



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE FARMACIA

Potencial terapéutico de la Capsaicina

David Cano Pérez



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Facultad de Farmacia

Trabajo Fin de Grado

Grado en Farmacia

Título del trabajo: Potencial terapéutico de la capsaicina

Nombre del estudiante: David Cano Pérez

Lugar y fecha de presentación: Sevilla, a 19 de Julio de 2021

Realizado en: Departamento de Farmacología

Tutora: María Dolores García Giménez

Tipología del trabajo: Revisión bibliográfica

RESUMEN

El protoalcaloide capsaicina es el principal responsable de la pungencia característica de los frutos del género *Capsicum*. Desde que fue identificada en el siglo XIX, las aplicaciones de la capsaicina y sus análogos han destacado tanto por su importancia dietética como por su alto potencial terapéutico. La caracterización de sus efectos farmacológicos, llevaron al descubrimiento de su receptor, el receptor de potencial transitorio V1, también conocido como TRPV1, que se distribuye ampliamente en tejidos del organismo, aunque principalmente en las neuronas aferentes primarias. El uso tópico de capsaicina activa selectivamente a los receptores TRPV1 de las fibras aferentes del dolor, dando lugar a una cascada de eventos que desencadena en la neurona un proceso llamado desfuncionalización. Este proceso ha demostrado tener efectos analgésicos, siendo de utilidad en distintas condiciones dolorosas para aliviar el dolor, fundamentalmente, en dolor neuropático.

El dolor neuropático se manifiesta en una amplia variedad de condiciones clínicas y es un problema importante de salud pública. Actualmente, se recomienda el uso tópico de capsaicina, en cremas, parches, solo, o acompañando a otros fármacos en el tratamiento de ese tipo de dolor. Presenta buen perfil farmacológico, convirtiéndose en una excelente alternativa terapéutica.

Además, se han observado efectos beneficiosos en otras patologías como la obesidad, algunos tipos de cáncer y en problemas gastrointestinales, cardiovasculares y dermatológicos, entre otros. Muchas de las acciones farmacológicas de la capsaicina son independientes del mecanismo de acción relacionado con el receptor TRPV1. Se requieren ensayos farmacológicos y clínicos en varias de estas condiciones patológicas para establecer la eficacia de la capsaicina y el mecanismo de acción.

Palabras clave: Capsaicina, TRPV1, dolor neuropático.

ÍNDICE

1.INTRODUCCIÓN.....	2
1.1.Origen del dolor.....	2
1.2.Dolor neuropático.....	3
1.3.Mecanismos del dolor neuropático	4
1.4.Enfermedades del sistema nervioso relacionadas con dolor neuropático	5
1.4.1.Neuralgia post- herpética.....	5
1.4.2.Neuropatía diabética dolorosa	5
1.5.Tratamiento actual del dolor neuropático	6
2.JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	7
3.METODOLOGÍA	7
4.RESULTADOS.....	9
4.1.CAPSAICINA Y DOLOR NEUROPÁTICO	9
4.1.1.Historia.....	9
4.1.2.Droga, estructura y análogos de capsaicina.....	9
4.1.3.Actividad farmacológica	14
4.1.4.Mecanismo de acción	15
4.1.5.Indicaciones terapéuticas.....	17
4.1.6.Farmacocinética	17
4.1.7.Posología y forma de administración.....	18
4.1.8.Efectos Adversos.....	19
4.1.9.Interacciones	20
4.1.10.Contraindicaciones.....	20
4.1.11.Ensayos clínicos	20
4.2.OTRAS ACCIONES FARMACOLÓGICAS.....	22
4.3.PREPARACIONES COMERCIALIZADAS CON CAPSAICINA	25
5.DISCUSIÓN.....	26
6.CONCLUSIONES.....	28
7.BIBLIOGRAFÍA.....	29

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Origen del dolor

Nuestro sistema del dolor es un rasgo adaptativo frente a estímulos nocivos. Cuando nuestro organismo se expone a algún tipo de lesión, se genera una respuesta exagerada que actúa como sistema de alarma, cuyo fin es proteger el organismo. El dolor nociceptivo y dolor inflamatorio tienen rasgos de protección, mientras que, el dolor neuropático implica un sistema del dolor defectuoso debido a un estado fisiopatológico. Es una mala adaptación que genera una situación de alarma falsa.

Un pinchazo o un golpe en tejido intacto pueden ser estímulos que originen señales en los aferentes nociceptivos mielinizados (A δ) y/o no mielinizados C, que cuando llegan al cerebro consciente, producen sensación de dolor agudo. Este dolor correspondería al dolor nociceptivo o “normal” producido en ausencia de sensibilización central o periférica (Devor, 2007).

Generalmente el dolor crónico se divide en dolor inflamatorio y dolor neuropático (Smith, 2018). El dolor inflamatorio es producido por lesiones tisulares como quemaduras, abrasiones o infecciones; se manifestará con sensación de palpación continua. Estas lesiones liberan mediadores químicos que pueden aumentar la respuesta de las terminaciones nociceptivas dando lugar a sensibilización periférica.

Hay autores que engloban el dolor inflamatorio y el dolor neuropático bajo el término “fisiopatológico”. En ambos suele existir dolor espontáneo e hipersensibilidad. El dolor producido por inflamación de un nervio (neuritis) es considerado neuropático (Devor, 2007).

Los pacientes viven el dolor de forma subjetiva, consecuentemente, la medición del dolor se realiza de forma arbitraria, lo que supone uno de los grandes desafíos de la atención sanitaria. El objetivo en clínica es medir esa percepción del dolor, mediante la indicación de la intensidad del dolor por parte del paciente y el uso de herramientas como escalas analógicas, además de tener en cuenta más factores. Existe gran variedad de escalas diseñadas para valorar subjetivamente la percepción del dolor, las más comunes son las unidimensionales, como: Escala Verbal Numérica (EVN) en ella el paciente describe el dolor en un rango de 0 a 10, sin decimales, donde 0 es ausencia de dolor y 10 el máximo dolor imaginable; Escala Verbal Simple (EVS) donde el paciente selecciona el adjetivo que mejor define su dolor y Escala Visual Analógica (EVA). Es importante determinar la correlación entre las distintas escalas para así mejorar su uso en clínica, aumentar su reproducibilidad y facilitar el diagnóstico de condiciones dolorosas (Camacho-Barreiro et al., 2016).

1.2.Dolor neuropático

El dolor neuropático es causado por lesión o enfermedad del sistema nervioso que desencadena un sistema somatosensorial anormal y disfuncional (Gilron et al., 2015). Distintas patologías en nervios periféricos, ganglios sensitivos, raíces espinales y estructuras del sistema nervioso central inducen dolor neuropático (Devor, 2007).

Las características notables que pueden indicar procesos neuropáticos serán síntomas como dolor espontáneo (independiente del estímulo) y dolor evocado (dependiente del estímulo). En el dolor evocado podemos incluir dos anomalías sensoriales muy comunes: alodinia, caracterizada como dolor provocado por un estímulo que suele ser inocuo (por ejemplo, contacto de ropa en la piel) e hiperalgesia, descrita como un aumento de dolor ante un estímulo que normalmente es doloroso. Se pueden seguir distintos perfiles temporales en la percepción del dolor, por ejemplo, continuos o intermitentes. También pueden aparecer parestesias, que es una sensación anormal de hormigueo. Otros síntomas debidos a la pérdida de capacidad del tejido nervioso pueden ser entumecimiento, debilidad y pérdida de reflejos del tendón en el lugar implicado. Además, es común que aparezca asociado con depresión, insomnio y deterioros de la función física, lo que supone un impacto negativo en la calidad de vida.

El dolor neuropático se manifestará en una amplia variedad de condiciones clínicas, que podemos clasificar según su localización anatómica (periférico o central) y según su causa (genético, metabólico, traumático, vascular, neoplásico, inmunológico, infeccioso y tóxico). En la siguiente tabla podemos ver algunos ejemplos de enfermedades en las que aparece (Tabla 1) (Gilron et al., 2015).

Patología	<i>Periférico</i>	<i>Espinal</i>	<i>Cerebro</i>
<i>Genético</i>	Neuropatía fabry	Siringomielia	Siringobulbia
<i>Metabólico</i>	Neuropatía diabética dolorosa	Mielopatía por déficit de vitamina B12	
<i>Traumático</i>	Lesión nerviosa	Lesión de la médula espinal	Esclerosis múltiple
<i>Vascular</i>	Neuropatía vasculítica	Accidente cerebrovascular de la médula espinal	Accidente cerebrovascular cerebral
<i>Neoplásico</i>	Neuropatía por compresión tumoral	Compresión tumoral	Compresión tumoral
<i>Degenerativa (autoinmune)</i>	Síndrome de Guillain-Barré	Esclerosis múltiple	Esclerosis múltiple
<i>Infeccioso</i>	VIH, Borreliosis	Mielitis infecciosa	Encefalitis
<i>Tóxico</i>	Neuropatía de quimioterapia		

Tabla 1: Clasificación del dolor neuropático según localización y etiología diversa (Gilron et al., 2015)

Es difícil determinar la epidemiología del dolor neuropático, puesto que está relacionado con una amplia gama de condiciones clínicas (Gilron et al., 2015). Según el grupo dedicado al dolor neuropático de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (International Association for the Study of Pain -IASP-), este tipo de dolor es bastante común dentro de las afecciones crónicas. Estiman que la prevalencia puntual del dolor neuropático en Europa es del 5-7,5% (en población adulta). Además, señalan que este problema de salud ocasiona alrededor del 25% de las causas por las que las personas acuden a consulta en las clínicas especializadas en dolor (Gálvez et al., 2006).

1.3.Mecanismos del dolor neuropático

Es importante saber los mecanismos por los que se origina el dolor y su transmisión, para así establecer un diagnóstico y tratamiento adecuado. Los mecanismos que se producen cuando el nervio es dañado más relevantes y conocidos, y que a su vez están relacionados con la aparición de condiciones neuropáticas pueden ser:

- a) Generación de impulsos ectópicos: Posibles cambios moleculares, por ejemplo, alteraciones en canales de voltaje dependiente de sodio o potasio, producidos tras la lesión del nervio, pueden desencadenar un aumento de actividad ectópica. La aparición de potenciales de acción ectópicos en las neuronas aferentes primarias y su transmisión al sistema nervioso central (SNC), pueden ser responsables de síntomas como las parestesias espontáneas, disestesias y dolor, característicos en situaciones neuropáticas.
- b) Sensibilización periférica: Distintos cambios moleculares relacionados con el receptor TRPV1, conllevan a un umbral de activación de las neuronas aferentes primarias más bajo. Esto hace que los estímulos no sean transmitidos de forma normal, provocando síntomas a nivel periférico como hiperalgesia o alodinia, mencionados anteriormente.
- c) Sensibilización central: Los mecanismos que conllevan a la sensibilización central tras la lesión del nervio, incluyen: cambios fenotípicos de las fibras aferentes nociceptivos mielinizados ($A\delta$), los cuales desembocan en un aumento de los niveles de neuropéptidos, como la calcitonina y la sustancia P; y el aumento de aminoácidos que son neurotransmisores excitatorios en la transmisión dolorosa, como es el N-metil-D-aspartato (NMDA). Esta sensibilización central es un proceso que afecta al SNC, dando lugar a un aumento reversible de la excitabilidad. Puede aparecer hiperalgesia, sumación temporal-espacial de las señales e hiperalgesia secundaria.
- d) Modulación inhibitoria deteriorada: Los mecanismos endógenos de inhibición destinados a disminuir la transmisión del dolor se ven afectados. Por ejemplo, tras la lesión nerviosa se producen acontecimientos que confluyen en la apoptosis de neuronas gabaérgicas (neuronas que permiten la inhibición y modulación de estímulos).

