

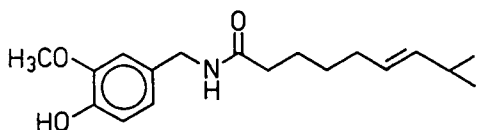
Capsaicina

Alicia GOMEZ ALVIS, Juan Carlos MELUCCI, Pablo QUIROGA y Eloy MANDRILE

Laboratorio de Farmacognosia. Area Biología Vegetal y Productos Naturales,
División Farmacia, Departamento de Ciencias Biológicas,
Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata,
Calles 47 y 115, 1900 La Plata, Argentina.

RESUMEN. Como analgésico de uso tópico, Capsaicina adquirió rápida difusión en terapéutica. En esta contribución se incluyen su origen, nomenclatura, mecanismo de acción, categoría terapéutica, efectos adversos, toxicidad, posología, etc.

SUMMARY. "Capsaicin". Capsaicin spread rapidly as a topical analgesic. This paper includes its origin, nomenclature, action mechanism, therapeutic category, toxicity, posology, etc.



Capsaicina

- (E)-N-[4-hidroxi-3 metoxifenil]-metil]-8-metil-6-noneamida
- trans-8-metil-N-vainillil-6-noneamida
- N-(4-hidroxi-3-metoxibenzil)-8-metilnon-trans-6-enamida

Nombres de especialidades farmacéuticas o medicinales:

Mioton®, Zostrix®, Axsain®, Capsidol®, Redol®

$C_{18}H_{27}NO_3$; PM = 305,40; C 70,78 %, H 8,9 %, N 4,59 %, O 15,72 %
PF π . 65 °C; UV_{máx} 227,281 nm

Cristaliza en forma de placas rectangulares, monoclinicas; escamas en éter de petróleo. Insoluble en agua fría, fácilmente soluble en álcalis, éter, benceno y cloroformo. Test de ardor - 1:100.000 (detección)

Unas treinta especies del género *Capiscum* (*Solanáceas*), todas originarias de América tropical y con una sistemática controvertida, se cultivan para uso alimenticio como condimento, por el sabor picante de sus frutos.

El uso de capsaicina en medicina tradicional fue menos frecuente y su introducción en la farmacología científica es más reciente ¹⁻⁴.

PALABRAS CLAVE: Capsaicina, trans-8-metil-N-vainillil-6-noneamida, *Capsicum* sp.

KEY WORDS: Capsaicin, trans-8-methyl-N-vanillyl-6-noneamide, *Capsicum* sp.

De la oleoresina de los frutos de *Capsicum annum* L. y otras especies fue aislado un grupo de alcaloides con nitrógeno extranuclear llamados *capsaicinoides* (nueva entidad de productos naturales), en cantidades del orden de 0,003 a 1,5 %. De éstos, el 70 % es capsaicina y el resto derivados (dihidrocapsaicina, nordihidrocapsaicina, homocapsaicina y homodihidrocapsaicina). La diferencia es puramente química, ya que no se han podido aislar en forma estable ⁵⁻⁷.

Se utiliza en terapéutica la "oleoresina" de cápsico (estandarizada por el contenido de capsaicina y sus homólogos) como así también la "capsaicina natural" (sólo capsaicina y homólogos) y asimismo la "capsaicina sintética" ⁸⁻¹⁰.

Capsaicina es el principio responsable del carácter pungente e irritante; en los frutos maduros sólo se encuentra en las capas externas de las placentas, o sea en los tejidos que sostienen las semillas. En ellas también se halla debajo de la epidermis, que es gruesa e irregular. Parecería existir una relación inversa entre el tamaño del fruto y su contenido de capsaicina ¹¹⁻¹². La presencia de capsaicina es determinada por un gen dominante. Los pimientos comunes, alimenticios, son recesivos, escogidos de cultivos por la carencia de capsaicina y por el tamaño del fruto.

MECANISMO DE ACCION DE CAPSAICINA

Capsaicina ha sido extensamente estudiada por sus efectos analgésicos, que se atribuyen a su acción sobre neuronas sensoriales que tienen sustancia P (SP) como neurotransmisor. Numerosos tejidos poseen fibras nerviosas sensoriales aferentes de tipo C (no mielinizadas, de pequeño diámetro) que son sensibles a capsaicina, entre ellos la piel, la vasculatura general, el corazón, las vías aéreas, etc.

