

Rev. Soc. Esp. Dolor
11: 306-318, 2004

Capsaicina tópica en el tratamiento del dolor neuropático

M. A. Vidal¹, E. Calderón², D. Román¹, F. Pérez-Bustamante² y L. M. Torres³

Vidal MA, Calderón E, Román D, Pérez-Bustamante F, Torres LM. Topical capsaicin for the management of neuropathic pain. *Rev Soc Esp Dolor* 2004; 11: 306-318.

SUMMARY

Neuropathic pain is one of the most complex painful syndromes and one of the most difficult to treat. It is a symptom resulting from neurological damage (peripheral, central or both) affecting the pain nervous transmission system. Several drugs have been used, but none of them has resulted effective enough and their side effects frequently deter the continuation of the treatment. It can show up in different situations, all of which are more frequent in aged patients. A powerful analgesic with as little number of side effects as possible is needed.

This paper is a bibliographic review performed through the Medline data base of the treatment with topical capsaicin in different cases of neuropathic pain: postherpetic neuralgia, diabetic neuropathy, neuropathic pain associated to AIDS, trigeminal neuralgia, post-mastectomy painful syndromes and regional complex pain.

The topical administration of capsaicin 0.075%, has shown to be effective for the management of dysesthetic pain and hence it is a therapeutic alternative for this type of pain. Its mechanism of action appears to be based on the selective stimulation of the neurons of amyelinated fibers C, causing the release of substance P and perhaps of other neurotransmitters; and finally, a depletion of substance P,

which would disturb pain transmission to central systems, causing a desensitization phenomenon. While some studies have shown a greater effectiveness of capsaicin versus placebo, few patients have reported a significant response when it is used as monotherapy for neuropathic pain. Sometimes double-blind studies cannot be conducted due to the burning sensation referred to above. It lacks significant systemic side effects, but during the first week of therapy an itching or burning sensation can appear in the application area that tends to disappear after the first week. This burning sensation is, together with the limited clinical effectiveness, the major limitation of the topical administration of capsaicin. The main indication of topical capsaicin is as co-adjuvant of antidepressants and anticonvulsants for the management of several neuropathic pain conditions, since as monotherapy it seems to be insufficient. It is an option that has to be considered in aged patients with neuropathic pain, since it presents a lower incidence of systemic side effects and drug interactions. © 2004 Sociedad Española del Dolor. Published by Arán Ediciones, S. L.

Key words: Capsaicin. Neuropathic pain. Neuropathy. Substance P.

RESUMEN

El dolor neuropático es uno de los síndromes dolorosos más complejos y de más difícil tratamiento. Se denomina así al síntoma resultante del daño neurológico (periférico, central o ambos) en una parte del sistema de transmisión nerviosa del dolor. Se han utilizado diversos fármacos, pero ninguno ha resultado suficientemente efectivo y los efectos secundarios a menudo impiden su continuación. Puede darse en distintas situaciones, todas ellas más frecuentes en pacientes mayores. Se busca un analgésico potente con el menor número de efectos secundarios posibles.

Este artículo es una revisión bibliográfica, mediante la base de datos del Medline, del tratamiento con capsaicina tópica en distintos casos de dolor neuropático: neuralgia postherpética, neuropatía diabética, dolor neuropático asociado al sida, neuralgia del trigémino, síndrome doloroso postmastectomía y dolor complejo regional.

¹MIR

²FEA

³Jefe de Servicio

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

Recibido: 10-03-04.

Aceptado: 10-06-04.

La aplicación tópica de capsaicina al 0,075%, ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del dolor disestésico, por lo que constituye una alternativa terapéutica en este tipo de dolor. Su mecanismo de acción parece que se basa en la estimulación selectiva de las neuronas de las fibras amielínicas C, provocando la liberación de sustancia P y posiblemente otros neurotransmisores; y finalmente una depleción de sustancia P, con lo que se produciría una alteración de la transmisión del dolor a los sistemas centrales produciéndose un fenómeno de desensibilización. A pesar de que algunos estudios demuestran una mayor efectividad de la capsaicina frente a placebo, son pocos los pacientes que refieren una respuesta importante cuando se utiliza como única terapia del dolor neuropático. En ocasiones es imposible realizar estudios de doble ciego debido a la sensación quemante de la que hemos hablado. Carece de efectos secundarios sistémicos importantes, no obstante en la primera semana de tratamiento puede aparecer prurito o sensación de quemazón en la zona de aplicación, que tiende a desaparecer después de la primera semana. Esta sensación de quemazón constituye, junto con la limitada efectividad clínica, la principal limitación de la aplicación tópica de capsaicina. La principal indicación del uso de la capsaicina tópica es la de coadyuvante de los antidepresivos y anticonvulsivantes en el tratamiento de los diversos cuadros de dolor neuropático, ya que como terapia única parece ser insuficiente. Es una opción a tener en cuenta en los pacientes añosos afectados de dolor neuropático, con lo que disminuiríamos la incidencia de efectos secundarios sistémicos y de interacciones medicamentosas. © 2004 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Arán Ediciones, S.L.

Palabras clave: Capsaicina. Dolor neuropático. Neuropatía. Sustancia P.

1. INTRODUCCIÓN

En determinados tipos de neuropatías los síntomas sensoriales positivos como la sensación de quemazón, el dolor punzante o lancinante, pueden dominar la clínica. Este dolor suele ser refractario a la terapia analgésica convencional.

El dolor neuropático es el resultado de una alteración o cambio patológico en un nervio, que se manifiesta como una sensación anormal desagradable (1-3). El dolor neuropático puede desencadenarse de forma espontánea y suele describirse como un dolor poco definido, quemante, punzante, descarnado, sensación de hormigueo o sensación tirante, con un curso que puede ser constante o intermitente (2).

2. DOLOR NEUROPÁTICO

2.1. Mecanismos de producción

Todavía estamos lejos de un completo conocimiento de los mecanismos fisiopatogénicos implicados en el dolor neuropático. Desconocemos cuál, si la sensibilización central o la periférica, es la desencadenante del dolor neuropático, y cuál la responsable de que se mantenga. Es probable que sean más de uno los mecanismos responsables del inicio y el mantenimiento del dolor neuropático.

El desarrollo de modelos de dolor neuropático y la demostración de la neuroplasticidad y la sensibilización central y periférica constituyen la base de la investigación del dolor neuropático y su tratamiento. Hay muchas implicaciones clínicas resultantes de estos avances.

2.2. Cuadros clínicos. Neuropatías

2.2.1. Neuralgia postherpética

El herpes zóster y la neuralgia postherpética son consecuencia de la reactivación del virus de la varicela-zóster adquirido durante la infección primaria de la varicela.

