

Tratamiento tópico vs sistémico para el alivio del dolor neuropático localizado

Topical vs systemic treatment for the relief of localized neuropathic pain.

Wendy Nieto Gutiérrez,¹ Doris Reymer,² Carla Zapata,³ Galo Camacho,⁴ Luz Sotelo,⁵ Jorge García,⁶ Irma Ortiz⁷

Resumen

Según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, el dolor neuropático se define como el dolor producto de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial, donde se involucran mecanismos fisiopatológicos periféricos y centrales en las fibras nerviosas del dolor y en los canales iónicos. Si bien la caracterización topográfica de la lesión es necesaria al momento de determinar la elección del tratamiento de primera línea, la falta de consenso en la definición del dolor neuropático localizado y la escasa comprensión del término ha llevado a heterogeneidades en su descripción. El tratamiento del dolor neuropático localizado incluye terapias sistémicas y tópicos; sin embargo, debido a que este tipo de lesión está limitado a una zona reducida, se propone que los tratamientos localizados, como los tópicos, podrían ser los ideales debido a los menores efectos secundarios, interacciones con otros fármacos y la eficacia satisfactoria en el alivio del dolor. Este artículo discute las modalidades farmacológicas para el tratamiento del dolor neuropático y el dolor neuropático localizado.

PALABRAS CLAVE: Dolor; dolor neuropático; analgesia.

Abstract

According to the International Association for the Study of Pain, neuropathic pain is defined as pain resulting from an injury or disease that affects the somatosensory system, where peripheral and central pathophysiological mechanisms are involved in pain nerve fibers and ion channels. Although the topographic characterization of the lesion is necessary when determining the choice of first-line treatment, the lack of consensus in the definition of localized neuropathic pain and the poor understanding of the term has led to heterogeneities in its description. Treatment of localized neuropathic pain includes systemic and topical therapies; however, because this type of injury is limited to a small area, it is proposed that localized treatments, such as topical ones, could be ideal due to fewer side effects, interactions with other drugs, and satisfactory efficacy in relief of pain. This article discusses pharmacological modalities for the treatment of neuropathic pain and localized neuropathic pain.

KEYWORDS: Pain; Neuropathic pain; Analgesia.

¹ Médico general, Universidad San Ignacio de Loyola, Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Lima, Perú.

² Médico fisiatra, Clínica Internacional, Servicio de Medicina Física y Rehabilitación, Lima, Perú.

³ Médico geriatra, Unidad de Atención Domiciliaria de Oncocenter, Lima, Perú.

⁴ Médico fisiatra, Director Médico Piandi, Staff médico Jockey Salud, Lima, Perú.

⁵ Médico anestesiólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Unidad de Dolor y Cuidados Paliativos.

⁶ Internista.

⁷ Médico de familia.

Grünenthal Peruana.

Recibido: 24 de mayo 2022

Aceptado: 16 de noviembre 2022

Correspondencia

Wendy Nieto Gutiérrez
wendy_nieto22@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:
Nieto-Gutiérrez W, Reymer D, Zapata C, Camacho G, Sotelo L, García J, Ortiz I. Tratamiento tópico vs sistémico para el alivio del dolor neuropático localizado. Med Int Méx 2023; 39 (5): 760-767.

ANTECEDENTES

Según la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, según sus siglas en inglés) el dolor neuropático se define como el dolor producto de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial,¹ donde se involucran mecanismos fisiopatológicos periféricos y centrales en las fibras nerviosas del dolor y en los canales iónicos.²

La distribución topográfica del dolor neuropático varía según la causa. Puede restringirse desde un área limitada, tomando el nombre de dolor neuropático localizado, hasta una región más amplia que afecta diferentes zonas corporales.³ El dolor neuropático localizado es la forma de manifestación más común, con prevalencias que varían aproximadamente entre el 3 y el 10%,⁴⁻⁷ pero representan más del 60% del dolor neuropático.¹

Si bien la caracterización topográfica de la lesión es necesaria al momento de determinar la elección del tratamiento de primera línea,¹ la falta de consenso en la definición del dolor neuropático localizado y la escasa comprensión del término ha llevado a heterogeneidades en su descripción.⁸ Se ha propuesto que el dolor neuropático localizado puede definirse como un dolor neuropático que se caracteriza por afectar un área consistente y circunscrita de máximo dolor, menor al tamaño de una hoja A4,⁹ cuya detección se basa en el examen clínico.¹⁰

El tratamiento del dolor neuropático localizado incluye terapias sistémicas y tópicas;¹¹ sin embargo, debido a que este tipo de lesión está limitado a una zona reducida, se propone que los tratamientos localizados, como los tópicos, podrían ser los ideales debido a los menores efectos secundarios, interacciones con otros fármacos y la eficacia satisfactoria en el alivio del dolor.^{12,13,14} A continuación debatimos las modalidades farmacológicas para el tratamiento

del dolor neuropático y el dolor neuropático localizado.

