

Relevancia clínica de las acciones tópicas de los opioides

Gabriel Carvajal Valdy*

*MD. Residente de segundo año en Medicina Paliativa Universidad de Costa Rica. Msc en Tratamiento del Dolor. Centro Nacional de Control del Dolor y Cuidados Paliativos. San José. Costa Rica.

Correspondencia: Dr. Gabriel Carvajal Valdy. Teléfono (506)22 23 80 53. Correo electrónico: Gabriel.carvajalvaldy@ucr.ac.cr.

RESUMEN

Se trata de una práctica frecuente en algunos centros, es aún poca la evidencia que justifica el uso de formulaciones tópicas a base de un enfoque local en el tratamiento analgésico de condiciones dolorosas consiste en aplicar medicamentos localmente en el sitio 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 del fármaco en el sitio de iniciación del dolor y disminuye los niveles sistémicos del fármaco a niveles mínimos o insignificantes, teóricamente disminuyendo el riesgo de efectos adversos sistémicos. El presente artículo pretende revisar información clínica y preclínica relevante para la prescripción de opioides tópicos. (MÉDUIS. 2014;27(2)59-65).

Palabras Clave: Analgésicos Opioides. Analgesia. Administración Tópica.

Clinical relevance of peripheral opioid effects

ABSTRACT

Although it is a common practice in some centers, there is still little evidence that validates the use of topical analgesic formulations based on opioids for treatment painful skin and mucous conditions. A local focus on the analgesic treatment of painful conditions consists of applying drugs directly in the peripheral site of pain origin. This can be achieved through the topical application of a cream, lotion, gel, spray or patch for somatic sites or through the use of mouthwash in the case of lesions of the oral mucosa. These methods allow a greater local concentration of the drug at the painful site and decrease the systemic levels of the medication to minimum or negligible levels, theoretically reducing the risk of systemic adverse effects. This article aims to review relevant clinical and preclinical information on topical opioid prescribing. (MÉDUIS. 2014;27(2)59-65).

Keywords: Analgesics, Opioid. Analgesia. Administration, Topical.

¿Cómo citar este artículo?: Carvajal G. Relevancia clínica de las acciones tópicas de los opioides. MÉDUIS. 2014;27(2):59-65.

INTRODUCCIÓN

Los opioides son de los analgésicos más prescritos en América y su consumo continúa en aumento, para el año 1994, se calcula que el consumo en miligramos de equivalentes de morfina por persona fue de aproximadamente 63 mg mientras que esa cifra en el 2010 fue de 264 mg¹.

Además de inducir un efecto analgésico, los opioides centralmente activos son fuente de efectos

secundarios indeseables que pueden limitar su uso terapéutico en el dolor crónico. Este efecto es consecuencia de los patrones de expresión de sus receptores en las áreas del Sistema Nervioso Central (SNC) responsables de la integración sensitiva-motora y del funcionamiento cognitivo. Sin embargo, en algunos estados de dolor crónico incluyendo daño nervioso, inflamación dolorosa y destrucción de tejido por la expansión de cáncer, los receptores para opioides localizados en la periferia juegan un papel significativo en el desarrollo de la analgesia.

Además de su extensa expresión en el SNC, los receptores opioides también están presentes en el sistema nervioso periférico, en terminales nerviosas sensoriales periféricas así como en otros tejidos no neurales tipo epitelio vascular o queratinocitos^{2,4}.

Durante las últimas dos décadas se ha generado un gran progreso para dilucidar la naturaleza de las interacciones entre la piel y el sistema nervioso, el sistema de opioides endógenos es un ejemplo de estas interacciones y hay evidencia creciente que apoya que los receptores para opioides y sus agonistas endógenos son funcionales en las diferentes estructuras de la piel, incluyendo fibras nerviosas periféricas, queratinocitos, melanocitos, folículos pilosos y las células inmunológicas³.