Los cuerpos neuronales que originan las fibras C, no mielinizadas, se hallan en ganglios espinales y en ganglios de algunos núcleos del tallo cerebral; las fibras C, que son las prolongaciones periféricas de estas neuronas, funcionan como receptores polimodales del dolor a través de sus terminaciones libres. Los receptores polimodales pueden ser activados por estímulos mecánicos, térmicos y químicos. Las neuronas que reciben aferencias por las fibras C tienen una prolongación central que se proyecta al sistema nervioso central y hace sinapsis para continuar la vía algésica. Tanto la prolongación periférica como la central acumulan en sus terminaciones péptidos neurotransmisores, mayoritariamente SP, además de neuroquinina A (NKA) y péptido del gen relacionado con calcitonina (CGRP) ¹³.

Capsaicina activa una corriente catiónica en las terminaciones nerviosas que transporta preferencialmente iones calcio, eleva por este mecanismo el Ca^{2+} intraneuronal y provoca la liberación de los neurotransmisores almacenados ^{14, 15}. Una comprobación de que la liberación de los neurotransmisores evocada por capsaicina depende del Ca^{2+} externo, es que no se produce en soluciones libres de calcio ¹⁶ y por el uso de un colorante inorgánico, rojo de rutenio, que altera el flujo de Ca^{2+} a través de la membrana plasmática ¹⁷.

Capsaicina depleciona de sus neurotransmisores a las neuronas de fibras aferentes C, tanto a nivel central ¹⁸ como periférico ¹⁹. Su acción a nivel central es más evidente cuando se la administra a animales neonatos ²⁰ y está asociada a analgesia para los estímulos dolorosos de tipo térmico y químico. Si bien el efecto analgésico de capsaicina administrada en forma sistémica o aplicada al sistema

nervioso central se ha relacionado con su capacidad de deplecionar de SP a las neuronas de fibras C aferentes primarias ²¹, también se ha descrito que la analgesia por capsaicina se detecta en forma previa a la eliminación de SP en dichas neuronas ²².

La aplicación de capsaicina sobre las prolongaciones nerviosas periféricas de las neuronas sensoriales provoca dolor, vasodilatación y edema ²³. Estos efectos locales se atribuyen a la liberación de SP de las terminaciones neuronales libres ²⁴, ²⁵; la SP podría causar vasodilatación en forma directa o indirecta, por inducir la liberación de histamina contenida en mastocitos locales ²⁶.

Sumado a su acción liberadora de neurotransmisores, por ser una molécula lipofílica, capsaicina afecta las membranas neuronales modificando su fluidez y/o la permeabilidad iónica de las mismas.

Los efectos persistentes de capsaicina sobre las neuronas sensoriales se deberían a que el compuesto altera en forma prolongada la capacidad de la membrana plasmática para excitarse y propagar potenciales de acción ²⁷. Este efecto sobre la membrana es el que produce un déficit sensorial en los animales e impediría tanto la conducción central de la información sensorial dolorosa como la conducción antidrómica (retrógrada) hacia las terminaciones libres periféricas, que producen las respuestas iniciales a la aplicación local de capsaicina (enrojecimiento, dolor).

Además de esta alteración funcional, capsaicina produce una alteración estructural de las fibras nerviosas, especialmente sobre el sistema de microtúbulos ²⁸, que inhibe el transporte axoplasmático anterógrado ²³ y retrógrado ³⁰. Este efecto estaría relacionado con la duración prolongada de las respuestas a capsaicina. La alteración del sistema microtubular impide que la neurona transporte de una forma anterógrada las moléculas para rellenar los depósitos de neurotransmisores y para reparar las membranas alteradas por la droga. Por otra parte, la alteración del transporte retrógrado por el sistema de microtúbulos impide que factores de crecimiento nervioso lleguen al cuerpo neuronal, afectando su capacidad para sintetizar neurotransmisores.

Resumiendo, los efectos de capsaicina sobre neuronas sensitivas con fibras aferentes C involucradas en la recepción y transmisión de estímulos dolorosos se manifiestan como pérdida de la sensibilidad nociceptiva.

