

ORIGINAL

Uso de antiinflamatorios tópicos en un centro de salud urbano. Estudio comparativo con la evidencia actual

M.M. Yagüe-Sebastián^{a,*}, I. Coscollar-Escartín^b, P. Muñoz-Albadalejo^b,
M.C. López-Canales^b, M.V. Villaverde-Royo^c y F. Gutiérrez-Moreno^b

^a Fisioterapia, Medicina de Familia y Comunitaria, Centro de Salud Bombarda, Zaragoza, España

^b Medicina de Familia y Comunitaria, Centro de Salud Bombarda, Bombarda, Zaragoza, España

^c Medicina Preventiva, Medicina de Familia y Comunitaria, Unidad Docente Zaragoza III y Calatayud, Zaragoza, España

Recibido el 18 de abril de 2012; aceptado el 16 de octubre de 2012

Disponible en Internet el 7 de marzo de 2013

PALABRAS CLAVE

Antiinflamatorios no
esteroideos;
Administración
tópica;
Prescripción;
Práctica basada en la
evidencia científica

KEYWORDS

Non-steroidal
anti-inflammatory
agents ;Topic
administration;
Prescriptions;

Resumen

Objetivo: Descripción de la prescripción de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tópicos en un centro de salud urbano (Zaragoza).

Pacientes y métodos: Estudio transversal realizado en un centro de salud durante el año 2010. Se incluyó a 843 pacientes que tenían prescrito un AINE. Se calculó el tamaño muestral para un nivel de confianza del 95%, seleccionándose aleatoriamente 150 historias clínicas. Se calcularon prevalencias de uso y sus intervalos de confianza. Se utilizó el programa estadístico STATA 9.1. **Resultados:** El fármaco más utilizado fue el diclofenaco con el 27,33% (IC 95%: 20,65-34,88) del total de prescripciones. Su uso resultó más frecuente en el sexo femenino. En el 18% de los casos la zona de aplicación fue la rodilla (IC 95%: 12,46-24,76), seguida de la región lumbar con un 15,33% (IC 95%: 10,22-21,78). No se registraron reacciones adversas. Existen fallos en el registro, sobre todo en la dosificación y la duración de los episodios.

Conclusiones: El uso de AINE tópicos en la zona básica de salud estudiada es frecuente. Las recomendaciones actuales avalan su utilización en el dolor leve o moderado de rodilla, mano y codo, pero no en la espalda, para donde se prescribe de forma frecuente. El uso de AINE tópicos presenta menos efectos secundarios e interacciones farmacológicas que la vía oral, por lo que su uso es recomendable en pacientes polimedicados y de edad avanzada.

© 2012 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Use of topical non-steroidal anti-inflammatory agents in an urban health center. Comparison with the current evidence

Abstract

Objective: To describe the prescribing of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in an urban health center (Zaragoza, Spain).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mdmyague@hotmail.es (M.M. Yagüe-Sebastián).

Evidence based practice

Patients and methods: A cross-sectional descriptive study was conducted on subjects who belonged to an urban center and were studied during the year 2010. The sample size with a confidence level of 95%, was calculated, a total of 843 prescriptions were analyzed. The sample was single random, and 150 cases were selected. The prevalence and confidence intervals were calculated. The statistical package STATA 9.1 was used for the calculations.

Results: The most used drug was diclofenac, in 27.33% (95% CI: 20.65-34.88). NSAIDs were most used in females. In 18% of the cases the area of application was the knee, followed by the 15% in the lower back area (95% CI: 10,22-21,78). There were no adverse reactions.

Conclusions: Frequent use is made of topical NSAIDs in a basic health area. Current recommendations support the use in the knee and in the hand, but not in the back, where its use is common. The use of topical NSAIDs decreases side effects and drug interactions, therefore their use is recommended in patients on multiple drug therapy and in the elderly.

© 2012 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El dolor en general, y el de origen musculoesquelético en particular, constituye uno de los principales motivos de consulta en atención primaria.

