones a reportes aislados de casos o a series de casos de escala reducida, con diseños metodológicos abiertos, frecuentemente sin grupos control adecuados, como se demostrará posteriormente. De igual manera, existe poca información científica disponible sobre la farmacocinética de estos medicamentos al ser utilizados tópicamente.

## ESTUDIOS FARMACOCINÉTICOS

En humanos, en un estudio prospectivo, dirigido por Ribeiro (42) se investigó la biodisponibilidad de morfina tópicamente aplicada a úlceras cutáneas; en este estudio se incluyeron seis pacientes adultos de un hospicio. Los pacientes fueron elegibles si tenían úlceras de piel (mayores de 2 cm de diámetro y 0,5 cm de profundidad) que no estaban infectadas o cubiertas por tejido necrótico. Los pacientes no podían recibir concomitantemente morfina, codeína, diamorfina o hidromorfona, pero el fentanilo y el tramadol fueron permitidos, ya que no interferían con el ensayo HPLC para la morfina. Estos recibieron 10 mg de sulfato de morfina tópicamente en gel Intrasite® y morfina sulfato 10 mg por vía subcutánea durante 4 horas, separados por al menos 48 horas, en orden aleatorio. Se cuantificaron los niveles plasmáticos de morfina, morfina-6-glucurónido, y morfina-3-glucurónido, utilizando HPLC. En cinco pacientes los niveles fueron indetectables. En un paciente (con la úlcera de mayores dimensiones), se detectó morfina y uno de sus metabolitos: morfina-6-glucurónido. Este paciente tenía una úlcera de dimensiones considerables 60 cm<sup>2</sup> en comparación con un promedio de 12,8 cm<sup>2</sup> en los otros 5 pacientes estudiados. La biodisponibilidad de la morfina y de la morfina-6-glucurónido en este paciente fue de 20 % y 21 %, respectivamente. Esto, a criterio de los investigadores, sugiere que cuando se aplica tópicamente a úlceras cutáneas de tamaño reducido, la morfina no se absorbe en cantidades significativas, sugiriendo que cualquier efecto analgésico podría estar mediado localmente. Una limitación importante de este estudio –cuyo diseño tenía objetivos farmacocinéticos únicamente– es que no se comparó el nivel de analgesia obtenido entre ambas vías de administración (opioide sistémico vs. opioide tópico), aunque el autor reporta que la dosis tópica utilizada fue de 10 mg, que es la que se utiliza comúnmente. Esto limita la posibilidad de concluir en términos de eficacia analgésica de la formulación utilizada. Por otro lado, a pesar de tratarse de pacientes debilitados, no se reportó la función renal estimada, la cual podría alterar la cinética del opioide.



de evaluado, aunque según los datos reportados la vida media de eliminación de la morfina se encontraba dentro de lo reportado por otros estudios ( $2,5 \pm 0,3$  horas), lo cual sugiere que no había un deterioro importante en la tasa de filtración glomerular.

Watterson y cols. (42) en su estudio en 2 niñas con epidermolísis bullosa reportan que sí se detectaron niveles sistémicos de morfina, después del tratamiento tópico prolongado (meses) con morfina al 0,1 % en gel Intrasite® diario (en lesiones de extensión no reportada), pero que estos eran inferiores a los niveles reportados para analgesia sistémica (no se detalla esta información).

En otro estudio en voluntarios sanos, Paice y cols. (44) evaluaron la biodisponibilidad de la morfina tópica aplicada en organogel plurónico de lecitina (gel PLO) en la piel intacta de voluntarios. Se realizó un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, cruzado de cinco voluntarios, siendo asignados los voluntarios al azar para recibir ya sea 1 ml de morfina en concentración 10 mg/ml (1 %) en una base de organogel plurónico de lecitina aplicado en la muñeca y 1 ml de solución salina normal administrado por vía subcutánea, o 1 ml de placebo y 1 ml de morfina subcutánea, 3 mg/ml, invirtiendo la secuencia posteriormente. No se logró detectar morfina en las muestras de plasma de pacientes posterior a la administración tópica de morfina en 2 de los pacientes, y en 3 de ellos se detectaron niveles inferiores al nivel de cuantificación posible para la prueba (0,5 ng/ml), niveles muy inferiores a las concentraciones que se han descrito para analgesia sistémica (10 ng/ml). Esto a pesar que la concentración utilizada (1 %) es superior a la clínicamente reportada (0,1 %-0,5 %). Estos resultados demuestran que la formulación tópica de morfina en concentración del 1 % no se absorbe eficientemente a través de piel intacta.

En el 2005, Gallagher (45) demostró una absorción sistémica estimada de 0,3 a 4 % de la dosis administrada, para dosis diarias de metadona de 25 mg, aplicada a úlceras por decúbito. Posteriormente, en el único estudio publicado sobre farmacocinética de la metadona tópica, Sylvester y cols. (46) compararon la absorción oral de la metadona con la absorción tópica (10-45 mg/día como polvo disuelto en etoxidiglicol en gel PLO) a través de piel intacta en pacientes con deterioro cognitivo severo, tratados por 7 días. Ellos observaron que 18 de 20 mediciones en 9 pacientes que recibieron metadona tópica fueron idénticas a las observadas en el grupo control. Únicamente un paciente que recibió metadona tópica tuvo concentraciones medibles y este tuvo una concentración promedio en las mediciones de 25,8 ng/ml (18-35 ng/ml). Este estudio sin embargo tiene grandes limitaciones: por un lado la población seleccionada limita la posibilidad de una evaluación más objetiva del dolor percibido por los pacientes (en promedio una edad de 90 años, y la totalidad de los pacientes tenían demencia de alguna etiología, con estadios FAST avanzados, siendo la

titulación de la analgesia dependiente de comportamiento como quejidos, facies de dolor o rigidez). Por otro lado, la ausencia de un grupo control válido (un único voluntario sano), y el hecho de que la metadona tópica fue aplicada a un sitio de piel intacta, impiden concluir que existan diferencias respecto a un placebo. Como conclusión válida de orden farmacocinético, el estudio demuestra que la absorción transdérmica de dosis de metadona inferiores a 45 mg es nula.