- e) Activación de la microglía: Se ha demostrado que células no neuronales también pueden estar relacionadas con el dolor neuropático. La activación de la microglía se relaciona con el aumento de transmisión del dolor. Este aumento de la activación de la microglía se puede deber a la fosforilación de las MAP quinasas, desregulación de receptores de quimiocinas y la liberación de citoquinas y factores de crecimiento de la glía (Gilron et al., 2015).

1.4. Enfermedades del sistema nervioso relacionadas con dolor neuropático

Como se ha mencionado anteriormente, existe una amplia variedad de enfermedades del sistema nervioso que cursan con dolor neuropático. Entre ellas, las más comunes son: neuropatía traumática, neuralgia del trigémino, neuralgia post-herpética y neuropatía diabética dolorosa. Aunque hay otras patologías donde puede estar implicado el dolor neuropático (Campbell & Meyer, 2006).

La neuralgia post-herpética junto con la neuropatía diabética dolorosa, son patologías frecuentes que sirven como buen modelo experimental para identificar la efectividad de fármacos frente al dolor neuropático tipo periférico. Estas patologías serán dos modelos obligatorios que la Agencia Europea del Medicamento (EMA) exige para demostrar la eficacia de fármacos.

1.4.1. Neuralgia post-herpética

Es un síndrome frecuente en edad avanzada. Se presenta con la reactivación del virus de la varicela-zóster (VVZ), tras la cual el virus se disemina central y periféricamente desde el ganglio dorsal. En esta diseminación se produce inflamación en la piel, los nervios periféricos, la raíz nerviosa y eventualmente la médula espinal.

Se caracteriza con la presencia de dolor neuropático persistente, localizado en la parte de la piel donde se produjo el cuadro agudo de herpes zóster y cuya duración es superior a tres meses después de que desaparezcan las lesiones cutáneas. Además del dolor, presenta síntomas sensoriales deficitarios, que dan como resultado una distorsión de la percepción de los estímulos.

1.4.2. Neuropatía diabética dolorosa

Este desorden del sistema nervioso es provocado por diabetes. El 50% de los pacientes diabéticos padecen algún tipo de neuropatía. Se caracteriza por la aparición de entumecimiento, dolor y debilidad de las extremidades.

La etiología y los síntomas de la neuropatía diabética dolorosa varían según los distintos tipos de neuropatía diabética y los nervios que estén afectados.

Los distintos tipos de neuropatía diabética dolorosa son:

- a) Neuropatía periférica o neuropatía simétrica distal. La más común. Afecta a brazos y piernas.

- b) Neuropatía autonómica.
- c) Neuropatía proximal. Poco común. Dolor en muslos, caderas y nalgas; además de debilidad en las piernas.
- d) Mononeuropatía focal. El inicio del dolor puede ser repentino y muy severo (González-Escalada, 2005).

1.5.Tratamiento actual del dolor neuropático

El dolor neuropático es crónico y puede acompañar al paciente durante mucho tiempo. Desde hace unos años, este problema ha cobrado importancia hasta llegar a considerarse un gran problema de salud pública. Aunque no en todos los casos, es posible llegar a calmar el dolor con total eficacia. Suele ser conveniente derivar al paciente demandante a las clínicas especializadas en dolor, donde se dispone de tratamientos avanzados para paliar sus síntomas, en muchas ocasiones, la causa del dolor neuropático es tratable, pero en otras ocasiones no se consiguen controlar los síntomas. Con los tratamientos se busca mejorar la calidad de vida de los pacientes, disminuyendo la intensidad del dolor y mejorando su descanso (Quijano et al., 2010; Julià & Prats, 2012).

Desde las clínicas del dolor se suelen ofrecer tratamientos farmacológicos avanzados que han demostrado una mayor eficacia frente al dolor neuropático, como:

- a) Los antidepresivos Tricíclicos: Amitriptilina o la nortriptilina.
- b) Antidepresivos Inhibidores de la recaptación de noradrenalina (NA) y serotonina (SER): Duloxetina y venlafaxina.
- c) Fármacos Antiepilépticos: Gabapentina, pregabalina, topiramato y carbamazepina.
- d) Opioides Menores: Tramadol.
- e) Opioides Mayores: Oxiconona y tapentadol.
- f) Anestésicos Locales: Lidocaína tópica en parches transdérmicos.

Se han realizado estudios en dolor neuropático que aseguran que el alivio del dolor es mayor cuando se asocian distintos fármacos, por lo que se están estudiando nuevas combinaciones. Otra de las vías de tratamiento en estudio para el dolor neuropático es la utilización de la capsaicina, bien en crema o en parches, en combinación con los tratamientos farmacológicos y quirúrgicos ofrecidos en las clínicas del dolor (Attal et al., 2010).

Los planes de tratamientos farmacológicos están previstos a largo plazo, no es buena idea seguir con el tratamiento solo cuando se intensifica el dolor. Hoy día se persigue actuar de manera pre-

ventiva además de para evitar o reducir la intensidad del dolor. Además, es muy importante controlar que si aparecen efectos adversos o si no se tolera bien el tratamiento se busque una alternativa terapéutica más segura.

Algunos médicos también pueden proponer la realización de algún procedimiento quirúrgico (técnicas intervencionistas moduladoras contra el dolor) como los bloqueos nerviosos, epidurales transforaminales, interlaminares, caudales, epidurolisis, simpatectomías, bloqueos nerviosos por radiofrecuencia pulsada y convencional, entre otros.

Es recomendable además realizar algún ejercicio físico. En general el dolor neuropático es continuo y convive con nosotros a diario, pero suele percibirse con más intensidad cuanto menos activos estamos, por eso es muy recomendable realizar ejercicio físico, mejor con supervisión médica de tu médico rehabilitador o fisioterapeuta. También es recomendable el apoyo psicológico con la ayuda de un profesional especializado (Quijano et al., 2010; Julià & Prats, 2012).

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Los objetivos del presente Trabajo de Fin de Grado sobre el potencial terapéutico del principio activo capsaicina han sido los siguientes:

- Conocer el uso de la molécula natural capsaicina como terapia en enfermedades neuropáticas, junto con sus ventajas e inconvenientes respecto al resto de terapias farmacológicas que se emplean en la actualidad.
- Incluir el beneficio terapéutico de la capsaicina como alternativa en el tratamiento de otras enfermedades distintas a las neuropatías.
- Analizar las últimas investigaciones sobre esta molécula.

3. METODOLOGÍA

Para la realización de este estudio, se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de diferentes fuentes de información primarias, secundarias y terciarias, así como bases de datos y libros. Para

hacer la búsqueda de información relacionada con el principio activo capsaicina se indagó en artículos científicos, libros, guías clínicas y páginas webs, empleando para ello una serie de palabras clave, tanto en castellano como en inglés. Entre estas palabras clave, encontramos: “capsaicin”, “capsaicinoids”, “TRPV1”, “neuropathic pain”, “anti-obesity”. Otro método de búsqueda es la combinación de palabras clave, tales como: “capsaicin AND neuropathic pain” o “capsaicin AND anti-obesity”.

Las principales bases de datos en las que se ha buscado información son: PubMed, ScienceDirect, Web of Science, Scopus, Medline y Dialnet.

En mayor parte, se ha realizado la búsqueda de revisiones bibliográficas publicadas en la base de datos PubMed (fuente de información secundaria). Esta base de datos integra MEDLINE, Pre-MEDLINE, Genback y Complete Genoma. PubMed ofrece la posibilidad de acceder a referencias relacionadas, consultar libros de materias afines, visualizar artículos en texto completo y enlazar con otras fuentes.

Para acceder a las distintas bases de datos empleadas se utilizó el portal web de la Biblioteca de la Universidad de Sevilla (<https://fama.us.es/>).

En cuanto a las páginas webs más empleadas, son principalmente las que nos permiten buscar la ficha técnica de medicamentos. Para ello, se ha empleado la página web del Centro de Información online de Medicamentos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (CIMA). Es una herramienta de búsqueda de información actualizada sobre los medicamentos comercializados en España (<https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>). En la búsqueda, se ha empleado el buscador para profesionales sanitarios. Se ha accedido mediante la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (<http://www.aemps.gob.es/>), un organismo que unifica las actividades de evaluación, autorización, registro y control de los medicamentos de uso humano y veterinario. También se han visitado distintas páginas web relacionadas con el tema del dolor, como, por ejemplo, la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP).

Con la variedad de fuentes de información definidas se procede a la lectura y al análisis de los artículos seleccionados. La mayoría de los artículos seleccionados están escritos en inglés, por ello se ha necesitado la ayuda del traductor “WordReference” para poder traducir a español ciertos términos.

4. RESULTADOS

4.1. CAPSAICINA Y DOLOR NEUROPÁTICO

4.1.1. Historia

Existen pruebas arqueológicas que ponen en manifiesto que los habitantes del valle de Tehuacán (México) consumían chiles desde el 7000-6000 a.C. Se estima que desde 5200-3400 a.C., los nativos del Nuevo Mundo cultivaban chiles, convirtiéndose en una planta domesticada. Además de su uso culinario, la capsaicina tiene una larga historia en medicina tradicional con una amplia variedad de aplicaciones (Basith et al., 2016). En países tropicales, se ingerían chiles en los días calurosos para conseguir mejorar la pérdida de calor, mediante la vasodilatación cutánea y el aumento de sudoración que provocaba dicho alimento.

Tras el intercambio colombino, Cristóbal Colón en 1493 trajo este producto al Viejo Mundo, al cual denominó en su registro como pimienta roja. Lo designó así debido al sabor picante similar al de la pimienta blanca y negra del género *Piper*, que en Europa era un producto muy apreciado. Por ello, este producto se popularizó en el Viejo Mundo (Szolcsányi, 2014).

