

El receptor TRPV1: Del ají chirel a la analgesia

Dr. Horacio Vanegas

Academia Nacional de Medicina
Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC)
email: horaciovan@gmail.com

RESUMEN

El dolor es una vivencia subjetiva que se produce cuando nuestro cuerpo es sometido a algún agente capaz de hacerle daño. Las neuronas aferentes primarias nociceptivas lo detectan y envían impulsos que, a través de varias estaciones de relevo, activan a las neuronas de la corteza cerebral que generan la vivencia del dolor.

La capsaicina del ají produce dolor quemante porque activa detectores neuronales que dejan entrar sodio y calcio a la célula, recientemente descubiertos y llamados TRPV1. El TRPV1 es activado por agentes dañinos como temperaturas mayores a 43°C o acidez debida a inflamación, infección o isquemia. En este caso, o cuando hay daño en un nervio, se liberan mediadores que hacen que el TRPV1 se sensibilice y haya dolor a temperaturas normales o inferiores.

Recientemente se descubrió que el TRPV1 se encuentra también en el cerebro. Allí es activado por los llamados endovanilloides, que probablemente tienen funciones útiles pero casi desconocidas. Curiosamente, una de las funciones del TRPV1 en el cerebro es aliviar el dolor! Esto se debe a que activa estructuras del tallo cerebral encargadas de enviar impulsos hasta las estaciones de relevo y así disminuir el flujo de impulsos nerviosos desde el tejido dañado hacia el cerebro.

Existen fármacos con capsaicina para aplicación tópica, que actúan por contrairritación o por desensibilización y pueden aliviar un dolor preexistente. También hay parches cutáneos de alta concentración (8%), que producen una inactivación duradera de las neuronas aferentes nociceptivas y así mitigan el dolor neuropático.

Palabras clave: Capsaicina. Control nociceptivo descendente. Dolor. Nociceptor. Transducción nociceptiva.

SUMMARY

Pain is a subjective experience that occurs when our body is subjected to an agent capable of producing damage. This is detected by primary afferent nociceptive neurons that send impulses which, through a series of relays, activate the neurons in the cerebral cortex in charge of eliciting the experience of pain.

The capsaicin of hot peppers produces burning pain because it activates neuronal detectors that allow sodium and calcium to enter the cell, recently discovered and named TRPV1. TRPV1 is activated by noxious agents like temperatures above 43 °C or acidity due to inflammation, infection or ischemia. In this case, or when a nerve is damaged, tissue mediators sensitize TRPV1 and it now becomes active and leads to pain even at normal temperatures.

It was recently discovered that TRPV1 can also be found in the brain. Here it is activated by the so-called endovanilloids, which probably serve useful but still poorly known functions. Curiously, one of TRPV1's functions in the brain is to alleviate pain! This is achieved by activating neural structures in the brainstem in charge of sending impulses to relay stations and thus diminish the flow of impulses from the damaged tissue towards the brain.

There are capsaicin medicines for topical application that function by counterirritation or by desensitization and can alleviate preexisting pain. There are also high concentration (8%) cutaneous patches that produce a long lasting inactivation of the primary afferent neurons and are used against neuropathic pain.

Key words: Capsaicin. Descending nociceptive control. Nociceptive transduction. Nociceptor. Pain.

Conflicto de interés

Con relación a este trabajo el autor no tiene conflictos de interés.

INTRODUCCIÓN

El dolor es la sensación que se produce cuando un agente, interno o externo al cuerpo, causa o amenaza con causar daño a alguno de nuestros tejidos. Este daño, real o potencial, es detectado por receptores sensoriales, llamados nociceptores, que constituyen los extremos distales de los axones de neuronas, llamadas aferentes primarios nociceptivos, cuyo cuerpo se ubica en un ganglio raquídeo o en un ganglio sensorial de alguno de los pares craneales (1). Estos axones son amielínicos (fibras C) o pobremente mielinizados (fibras A δ) y su extremo proximal entra en el sistema nervioso central y hace sinapsis excitatorias con las neuronas nociceptivas de 2do. orden.