Los trabajos comentados previamente en general reflejan que la absorción de los opioides estudiados para aplicación tópica –metadona y morfina– es baja y que la obtención de niveles asociados con analgesia sistémica es improbable si se utilizan sobre piel íntegra o sobre lesiones no extensas. De aplicarse en lesiones cutáneas, su absorción depende de la extensión de las lesiones, siendo insignificante para la morfina al 0,1 % en gel Intrasite® en lesiones de tamaño reducido ( $< 13 \text{ cm}^2$ ) la cual, como se verá más adelante, es la formulación más frecuentemente utilizada y estudiada. Aunque no es posible realizar recomendaciones generales basadas en los casos específicos que han sido descritos hasta la actualidad.

## ESTUDIOS DE EFICACIA CLÍNICA

La mayoría de la evidencia disponible en la literatura científica corresponde a reportes de casos aislados o a series de tamaño reducido (menos de diez casos reportados) lo cual dificulta la extracción de conclusiones aplicables a grupos poblacionales amplios. Aunque la totalidad de los casos reportados supera ya 400 pacientes con diferentes tipos de heridas superficiales agudas y crónicas, que sugieren que la aplicación tópica de un opiáceo en un gel puede producir una reducción en el nivel de dolor percibido en algunas enfermedades dolorosas, debe sin embargo asumirse la presencia del sesgo de publicación (47).

Los reportes de casos siguen constituyendo la base de la evidencia disponible, y aunque débil, con frecuencia representa el primer paso de toda investigación. Llama la atención la heterogeneidad de formulaciones estudiadas, en términos de población reportada (pacientes ambulatorios, pacientes internados), de la etiología de las causas del dolor (úlceras de etiología vascular, neuropática, reumática, por decúbito, tumorales), de los fármacos utilizados (morfina, metadona, diamorfina, oxicodona, meperidina), de las bases utilizadas como solventes (agua destilada, Instillagel®, Intrasite®, Somahesive®, DuoDerm®, Lavasept®, hidrocolooides, soluciones con diversos fármacos como antibióticos), aunque respecto a estas únicamente se ha demostrado la estabilidad de la morfina en gel Intrasite® y de la morfina y la diamorfina en Instillagel®.

Algunos estudios incluidos en este trabajo, como se detalla más adelante, reportan variables como inicio de la

analgesia o persistencia de esta, sin embargo lamentablemente el grueso de los reportes carecen de análisis estadístico y de escalas objetivas de reporte del dolor como la escala visual analógica (EVA), haciendo imposible la comparación intrapaciente e interpaciente. Otra variable que podría dificultar la comparación de los estudios es el uso concomitante de opioides sistémicos, que constituye un fenómeno frecuente en los reportes evaluados, ya que los opioides tópicos se “agregan” al tratamiento de base. No se detalla en nuestro trabajo sobre los reportes de casos o las series debido a la heterogeneidad de estos en términos de la amplitud de las variables evaluadas y la poca sistematización que en general se observa, sin embargo la tendencia clara es hacia el alivio por periodos prolongados, aunque es difícil evaluar el sesgo de publicación (48).

En general, podrían clasificarse los estudios en 3 grandes grupos de patología: dolor por lesiones cutáneas crónicas, dolor por lesiones cutáneas agudas, y dolor por mucositis inducida por quimio y radioterapia.

### **Dolor por lesiones cutáneas agudas**

Este subgrupo específico ha sido abordado en los estudios de Long (49), Welling (50) y Skiveren (51). En el 2001 Long inició un estudio con 4 pacientes aleatorizados a recibir tratamiento analgésico sistémico convencional y sulfadiazina argéntica *vs.* gel de sulfadiazina con morfina al 0,1 %, por hasta tres días, sin embargo por su bajo reclutamiento no le fue posible obtener resultados estadísticamente significativos, aunque hubo una tendencia en los pacientes que recibieron gel de sulfadiazina y morfina hacia la obtención de analgesia superior y el menor consumo de opioides sistémicos. Welling, estudiando los efectos de la morfina tópica al 0,07 % en quemaduras de espesor parcial superficial en 49 pacientes aleatorizados en un grupo de apósito Jelonet®, un grupo de gel placebo y un grupo de gel de morfina, no observó diferencias estadísticamente significativas entre los puntajes de dolor o calificaciones de comodidad de los tres tratamientos, aunque el subgrupo de morfina reportó un consumo de paracetamol o ibuprofeno menor a los otros dos. Finalmente, el estudio de Skiveren ha sido incluido en esta categoría aunque no aborda específicamente el uso tópico de morfina en tratamiento analgésico de quemaduras, utiliza un modelo que guarda similitudes: la terapia fotodinámica. En su estudio, en el cual se incluyeron 28 pacientes previos a la administración de terapia fotodinámica por lesiones malignas o premalignas de piel, el autor concluye que no existe diferencia estadística entre el grupo de tratamiento con morfina al 0,3 % y el grupo placebo. En este estudio sin embargo llama la atención que la administración del gel haya sido 15 minutos previos a la iluminación, ya que se ha comentado en apartados anteriores la necesidad de presencia de

inflamación para que exista eficacia de la analgesia periférica por opioides.

### **Dolor por lesiones cutáneas crónicas**

Los reportes y las series de casos sobre esta categoría específica de lesiones son abundantes: desde el primer reporte de 5 pacientes tratados con morfina tópica por parte de Back y Finlay en 1995 (33) ha habido 92 casos en total, con limitaciones metodológicas propias de este tipo de reporte para evaluar la eficacia del alivio y la duración de este. Una única revisión sistemática ha sido realizada hasta la fecha (52), todos los estudios incluidos en esta fueron analizados en nuestro trabajo, a los cuales se les adicionó reportes no incluidos por los criterios de selección de Zeppetella y cols., y otros que fueron publicados posteriormente al periodo de corte (agosto de 2006). En nuestro trabajo, de las 28 publicaciones incluidas, 11 eran estudios aleatorizados y controlados, y de estos 5 específicamente evalúan la aplicación de un opioide en lesiones cutáneas crónicas como úlceras vasculares, tumorales o por decúbito. Tomando en cuenta la evidencia científica disponible no es posible realizar un metaanálisis a causa de la heterogeneidad de los estudios. Es sin embargo posible reconocer que existe una clara tendencia de los reportes a promover la morfina o la diamorfina tópica como una opción terapéutica válida y eficaz en pacientes con úlceras crónicas—este subgrupo específico de pacientes que constituye la mayoría de la población en la que se prescriben estos fármacos—. En esta categoría de lesiones cutáneas crónicas, la evidencia disponible se conforma fundamentalmente de series y reportes de casos, y la serie de casos con el mayor número de pacientes es la de Huptas y cols. (36), en la que en pacientes con úlceras cutáneas de diversa etiología (la mayoría con úlceras venosas de miembros inferiores) demostraron al utilizar morfina al 0,125 % en gel neutro a base de agua, una disminución significativa ( $p = 0,0001$ ) en el dolor asociado a esta condición (EVA basal, EVA a las 24 horas post tratamiento  $4,5 \pm 2,4$ , siendo la reducción absoluta de dolor entre 1-8 y un promedio de  $3,8 \pm 1,7$ ). Este estudio carece de grupo control, lo que dificulta que estos resultados positivos sean generalizados a la práctica clínica.