TRATAMIENTO DEL DOLOR NEUROPÁTICO

El manejo del dolor neuropático se enfoca en abordar los síntomas del mismo. En general, los diferentes tratamientos farmacológicos pueden agruparse en sistémicos o tópicos y su indicación puede variar según la distribución topográfica del dolor. Las guías de práctica clínica internacionales refieren diferentes modalidades de tratamiento para el alivio del dolor;^{15,16,17} los indicados de primera línea son los anticonvulsivos, como la gabapentina y pregabalina; los agentes antidepresivos, como duloxetina y amitriptilina, y el tratamiento tópico con parches de lidocaína específicamente para tratar el dolor neuropático localizado. La terapia de segunda línea incluye a los opioides, como el tramadol, y otros analgésicos tópicos, como los parches de capsaicina. **Cuadro 1**

Los antiinflamatorios no esteroideos y el paracetamol no han mostrado utilidad en el tratamiento del dolor neuropático.¹⁸

Tratamientos sistémicos

Anticonvulsivos

La gabapentina y pregabalina son fármacos derivados del neurotransmisor ácido gamma-aminobutírico. Actúan en los canales de calcio dependientes de voltaje presinápticos, ubicados en el asta dorsal, reduciendo la liberación de neurotransmisores excitadores y, en consecuencia, aliviando el dolor.^{19,20}

Algunas revisiones sistemáticas han evaluado la eficacia de la pregabalina en el dolor neuropático, reportando resultados favorables en el efecto de la reducción de la intensidad del dolor pero que podría variar según la causa (neuralgia posherpética: RR 2.1, IC95% 1.6-2.6; neuropatía

Cuadro 1. Principales modalidades farmacológicas para el tratamiento del dolor neuropático localizado

Tratamiento	Tipo de tratamiento	Dosis	Mecanismo de acción
Pregabalina	Tratamiento sistémico	150-600 mg/día	Análogo del GABA. Se une a la subunidad proteica alfa-2-delta de los canales del calcio voltaje-dependientes en el sistema nervioso central, produciendo la modulación de la entrada de calcio y desencadenando la disminución de la liberación de neurotransmisores excitadores
Gabapentina	Tratamiento sistémico	1200-3600 mg/día	Análogo del GABA. Suprime los canales del calcio voltaje-dependientes en el sistema nervioso central, produciendo la modulación de la entrada de calcio y la consecuente disminución de la liberación de neurotransmisores excitadores
Amitriptilina	Tratamiento sistémico	10-150 mg/día	Antidepresivo tricíclico. Bloquea los receptores NMDA en la médula espinal, los canales de sodio activados por voltaje. Asimismo, modula el sistema inmunológico, que está muy implicado en el dolor neuropático
Duloxetina	Tratamiento sistémico	60-120 mg/día	Inhibe la recaptación de serotonina y norepinefrina, aumentando las concentraciones de dopamina
Venlafaxina	Tratamiento sistémico	150-225 mg/día	Inhibe la recaptación de serotonina y norepinefrina, elevando las concentraciones de dopamina. Al aumentar la actividad de las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas en la vía espinal descendente en el asta dorsal inhiben la actividad de las neuronas disminuyendo la percepción del dolor
Tramadol	Tratamiento sistémico	200-400 mg/día	Tiene acción en el sistema nervioso central por diversas vías, como un agonista débil de MOR o como inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina para la nocicepción
Lidocaína al 5%	Tratamiento tópico	Tres o menos parches por día	Bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje, estabilizando el potencial de acción de la membrana neuronal dando como resultado una descarga reducida en los receptores aferentes del dolor
Capsaicina al 8%	Tratamiento tópico	1 a 4 parches	Previene la acumulación de la sustancia P en las neuronas sensoriales, bloqueando la transmisión del impulso doloroso