La capsaicina se consiguió aislar por primera vez en 1816 por Christian Friedrich, en su forma impura y lo denominó “capsaicin” (Basith et al., 2016). Fue en las primeras décadas del siglo XIX donde se comenzaron a hacer estudios farmacológicos. Los extractos de estas vainas picantes se empezaron a registrar en la farmacopea de los Estados Unidos como oleoresina “capsaicin” desde 1860, y “Tinctura capsici” (extracto alcohólico que fue usado como analgésico tópico en Europa) (Szolcsányi, 2014).

Fueron Buchhein (1873) y Hogyes (1878) quienes descubren las primeras propiedades farmacológicas del extracto oleoso “capsicol” (capsaicina impura), el cual producía un aumento del jugo gástrico. Thresh en 1876 consiguió obtener la forma casi pura, denominándola “capsaicina”. El aislamiento puro del principio activo capsaicina se produjo en 1898, por Micko. En 1919, Nelson identificó por primera vez la forma empírica del compuesto y definió parcialmente la estructura química de la capsaicina. La síntesis original del compuesto se logró en 1930 por Spath y Darling (Basith et al., 2016).

4.1.2. Droga, estructura y análogos de capsaicina

Como se ha mencionado anteriormente, esta planta del género *Capsicum*, se comenzó a cultivar por todo el mundo, por ello el fruto que produce se conoce con diferentes nombres, como: chile, pimienta roja, pimentón, pimienta de cayena, tabasco, jalapeño o ají (Szolcsányi, 2014).

El cultivo de chiles es uno de los más antiguos del hemisferio occidental, pues estos tienen un alto valor nutricional y contienen compuestos que aportan propiedades antioxidantes. El género *Capsicum*, perteneciente a la familia solanáceas, se compone de más de 31 especies silvestres

aproximadamente y 5 especies domesticadas (Batiha et al., 2020). Dentro de las 5 especies domesticadas, encontramos: *Capsicum annuum*, *Capsicum baccatum*, *Capsicum frutescens*, *Capsicum pubescens* y *Capsicum chinense*; esta última especie da lugar al fruto más picante de las especies domesticadas según la escala Scoville (Chapa-Oliver & Mejía-Teniente, 2016).

En cuanto a la especie *Capsicum annuum* (Figura 1), es una planta anual que puede llegar a medir hasta 0,75-1,8 metros. Las hojas son simples, de distintas formas, alternas, elípticas para lanceoladas y con márgenes enteros que pueden estar arrugados. Las flores son pequeñas, blancas o violetas. Los frutos son bayas con gran cantidad de semillas (Batiha et al., 2020). Los frutos maduros, que suelen ser de color naranja-rojo o rojo brillante (según la especie), tienen una longitud y diámetro promedio de 2,17 y 0,61 centímetros, respectivamente. Con un peso promedio del fruto de 2,60 gramos. Las formas predominantes del fruto son elongada y redonda. Por último, las semillas, son de color crema y amarillo comúnmente (Yáñez et al., 2015).



Figura 1: *Capsicum annuum* (Bruneton, 2016)

Respecto a la composición química, los frutos del género *Capsicum*, contienen heterósidos diterpénicos (capsianósidos) y un heterósido del furostanol (capsicósido) (Bruneton, 2016).

Entre los principales nutrientes que aporta el chile destacan las vitaminas A, C, B1, B2, P y minerales como el hierro y el calcio (Vallecilla et al., 2018). El color del fruto es debido a los carotenoides con terminación ciclopentánica. El contenido de estos carotenoides aumenta durante la maduración, y por consiguiente, la intensificación del color del fruto. Entre ellos, la capsantina (una 3,3'-dihidroxi- β -K-caroten-6'-ona), acompañada de otros carotenoides (capsorubina, capsantinona, criptocapsina, violaxantina, α -caroteno). También se compone de un grupo variable de amidas que reciben el nombre de capsaicinoides (Bruneton, 2016).

Los principios activos que aportan el sabor picante (pungencia) del chile son los capsaicinoides, que son metabolitos secundarios de la planta. Son alcaloides que se sintetizan en el tejido placentario de las vainas de *Capsicum* en el proceso de maduración y tienen propiedades útiles en alimentación, medicina y farmacia (Chapa-Oliver & Mejía-Teniente, 2016). La concentración máxima en capsaicina se consigue entre los 40 y 50 días del desarrollo del fruto; y posteriormente, tiende a degradarse debido a la acción de la enzima peroxidasa, dando lugar a compuestos secundarios (Reyes-Escogido et al., 2011).

Se piensa que estos capsaicinoides se sintetizan como sistema de defensa ante un estrés ambiental, de origen biótico o abiótico, que genera producción de especies reactivas de oxígeno (ERO). Los elicitores (moléculas estables) pueden ser utilizados estratégicamente para inducir esta respuesta en los cultivos, con el fin de aumentar el contenido en fitonutrientes y en capsaicina (que será de gran interés). De esta forma se pretende aumentar la productividad a largo plazo (Chapa-Oliver & Mejía-Teniente, 2016).

La pungencia o picor del chile se mide con la escala Scoville (número de veces que hay que diluir el extracto de chile para que la pungencia sea inapreciable). El número de unidades Scoville (SHU) indican el contenido en capsaicina. Esta escala va de 0 unidades (ausencia de capsaicina y por tanto no picante) a 16 millones de SHU (corresponde al extracto puro de capsaicina). Se han identificado más de 20 capsaicinoides en especies del género *Capsicum* (Basith et al., 2016). La determinación del contenido en capsaicinoides se realiza mediante cromatografía líquida de alta resolución (CLAR o HPLC) (Bruneton, 2016). Además, el creciente interés por la capsaicina ha motivado el desarrollo de métodos de caracterización como la espectrofotometría UV-VIS y cromatografía, siendo más sensibles y rápidos (Reyes-Escogido et al., 2011).

La capsaicina (capsaicinoide mayoritario del chile) (Figura 2) y la dihidrocapsaicina representan el 90% de los capsaicinoides del fruto (Reyes-Escogido et al., 2011). El resto se constituye principalmente por norhidrocapsaicina, homodihidrocapsaicina, homocapsaicina, norcapsaicina y nornorcapsaicina (Chapa-Oliver & Mejía-Teniente, 2016).

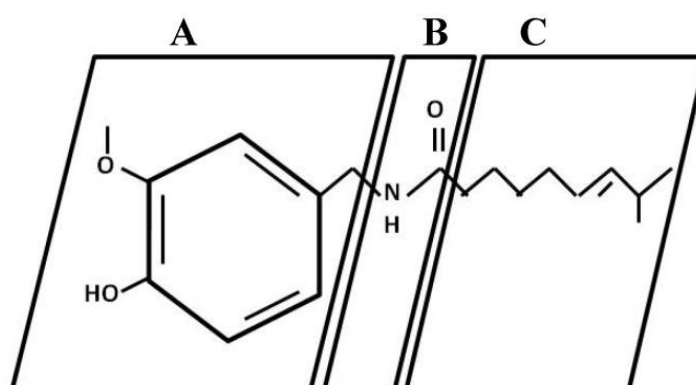


Figura 2: Estructura química de la capsaicina (Reyes-Escogido et al., 2011).

La capsaicina (trans-8-metil-N-vanilil-6-nonenamida) pertenece a un grupo de compuestos químicos llamados vaniloides (Basith et al., 2016). Los vaniloides son compuestos orgánicos que en

su cadena lateral contienen nitrógeno, y pertenecen a un grupo que recibe el nombre de protoalcaloides (Frias & Merighi, 2016). La capsaicina es un alcaloide muy volátil, lipófilo, incoloro e inodoro. El punto de fusión de la molécula se encuentra entre 62 y 65°C (Basith et al., 2016). Su fórmula molecular es $C_{18}H_{27}NO_3$. Con un peso molecular de 305,40 g/mol. La estructura presenta isomería cis-trans, puesto que el doble enlace C-C (presente en la región C de la Figura 2) restringe la rotación interna. La capsaicina siempre se encuentra como isómero trans, debido a que en la forma cis, el grupo isopropílico [-CH(CH₃)₂] y la cadena más larga presentan impedimento estérico, lo que supone una tensión adicional. Por tanto, la forma trans es más estable. Este alcaloide cristalino es soluble en aceites, grasa y alcohol (Reyes-Escogido et al., 2011).

En el proceso de extracción de los capsaicinoides, los disolventes empleados suelen ser: metanol, etanol, acetonitrilo y agua. La selección del disolvente adecuado es importante para optimizar el proceso de extracción, que dependerá de distintos factores, como la temperatura, el tiempo de extracción, el volumen de disolvente, la cantidad de muestra y la reproducibilidad de los procedimientos. Los métodos de extracción más utilizados por los investigadores son: maceración, agitación magnética, extracción enzimática, extracción asistida por microondas (MAE), extracción asistida por ultrasonidos (EAU), método Soxhlet (SOX), extracción de fluidos supercríticos (SFE) y extracción de líquidos presurizados (PLE) (Batiha et al., 2020).

Como vemos en la Figura 2, la estructura química de la capsaicina está dividida en tres regiones. La región A (porción fenólica) es la vanililamina, proveniente de la fenilalanina a través de la ruta del fenilpropanoide; la región B central es un enlace amida que une la región A con la región C, la cual es una cola alifática (hidrofóbica), sintetizada a partir de aminoácidos de cadena lateral ramificada, como valina, leucina o isoleucina, a través de la ruta de los ácidos grasos ramificados (Vallecilla et al., 2018). Esta combinación es esencial para la actividad farmacológica (Basith et al., 2016).