Aproximadamente el 20% de los pacientes con herpes zóster desarrollan neuralgia postherpética. Mientras que la varicela se manifiesta principalmente en niños, el herpes zóster y la neuralgia postherpética son más frecuentes a medida que aumenta la edad del paciente. La edad es el factor de riesgo más establecido. Otros posibles factores de riesgo para el

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN
2. DOLOR NEUROPÁTICO
 - 2.1. Mecanismos de producción
 - 2.2. Cuadros clínicos. Neuropatías
3. CAPSAICINA TÓPICA
 - 3.1. Mecanismo de acción
 - 3.2. Efectos adversos
4. DISCUSIÓN

TABLA I

<i>Condición</i>	<i>Dosis de capsaicina</i>	<i>Referencia</i>
Neuralgia postherpética	0,025% (4 semanas)	Watson et al (13)
	0,075% (6 semanas)	Bernstein et al (14)
	0,025% (8 semanas)	Peikert et al (15)
	0,025% (4 semanas)	Srebrnik and Brenner (16)
	0,075% (6 semanas)	Watson et al (17)
	0,075% (2 años)	Watson et al (17)
Neuropatía diabética	0,075% (4 semanas)	Chad et al (24)
	0,075% (8semanas)	Capsaicin Study Group (25)
	0,075% (8 semanas)	Scheffer et al (26)
	0,075% (8 semanas)	Tandan et al (28)
	0,075% (8 semanas)	Tandan et al (29)
	0,075% (8 semanas)	Capsaicin Study Group (30)
Dolor neuropático asociado al sida	0,075% (4 semanas)	Paice et al (39)
Neuralgia del trigémino	0,025% (4 semanas)	Epstein and Marcoe (43)
Síndrome doloroso postmastectomía	0,025% (4 semanas)	Watson et al (48)
	0,075% (6 semanas)	Watson et al (49)
	0,025% (8 semanas)	Dini et al (50)
Dolor complejo regional	0,025% (3 semanas)	Cashire and Snyder (51)

desarrollo de neuralgia postherpética son: pacientes afectos de herpes zóster oftálmico; presentar historia de pródromos dolorosos antes de la aparición de las lesiones cutáneas; y estado inmunocomprometido (4). El riesgo aumenta en aquellas situaciones que hacen disminuir la función inmune, como la infección por VIH, quimioterapia, enfermedades malignas y el uso crónico de corticoides (5,6).

La complicación crónica más frecuente del herpes zóster es la neuralgia postherpética. El dolor que persiste más de uno a tres meses después de la resolución del rash se acepta generalmente como signo de neuralgia postherpética (7). Se manifiesta como dolor quemante, lancinante, que puede ser radicular. Los pacientes suelen referir que el dolor no se desencadena por estímulos nocivos sino que suele desencadenarse con acciones tan simples como la presión de la ropa, el roce de las sábanas, etc.

La neuralgia postherpética suele ser autolimitada, los síntomas tienden a desaparecer con el tiempo. Menos del 25% de los pacientes que la sufren siguen refiriendo dolor seis meses después de la erupción cutánea. El tratamiento se basa en el control del dolor, a la espera de la resolución espontánea. Son múltiples los fármacos empleados y las vías de administración: analgésicos convencionales, analgésicos opioides, tratamiento tópico, antidepresivos tricíclicos, anticonvulsi-

vantes, L-dopa, bloqueos de nervios, medicación epidural o intrarraquídea, etc. (8-11).

En 1987 y 1988 se llevaron a cabo los primeros ensayo abiertos, no controlados, que estudiaban el uso de la capsaicina tópica en crema al 0,025% para el tratamiento de la neuralgia postherpética. Bernstein y cols. (12) realizaron un estudio abierto, no controlado, en 14 pacientes afectos de neuralgia postherpética. De los 12 que terminaron el estudio un 75% (9 pacientes) refirieron alivio del dolor. Únicamente uno de los sujetos presentó efectos secundarios, en forma de quemazón intermitente. Watson y cols. (13) llevaron a cabo un estudio abierto, no controlado, en 33 pacientes. Veintidós finalizaron el estudio y 11 lo abandonaron, siendo la sensación de quemazón el efecto secundario más frecuente y principal motivo de abandono. Un 56% de los pacientes que finalizaron el estudio presentó un alivio bueno o excelente del dolor tras cuatro semanas de tratamiento, y un 78% refirió al menos alguna mejoría.

En 1989, Bernstein y cols. (14), realizaron un estudio controlado, paralelo, de doble ciego. Estudiaron a 33 pacientes afectos de neuralgia postherpética, que presentaban dolor de al menos 12 meses de evolución y a los que se aplicó capsaicina tópica al 0,075% o placebo durante seis semanas. La respuesta

al tratamiento se evaluó mediante una escala analógica visual de dolor y del alivio del dolor, una escala categórica del dolor y un examen físico global. De los 33 pacientes 29 completaron el estudio, presentando una mejoría del dolor tanto en la escala global como en la escala analógica visual y en la categórica para la severidad y el alivio del dolor. No obstante, el 30% de los pacientes refirieron sensación de quemazón y esto imposibilitó que el estudio fuera totalmente ciego.

En 1991, Peikert y cols. (15), estudiaron la aplicación tópica de capsaicina al 0,025% en 39 pacientes que padecían de neuralgia postherpética con el fin de evaluar su eficacia, el tiempo de acción y su curso, y los factores predictores de la respuesta al tratamiento. Los pacientes afectados de la neuralgia con una duración media de 24 meses fueron tratados con crema de capsaicina al 0,025% durante 8 semanas en un estudio abierto, no randomizado. Se evaluó el dolor mediante una escala analógica visual y una escala verbal. En cuanto a los resultados del estudio: 19 pacientes (48,7%) refirieron una mejoría importante después de 8 semanas de tratamiento; 5 (12,8%) abandonaron el estudio a causa de los efectos secundarios; y 15 (38,5%) no refirieron mejoría con el tratamiento. En aquellos pacientes que respondieron al tratamiento se realizó otra evaluación 10-12 meses después del estudio, objetivándose que un 72,2% aún referían mejoría, únicamente una tercera parte de los pacientes había continuado con la aplicación de la crema de forma irregular. En el estudio se llegó a la conclusión de que la repuesta al tratamiento no dependía de la edad del paciente, ni de la duración o localización de la neuralgia (excluyendo la neuralgia del trigémino), ni de la alteración sensitiva. La respuesta al tratamiento no se correlacionaba con la incidencia, ni con la duración o severidad de la sensación de quemazón que podía provocar la capsaicina.

En 1992, Srebrnik y Brenner (16) realizaron un estudio en el que se comparaba la efectividad de la aplicación tópica de capsaicina con placebo para aliviar el dolor en pacientes afectados de neuralgia postherpética. Se incluyeron en el estudio a 50 pacientes que no respondían, o lo hacían de manera insuficiente, al tratamiento oral con analgésicos, antidepresivos y neurolépticos. El estudio tuvo una duración de 4 semanas, y al inicio del mismo se trataba de un estudio de doble ciego. Los pacientes se aplicaron capsaicina al 0,025% o una base de alcohol al 90% cinco veces al día durante una semana y tres veces al día durante tres semanas. Debido a que cada uno de los tratamientos desencadenaba manifestaciones locales muy diferentes, se optó por abandonar el doble ciego

y continuar con un estudio abierto. Se evaluó el dolor una semana antes de iniciar el tratamiento, en la semana 1ª y en la 4ª, mediante una escala numérica del 0 al 5. De los 43 pacientes que finalizaron el estudio, un 70% experimentó un alivio importante del dolor. Siete pacientes abandonaron el estudio debido a los efectos secundarios, como la sensación de quemazón.