Entre los estudios de mayor calidad metodológica destacan los trabajos realizados en pacientes con úlceras por presión por Flock (53), Zeppetella (54) y Vernassière (55), los dos primeros con resultados positivos utilizando morfina y diamorfina respectivamente al 0,1 % en una aplicación diaria en gel Intrasite®. El tercero sin embargo no pudo confirmar estos resultados, demostrando que la analgesia obtenida con morfina al 0,125 % en gel Intrasite® no superaba al control con placebo. En pacientes con úlceras arteriales, los dos estudios disponibles han sido realizados por Jansen (56,57) y no

se obtuvo un efecto analgésico relevante después de la administración de morfina tópica al 0,1 % o 0,5 % en gel Intrasite® en pacientes con úlceras arteriales dolorosas. El autor de ambos trabajos sugiere que esto podría deberse a la ausencia de inflamación local o la naturaleza mixta (nociceptivo-neuropático) del dolor percibido. Un aspecto fundamental que no ha sido abordado por estos estudios es la tolerancia a largo plazo y sus efectos sobre la curación de las heridas tratadas. Sin duda esto deberá ser evaluado en estudios posteriores.

### Mucositis inducida por quimioterapia y radioterapia

En el subgrupo específico de tratamiento de la mucositis de diversa etiología, destacan los estudios aleatorizados y controlados de Cerchiatti (58,59) y de Vayne (60). En los dos primeros, Cerchiatti demostró inicialmente la superioridad de un enjuague de morfina (sulfato) 0,2 % en enjuague bucal de 15 ml cada 3 horas, 6 veces al día sobre el enjuague bucal estándar (difenhidramina, lidocaína e hidróxido de aluminio) en un grupo de 26 pacientes; posteriormente demostró en un grupo de 10 pacientes la superioridad analgésica de una solución de morfina al 0,2 % sobre una al 0,1 %, sin que ello se tradujera en absorción sistémica del medicamento; y posteriormente evidenció la reducción significativa y persistente de la analgesia obtenida con una solución de morfina al 0,2 % en 22 pacientes con mucositis inducida por quimio/radioterapia (grado II). Cabe destacar que el investigador comenta un caso aislado de mucositis por *herpes simplex* con pobre respuesta al enjuague con morfina al 0,2 %, lo cual podría explicarse por el importante componente neuropático de esta condición. Esto sin embargo deberá ser demostrado. Por otro lado el estudio de Vayne y cols. no pudieron obtener los mismos hallazgos, con significancia estadística, por una muestra de pacientes reducida. En el 2010 Saroja y cols. (61) reportaron 10 casos de pacientes tratados con enjuagues de morfina al 0,3 % en enjuagues de 15 ml cada 2 h por 48 h, en todos los casos los pacientes obtuvieron analgesia satisfactoria 60 minutos post-tratamiento (aunque no se objetivó con una escala estandarizada).

La heterogeneidad de los diseños de estudio dificulta la comparación de estos. Los reportes (ensayos clínicos, estudio de caso, serie de casos), varían en duración, uso de analgésicos (opioides sistémicos, dosis), medio de base, intervalo de administración, características de la herida y las variables estudiadas diferentes (alivio del dolor, disminución del consumo de analgesia sistémica, duración de la analgesia). Queda sin embargo claro que en enfermedades como úlceras por decúbito y mucositis inducida por quimio/radioterapia la

tendencia es hacia la producción de analgesia satisfactoria por periodos prolongados. En la tabla I se resumen los estudios incluidos en nuestra investigación.

### CONCLUSIONES

La evidencia científica disponible sobre la eficacia clínica del uso de opioides tópicos es escasa y heterogénea, correspondiendo el grueso de esta a reportes de casos y series de tamaño reducido, con ensayos clínicos en poblaciones heterogéneas y de diseño variado que dificulta su comparación. Queda sin embargo claro que en enfermedades como úlceras por decúbito y mucositis inducida por radio/quimioterapia, la tendencia es hacia la producción de analgesia satisfactoria por periodos prolongados que superan la vida media de los fármacos utilizados.

En término de efectos adversos, la aplicación tópica rara vez produce reacciones no deseadas y la mayoría de los reportes de estas no tienen una asociación definitiva. Aunque los estudios en animales sugieren que los opioides tópicos pueden retrasar el proceso normal de la cicatrización de heridas asépticas, la relevancia de esto en la práctica clínica en los seres humanos es desconocida y no existe evidencia clínica sobre su efecto en heridas crónicas en seres humanos. Tomando en cuenta esto, será necesario seguir estudiando esta hipótesis para caracterizar completamente los efectos de la morfina tópica en heridas con inflamación crónica y evaluar la posibilidad de efectos deletéreos sobre la cicatrización, la cual no ha sido confirmada.

En resumen, esta revisión concluye que hay documentación científica que apoya el uso de morfina y diamorfina 0,1 % en gel Intrasite® en aplicación diaria tópica en enfermedades cutáneas dolorosas crónicas exceptuando las úlceras arteriales, al igual que el uso de enjuagues de morfina al 0,1 y 0,2 % en aplicaciones de 15 ml cada 3 horas para mucositis inducida por quimio/radioterapia; estas recomendaciones se basan sin embargo en ensayos clínicos aislados con población reducida.