CATEGORIA TERAPEUTICA

Analgésico en uso tópico. Indicado para el alivio sintomático de dolores musculares o articulares localizados.

Contraindicaciones

Las formas farmacéuticas que contienen capsaicina son de uso exclusivamente tópico y debe evitarse su aplicación sobre la piel irritada, quemada o herida, así como sobre ojos y mucosas. Se han descrito fenómenos alérgicos y deben valorarse antecedentes de esta índole. No utilizar en niños menores de dos años ³¹.

Precauciones

Si los dolores persisten más de siete días o empeoran, o se produce irritación o enrojecimiento, se deben regular las dosis o suspender el tratamiento. No aplicar calor ni vendajes apretados. No utilizar en forma prolongada ni en áreas extensas.

Interacciones

No se han descrito, ni comunicado.

Efectos secundarios

El principal efecto secundario observado es la reacción de ardor inicial que se produce tras la aplicación de preparados con capsaicina; esta reacción suele disminuir con el tiempo a medida que prosigue el tratamiento, a la dosis recomendada.

TOXICIDAD

Ingesta

El morder un fruto que contenga capsaicina puede producir una sensación de ardor en los labios, la lengua y la mucosa bucal. Su ingesta puede causar náusea, vómitos y diarrea. En una época, la capsaicina se utilizaba para producir peristalsis. La dosis de cápsico (no capsaicina) utilizada era de 60 mg. Esta dolorosa pseudoestecia en la boca, labios y piel, que generalmente no deja ampollas ni lesiones, ha sido utilizada por algunos padres como castigo para los niños ³².

Puede producirse una hipotermia aguda a causa de la concurrente estimulación del centro de enfriamiento hipotalámico y de los receptores de calor. También se ha informado hipertermia en experimentos realizados en animales en los cuales altas dosis administradas crónicamente pueden haber interferido con los mecanismos de disipación del calor ^{27,33,34}.

Los adultos en algunos países ingieren diariamente hasta 3 g de cápsico. Un estudio realizado en un grupo de individuos Thai que diariamente come cápsico que contienen capsaicina, mostró aumento de antitrombina III, menor nivel de fibrinógeno en plasma, actividad fibrinolítica aumentada y tiempo de coagulación prolongado. En algunos estudios en animales, el cápsico inhibió la agregación plaquetaria con mayor potencia que aspirina o indometacina, pero no alteró la coagulación de la sangre medida en tiempo de protrombina (TP) o tiempo parcial de protrombina (KPTT). En la India se ha observado fibrosis submucosa, en lugares donde hay una gran ingesta de cápsico. En una serie de 104 pacientes, 13 % desarrolló vesículas bucales recurrentes ³⁵⁻⁷.

Piel

Los síntomas más comunes son una sensación de ardor y eritema, sin vesicación, pero pueden producirse ampollas y "rash" en exposiciones crónicas o prolongadas. Parece haber una gran variabilidad en la susceptibilidad a la irritación por capsaicina, ya sea entre individuos o entre diferentes zonas de la piel en el mismo individuo. Esto puede deberse al espesor del *stratum corneum*. La exposición en la piel descamada puede dar como resultado algunas horas de estimulación nerviosa dolorosa, pero sin lesiones físicas. Una forma común de exposición se produce al cocinar o preparar una comida con cápsico. Solamente en Nueva Méjico casi 25.000 toneladas de cápsico se cosechan anualmente para preparar comidas. Una variedad conocida como "Hunan hand" (entre otros nombres) se caracteriza por producir una intensa sensación de ardor y dolor que puede llegar hasta el brazo. Rara vez se encuentran quemaduras ^{36,38-40}.

Ojos

La exposición accidental de los ojos a capsaicina puede producir cambios en la estructura fina de las neuronas sensoriales de la córnea. El eritema es también un efecto común. Cuando se vierte en los ojos de las ratas, 50 mg/ml producen blefaroespasmos y dolor. Los estudios en animales han demostrado que los ojos expuestos a capsaicina, además de irritarse, reaccionan en forma diferente, posiblemente debido a la depleción de sustancia P. Si estos ojos se pretratan con capsaicina y luego se exponen a un tóxico ocular con mostaza nitrogenada, formaldehído o capsaicina, no desarrollan la miosis normal, hiperemia del iris ni elevación de la presión intraocular que se espera en animales no tratados ⁴¹.

