

Eficacia terapéutica de la capsaicina en la neuralgia trigeminal crónica post herpes zoster oftálmico

Dr. Alejandro Rodríguez-García

RESUMEN

Propósito: Demostrar la eficacia terapéutica, la tolerancia y la seguridad de la crema de capsaicina al 0.025%, en el control de la neuralgia trigeminal crónica post herpes zoster oftálmico (HZO).

Pacientes y métodos: Se evaluaron 17 pacientes, 11 (64.7%) hombres y 6 (35.3%) mujeres, con promedio de edad al inicio del estudio de 63.8 años (rango 54-76 años). La media del tiempo de seguimiento terapéutico fue de 8.5 meses (rango, 6-14 meses) y el promedio de aplicaciones de capsaicina de 4.6 aplicaciones por semana por paciente (rango, 2-7 aplicaciones por semana).

Resultados: Trece (75.4%) pacientes experimentaron alivio significativo de la neuralgia. El tiempo promedio de alivio parcial o total (puntaje: 0-2) del *«tic douloureux»* fue de 3.2 semanas (rango, 1-5 semanas). El efecto adverso más comúnmente observado fue el calor (31.5%), seguido por el ardor local (26.3%), experimentados inmediatamente posterior a la aplicación, y el eritema cutáneo (15.7%), no impidiendo la continuación del tratamiento.

Conclusiones: La crema de capsaicina al 0.025% resultó ser una alternativa terapéutica eficaz, tolerable y segura, en el control del dolor neurálgico crónico post HZO.

Palabras clave: Neuralgia trigeminal, herpes zoster oftálmico, capsaicina.

SUMMARY

Purpose: To demonstrate the therapeutic efficacy, the tolerability and the security of 0.025% capsaicin cream in the control of chronic post-herpetic (HZO) trigeminal neuralgia.

Patients and methods: A total of 17 patients with chronic post-herpetic neuralgia were treated with capsaicin cream 0.025%. Study population consisted of 11 (64.7%) men and 6 (35.3%) women with a mean age at presentation of 63.8 years (range, 54-76 years). The median follow-up time on therapy was 8.5 months (range, 6-14 months) and the mean number of capsaicin cream applications was 4.6 per week per patient (range, 2-7 applications per week).

Results: Thirteen (75.4%) patients experienced significant neuralgia relief. The mean time to achieve partial or total relief of *«tic douloureux»* (score: 0-2) was 3.2 weeks (range, 1-5 weeks). The most common side effect observed with capsaicin was stinging (31.5%), followed by local burning sensation (26.3%), both of which were experienced immediately after application. Skin erythema accounted for 15.7% of cases, not impending the continuation of therapy.

Conclusions: Treatment with 0.025% capsaicin cream resulted to be an efficacious, well tolerated and safe therapeutic alternative for patients with chronic post-herpetic neuralgia.

Key words: Trigeminal neuralgia, herpes zoster ophthalmicus, capsaicin.

INTRODUCCIÓN

La neuralgia trigeminal crónica es un dolor facial unilateral agudo e incapacitante, descrito por algunos pacientes como: "punzante", "quemante", "calambre", o "toque eléctrico". Este dolor tiene una duración de unos cuantos segundos a minutos. Es un dolor recurrente, con una tendencia a incrementarse en su frecuencia con el tiempo (1).

La neuralgia trigeminal crónica afecta aproximadamente 10 a 17% de los pacientes que sufren de infección de la primer rama del V par craneal (trigémico) por el virus herpes varicela zoster (2).

La mayoría de los pacientes afectados por la neuralgia trigeminal post herpética crónica son mayores de 40 años de edad (3). El dolor es más común en hombres que en mujeres, y es más frecuente en el lado derecho de la cara que en

el izquierdo (4). Las acciones desencadenantes del “*tic douloureux*” son todas aquellas que producen estimulación de las zonas “gatillo” del nervio trigémino (V_1), tales como masticar, deglutir, sonreír, el aseo dental, y peinarse y afeitarse entre otras (5).