Deberán realizarse ensayos clínicos aleatorizados y controlados con poder estadístico suficiente que evalúen la acción de un opioide específico en una base que haya demostrado compatibilidad y estabilidad farmacológica, en un tipo específico de lesiones cutáneas (úlceras vasculares, tumorales, reumatológicas, por presión o mucositis), que documenten variables como obtención y duración de la analgesia, consumo de analgesia sistémica, efectos adversos locales, tolerancia a largo plazo, satisfacción del paciente, fármaco de elección, dosis y frecuencia de administración. Estos estudios deberán demostrar la ausencia de absorción sistémica relevante.

TABLA I. ESTUDIOS PUBLICADOS SOBRE USO DE OPIOIDES TÓPICOS EN HUMANOS

Autores	Año	Diseño	Fármaco estudiado	Pacientes y condición dolorosa	Principales resultados	Observaciones
Back & Finlay (33)	1995	Descriptivo, serie de casos	Diamorfina 10 mg en una cantidad no especificada de gel Intraspine®, aplicación diaria, por un periodo de una semana hasta 2 meses	5 pacientes, 2 con úlceras por decúbito y tres con úlceras malignas	Todos los pacientes reportaron alivio parcial después de la aplicación inicial, hasta por 24 horas	No reporte de EVA
Krajnik & Zylficz (62)	1997	Revisión de caso	Morfina 3 mg, no se detalla la concentración	1 paciente con linfoma y úlcera cutánea	Analgesia satisfactoria por 24 horas	No reporte de EVA
Krajnik & Zylficz (63)	1999	Descriptivo, serie de casos	Morfina (clorhidrato) concentraciones de 0,08 %-0,16 % (1,6-40 mg) en hidrogel o morfina sulfato 0,3 %-0,5 % vía rectal (dosis total 15-35 mg), o diamorfina 10 mg en gel Intraspine® o sulfadiazina argéntica, concentración y dosis no especificadas, 2-4 veces al día	5 pacientes con úlceras de diversa etiología (1 paciente con dolor tenesmoide por cáncer rectal, 1 con mucositis oral por radioterapia, 1 con dolor en miembro inferior por infección, 1 con úlceras en miembros inferiores, 1 con carcinoma vulvar ulcerado)	EVA basal $8 \pm 2$ . EVA post tratamiento $2 \pm 1$ . En 4 de seis casos la morfina tópica produjo alivio satisfactorio por 7 a 8 horas	Población heterogénea. Uso concomitante de opioides sistémicos
Twillman, Long, Cathers, & Mueller (64)	1999	Descriptivo, serie de casos	Morfina (clorhidrato) 0,1 % o 0,15 % en gel Intraspine®, aplicación <i>bid</i> por hasta 18 meses	9 pacientes con úlceras de piel dolorosas debido a una variedad de enfermedades médicas. (1 paciente con pioderma gangrenoso, 3 con úlcera por decúbito, 1 con úlcera tumoral, 1 con úlceras diabéticas, 1 con hidradenitis supurativa, 1 con melanoma doloroso y 1 con dolor escrotal de etiología no descrita)	7 de los 9 pacientes experimentaron considerable grado de analgesia	Uso concomitante de opioides sistémico reportado. No EVA sistemáticamente reportado
Flock, Gibbs, & Sykes (65)	2000	Revisión de caso	Diamorfina 0,1 % en gel Intraspine® y diamorfina 0,1 % en gel de metronidazol 0,75 %, duración no descrita	1 paciente con úlceras infectadas en miembros inferiores	Libre de dolor a pesar de retiro de analgesia sistémica	No reporte de EVA
Long, Cathers, Twillman, O'Donnell, Garrigues, & Jones (49)	2001	Prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado	Morfina (clorhidrato) al 0,1 % en crema de sulfadiazina argéntica al 1 % vs. sulfadiazina argéntica al 1 %, apósitos diarios, por hasta tres días	4 pacientes con quemaduras de segundo o tercer grado	EVA promedio del grupo tratado 2,1, EVA placebo 5,6, reducción de consumo de morfina oral 42,9 mg cada 12 h vs. 55,3	Estudio insuficientemente potente para lograr significancia estadística. Uso concomitante de oxicodona y morfina sistémicas

Continúa en la página siguiente



**TABLA I (CONT.). ESTUDIOS PUBLICADOS SOBRE USO DE OPIOIDES TÓPICOS EN HUMANOS**

<i>Autores</i>	<i>Año</i>	<i>Diseño</i>	<i>Fármaco estudiado</i>	<i>Pacientes y condición dolorosa</i>	<i>Principales resultados</i>	<i>Observaciones</i>
Ballas (66)	2002	Descriptivo, serie de casos	Meperidina 100 mg en gel de lidocaína o 5 mg de oxycodona, diluidos en agua. No se detalla concentración o duración	2 pacientes con úlceras asociadas a drepanocitosis	EVA basal 10, EVA post tratamiento 0. Reducción marcada de consumo de oxycodona y meperidina	Uso concomitante de oxycodona o meperidina sistémicas
Cerchietti y otros (58)	2002	Prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado. Comparativo	Morfina (sulfato) 0,2 % en enjuague bucal de 15 ml cada 3 horas, 6 veces al día vs. enjuague bucal estándar (difenhidramina, lidocaína e hidróxido de aluminio)	26 pacientes con mucositis dolorosa por quimio/radioterapia	La duración del dolor fue de 3,5 días menos en el grupo de morfina en comparación con el grupo de tratamiento estándar $5,07 \pm 1,79$ vs. $8,58 \pm 2,65$ ( $p < 0,032$ ). La intensidad del dolor oral también fue significativamente menor en el grupo de morfina en comparación con el grupo estándar mediana de las 3 EVA mayores (1. <sup>er</sup> -3. <sup>er</sup> cuartil) 6 (5-6,75) vs. 7,5 (6,1 6-8,83) ( $p < 0,038$ )	
Cerchietti y otros (59)	2003	Diseño de dos bloques: - Bloque A: prospectivo, aleatorizado, comparativo - Bloque B: doble ciego, descriptivo, serie de casos	Bloque A: morfina (sulfato) 0,1 % vs. 0,2 % en enjuagues de 15 mL cada x horas por tanto tiempo Bloque B morfina (sulfato) 0,2 % en enjuagues de 15 ml cada 2 o 3 horas	Bloque A: 10 pacientes con mucositis oral dolorosa (grupo dosis-respuesta). Bloque B: 22 pacientes con mucositis oral dolorosa (grupo dosis-respuesta) (eficacia y seguridad)	Bloque A: los enjuagues con morfina al 0,02 % mostraron mejor analgesia que los de concentración 0,01 % ( $p = 0,0238$ ). Bloque B: los pacientes que recibieron enjuagues con concentración 0,02 % el tiempo a la analgesia buena ( $\geq 50$ %) o completa (100 %) fue de 28 ( $\pm 12$ ) min con una duración del alivio de 216 ( $\pm 25$ ) min	No se detectaron concentraciones sistémicas de morfina
Flock (53)	2003	Prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado. Cruzado	Diamorfina 0,1 % en gel Intrasisite® vs. placebo una vez al día, por 3 días	7 pacientes con úlceras por decúbito	Puntajes de dolor mejoraron significativamente después de la aplicación de diamorfina en comparación con placebo a la hora $\Delta$ EVA-2 $\pm 1$ ( $p < 0,03$ ) y a las 12 h $\Delta$ EVA-2 $\pm 1$ ( $p < 0,05$ ), sin diferencias en el consumo de analgésicos sistémicos (no significativo)	Uso concomitante de opioides sistémicos. No se reporta EVA basal