La encuesta *Pain in Europe* concluyó que España, con un 11%, es el país con menos dolor crónico de los participantes, siendo la media europea de un 19%. El tiempo de evolución del dolor fue muy prolongado, una media de 9,1 años frente a 7 de media europea, sin que se encontraran diferencias significativas entre sexos¹. La Sociedad Española del Dolor estimó la prevalencia del dolor crónico en España entre el 10,1 y el 55,2%, dato concordante con la encuesta europea. Aunque aseveró mayor incidencia en el sexo femenino².

Proporcionalmente existe muy poca bibliografía acerca de la incidencia del dolor agudo, probablemente por la propia dificultad de obtención de dicha información.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) orales y el paracetamol, primer peldaño de la escalera analgésica de la OMS creada en 1986, son la piedra angular del tratamiento analgésico del aparato locomotor³. Son los fármacos más prescritos mundialmente^{4,5}, aunque son muchas las evidencias que hablan de sus riesgos y problemas de seguridad clínica para los pacientes, sobre todo en el ámbito de la atención primaria⁶. El paracetamol es un buen analgésico, pero no tan efectivo como los AINE orales⁷. García y Hernández describieron el aumento del riesgo de sangrado digestivo o perforación gástrica pautando el paracetamol en dosis media (2 g/día)⁸, mientras que Whatkins et al.⁹ señalaron aumentos en los niveles sanguíneos de transaminasas indicativos de daño hepático cuando se ingiere en dosis de 4 g. El riesgo renal y gastrointestinal asociado al consumo de AINE está ampliamente descrito, especialmente en pacientes de edad avanzada, antecedentes de sangrado digestivo y en aquellos que toman concomitantemente fármacos anticoagulantes y/o antiagregantes. Por otra parte, en 2008, Kearney et al. indicaron que los AINE no selectivos, excepto naproxeno, incrementan el riesgo cardiovascular de forma similar a los AINE selectivos inhibidores de la COX-2¹⁰. Tanto los AINE no selectivos como el paracetamol han sido asociados a aumento de la incidencia de hipertensión arterial^{11,12}. Los inhibidores de la COX-2

disminuyen el riesgo gastrointestinal, pero incrementan el cardiovascular¹⁰. Los AINE de administración tópica ofrecen una alternativa eficaz y segura para el tratamiento del dolor agudo¹³ y crónico^{14,15}, postulándose como una buena alternativa en aquellos pacientes polimedicados o con gran comorbilidad. Respecto a las posibles reacciones adversas de los AINE tópicos, la mayoría son locales (irritación local, eritema o fotosensibilidad)¹⁶. Estos síntomas son poco frecuentes, de intensidad leve, escasa duración y cesan al suspender el tratamiento¹⁷. Diversos estudios afirman que las reacciones adversas no difieren de las producidas con placebo^{4,13}. Las guías europeas promulgan desde hace años la utilización de presentaciones tópicas frente a las orales en dolores de intensidad leve y moderada, en pacientes con dolor pauciarticular e historia previa de sensibilidad a los AINE sistémicos. Las guías estadounidenses difieren en dichas recomendaciones, pero fueron realizadas varios años antes de la aprobación para su uso del primer AINE tópico en dicha población¹⁸. A pesar de lo expuesto hasta ahora, algunos autores aseveran que estos fármacos tienen efectividad desconocida y que con los estudios actuales no podemos recomendarlos¹⁹. El propósito de nuestro estudio fue conocer la prescripción de AINE tópicos en una zona básica de salud urbana de Zaragoza, y comprobar si su uso se ajusta a la evidencia actual.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio de carácter descriptivo transversal de utilización y prescripción de AINE tópicos en la zona básica de salud Bombarda-Monsalud (Zaragoza).

La recogida de datos se realizó mediante explotación de registros y posterior revisión de historia clínica informatizada, utilizando como fuente de información el programa OMI-AP. La población incluida fueron todos los pacientes pertenecientes a la zona básica de salud mencionada, incluyendo pacientes pediátricos, que habían recibido tratamiento con AINE tópicos entre el 1 de noviembre de 2009 y el 31 de octubre de 2010 (n = 843). Se excluyeron los atendidos en el punto de atención continuada, ya que recibe pacientes pertenecientes a otras áreas de salud.