Siempre ha existido gran interés en conocer el mecanismo por el cual el agente dañino excita al nociceptor, hace que este dispare potenciales de acción que alcancen y exciten a las neuronas de 2do. orden, y de esta manera se activen cadenas neuronales cuya función es la de generar reflejos defensivos o la de llevar el mensaje hasta la corteza cerebral y así generar la sensación de dolor. Se había descubierto que los tejidos afectados pueden liberar mediadores, como bradikinina, serotonina y prostaglandinas, y que estos podían contribuir a la excitación de los nociceptores (2,3), pero se desconocía el mecanismo de transducción, es decir, qué componente de la membrana del nociceptor respondía al daño abriendo un canal por donde entraran los iones que, al despolarizar la membrana, hicieran que se dispararan los potenciales de acción.

Entonces David Julius y su grupo de la Universidad de California San Francisco descubrieron el receptor TRPV1 (4).

El receptor TRPV1

Desde tiempos milenarios se sabía que el ají (*Capsicum*) produce una sensación “picante”, es decir, de calor doloroso, al contacto con la piel o las mucosas. Luego se descubrió que esto es causado por uno de sus componentes,

una sustancia estructuralmente parecida a los vanilodes que fue denominada “capsaicina” (5). Julius y col. (4) descubrieron a cuál molécula de la membrana de los aferentes primarios nociceptivos se fija la capsaicina, y además descubrieron que, cuando el tejido se acidifica, p. Ej., en la inflamación, la infección o la isquemia, (pero ver Nota 1) o su temperatura sube por encima de 43 °C (que produce calor doloroso), se abre un canal en esa molécula que deja entrar Na⁺ y Ca²⁺ a la neurona, la cual lógicamente se despolariza y comienza a disparar potenciales de acción hacia el sistema nervioso central. Este es el mecanismo de transducción de los nociceptores. Esta molécula recibió el nombre de *transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1)* (ver Nota 2). El TRPV1 pertenece a la familia de “canales iónicos no selectivos del tipo TRP”, que juegan un papel muy importante en el reino animal, P. Ej., en la visión de los insectos. La molécula de estos canales ha sido caracterizada mediante criomicroscopía electrónica (6). Tiene cuatro subunidades, cada una con seis segmentos transmembrana, y la vía iónica central está rodeada por los segmentos 5 y 6 de cada subunidad. Aparentemente lo que hacen la capsaicina y la acidez tisular es bajar el umbral de temperatura del TRPV1, de manera que este abre su canal y genera dolor a temperaturas normales, o inclusive inferiores, de la piel, las mucosas y los tejidos en general (5).

El TRPV1 no se activa solamente con calor y acidez tisular (ver Nota 1). Intensas investigaciones en los últimos 20 años han ido descubriendo sus ligandos endógenos, es decir, sustancias que, producidas por nuestras células en situaciones fisiológicas o fisiopatológicas, activan el TRPV1. Estos ligandos, llamados endovaniloides, son en general derivados del ácido araquidónico por la vía de las lipoxigenasas (12-HPETE y 15-HPETE) o por otras vías, como es el caso de la araquidonoil-dopamina, que es el más potente de todos, y la anandamida (araquidonoil-etanolamida), que, curiosamente, es un potente ligando endógeno del receptor CB1 a los cannabinoides (7).