*Continúa en la página siguiente*

TABLA I (CONT.). ESTUDIOS PUBLICADOS SOBRE USO DE OPIOIDES TÓPICOS EN HUMANOS

<i>Autores</i>	<i>Año</i>	<i>Diseño</i>	<i>Fármaco estudiado</i>	<i>Pacientes y condición dolorosa</i>	<i>Principales resultados</i>	<i>Observaciones</i>
Zeppetella, Paul, & Ribeiro (54)	2003	Prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado. Cruzado	Morfina (sulfato) 0,125 % en gel Intrasite® vs. placebo una vez al día, por 2 días	5 pacientes con úlceras por decúbito	Todos los pacientes tratados con morfina reportaron menor EVA 1,5 ± 1,1 vs. 4,7 ± 1,1 (p < 0,01), No diferencias en medicamentos de rescate	4/5 pacientes utilizaban concomitantemente morfina oral
Watterson, Howard, & Goldman (43)	2004	Descriptivo, serie de casos	Morfina (sulfato) 0,07 %, en gel Intrasite® (morfina 0,2 mg/kg) Aplicación diaria o cada dos días, por hasta 5 meses	2 niños de 13 y 16 años, con epidermolisis bulosa	Reducción general en las puntuaciones del dolor del 50 %	Una niña recibía concomitantemente morfina oral. No se detalla EVA
Abbas (67)	2004	Retrospectivo	Diamorfina, 5-10 mg en gel Intrasite® aplicados cada 12 o 24 horas, no se detalla concentración o duración del tratamiento	17 pacientes con úlceras por decúbito	EVA basal 9,4 y EVA post tratamiento 4,6 (p < 0,02)	Uso concomitante de opioides, no se reportan cambios en el régimen basal
Gallagher (68)	2004	Revisión de caso	Metadona 0,1 %, combinada con una solución de tetraciclina, difenhidramina, dexametasona, nistatina, en enjuagues de 5 ml 10 a 14 veces por día	1 paciente con úlceras orales dolorosas posiblemente asociadas a enfermedad de Behçet	Alivio de 75 % de su EVA basal por hasta 4 horas	Absorción estimada de 17 % del total de la dosis recibida. No reporte de EVA
Platzer, Likar, Stein, Beuble, & Sirtl (69)	2005	Descriptivo, serie de casos	Morfina 0,1 % 1-2 mg cada 4-6 horas por hasta 6 meses	6 pacientes (1 paciente con carcinoma de lengua, 1 paciente con carcinoma vulvar, 1 carcinoma nasofaríngeo y mucositis post-radioterapia, 1 melanoma maligno labial, 1 paciente con úlcera arterial en pie, 1 paciente con vulvitis post-radioterapia)	Todos los pacientes experimentaron mejoría con el uso de la morfina tópica. EVA basal 8 (±1) EVA post tratamiento 2 (±1)	Uso concomitante de fentanilo o buprenorfina sistémica. Duración reportada de 4 horas. Heterogeneidad de la población
Gallagher, Arndt, & Hunt (45)	2005	Descriptivo, serie de casos	Metadona 0,1 % en polvo Stomahesive® o gel DuoDerm®, aplicación diaria por periodos desde 3 días hasta 3 meses	4 pacientes con úlceras por decúbito y deterioro cognitivo	Respuesta adecuada en 3 de los 4 casos descritos	La absorción estimada de fue de 0,3 a 4 % de la dosis tópica. Evaluación del dolor por medio de datos clínicos
Porzio, Aielli, Verna, Cannita, Marchetti, & Ficarella (70)	2005	Descriptivo, serie de casos	Morfina (sulfato) 0,125 % en gel Intrasite® vs. placebo, aplicación <i>tid</i> por 7 días	5 pacientes con úlceras, 2 por decúbito, 3 tumorales	EVA basal 8 (±1), EVA post tratamiento 1 (±1)	4 de 5 pacientes recibían concomitantemente fentanilo o morfina sistémica