El tratamiento farmacológico del dolor supone dificultades que limitan el éxito terapéutico, tales como la limitada eficacia de algunas clases de analgésicos, y sus efectos sistémicos indeseables. Un enfoque alternativo para el control del dolor es la aplicación de 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 en sitios somáticos. Estos métodos de aplicación permiten una mayor concentración local de la droga en el sitio de iniciación del dolor y reduce los niveles sistémicos del fármaco a niveles insignificantes, teóricamente disminuyendo o anulando los efectos adversos⁴. Otras posibles ventajas de las aplicaciones localizadas son la falta de interacciones farmacológicas, necesidad de titular la dosis hasta la tolerabilidad y la facilidad de uso⁵⁻⁶. El presente artículo pretende revisar la evidencia científica que justifica el uso clínico de opioides tópicos.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA

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 condiciones 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 descriptores 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 octubre de 2013, incluyéndose un total de 30 textos. Los criterios de inclusión para la revisión sistemática 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 intrapleural, intravesical, o intraarticular; o en administración oftálmica.

ABORDAJE DEL MANEJO DE OPIOIDES

La prescripción de opioides ha aumentado en forma significativa en la última década⁶⁻⁹, ya sea por el mejoramiento en su acceso, la aparición de nuevos opioides, nuevas formulaciones de uso, mejor conocimiento de sus indicaciones, tanto en dolor oncológico como en dolor crónico no maligno¹⁰. También ha contribuido la creciente evidencia en favor de los opioides como parte del tratamiento del dolor neuropático¹¹. En algunos países como Estados Unidos con políticas más liberales de prescripción de opioides se ha acompañado por una elevación en el número de casos reportados de intoxicaciones por estos medicamentos^{8, 12-14}. Esta clase de fármacos, a pesar de un excelente control del dolor, se relacionan a una serie de efectos adversos que limitan su tolerabilidad y su extensa aplicación clínica de manera crónica¹⁵⁻¹⁷.

Estos efectos adversos asociados al uso agudo y crónico de opioides sistémicos han sido en su mayoría bien descritos y se incluyen los siguientes: Estreñimiento¹⁸⁻²⁰, Náuseas^{21,22}, Prurito^{17,23}. Síntomas del ámbito neurológico que han ido constituyendo lo que en el último tiempo se ha denominado “síndrome de neurotoxicidad inducida por opioides”²⁴, sedación²⁵, trastornos del sueño²⁶, efectos endocrinológicos en particular hipogonadismo²⁷⁻³¹, dependencia que derive en conductas de abuso³², disrritmias cardíacas asociadas a la metadona³³,

hiperalgesia inducida por opioides^{34,35}, depresión respiratoria^{36,37} y efectos inmunológicos cuya expresión clínica aún se desconoce^{38,39}. Es importante destacar que estas reacciones no son idiosincráticas y la mayoría son dosis dependientes, lo cual supone un beneficio terapéutico teórico para la analgesia periférica.

Uso de opioides tópicos como analgésicos

En el contexto descrito en apartados previos, se han desarrollado formulaciones tópicas basadas en opioides⁴⁰. Aunque su uso tradicional se remonta desde larga data como parte de la medicina ayurvédica⁴¹, 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 condiciones dolorosas cutáneas⁴². Los principales opioides estudiados en este sentido son morfina, metadona, diamorfina y buprenorfina, pero existen reportes anecdóticos de uso de oxycodona y meperidina.

Es importante destacar que no existe actualmente una formulación tópica a base de opioide comercialmente disponible, 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. Respecto a la estabilidad de las formulaciones utilizadas, se han estudiado distintas combinaciones de opioides y vehículos; una de ellas es el hidrogel Intrasilite[®] amorfo de Smith&Nephew[®], que contiene agua, propilenglicol y carboximetilcelulosa, y 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 1,25mg/mL durante al menos 28 días⁴³.

Otra base utilizada en el caso del Western General Hospital en Edinburgo, es el Instillagel[®] compuesto por gel con Lidocaina al 2%, Clorexidina 0,25% como ingredientes activos, y Abdelmageed demostró que el gel de morfina con base de Instillagel[®] mantenía su estabilidad entre el 98,1% a 103,2% de la concentración inicial a 37°C por siete meses⁴⁴. Para otras bases que

han sido utilizadas como Stomahesive[®], DuoDerm[®], las cuales se componen de carboximetilcelulosa sódica, pectina y gelatina en una base alcohólica, Lavasept[®], compuesto por polihexamida, o el Organo gel Plurónico de Lecitina (sus siglas en inglés 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 alérgica⁴⁵. 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 contradiría su acción tópica, tratándose de una tentativa de administración transdérmica⁴⁶.