De acuerdo con la relación estructura - actividad (SAR), los sustituyentes de la región A (en posición 3 y 4 del anillo), son necesarios para la potente actividad agonista. La capacidad donadora/aceptora del grupo fenol (-OH) de la posición 4, es clave para que la capsaicina pueda unirse al receptor y así provocar respuesta. Por último, la longitud de la cadena lateral de la región C es importante para una alta potencia, que será mayor entre 8 y 9 átomos de C (Reyes-Escogido et al., 2011). En la Figura 3 representamos esquemáticamente la biosíntesis de capsaicina:

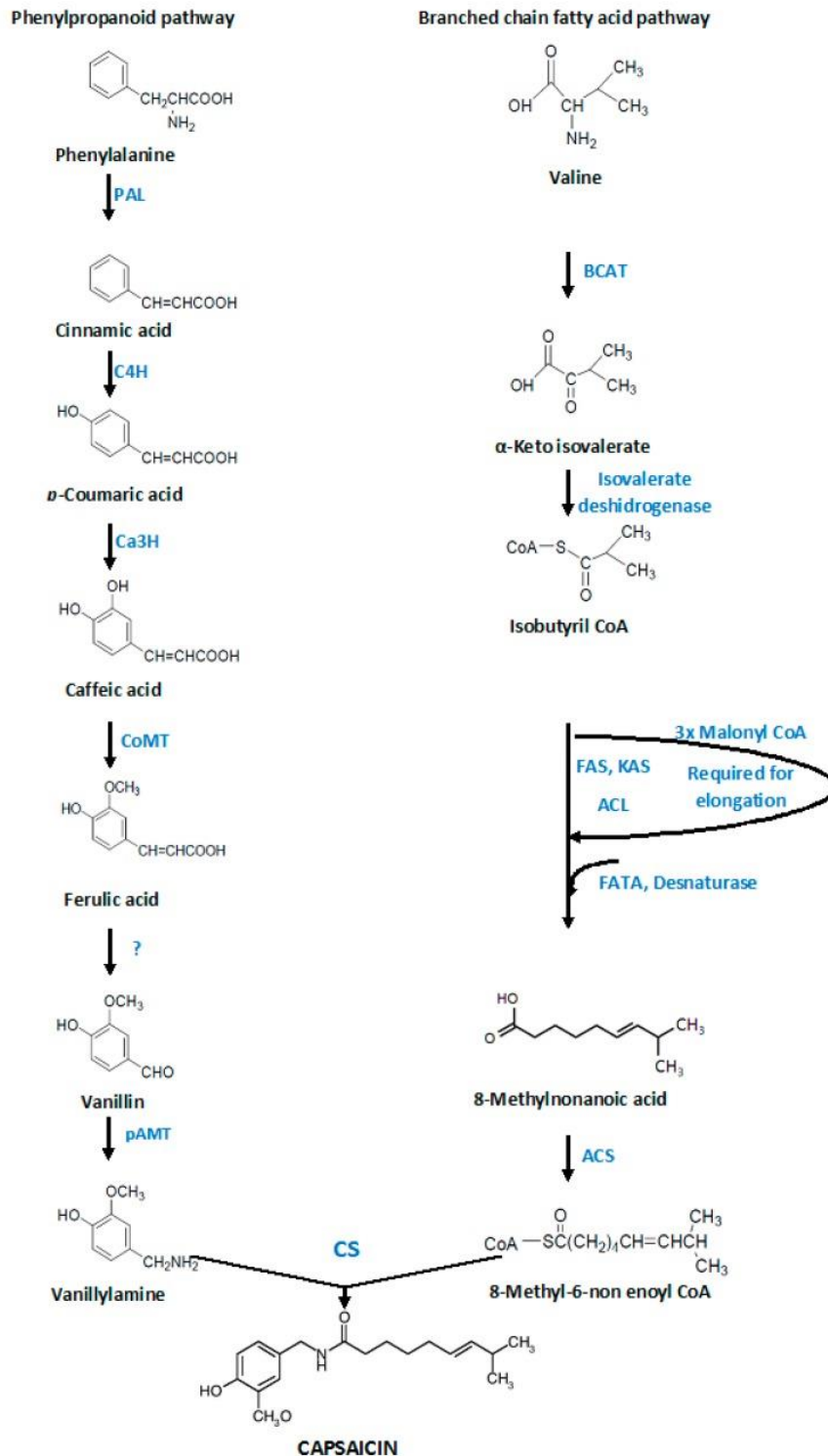


Figura 3: Biosíntesis de capsaicina. Las enzimas involucradas son: PAL, fenilalanina amino liasa; C4H, ácido cinámico 4-hidroxilasa; Ca3H, ácido cumárico 3-hidroxilasa; COMT, ácido cafeico O-metiltransferasa; pAMT, aminotransferasa putativa; BCAT, aminoácido transferasa de cadena ramificada; Isovalerato deshidrogenasa; FAS, complejo sintasa de ácidos grasos; KAS, β -cetoacil sintasa; ACL, proteína transportadora de acil; FATA, acil-ACP tioesterasa; Desaturasa; ACS, acil-CoA sintasa; CS, capsaicina sintasa (Chapa-Oliver & Mejía-Teniente, 2016).

La biosíntesis de los más de 20 capsaicinoides se produce mediante las dos rutas principales mencionadas anteriormente. La primera es la ruta del fenilpropanoide, que conduce a la formación de la vanililamina (a través de derivados de L-fenilalanina, como ácido cinámico, ácido p-cumárico, ácido cafeico, ácido ferúlico y vanilina). La segunda ruta es la de los ácidos grasos ramificados, donde aminoácidos como valina o leucina, principalmente, se metabolizan hasta llegar al 8-metil-6-nonenoil-CoA. Por último, la enzima capsaicina sintasa (CS), que es una aciltransferasa dependiente de CoA, cataliza una reacción de condensación entre la vanililamina y el 8-metil-6-nonenoil-CoA (Chapa-Oliver & Mejía-Teniente, 2016).

Las diferencias estructurales entre los más de 20 capsaicinoides residen en el número de carbonos de la cadena lateral o a la presencia o ausencia de dobles enlaces en la cadena, es decir, en la cola alifática de la estructura química.

Por último, como se conoce, los capsaicinoides producen pungencia. Esta pungencia se asocia con carácter dominante en el locus *Pun1*, que codifica una acetiltransferasa específica de la placenta, en genotipos picantes. El producto de este locus *Pun1* está relacionado con la formación de vesículas donde se acumulan los capsaicinoides, no con su biosíntesis, pero esta formación de vesículas es un paso imprescindible para la existencia de fenotipos picantes. Esto supone una limitación en sus aplicaciones. Por este motivo, se están explorando análogos no picantes, para evitar efectos indeseables.

Recientemente, se han identificado en los pimientos dulces CH-19 unas estructuras similares a los capsaicinoides, que reciben el nombre de capsinoides. Los capsinoides principales son capsiato, dihidrocapsiato y norhidrocapsiato. La diferencia entre ambos grupos de compuestos radica en el enlace central de la estructura química, en los capsaicinoides es un enlace amida, mientras que en los capsinoides es un enlace éster. Los estudios muestran que pueden producir efectos farmacológicos análogos a los capsaicinoides, con la ventaja de no producir pungencia. Sin embargo, sus mecanismos de acción no se conocen (Reyes-Escogido et al., 2011).

4.1.3. Actividad farmacológica

A pesar de la desagradable sensación pungente de la capsaicina y el efecto quemante que produce al aplicarlo en la piel o al entrar en contacto con las mucosas, este irritante natural tras un uso continuado, ha demostrado tener efecto analgésico principalmente, y conseguir aliviar el dolor (Akhtar et al., 2017).

La desfuncionalización de las neuronas nociceptivas y la disminución progresiva de la respuesta inflamatoria que induce el uso tópico de capsaicina, explican su efecto analgésico y antiinflamatorio. La capsaicina produce efectos sobre la inflamación neurogénica y en la nocicepción en diversas condiciones neuropáticas (Ilie et al., 2019).

Se ha verificado por diversos mecanismos moleculares, que la capsaicina actúa como antiinflamatorio. Acción mediada por la inhibición de sustancias proinflamatorias como interleucina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral (TNF-alfa), prostaglandina E2 (PGE2) y la producción de óxido nítrico (NO) (Rosca et al., 2020).

Mejorar el conocimiento del mecanismo de acción de la capsaicina es fundamental para el desarrollo de nuevos analgésicos (Yang & Zheng, 2017).

4.1.4. Mecanismo de acción

La capsaicina actúa como agonista altamente selectivo del Receptor de potencial transitorio V1, también conocido como TRPV1 (transient receptor potential cation channel), que es un canal de cationes no selectivo. Su alta selectividad se debe a que no agoniza otros canales homólogos de la familia de receptores TRPV. Actúa como receptor polimodal, activándose ante una amplia gama de estímulos nocivos, ya sean físicos, térmicos o químicos (por ejemplo, el pH); aunque presenta mayor sensibilidad ante la capsaicina (como activador exógeno) (Yang & Zheng, 2017). TRPV1 fue descubierto en 1997 mediante la clonación de ganglios de la raíz dorsal expresados en células renales embrionarias humanas (Christie et al., 2018). El descubrimiento inicial del receptor incentivó el interés de la exploración de los beneficios terapéuticos que puede aportar la capsaicina (Basith et al., 2016).

En cuanto a la estructura del canal TRPV1, consiste en 4 subunidades iguales, localizadas en la membrana plasmática de las células de los tejidos. Por su parte, cada subunidad del receptor (representada en la Figura 4), consta de un N-terminal (parte A), una región transmembrana (parte B) y un C-terminal (parte C). En la región transmembrana encontramos 6 segmentos helicoidales (S1–S6), donde S1–S4 corresponde al dominio de detección de voltaje, y S5–S6 contribuye al dominio formador de poros. El dominio S1-S4 está unido al dominio S5-S6 mediante un enlace que permite la apertura del poro y la activación del TRPV1. En esta región transmembrana se encuentran sitios de unión a diferentes ligandos, entre ellos, la capsaicina (Christie et al., 2018).

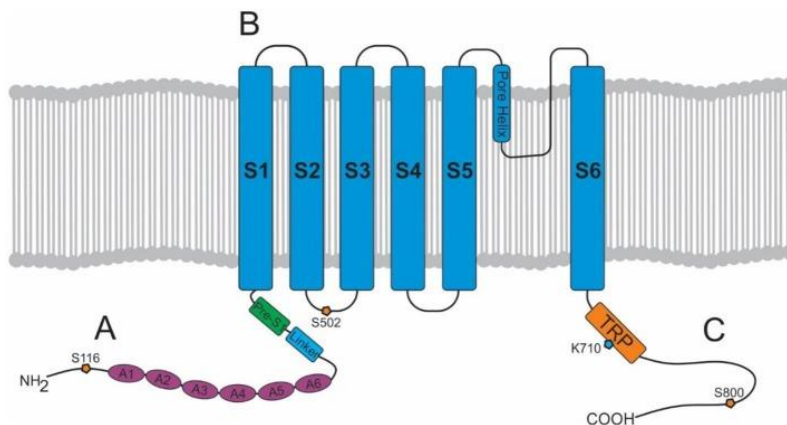


Figura 4: Estructura de una subunidad TRPV1 (Christie et al., 2018).

En cuanto a la interacción de capsaicina con el receptor, la región A y la región C de la estructura química de la capsaicina (representada en la Figura 2) forman enlaces de hidrógeno y de Wan der Waals con TRPV1, respectivamente (Yang & Zheng, 2017).