En 1993, Watson y cols. (17) hicieron un estudio randomizado, controlado, de doble ciego, comparando la aplicación tópica de capsaicina al 0,075% *versus* placebo en el tratamiento de la neuralgia postherpética en 143 pacientes con neuralgia postherpética de seis o más meses de evolución. Además se evaluó la seguridad y la eficacia del tratamiento a largo plazo con capsaicina tópica en la NPH, mediante un seguimiento con un estudio abierto de dos años de duración. Se llevaron a cabo dos análisis en función de la duración de la PHN: uno en los 143 pacientes que participaban en el estudio y otro en los 93 pacientes en los que la PHN se había manifestado durante 12 meses antes de iniciado el estudio. Se evaluaron los cambios en la severidad del dolor en una escala categórica, escala visual analógica de la severidad del dolor, escala visual analógica de alivio del dolor, escala de capacidad funcional y examen físico global. En el grupo que recibió tratamiento con capsaicina se constató una mejoría significativa del dolor al inicio del estudio. En contrapartida, no hubo cambios significativos en el grupo placebo. Tras finalizar la seis semanas del estudio de doble ciego, 77 pacientes siguieron en el estudio abierto de dos años de duración. En esta fase se observó que los efectos beneficiosos que se constataron con el tratamiento durante seis semanas de capsaicina, podían persistir o incluso mejorar en la mayoría de los pacientes (86%) con el tratamiento prolongado. No se recogieron efectos secundarios importantes, de hecho el único efecto secundario que se observó asociado al tratamiento con capsaicina tópica fue la sensación de quemazón o punzada en la zona de aplicación en un 9% de los pacientes en los casos de exposición prolongada.

2.2.2. Neuropatía diabética

La diabetes mellitus es la enfermedad endocrina más frecuente, su incidencia oscila entre el 1 y el 2% de la población. El dolor a menudo se asocia a la neuropatía diabética y suele ser refractario al tratamiento analgésico convencional. La neuropatía dia-

bética podría definirse como la presencia de síntomas y/o signos de disfunción de las partes somáticas o autonómicas del sistema nervioso periférico en personas con diabetes, después de excluidas otras causas (18-20).

La neuropatía diabética es la complicación más común asociada a la diabetes. Oscila entre el 5 y el 100% de diabéticos con neuropatía en las diversas series (21-23).

En 1990 Chad y cols. (24) estudiaron el efecto analgésico de la aplicación tópica de capsaicina sobre las áreas dolorosas de la piel en pacientes afectados de neuropatía diabética. Cincuenta y ocho pacientes procedentes de 5 centros fueron sometidos a un estudio randomizado de doble ciego comparando la aplicación de crema de capsaicina al 0,075% con placebo durante 4 semanas. De los 46 pacientes que finalizaron el estudio, 24 recibieron capsaicina y 22 placebo. El dolor se evaluó mediante dos escalas verbales mediante las cuales describían la intensidad del dolor a la 2ª y 4ª semana de tratamiento en comparación con la primera visita (evaluación global médica y escala categórica del dolor). Además se emplearon dos escalas analógicas visuales para evaluar la intensidad del dolor y el alivio de este. En la segunda semana de tratamiento se observó cierta mejoría en el grupo tratado con capsaicina. A la cuarta semana la mejoría fue de un 67-71% con capsaicina vs 41-50% en el grupo placebo. No obstante, los resultados sólo fueron estadísticamente significativos en una de las cuatro variables que se utilizaron después de cuatro semanas de tratamiento. Cuatro pacientes de cada grupo presentaron efectos secundarios, como prurito y quemazón en la zona de aplicación de la crema. El estudio concluía afirmando que después de cuatro 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 necesaria la realización de otros estudios de mayor duración.

En 1991 se llevó a cabo un estudio multicéntrico, randomizado, de doble ciego comparando la capsaicina con placebo en pacientes afectados de polineuropatía diabética o radiculopatía (25). Participaron en el estudio 12 centros, con una media de 20 pacientes por centro. Se aplicó capsaicina al 0,075% frente a placebo en las áreas con dolor cuatro veces al día durante un periodo de ocho semanas en pacientes asignados a uno u otro grupo de forma aleatorizada. Se evaluó la intensidad del dolor y el alivio del mismo mediante exámenes físicos y escalas analógicas visuales cada dos semanas. De los 277 pacientes que se incluyeron en el estudio 219 lo finalizaron,

demostrando una diferencia estadísticamente significativa en el alivio del dolor en el grupo tratado con capsaicina comparado con el grupo placebo; mejoría del dolor de un 69,55 vs 53,4% evaluado mediante exámenes físicos, 38,1 vs 27,4% en cuanto a la disminución de la intensidad del dolor, 58,4 vs 45,3% en lo que respecta a un mayor alivio del dolor. De los 58 pacientes que abandonaron el estudio antes de finalizar las 8 semanas de tratamiento, 38 pertenecían al grupo tratado con capsaicina (11 alegaron razones relacionadas con el tratamiento) y 20 al grupo placebo. Ciento ocho pacientes del grupo de la capsaicina refirieron efectos secundarios, siendo los más frecuentes la quemazón transitoria, la tos, el rash cutáneo y la irritación en el lugar de aplicación de la crema. Del grupo placebo fueron 41 los pacientes que refirieron efectos secundarios. El estudio concluía afirmando que la capsaicina es un fármaco bien tolerado, con escasos efectos secundarios como quemazón transitoria, estornudos y tos, por lo que puede considerarse como una forma de tratamiento segura y efectiva para la neuropatía diabética.

En 1991 Scheffler y cols. (26) realizaron un estudio controlado, randomizado, de doble ciego, de ocho semanas de duración en el que se comparaba la crema de capsaicina al 0,075% vs placebo con el fin de estudiar la efectividad de la capsaicina como tratamiento del dolor neuropático del diabético. Se incluyeron en el estudio aquellos pacientes afectados de dolor moderado o severo, que referían interferencia con el sueño o con las actividades de la vida diaria y sin respuesta o con intolerancia a la terapia analgésica convencional. Al finalizar el tratamiento se objetivó una mejoría estadísticamente significativa en los pacientes tratados con capsaicina, siendo un 90% de los pacientes los que presentaron mejoría.

En 1991, Mc Mahon y cols. (27) demostraron que la aplicación tópica de capsaicina al 0,075 y al 0,75% durante 10 semanas en ratas adultas producía un empeoramiento reversible en la función de las fibras nerviosas de tipo C, pero sin degeneración de las neuronas sensitivas.

Sin embargo, los estudios que se habían realizado sobre los efectos de la capsaicina tópica en humanos se habían llevado a cabo empleando concentraciones mayores al 0,075%, que son más altas de las que habitualmente se emplean para el tratamiento en humanos.

En 1992, Tandan y cols. (28) examinaron los efectos de la aplicación de capsaicina tópica al 0,075% sobre la sensibilidad térmica y vibratoria en 22 sujetos afectados de dolor neuropático de origen

diabético. Realizaron un estudio de doble ciego comparando la aplicación de crema de capsaicina al 0,075% con placebo, mediante aplicaciones cuatro veces al día durante 8 semanas. Los pacientes fueron sometidos a tests 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. De los 22 sujetos que participaron en el estudio, se incluyeron 11 en cada grupo. En la primera visita se objetivó un empeoramiento significativo de la sensibilidad térmica y vibratoria en los pacientes afectados de neuropatía diabética. No hubo cambios significativos en ninguno de los grupos en los resultados de los tests de sensibilidad vibratoria y para el calor a las 8 semanas con respecto a la primera visita. La sensibilidad al frío a la 8ª semana disminuyó con respecto a la primera visita ($p = 0,04$) en ambos grupos. En los sujetos que continuaron con el estudio abierto no se encontraron modificaciones en los tests de sensibilidad vibratoria o térmica a las 32 semanas.