Continúa en la página siguiente

**TABLA I (CONT.), ESTUDIOS PUBLICADOS SOBRE USO DE OPIOIDES TÓPICOS EN HUMANOS**

<i>Autores</i>	<i>Año</i>	<i>Diseño</i>	<i>Fármaco estudiado</i>	<i>Pacientes y condición dolorosa</i>	<i>Principales resultados</i>	<i>Observaciones</i>
Vernassiere y otros (55)	2005	Prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado	Morfina (clorhidrato) 0,125 % en gel Intraset <sup>®</sup> vs. placebo, aplicación diaria por 5 días	18 pacientes con úlceras de piel crónicas	Sólo 2/11 pacientes fueron completamente aliviados en el grupo de morfina en comparación con 1/7 en el grupo placebo	
Jansen, Van der Horst, & Van der Valk (56)	2005	Prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado, cruzado de tres vías	Morfina (clorhidrato) 0,5 %, en hidrogel, aplicación diaria + infusión de placebo vs. gel de placebo + infusión de morfina 6 mg en 6 horas vs. placebo tópico + infusión de placebo. Seguimiento por 12 horas	9 pacientes con úlceras arteriales dolorosas	EVA basal 6,3 (±0,6). EVA post-tratamiento 5,2 (±0,6), 4,8 (±0,8) y 5,3 (±0,7) ΔEVA 1,1 (±0,3), 1,4 (±0,3) y 0,9 (±0,3) con p < 0,012, p < 0,002 y p < 0,024 Sin diferencia estadísticamente significativa entre tratamientos	ΔEVA clínicamente irrelevante
Wilken, Ineck, & Rule (71)	2005	Descriptivo, serie de casos	Morfina (sulfato) en organogel plurónico de lecitina con 2 concentraciones: 1 % q6 h 50 mg/ml q12 h (no se indica dosis), tratados por 21 o 32 días	3 pacientes, dos con artritis reumatoidea y uno con osteoartritis	Disminución satisfactoria del dolor EVA basal 7 (±2), EVA final 3 (±1)	En los tres casos presentados aquí, muestras de orina confirman la presencia de morfina a pesar de la administración del gel en la piel intacta
Ashfield (72)	2005	Revisión de caso	Diamorfina 0,1 % en gel Intraset <sup>®</sup> , aplicación diaria, duración del tratamiento no reportada	1 paciente, úlceras por decúbito	Se reporta ausencia del dolor	Concomitantemente recibió morfina oral y fentanilo en parches
Skiveren, Haedersdal, Philipsen, & Wiegell (51)	2006	Prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado	Morfina (sulfato) 0,3 % en gel Intraset <sup>®</sup> vs. placebo, única aplicación	28 pacientes con queratosis actínicas o carcinomas basocelulares. Previo a la aplicación de terapia fotodinámica	No hubo alivio del dolor significativo de gel de morfina tópica en comparación con el gel de placebo (p > 0,23)	Tratamiento aplicado 15 minutos previo a la terapia
Tran & Fancher (73)	2007	Revisión de caso	Morfina (sulfato) 0,125 % en gel neutro a base de agua, aplicación <i>bid</i> o <i>tid</i> por 5 meses	1 caso de micosis fungoides generalizada	Antes de la utilización del gel de morfina, EVA 5 con una mayoría de reportes cercanos a 7. Con tratamiento EVA 0-9, con casi la mitad de sus puntuaciones menores de 5	Concomitantemente tratado con oxidona y metadona oral
Welling (50)	2007	Prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado, de tres vías	Morfina (sulfato) 0,07% (10 mg) en gel Intraset <sup>®</sup> vs. gel Intraset <sup>®</sup> vs. apósito Jelonet <sup>®</sup> . Un apósito por 12 horas	49 pacientes con quemaduras superficiales y de espesor parcial	No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los puntajes de dolor o calificaciones de confort de los tres tratamientos	El grupo con morfina requirió menos analgesia complementaria

*Continúa en la página siguiente*

TABLA I (CONT.). ESTUDIOS PUBLICADOS SOBRE USO DE OPIOIDES TÓPICOS EN HUMANOS

<i>Autores</i>	<i>Año</i>	<i>Diseño</i>	<i>Fármaco estudiado</i>	<i>Pacientes y condición dolorosa</i>	<i>Principales resultados</i>	<i>Observaciones</i>
Jansen, van der Horst, van der Valk, Kuks, Zylitz, & van Sorge (57)	2009	Prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado. Cruzado de 3 vías	Morfina al 0,5 % en Hidrogel vs. infusión s.c. de morfina 5 mg por seis horas vs. placebo, <i>qd</i> , por 24 horas	9 pacientes con úlceras dolorosas arterial de miembros inferiores	Los tres tratamientos no difirieron en la eficacia del alivio del dolor. Reducción mediana del dolor a las 12 horas 72 % en el grupo de morfina	
Vayne-Bossert y otros (60)	2010	Prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado. Cruzado	Morfina (clorhidrato) al 0,2 % en enjuagues de 15 ml seis veces al día vs. placebo por 3 días	9 pacientes con mucositis inducida por quimio/radioterapia	No fueron estadísticamente diferentes las intensidades de síntomas durante los 6 días de estudio o entre los dos brazos	No hubo diferencias en el uso de los pacientes de analgesia. Dos pacientes fueron tratados con morfina oral
Saroja, Devi, & Namrata (61)	2010	Descriptivo, serie de casos	Morfina (sulfato) en enjuagues 0,3 % en enjuagues de 15 ml cada 2 h por 48 h	10 pacientes con mucositis oral extensa por quimio-radioterapia	Todos los pacientes experimentaron "buen alivio del dolor" 15 minutos posteriores al enjuague oral y esto duró 60 minutos	Requirieron posterior uso concomitante de morfina sistémica
Huptas, Rompoti, Herbig, Körber, & Klode (36)	2011	Prospectivo, abierto, no controlado	Morfina (clorhidrato) 0,1 % en gel base con concentrado Lavasept <sup>®</sup> , <i>qd</i> por 24 h	30 pacientes con úlceras crónicas en miembros inferiores de diversa etiología, la mayoría con úlceras venosas	EVA basal $7,8 \pm 1,2$ EVA post tratamiento $4,5 \pm 2,4$ a las 24 h ( $p < 0,0001$ ) La reducción absoluta de dolor osciló entre 1-8 y un promedio de $3,8 \pm 1,7$	



CORRESPONDENCIA:

Gabriel Carvajal Valdy  
 Medicina Paliativa  
 Hospital William Allen  
 Turrialba, Costa Rica  
 e-mail: gabrielcarvajalv@yahoo.com