TRPV1 se expresa a nivel central (altamente en el tronco encefálico, medio-cerebro, hipotálamo y sistema límbico) y periférico (en nervio vago y espinal, estómago y tejido adiposo) (Christie et al., 2018). Principalmente se localiza en fibras C de neuronas aferentes y en algunas fibras A δ (Groninger & Schisler, 2012).

Cuando el receptor es activado por capsaicina, se produce un aumento en la permeabilidad de membrana a cationes, iones de sodio y calcio fluyen a través del receptor, dando lugar a un potencial de acción de disparo (Yang & Zheng, 2017). Esto conduce a una despolarización nerviosa que tras propagarse a la médula espinal y cerebro produce el calor local, escozor y/o sensación de picor característico de este principio activo (Groninger & Schisler, 2012).

Cabe destacar la intervención del neuropéptido sustancia P como mediador de la transmisión de los impulsos dolorosos (Figura 5), desde las neuronas nociceptivas al SNC (Vidal et al., 2004). La activación repetitiva de los receptores TRPV1 por capsaicina, produce bloqueo del transporte axoplásmico de la sustancia P y de otros neuropéptidos como la somatostatina. Este bloqueo tiene como resultado la disminución de estos neuropéptidos, lo cual se pensaba que era la principal vía por la que se producía el efecto analgésico (Sharma et al., 2013).

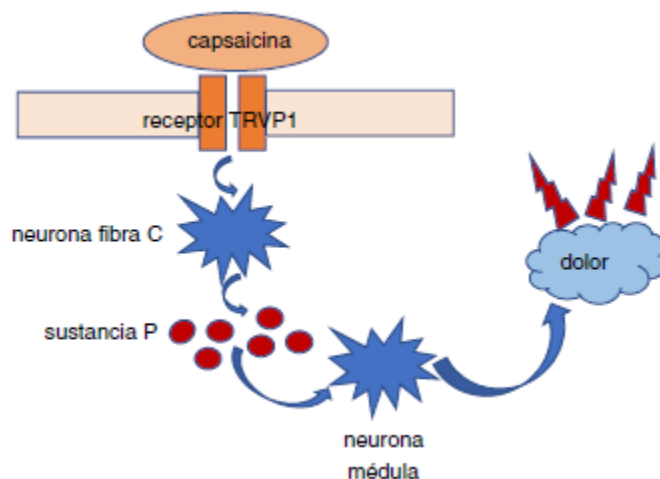


Figura 5: Mecanismo de acción de capsaicina en dolor neuropático (Pérez de la Fuente & Cárcamo Hermoso C, 2020).

Actualmente, se sabe que el uso tópico reiterado de capsaicina puede provocar, a nivel molecular, un cambio conformacional del TRPV1, que conlleva el cierre del canal. Tras una cascada de eventos, podemos decir que la neurona comienza un período refractario reversible, en el que se

vuelve insensible a los distintos estímulos, ya sean endógenos o exógenos. Esta situación recibe el nombre de desfuncionalización o desensibilización (Sharma et al., 2013).

4.1.5. Indicaciones terapéuticas

Las preparaciones con capsaicina se están convirtiendo en una alternativa de acompañamiento en el tratamiento del dolor neuropático, produciendo analgesia neuropática tópica.

Su uso tópico ha demostrado beneficios en condiciones neuropáticas como: neuralgia post-herpética, polineuropatías dolorosas (incluyendo la neuropatía diabética dolorosa y la neuropatía relacionada con la infección de VIH) y en cuidados post-mastectomías o quirúrgicos (Groninger & Schisler, 2012).

Las cremas de capsaicina, *Capsaicin 0,75 mg/g* está indicada principalmente en la neuropatía diabética dolorosa en adultos, para el alivio de dolor moderado a severo, que pueda llegar a incapacitar las actividades cotidianas y que no hayan tenido una adecuada respuesta con otro tratamiento (CIMA, 2021).

En cuanto a los parches de capsaicina 8%, han sido aprobados por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) para la neuralgia post-herpética, sin embargo, para el resto de las neuropatías se sigue investigando su eficacia (Groninger & Schisler, 2012). Estos parches se emplean como segunda línea en el tratamiento del dolor neuropático periférico (Gilron et al., 2015).

Entre ellos vamos a mencionar el parche cutáneo *Qutenza 179mg*, el cual está indicado para el tratamiento solo o en combinación con otros medicamentos analgésicos, del dolor neuropático periférico en adultos (CIMA, 2021).

Debido a su potencial analgésico, también se usa la capsaicina tópica para el alivio del dolor leve de músculos y articulaciones, debido a artritis, dolores de espalda, esguinces, calambres y moratones. La osteoartritis es la alteración más frecuente a nivel articular. Sus causas principales son el desgaste, ruptura y el envejecimiento en general (Medline Plus, 2021). En este trastorno, cobra gran importancia el proceso de desfuncionalización de las fibras aferentes primarias, producido por el uso de capsaicina, ya que en el cartílago articular abundan las fibras nociceptivas. Por este motivo, la capsaicina es una buena opción para la disminución del dolor relacionado a la osteoartritis, de la mano, rodilla, cadera u hombro. Presenta buen perfil de seguridad y eficacia para el tratamiento del dolor por osteoartritis (Guedes et al., 2018).

4.1.6. Farmacocinética

En estudios en los que se han evaluado los parámetros farmacocinéticos de capsaicina, se ha demostrado la correcta y eficaz absorción, tanto oral como tópica, de este principio activo.

Tras la ingesta oral de capsaicina, el tiempo máximo ($t_{m\acute{a}x}$) es de 60 min (momento en el que se alcanza la mayor concentración de capsaicina en sangre) y la semivida ($t_{1/2}$) es de 24h (tiempo transcurrido hasta que la concentración plasmática se reduce a la mitad) (Akhtar et al., 2017). En un estudio en animales, alrededor del 94% de capsaicina fue absorbida tras la administración oral. Cuando la aplicación es vía tópica, también alcanza la concentración máxima de forma rápida y presentando la misma semivida que por vía oral (Reyes-Escogido et al., 2011).

La capsaicina circulante se une a la proteína seroalbúmina durante el proceso de distribución (CIMA, 2021).

En cuanto al metabolismo de capsaicina en humanos, es principalmente hepático. Esto implica que las enzimas, principalmente del citocromo P450, en el hígado participan en mayor proporción que en la piel. En este proceso se transforma químicamente la capsaicina, dando lugar a tres compuestos identificados, que son: 16-hidroxicapsaicina, 17-hidroxicapsaicina y 16,17-dihidroxicapsaicina (Reyes-Escogido et al., 2011). El tiempo aproximado en el que la capsaicina es metabolizada por microsomas humanos es de 20 min (Patowary et al., 2017).

Se han realizado estudios in vitro, donde se ha valorado que la biotransformación de capsaicina en piel humana es lenta y que solo una porción será metabolizada, dando lugar al grupo vanililamina y al grupo ácido vanílico.

Por último, la capsaicina se eliminará transformada en metabolitos y solo una pequeña fracción de capsaicina no transformada químicamente se excretará en heces y orina. Los riñones son los principales responsables de la eliminación de capsaicina (Reyes-Escogido et al., 2011).

4.1.7. Posología y forma de administración

Las presentaciones con capsaicina indicadas para el dolor son de uso cutáneo. En cuanto a las cremas de capsaicina, se encuentran comercializadas como 0,025%, 0,075% y 0,1% en capsaicina. En comparación con placebo, la dosis de 0,075% ha demostrado estadísticamente eficacia para el tratamiento de condiciones neuropáticas, sin embargo, la dosis de 0,025% no ha llegado a demostrar la misma efectividad. Cabe destacar que, de esta última dosis, no se han realizado suficientes estudios relacionados con dolor neuropático.

La aplicación de las cremas será hasta 4 veces al día, y es recomendable que los pacientes o cuidadores usen guantes para aplicarla, con el fin de evitar el contacto con piel que no se quiere tratar, y recalcar la importancia del lavado de manos posterior a su uso. Además, es importante evitar el contacto con los ojos y con las mucosas. La crema de capsaicina 0,075% ha demostrado beneficio, gracias a su efecto analgésico, a lo largo de 4-12 semanas de uso (Groninger & Schisler, 2012). Para la crema *Capsaicin 0,75 mg/g*, el médico indicará si después de las 8 semanas de uso, se debe continuar o suspender el tratamiento (CIMA, 2021).

También se encuentran en el mercado, parches de capsaicina a alta concentración 8%. Se podrán aplicar hasta 4 parches a la vez, y en caso necesario, podrá repetirse el tratamiento cada 3 meses. Este parche debe estar en contacto con la piel alrededor de 60 min y debe ser colocado y retirado por un profesional médico. Dado a que la aplicación puede ser dolorosa, se puede pretratar la zona con algún anestésico local, como lidocaína en crema. Es recomendable limpiar los restos de capsaicina que puedan quedar en la piel con algún producto de limpieza adecuado (Groninger & Schisler, 2012). El parche *Qutenza 179mg* se recomienda aplicar en una zona con correcta ventilación, y cuando su aplicación es en los pies (por ejemplo, en neuropatía diabética dolorosa), se colocará durante 30 min, mientras que, en el resto de las zonas, sí se mantendrá durante 60 min (CIMA, 2021).

4.1.8. Efectos Adversos

La exposición de capsaicina puede producir toxicidad dérmica, ocular, oral e inhalatoria. La dosis letal media (DL₅₀) dérmica en ratas experimentales es de más de 512 mg/kg.

Puede ocasionar ardor, conjuntivitis, dolor abdominal y broncoconstricción (Akhtar et al., 2017). Las reacciones adversas más comunes asociadas a la capsaicina son, eritemas, ardor, irritación, escozor y picor. Estas reacciones están bien localizadas en la zona de aplicación, son consecuencia de ser un irritante natural, y tras el uso continuado se reducen, puesto que las neuronas primarias se desensibilizan. Otros efectos secundarios destacados de la capsaicina son los producidos por la inhalación de esta, causando estornudos, desgarro e irritación nasofaríngea o respiratoria. Por último, se ha detectado que el dolor/ardor local producido por la capsaicina, puede causar un estado de hipertensión momentánea.

Se ha observado en ensayos clínicos, que la interrupción del tratamiento con este principio activo debido a efectos adversos es más común en pacientes que usan de forma reiterada cremas de bajas dosis (15%), en comparación con aquellos pacientes que utilizan parches cutáneos (1%) (Groninger & Schisler, 2012).

Mediante la prueba de Ames y estudios en animales, se ha comprobado que la capsaicina puede ser un agente mutagénico que puede inducir carcinogénesis, dando lugar a cáncer gástrico, duodenal, hepático o vesicular. No obstante, existen experimentos encaminados en la modificación de la estructura química de capsaicina, con el fin de evitar los efectos secundarios que puede inducir (Patowary et al., 2017).

