



## Capsaicina en las Unidades de Dolor

### Kapsaizina min-unitateetan

### Capsaicin in the Pain Units

El uso de plantas medicinales como agentes terapéuticos viene de antiguo. En los tiempos recientes, tres tipos de plantas se utilizan como analgésicos:

1. Los opiáceos derivados de la amapola.
2. Los inhibidores de la ciclooxigenasa derivados de la corteza de sauce.
3. Los capsacinoides derivados de los pimientos picantes.

La capsaicina es un potente agonista selectivo del receptor tipo 1 vallinoide (TRPV1), el cual se expresa en las terminaciones periféricas y centrales de las primeras neuronas nociceptivas sensoriales A delta y C, responsables de la transmisión del dolor<sup>1</sup>. El receptor vallinoide es un integrador molecular del dolor y una diana para nuevos agentes analgésicos.

La aplicación tópica de capsaicina provoca deneración superficial de la epidermis con el resultado de hipoalgesia.

El primer efecto es una sensación quemante con eritema e hipersensibilización a estímulos dolorosos y no dolorosos.

#### Mecanismo de acción

El receptor TRPV1 se descubrió utilizando un incremento del Ca<sup>+</sup> intracelular como marcador. El incremento de Ca<sup>+</sup> supone, no solo la apertura del canal de Ca<sup>+</sup> no selectivo con la consiguiente despolarización, sino también la iniciación de la desensibilización, regulación a la baja y degeneración de las fibras nerviosas, lo que conduce a la defuncionalización del receptor.

Todo esto tiene como resultado una menor respuesta a diferentes estímulos dolorosos, incluido el de la capsaicina. La capsaicina reduce de forma importante la sensibilidad a estímulos térmicos, pero menos al

pinchazo. En voluntarios sanos la recuperación de las fibras nerviosas se produce una semana después de su aplicación. Los potenciales evocados muestran que las fibras A sensibles al calor también se desnaturalizan con la capsaicina.

El receptor no se altera con el estímulo táctil ligero, dolor profundo o dolor mecánico. El que más se afecta es el estímulo térmico.

#### Receptor TRPV1

Las neuronas periféricas sensoriales están localizadas en el ganglio espinal compuestas por un solo axón cuyas ramificaciones son tanto periféricas como centrales en la médula espinal. El TRPV1 es un receptor polimodal en las terminaciones periféricas de las primeras neuronas aferentes, muy permeable al Ca<sup>+</sup>. En las terminaciones centrales, el receptor TRPV1 puede estar implicado en la modulación de la señal dolorosa desde el ganglio espinal, o a través de las neuronas trigeminales y el cuerno posterior de la médula o las neuronas del núcleo caudado espinal trigeminal (conexión del SNP, SNC y SNS a través del GRD).

El TRPV1 es un canal catiónico no selectivo de la familia de los TRP canales iónicos. Responsable de la transmisión de diferentes estímulos dolorosos por calor, acidez o Ph, estímulos químicos y lípidos endógenos<sup>2</sup>. Se sensibiliza también por mediadores inflamatorios tras una lesión nerviosa<sup>3</sup>.

Cuando se estimula el receptor por una combinación de calor, acidosis o agonistas exógenos o endógenos, este se abre temporalmente y se inicia una despolarización mediante el influjo de los iones Na<sup>+</sup> y Ca<sup>+</sup> en las terminaciones nerviosas periféricas amielínicas o pobremente mielinizadas Ad - C, que contienen la mayoría de los receptores vallinoides. La despolarización se propaga a partir del GRD hacia la médula espinal y

cerebro y se traduce en sensación de calor, quemazón, escozor y picor.

El receptor es altamente permeable al  $\text{Ca}^{2+}$ , lo que permite la entrada de grandes cantidades del mismo, que junto con la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular procedente del retículo endoplásmico debido a la presencia de TRPV en organelas intracelulares, provoca una señal robusta intracelular que puede sobrecargar mecanismos locales de secuestro de calcio. Este incremento del calcio puede activar enzimas calcio dependientes como proteasas y puede inducir la depolimerización de componentes citoesqueléticos como los microtubulos, lo que conduce a una alteración celular.

Un efecto adicional de la capsaicina, sin relación con los TRPV, es la inhibición directa de la respiración mitocondrial, teniendo en cuenta que las terminaciones nerviosas tienen una alta representación mitocondrial.

El primer efecto de la aplicación de capsaicina es una sensación quemante con eritema e hipersensibilización a estímulos dolorosos y no dolorosos. El edema es el resultado de la liberación de neuropéptidos vasoactivos como CGRP y sustancia P de las terminaciones nerviosas periféricas (inflamación neurógena), por acumulación de clorhídrico que acompaña a los iones cargados positivamente produciendo cambios osmóticos.

## Resumen

La alta concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular, la asociación de cambios enzimáticos, citoesqueléticos y osmóticos y la disrupción de la respiración mitocondrial conduce a un daño del nociceptor local durante un largo periodo.

Recientemente, se ha sustituido el término desnaturalización del receptor por el más apropiado de defuncionalización, debido a la acción continuada y repetida de altas concentraciones de capsaicina por reducción de la actividad espontánea y a la pérdida de respuesta a varios tipos de estímulos<sup>2</sup>.