En el mismo número de esta revista, estos mismos autores (29) publicaron un estudio para determinar la eficacia de la aplicación tópica de capsaicina al 0,075% en el tratamiento del dolor neuropático del diabético en aquellos pacientes que no responden o presentan intolerancia a la terapia convencional. Realizaron un estudio randomizado, de doble ciego, de ocho semanas de duración en 22 pacientes comparando el uso de la capsaicina con placebo en este tipo de dolor. Los pacientes fueron evaluados en la 1ª, 2ª, 4ª, 6ª y 8ª semana, interrogándoles sobre el nivel de dolor, cambios en la medicación, grado de conformidad, y efectos adversos de la medicación en estudio. El parámetro principal que se utilizó con el fin de medir la eficacia del tratamiento fue un exámen global médico (mediante el cual se clasificaba el dolor en completamente bien, mucho mejor, moderadamente mejor, sin cambios, peor o mucho peor según lo refería el paciente). Se utilizaron otras variables: una escala categórica de severidad del dolor, una escala visual analógica (EVA) para valorar la intensidad del dolor y una escala visual analógica para determinar el alivio del dolor. En la evaluación global médica, el grupo que recibió tratamiento con capsaicina tópica obtuvo mejores resultados que el grupo placebo (mejoría en un 60 vs 20%, $p = 0,038$), así como en la escala categórica de severidad del dolor (mejoría en un 70 vs 20%, $p = 0,057$). La intensidad del dolor medida mediante la escala visual analógica disminuyó a las ocho semanas con ambos tratamientos, pero esta

disminución no fue estadísticamente significativa (media de reducción de un 16% en el grupo tratado con capsaicina y de un 4,1% en el grupo placebo). Tampoco fue estadísticamente significativa la media de alivio del dolor en la escala visual analógica (44,6 vs 23,2%, respectivamente). De los 18 pacientes que siguieron el estudio abierto posterior, un 50% refirió mejoría del control del dolor o curación completa, y un 25% no experimentó cambios o empeoró. En cuanto a los efectos secundarios, algunos sujetos presentaron sensación quemante en el lugar de aplicación, pero de intensidad y duración limitada.

También en 1992 (*The Capsaicin Study Group*) (30) se publicó un artículo con el objetivo de establecer los efectos de la aplicación tópica de capsaicina sobre las actividades diarias de los pacientes con dolor neuropático. Realizaron un estudio multicéntrico, randomizado, paralelo, de doble ciego, de ocho semanas de duración, comparando la aplicación tópica de capsaicina al 0,075% con placebo. Fueron incluidos 277 pacientes que no respondían o presentaban intolerancia a la terapia convencional, y que presentaban un dolor que interfería con las actividades funcionales diarias o con el sueño. Ambos tratamientos se aplicaron en las zonas afectadas cuatro veces al día. Se utilizó una escala analógica visual para evaluar la intensidad del dolor y evaluaron la interferencia del dolor con la habilidad al caminar, trabajar, participar en actividades recreativas, uso de zapatos y calcetines y dormir, todo esto cada dos semanas. También se realizó un examen físico global. Se obtuvo una mejoría del dolor estadísticamente significativa en el grupo tratado con capsaicina (69,5 vs 53,4%) ($p = 0,012$), mejoría a la hora de caminar (26,1 vs 14,6%) ($p = 0,02$), mejoría en la capacidad de trabajar (18,3 vs 9,2%) ($p = 0,019$), mejoría en la calidad del sueño (29,5 vs 20,3%) ($p = 0,036$) y mejoría en la participación en actividades recreativas (22,8 vs 12,1%) ($p = 0,037$). El estudio concluía afirmando que los resultados obtenidos sugieren que el uso de capsaicina tópica al 0,075% es una buena forma de tratamiento del dolor neuropático diabético con la consiguiente mejoría en las actividades diarias y en la calidad de vida del paciente.

2.2.3. Dolor neuropático asociado al sida

El dolor es una complicación frecuente consecuencia de la infección por VIH y su tratamiento, estando a menudo tratado de forma inadecuada (31-33).

La neuropatía periférica es muy frecuente en la infección por VIH apareciendo en un 30-40% de los casos. Los patrones de afectación son diversos, pero el más frecuente es la neuropatía simétrica distal que se da aproximadamente en un cuarto o la mitad de los pacientes con sida (34-36). Es una neuropatía de predominio sensitivo que cursa con parestesias dolorosas simétricas a nivel distal en miembros inferiores, disminuyendo de forma significativa la calidad de vida del paciente. El tratamiento de este tipo de neuropatía incluye los medicamentos antirretrovirales, corrección de infecciones intercurrentes y de los déficits nutricionales que puedan presentarse, como el déficit de vitamina B₁₂ (37). El tratamiento del dolor es sintomático, con analgésicos convencionales y medicación adyuvante, como los antidepressivos tricíclicos, los anticonvulsivantes y los anestésicos locales (38). No obstante, a pesar del tratamiento con estos medicamentos, el dolor provocado por la neuropatía asociada al VIH suele aliviarse de manera insuficiente.

En el año 2000, Paice y cols. (39) realizaron un estudio controlado, multicéntrico, randomizado, de doble ciego, comparando la eficacia de la capsaicina tópica vs placebo para el tratamiento del dolor en los pacientes con VIH y afectos de neuropatía. Se incluyeron en el estudio 26 pacientes, procedentes de dos centros, los cuales fueron instruidos para aplicarse la crema cuatro veces al día durante cuatro semanas. Las variables que se evaluaron fueron: a) un inventario breve sobre el dolor al inicio del estudio, después de cada semana y al finalizar el estudio; b) la percepción de la calidad de vida al comienzo y final del estudio; c) estado de ánimo al entrar en el estudio, a las dos semanas y cuando el estudio se haya completado; d) *status* funcional al inicio y fin del estudio; y e) examen sensitivo al comenzar el estudio, a las dos semanas y al terminar. Quince pacientes fueron incluidos en el grupo de tratamiento con capsaicina y 11 en el grupo placebo. El porcentaje de abandono del estudio antes de finalizadas las cuatro semanas fue alto (46%), sobre todo en el grupo que recibió tratamiento con capsaicina (67 vs 18%) ($p = 0,014$). El estudio no encontró mejoría en la evaluación del dolor, el alivio del dolor, percepción sensorial, calidad de vida, estado de ánimo, o función en el grupo tratado con capsaicina en comparación con placebo. De hecho, los sujetos que recibieron tratamiento con capsaicina presentaron un aumento estadísticamente significativo en la evaluación del dolor en la primera semana del estudio, que no se siguió de una mejoría en el alivio del dolor en las semanas posteriores.

2.2.4. Neuralgia del trigémino

La neuralgia del trigémino es de forma característica un dolor agudo, lancinante, paroxístico, eléctrico y de corta duración (40,41). Puede manifestarse como dolor intraoral.

En 1992 Fusco y Alessandri (42) estudiaron el efecto analgésico de la capsaicina tópica en la neuralgia del trigémino idiopática. Se incluyeron en el estudio 12 pacientes, a los que se aplicó 1,0 g de capsaicina en la zona dolorosa, tres veces al día durante varios días y se hizo un seguimiento durante 12 meses. Seis pacientes (un 50%) experimentaron una respuesta completa al tratamiento con capsaicina, cuatro (un 33%) respondieron parcialmente y dos pacientes (un 17%) no respondieron.