Es importante destacar que los beneficios de este principio activo superan los riesgos (Basith et al., 2016).

4.1.9. Interacciones

La capsaicina que es aplicada vía tópica, en cremas o parches, se absorbe poco sistémicamente, por lo tanto, las reacciones adversas sistémicas y las interacciones que pueden surgir son mínimas (CIMA, 2021).

Cuantitativamente las enzimas del citocromo P450 son las responsables del metabolismo hepático de capsaicina y de gran variedad de compuestos, tanto exógenos como endógenos. Esta razón puede ser la explicación de posibles interacciones con otros fármacos (Patowary et al., 2017).

En el caso de la crema *Capsaicin 0,075mg/g*, este medicamento puede utilizarse durante el embarazo y la lactancia, en ambos casos se piensa que la cantidad que puede llegar al feto o al lactante respectivamente es mínima, por tanto, no presenta toxicidad.

Para el parche *Qutenza 179mg*, la absorción sistémica también es baja y temporal, lo que hace pensar que los riesgos en embarazo y lactancia son escasos. Sin embargo, hay que tener precaución en su administración durante el embarazo (CIMA, 2021).

4.1.10. Contraindicaciones

La capsaicina solo puede aplicarse en piel intacta, por tanto, no podría aplicarse en zonas con heridas abiertas, ya que es muy irritante (Groninger & Schisler, 2012).

Tratamiento contraindicado en personas alérgicas a la capsaicina o alguno de los excipientes de la preparación (CIMA, 2021).

4.1.11. Ensayos clínicos

Los primeros ensayos clínicos relevantes referentes al dolor neuropático con capsaicina, datan de finales del siglo XX. Se llevaron a cabo entre 1987 y 1988, en ellos analizaban el uso de la capsaicina tópica en crema al 0,025% para el tratamiento de la neuralgia post-herpética. Se realizó un estudio abierto, no controlado, en 14 pacientes que presentaban neuralgia post-herpética. De los 12 pacientes que finalizaron el estudio, un 75% (9 pacientes) experimentaron alivio del dolor. De todos los pacientes, solo uno de ellos sufrió reacciones adversas, siendo estas, una quemazón en la zona de la piel en la que se aplicó la crema (Bernstein et al., 1987). También se llevó a cabo un estudio abierto, no controlado, en este caso, en 33 pacientes. En este estudio, 22 pacientes llegaron a finalizarlo y 11 pacientes lo abandonaron, siendo la sensación de quemazón el efecto adverso más común y el principal motivo de abandono. Un 56% de los pacientes que finalizaron el estudio presentó un alivio bueno o excelente del dolor tras 4 semanas de tratamiento (Watson et al., 1988).

En 1990, Chad estudió el efecto analgésico aportado por la aplicación tópica de capsaicina en áreas dolorosas de la piel, en pacientes con neuropatía diabética dolorosa. Este estudio demostraba que, tras las 4 semanas de tratamiento, es difícil separar los efectos beneficiosos de la capsaicina

con respecto al placebo en el tratamiento del dolor neuropático del diabético, siendo necesarios otros estudios con mayor duración (Chad et al., 1990).

En 1991, se llevó a cabo un estudio de la aplicación tópica de capsaicina al 0,025% en 39 pacientes que padecían de neuralgia post-herpética, con el fin de evaluar su eficacia, el tiempo de acción y su curso, y los factores predictores de la respuesta al tratamiento. En el estudio se llegó a la conclusión de que la respuesta al tratamiento no dependía de la edad del paciente, ni de la duración o localización de la neuralgia (sin incluir la neuralgia del trigémino), ni de la alteración sensitiva (Peikert et al., 1991).

Más tarde, en 1992, Tandan exploró los efectos de la aplicación de capsaicina tópica al 0,075% sobre la sensibilidad térmica y vibratoria en 22 pacientes que padecían dolor neuropático de origen diabético. Consistía en un estudio de doble ciego comparando la aplicación de crema de capsaicina al 0,075% con placebo, mediante aplicaciones 4 veces al día durante 8 semanas. Los pacientes fueron sometidos a un test de sensibilidad térmica y vibratoria en la primera visita, a las 8 semanas de tratamiento, y a las 24 y 32 semanas en aquellos que continuaron en un estudio abierto con el tratamiento de capsaicina. La sensibilidad al frío a la 8ª semana disminuyó con respecto a la primera visita en ambos grupos. En los pacientes que siguieron con el estudio abierto, no se encontraron modificaciones en los test de sensibilidad vibratoria o térmica a las 32 semanas (Tandan et al., 1992).

A lo largo del 2018 en un estudio descriptivo se recopilaron los datos de la historia clínica de los pacientes que, durante 2013, 2014 y 2015 habían recibido un tratamiento con parche de capsaicina 8%. Se incluían 50 pacientes. El promedio de edad fue de 61 años. El 32% eran hombres y el 68% eran mujeres. Las indicaciones fundamentales fueron; neuralgia post-herpética con 18 casos (36%), tras cirugía oncológica 8 casos (16%), tras trauma de origen quirúrgico 18 casos (36%), en 3 pacientes dolor tras amputación de miembro y los menos frecuentes por síndrome de dolor regional complejo (SDRC), origen tóxico o infiltrativo. Según la zona de aplicación: en el 44% de los casos se aplicaron en tórax, en el 20% en los miembros inferiores, seguido del 10% en región facial y abdominal. Otras zonas menos habituales fueron zona lumbosacra y en miembro superior. El tratamiento fue eficaz en el 62% de los pacientes. El alivio perduró unos 155 días de media. En 4 pacientes la mejoría perduró más de un año. La mayor eficacia fue observada en patologías como, la neuralgia post-herpética y en neuropatía tras la cirugía oncológica (Montalbán-Moreno et al., 2018).

4.2. OTRAS ACCIONES FARMACOLÓGICAS

La gran parte de la farmacología de la capsaicina se enfoca en su uso tópico para el tratamiento de condiciones dolorosas. Sin embargo, la doble acción (sensibilización y desensibilización), que producen la capsaicina y sus derivados sobre las neuronas sensoriales, se han investigado como recurso para obtener nuevas posibilidades terapéuticas. Este principio activo presenta un alto potencial para ser empleado en diversos tratamientos. Se han observado efectos beneficiosos en patologías como la obesidad; algunos tipos de cáncer y en condiciones gastrointestinales, cardiovasculares y dermatológicas; entre otras posibles aplicaciones (Basith et al., 2016).

A pesar de que se está explorando, hay evidencias de la gran relación que presenta el receptor TRPV1 en la regulación de la salud metabólica, tiene un papel protector, incluyendo el control del peso corporal principalmente, los niveles de glucosa (importante en diabetes), el perfil lipídico y el sistema cardiovascular (Zheng et al., 2017). El síndrome metabólico se caracteriza por la aparición de un conjunto de trastornos, como: obesidad, resistencia a la insulina, hipertensión, disglucemia y dislipidemia. Estos trastornos suponen un factor de riesgo a enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2 y enfermedad del hígado graso no alcohólico. Puesto que TRPV1 se encuentra en tejidos metabólicamente activos, cabe pensar que la capsaicina podrá intervenir por distintos mecanismos en la mejora del síndrome metabólico (Panchal et al., 2018).

Además, cabe señalar que la alteración en microbiota intestinal (disbiosis) se ha relacionado con la aparición de distintas enfermedades metabólicas. En este caso, la capsaicina por mecanismos dependientes a TRPV1 e independientes a TRPV1, puede actuar en el restablecimiento de microbiota intestinal (Rosca et al., 2020).

Por un lado, la estimulación del receptor TRPV1 aumenta la secreción de insulina y los niveles de Péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), esto puede regular la homeostasis anormal de la glucosa (Zheng et al., 2017). Sin embargo, requiere de una investigación más intensiva, pero tiene potencial de ser un objetivo para el tratamiento de la obesidad y/o la diabetes (Christie et al., 2018).

Por otro lado, debido a la creciente incidencia del sobrepeso y la obesidad, el efecto anti- obesidad que induce la capsaicina está siendo muy explorado, destinado para la prevención temprana y tratamiento de la enfermedad. El desarrollo de la obesidad es consecuencia de un aumento de tejido adiposo blanco (almacén de energía), en contraposición con una disminución de termogénina (UCP1) en tejido adiposo pardo (termogénesis adaptativa). El efecto anti- obesidad de la capsaicina se produce por varios mecanismos:

- a) Aumento de la oxidación de lípidos e inhibición de adipogénesis en tejido adiposo blanco, mediante la expresión del coactivador del receptor gamma 1-alfa activado por el

proliferador de peroxisomas (PGC-1 α) y el receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas (PPAR- γ).

Se produce un aumento de adiponectina y otras adipocinas, que aumentará el metabolismo energético. Además, la capsaicina inhibe proteínas encargadas en la diferenciación de pre- adipocitos a adipocitos y puede inducir apoptosis de adipocitos. Por tanto, se aprecia una disminución en la acumulación de grasa corporal.

- b) Activación de la actividad del tejido adiposo pardo, acompañado por una mayor expresión de UCP-1 y PGC-1 α .

De esta manera obtenemos gastos energéticos mayores, debido a un aumento de lipólisis, de adenosín monofosfato cíclico (AMPc) y de la actividad proteína kinasa A (PKA). Además, induce el efecto “browning”, que consiste en una transformación de grasa blanca en grasa parda.

La termogénesis que genera el tejido adiposo pardo en condiciones de estrés, también puede ser una estrategia para contrarrestar la obesidad (Zheng et al., 2017). La interacción de capsaicina con TRPV1 estimula a los receptores β adrenérgicos, lo cual induce termogénesis en tejido adiposo pardo (Sanati et al., 2018). Habrá un aumento en la expresión de genes termogénicos como UCP1.

- c) Efectos en hipotálamo (cerebro).

Para mantener el equilibrio energético, el cerebro detecta el estado de las reservas de energía de nuestro organismo, de esta manera se hace coincidir la ingesta de energía con el gasto en energía.

La hormona derivada de los adipocitos, leptina, y que se expresa también en el hipotálamo, actúa a través de su receptor para regular la homeostasis energética, mediante la reducción del apetito. Las personas obesas presentan resistencia a la leptina, por tanto, presentan una falta de reducción del apetito, esto supone una condición patológica. Mediante la actividad hipotalámica STAT-3, la capsaicina induce los efectos de la leptina hipotalámica, produciendo saciedad, por consiguiente, disminuye el apetito (tiene efecto anorexígeno).

- d) Modulación de hormonas intestinales y microbioma. Mediante el aumento de expresión de mucina 2 (Muc2) y proteína derivada de islotes regeneradores 3 gamma (Reg3g), inducido por capsaicina.