Se realizó un muestreo aleatorio simple mediante tabla de números aleatorios. El tamaño muestral se halló para una prevalencia esperada de uso de AINE tópicos del 6%, una precisión de un 2,5%, un nivel de confianza de un 95% y un efecto del diseño del 1%. Se revisaron un total de 150 historias clínicas.

Se recopilaron datos acerca del sexo de los pacientes, fecha de nacimiento y fecha de prescripción para hallar la edad en el momento de la prescripción. Las edades se dividieron en 5 grupos, formados por pacientes menores de 18 años, entre 18 y 39, entre 40 y 64, entre 65 y 79, y mayores de 80, respectivamente. Se registró si los pacientes presentaban contraindicaciones para el uso de AINE sistémicos. En caso afirmativo, se recogió el tipo de contraindicación mediante lista cerrada de opciones en las que se incluyeron: alergia o intolerancia a AINE, enfermedad inflamatoria intestinal activa, úlcus péptico activo o antecedentes de hemorragia digestiva, insuficiencia renal o hepática severas, embarazo y lactancia y toma de anticoagulantes orales²⁰.

En cuanto al origen del dolor que llevó a la prescripción, se realizó un listado con 16 localizaciones, añadiendo otra categoría para aquellos pacientes en los que no se registró la localización del dolor en la historia clínica.

Con respecto a la clasificación del dolor como agudo o crónico, los criterios empleados fueron dos. Primeramente, si la enfermedad aparecía en la historia clínica del paciente como episodio cerrado se consideró que el dolor era agudo; quedando clasificados como crónicos todos aquellos con episodio abierto. Ante la sospecha de posibles errores de registro (omisión del cierre de episodios), se definió de manera alternativa la condición de crónico o agudo mediante la revisión de historia clínica y el juicio crítico del episodio completo por parte de los observadores.

Se listaron todos los AINE tópicos comercializados en el momento del estudio y se obtuvieron un total de 60 nombres comerciales. También se recogió la posología pautada en función del número de aplicaciones diarias, así como los pacientes a los que no se les indicó ninguna pauta.

Se indagó en la historia buscando posibles reacciones adversas atribuibles al uso de los AINE tópicos, así como el uso concomitante de AINE por otras vías de administración.

Una vez recopilados los datos se calcularon las prevalencias de uso de AINE tópicos con sus intervalos de confianza poblacionales y se calculó la posible existencia de diferencias de prevalencia entre grupos mediante el test de ji al cuadrado, utilizando el programa estadístico STATA 9.0.

Resultados

Se les prescribieron AINE tópicos a 843 pacientes, lo que supone un 4,92% de la población total que atiende el centro de salud.

La muestra comprendía pacientes entre los 6 y 91 años, con una media de 60,88 años (DE 19,18). El grupo etario con mayor número de prescripciones fue el de 65 a 79 años. El 64% de los pacientes a los que se les pautó un AINE tópico fueron mujeres, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la localización del dolor con respecto al sexo.

Según los criterios de contraindicación antes descritos, el 9,33% (IC 95%: 5,41-14,81) de los pacientes presentaba

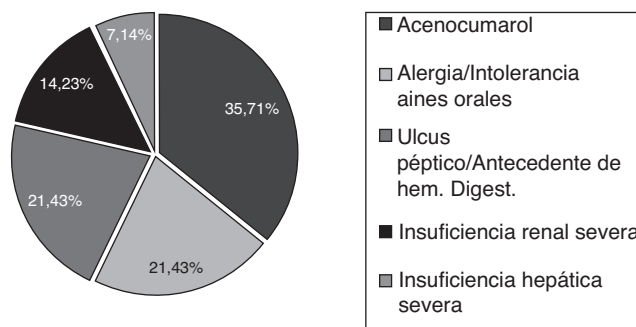


Figura 1 Contraindicación de AINE orales.