En 1994, Epstein y Marcoe (43) realizaron un estudio clínico abierto de 24 pacientes afectos de neuralgia del trigémino de localización intraoral, tratados con capsaicina tópica. Se incluyeron en el estudio 24 pacientes y fueron clasificados según padecían neuralgia del trigémino o dolor neuropático siguiendo los criterios de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (44). Los pacientes se aplicaron crema de capsaicina al 0,025% en la zona afectada, cuatro veces al día. Fueron evaluados después de cuatro semanas de tratamiento y seguidos tanto tiempo como fuera posible. Los síntomas fueron evaluados mediante escalas analógicas visuales y una explicación verbal de los síntomas. Se observó una remisión completa de los síntomas en un 31,6% de los casos, y parcial en un 31,6%. Los pacientes afectos de neuralgia del trigémino intraoral respondieron peor. El efecto secundario más frecuente fue la sensación de quemazón, que apareció en un 58,3% de los pacientes e hizo que en un 21,5% de los casos la aplicación tuviera que hacerse de forma discontinua.

2.2.5. Síndrome doloroso postmastectomía

El síndrome doloroso postmastectomía afecta a un 4-14% de mujeres sometidas a diversos procedimientos quirúrgicos de mama (45-47).

Suele ocurrir inmediatamente después de la cirugía, y a menudo se cataloga de enfermedad psicológica. Probablemente se deba a daño del nervio intercostal o intercostobranquial. El dolor puede persistir y ser resistente a los distintos tratamientos.

En 1989, Watson y cols. (48) realizaron un estudio abierto para evaluar la eficacia de la capsaicina al

0,025% en este tipo de síndrome. Incluyeron en el estudio a 18 pacientes que sufrían dolor postmastectomía durante una media de 4 años. De las 14 pacientes que completaron 4 semanas de tratamiento, 12 experimentaron una mejoría de al menos un 50% y ocho (57%) refirieron una respuesta buena o excelente. Seis meses después de finalizar el estudio, el 50% que continuaron con el tratamiento presentaron un buen alivio del dolor.

En 1992, Watson y cols. (49) realizaron un estudio randomizado, paralelo, de doble ciego, comparando el uso de la capsaicina tópica al 0,075% con placebo en el tratamiento del síndrome doloroso postmastectomía en 25 pacientes. El dolor se evaluó mediante una escala analógica visual y mediante una escala categórica de intensidad del dolor. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el alivio del dolor constante en la escala analógica visual, aunque sí una tendencia positiva. Huvo una mejoría estadísticamente significativa a favor de la capsaicina en lo que respecta al dolor punzante evaluado mediante la escala categórica. Cinco de los trece pacientes del grupo tratado con capsaicina presentaron una respuesta buena o excelente. Únicamente uno de los diez pacientes del grupo placebo obtuvo una respuesta positiva. Un seguimiento posterior de los pacientes constató que 16 de los 21 referían un resultado bueno o excelente, y únicamente tres continuaban con el tratamiento con capsaicina.

En 1993 Dini y cols. (50) llevaron a cabo un estudio abierto con capsaicina al 0,025% en 21 pacientes afectas de este síndrome doloroso. Las pacientes recibieron tratamiento con capsaicina tópica al 0,025% tres veces al día durante dos meses. De las 19 que finalizaron el estudio, 2 (10,5%) refirieron desaparición completa de los síntomas, y 11 (57,9%) una reducción del dolor por debajo de la mitad al final del tratamiento. Tres meses después de finalizado el tratamiento, once pacientes continuaban refiriendo un buen alivio del dolor, y únicamente uno continuaba el tratamiento con capsaicina. El tratamiento fue bien tolerado, sin ningún caso de abandono debido a efectos secundarios.

2.2.6. Dolor complejo regional

Utilizamos este término para referirnos a una variedad de entidades que se caracterizan fisiopatológicamente por hiperactividad del sistema nervioso simpático en respuesta a una lesión tisular y clínicamente por dolor, alteraciones sensitivas, disre-

gulación autonómica, cambios tróficos e importante repercusión psíquica. El dolor suele ser quemante y no corresponde al territorio de ningún dermatoma ni nervio periférico, tendiendo a progresar proximalmente, suele acompañarse de hiperestesia. Fue descrito por primera vez en 1864 en relación con la lesión neurológica periférica. Puede ceder de forma espontánea, pero hay ocasiones en las que el tratamiento no es satisfactorio y el dolor se hace crónico y debilitante. El tratamiento suele combinar un programa de fisioterapia controlada con diferentes medidas farmacológicas (antidepresivos, narcóticos, nifedipina, corticoides, bloqueantes adrenérgicos), anestésicos regionales, simpatectomía quirúrgica o química y psicoterapia.

En 1990, Cheshire y Snyder (51) publicaron un artículo en el que exponían el caso de una mujer de 31 años con distrofia simpático refleja. La paciente refería una historia de dos años de dolor quemante continuo en el miembro superior derecho. El dolor y la exploración reunían las características propias del síndrome. La paciente había sido sometida a distintas terapias sin obtener resultados positivos. Se le prescribió aplicación de crema de capsaicina al 0,025% dos veces al día durante tres semanas. El dolor fue disminuyendo durante las tres semanas de tratamiento y la paciente pudo volver a desempeñar sus funciones habituales. No obstante, tres meses después volvió a presentar dolor de mayor intensidad y resistente al tratamiento con capsaicina tópica.

3. CAPSAICINA TÓPICA

La capsaicina tópica es una alternativa para el tratamiento del dolor neuropático. La capsaicina es una sustancia alcaloide del pimiento *capsicum*. Se trata de un polvo blanco, insoluble en agua y muy soluble en alcohol, éter y cloroformo. La forma de presentación comercial contiene un 0,075% de capsaicina. Produce desensibilización de los estímulos térmicos, químicos y mecánicos cuando se aplica de forma tópica.

3.1. Mecanismo de acción

La capsaicina interacciona con el receptor vaniloide VR1 de las fibras sensitivas tipo C, (52,53) que ha sido clonado en laboratorio (54-56). Su localización cromosómica es 17p13 y presenta un 92% de homo-

logía con el receptor VR1 de la rata (rVR1) (57,58). Este receptor es un canal no selectivo de cationes, con una alta permeabilidad para el calcio²⁺ (59). Hay un creciente número de proteínas que poseen una alta homología con el receptor VR1. Sin embargo, ninguna de estas proteínas parece responder a los ligandos del receptor VR1.

La sustancia P es un mediador de los impulsos nociceptivos, incrementando la transmisión de estímulos dolorosos desde la perifera hasta el SNC (60-64).

La capsaicina favorece la liberación e inhibe la biosíntesis y el transporte axonal de la sustancia P, lo que conlleva una depleción de la sustancia P en el sistema nervioso central y periférico (65-73).

También disminuyen los niveles de otros neuropéptidos, como la somatostatina, el polipéptido vasoactivo intestinal, etc. (74).

La mayoría de las fibras sensibles a la capsaicina son nociceptivas polimodales, las cuales responden a un amplio rango de estímulos como el calor, la presión y los irritantes químicos (75,76). No obstante, no todos los estímulos nociceptivos son sensibles a la acción de la capsaicina. El tratamiento tópico con capsaicina deja aproximadamente al 20% de las fibras aferentes epidérmicas intactas (77).

La administración de capsaicina tópica o sistémica ha demostrado que produce desensibilización reversible de las terminaciones sensitivas de las fibras C aferentes (78-81).

La capsaicina tiene una acción selectiva sobre las fibras de tipo C no mielinizadas y debilmente sobre las fibras sensitivas A delta mielinizadas (82-84). Uno de los clásicos tipos de nociceptores, como es el A delta HTM, es resistente a la acción de la capsaicina (85). Además, las fibras A de tipo I, responsables de la nocicepción de estímulos mecánicos y de calor, son también insensibles a la acción de la capsaicina (86).