El tratamiento médico de la neuralgia trigeminal ha consistido en la administración de agentes psicotrópicos como los antidepresivos tricíclicos: hidrocloreto de aminotriptilina, imipramina, desipramina, doxepina y nortriptilina (6-9). Los agentes neurolépticos también tienen cierta utilidad como alternativa terapéutica, particularmente la perfenazina. Sin embargo, tanto los antidepresivos tricíclicos, como los tranquilizantes poseen un sinnúmero de potenciales efectos adversos indeseables (7). Los anticonvulsivantes carbamazepina, fenitoína y ácido valproico también han sido utilizados en pacientes con neuralgia trigeminal crónica post herpes zoster oftálmico (HZO) (10). La carbamazepina, aunque ha demostrado ser efectiva en el control de la neuralgia trigeminal crónica, está limitada en su uso prolongado por sus efectos secundarios que son múltiples, y por su taquifilaxia (11). Por otra parte, la fenitoína no sólo produce efectos adversos similares a la carbamazepina, sino que su eficacia en el control de la neuralgia trigeminal es significativamente menor que el de la propia carbamazepina (10).

La capsaicina, principal derivado de los capsaicinoides, ha surgido como alternativa terapéutica para el control de la neuralgia trigeminal crónica post-HZO (11, 12).

El presente estudio estuvo encaminado a conocer la eficacia terapéutica, la tolerancia y la seguridad farmacológica de la capsaicina tópica en el manejo de la neuralgia trigeminal crónica post HZO.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio prospectivo, longitudinal, no comparativo, no aleatorio, de intervención y observación, que consistió en la evaluación de la eficacia terapéutica y la seguridad farmacológica de la crema de capsaicina al 0.025% en pacientes con historia de herpes zoster oftálmico que desarrollaron neuralgia trigeminal crónica y recurrente como secuela del mismo.

A cada uno de los pacientes involucrados en el estudio se les registró la edad al momento del examen, la edad al inicio de la neuralgia trigeminal post herpética, el sexo, la raza y el tratamiento médico previo.

Los criterios de inclusión para el presente estudio consistieron en: 1. neuralgia trigeminal crónica secundaria a HZO; 2. seguimiento terapéutico mínimo en tratamiento con capsaicina de 6 meses; 3. pacientes que no estaban recibiendo otro tipo de tratamiento médico para la neuralgia trigeminal durante la fase de estudio y 4. pacientes que aceptaron voluntariamente enrolarse en el protocolo terapéutico y que firmaron el consentimiento informado sobre el mismo, siguiendo la Declaración de Helsinki (13).

Fueron excluidos del estudio todos aquellos pacientes que: 1. no completaron el seguimiento terapéutico mínimo; 2. no siguieron estrictamente las indicaciones del protocolo de tratamiento; 3. continuaron su tratamiento médico previo, a pesar de estar recibiendo tratamiento con capsaicina (ej. medicamentos, acupuntura, homeopatía); 4. pacientes que mostraron reacciones de hipersensibilidad y/o intolerancia a la fórmula de capsaicina empleada en el estudio y 5. pacientes que no estuvieron de acuerdo en enrolarse en el protocolo de estudio y por ende, no firmaron el consentimiento informado sobre el mismo.

Todos los pacientes en estudio recibieron tratamiento tópico con crema de capsaicina en base de agua al 0.025% w/w. Al inicio del tratamiento se indicó a los pacientes aplicar la crema de capsaicina al 0.025% en pequeñas cantidades sobre la piel del área adolorida, frotando suavemente y dando un ligero masaje. La dosis inicial consistió en la aplicación de capsaicina 4 veces al día por un período de 2 semanas, después de la cual se redujo la frecuencia de aplicación en una aplicación menos por día a intervalos de cada 5 días, hasta llegar a la cantidad mínima de aplicaciones necesarias por semana para lograr el efecto analgésico deseado, el cual consistió en el alivio parcial o total del dolor neurálgico.

Se realizó un puntaje para analizar de manera objetiva, el alivio del dolor neurálgico trigeminal, categorizándose como: ausente = 0, leve = 1, moderado = 2, severo = 3, intolerable = 4.

En cada paciente se registró el tiempo total de seguimiento terapéutico con capsaicina; el tiempo en que se logró abolir parcial y/o totalmente el “*tic douloureux*”; la dosis mínima necesaria (frecuencia) para lograr el efecto analgésico deseado; los efectos secundarios a la aplicación de la crema de capsaicina y la tolerancia terapéutica.

RESULTADOS

De un total de 24 pacientes con neuralgia trigeminal post herpética enrolados en el estudio originalmente, sólo 17 (70.8%) fueron incluidos para su evaluación final. De los 7 pacientes excluidos, 5 (20.8%) pacientes no cumplieron satisfactoriamente con el protocolo de tratamiento especificado y 2 (8.3%) presentaron intolerancia a la aplicación de crema de capsaicina al 0.025%, sus preservadores y/o su vehículo.