Sensibilización del TRPV1

Los aferentes primarios nociceptivos contienen neuropéptidos, como la sustancia P, el CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) y la neurokinina A. La despolarización que se produce cuando se

activa el TRPV1 hace que estos neuropéptidos se liberen hacia el tejido e induzcan vasodilatación y activación de células inmunocompetentes. En la inflamación hay por supuesto una activación del sistema inmune, pero también se activa el sistema inmune local cuando ocurre un daño a los aferentes primarios (8). Las células inmunocompetentes producen factor de necrosis tumoral- α e interleukina- β , que, junto con la bradikinina, la serotonina, las prostaglandinas —que no son capaces de activar el TRPV1 directamente (4)— y la acidificación tisular, aumentan la sensibilidad del TRPV1 (4, 5, 8-11). Los mediadores inflamatorios además convierten a la anandamida, que es un canabinoide endógeno (ver arriba), en un potente activador del TRPV1 (12). Así, se produce un aumento del dolor, tanto nociceptivo como neuropático. Es lo que se llama sensibilización periférica, un mecanismo fundamental en la hiperalgesia.

Desensibilización del TRPV1

La activación prolongada del TRPV1 puede traer como consecuencia una desensibilización, es decir, una especie de período refractario durante el cual el receptor se vuelve inexcitable o es solo excitable por dosis más altas del agonista (5). En animales de experimentación la inyección intradérmica de capsaicina reduce la hiperalgesia producida, p. Ej., por una inflamación (dolor nociceptivo) o por un daño de los axones aferentes (dolor neuropático), y esto se debe a que la capsaicina, después de excitar al TRPV1, deprime la generación de potenciales de acción en las neuronas aferentes primarias (4,13).

La desensibilización ocurre probablemente debido a cambios conformacionales de la molécula del TRPV1. Es posible también que la neurona aferente primaria nociceptiva, ante agonistas de alta intensidad, sufra una pérdida del factor de crecimiento neural, que es producido por los tejidos inervados, captado por la neurona aferente primaria y almacenado en su citoplasma como factor necesario para la síntesis de neuropéptidos que contribuyen a la sensibilización periférica, como p. Ej. la sustancia P y la neurokinina A (5) .

Analgesia endógena

El papel del TRPV1 en los mecanismos

sensoriales de las neuronas aferentes primarias es tan importante, que causó sorpresa descubrir que el TRPV1 también está presente en la corteza cerebral, el hipocampo, los núcleos amigdalinos, la habénula, el cuerpo estriado, el hipotálamo, el tálamo, la sustancia negra, la formación reticular, el locus coeruleus, el cerebelo y la oliva inferior (14). Activamente se está tratando de descubrir el papel del TRPV1 en estas estructuras centrales. Ahora por lo menos se sabe que, paradójicamente, el TRPV1 del sistema nervioso central forma parte de un mecanismo de analgesia!

En efecto, además de la vía de los reflejos defensivos y de la vía ascendente espino-tálamo-cortical, el sistema nociceptivo posee cadenas neuronales descendentes que permiten al cerebro aumentar o disminuir el flujo de información por las vías ascendentes, induciendo en esta forma un aumento o una disminución del dolor, respectivamente (15). Una estructura clave de este llamado “sistema descendente de control nociceptivo” (SDCN) es la sustancia gris que rodea al acueducto de Silvio, en el tallo cerebral. Las neuronas de la sustancia gris periacueductal (SGPA) reciben mensajes de la corteza cerebral, los núcleos amigdalinos, la ínsula, el tálamo y otras estructuras neurales, y a su vez actúan sobre neuronas ubicadas en la región rostro-ventromedial del bulbo raquídeo (RVM) (2,15,16). En la RVM hay dos tipos de neuronas que envían sus axones a la médula espinal (17,18): las llamadas células-*on*, que aumentan la excitabilidad de las neuronas nociceptivas espinales y de esta manera aumentan la sensibilidad dolorosa, y las llamadas células-*off*, que hacen lo contrario y producen analgesia (19,20). En la Universidad de California San Francisco nosotros demostramos que la morfina por vía sistémica alivia el dolor porque activa a las células-*off* (21). Luego se encontró que la morfina actúa directamente sobre la SGPA y la RVM para activar a las células-*off* e inhibir a las células-*on* (22,23). Más tarde descubrimos en el IVIC que tanto la dipirona como la aspirina también inhiben las respuestas a los estímulos dolorosos porque activan a las células-*off* y deprimen a las células-*on* y que, curiosamente, el efecto de estos analgésicos no-opiáceos es mediado por los opioides endógenos y los canabinoides endógenos de la SGPA (24-29). En este sentido es muy interesante que algunos canabinoides endógenos sean justamente

agonistas del TRPV1 (ver arriba).