**BIBLIOGRAFÍA**

1. O'Connor A, Dworkin R. Clinical trial design for chronic pain treatments. Evidence-based chronic pain management. Oxford: Blackwell Publishing Ltd; 2010.
2. Ballantyne JC. Pain medicine: Repairing a fractured dream. *Anesthesiology* 2011;114(2):243-6.
3. The Lancet. Managing pain effectively. *The Lancet* 2011;2151.
4. McClean G. Topical application of analgesics: A clinical option in day case anaesthesia? *Curr Opin Anaesthesiol* 2010;23(6):704-7.
5. Rao P, Mohamed T. Current and emerging "at-site" pain medications: A review. *J Pain Res* 2011;4:279-86.
6. Stanos S. Topical agents for the management of musculoskeletal pain. *J Pain Symptom Manage* 2007;33(3):342-55.
7. Sawynok J. Topical and peripherally acting analgesics. *Pharmacol Rev* 2003;55(1):1-20.
8. Petrovic P, Pleger B, Seymour B, Klöppel S, De Martino B. Blocking central opiate function modulates hedonic impact and anterior cingulate response to rewards and losses. *J Neurosci* 2008;28(42):10509-16.
9. Lehner M, Wislowska-Stanek A, Maciejak P, Szyndler J, Sobolewska A, Krzakcik P, Płanik A. The relationship between pain sensitivity and conditioned fear response in rats. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2010;70(1):56-66.
10. Yeung J, Yaksh T, Rudy T. Concurrent mapping of brain sites for sensitivity to the direct application of morphine and focal electrical stimulation in the production of antinociception in the rat. *Pain* 1977;4(1):23-40.
11. Kieffer BL, Gavériaux-Ruff C. Exploring the opioid system by gene knockout. *Prog Neurobiol* 2002;285-306.
12. Dualé C, Sierralta F, Dallel R. Analgesia induced by morphine microinjected into the nucleus raphemagnus: Effects on tonic pain. *Curr Drug Deliv* 2007;4(3):181-4.
13. Torrecilla M, Quillinan N, Williams J, Wickman K. Pre- and postsynaptic regulation of locus coeruleus neurons after chronic morphine treatment: A study of GIRK-knockout mice. *Eur J Neurosci* 2008;28(3):618-24.
14. Li Y, Liu X, Liu C, et al. Improvement of morphine-mediated analgesia by inhibition of beta-arrestin 2 expression in mice periaqueductal gray matter. *Int J Mol Sci* 2009;10(3):954-63.
15. Kuo T, Yang C, Chan J, Tsai H, Chan S. Further characterization of nociception-related and arterial pressure-related neuronal responses in the nucleus reticularis gigantocellularis of the rat. *J Biomed Sci* 1996;3(5):338-47.
16. Lipkowski A, Carr D. Rethinking opioid equivalence. *Pain-Clinical Updates* 2002;10(4):1-7.
17. Bley K. Recent developments in transient receptor potential vanilloid receptor 1 agonist-based therapies. *Expert Opin Investig Drugs* 2004;13(11):1445-56.
18. Russell N, Schaible H, Schmidt R. Opiates inhibit the discharges of fine afferent units from inflamed knee joint of the cat. *Neurosci Lett* 1987;76(1):107-12.
19. Ferreira S, Nakamura M. II - Prostaglandin hyperalgesia: The peripheral analgesic activity of morphine, enkephalins and opioid antagonists. *Prostaglandins* 1979;18(2):191-200.
20. Coggeshall R, Zhou S, Carlton S. Opioid receptors on peripheral sensory axons. 1997;764(1-2):126-32.
21. Bergstrom J, Ahmed M, Li J J, Ahmad T, Kreicbergs A, Spetea M. Opioid peptides and receptors in joint tissues: Study in the rat. *J Orthop Res* 2006;24(6):1193-9.
22. Bigliardi-Qi M, Sumanovski L, Buchner S, Ruffi T, Bigliardi P. Mu-opiate receptor and Beta-endorphin expression in nerve endings and keratinocytes in human skin. *Dermatology* 2004;209(3):183-9.
23. Zöllner C, Stein C. Opioids. *Handb Exp Pharmacol* 2007;177:31-63.
24. Tegeder I, Meier S, Burian M, Schmidt H, Gesslinger G, Lötsch J. Peripheral opioid analgesia in experimental human pain models. *Brain* 2003;126(5):1092-102.
25. Cunha T, Roman-Campos D, Lotufo C, Duarte HL, Souza GR, Verri WA, et al. Morphine peripheral analgesia depends on activation of the PI3Kgamma/AKT/nNOS/NO/KATP signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107(9):4442-7.
26. Nockemann D, Rouault M, Labuz D, Hublitz P, MxKnelly K, Reis FC, et al. The K+ channel GIRK2 is both necessary and sufficient for peripheral opioid-mediated analgesia. *EMBO Mol Med* 2013;5(8):1263-77.
27. Stein C. The control of pain in peripheral tissues by opioids. *N Engl J Med* 1995;332(25):1685-90.
28. Stein C, Schafer M, Hassan A. Peripheral opioid receptors. *Ann Med* 1995;27(2):219-21.
29. Olsson Y. Microenvironment of the peripheral nervous system under normal and pathological conditions. *Crit Rev* 1990;5(3):265-311.
30. Zöllner C, Shaqura M, Bopaiah C, Mousa S, Stein C, Schaffer M. Painful inflammation-induced increase in  $\mu$ -opioid receptor binding and G-protein coupling in primary afferent neurons. *Mol Pharmacol* 2003;64(2):202-10.
31. Jacobsen J. Topical opioids for pain #185. *J Palliat Med* 2009;12(4):380-1.
32. Ramesh P. Topical morphine in Ayurveda. *Palliat Med* 1998;12(1):64.
33. Back I, Finlay I. Analgesic effects of topical opioids on painful skin ulcers. *J Pain Symptom Manage* 1995;10(7):493.
34. Zeppetella G, Joel S, Ribeiro M. Stability of morphine sulphate and diamorphine hydrochloride in Intrasisite® gel. *Palliat Med* 2005;19(2):131-6.
35. Abdelmageed R, Labyad N, Watson D, Pournamdari M. Evaluation of the stability of morphine sulphate in combination with Instillagel. *J Clin Pharm Ther* 2008;33(3):263-71.
36. Huptas L, Rompoti N, Herbig S, Körber A, Klode J. A new topically applied morphine gel for the pain treatment in patients with chronic leg ulcers: First results of a clinical investigation. *Hautarzt* 2011;62(4):280-6.
37. Kumar R, Katare O. Lecithin organogels as a potential phospholipid-structured system for topical drug delivery: A review. *AAPS PharmSciTech* 2005;6(2):298-310.
38. D'Amour F, Smith D. A method for determining loss of pain sensation. *J Pharmacol Exp Ther* 1941;72:74-9.
39. González J. Modelos animales de dolor y aspectos éticos de la experimentación animal. *Rev Soc Esp Dolor* 2000;7:313-8.
40. Kolesnikov Y, Jain S, Wilson R, Pasternak G. Peripheral morphine analgesia: Synergy with central sites and a target of morphine tolerance. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;279(2):502-6.