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 *tailflick test* en la que se estimula con calor la cola de una rata documentando su respuesta al dolor con diferentes intervenciones^{47,48}. En su estudio en ratas utilizando el modelo de la prueba del coletazo, Kolesnikov y colaboradores⁴⁹ demostraron que la inyección local de morfina subcutánea en la cola de la rata producía analgesia de forma dosis dependiente, con una dosis efectiva de 4,5 µg activa de forma local, es inactiva 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 para opioides de tipo µ. Los autores en este mismo estudio notaron que la actividad analgésica de la morfina local era sinérgica con la morfina por vía intratecal e intracerebro-ventricular.

En un estudio posterior, Kolesnikov y colaboradores⁵⁰ confirmaron nuevamente que la inmersión de la cola de un ratón en una solución de dimetilsulfóxido con morfina producía analgesia dosis dependiente de forma reversible por naloxona limitada a la porción de la cola expuesta al opioide. Los autores reportan que no hubo analgesia producida por el medio difusor con dimetilsulfóxido. El estudio reportó resultados similares con otros dos agonistas opioides: levorfanol y buprenorfina. De igual manera, la combinación de una dosis baja de lidocaína con una dosis baja de

opioide demostraba efectos sinérgicos entre ambos fármacos. Este fue el primer estudio en demostrar una interacción periférica de tipo sinérgica entre opioides y un anestésico local.

Posteriormente, el mismo equipo de investigadores⁵¹ notó que ese sinergismo entre la morfina y la lidocaína era generalizable a otros anestésicos tópicos y era más evidente con el butamben que con la lidocaína, bupivacaína o benzocaína. Además se demostró la actividad analgésica periférica producida por metadona y por meperidina en el ratón⁵².

El sinergismo ha sido descrito de igual manera con antiinflamatorios no esteroideos: Torres-López *et al*⁵³ demostraron que la combinación con diclofenaco tópico tenía sinergismo con la morfina tópica en ratas Wistar con una relación 1:1, esto en el modelo de dolor del test de formalina en la cual se administra una inyección vía subcutánea de formalina en la región dorsal de la pata.

Una de las dudas generadas por los ensayos en animales es el posible efecto deletéreo sobre la cicatrización que puede tener el uso de opioides tópicos⁵⁴⁻⁵⁶. En el año 2005 Poonawalay y colaboradores⁵⁷ reportaron que el uso tópico de morfina y fentanilo en heridas isquémicas en ratones aceleraba el cierre de las heridas, luego de una semana de aplicación y particularmente en los primeros cuatro días de aplicación. Sin embargo, en el 2007 se realizó un estudio por Rook y colaboradores⁵⁶ utilizando como modelo de estudio una incisión circular aséptica de piel de la región intrascapular en ratas Sprague-Dawley, demostró que contrario a lo reportado previamente, la morfina aplicada en gel Intrasisite[®] en concentraciones de 0,5 mMol, 1,5 mMol, 5 mMol, y 15 mMol retrasaba la cicatrización de estas heridas respecto a los controles. Este retraso fue dosis-dependiente, siendo máximo con la solución de morfina al 15mMol.

Es relevante destacar que la concentración de 1,5 mMol (0,1%) es la utilizada con mayor frecuencia en la práctica clínica. Curiosamente, el retraso en el cierre de las heridas inducida por morfina fue inmediatamente aparente, y se produjo sólo durante las primeras fases de cicatrización en los primeros cuatro días. Este retraso transitorio fue seguido por la aceleración del cierre de la herida, finalmente obteniendo una velocidad de cierre similar a los controles. El comienzo de la demora fue observable

en las primeras 24 horas después de producida la herida y continuó para los primeros días de curación. Cuatro días después de producirse la herida, se observó un aumento en la velocidad de curación para cerrar de forma completa, sin diferencia respecto a los controles. Además, los autores notaron que aplicación tópica de antagonistas para los receptores de NK-1 o NK-2 emulaba los efectos notados con la aplicación de morfina, lo cual sugiere que el bloqueo en la liberación de neurokinina A y sustancia P participan en la patogénesis del retraso en la cicatrización observada.