La liberación inicial de sustancia P puede verse asociada a una mayor percepción del dolor. En el hombre, la aplicación tópica de capsaicina conlleva una hiperalgesia al calor y a la presión, vasodilatación y sensación de quemazón (87-90).

No obstante, con la exposición repetida se consigue una desensibilización, con depleción de péptidos, con lo que los efectos indeseables disminuyen, pudiendo incluso desaparecer. Este fenómeno denominado como desensibilización fue descrito hace más de cincuenta años por Jancsó (91).

La aplicación de crema de capsaicina de forma repetitiva ha demostrado en hombres que puede causar una degeneración de las fibras nerviosas de la epidermis, lo que puede contribuir a la analgesia (92).

Sin embargo, no hay evidencias de que la aplicación tópica de capsaicina cause alteraciones neurológicas permanentes (93).

3.2. Efectos adversos

En un 80% de los casos puede darse sensación de quemazón o escozor cutáneo en la zona de aplicación. La quemazón puede impedir realizar estudios de doble ciego. Esta sensación desagradable disminuye a medida que se repiten las aplicaciones y parece ser consecuencia de la liberación de sustancia P de las terminaciones nerviosas periféricas y su acumulación en la sinapsis. El agua caliente, la excesiva sudoración o la oclusión pueden intensificar dicha sensación. Si aparece este efecto adverso, es recomendable reducir la frecuencia y el área de aplicación, así como el uso de analgésicos, la aplicación tópica de anestésicos locales, o criofluorano (frío) antes de la aplicación de la capsaicina.

Otros posibles efectos adversos a nivel cutáneo son el eritema irritativo y la sequedad de piel en el lugar de aplicación.

La tos y los estornudos se dan en un pequeño número de pacientes expuestos a crema de capsaicina. Este efecto parece deberse a un efecto de aerosol del fármaco.

La capsaicina es insoluble en agua, por lo que puede verse dificultada su eliminación de las manos, y esto puede favorecer la irritación ocular. Para eludir este problema es importante lavarse bien las manos y usar guantes de goma.

4. DISCUSIÓN

El dolor neuropático puede ser severo, incapacitante y suele ser resistente al tratamiento analgésico habitual. Se han utilizado diversos fármacos, pero ninguno ha resultado suficientemente efectivo y los efectos secundarios a menudo impiden su continuación. Las situaciones en las que se da el dolor neuropático son más frecuentes en los pacientes añosos, que con mayor frecuencia se encuentran polimedicaados con el consiguiente riesgo de interacciones medicamentosas. Por lo que es necesario el desarrollo de nuevas terapias. Se busca un analgésico potente con el menor número de efectos secundarios posibles.

La aplicación tópica de capsaicina al 0,075%, ha

demostrado ser eficaz en el tratamiento del dolor diestésico, por lo que constituye una alternativa terapéutica en este tipo de dolor. Su mecanismo de acción parece que se basa en la estimulación selectiva de las neuronas de las fibras amielínicas C, provocando la liberación de sustancia P y posiblemente otros neurotransmisores; y finalmente una depleción de sustancia P, con lo que se produciría una alteración de la transmisión del dolor a los sistemas centrales produciéndose un fenómeno de desensibilización. Su efecto es dosis-dependiente. Las ventajas de este tipo de tratamiento son la ausencia de efectos secundarios sistémicos importantes, la inexistencia de interacciones medicamentosas y la facilidad de aplicación. No obstante, a veces se produce picor y sensación de quemazón en la zona de aplicación. Estos efectos secundarios se deben a la liberación de sustancia P y CCRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina) y tienen su mayor intensidad en la primera semana de tratamiento, pudiendo llegar a no ser tolerados por los pacientes, pero tienden a disminuir en 15-20 días. Esta sensación de quemazón constituye, junto con la limitada efectividad clínica, la principal limitación de la aplicación tópica de capsaicina.

A pesar de que algunos estudios demuestran una mayor efectividad de la capsaicina frente a placebo, son pocos los pacientes que refieren una respuesta importante cuando se utiliza como única terapia del dolor neuropático. En ocasiones es imposible realizar estudios de doble ciego debido a la sensación quemante de la que hemos hablado.

La indicación actual de la capsaicina tópica son los dolores neuropáticos, particularmente si se acompañan de hiperalgesia. Las ventajas de las que hemos hablado colocan a la capsaicina en una opción a tener en cuenta en los pacientes añosos afectados de dolor neuropático, con lo que disminuiríamos la incidencia de efectos secundarios sistémicos y las interacciones medicamentosas. La principal indicación del uso de la capsaicina tópica es la de coadyuvante de los antidepressivos y anticonvulsivantes en el tratamiento de los diversos cuadros de dolor neuropático, ya que como terapia única parece ser insuficiente. Es por esto que su uso podría ser especialmente interesante en aquellos casos en los que los efectos secundarios debidos a los antidepressivos y anticonvulsivantes nos hagan reducir las dosis de estos y su complementación con la terapia tópica. No obstante, es necesario la realización de más estudios con el fin de establecer su eficacia y seguridad.

Recientemente se ha desarrollado un isómero de la capsaicina, la civamida, que posee una mayor poten-

cia depletores y carece de efectos lesivos sobre las neuronas.

Protocolo de uso: la frecuencia de aplicación es de 4-5 veces al día, si la frecuencia es menor también disminuye la eficacia del tratamiento. El tratamiento debe mantenerse durante 4-6 semanas, aun cuando no se haya experimentado un alivio significativo del dolor en la primera o segunda semana, ya que la respuesta puede demorarse. Los pacientes deben ser instruidos en lavarse bien las manos después de cada aplicación y evitar el contacto con los ojos. Después de 4-6 semanas de tratamiento con capsaicina, esta debe retirarse y restituirse si el dolor recurre.

CORRESPONDENCIA:

M. A. Vidal
Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor
Hospital Universitario Puerta del Mar
Avda. Ana de Viya, 21
11009 Cádiz

BIBLIOGRAFÍA

1. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993; 52: 259-85.
2. Asbury AK, Fields HL. Pain due to peripheral nerve damage: an hypothesis. *Neurology* 1984; 34: 1587-90.
3. Bennett GJ, Sessle BJ. Basic science issues related to improved diagnoses for chronic orofacial pain. *Anesth Prog* 1990.
4. Choo PW, Galil K, Donahue JG, Walker AM, Spiegelman D, Platt R. Risk factors for postherpetic neuralgia. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1217-24.
5. Alliegro MB, Dorrucchi M, Pezzotti P, Rezza G, Sinico A, Barbarena M, et al. Herpes zoster and progression to AIDS in a cohort of individuals who seroconverted to human immunodeficiency virus. *Italian HIV Seroconversion Study. Clin Infect Dis* 1996; 23: 990-5.
6. Smith JB, Fenske NA. Herpes zoster and internal malignancy. *South Med J* 1995; 88: 1089-92.
7. Nurmikko T. Clinical features and pathophysiologic mechanisms of postherpetic neuralgia. *Eurology* 1995; 45: S54-5.
8. Stankus S, Dlugopolski M, Packer D. Management of