Mucosas

Capsaicina irrita todas las membranas de las mucosas. Tocarse las fosas nasales luego de haber estado en contacto con plantas que contienen capsaicina produce irritación. El humo proveniente de quemar estas plantas también produce irritación de la nariz y el tracto respiratorio.

RIESGOS ADVERTIDOS

Hay diferentes maneras de quedar expuesto al cápsico. La exposición más común es dérmica, durante la preparación de la comida. A veces hay un poco de irritación en las manos o dedos, pero si con la mano contaminada se toca el ojo o la membrana de la mucosa, se puede producir una irritación dolorosa.

La mayoría de las exposiciones bucales son intencionales y se espera la sensación de resquemor y ardor. Este puede no ser el caso con los niños, quienes se ven afectados al morder o comer un cápsico dejado sobre una mesa o cultivado como planta doméstica. También el cápsico a menudo se cuelga en la cocina como decoración y los niños pueden probarlos.

En la mayoría de los casos, la exposición al cápsico no es peligrosa, pero puede ser muy dolorosa. El uso crónico o la exposición prolongada pueden dar como resultado efectos más graves, pero éstos no se ven en incidencias agudas y accidentales. Se debe tener cuidado de guardar los frutos del cápsico fuera del alcance de los niños para evitar accidentes potencialmente lastimosos ⁴².

CASOS CLINICOS

Ojos

Un niño fue accidentalmente rociado con un aerosol repelente de perros, que contenía capsaicina: experimentó inmediatamente eritema, lagrimeo y ardor, pero no sufrió daño permanente. El tratamiento consistió en lavado con agua y luego con aceite mineral. Al día siguiente, sus ojos habían recuperado la normalidad.

Piel

Un estudiante de 32 años llegó a la sala de emergencia agitando violentamente su mano; no podía sentarse ni permanecer quieto y se quejaba de fuerte dolor en las manos. Esa mañana había raspado las yemas de sus dedos mientras

utilizaba una lija en un trabajo sobre madera y poco después había preparado una comida con cápsico. Mientras estaba lavando los frutos notó una fuerte sensación de ardor en las yemas de los dedos que se prolongaba en oleadas hacia su brazo. Este dolor estaba asociado a mareo y sensación de sofocación. El colocar la mano bajo el agua no le aliviaba el dolor. En la sala de emergencia, el paciente tenía una fuerte sensación de incomodidad, 120 pulsaciones, la cara arrebatada y transpiraba profusamente. Fue tratado con lidocaína, y le alivió el dolor.

Jones *et al.* ³⁹ hicieron un estudio en 20 voluntarios a quienes les sumergieron las manos en una solución estándar de cápsico durante 40 minutos. Luego de esto, una de las manos fue colocada en agua corriente fría y la otra en aceite vegetal durante un total de 75 min. Se calculó la diferencia en el rango de dolor para cada paciente y se realizó un análisis por regresión grupal. Mientras el agua produjo un mayor alivio inmediato, a largo plazo fue más efectivo el aceite vegetal. Las reacciones difirieron entre individuos: algunos informaron que el dolor era "como una quemadura de sol" otros dijeron que era como tocar un quemador de cocina caliente, y otros que "era un calor intenso irradiado y punzante".

Un suceso insólito es el de tres niños de 3,5 y 7 años de edad que eran castigados por sus padres poniéndoles un fruto de cápsico partido en la boca, teniendo que resistir un período de 15 a 20 minutos. Si escupían el cápsico, vomitaban o lo tragaban, se les colocaba otro en su lugar y comenzaba otro período de 20 minutos. Los niños experimentaban ardor en la boca, garganta, estómago y en el ano al defecar. Lloraban durante la noche debido al dolor residual. También se observaron vómitos y diarrea como resultado de este inusual correctivo. Directivos escolares descubrieron el castigo, notificaron a las autoridades y se prohibieron estas medievales penalidades ⁴³⁻⁵.