diabética dolorosa: RR 1.2, IC95% 1.01-1.20; dolor neuropático postraumático mixto o no clasificado: RR 1.2, IC95% 1.1-1.4, y dolor neuropático central: RR 1.6, IC95% 1.3-2.0).²¹ De la misma manera, se ha identificado mediante diferentes estudios un efecto analgésico de la gabapentina en la neuralgia posherpética (RR 1.8, IC95% 1.5-2.1) y la neuropatía diabética dolorosa (RR 1.7, IC95% 1.4-2.0).²² Sin embargo, a pesar del beneficio probado de ambas terapias en el dolor neuropático, debido a los mecanismos de acción se han reportado eventos adversos, principalmente somnolencia y mareo, lo que frecuentemente lleva a la suspensión del

tratamiento y, en consecuencia, a la persistencia del dolor.^{21,22}

Antidepresivos

Los antidepresivos tricíclicos inhiben la recaptación presináptica de serotonina y noradrenalina y bloquean los receptores postsinápticos alfa adrenérgicos, H1-histaminérgicos y colinérgicos, bloqueando el impulso nervioso y, por tanto, el dolor.²³ La eficacia de los antidepresivos tricíclicos en el dolor neuropático se ha evaluado ampliamente en diferentes ensayos clínicos con distribución al azar, encontrando que la amitrip-

tilina logra alivio moderado en la intensidad del dolor (RR 2.23, IC95% 1.35-3.59).²⁴

Por otro lado, los inhibidores de la recaptación de serotonina provocan la inhibición equilibrada de la serotonina y la noradrenalina, cuya potencia será dependiente de la dosis del fármaco.²³ Si bien existe evidencia de la eficacia de los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, ésta sigue siendo escasa, pero con beneficios potencialmente prometedores^{24,25} que han llevado a que se indique en diferentes guías de práctica clínica internacionales como primera línea de tratamiento, considerando la causa del dolor neuropático.²⁶

Sin embargo, ambos tipos de antidepressivos han reportado un número necesario para dañar de 16 (IC95% 10-45) y de 4.6 (IC95% 3.3-6.7) para los efectos adversos importantes y menores, respectivamente, lo que conduce a suspensión del tratamiento,²⁴ pero la relevancia clínica no puede asegurarse debido a la falta de consensos.

Otros agentes

Se han reportado otros agentes prescritos, como los cannabinoides y metadona, cuya eficacia y seguridad son inciertas. Sin embargo, su administración suele reservarse en los pacientes con dolor neuropático resistente, cuyas opciones terapéuticas de primera y segunda línea se han prescrito previamente.^{15,27} La administración de opioides en sujetos con dolor neuropático y dolor neuropático localizado no se discute en esta revisión.

Tratamientos tópicos

Parque de lidocaína al 5% y análogos

El parche de lidocaína al 5% es un agente tópico que actúa mediante la difusión de la lidocaína y como barrera mecánica contra estímulos externos que generan alodinia o hiperalgesia en los

pacientes con dolor neuropático localizado.¹¹ La lidocaína es un anestésico local que bloquea de manera no selectiva los canales de Na⁺ de las fibras sensoriales de tipo A δ y C en el sitio de aplicación, llevando a una estabilización de la membrana neuronal, reducción de la descarga y disminución consecuyente de la propagación de la señal dentro de la vía del dolor.^{28,29}

Los ensayos clínicos con distribución al azar de manera individual evidenciaron una reducción en la intensidad del dolor mayor e igual al 50 o 30% comparado con el placebo. Los eventos adversos reportados fueron locales, en el sitio de aplicación, transitorios y de intensidad leve o moderada; sin incremento en la frecuencia en comparación con el placebo.³⁰ Al comparar con fármacos sistémicos de primera línea, como pregabalina, se ha observado que la eficacia es similar, con la salvedad que el parche de lidocaína al 5% tiene indicación específicamente contra dolor neuropático localizado y no contra otras formas de dolor neuropático.^{31,32} Asimismo, mientras que algunos países han aprobado su aplicación para el tratamiento del dolor neuropático localizado, independientemente de la causa, otros lo han hecho solo para tratar la neuralgia posherpética. Por otro lado, los estudios que han evaluado la tolerabilidad del parche de lidocaína al 5% evidenciaron que resulta más seguro que los tratamientos sistémicos, por lo que tiene un papel importante en adultos mayores y poblaciones especiales.³³ A diferencia de las terapias sistémicas, no es necesario titular la dosis.²⁸