- herpes zoster (Shingles) and postherpetic neuralgia. *Am Fam Physician* 2000; 61: 2437-44.
9. Loeser JD. Herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Pain* 1986; 25: 149-64.
 10. Watson CP. Postherpetic neuralgia. *Neurol Clin* 1989; 7: 231-48.
 11. Niv D, Ben-Ari S, Rappaport A, et al. Postherpetic neuralgia: clinical experience with a conservative treatment. *Clin J Pain* 1989; 5: 295-300.
 12. Bernstein JE, Bickers DR, Dahl MV, Roshal JY. Treatment of chronic postherpetic neuralgia with topical capsaicin. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17: 93-6.
 13. Watson CP, Evans RJ, Watt VR. Postherpetic neuralgia and topical capsaicin. *Pain* 1988; 33: 333-40.
 14. Bernstein JB, Korman NJ, Bickers DR, et al. Topical capsaicin treatment of chronic postherpetic neuralgia. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 265-70.
 15. Peikert A, Hentrich M, Ochs G. Topical 0,025% capsaicin in chronic post-herpetic neuralgia: efficacy, predictors of response and long-term course. *Neurol* 1991; 238 (8): 452-6.
 16. Srebrnik A, Brenner S. Capsaicin in the relief of postherpetic neuralgia. *J Dermatol Treat* 1992; 2: 147-8.
 17. Watson CPN, Tyler K, Bickers DR, Millikan LE, Smith S, Coleman E. A randomized, vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin Ther* 1993; 15: 51-520.
 18. Hillman N. Neuropatía diabética periférica. *Medicine* 2000; 19: 67-76.
 19. Escobar F, Herrera JL. Actualizaciones clínicas y terapéuticas en la lesión nerviosa del diabético. Barcelona: Masson SA, 2000.
 20. Boulton AJM, Jervell JA. Guidelines for the diagnosis and out-patient management of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetic Medicine* 1998; 15 (6): 508-14.
 21. Harris M, Eatsman R, Cowie C. Symptoms of sensory neuropathy in adults with NIDDM in the US population. *Diabetes Care* 1993; 16: 1446-52.
 22. Tesfaye S, Stevens L, Stephenson J, Fuller JH, Plater H, Ionescu-Tirgoviste C, et al. The prevalence of diabetic peripheral neuropathy and its relation to glycaemic control and potential risk factors: The EURO-DIAB IDDM complications study. *Diabetologia* 1996; 39: 1377-84.
 23. Cabezas- Cerrato J and the Spanish Diabetic Neuropathy Study Group. Multicentric and multiregional study of the prevalence of clinical diabetic peripheral neuropathy in Spain. 4th International Symposium of Diabetic Neuropathy. Amsterdam, 1997.
 24. Chad D, Aronin N, Lundstrom R, McKenon P, Ross D, Molitch M, et al. Does capsaicin relieve the pain of diabetic neuropathy? *Pain* 1990; 42: 387-8.
 25. The Capsaicin Study Group. Treatment of painful diabetic neuropathy with topical capsaicin: a multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2225-9.
 26. Scheffler NM, Sheitel PL, Lipton MN. Treatment of painful diabetic neuropathy with capsaicin 0,075%. *J Am Podiatr Med Assoc* 1991; 81 (6): 288-93.
 27. Mc Mahon SB, Lewin G, Bloom S. The consequences of long-term topical capsaicin application in the rat. *Pain* 1991; 44: 301-10.
 28. Tandan R, Lewis G, Badger G, Timothy J. Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy: effect on sensory function. *Diabetes Care* 1992; 15 (1): 15-8.
 29. Tandan R, Lewis G, Krusinski P, Badger G, Timothy J. Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy: effect on sensory function. *Diabetes Care* 1992; 15 (1): 8-14.
 30. The Capsaicin Study Group. Effect of treatment with capsaicin on daily activities of patients with painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1992; 15: 159-65.
 31. Breitbart W, Rosenfeld BD, Passik SD, McDonald MV, Thaler H, Portenoy RK. The undertreatment of pain in ambulatory AIDS patients. *Pain* 1996; 65: 243-9.
 32. Lebovits AH, Lefkowitz M, McCarthy D, Simon R, Wilpon H, Jung R, et al. The prevalence and management of pain in patients with AIDS: a review of 134 cases. *Clin J Pain* 1989; 5: 245-8.
 33. Mc Cormack JP, Li R, Zarowny D, Singer J. Inadequate treatment of pain in ambulatory HIV patients. *Clin J Pain* 1993; 9: 279-83.
 34. Hewitt DJ, Mc Donald M, Portenoy RK, Rosenfield B, Passik S, Breitbart W. Pain syndromes and etiologies in ambulatory AIDS patients. *Pain* 1997; 70: 117-23.
 35. Newsham GT, Wainapel SF. Pain characteristics and their management in persons with AIDS. *JAAC* 1993; 4: 53-9.
 36. Singer EJ, Zorilla C, Fahy-Chandon B, Chi S, Syndulko K, Tourtellotte WW. Painful symptoms reported by ambulatory HIV-infected men in a longitudinal study. *Pain* 1993; 54: 15-9.
 37. Kiebertz KD, Giang DW, Schiffer RB, Vakil N. Abnormal vitamin B12 metabolism in human immunodeficiency virus infection: association with neurological dysfunction. *Arch Neurol* 1991; 48: 312-4.
 38. Jacox A, Carr DB, Payne R, et al. Management of cancer pain. Clinical practice guideline no. 9. ACHPR Publication No. 94-0592. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research, U. S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1994.
 39. Paice J, Estwing Ferrans C, Lashley F, Shott S, Vizgirda V, Pitrak D. Topical capsaicin in the management of HIV-associated peripheral neuropathy. *Journal of Pain and Symptom Management* 2000; 19: 45-52.
 40. International Association for the Study of Pain. Classification of chronic pain. *Pain* 1986 (Supl. 3): S216-221.
 41. Macaluso GM, Bonanini M, Bizzi P, et al. Headaches and craniofacial pains with dental involvement in the classification of the International Headache Society (1988). *Minerva Stomatol* 1990; 39: 685-95.
 42. Fusco BM, Alessandri M. Analgesic effect of capsaicin in idiopathic trigeminal neuralgia. *Anesth Analg* 1992; 74: 375-7.
 43. Epstein JB, Marcoe JH. Topical application of capsaicin for treatment of oral neuropathic pain and trigeminal neuralgia. *Oral Surg Oral Med Pathol* 1994; 77: 135-40.
 44. International Association for the Study of Pain. Clas-