Estos resultados fueron posteriormente reproducidos en dos experimentos:^{54,55} en el 2009 los investigadores sugieren que el mecanismo que explica el retraso en la cicatrización producido por la aplicación de opioides es por una alteración en el proceso por medio de la inhibición de neuropéptidos periféricos como la sustancia P o neurokinina A, lo cual retrasa la migración macrofágica y finalmente altera las etapas tempranas de la cicatrización; esto es apoyado por evidencia que soporta un papel relevante en los neuropéptidos en la cicatrización de ratas y el hecho que la administración exógena de sustancia P puede acelerar la cicatrización en un modelo experimental^{58,59}.

Los resultados discutidos demuestran un retraso en las etapas iniciales de la cicatrización, aunque es necesario destacar que el modelo de estudio puede no ser extrapolable a humano ya que los estudios previamente comentados fueron realizados en animales jóvenes y sanos con heridas asépticas, cuando la aplicación tópica de morfina es más ampliamente utilizada clínicamente en heridas de pacientes con un proceso inflamatorio crónico establecido; esto aún sin embargo, representa una línea de investigación, en particular por el grupo de Stein desde la década de 1990⁶⁰.

DISCUSIÓN

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.

En un estudio prospectivo realizado en humanos por Ribeiro⁶¹, se investigó la biodisponibilidad de morfina tópicamente aplicada a úlceras cutáneas, donde se incluyeron seis pacientes adultos de un hospicio. Los pacientes fueron elegidos 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 de Cromatografía Líquida de Alta Eficacia (HPLC por sus siglas en inglés) para la morfina. Estos recibieron 10 mg de sulfato de morfina tópicamente en gel Intrasite[®] y morfina sulfato 10 mg por vía subcutánea durante cuatro horas, separados por al menos 48 horas, en orden aleatorio. Se cuantificaron los niveles plasmáticos de morfina, morfina-6-glucuronido, y morfina-3-glucuronido, 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-glucuronido. Este paciente tenía una úlcera de dimensiones de 60 cm² en comparación con una promedio de 12,8 cm² en los otros cinco pacientes estudiados. La biodisponibilidad de la morfina y de la morfina-6-glucuronido en este paciente fue de 20% y 21%, respectivamente. Según los investigadores se sugiere que cuando se aplica de forma tópica en 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 es que no se comparó el nivel de analgesia obtenido entre ambas vías de administración sistémica como tópica, aunque el autor reporta que la dosis tópica utilizada fue de 10 mg, la cual es utilizada 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 evaluado, según los datos reportados la vida media de eliminación de la morfina se encontraba dentro de lo reportado por otros estudios (2,5 ± 0,3 Horas), lo cual sugiere que no había un deterioro importante en la tasa de filtración glomerular.

Watterson y colaboradores⁶² en su estudio en dos niñas con epidermólisis bullosa reportaron la detección de niveles sistémicos de morfina después del tratamiento tópico prolongado con morfina al 0,1% en gel Intrasite[®] diario, cuya extensión de las lesiones no fue reportada; sin embargo, refirieron niveles inferiores a los reportados para analgesia sistémica.