El alivio del dolor y su seguridad se han evaluado por periodos prolongados, incluso por más de siete años.^{34,35}

Parque de capsaicina al 8%

La capsaicina es una oleoresina derivada del pimiento cuya acción se basa en la unión selectiva al receptor polimodal de calcio, el cual se encuentra en las fibras nerviosas A δ y C y en

el sistema nervioso central, que provoca la despolarización transitoria a través de la entrada de sodio y calcio,³⁶ que desencadena una cascada de eventos después de un efecto agonista que puede durar incluso tres meses.^{37,38}

La eficacia del parche de capsaicina se ha considerado buena debido a que produce alivio del dolor mínimo del 30 al 50%, cuando se compara con el placebo, en pacientes con DN, pero que varía según la dosis indicada.³⁹ Incluso, debido a su baja exposición sistémica y su rápida vida media de eliminación, la incidencia de efectos adversos graves es muy baja; sin embargo, es posible observar reacciones localizadas, como ardor, prurito y eritema.^{40,41}

Otros agentes tópicos

Otros agentes tópicos se han explorado como posibles modalidades de tratamiento, como bupivacaína, mepivacaína, ketamina, diclofenaco, amitriptilina, etc., pero cuya evidencia aún es incierta.

Por ejemplo, la bupivacaína y mepivacaína son anestésicos locales aprobados para el bloqueo nervioso y anestesia epidural, intratecal o regional; sin embargo, para el DN solo se ha identificado un estudio que mostró su eficacia.⁴² Asimismo, se han reportado pocos ensayos clínicos que han explorado la eficacia de la ketamina comparada con el placebo u otras terapias, donde se ha demostrado un potencial beneficio.^{14,43} Sin embargo, de agentes como la amitriptilina tópica la evidencia es contradictoria, debido a que algunos estudios muestran beneficio⁴³ y otros ninguna diferencia⁴⁴ cuando se compara con otros tratamientos.

Al considerar los casos individuales reportados, podría haber una muy baja probabilidad de reacciones adversas graves y posibilidad de reacciones locales, como sucede con otros agentes tópicos,² pero la utilidad de estos agentes en el

dolor neuropático localizado aún requiere mayor evaluación.

Comparación entre los tratamientos tópicos y sistémicos contra el dolor neuropático localizado

Debido a que el dolor neuropático localizado está circunscrito a una zona limitada, se ha propuesto a los agentes tópicos como primera línea de tratamiento, incluso reemplazando la terapia sistémica usual.⁴⁵ El ensayo clínico PELICAN, que compara el parche de lidocaína al 5%, parche de capsaicina al 8% y la pregabalina específicamente en el dolor neuropático localizado aún no cuenta con resultados reportados.⁴⁶

Diversos autores han discutido las ventajas del tratamiento local sobre el sistémico en el dolor neuropático localizado. Como se ha reportado, los tratamientos sistémicos tienen mayor probabilidad de eventos adversos, principalmente mareos, náuseas y vómitos, que producen la suspensión de la terapia en los pacientes y, en consecuencia, la persistencia del dolor.^{21,22} Estos efectos adversos puede ser potencialmente riesgosos, sobre todo en ciertos subgrupos poblacionales como los adultos mayores, en los que la prevalencia de síndrome de caídas y fragilidad es alta y cuya alteración en el equilibrio puede afectar y poner en riesgo la vida del paciente.^{47,48} Por el contrario, con los agentes tópicos la probabilidad de efectos adversos es muy baja.⁴⁹ Asimismo, en ciertos grupos de pacientes que consumen diferentes medicamentos o con polifarmacia la administración de tratamientos sistémicos puede llevar a interacciones medicamentosas que produzcan cambios en la eficacia de alguno de éstos y a mayor probabilidad de eventos adversos.⁵⁰

En cuanto a la terapia tópica, el parche de lidocaína al 5% es de colocación simple, lo que proporciona mejor accesibilidad para el paciente; es así que los estudios han identificado mayor cumplimiento de las terapias con esta

presentación.⁵¹ Por otro lado, debido a que dicho tratamiento tópico ofrece una concentración sistémica más baja, es posible aplicar hasta tres parches que, además del mecanismo de acción farmacológico de la lidocaína, ayudan a proteger la zona de la lesión de agentes externos.⁴⁵