alguna contraindicación para el consumo de AINE sistémicos. De estos, el 35,71% tomaba anticoagulantes orales y el 21,43% presentaba alergia a los AINE o al ácido acetilsalicílico (fig. 1). A pesar de esto, a 5 pacientes que presentaban contraindicación se les prescribió un AINE oral concomitante. Analizando la prescripción en función de la localización del dolor, al 44,44% de los pacientes con omalgia se les asoció un AINE oral. También al 43,48% de los pacientes que consultaron por lumbalgia, al 40,74% de las gonalgias y al 31,58% de las cervicalgias. En total, al 36,67% (IC 95%: 29,24-44,60) de la muestra se le asoció un AINE oral. Se trataba mayoritariamente de ibuprofeno (52,73%), seguido de diclofenaco (18,18%) (tabla 1).

El motivo de consulta más frecuente fueron las algias localizadas en la rodilla (18,00%), las de columna lumbar (15,33%), columna cervical (12,67%), hombro (12,00%) y pie (11,33%) (tabla 2).

Respecto a la duración del dolor, en la historia quedaron registrados como crónicos (episodio abierto) un 78,00% de los episodios, frente a un 22,00% de agudos (episodio cerrado). Al analizar críticamente estos resultados en función del criterio de los observadores, solo se consideraron crónicos un 25,33% y agudos un 74,67%.

Respecto a la posología, a un 49,33% de la muestra se le pautó una aplicación cada 8 h, a un 23,33% cada 12 h y a un 13,33% una sola vez al día. En un 14,00% no se registró.

Los fármacos tópicos más prescritos en la muestra fueron diclofenaco (27,33%), dexketoprofeno (26,67%) y etofenamato (20,67%) (tabla 3).

Tabla 1 Uso de antiinflamatorios no esteroideos orales concomitantes

Fármaco ^a	Casos	Porcentaje	IC 95%
Ibuprofeno	29	52,73	39,56-65,61
Diclofenaco	10	18,18	9,62-30,02
Aceclofenaco	3	5,45	1,41-14,13
Dexketoprofeno	3	5,45	1,41-14,13
Meloxicam	1	1,82	0,09-8,64
Celecoxib	3	5,45	1,41-14,13
Etoricoxib	3	5,45	1,41-14,13
Desconocido	3	5,45	1,41-14,13
	55	100,00	

^a Prescripción de AINE oral de forma concomitante con AINE tópico.

Tabla 2 Localización del dolor

Localización ^a	Casos	Porcentaje	IC 95%
Rodilla	27	18,00	12,46-24,76
Codo	5	3,33	1,23-7,23
Tobillo	8	5,33	2,51-9,87
Columna lumbar	23	15,33	10,22-21,78
Columna dorsal	4	2,67	0,85-6,35
Columna cervical	19	12,67	8,03-18,73
Muñeca	1	0,67	0,03-3,24
Hombro	18	12,00	7,49-17,96
Cadera	3	2,00	0,51-5,35
Brazo	3	2,00	0,51-5,35
Antebrazo	0	0,00	
Muslo	0	0,00	
Pierna	5	3,33	1,23-7,23
Región costal	4	2,67	0,85-6,35
Mano incluidos dedos	7	4,67	2,06-9,01
Pie incluidos dedos	17	11,33	6,97-17,18
No registrada	6	4,00	1,62-8,13
	150	100,00	

^a Localización anatómica del dolor tratado con AINE tópico.

No se detectaron reacciones adversas, y en ningún caso se sustituyó el fármaco prescrito por otro AINE tópico.

Discusión

El estudio realizado demuestra que el uso de AINE tópicos es frecuente en nuestro medio, aproximadamente en el 5% de los pacientes.

El 9,33% presentan alguna contraindicación al uso sistémico de AINE, lo que podría justificar el uso de la vía tópica. La principal contraindicación hallada en la muestra no fue la intolerancia o alergia al AINE, sino el uso de anticoagulantes orales.