Paice y colaboradores⁶³ realizaron un estudio en voluntarios sanos donde se evaluó la biodisponibilidad de la morfina tópica aplicada en gel PLO. Se realizó un estudio aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, cruzado de cinco voluntarios, siendo asignados al azar para recibir ya sea 1 mL de morfina en concentración 10 mg/mL (1%) en una base de gel PLO aplicado en la muñeca y 1 mL de solución salina normal administrado por vía subcutánea, ó 1 mL de placebo y 3mg de morfina subcutánea, invirtiendo la secuencia posteriormente. No se logró detectar morfina en las muestras de plasma de pacientes posterior a la administración tópica de morfina en dos de los pacientes, y en tres 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, Gallagher⁶⁴ demostró una absorción sistémica estimada de 0,3 a 4% de la dosis diaria de metadona de 25mg, aplicada a úlceras por decúbito. Posteriormente, en el único estudio publicado sobre farmacocinética de la metadona tópica, Sylvester y colaboradores⁶⁵ compararon la absorción oral de la metadona con la absorción tópica entre 10 a 45 mg/día como polvo disuelto en etoxidiglicol en gel PLO, a través de piel intacta en pacientes con deterioro cognitivo severo, que fueron tratados por siete días. Ellos observaron que 18 de 20 mediciones en nueve pacientes que recibieron metadona tópica fueron idénticas a las observadas en el grupo control. Únicamente un paciente que recibió metadona tópica tuvo concentraciones de 25,8 ng/mL de un promedio standart de 18-35 ng/mL; sin embargo, el trabajo presentó grandes limitaciones por un lado la población seleccionada limita la posibilidad de una evaluación más objetiva del dolor percibido por los pacientes como un promedio una edad de 90 años,

y la totalidad de los pacientes tenían demencia de alguna etiología, con estadios 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 con un único voluntario sano, y además la metadona tópica fue aplicada a un sitio de piel intacta, impidiendo concluir que existan diferencias respecto a un placebo. Finalmente no se detalla la etiología del dolor, con lo cual es difícil justificar el uso de un medicamento tópico como la metadona sobre su uso sistémico, siendo el objetivo de la terapia tópica el tratamiento local. Como conclusión válida de orden farmacocinético, el estudio demuestra que la absorción transdérmica de dosis de metadona inferior a 45mg es nula.