Al comparar la tolerabilidad de los tratamientos tópicos *versus* los sistémicos, se ha identificado que los primeros son altamente tolerables, mientras que la de los segundos varía en su mayor parte entre baja y moderada,⁵² lo cual se ha visto reflejado en los valores y preferencias de los pacientes, pues la terapia tópica ha sido mejor valorada que la sistémica por los usuarios.⁵²

Algunos estudios han reportado que la terapia tópica no requiere titulación y su efecto en el alivio del dolor es rápido y sostenido, a comparación con los fármacos sistémicos, como la pregabalina y gabapentina, que requieren titulaciones según la tolerancia del paciente, y la amitriptilina, cuya respuesta terapéutica no es inmediata y suele aparecer luego de una a cuatro semanas de tratamiento.⁵³

Debido a que el tratamiento tópico es una alternativa que provee beneficios y menores daños, se han propuesto algoritmos para su administración en el dolor neuropático localizado,^{32,45} donde se especifica la administración de los agentes tópicos, consideran a la lidocaína y la capsaicina primera acción del manejo, para la posterior evaluación de la respuesta entre dos y cuatro semanas después de iniciado el tratamiento con lidocaína y cuatro a seis semanas con capsaicina. Se propone también que, en caso de haber respuesta parcial, definida como una reducción menor al 30% del área o intensidad del dolor, es necesario agregar medicación sistémica y, en caso de no haber respuesta en este plazo, cambiar a tratamiento farmacológico sistémico.⁴⁵

CONCLUSIONES

En pacientes con dolor neuropático localizado los tratamientos tópicos son una alternativa que posiblemente provee beneficios en el alivio del dolor, pero sobre todo menores efectos adversos e, incluso, podrían ser ideales para pacientes vulnerables y con mayor predisposición a padecer estos últimos. Los médicos tratantes del dolor neuropático localizado deben apreciar estos beneficios reportados, de modo que puedan indicar su administración en primera instancia, con el fin de proveer mayor seguridad y accesibilidad a los pacientes. Sin embargo, la valoración individual de los pacientes debe ser tomada en cuenta al elegir un tratamiento contra la dolor neuropático localizado.

Conflictos de interés

Los autores declaran que WNG ha percibido honorarios por parte de Grünenthal Peruana por su participación en el artículo; los doctores CZ, GC y LS brindan conferencias para Grünenthal Peruana y perciben honorarios por ello; IO y JG son trabajadores de la misma institución.

Financiamiento

El presente estudio ha sido financiado por Grünenthal Peruana, SA.

Agradecimientos

Los autores agradecen al área médica de Grünenthal Peruana por la organización y coordinaciones para el desarrollo del estudio.

REFERENCIAS

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70 (18): 1630-5. doi: 10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59.