Ahora se ha encontrado que las neuronas de la SGPA expresan el TRPV1, y que la microinyección de capsaicina en la SGPA de animales de experimentación induce “analgesia” es decir, atenúa las respuestas a estímulos dolorosos porque, al igual que la morfina, los opioides endógenos, la dipirona y la aspirina, la capsaicina aumenta la actividad de las células-*off* de la RVM (30). Por su parte, la microinyección de un antagonista del TRPV1 en la SGPA induce “hiperalgesia” porque deprime la actividad de las células-*off*, lo cual demuestra que el TRPV1 mantiene normalmente activas a las células-*off* y así mantiene un cierto nivel de “analgesia”.

El hallazgo de que el TRPV1 de las neuronas aferentes primarias nociceptivas sea un actor fundamental en la generación de dolor mientras que el de la SGPA sea un factor de analgesia resulta verdaderamente sorprendente. Luego se descubrió que lo que ocurre en la SGPA es que las neuronas que poseen TRPV1 poseen también receptores para opioides y son activadas por los agonistas respectivos, tanto endógenos como exógenos, con la analgesia como resultado (31).

Todavía no está claro en qué circunstancias son liberados agonistas endógenos (ver arriba) del TRPV1 en la SGPA, ni en qué medida el TRPV1 de la SGPA puede estar bajo condiciones de sensibilización o desensibilización.

Analgesia exógena

Se sabe que los aborígenes americanos se frotaban ají en las encías a fin de, paradójicamente, mitigar el dolor dental, y que, antes de ser castrados, los eunucos de la corte imperial china recibían una especie de anestesia local con extracto de ají en el escroto (5). En tiempos más modernos ha aumentado el uso formal de capsaicina tópica a fin de aliviar el dolor. Existen preparados comerciales de capsaicina al 0,025 % y al 0,075 % cuya aplicación tópica se usa como analgésico en dolencias tan variadas como neuralgia pos-herpética, neuropatía diabética, osteoartritis, artritis reumatoide, fibromialgia, dolor fantasma pos-amputacional y muchas otras (5). Por supuesto, estas aplicaciones activan el TRPV1 y producen dolor quemante. El mecanismo por el cual alivian el dolor puede que sea muy variado. Por una parte, puede que

se trate de un efecto placebo, es decir, de la activación del SDCN por opioides endógenos o cannabinoides endógenos inducida por la expectativa optimista o el condicionamiento pavloviano de que la aplicación del fármaco va a aliviar el dolor (32-35). Puede ser además que se trate de un fenómeno de contraírritación, cuyo mecanismo no está claro pero podría estar relacionado con el DNIC (*diffuse noxious inhibitory control*). El DNIC es un sistema neural que funciona de la siguiente manera (36,37): si existe un dolor en una parte del cuerpo y, a propósito, se aplica un estímulo muy doloroso en otra parte del cuerpo (“estimulación nociva heterotópica condicionante”), circuitos neuronales del tallo cerebral (diferentes de la SGPA y la RVM) envían impulsos descendentes que disminuyen la actividad de las neuronas nociceptivas espinales responsables del dolor original. Así, el nuevo dolor mitiga el dolor original.