La capsaicina se absorbe eficazmente a nivel del estómago y parte superior del intestino delgado. Puede activar los TRPV1 locales del tracto intestinal, produciendo mayor flujo

de sangre intestinal y un aumento de secreción de GLP-1. Además, se asocia el efecto anti- obesidad a un aumento en la población de la bacteria *Akkermansia muciniphila* a nivel intestinal (Zheng et al., 2017).

A nivel cardiovascular, la hipertensión arterial supone uno de los principales factores de riesgo de la aparición de enfermedades cardiovasculares. La capsaicina induce efecto antihipertensivo por distintos mecanismos: al activar TRPV1 se aumenta la liberación de neuropéptidos vasodilatadores, como el Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), a través de una actividad inhibitoria sobre la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y mediante estimulación de natriuresis y diuresis (Sanati et al., 2018).

Otra actividad farmacológica en la que está involucrada la capsaicina es la actividad anticancerígena. Los mecanismos anticancerígenos propuestos de la capsaicina consisten en un aumento de la detención del ciclo celular y la apoptosis. Se ha demostrado que la capsaicina incita la apoptosis en muchos tipos de líneas celulares de cáncer, como el adenocarcinoma de colon, el cáncer de páncreas, el carcinoma hepatocelular, el cáncer de próstata, el cáncer de mama y muchos otros, sin afectar a las células normales. Sin embargo, el mecanismo molecular por el que la capsaicina induce la apoptosis en las células cancerosas no está plenamente esclarecido, pero involucra el aumento del calcio intracelular, las ERO, la alteración del potencial de transición de la membrana mitocondrial y la activación de factores de transcripción como NFκB y STATS (Chapa-Oliver & Mejía-Teniente, 2016).

La importancia dietética que presenta el fruto del chile radica en su actividad antioxidante, que se debe principalmente a su contenido en capsaicina. La capsaicina es un antioxidante natural. Su efecto antioxidante se debe a la presencia del grupo Metoxi (-OCH₃) en posición orto, con respecto al grupo Hidroxilo (-OH), en la estructura química de capsaicina representada en la Figura 2. La capsaicina manifiesta su importancia frente a la oxidación y las radiaciones, puesto que previene la peroxidación de lípidos, oxidación de proteínas, previene la pérdida de actividad enzimática y previene la pérdida de actividad oxidante que inducen las radiaciones γ (Akhtar et al., 2017).

Por último, una posible aplicación práctica de la capsaicina es mejorar el rendimiento deportivo, es decir, la capsaicina es una molécula ergogénica. Este efecto ergogénico se debe a distintos mecanismos, como:

- a) Aumento de la liberación de calcio del retículo endoplasmático de las células musculares, dando lugar a una disminución de la fatiga muscular.
- b) Induce la oxidación de lípidos, proceso que genera energía.
- c) Debido a su efecto analgésico, aumenta la tolerancia al dolor durante el ejercicio.

- d) Ahorro de glucógeno.
- e) Aumento de la liberación de acetilcolina (Silva et al., 2021).

Como dato curioso, la capsaicina está incluida en la Lista de Sustancias Prohibidas Equinas creada por la Federación Ecuestre Internacional (FEI) en 2017. La capsaicina se considera una sustancia dopante en los deportes ecuestres, puesto que por vía tópica produce un fuerte efecto analgésico.

Tras el uso cutáneo a largo plazo (5 días), la capsaicina no se detecta en el suero del caballo a las 24 horas de la aplicación (esto dependerá de varios factores). Este dato puede ser utilizado para el desarrollo de pruebas antidopaje. Además, es importante tenerlo en cuenta, cuando el uso de capsaicina en caballos es con un fin terapéutico (Zak et al., 2018).

4.3.PREPARACIONES COMERCIALIZADAS CON CAPSAICINA

La aprobación del uso de fármacos con capsaicina fortificó su importancia clínica. Las compañías farmacéuticas comercializaron capsaicina tópica bajo distintos nombres comerciales tales como Menthacin, Zostrix, y Capzasin-P, entre muchos otros (Basith et al., 2016).

Algunos ejemplos de medicamentos pueden ser los que encontramos en la Figura 6 y Figura 7. En la Figura 6, podemos observar un envase de Capsaicin 0,75mg/g crema, este medicamento es empleado en alivio del dolor (CIMA, 2021). Mientras que, en la Figura 7, encontramos un gel inductor quema grasas, donde capsaicina es parte de sus ingredientes.



Figura 6: Crema Capsaicin 0,75 mg/g de Laboratorios Viñas.



Figura 7: Gel inductor quema grasas de Laboratorios Phergal.

Imágenes (Figura 6 y Figura 7) tomadas por David Cano Pérez, 2021.

5. DISCUSIÓN

Como se ha mencionado a lo largo del trabajo, la capsaicina es un capsaicinoide con gran interés en el tratamiento del dolor neuropático. Estudios epidemiológicos manifiestan que la prevalencia de esta dolencia en la población es alta. Conjuntamente a este dolor, es común la aparición de depresión, insomnio e insuficiencias en la función física, que afectan a la calidad de vida de los pacientes.

Las formas farmacéuticas en las que se encuentra formulada la capsaicina es variada, tales como cremas, geles, líquidos, lociones y parches transdérmicos. En cuanto a la concentración en capsaicina, las formulaciones tópicas van desde 0,025 a 0,15%. Es empleada en el tratamiento a corto plazo de dolores como lumbalgias, torceduras, esguinces, contusiones, calambres, artritis o la neuropatía diabética. El parche de capsaicina al 8%, *Qutenza*, está indicado para el tratamiento del dolor neuropático periférico en adultos, solo o en combinación con otros medicamentos.

Además, el dolor neuropático se relaciona con distintas situaciones patológicas. Por este motivo, toma especial importancia que, en pacientes con sospecha de dolor neuropático, se realicen investigaciones más exhaustivas en base a su historial clínico, para un correcto diagnóstico e identificación de la causa que produce dicho dolor. Un enfoque gradual y multidisciplinario para la valoración y el tratamiento del dolor neuropático ayuda a iniciar una atención completa (por ejemplo, en clínicas especializadas en dolor) y a conseguir un tratamiento más efectivo, con menor riesgo, menos efectos adversos y costos mínimos.

Por el momento, el tratamiento de primera línea del dolor neuropático es con fármacos antidepresivos y fármacos antiepilépticos, entre otros. Sin embargo, aunque presentan la mejor evidencia de seguridad y eficacia, estos agentes orales no han aportado beneficios significativos en todos los pacientes (Gilron et al., 2015). Además, se asociaron con efectos adversos como somnolencia y mareos, desencadenando la interrupción del tratamiento.

Comparándolo con otros estudios, el alivio del dolor con el parche cutáneo de capsaicina al 8% es parecido al observado en fármacos como pregabalina, duloxetina y gabapentina, en pacientes con neuropatía diabética dolorosa. Sin embargo, ninguno de los efectos adversos mencionados anteriormente, se han visto relacionados con la utilización tópica de capsaicina al 8%. Podemos decir que, el tratamiento localizado con el parche de capsaicina al 8% tuvo una eficacia similar, pero desde un punto de vista del perfil de seguridad de la capsaicina, aportó beneficios de tolerabilidad en términos de efectos adversos sistémicos, en comparación con los agentes orales recomendados por el Instituto Nacional para la Calidad de la Sanidad y de la Asistencia (NICE) en pacientes con neuropatía diabética dolorosa (Nooten et al., 2017).

Con el fin de reducir los efectos secundarios de la capsaicina, es importante conocer las dosis eficaces de capsaicina, y la forma de administración más adecuada. Los estudios acerca de la relación estructura-actividad de la molécula de capsaicina son necesarios para desarrollar nuevos análogos de capsaicina con menos o ningún efecto tóxico (Basith et al., 2016). Al mismo tiempo, se está explorando la síntesis de análogos de capsaicina de acción prolongada y la formulación de formas farmacéuticas que permitan una liberación sostenida de capsaicina en el sitio del órgano diana, ya que estas formulaciones presentan mayor permeabilidad en la piel que las cremas de capsaicina (Batiha et al., 2020).

De forma general podemos afirmar que el tratamiento con capsaicina, solo o como terapia coadyuvante con analgésicos orales, es eficaz para el dolor persistente en condiciones neuropáticas.

Además de su efecto sobre el dolor neuropático, estudios emergentes han demostrado que la capsaicina presenta otras acciones farmacológicas, que pueden estar implicadas en una amplia variedad de aplicaciones. Presenta un gran potencial terapéutico en situaciones patológicas como el cáncer, la obesidad, los trastornos de la piel, las enfermedades cardiovasculares, etc. Además, se

ha relacionado con otras actividades, como el tratamiento de los reflejos respiratorios superiores, la prevención de la adipogénesis, el aumento de la tasa metabólica y la regulación de las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas (Basith et al., 2016).

Cabe destacar el efecto beneficioso de la capsaicina sobre el síndrome metabólico. La capsaicina engloba un conjunto de efectos farmacológicos, como son, el efecto anti- obesidad, efecto hipolipemiente (producido por la reducción de la absorción intestinal del colesterol y el aumento de la excreción del colesterol y de los triacilglicéridos en heces) y el efecto antidiabético, producidos por distintos mecanismos. Por tanto, la capsaicina puede servir como agente protector en la salud metabólica, contribuyendo a disminuir el riesgo de mortalidad y morbilidad a causa de enfermedades cardiovasculares, pero todavía precisamos de más ensayos clínicos para poder corroborar su eficacia en humanos (Sanati et al., 2018).

Otra opción puede ser potenciar la ingesta oral del chile, como parte de una alimentación sana y equilibrada. Anteriormente mencionamos los beneficios antioxidantes de este fruto, son debidos principalmente a su contenido en capsaicina (Akhtar et al., 2017). Además, supone una fuente rica en carotenoides, flavonoides, vitaminas y minerales. Por ejemplo, en zonas como México, es característico en su medicina tradicional y son muy empleados en su cocina. Sin embargo, sus efectos secundarios gastrointestinales, así como su sabor picante, restringe su consumo en otras zonas cuyos individuos no toleran el sabor picante de la misma forma (Batiha et al., 2020).

6. CONCLUSIONES

- 1) La capsaicina es un metabolito secundario, perteneciente a un grupo de compuestos químicos llamados vaniloides. Actualmente se considera un protoalcaloide y se encuentra de forma predominante (90%) en el fruto del chile (género *Capsicum*), con respecto a los demás capsaicinoides. Este principio activo lipofílico es soluble en aceites, grasas y alcohol.
- 2) Se ha demostrado que la capsaicina presenta un potente efecto analgésico al interactuar como agonista altamente selectivo con el receptor TRPV1. Este receptor polimodal es un canal de cationes no selectivo, cuyo principal activador exógeno es la capsaicina.
- 3) La principal indicación terapéutica de la capsaicina es su uso tópico en patologías dolorosas, fundamentalmente, en dolor neuropático. Aporta beneficios en situaciones neuropáticas como: neuralgia post- herpética, polineuropatías dolorosas y en condiciones

post- mastectomías o quirúrgicas. Aunque su mecanismo de acción sigue en período de investigación.