41. Kolesnikov Y, Chereshev I, Pasternak G. Analgesic synergy between topical lidocaine and topical opioids. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;295(2):546-51.
42. Ribeiro M, Simon J, Zeppetella G. The bioavailability of morphine applied topically to cutaneous ulcers. *J Pain Symptom Manage* 2004;27(5):434-9.
43. Watterson G, Howard R, Goldman A. Peripheral opioids in inflammatory pain. *Arch Dis Child* 2004;89(7):679-81.
44. Paice J, Von Roenn J, Hudgins J, Luong L, Krejcie T, Avram M. Morphine bioavailability from a topical gel formulation in volunteers. *J Pain Symptom Manage* 2008;35(3):314-20.
45. Gallagher R, Arndt D, Hunt K. Analgesic effects of topical methadone: A report of four cases. *Clin J Pain* 2005; 21(2):190-2.
46. Sylvester R, Schauer C, Thomas J, Steen P, Weisenberg A. Evaluation of methadone absorption after topical administration to hospice patients. *J Pain Symptom Manage* 2011;41(5):828-35.
47. Farley P. Should topical opioid analgesics be regarded as effective and safe when applied to chronic cutaneous lesions? *J Pharm Pharmacol* 2011;63(6):747-56.
48. Kirkham JJ, Dwan KM, Altman DG, Gamble C, Dodd S, Smyth R, et al. The impact of outcome reporting bias in randomised controlled trials on a cohort of systematic reviews. *BMJ* 2010;340-65.
49. Long T, Cathers T, Twillman R, O'Donnell T, Garrigues N, Jones T. Morphine-infused silver sulfadiazine (MISS) cream for burn analgesia: a pilot study. *J Burn Care Rehabil* 2001;22(2):118-23.
50. Welling A. A randomised controlled trial to test the analgesic efficacy of topical morphine on minor superficial and partial thickness burns in accident and emergency departments. *Emerg Med J* 2007;24:408-12.
51. Skiveren J, Haedersdal M, Philipsen P, Wiegell S. Morphine gel 0.3% does not relieve pain during topical photodynamic therapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Derm Venereol* 2006;86(5):409-11.
52. LeBon B, Zeppetella G, Higginson I. Effectiveness of topical administration of opioids in palliative care: A systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2009;37(5):913-7.
53. Flock P. Pilot study to determine the effectiveness of diamorphine gel to control pressure ulcer pain. *J Pain Symptom Manage* 2003;25(6):547-54.
54. Zeppetella G, Paul J, Ribeiro M. Analgesic efficacy of morphine applied topically to painful ulcers. *J Pain Symptom Manage* 2003;25(6):555-8.
55. Vernassiere C, Cornet C, Trechot P, Alla F, Truchetet F, Cuny JF, et al. Study to determine the efficacy of topical morphine on painful chronic skin ulcers. *J Wound Care* 2005;14(6):289-93.
56. Jansen M, Van der Horst J, Van der Valk P. Lack of analgesic effect from topical morphine in painful arterial leg ulcers. Proceedings from the Dutch Society of Clinical Pharmacy and Biopharmacy Meeting, April 13th, 2005. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:670-83.
57. Jansen M, van der Horst J, van der Valk P, Kuks P, Zyllicz Z, van Sorge A. Pain-relieving properties of topically applied morphine on arterial leg ulcers: A pilot study. *J Wound Care* 2009;18(7):306-11.
58. Cerchietti L, Navigante A, Bonomi M, Zaderajko MA, Menéndez PR, Pogany CE, et al. Effect of topical morphine for mucositis-associated pain following concomitant chemoradiotherapy for head and neck carcinoma. *Cancer* 2002;95(10):2230-6.
59. Cerchietti L, Navigante A, Körte M, Cohen AM, Quiroga PN, Villaamil EC, et al. Potential utility of the peripheral analgesic properties of morphine in stomatitis related pain: A pilot study. *Pain* 2003;105:265-73.
60. Vayne-Bossert P, Escher M, de Vautibault C, Dulguero P, Allal A, Desmeules J, et al. Effect of topical morphine (mouthwash) on oral pain due to chemotherapy- and/or radiotherapy-induced mucositis: A randomized double-blinded study. *J Palliat Med* 2010;13(2):125-8.
61. Saroja G, Devi P, Namrata R. Oral morphine solution as an oral rinse or mouth gargle for mucositis pain. *Indian J Palliat Care* 2010;16(1):54-5.
62. Krajnik M, Zyllicz Z. Topical morphine for cutaneous cancer pain. *Palliat Med* 1997;11(4):325.
63. Krajnik M, Zyllicz Z, Finlay I, Luczak J, van Sorge A. Potential uses of topical opioids in palliative care-report of 6 cases. *Pain* 1999;80(1-2):121-5.
64. Twillman R, Long T, Cathers T, Mueller D. Treatment of painful skin ulcers with topical opioids. *J Pain Symptom Manage* 1999;17(4):288-92.
65. Flock P, Gibbs L, Sykes N. Diamorphine-metronidazole gel effective for treatment of painful infected leg ulcers. *J Pain Symptom Manage* 2000;20(6):396-7.
66. Ballas S. Treatment of painful sickle cell leg ulcers with topical opioids. *Blood* 2002;99(3):1096.
67. Abbas S. Diamorphine-Intrasite® dressings for painful pressure ulcers. *J Pain Symptom Manage* 2004;28(6):532-4.
68. Gallagher R. Methadone mouthwash for the management of oral ulcer pain. *J Pain Sympt Manag* 2004;27(5):390-1.
69. Platzer M, Likar R, Stein C, Beuble E, Sittl R. Topical application of morphine gel in inflammatory mucosal and cutaneous lesions. *Schmerz* 2005;19(4):296-301.
70. Porzio G, Aielli F, Verna L, Cannita K, Marchetti P, Ficorella C. Topical morphine in the treatment of painful ulcers. *J Pain Symptom Manage* 2005;25(6):304-5.
71. Wilken M, Ineck J, Rule A. Chronic arthritis pain management with topical morphine: Case series. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2005;19(4):39-44.
72. Ashfield T. The use of topical opioids to relieve pressure ulcer pain. *Nurs Stand* 2005;9(45):90-2.
73. Tran Q, Fancher T. Achieving Analgesia for painful ulcers using topically applied morphine gel. *Support Oncol* 2007;5:289-93.