2. Pickering G, Martin E, Tiberghien F, Delorme C, Mick G. Localized neuropathic pain: an expert consensus on local treatments. *Drug Des Devel Ther* 2017; 11: 2709-18. doi: 10.2147/DDDT.S142630.
3. Casale R, Mattia C. Building a diagnostic algorithm on localized neuropathic pain (LNP) and targeted topical treatment: focus on 5% lidocaine-medicated plaster. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 259-68. doi: 10.2147/TCRM.S58844.
4. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain* 2001; 92 (1-2): 147-57. doi: 10.1016/s0304-3959(00)00482-6.
5. Bennett MI, Smith BH, Torrance N, Potter J. The S-LANSS score for identifying pain of predominantly neuropathic origin: validation for use in clinical and postal research. *J Pain* 2005; 6 (3): 149-58. doi: 10.1016/j.jpain.2004.11.007.
6. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol* 2010; 9 (8): 807-19. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70143-5.
7. Fine NG. Chronic pain management in older adults: special considerations. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38 (2 Suppl): S4-s14. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.05.002.
8. Mick G, Baron R, Correa-Illanes G, Hans G, Mayoral V, Frías X, et al. Is an easy and reliable diagnosis of localized neuropathic pain (LNP) possible in general practice? Development of a screening tool based on IASP criteria. *Curr Med Res Opin* 2014; 30 (7): 1357-66. doi: 10.1185/03007995.2014.907562.
9. Mick G, Baron R, Finnerup NB, Hans G, Kern KU, Brett B, et al. What is localized neuropathic pain? A first proposal to characterize and define a widely used term. *Pain Manag* 2012; 2 (1): 71-7. doi: 10.2217/pmt.11.77.
10. Mayoral V, Pérez-Hernández C, Muro I, Leal A, Villoria J, Esquivias A. Diagnostic accuracy of an identification tool for localized neuropathic pain based on the IASP criteria. *Curr Med Res Opin* 2018; 34 (8): 1465-73. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1465905>.
11. Casale R, Symeonidou Z, Bartolo M. Topical treatments for localized neuropathic pain. *Current Pain and Headache Reports* 2017; 21 (3): 15. doi: 10.1007/s11916-017-0615-y.
12. Zur E. Topical treatment of neuropathic pain using compounded medications. *Clin J Pain* 2014; 30 (1): 73-91. doi: 10.1097/AJP.0b013e318285d1ba.
13. Kalso E. The vicious circle in chronic pain management: balancing efficacy and adverse effects. *Curr Med Res Opin* 2011; 27 (10): 2069-71. doi: 10.1185/03007995.2011.619436.
14. Jorge LL, Feres CC, Teles VE. Topical preparations for pain relief: efficacy and patient adherence. *J Pain Res* 2010; 4: 11-24. doi: 10.2147/JPR.S9492.
15. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 2014; 19 (6): 328-35. doi: 10.1155/2014/754693.
16. International Association for the study of pain [Internet]. USA: IASP; 2020 [citado 30 nov 2021] The Neuropathic Pain SIG (NeuPSIG) will advance the understanding of mechanisms, assessment, prevention, and treatment of neuropathic pain [Available from: <https://www.iasp-pain.org/group/neuropathic-pain-neupsig/>].
17. Acevedo JC, Amaya A, Casasola Ode L, Chinchilla N, De Giorgis M, Florez S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of neuropathic pain: consensus of a group of Latin American experts. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2009; 23 (3): 261-81. doi: 10.1080/15360280903098572.
18. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17002. doi: 10.1038/nrdp.2017.2.
19. Cavalli E, Mammanna S, Nicoletti F, Bramanti P, Mazzon E. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2019; 33: 2058738419838383. doi: 10.1177/2058738419838383.
20. Taylor CP. The biology and pharmacology of calcium channel alpha2-delta proteins Pfizer Satellite Symposium to the 2003 Society for Neuroscience Meeting. Sheraton New Orleans Hotel, New Orleans, LA November 10, 2003. *CNS Drug Rev* 2004; 10 (2): 183-8. doi: 10.1111/j.1527-3458.2004.tb00012.x.
21. Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2019 (1). doi: 10.1002/14651858.CD007076.pub3.
22. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice ASC, Tölle TR, Phillips T, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 (6). doi: 10.1002/14651858.CD007938.pub4.
23. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 96 (6): 399-409. doi: 10.1111/j.1742-7843.2005.pto_96696601.x.
24. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD005454. doi: 10.1002/14651858.CD005454.pub2.
25. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006; 67 (8): 1411-20. doi: 10.1212/01.wnl.0000240225.04000.1a.
26. An update on the drug treatment of neuropathic pain. Part 1: antidepressants. *Drug Ther Bull* 2012; 50 (10): 114. doi: 10.1136/dtb.2012.10.0133.
27. Rincon Carvajal A, Olaya Osorio C, Martínez Rojas S, Bernal I. Evidence-based recommendations for the management of neuropathic pain (review of the literature). *Rev Soc Esp Dolor* 2018; 25 (6): 349-58.
28. Sheets MF, Hanck DA. Molecular action of lidocaine on the voltage sensors of sodium channels. *J Gen Physiol* 2003; 121 (2): 163-75. doi: 10.1085/jgp.20028651.