- 4) En dolor neuropático la capsaicina 8 % podría plantearse como tratamiento de primera línea en poblaciones especiales: ancianos, polimedicados y con comorbilidad. Es de uso fácil, seguro y sin importantes interacciones descritas con otros fármacos.
- 5) Hay evidencias que indican que la capsaicina muestra otras acciones farmacológicas, muchas de ellas relacionadas con el receptor TRPV1: propiedades anti- obesidad, por su efecto regulador del metabolismo y antihipertensivas, ya que la estimulación de dicho receptor produce la liberación de neuropéptidos vasodilatadores. Actualmente también hay investigaciones donde se le otorga un papel importante en diferentes tipos de cáncer, aunque no está claro, en este caso, como sería su mecanismo de acción molecular.
- 6) Por todo lo expuesto, podemos concluir que la capsaicina es una molécula con un interesante perfil farmacológico que le confiere un alto potencial terapéutico para el futuro tratamiento de diferentes patologías.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Akhtar, F., Sharif, H. M., Mallick, M. A., Zahoor, F., Abdulmalik, A., Baig, W., et al. Capsaicin: Its biological activities and in silico target fishing. *Acta Pol Pharm.* 2017; 74(2), 321-329.
2. Attal, N., Cruccu, G., Baron, R. A., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T. S., et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol.* 2010; 17(9), 1113-e88.
3. Basith, S., Cui, M., Hong, S., & Choi, S. Harnessing the therapeutic potential of capsaicin and its analogues in pain and other diseases. *Molecules.* 2016; 21(8), 966.
4. Batiha, G. E. S., Alqahtani, A., Ojo, O. A., Shaheen, H. M., Wasef, L., Elzeiny, M., et al. Biological properties, bioactive constituents, and pharmacokinetics of some *Capsicum* spp. and capsaicinoids. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(15), 5179.
5. Bernstein, J. E., Bickers, D. R., Dahl, M. V., & Roshal, J. Y. Treatment of chronic postherpetic neuralgia with topical capsaicin: a preliminary study. *J Am Acad Dermatol.* 1987; 17(1), 93-96.

6. Bruneton J. Farmacognosia. Fitoquímica. Plantas medicinales. 5ª Ed. París: Editorial Lavoisier Tec&Doc.; 2016.
7. Camacho Barreiro, L., Pesado Cartelle, J., & Rumbo-Prieto, J. M. Opinión de enfermería y concordancia entre las escalas visual analógica, verbal simple y numérica, en la valoración del dolor agudo como 5ª constante vital. Ene. 2016; 10(1), 0-0.
8. Campbell, J. N., & Meyer, R. A. Mechanisms of neuropathic pain. Neuron. 2006; 52(1), 77-92.
9. Chad, D. A., Aronin, N., Lundstrom, R., McKeon, P., Ross, D., Molitch, M., et al. Does capsaicin relieve the pain of diabetic neuropathy?. Pain. 1990; 42(3), 387-388.
10. Chapa-Oliver, A. M., & Mejía-Teniente, L. Capsaicin: From plants to a cancer-suppressing agent. Molecules. 2016; 21(8), 931.
11. Christie, S., Wittert, G. A., Li, H., & Page, A. J. Involvement of TRPV1 channels in energy homeostasis. Front Endocrinol. 2018; 9, 420.
12. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. Capsicin 0,75 mg/g crema. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63830/FT_63830.pdf
13. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. Qutenza 179 mg parche cutáneo. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/09524001/FT_09524001.pdf
14. Devor, M. Respuesta de los nervios a la lesión en relación con el dolor neuropático. Wall y Melzack. Tratado del Dolor. 5ª ed. España: Elsevier; 2007. p. 927-951).
15. Frias, B., & Merighi, A. Capsaicin, nociception and pain. Molecules. 2016; 21(6), 797.
16. Gálvez, R., Marsal, C., Vidal, J., Real, M., Ruiz, M., & Rejas, J. El dolor neuropático como causa de ansiedad, depresión y trastornos del sueño en condiciones de práctica médica habitual: resultados del estudio naturalístico DONEGA. Rev Soc Esp Dolor. 2006; 13(2), 81-95.
17. Gilron, I., Baron, R., & Jensen, T. Neuropathic pain: principles of diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc. 2015 Apr;90(4):532-45.
18. González-Escalada, J. R. Pregabalina en el tratamiento del dolor neuropático periférico. Rev Soc Esp Dolor. 2005; 12(3), 169-180.

19. Groninger, H., & Schisler, R. E. Topical capsaicin for neuropathic pain# 255. *J Palliat Med.* 2012; 15(8), 946-947.
20. Guedes, V., Castro, J. P., & Brito, I. Topical capsaicin for pain in osteoarthritis: A literature review. *Reumatol Clin (Engl Ed).* 2018; 14(1), 40-45.
21. Ilie, M. A., Caruntu, C., Georgescu, S. R., Matei, C., Negrei, C., Ion, R. M., et al. Capsaicin: Physicochemical properties, cutaneous reactions and potential applications in painful and inflammatory conditions. *Exp Ther Med.* 2019; 18(2), 916-925.
22. Julià, C. B., & Prats, A. F. Novedades en el tratamiento del dolor neuropático. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2012; 13(3), 103-109.
23. Medline Plus [en línea]. Capsaicina tópica. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/meds/a620055-es.html>
24. Medline Plus [en línea]. Osteoartritis. [Consultado en mayo 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000423.htm>
25. Montalbán-Moreno, B., González-López, M. T., Mateo-Cerdán, C. M., López-Palanca, S., Jiménez-Jiménez, V., Cuartero-del-Pozo, A. B., et al. Efectividad del parche de capsaicina 8% en el dolor neuropático. *Rev Soc Esp Dolor.* 2018; 25(4), 242-243.
26. Nooten, F., Treur, M., Pantiri, K., Stoker, M., & Charokopou, M. Capsaicin 8% patch versus oral neuropathic pain medications for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a systematic literature review and network meta-analysis. *Clin Ther.* 2017; 39(4), 787-803.
27. Panchal, S. K., Bliss, E., & Brown, L. Capsaicin in metabolic syndrome. *Nutrients.* 2018; 10(5), 630.
28. Patowary, P., Pathak, M. P., Zaman, K., Raju, P. S., & Chattopadhyay, P. Research progress of capsaicin responses to various pharmacological challenges. *Biomed Pharmacother.* 2017; 96, 1501-1512.
29. Peikert, A., Hentrich, M., & Ochs, G. Topical 0.025% capsaicin in chronic post-herpetic neuralgia: efficacy, predictors of response and long-term course. *J Neurol.* 1991; 238(8), 452-456.
30. Pérez de la Fuente, T., & Cárcamo Hermoso, C. El parche de capsaicina: una nueva herramienta para el tratamiento del dolor neuropático tras cirugía mamaria. *Rev de Senol y Patol Mamar.* 2020.

31. Quijano, A. L., Montes, M. J., & Retamoso, I. Tratamiento del dolor neuropático. Arch Med Int. 2010; 32(1), 17-21.
32. Reyes-Escogido, M. D. L., Gonzalez-Mondragon, E. G., & Vazquez-Tzompantzi, E. Chemical and pharmacological aspects of capsaicin. Molecules. 2011; 16(2), 1253-1270.
33. Rosca, A. E., Iesanu, M. I., Zahiu, C. D. M., Voiculescu, S. E., Paslaru, A. C., & Zagrean, A. M. Capsaicin and Gut Microbiota in Health and Disease. Molecules. 2020; 25(23), 5681.
34. Sanati, S., Razavi, B. M., & Hosseinzadeh, H. A review of the effects of *Capsicum annuum* L. and its constituent, capsaicin, in metabolic syndrome. Iran J Basic Med Sci. 2018; 21(5), 439.
35. Sharma, S. K., Vij, A. S., & Sharma, M. Mechanisms and clinical uses of capsaicin. Eur J Pharmacol. 2013; 720(1-3), 55-62.
36. Silva, V. E. D. M., Cholewa, J. M., Billaut, F., Jäger, R., de Freitas, M. C., Lira, F. S., et al. Capsaicinoid and Capsinoids as an Ergogenic Aid: A Systematic Review and the Potential Mechanisms Involved. Int J Sports Physiol Perform. 2021; 16(4), 464-473.
37. Smith, E. S. J. Advances in understanding nociception and neuropathic pain. J Neurol. 2018; 265(2), 231-238.
38. Szolcsányi, J. Capsaicin and sensory neurones: a historical perspective. Prog Drug Res. 2014; 1-37.
39. Tandan, R., Lewis, G. A., Badger, G. B., & Fries, T. J. Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy: effect on sensory function. Diabetes Care. 1992; 15(1), 15-18.
40. Vallecilla, K., Zuluaga, M., Agudelo Rodríguez, C., Ríos, E., & Charry Gónima, P. Semisíntesis de ésteres y amidas a partir de un alcaloide obtenido desde Ají (*Capsicum annuum*). Avances En Ciencias e Ingeniería. 2018; 9(3), 23–38.
41. Vidal, M. A., Calderón, E., Román, D., Pérez-Bustamante, F., & Torres, L. M. Capsaicina tópica en el tratamiento del dolor neuropático. Rev Soc Esp Dolor. 2004; 11(5), 306-318.
42. Watson, C. P. N., Evans, R. J., & Watt, V. R. Post-herpetic neuralgia and topical capsaicin. Pain. 1988; 33(3), 333-340.
43. Yáñez, P., Balseca, D., Rivadeneira, L., & Larenas, C. Morphological characteristics and concentration of capsaicin in five native species of *Capsicum* cultivated in Ecuador. Lgr. 2015; 22(2), 12-32.

44. Yang, F., & Zheng, J. Understand spiciness: mechanism of TRPV1 channel activation by capsaicin. *Protein Cell*. 2017; 8(3), 169-177.
45. Zak, A., Siwinska, N., Slowikowska, M., Borowicz, H., Szpot, P., Zawadzki, M., et al. The detection of capsaicin and dihydrocapsaicin in horse serum following long-term local administration. *BMC Vet Res*. 2018; 14(1), 1-6.
46. Zheng, J., Zheng, S., Feng, Q., Zhang, Q., & Xiao, X. Dietary capsaicin and its anti-obesity potency: from mechanism to clinical implications. *Biosci Rep*. 2017; 37(3).