



Capsaicina: un tratamiento a pedir de boca

Capsaicin: a treatment to pick the mouth

C. Goicoechea García

Catedrático de Farmacología. Universidad Rey Juan Carlos, Madrid

Este año 2021 se le ha otorgado el premio Nobel de Medicina a David Julius (*ex aequo* con Arden Patapoutian) por sus descubrimientos sobre receptores para temperatura, en concreto el receptor TRPV1. Este receptor es un canal iónico, dirigido a la detección de estímulos sensoriales que pueden convertirse en señales potencialmente peligrosas para la integridad del organismo. La familia de receptores TRP está especializada en los estímulos térmicos desde bajas temperaturas (18 °C) hasta temperaturas superiores a los 42 °C, con una gradación que asegura una capacidad de discriminación entre temperaturas tolerables y dañinas (1). De toda la familia, el receptor TRPV1 ha demostrado jugar un papel fundamental en la detección y cronificación del dolor. Aunque en situaciones fisiológicas es muy selectivo y solo responde al calor, si el estímulo es muy intenso o de duración prolongada, se sensibiliza y puede responder, además, a cambios de pH, a la activación del receptor TrkA, o del receptor de bradiquinina (a través de la proteínquinasa C).

El ligando externo del receptor TRPV1 es la capsaicina, el ingrediente presente en las guindillas, los pimientos, etc., responsable de la sensación de ardor que acompaña su consumo, debido, precisamente, a su capacidad para abrir ese canal. Sin embargo, pese a la evidencia de su presencia en la cavidad oral, su papel en el dolor trigeminal no se había estudiado en profundidad. Recientemente varios artículos se centran en identificar el posible papel del receptor TRPV1 y la posible utilidad de la capsaicina en el tratamiento de la neuralgia del trigémino.

El primero de los trabajos que traemos a esta sección se centra en estudiar el papel del receptor TRPV1 en un modelo de dolor neuropático orofacial en ratas (2). Se trata de un modelo "clásico", de ligadura parcial de una rama nerviosa, en este caso el nervio mentoniano del trigémino. Esa ligadura provoca una caída en el umbral de respuesta a estímulos mecánicos, característica de una alodinia por neuropatía. Posteriormente, las neuronas de la porción caudal del núcleo espinal del nervio trigémino de esas mismas ratas con neuropatía fueron expuestas a capsaicina para estudiar el papel del receptor TRPV1 en este modelo de dolor. La respuesta espontánea de esas

neuronas es la misma que en neuronas control, pero si eran estimuladas con capsaicina, las "neuronas neuropáticas" respondían con más intensidad, demostrando una mayor actividad del receptor TRPV1 en esas neuronas. Los autores proponen que, de igual manera a como ocurre en el ganglio de la raíz dorsal, en el ganglio del trigémino podría estar aumentada la síntesis de receptores TRPV1, que luego migrarán a los terminales periféricos del nervio trigémino. Además, de los estudios *in vitro* de este trabajo se concluye que la estimulación con capsaicina aumenta la señal glutamatérgica, lo que podría significar que, o bien ha aumentado el número de receptores, o bien que estos receptores tienen la sensibilidad aumentada y responden antes y de forma más intensa que en las neuronas procedentes de ratas control.

Si el anterior trabajo demostraba la participación de los receptores TRPV1 en el dolor neuropático trigeminal, de forma similar a como participan en el dolor relacionado con nervios espinales, el trabajo del grupo de Arora (3) profundiza en el mecanismo de acción de la capsaicina para poder ser útil en estos tipos de dolor. El modelo de dolor elegido en este caso es la ligadura del nervio infraorbitario en ratones transgénicos. Para no afectar a la sensibilidad de la piel, la cirugía se llevó a cabo mediante acceso intraoral. Además de valorar las respuestas conductuales clásicas (alodinia e hiperalgesia mecánica), los autores utilizan, por un lado, neuronas trigeminales obtenidas de estos ratones transgénicos que permiten visualizar los receptores TRPV1 por fluorescencia y, por otro, neuronas obtenidas de biopsias de la piel de la cara de esos mismos ratones. Los resultados de este trabajo demuestran que el efecto de la capsaicina sobre la integridad axonal (y por lo tanto su analgesia de larga duración) tiene que ver con la despolimerización de los microtúbulos del citoesqueleto de la neurona, algo que los autores comprobaron tanto *in vitro* como en biopsias de piel de los ratones. Para valorar este efecto sobre los microtúbulos, los autores utilizaron también paclitaxel, un fármaco quimioterápico que estabiliza los microtúbulos del citoesqueleto. Una observación colateral y que podría tener cierta repercusión clínica (aunque los autores no se aventuran demasiado en

esta dirección) es que la administración conjunta de paclitaxel y capsaicina evita el efecto ablativo de esta, lo que podría significar que, en pacientes tratados con este antitumoral, el efecto analgésico de la capsaicina podría ser menor del esperado.

En resumen, nuevas evidencias científicas hablan acerca de la posible utilidad de la capsaicina en el tratamiento del dolor trigeminal, uno de los dolores más desafiantes que existen en el momento actual en medicina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moore C, Gupta R, Jordt SE, Chen Y, Liedtke WB. Regulation of Pain and Itch by TRP Channels. *Neurosci Bull.* 2018;34(1):120-42.
2. Tamada M, Ohi Y, Kodama D, Miyazawa K, Goto S, Haji A. Modulation of excitatory synaptic transmissions by TRPV1 in the spinal trigeminal subnucleus caudalis neurons of neuropathic pain rats. *Eur J Pharmacol.* 2021;913:174625.
3. Arora V, Li T, Kumari S, Wang S, Asgar J, Chung MK. Capsaicin-induced depolymerization of axonal microtubules mediates analgesia for trigeminal neuropathic pain. *Pain.* 2021. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000002529.