En años recientes se están indicando con frecuencia parches cutáneos de capsaicina de alta concentración (8 %), aprobados por la FDA para aliviar el dolor neuropático (38,39). Como era de esperarse, estos parches producen un dolor muy intenso, así que previamente el sitio de aplicación debe ser anestesiado o el paciente debe ser tratado con opioides. En experimentos con pacientes la aplicación de parches de 8 % eleva la concentración de capsaicina en plasma, que luego decae con una vida media de 1,64 horas (40). Después de una sola aplicación el efecto analgésico comienza a verse a las 2 semanas y dura 12 semanas (41). El mecanismo responsable de este efecto no está claro. Probablemente intervienen fenómenos de desensibilización (ver arriba), pero su curso de lenta instalación y larga duración sugiere que hay un proceso de neurotoxicidad en las neuronas aferentes primarias nociceptivas (ver Nota 3). En efecto, Simone y col. (42) originalmente demostraron que una inyección intradérmica de capsaicina en voluntarios humanos induce una degeneración de fibras nerviosas epidérmicas y del plexo neural subepidérmico, y esto se acompaña de una disminución de la sensibilidad nociceptiva en el área inyectada. Tres semanas después de la inyección ocurre en la epidermis una reinervación de 25 % y una recuperación del 50 %-75 % de la sensibilidad perdida.

Posteriormente Kennedy y col. (43) demostraron que una semana después de la aplicación de un parche de capsaicina al 8 % en voluntarios sanos hay una reducción del 80 % de la densidad de fibras nerviosas epidérmicas acompañada de una reducción del 15 % de la sensibilidad nociceptiva. Veinticuatro semanas después de la aplicación del parche hay una recuperación de 93 % de la densidad de fibras nerviosas epidérmicas y una recuperación total de la sensibilidad nociceptiva. Lamentablemente, no todos los pacientes se benefician con este tratamiento (44-46), pero es sin duda un recurso disponible contra el dolor neuropático, que es muy difícil de aliviar. En todo caso, el parche de capsaicina al 8 % puede aliviar el dolor neuropático sin los efectos adversos sistémicos de los tratamientos por vía oral (p. Ej., con pregabalina) (39).

Sobre la base de su acción sobre el TRPV1, la capsaicina al 8 % ha sido utilizada como analgésico en muchos tipos de dolencias, y ya han sido publicadas numerosas investigaciones sistemáticas sobre sus resultados. Por ejemplo, la capsaicina ha sido utilizada con éxito definitivo (47) o parcial (46,47) contra la neuralgia posherpética, con éxito definitivo (45,48) o parcial (49) contra neuropatía por VIH, y con éxito definitivo contra la neuropatía diabética (45,49,50) y la radiculopatía dolorosa (41). Contra el dolor posoperatorio no ha tenido éxito (45), y contra la cefalea puede tener éxito (51) o puede no tenerlo (52). Con respecto al cáncer (53), se investiga si el TRPV1 participa en su inducción o en su eliminación, pero está claro que la activación del TRPV1 contribuye al dolor por cáncer, y la analgesia mediante capsaicina podría ser una opción terapéutica en estos casos.

Epílogo

El descubrimiento del TRPV1 constituyó un paso importante en la comprensión de los mecanismos biofísicos de la transducción de un daño tisular en señales neurales capaces de alcanzar la corteza cerebral. También abrió un campo amplísimo en la fisiología y la fisiopatología del dolor. Lamentablemente hasta ahora estos hallazgos han dado menos frutos en el campo de la farmacología, y esto se debe en

parte a la complejidad de las interacciones que el TRPV1 posee con una gran variedad de factores tisulares, inmunitarios y neurales. Este es un mundo que ofrece muchas oportunidades.

También están por verse hallazgos sobre la manera como ciertos estados mentales, que indudablemente se basan en la actividad de las neuronas cerebrales, podrían deberse a variaciones en la activación del TRPV1 cerebral, o cómo podría manipularse el TRPV1 cerebral para efectos como, p. Ej., la analgesia endógena.