- sification of chronic pain. *Pain* 1986 (Supl. 3): S216-221.
45. Assa J. The intercostobrachial nerve in radical mastectomy. *J Surg Oncol* 1974; 6: 123-6.
 46. Granek I, Ashikari R, Foley KM. The most mastectomy pain syndrome: clinical and anatomical correlates. *Proc Am Soc Oncol* 1984 ; 3: 122.
 47. Watson CPN, Evans RJ. Intractable pain with breast cancer. *Can Med Assoc J* 1982; 126: 263-6.
 48. Watson CPN, Evans RJ, Watt VR. The postmastectomy pain syndrome and the effect of topical capsaicin. *Pain* 1989; 38: 177-86.
 49. Watson CPN, Evans RJ. The postmastectomy pain syndrome and topical capsaicin: a randomized trial. *Pain* 1992; 51: 375-9.
 50. Dini D, Bertelli G, Gozza A, Forno GG. Treatment of the postmastectomy pain syndrome with topical capsaicin. *P* 1993; 54: 223-6.
 51. Cheshire WP, Snyder CR. Treatment of reflex sympathetic dystrophy with topical capsaicin. Case report. *Pain* 1990; 42: 307-11.
 52. Lynn B. Capsaicin: actions on nociceptive C-fibers and therapeutic potential. *Pain* 1990; 41: 61-9.
 53. Mapp P, Kidd B. The role of substance P in rheumatic disease. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 23 (6): 3-9.
 54. Magerl W, Fuchs P, Meyer R, Treede R. Roles of capsaicin-insensitive nociceptors in cutaneous pain and secondary hyperalgesia. *Brain* 2001; 124: 1754-64.
 55. Szallasi A, Goso C. Characterization 3H resiniferatoxin binding of a human vanilloid (capsaicin) receptor in post-mortem spinal cord. *Neurosci Lett* 1994; 165: 101-4.
 56. Caterina M, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997; 389: 816-24.
 57. Hayes P, Meadows HJ, Gunthorpe MJ, et al. Cloning and functional expression of a human orthologue of rat vanilloid receptor-1. *Pain* 2000; 88: 205-15.
 58. Touchman JW, Anikster Y, Dietrich NL, et al. The genomic region encompassing the nephropathic cystinosis gene (CTNS): complete sequencing of a 200-Kb segment and discovery of a novel gene within the common cystinosis-causing deletion. *Genome Res* 2000; 10: 165-73.
 59. Caterina M, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997; 389: 816-24.
 60. Jessell TM. Neurotransmitters and CNS disease: pain. *Lancet* 1982; 2: 1084-8.
 61. Hokfelt T, Kellerth JO, Nilsson G, Pernow B. Substance P: localization in the central nervous system and in some primary sensory neurons. *Science* 1975; 190: 889-90.
 62. Hokfelt T, Johansson O, Ljungdahl A, Lundberg JM, Schultzberg M. Peptidergic neurones. *Nature* 1980; 284: 515-24.
 63. Cuello AC, Del Fiacco M, Paxinos G. The central and peripheral endings of the substance P-containing sensory neurones in the rat trigeminal system. *Brain Res* 1978; 152: 499-500.
 64. Lembeck F. Pharmacology of the primary nociceptive neuron. *Recent Results Cancer Res* 1984; 89: 59-63.
 65. Rumsfield JA, West DP. Topical capsaicin in dermatologic and peripheral pain disorders. *Ann Pharmacother* 1991; 25: 381-7.
 66. Simone DA, Ochoa J. Early and late effects of prolonged topical capsaicin on cutaneous sensibility and neurogenic vasodilation in humans. *Pain* 1991; 47: 285-94.
 67. Ochoa JL, Torebjork HE. Sensations evoked by intraneural microstimulation of C nociceptor fibres in human skin nerves. *J Physiol (Lond)* 1989; 415: 583-99.
 68. Buck SH, Burks TF. The neuropharmacology of capsaicin: review of some recent observations. *Pharmacol Rev* 1986; 38: 179-226.
 69. Lynn B. Capsaicin actions on nociceptive C-fibers and therapeutic potential. *Pa* 1990; 41: 61-9.
 70. Fitzgerald M. Capsaicin and sensory neurones—a review. *P* 1983; 15: 109-30.
 71. Bernstein JE. Capsaicin in dermatologic disease. *Semin Dermatol* 1988; 7: 304-9.
 72. Lotz M, Carson DA, Vaughan JH. Substance P activation of rheumatoid synoviocytes: neural pathway in pathogenesis of arthritis. *Science* 1987; 235: 893-5.
 73. Gamse R, Petsche U, Lembeck F, Jancso G. Capsaicin applied to peripheral nerve inhibits axoplasmic transport of substance P and Somatostatin. *Brain Res* 1982; 239: 447-62.
 74. Holzer P. Local effector functions of capsaicin-sensitive sensory nerve endings: involvement of tachykinins, calcitonin gene-related peptide and other neuropeptides. *Neuroscience* 1988; 24: 739-68.
 75. Szolcsanyi J. Actions of capsaicin on sensory neurones. In: Wood JN, ed. *Capsaicin in the Study of Pain*. London: Academic Press 1993. p. 1-26.
 76. Kennis P. Response of single nerve fibres to capsaicin applied to the skin. *Neuroscience Letters* 1982; 29: 83-8.
 77. Nolano M, Simone DA, Wendelschafer-Crabb G, Johnson T, Hazen E, Kennedy WR. Topical capsaicin in humans: parallel loss of epidermal nerve fibers and pain sensation. *Pain* 1999; 81: 135-45.
 78. Wall PD, Fitzgerald M. Effects of capsaicin applied locally to adult peripheral nerve. I: physiology of peripheral nerve and spinal cord. *Pain* 1981; 11: 363-77.
 79. Szolcsanyi J. Selective responsiveness of polymodal nociceptors of the rabbit ear to capsaicin, bradykinin, and ultra-violet irradiation. *J Physiol (Lond)* 1987; 388: 9-23.
 80. Petsche U, Fleischer E, Lembeck F, Handwerker HO. The effect of capsaicin application to a peripheral nerve on impulse conduction in functionally identified afferent nerve fibers. *Brain Res* 1983; 265: 233-40.
 81. Baumann TK, Simone DA, Shain CN, La Motte RH. Neurogenic hyperalgesia: the search for the primary cutaneous afferent fibers that contribute to capsaicin-induced pain and hyperalgesia. *J Neurophysiol* 1991; 66: 212-27.
 82. Winter J, Bevan S, Campbell A. Capsaicin and pain mechanisms. *Br J Anaesth* 1995; 75: 157-68.
 83. Dray A. Mechanisms of action of capsaicin-like mo-

- lecules on sensory neurones. *Life Sciences* 1992; 51: 1759-65.
84. Szolcsanyi J. Actions of capsaicin on sensory neurones. In: Wood JN, ed. *Capsaicin in the study of pain*. London: Academic Press 1993. p. 1-26.
85. Szolcsanyi J, Anton F, Reeh PW, Handwerker HO. Selective excitation by capsaicin of mechano-heat sensitive nociceptors in rat skin. *Brain Res* 1988; 446: 262-8.
86. Ringkamp M, Peng YB, Wu G, Hartke TV, Capbell JN, Meyer RA. Capsaicin responses in heat-sensitive and heat-insensitive A-fiber nociceptors. *J Neurosci* 2001; 21: 4460-8.
87. Carpenter SE, Lynn B. Vascular and sensory responses of human skin to mild injury after topical treatment with capsaicin. *Br J Pharmacol* 1981; 73: 755-8.
88. Culp WJ, Ochoa J, Cline M, Dotson R. Heat and mechanical hyperalgesia induced by capsaicin: cross modality threshold modulation in human C nociceptors. *Brain* 1989; 112: 1317-31.
89. Simone DA, Baumann TK, LaMotte RH. Dose-dependent pain and mechanical hyperalgesia in humans after intradermal injection of capsaicin. *Pain* 1989; 38: 99-107.
90. Simone DA, Ngeow JY, Putterman GJ, LaMotte RH. Hyperalgesia to heat after intradermal injection of capsaicin. *Brain Res* 1987; 418: 201-3.
91. Jancsó N. Desensitization with capsaicin and related acylamides as a tool for studying the function of pain receptors. In: Lin K, Armstrong D, Pardo EG, eds. *Pharmacology of pain*. Oxford: Pergamon, 1968. p. 33-55.
92. Nolano M, Simone DA, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR. Decreased sensation and loss of epidermal nerve fibers following repeated topical application of capsaicin in humans. *Society for Neuroscience* 1996; 22: 1802.
93. Watson MD. Topical Capsaicin as an adjuvant analgesic. *J of Pain and Symptom Management* 1994; 9 (7): 425-33.