A este respecto, aunque las concentraciones plasmáticas de fármaco tópico son un 5-15% de las obtenidas por vía sistémica²¹, se debe tener en cuenta que el uso de dosis excesivas por vía tópica puede causar efectos adversos sistémicos, incluida la hemorragia gastrointestinal⁴. Curiosamente en nuestro estudio no hemos encontrado ningún efecto adverso atribuible al uso de AINE tópicos, si bien creemos que puede deberse a la falta de registro. Una posible causa sería que los síntomas reseñados son poco frecuentes, de intensidad leve, corta duración y se resuelven

rápidamente cuando el tratamiento se interrumpe, por lo que algunos pacientes podrían no haber consultado.

A pesar de que la bibliografía consultada avala la necesidad de múltiples aplicaciones tópicas diarias para alcanzar niveles terapéuticos eficaces^{18,21}, solo a la mitad de los pacientes de la muestra se les pautó el fármaco cada 8 h. Esto demuestra en muchos casos una evidente deficiencia de registro de este tipo de prescripciones.

Por otra parte, la incongruencia entre la duración de los episodios según la historia clínica y según los criterios de los observadores podría deberse a que en el programa OMI-AP el cierre de los episodios es manual, lo que nos orienta de nuevo hacia un error en el registro de los datos.

Quizás es preocupante el hecho de que a más de un tercio de los pacientes se les asociara un AINE oral a la vía tópica. La administración concomitante de ambas vías puede exacerbar el riesgo de reacciones adversas, aunque no se han demostrado en este estudio. No obstante, nuestros datos sí demuestran una sobreprescripción difícilmente justificable desde el punto de vista de la eficiencia, ya que el uso de AINE tópicos debería ser en sustitución de AINE sistémicos, no en asociación¹⁸.

Con respecto a la localización del dolor, las guías europeas avalan la utilización de AINE tópicos como primera elección antes de la vía oral en las algias leves y moderadas de rodilla y mano y en la epicondilitis, sin embargo no existe esta indicación para los dolores de espalda^{18,22-24}. Al evaluar las prescripciones realizadas sobre las localizaciones cuya efectividad es avalada por la evidencia y las que no, descubrimos que casi el 25% del total se realizaron sobre rodilla, mano y codo (correctamente indicados). Sin embargo, más del 30% de las prescripciones fueron indicadas para la espalda, localización anatómica en la que las recomendaciones actuales no recomiendan su uso.

Por otro lado, los fármacos tópicos más prescritos de la muestra fueron diclofenaco, dexketoprofeno y etofenamat. Estos resultados coinciden con el estudio de Haroutiunian et al., que concluye que los antiinflamatorios tópicos más usados son el diclofenaco y el ketoprofeno. El diclofenaco oral es el AINE más utilizado en el mundo, su administración tópica produce analgesia y efectos antiinflamatorios similares a los de la administración oral, sin los niveles sistémicos necesarios para provocar toxicidad hepática⁴. En este sentido, los fármacos prescritos en nuestro centro se ajustan a las presentaciones más coste-eficientes.

Numerosos autores concluyeron que la vía tópica es tan efectiva como la oral en pacientes mayores, aunque se precisa de más estudios. Además se ha descrito la preferencia de estos pacientes a favor de la vía tópica frente a la oral¹⁷. Por tanto, dados los escasos efectos adversos e interacciones farmacológicas de los AINE tópicos, sería aconsejable su prescripción en edades avanzadas²⁰. Esto concuerda con nuestros resultados, en los que el grupo en que se han realizado mayor número de prescripciones es el de 65 a 79 años.

A raíz de la realización de este estudio, se plantearon diversas líneas de mejora en el centro de salud. Por una parte se trabaja en unificar criterios en el registro, al tiempo que se están realizando de forma periódica sesiones clínicas para dar a conocer la evidencia actual sobre la indicación de los AINE tópicos.