TERAPEUTICA

Herpes Zoster

Aunque existen superposiciones entre los sitios anatómicos de infección y los rasgos clínicos que caracterizan a las infecciones producidas en los pacientes por los virus tipo I y los virus tipo II, evolucionan generalmente en forma insatisfactoria aún con tratamiento antiviral. Experiencias con capsaicina aplicada en forma tópica en distintas zonas han resultado eficaces en la desaparición más rápida del dolor ⁴⁶.

Neuropatía diabética

Las alteraciones cutáneas observadas en los diabéticos, algunas toxidermis y neuropatías que provocan manifestaciones dolorosas, responden bien a las aplicaciones tópicas de la capsaicina ⁴⁷⁻⁹.

Artritis

En las artropatías agudas o crónicas de naturaleza inflamatoria, las manifestaciones más comunes son de intenso dolor (artralgias). Extendiendo sobre la zona afectada pomadas o geles con capsaicina se obtiene una significativa reducción del dolor ⁵⁰.

Dolores musculares o articulares

Responden muy bien al tratarse con aplicaciones externas de capsaicina ⁵¹.

Neuralgia del trigémino

El síndrome se caracteriza por ataques breves de dolor intenso en el trayecto de una o más ramas del nervio trigémino y que son de complicado tratamiento. Sus accesos pueden ser atemperados con preparados de capsaicina, resolviendo los abruptos picos dolorosos ⁵²⁻³.

POSOLOGIA

Los preparados con capsaicina se utilizan en concentraciones del 0,025 % al 0,075 % con variados excipientes.

Se emplea exclusivamente en aplicaciones locales, sobre la piel, evitando tocar mucosas. La forma farmacéutica (crema, pomadas, geles, tópico, etc.) se extiende suavemente sobre la superficie afectada, repitiendo la aplicación 3 o 4 veces cada día.

Debe advertirse al paciente que produce una sensación transitoria de ardor (acción rubefaciente) y que es seguida de una progresiva disminución del dolor localizado en la piel y tejidos subyacentes al lugar de aplicación.

Conviene lavarse las manos con agua fría y jabón inmediatamente después de cada aplicación, así como evitar el contacto del producto en ojos y mucosas.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Swain, T. (1963) "*Chemical Plant Taxonomy*", Academic Press, London, págs. 2-3
2. Grieve, M. (1967) "*A Modern Herbal*". Hafner Publishing Co., New York, págs. 175-6
3. McLeod, M.J., W.H. Esbaugh y S.I. Gutman (1979) "A preliminary biochemical systematic study of the genus *Capsicum*, Solanaceae" en "*The biology and taxonomy of the Solanaceae*" (Hawkes, J.G., R.N. Lester y A.D. Skelding, eds.), Academic Press, New York, págs. 701-14
4. Wilhelm de Mösbach, E. (1992) "*Botánica Indígena de Chile*". Ed. Andrés Bello, Santiago de Chile, pág. 104
5. Nambudiri, E.S. (1971) *Flav. Ind.* **2**: 691-5
6. Haymon, L.W. y L.W. Aurando (1971) *J. Agric. Food Chem.* **19**: 1131-4
7. Maga, J.A. (1975) *CRC Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* **6**: 177-9
8. Lord, C.E.C. y A.S.L. Tirimanna (1976) *Mikrochim. Acta* **1**: 469-72
9. Takahashi, M., K. Osawa, T. Che-Tsung y M. Abe (1977) *J. Pharm. Soc. Jap.* **97**: 1372-4
10. Roquebert, J., J. Canelas, P. Demichel y P. Dufour (1978) *Ann. Pharm. Franc.* **36**: 361-3
11. Jurenitsch, J. y W. Kubela (1978) *Planta Med.* **33**: 285-8
12. Camara, B. y R. Monéger (1978) *Phytochemistry* **17**: 91-4
13. Otsuka, M. y K. Yoshioka (1993) *Physiol. Rev.* **73**: 229-309
14. Beva, S. y J. Szolcsanyi (1990) *Trends Pharmacol. Sci.* **11**: 330-3
15. Wood, J.N., J. Winter, I.F. James, H.P. Rang, J. Yeats y S. Bevan (1988) *J. Neurosci.* **8**: 3208-20
16. Franco-Cereceda, A., A. Saría y J.M. Lundberg (1989) *Acta Physiol. Scand.* **137**: 173-87