29. De León-Casasola OA, Mayoral V. The topical 5% lidocaine medicated plaster in localized neuropathic pain: a reappraisal of the clinical evidence. *J Pain Res* 2016; 9: 67-79.
30. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, Quinlan J. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014 (7): CD010958-CD. doi: 10.1002/14651858.CD010958.pub2.
31. Buksnys T, Armstrong N, Worthy G, Sabatschus I, Boesl I, Buchheister B, et al. Systematic review and network meta-analysis of the efficacy and safety of lidocaine 700 mg medicated plaster vs. pregabalin. *Curr Med Res Opin* 2020; 36 (1): 101-15. doi: 10.1080/03007995.2019.1662687.
32. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)* 2020; 176 (5): 325-52. doi: 10.1016/j.neurol.2020.01.361.
33. Gammaitoni AR, Alvarez NA, Galer BS. Safety and tolerability of the lidocaine patch 5%, a targeted peripheral analgesic: a review of the literature. *J Clin Pharmacol* 2003; 43 (2): 111-7. doi: 10.1177/0091270002239817.
34. Delorme C, Navez ML, Legout V, Deleens R, Moysse D. Treatment of neuropathic pain with 5% lidocaine-medicated plaster: Five years of clinical experience. *Pain Res Manag* 2011; 16 (4): 259-63. doi: 10.1155/2011/359591.
35. Galer BS, Gammaitoni AR. More than 7 years of consistent neuropathic pain relief in geriatric patients. *Arch Intern Med* 2003; 163 (5): 628. doi: 10.1001/archinte.163.5.628.
36. Anand P, Bley K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *Br J Anaesth* 2011; 107 (4): 490-502. doi: 10.1093/bja/aer260.
37. Djouhri L, Koutsikou S, Fang X, McMullan S, Lawson SN. Spontaneous pain, both neuropathic and inflammatory, is related to frequency of spontaneous firing in intact C-fiber nociceptors. *J Neurosci* 2006; 26 (4): 1281-92. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3388-05.2006.
38. Kennedy WR. Opportunities afforded by the study of unmyelinated nerves in skin and other organs. *Muscle Nerve* 2004; 29 (6): 756-67. doi: 10.1002/mus.20062.
39. Derry S, Rice AS, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 1 (1): Cd007393. doi: 10.1002/14651858.CD007393.pub4.
40. Sawynok J. Topical analgesics for neuropathic pain: preclinical exploration, clinical validation, future development. *Eur J Pain* 2014; 18 (4): 465-81. doi: 10.1002/j.1532-2149.2013.00400.x.
41. Anitescu M, Benzon HT, Argoff CE. Advances in topical analgesics. *Curr Opin Anaesthesiol* 2013; 26 (5): 555-61. doi: 10.1097/01.aco.0000432514.00446.22.
42. Bajaj S, Whiteman A, Brandner B. Transdermal drug delivery in pain management. Continuing education in anaesthesia. *Crit Care Pain* 2011; 11 (2): 39-43. <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkq054>.
43. Lynch ME, Clark AJ, Sawynok J, Sullivan MJ. Topical amitriptyline and ketamine in neuropathic pain syndromes: an open-label study. *J Pain* 2005; 6 (10): 644-9. doi: 10.1016/j.jpain.2005.04.008.
44. Ho KY, Huh BK, White WD, Yeh CC, Miller EJ. Topical amitriptyline versus lidocaine in the treatment of neuropathic pain. *Clin J Pain* 2008; 24 (1): 51-5. doi: 10.1097/AJP.0b013e318156db26.
45. Allegri M, Baron R, Hans G, Correa-Illanes G, Mayoral Rojals V, Mick G, et al. A pharmacological treatment algorithm for localized neuropathic pain. *Curr Med Res Opin* 2016; 32 (2): 377-84. doi: 10.1185/03007995.2015.1129321.
46. ClinicalTrials.gov. USA: Clinical Trials; 2017. Localized neuropathic pain: Topical treatment versus systemic treatment (PELICAN). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03348735>.
47. Pickering G, Lucchini C. Topical treatment of localized neuropathic pain in the elderly. *Drugs Aging* 2020; 37 (2): 83-9. doi: 10.1007/s40266-019-00739-9.
48. Clère F, Delorme-Morin C, George B, Navez M, Rioult B, Tiberghien-Chatelain F, et al. 5% lidocaine medicated plaster in elderly patients with postherpetic neuralgia: results of a compassionate use programme in France. *Drugs Aging* 2011; 28 (9): 693-702. doi: 10.2165/11595600-000000000-00000.
49. Barkin RL. The pharmacology of topical analgesics. *Postgrad Med* 2013; 125 (4 Suppl 1): 7-18. doi: 10.1080/00325481.2013.1110566911.
50. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007; 5 (4): 345-51. doi: 10.1016/j.amjopharm.2007.12.002.
51. Pickering G, Voute M, Macian N, Ganry H, Pereira B. Effectiveness and safety of 5% lidocaine-medicated plaster on localized neuropathic pain after knee surgery: a randomized, double-blind controlled trial. *Pain* 2019; 160 (5): 1186-95. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001502.
52. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015; 14 (2): 162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
53. US Department of Health and Human Services. Pain management best practice inter-agency task force report. In: Health and Human Services, editor. USA: US Department of Health and Human Services; 2019.