De los 17 pacientes incluidos en el estudio, 11 (64.7%) eran hombres y 6 (35.3%) mujeres, siendo la relación hombre-mujer de 2:1. En la mayoría de los casos, 13 (75.4%) pacientes, la neuralgia ocurrió en el lado derecho de la cara. La edad promedio al inicio del estudio fue de 63.8 años (rango, 54-76 años), mientras que la edad promedio al inicio de la neuralgia trigeminal crónica post herpética fue de 62.4 años (rango, 58-74 años). La media del tiempo de seguimiento terapéutico con capsaicina fue de 8.5 meses (rango, 6-14 meses).

El promedio de aplicaciones de crema de capsaicina (dosis mínima necesaria para aliviar el dolor) fue de 4.6 aplicaciones por semana por paciente (rango, 2-7 aplicaciones

Cuadro 1. Puntaje de gravedad del dolor neurálgico post herpético al final del tratamiento con crema de Capsaicina al 0.025%

Gravedad dolor neurálgico	Puntaje asignado	Pacientes	
		(n = 17)	%
Ausente	0	9	52.9
Leve	1	4	23.5
Moderado	2	3	17.6
Severo	3	1	5.8
Intolerable	4	0	0.0

por semana). Un total de 13 (75.4%) pacientes experimentaron alivio significativo de la neuralgia (puntaje: 0 y 1) al estar en tratamiento, mientras que 4 (23.5%) pacientes sólo experimentaron control parcial (puntaje: 2 y 3) del dolor (Cuadro 1). El tiempo promedio de alivio parcial o total del “*tic douloureux*” fue de 3.2 semanas (rango, 1-5 semanas) después de iniciado el tratamiento.

Los efectos secundarios a la aplicación tópica de crema de capsaicina al 0.025% se muestran en el Cuadro 2. El efecto adverso más comúnmente observado fue el calor local en 6 (31.5%) y ardor en 5 (26.3%) pacientes, experimentados inmediatamente posterior a la aplicación, seguido por eritema cutáneo en el área de aplicación en 3 (15.7%) pacientes.

DISCUSIÓN

El dolor experimentado por pacientes con herpes zoster oftálmico durante las fases tempranas de la infección es atribuido a la inflamación e infiltración linfocitaria aguda del nervio trigémino (V_1), así como al dolor (espasmo ciliar) generado por la reacción inflamatoria en la cámara anterior, particularmente cuando existe involucro de la rama nasociliar (signo de Hutchinson) (2-4).

Los pacientes que experimentan dolor frecuentemente desarrollan hiperreactividad simpática manifiesta como taquipnea, taquicardia, midriasis, diaforesis y ansiedad (14, 15).

En un estudio realizado en 916 pacientes con HZO, se encontró una incidencia de neuralgia trigeminal aguda de 12.5% en pacientes menores a 20 años de edad, mientras que en el grupo de pacientes entre los 30 y 50 años de edad, la incidencia aumentó a 40% y, finalmente, en pacientes entre la quinta y sexta décadas de la vida, la incidencia fue de 20% (16). En contraste, en esa misma población estudiada, la incidencia de neuralgia trigeminal post herpética crónica (>1 año de duración) fue menor a 4% en el grupo de edad más joven, y de aproximadamente 10% en pacientes de edad media, pero la incidencia casi llegó a 50% en pacientes entre la sexta y octava décadas de la vida (16). En el presente estudio, la edad promedio de aparición de neuralgia trigeminal post HZO fue de 62.4 años (rango, 54-72 años).

Womack y Liesgang (2) encontraron que la neuralgia trigeminal post herpética persistió en 17% de los pacientes, siendo los casos de neuralgia más severa aquellos entre los

Cuadro 2. Efectos adversos del tratamiento de la neuralgia trigeminal post herpética crónica con crema de Capsaicina al 0.025%

Efecto adverso	Pacientes	
	(n = 19)	%
Intolerancia al medicamento* (ardor, eritema y erupción cutánea severa)	2	10.5
Ardor transitorio y tolerable	5	26.3
Calor local leve	6	31.5
Eritema cutáneo leve	3	15.7
Erupción cutánea	0	0.0

* Estos dos pacientes no pudieron mantener el tratamiento y, por ende, fueron excluidos del estudio.