Notas

1. Recientemente se ha puesto en duda el papel de la acidez tisular en la activación del TRPV1 en humanos (54).
2. La entrada de Na^+ y Ca^{2+} por el TRPV1 recuerda lo que ocurre con el receptor sináptico tipo NMDA cuando fija al glutamato liberado por los terminales del axón presináptico; y, al igual que el receptor NMDA, el TRPV1 deja entrar más Ca^{2+} que Na^+ .
3. La pérdida de función del TRPV1 después de una activación muy intensa –p. Ej., con capsaicina al 8 %– recuerda a la excitotoxicidad producida en las neuronas debido a la entrada excesiva de Ca^{2+} por el receptor NMDA.

REFERENCIAS

1. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ. Principles of Neural Science. 5ª edición. New York: McGrawHill; 2013:534-540.
2. Fields HL. Pain. New York: McGraw-Hill; 1987:30-36.
3. Castro-Lopes J, Neto F. Neurobiology of nociceptors. En: Raja SN, Sommer CL, editores. Pain 2014: Refresher Courses, 15th World Congress on Pain. Washington DC: IASP Press; 2014.p.407-418.
4. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: A heat-activated ion channel in the pain pathway. Nature. 1997;389:816-824.
5. Szallasi A, Blumberg PM. Vanilloid (capsaicin) receptors and mechanisms. Pharmacol Rev. 1999;51:159-212.
6. Liao M, Cao E, Julius D, Cheng Y. Structure of