17. Franco-Cereceda, A., Y.P. Lou y J.M. Lundberg (1989) *Acta Physiol. Scand.* **137**: 457-8
18. Gamse, R., D. Lackner, C. Gamse y S.E. Leeman (1981) *Naunyn Schmiederberg's Arch. Pharmacol.* **316**: 38-41
19. Buck, S. y T.S. Burks (1983) *Trends Pharmacol. Sci.* **5**: 84-7
20. Otten, U., H.P. Lorenz y F. Businger (1983) *Nature* **301**: 515-7
21. Nagy, J.I. y D. Van der Kooy (1983) *J. Neurosci.* **3**: 1145-50
22. Miller, M.S., S.H. Buck, I.G. Siepes y T.S. Burks (1982) *Brain Res.* **244**: 193-7
23. Helme, R.D. y S. McKerman (1985) *Ann. Neurol.* **18**: 505-9
24. Holzer, P. (1922) *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* **121**: 49-146
25. White, C.B., A.M. Roberts y J.G. Yoshua (1993) *Aun. J. Pbsiol.* **93**: 1411-5
26. Wallengren, Y. y R. Hakanson (1992) *British J. Dermatol.* **126**: 111-7
27. Buck, S.H. y T.F. Burks (1986) *Pharmacol. Rev.* **38**: 179-81
28. Papka, R., Y. Furnes, N. Della, R. Murphy y M. Costa (1984) *Neuroscience* **12**: 1277-92
29. Gamse, R., U. Petsche, F. Lembeck y G. Yancso (1982) *Brain Res.* **239**: 193-6
30. Miller, M.S., S.H. Buck, I.G. Sipes, H.Y. Yamamura y T.F. Burks (1982) *Brain Res.* **250**: 193-6
31. Tominack, R.L. y D.A. Spyker (1987) *Clin. Toxicol.* **25**: 591-3
32. Carpenter, E.E. y B. Lynn (1981) *Br. J. Pharmacol.* **73**: 755-7
33. Gamse, R., D. Lackner y G. Ganse (1981) *Naunyn-Schmiedeber's Arch. Pharmacol.* **316**: 38-44
34. Desai, H.G., K. Venugopalan y F.P. Antia (1976) *Ind. J. Med. Res.* **64**: 163-7
35. Visudhiphan, S., S. Poolsupparit y O. Piboonnukaritr (1982) *Am. J. Clin. Nutr.* **35**: 1452
36. Wang, J.P., M.F. Hsu y T.P. Hsu (1985) *Thrombosis Res.* **85**: 669-72
37. Smith, J.G., R.G. Crouse Jr. y D. Spence (1970) *J. Invest. Dermatol.* **54**: 170-5
38. Vogl, T.P. (1982) *N. Eng. J. Med.* **306**: 178-80
39. Jones, L.A., D. Tandberg y W.G. Troutman (1987) *Clin. Toxicol.* **25**: 483-5
40. Bynke, G., R. Hakanson y J. Horing (1983) *Experientia* **39**: 996-8
41. Camras, C.B. y L.Z. Bitó (1980) *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **19**: 423-5
42. Szolcsanyi, J., A. Jancso-Gabor y F. Joo (1975) *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **287**: 157-60
43. Tervo, K. (1981) *Acta Ophthalmol.* **59**: 737-40
44. Collier, J.G. y R.W. Fuller (1984) *Br. J. Pharmacol.* **81**: 113-5
45. Bernstein, J.E., R.M. Swift y K. Soltani (1981) *J. Invest. Dermatol.* **76**: 394-7
46. Bernstein, J.E. (1989) *J. Am. Acad. Dermatol.* **21**: 265-7
47. Chad, D.A. (1990-) *Pain* **42**: 387-9
48. Scheffer, N.M. (1991) *J. Am. Pediatric Med. Assoc.* **81**: 2 88-90
49. "Capsaicin Study Group" (1991) *Arch. Intern. Med.* **151**: 2225-30
50. Fusco, B.M. y M. Alessandri (1992) *Anesth. Analg.* **74**: 375-80
51. Breneman, D.L. (1992) *J. Am. Acad. Dermatol.* **26**: 91-3
52. Hakas, J.F. (1990) *Ann. Allergy* **65**: 322-4
53. Levy, D.M. (1991) *N. Engl. J. Med.* **324**: 776-8