60 y 80 años de edad. La mayoría de los pacientes enrolados en el presente estudio experimentaron una neuralgia trigeminal severa e incapacitante, de difícil control con tratamiento convencional.

La neuralgia trigeminal post herpética crónica y recurrente ha sido definida en varios términos como: 1. dolor que ocurre después del período de cicatrización del HZO; 2. dolor que persiste por más de un mes posterior a la aparición del HZO; o 3. dolor que ocurre después de que la piel ha cicatrizado por completo. Este dolor está asociado frecuentemente con ciertas conductas anormales por parte del paciente afectado, entre las cuales se encuentran: trastornos del sueño, lasitud, anorexia, pérdida de peso, constipación y, en lugar de ansiedad, depresión (17).

Consistentemente se ha observado que la neuralgia trigeminal crónica es más común en pacientes de edad avanzada (>60 años), en pacientes inmunosuprimidos y en aquellos con un dolor o erupción vesicular más severos durante el desarrollo de la fase aguda del HZO (18). Este fue el caso de la mayoría de los pacientes enrolados en el presente estudio (Figura 1).

La fisiopatología del dolor neuronal relacionado al HZO es desconocida, aunque puede tratar de explicarse cronológicamente en dos etapas. La fase temprana, en la cual se cree que el dolor es desencadenado por la inflamación aguda del nervio trigeminal debido a un infiltrado linfocitario neuronal, y la fase crónica, la cual parece ser secundaria a la cicatrización de las terminaciones nerviosas involucradas en respuesta a la inflamación neuronal crónica (19). También se ha observado fibrosis en la raíz dorsal ganglionar. La estructura del asta dorsal de la médula espinal se encuentra desorganizada, pero sin presentar atrofia. Existe además un incremento en las fibras nerviosas cortas y una disminución en las fibras largas, lo que ocasiona una mayor conducción de estímulos a través de las primeras. Es conocido que las fibras nerviosas cortas son excitantes, transmiten dolor y contienen principalmente sustancia-P como neurotransmisor, una taquinina cuya acción es susceptible de ser modulada por la capsaicina (20).

La capsaicina (8-metil-N- vanili-nonenamida) es un vanilil alcaloide, principal producto de un grupo de sustancias denominadas “capsaicinoides” derivadas de plantas de la especie *Capsicum annum*, entre las cuales se cuentan a



Fig. 1. Paciente masculino de 74 años de edad con HZO de 7 días de evolución con afectación de la rama frontal y lagrimal de VI (fase de costras - A), que un año después de su resolución (fase cicatrizal-B) acude con neuralgia trigeminal crónica severa.

especies como los chiles rojos y la pprika (21). Esta sustancia alivia el dolor agudo y crónico, y sus mecanismos de acción probablemente estn basados en la afectación de la síntesis, almacenamiento, transporte y liberación de la sustancia-P, principal neurotransmisor de los impulsos dolorosos en las fibras nerviosas periféricas del sistema nervioso central (11, 12). *In vitro*, la sustancia-P abre canales transmembrana, permitiendo la entrada de iones de sodio y calcio dentro de las células ganglionares de la raíz dorsal sensorial, causando despolarización sostenida tan pronto como está presente (5, 15). La sustancia-P (decapptido) es liberada por ciertas neuronas, como las fibras de conducción lenta tipo-C y las fibras de conducción rápida tipo-A-delta (categoría NANC) (15).

Uno de los mecanismos de acción más importantes de la capsaicina probablemente tenga que ver con la depleción de la sustancia-P, y con la incapacidad de su reacumulacin en las terminaciones nerviosas centrales y periféricas pequeñas (21). La capsaicina es un analgésico, no un anestésico, y a diferencia de los agentes anestésicos locales que bloquean la conducción de impulsos en todas las neuronas aferentes, la depleción de la sustancia-P de las fibras-C por parte de la capsaicina no interfiere con las sensaciones de calor, presión, tacto o vibración (21). A pregunta explícita realizada a nuestros pacientes sobre estas sensaciones, ninguno de ellos reportó pérdida de las mismas con el uso de crema de capsaicina al 0.025%.

Otra hipótesis referente al mecanismo de acción de la capsaicina sostiene que podría actuar reduciendo el transporte

axonal de la sustancia-P hacia las terminaciones sinpticas (efecto de bloqueo) e inhibiendo la síntesis de sustancia-P y otros neuropéptidos presente en las terminaciones nerviosas sensibles (22).