- the TRPV1 ion channel determined by electron cryo-microscopy. *Nature*. 2013;504:107-112.
7. van der Stelt M, Di Marzo V. Endovanilloids. Putative endogenous ligands of transient receptor potential vanilloid 1 channel. *Eur J Biochem*. 2004;271:1827-1834.
 8. Malek N, Palak A, Kolosowska N, Kucharczyk M, Starowicz K. The importance of TRPV1-sensitization factors for the development of neuropathic pain. *Mol Cell Neurosci*. 2015;65:1-10 doi: 10.1016/j.mcn.2015.02.001.
 9. Voets T, Talavera K, Owsianik G, Nilius B. Sensing with TRP channels. *Nat Chem Biol*. 2005;1:85-92.
 10. Hensellek S, Brell P, Schaible H-G, Bräuer R, Segond von Banchet G. The cytokine TNF α increases the proportion of DRG neurones expressing the TRPV1 receptor via the TNFR1 receptor and ERK activation. *Mol Cell Neurosci*. 2007;36:381-391.
 11. Moriyama T, Higashi T, Togashi K, Iida T, Segi E, Sugimoto Y, et al. Sensitization of TRPV1 by EP₁ and IP reveals peripheral nociceptive mechanism of prostaglandins. *Mol Pain*. 2005;1:1-13.
 12. Tahim AS, Santha P, Nagy I. Inflammatory mediators convert anandamide into a potent activator of the vanilloid type 1 transient receptor potential receptor in nociceptive primary sensory neurons. *Neuroscience*. 2005;136:539-548.
 13. Ma X-L, Zhang F-X, Dong F, Bao L, Zhang X. Experimental evidence for alleviating nociceptive hypersensitivity by single application of capsaicin. *Mol Pain*. 2015. doi.org/10.1186/s12990-015-0019-0.
 14. Mezey E, Toth ZE, Cortright DN, Arzubi MK, Krause JE, Elde R, et al. Distribution of mRNA for vanilloid receptor subtype 1 (VR1), and VR1-like immunoreactivity, in the central nervous system of the rat and human. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:3655-3660.
 15. Vanegas H, Schaible H-G. Descending control of persistent pain: Inhibitory or facilitatory? *Brain Res Rev*. 2004;46:295-309.
 16. Vanegas H. El dolor, los opioides, los anti-inflamatorios no esteroideos y los cannabinoides. *Gac Méd Caracas*. 2013;121:241-244.
 17. Vanegas H, Barbaro NM, Fields HL. Tail-flick related activity in medullospinal neurons. *Brain Res*. 1984;321:135-141.
 18. Fields HL, Malick A, Burstein R. Dorsal horn projection targets of ON and OFF cells in the rostral ventromedial medulla. *J Neurophysiol*. 1995;74:1742-1759.
 19. Fields HL, Bry J, Hentall I, Zorman G. The activity of neurons in the rostral medulla of the rat during withdrawal from noxious heat. *J Neurosci*. 1983;3:2545-2552.
 20. Salas R, Ramirez K, Vanegas H, Vazquez E. Activity correlation between on-like and off-like cells of the rostral ventromedial medulla and simultaneously recorded wide-dynamic-range neurons of the spinal dorsal horn in rats. *Brain Res* 2016;1652:103-110.
 21. Fields HL, Vanegas H, Hentall ID, Zorman G. Evidence that disinhibition of brain stem neurones contributes to morphine analgesia. *Nature*. 1983;306:684-686.
 22. Heinricher MM, Pertovaara A, Ossipov MH. Descending modulation after injury. *Prog Pain Res Mngmnt*. 2003;24:251-260.
 23. Heinricher MM, Tavares I, Leith JL, Lumb BM. Descending control of nociception: specificity, recruitment and plasticity. *Brain Res Rev*. 2008;60:214-225.
 24. Tortorici V, Vanegas H. Putative role of medullary off- and on-cells in the antinociception produced by dipyrone (metamizol) administered systemically or microinjected into PAG. *Pain*. 1994;57:197-205.
 25. Tortorici V, Vasquez E, Vanegas H. Naloxone partial reversal of the antinociception produced by dipyrone microinjected in the periaqueductal gray of rats. Possible involvement of medullary off- and on-cells. *Brain Res*. 1996;725:106-110.
 26. Vanegas H, Tortorici V, Eblen-Zajjur A, Vasquez E. PAG-microinjected dipyrone (metamizol) inhibits responses of spinal dorsal horn neurons to natural noxious stimulation in rats. *Brain Res*. 1997;759:171-174.
 27. Vasquez E, Vanegas H. The antinociceptive effect of PAG-microinjected dipyrone in rats is mediated by endogenous opioids of the rostral ventromedial medulla. *Brain Res*. 2000;854:249-252.
 28. Escobar W, Ramirez K, Avila C, Limongi R, Vanegas H, Vazquez E. Metamizol, a non-opioid analgesic, acts via endocannabinoids in the PAG-RVM axis during inflammation in rats. *Eur J Pain*. 2011;16:676-689.
 29. Vanegas H. Neurobiological mechanisms of central sensitization: Spinal circuits, brainstem regulation and translational issues (Mecanismos neurobiológicos de la sensibilización central: circuitos espinales, regulación descendente y aspectos translacionales). En: Raja SN, Sommer CL, editores. *Pain 2014: Refresher Courses, 15th World Congress on Pain, Washington DC: IASP Press; 2014.p.431-436.*
 30. Starowicz K, Maione S, Cristino L, Palazzo E, Marabese I, Rossi F, et al. Tonic endovanilloid facilitation of glutamate release in brainstem descending antinociceptive pathways. *J Neurosci*. 2007;27:13739-13749.
 31. Maione S, Starowicz K, Cristino L, Guida F, Palazzo E, Luongo L, et al. Functional interaction between TRPV1 and μ -opioid receptors in the descending antinociceptive pathway activates glutamate transmission and induces analgesia. *J Neurophysiol*.