CONCLUSIONES

Los trabajos comentados previamente en general reflejan que la absorción de los opioides estudiados para aplicación tópica 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 Intrasisite® en lesiones de tamaño reducido <13 cm². Aunque no es posible realizar recomendaciones generales basadas en los casos específicos que han sido descritos hasta la actualidad. Es necesario realizar estudios aleatorizados en modelos de dolor crónico que se beneficien de intervenciones tópicas con opioides, evaluando distintos fármacos disponibles y distintos medios de dilución.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- World Health Organization, Pain & Policy studies Group. AMRO regional opioid consumption in Morphine equivalence. Wisconsin: University; 2011.
- Lesniak A, Lipkowski A. Opioid peptides in peripheral pain control. *Acta Neurobiol Exp.* 2011;71(1):129-38.
- Bigliardi P, Tobin D, Gaveriaux-Ruff C, Bigliardi-Qi M. Opioids and the skin--where do we stand?. *Exp Dermatol.* 2009;18(5):424-30.
- Sehgal N, Smith H, Manchikanti L. Peripherally acting opioids and clinical implications for pain control. *Pain Physician.* 2011;14(3):249-58.
- Jorge L, Feres C, Teles V. Topical preparations for pain relief: efficacy and patient adherence. *J Pain Res.* 2010;4:11-24.
- McCleane G. Topical application of analgesics: a clinical option in day case anaesthesia? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23(6):704-7.
- Gilson A, Ryan K, Joranson D, Dahl J. A reassessment of trends in the medical use and abuse of opioid analgesics and implications for diversion control: 1997-2002. *J Pain Symptom Manage.* 2004;28(2):176-88.
- Centers for Disease Control and Prevention. Vital signs: overdoses of prescription opioid pain relievers-United States, 1999-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60(43):1487-92.
- Galvez R. Variable use of opioid pharmacotherapy for chronic noncancer pain in Europe: causes and consequences. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2009;23(4):346-56.
- Stannard C. Opioid prescribing in the UK: can we avert a public health disaster?. *British Journal of Pain.* 2012;6(1):7-8.
- Portenoy R. Appropriate use of opioids for persistent non-cancer pain. *Lancet.* 2004;364(9436):739-40.
- Eisenberg E, McNicol E, Midbari A. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD006146.
- Okie S. A flood of opioids, a rising tide of deaths. *N Engl J Med.* 2010;363(21):1981-5.
- Dhalla I, Mamdani M, Gomes T, Juurlink D. Clustering of opioid prescribing and opioid-related mortality among family physicians in Ontario. *Can Fam Physician.* 2011;57(3):e92-6.
- Benjamin R, Trescot A, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain Physician.* 2008; 11(2):S105-20.
- Edgerton L, Loven B. Clinical inquiries. What are the adverse effects of prolonged opioid use in patients with chronic pain?. *J Fam Pract.* 2011;60(5):288-9.
- Hong D, Flood P, Diaz G. The side effects of morphine and hydromorphone patient-controlled analgesia. *Anesth Analg.* 2008;107(4): 1384-9.
- Holzer P. Opioid receptors in the gastrointestinal tract. *Regul Pept.* 2009;155(1-3): 11-7.
- Swegle J, Logemann C. Management of common opioid-induced adverse effects. *Am Fam Physician.* 2006;74(8):1347-54.
- Camilleri M. Opioid-induced constipation: challenges and therapeutic opportunities. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(5):835-42.
- Herndon C, Jackson K, Hallin P. Management of opioid-induced gastrointestinal effects in patients receiving palliative care. *Pharmacotherapy.* 2002;22(2):240-50.
- Becker D. Nausea, vomiting, and hiccups: a review of mechanisms and treatment. *Anesth Prog.* 2010;57(4):150-6.
- Reich A, Szepletowski JC. Opioid-induced pruritus: an update. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(1):2-6.
- Cid M. Síndrome de neurotoxicidad inducido por opioides (NIO). *Rev Soc Esp Dolor.* 2008;15(8):521-26.
- Byas-Smith M, Chapman S, Reed B, Cotsonis G. The effect of opioids on driving and psychomotor performance in patients with chronic pain. *Clin J Pain.* 2005;21(4):345-52.
- Dimsdale J, Norman D, DeJardin D, Wallace M. The effect of opioids on sleep architecture. *J Clin Sleep Med.* 2007;3(1):33-6.
- Daniell H. Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids. *J Pain.* 2002;3(5):377-84.
- Reddy R, Aung T, Karavitaki N, Wass J. Opioid induced hypogonadism. *BMJ.* 2010;341:c4462.
- Elliott J, Horton E, Fibuch E. The endocrine effects of long-term oral opioid therapy: a case report and review of the literature. *J Opioid Manag.* 2011;7(2):145-54.
- Katz N, Mazer N. The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain.* 2009;25(2):170-5.
- Seyfried O, Hester J. Opioids and endocrine dysfunction. *British Journal of Pain.* 2012;6(1):17-24.
- Manchikanti L, Fellows B, Ailani H, Pampati V. Therapeutic use, abuse, and nonmedical use of opioids: a ten-year perspective. *Pain Physician.* 2010;13(5):401-35.
- Pearson E, Woosley R. QT prolongation and torsades de pointes among methadone users: Reports to the FDA spontaneous reporting system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005;14:747-53.
- Lee M, Silverman S, Hansen H, Patel V, Manchikanti L. A Comprehensive Review of Opioid-Induced Hyperalgesia. *Pain Physician.* 2011;14:145-61.
- White F, Wilson N. Opiate-induced hypernociception and chemokine receptors. *Neuropharmacology.* 2010;58(1):35-7.
- Dahan A, Aarts L, Smith T. Incidence, Reversal, and Prevention of Opioid induced Respiratory Depression. *Anesthesiology.* 2010;112(1):226-38.
- Montandon G, Qin W, Liu H, Ren J, Greer J, Horner R. PreBotzinger Complex Neurokinin-1 Receptor-Expressing Neurons Mediate Opioid-Induced Respiratory Depression. *J Neurosci.* 2011;31(4):1292-301.
- Pacifici R, Patrini G, Venier I, Parolaro D, Zuccaro P, Gori E. Effect of morphine and methadone acute treatment on immunological activity in mice: pharmacokinetic and pharmacodynamic correlates. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994;269:1112-6.
- Rittner H, Roewer N, Brack A. The clinical (ir)relevance of opioid-induced immune suppression. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23(5):588-92.
- Jacobsen J. Topical opioids for pain #185. *J Palliat Med.* 2009;12(4):380-1.
- Ramesh P, Santhosh A, Kumar K. Topical morphine in Ayurveda. *Palliat*