## Puntos claves

### Defuncionalización del receptor:

- Inactivación de los canales de  $\text{Na}^{+}$  y desensibilización de los TRPV1 que conduce a la inmediata reducción de la excitabilidad y respuesta neuronal.
- Sobrecarga del  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular por aumento de la permeabilidad del receptor al  $\text{Ca}^{2+}$  extracelular y liberación del  $\text{Ca}^{2+}$  procedente de los almacenes intracelulares, lo que conduce a interrupción del transporte axonal por activación de citoquinas y proteasas.
- El citoesqueleto celular, compuesto por proteínas, contribuye de forma dinámica desde el interior de la célula, a mantener la forma de la misma, facilitando su movilidad, su división y el tráfico intracelular entre los diferentes compuestos: microtubulos, organelas y vesículas.
- Disfunción de la actividad mitocondrial, clave en la defuncionalización del receptor y colapso de las terminaciones nerviosas en la profundidad de la dermis donde no llega la acción de la capsaicina.

La defuncionalización y la degeneración no son el mismo fenómeno y pueden ocurrir en tiempos diferentes. La pérdida de función puede ocurrir por despolarización con la inactivación de los canales de sodio, independientemente de la pérdida de la integridad axonal.

## Efecto analgésico de la capsaicina

El receptor TRPV1 tiene un papel fundamental en la transmisión nociceptiva de diferentes sistemas relacionados con el dolor y la inflamación. Los antagonistas TRPV1 no han mostrado eficacia en el control del dolor.

La Capsaicina, agonista del receptor TRPV1, debido al periodo refractario que provoca la defuncionalización del receptor, sobre todo en concentraciones altas, ha mostrado su eficacia en el control de múltiples condiciones dolorosas, fundamentalmente en dolor neuropático<sup>2</sup>.

La depleción de la sustancia P tiene poco que ver con la reducción del dolor, como se creía anteriormente. El efecto analgésico se debe a la defuncionalización del receptor, debido a los efectos sumatorios de los diferentes mecanismos de acción.

El gen relacionado con el péptido de la calcitonina (CGRP) parece ser el principal responsable en la transmisión del dolor, sobre todo en la migraña<sup>2-4</sup>.

## Aplicaciones en el tratamiento del dolor

La capsaicina se puede aplicar en forma de crema tópica con bajas concentraciones (0,75%) dos, tres veces al día, o de parche de alta concentración 8% (Qutenza®), este último de aplicación trimestral intrahospitalaria, aprobado por la EMEA en 2013.

El tratamiento es aplicado por la Enfermería de la Unidad del Dolor. Con las repeticiones mejoran los resultados. Los pacientes perciben quemazón, a veces intensa, y dolor que requiere analgesia intravenosa durante su aplicación. Los días posteriores pueden presentar enrojecimiento e irritación pasajera en la piel.

Los pacientes que mejor responden son aquellos que presentan puntuaciones altas en Paindetec y dolor evocado a la presión<sup>5</sup>.

Las indicaciones principales son<sup>2,6-9</sup>:

- Dolor neuropático, principalmente periférico: neuralgia postherpética, neuropatía diabética, neuralgia post traumática, dolor regional complejo y neuralgia del trigémino.
- Dolor postquirúrgico con componente neuropático.
- Dolor musculoesquelético.
- Osteoartritis.

## Bibliografía

1. Malmberg A, Mizisin AP, Calcutt NA, von Stein Th, Robbins WR, Bley KR. Reduced heat sensitivity and epidermal nerve fiber immunostaining following single Applications of a high- concentration capsaicin patch. *Pain* 111, 2004: 360-367.
2. Smith H, Brooks JR. Capsaicin-Based Therapies for Pain control. Chapter 5 in Capsaicin as a Therapeu-

- tic-Molecule. Ed Omar M.E. Abdel Salam, Springer, Progress in Drug Research 68, Seffield UK 2014: 129-146.
3. Annand P, Bley K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *Brithis Journal of anaesthesia* 107,4,2011: 490-502.
  4. Szolcsanyi J, Sandor Z. Multisteric TRPV1 nocisensor: a target for analgesics. *Trends in Pharmacological Sciences*, 33, 12, 2012: 646-655.
  5. Höper J, Helfert S, Heskamp ML, Maihöfner Ch G. High concentration capsaicin for treatment of peripheral Neurophatic pain: effect of somatosensory symptoms an identification of treatment responders. *Current Med Research and Opinion* 2014,4,30:565-574.
  6. Haanpää M, Treede R-D. Capsaicin for Neuropathic Pain: Linking Traditional Medicine and Molecular Biology. *European Neurology* 68, 2012: 264-275.
  7. Gonçalves D, Rebelo V, Barbosa P, Gomes A. 8% Capsaicin Patch in Treatment of Perpheral Neuropthic Pain. *Pain Physician* 2020:23:E541-E548.
  8. Giaccari LG, Aurilio C, Coppolino F, Pace MC, Passsavanti MB, Pota V, Sansone P. Capsaicin 8% Patch and Chronic postsurgical Neuropathic Pain. *Journal of Personalized medicine* 2021:11,960.
  9. Maloney J, Pew S, Wie Ch, Gupta R, Freeman J, Strand N. *Comprehensive Review of Topical Analgesics for Chronic Pain. Current Pain and Headache Reports* 2021, 25:7.
- M.<sup>a</sup> Luisa Franco Gay*  
*Unidad del Dolor Hospital Universitario Cruces*  
*29 de diciembre de 2021*
- Deiene Lasuen*  
*Unidad del Dolor Hospital Universitario Cruces y Unidad del Dolor del Hospital San Juan de Dios de Santurtzi*  
*29 de diciembre de 2021*
- Alberto Sánchez*  
*Unidad del Dolor Hospital Universitario Cruces*  
*29 de diciembre de 2021*
- Aitziber Ereñozaga*  
*Unidad del Dolor Hospital Universitario Cruces*  
*29 de diciembre de 2021*
- Rubén Álvarez*  
*Unidad del Dolor Hospital Universitario Galdaka- Usansolo*  
*29 de diciembre de 2021*