- 2009;101:2411-2422.
32. Benedetti F. The opposite effects of the opiate antagonist naloxone and the cholecystokinin antagonist proglumide on placebo analgesia. *Pain*. 1996;64:535-543.
 33. Benedetti F, Amanzio M, Rosato R, Blanchard C. Nonopioid placebo analgesia is mediated by CB1 cannabinoid receptors. *Nat Med*. 2011;17:1228-1230.
 34. Vanegas H. Una expectativa optimista disminuye el dolor: mecanismos cerebrales de la analgesia por placebo. *Gac Méd Caracas*. 2014;122:93-97.
 35. Vanegas H. Analgesia por placebo sin expectativa, el deporte y la marihuana endógena. *Gac Méd Caracas*. 2016;124:4-11.
 36. Le Bars D, Dickenson AH, Besson J-M. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurons in the rat. *Pain*. 1979;6:283-304.
 37. Bouhassira D, Le Bars D, Villanueva L. Heterotopic activation of Ad and C fibres triggers inhibition of trigeminal and spinal convergent neurons in the rat. *J Physiol*. 1987;389:301-317.
 38. Mankowski C, Poole CD, Ernault E, Thomas R, Berni E, Currie CJ, Treadwell C, Calvo JJ, Plastira C, Zafeiropoulou E, Odeyemi I. Effectiveness of the capsaicin 8 % patch in the management of peripheral neuropathic pain in European clinical practice: The ASCEND study. *BMC Neurol*. 2017;17:80. doi: 10.1186/s12883-017-0836-z.
 39. Sommer C, Cruccu G. Topical treatment of peripheral neuropathic pain: Applying the evidence. *J Pain Symptom Mngmt.*, 2017;53:614-629 doi: 10.1016/j.jpainsymman.2016.09.015.
 40. Babbar S, Marier JF, Mouksassi MS, Beliveau M, Vanhove GF, Chanda S, et al. Pharmacokinetic analysis of capsaicin after topical administration of a high-concentration capsaicin patch to patients with peripheral neuropathic pain. *Ther Drug Monit*. 2009;31:502-510.
 41. Baron R, Treede RD, Birklein F, Cegla T, Freynhagen R, Heskamp ML, et al. Treatment of painful radiculopathies with capsaicin 8 % cutaneous patch. *Curr Med Res Opin*. 2017 May 4:1-11. doi: 10.1080/03007995.2017.1322569.
 42. Simone DA, Nolano M, Johnson T, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR. Intradermal injection of capsaicin in humans produces degeneration and subsequent reinnervation of epidermal nerve fibers: Correlation with sensory function. *J Neurosci*. 1998;18:8947-8959.
 43. Kennedy WR, Vanhove GF, Lu SP, Tobias J, Bley KR, Walk D, et al. A randomized, controlled, open-label study of the long-term effects of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, on epidermal nerve fiber density and sensory function in healthy volunteers. *J Pain*. 2010;11:579-587.
 44. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;14:162-173.
 45. Derry S, Rice S, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017. doi: 10.1002/14651858.CD007393.
 46. Derry S, Wiffen RJ, Kalso EA, Bell RF, Aldington D, Phillips, et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults -an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* 2017. doi: 10.1002/14651858.CD008609.pub2.
 47. Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, Cutler BJ, Malan P, Rauck R, et al. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: A randomised, double-blind study. *Lancet Neurol*. 2008;7:1106-1112.
 48. Simpson DM, Brown S, Tobias J. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology*. 2008;70:2305-2313.
 49. Burness CB, McCormack PL. Capsaicin 8 % patch: A review in peripheral neuropathic pain. *Drugs*. 2016;76:123-134.
 50. van 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;39:787-803.
 51. Meents JE, Hoffmann J, Chaplan SR, Neeb L, Schuh-Hofer S, Wickenden A, et al. Two TRPV1 receptor antagonists are effective in two different experimental models of migraine. *J Headache Pain*. 2015;16:57. doi: 10.1186/s10194-015-0539-z.
 52. Summ O, Holland PR, Akerman S, Goadsby PJ. TRPV1 receptor blockade is ineffective in different in vivo models of migraine. *Cephalalgia*. 2011;31:172-180.
 53. Wan Y. New mechanism of bone cancer pain: Tumor tissue-derived endogenous formaldehyde induced bone cancer pain via TRPV1 activation. *Adv Exp Med Biol*. 2016;904:41-58.
 54. Schwarz MG, Namer B, Reeh PW, Fischer MJM. TRPA1 and TRPV1 antagonists do not inhibit human acidosis-induced pain. *J Pain*. 2017;18:526-634.