Tabla 3 Antiinflamatorios no esteroideos tópicos utilizados

Fármaco ^a	Casos	Porcentaje	IC 95%
Dexketoprofeno	46	30,67	21,32-44,64
Diclofenaco	44	28,67	20,71-41,36
Etofenamato	46	30,67	21,32-44,64
Ketoprofeno	2	1,33	0,22-4,33
Piketoprofeno	13	8,67	4,91-14,01
Restantes	0	0,00	
	150	100,00	

^a AINE tópicos prescritos en el centro de salud.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Los autores niegan la existencia de ninguna fuente de financiación externa.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10:287-333.
- de Barutell C. Unidades de Dolor en España, Encuesta SED Día de Dolor 2007. *Rev Soc Esp Dolor*. 2009;16:421-8.
- Colleau SM. Evaluación de la escalera analgésica de la OMS en su 20 Aniversario. *Cancer Pain Release*. 2006;19:2.
- Haroutiunian S, Drennan DA, Lipman AG. Topical NSAID therapy for musculoskeletal pain. *Pain Medicina*. 2010;11:535-49.
- Prieto Setién JM. Antiinflamatorios no esteroideos (AINES). ¿Dónde estamos y hacia dónde nos dirigimos? *Cient Dent*. 2007;4:203-12.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Estudio APEAS. Estudio sobre la seguridad de los pacientes en atención primaria de salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
- Scheiman JM, Sidote D. Which NSAID for your patient with osteoarthritis? Optimal treatment calls for an assessment of cardiovascular and gastrointestinal risk factors. *J Fam Pract*. 2010;59:1-6.
- García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen and combinations of these agents. *Arthritis Res*. 2001;3:98-101.
- Whatkins PB, Kaplowitz N, Slaterry JT, Colonese CR, Colucci SV, Stewart PW, et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296:87-93.
- Kearney PM, Baigent C, Godwin J, Halls H, Emberson JR, Patrono C. Do selective cyclooxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2006;332:1302-8.
- Curhan GC, Willett WC, Rosner B, Stampfer MJ. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. *Arch Intern Med*. 2002;162:2204-8.
- Forman JP, Rimm EB, Curhan GC. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men. *Arch Intern Med*. 2007;167:394-9.
- Massey T, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Topical NSAIDs for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:6.
- Derry S, Massey T, Moore RA, McQuay HJ. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008:4.
- Lorna M, Moore RA, Edwards JE, Derry S, McQuay HJ. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain: systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal*. 2004;5:5-28.
- Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Topical agents in the treatment of rheumatic pain. *Rheuma Dis Clin North Am*. 2008;24:415-32.
- Underwood M, Sabih D, Carnes D, Castelnuovo E, Cross P, Harding G, Hennessy E, et al. Topical or oral ibuprofen for chronic knee pain in older people. The TOIB study. *HTA*. 2008;336:138-42.
- Altman R, Barkin R. Topical therapy for osteoarthritis: clinical and pharmacologic perspectives. *Postgrad Med*. 2009;121:139-47.
- Gotzsche PC. Topical NSAIDs have unknown effectiveness [carta]. *BMJ*. 2008;336:334.
- Jorge LL, Feres CC, Teles VE. Topical preparations for pain relief: efficacy and patient adherence. *J Pain Res*. 2011;4:11-24.
- Roelofs PD, Deyo RA, Koes BW, Scholten RJ, Van Tulde MW. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for low back pain: an updated Cochrane review. *Spine*. 2008;33:1766-74.
- Conaghan PG, Kickson J, Grant RL. Guideline Development Group. Care and management of osteoarthritis in adults: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2010;36:502-3.
- Green S, Buchbinder R, Barnsley L, Hall S, White M, Smidt N, et al. Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) para tratar el dolor en la parte lateral del codo en adultos (revisión Cochrane traducida). En: La biblioteca Cochrane Plus, 2008;4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> [consultado Feb 2012].
- Brewer AR, McCarberg B, Argoff CE. Update on the use of topical NSAIDs for the treatment of soft tissue and musculoskeletal pain: A review of recent data and current treatment options. *Phys Sportsmed*. 2010;2:62-70.