- Med.1998;12(1):64.
42. Back I, Finlay I. Analgesic effects of topical opioids on painful skin ulcers. *J Pain Symptom Manage.*1995;10(7):493.
 43. Zeppetella G, Joel S, Ribeiro M. Stability of morphine sulphate and diamorphine hydrochloride in intrasite gel. *Palliat Med.*2005;19(2):131-6.
 44. Abdelmageed R, Labyad N, Watson D, Pournamdari M, Cable C, Stanley E. Evaluation of the stability of morphine sulphate in combination with Instillagel. *J Clin Pharm Ther.*2008;33(3):263-71.
 45. Huptas L, Rompoti N, Herbig S, Körber A, Klode J, Schaderndorf D. [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.
 46. 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.
 47. D'Amour F, Smith D. A method for determining loss of pain sensation. *J Pharmacol Exp Ther.*1941;72:74-9.
 48. González-Darder J. Modelos animales de dolor y aspectos éticos de la experimentación animal. *Rev Soc Esp Dolor.*2000;7:313-8.
 49. 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.
 50. Kolesnikov Y, Chereshev I, Pasternak G. Analgesic synergy between topical lidocaine and topical opioids. *J Pharmacol Exp Ther.*2000;295(2):546-51.
 51. Kolesnikov Y, Cristea M, Pasternak G. Analgesic synergy between topical morphine and butamben in mice. *Anesth Analg.* 2003; 97(4): 1103-7.
 52. Kolesnikov Y, Oksman G, Pasternak G. Topical methadone and meperidine analgesic synergy in the mouse. *Eur J Pharmacol.* 2010; 638(1-3): 61-4.
 53. Torres J, Carmona E, Cortés J, Guzmán C, Rocha H. Antinociceptive synergy between diclofenac and morphine after local injection into the inflamed site. *Pharmacol Rep.* 2013; 65(2): 358-67.
 54. Rook J, Hasan W, McCarson K. Temporal effects of topical morphine application on cutaneous wound healing. *Anesthesiology.* 2008; 109(1):130-6.
 55. Rook J, Hasan W, McCarson K. Morphine-induced early delays in wound closure: involvement of sensory neuropeptides and modification of neurokinin receptor expression. *Biochem Pharmacol.* 2009; 77(11): 1747-55.
 56. Rook J, McCarson K. Delay of cutaneous wound closure by morphine via local blockade of peripheral tachykinin release. *Biochem Pharmacol.* 2007; 74(5): p. 752-7.
 57. Poonawala T, Levay-Young B, Hebbel R, Gupta K. Opioids heal ischemic wounds in the rat. *Wound Repair Regen.* 2005; 13(2): 165-74.
 58. Khalil Z, Helme R. Sensory peptides as neuromodulators of wound healing in aged rats. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1996; 51(5): 354-61.
 59. Delgado A, McManus A, Chambers J. Exogenous administration of Substance P enhances wound healing in a novel skin-injury model. *Exp Biol Med (Maywood).* 2005; 230: 271-80.
 60. Stein C, Küchler S. Targeting inflammation and wound healing by opioids. *Trends Pharmacol Sci.* 2013; 34(6): 303-312.
 61. Ribeiro M, Joel S, Zeppetella G. The bioavailability of morphine applied topically to cutaneous ulcers. *J Pain Symptom Manage.* 2004; 27(5): 434-9.
 62. Watterson G, Howard R, Goldman A. Peripheral opioids in inflammatory pain. *Arch Dis Child.* 2004; 89(7): 679-81.
 63. 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.
 64. Gallagher R, Arndt D, Hunt K. Analgesic effects of topical methadone: a report of four cases. *Clin J Pain.* 2005; 21(2): 190-2.
 65. 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.