La eficacia y utilidad terapéutica de la crema de capsaicina al 0.025% w/w ha sido probada y empleada en el tratamiento de la artritis, artralas y mialas; el dolor post mastectomía; la neuropatía diabética; los desordenes de hipersensibilidad del tracto urinario y las cefaleas vasculares en racimo (21). Más recientemente, la capsaicina ha sido empleada en el tratamiento de la neuralgia trigeminal post herpética (11, 12). Watson (22) ha reportado, en un estudio abierto de capsaicina al 0.025%, en el que se involucraron 31 pacientes con una edad promedio de 71 años y una duración promedio de neuralgia trigeminal post herpética de 2 años, una tasa de respuesta terapéutica de 76%. Una tercera parte de estos pacientes reportaron un resultado de excelente a bueno y 16% refirieron sentir mejoría sintomática de entre un 50 a 60%, aunque aun experimentaron algo de dolor. Estos resultados son similares a los observados en el presente estudio.

En una revisión de Bernstein (11) de un estudio multicéntrico, doble-ciego con una mayor concentración de capsaicina, se encontró que 77% de un grupo de 16 pacientes de edad avanzada con una neuralgia trigeminal post herpética de una duración ≥ 6 meses, experimentaron alivio del dolor a las 6 semanas de haber iniciado el tratamiento con crema de capsaicina al 0.075%. Esto fue en comparación al alivio observado en sólo 31% de los 16 pacientes tratados con el vehículo solamente. Ardor, dolor y eritema ocurrieron en

Cuadro 3. Recomendaciones para el uso de crema de capsaicina al 0.025%

- A. Debe ser aplicada 3-4 veces/día en forma continua por 2-4 semanas. El mantenimiento posterior consiste en reducir su aplicación a unas cuantas aplicaciones por semana.
- B. El alivio del dolor será experimentado entre la segunda y la sexta semana de iniciado el tratamiento.
- C. En pacientes menores a 55 años de edad con neuralgia de menos de 3 meses de duración, el tratamiento puede ser suspendido después de 3-5 meses de aliviado el dolor.
- D. En pacientes mayores a 70 años de edad con dolor crónico de más de 6 meses de duración, es probable que el tratamiento tenga que continuarse por varios años a dosis considerablemente menos frecuentes que las empleadas al inicio del tratamiento.
- E. La recurrencia del dolor después de discontinuar la aplicación de crema de capsaicina es respondiente al reinicio del tratamiento.

30% de los pacientes tratados con capsaicina, comparado con sólo 12% en el grupo control tratado con el vehículo. En el presente estudio, empleamos una concentración de crema de capsaicina al 0.025%, con la cual el efecto adverso más frecuente fue el calor local en 31.5%, seguido por ardor en 26.3% y eritema cutáneo en 15.7% de los pacientes. Sin embargo, esto no impidió que estos pacientes continuasen su tratamiento por el tiempo de estudio.

La experiencia de Pavan-Langston y cols. (23) con este medicamento se remite a 28 pacientes con neuralgia trigeminal post HZO en los que el dolor disminuyó significativamente en 75% de ellos con una dosis de 4 veces por día. Más significativo aún fue el hecho de que en 4 pacientes, la supresión del dolor pudo mantenerse con una dosis PRN de 3 veces por día por una semana. En el presente estudio evaluamos el porcentaje de aplicaciones de capsaicina por semana por paciente, necesarias para controlar la neuralgia, siendo éste de apenas 4.6, lo cual es significativamente menor que lo reportado por estos autores. Por otra parte, este resultado va en favor de la teoría de que uno de los mecanismos probables de acción de la capsaicina consiste en la depleción de sustancia-P, principal neurotransmisor de dolor.

CONCLUSIONES

La baja incidencia de efectos adversos y el hecho de que sólo dos (8.3%) pacientes presentaron intolerancia al grado de suspensión del tratamiento, indican que la crema de capsaicina al 0.025% en base de agua es un medicamento seguro para su uso clínico en la neuralgia trigeminal post HZO. Por otra parte, el alto grado de eficacia terapéutica observada en este estudio (75.4%), demuestra que la capsaicina representa una alternativa terapéutica viable y efectiva en pacientes que sufren de neuralgia crónica y recurrente

post herpética (Cuadro 3), particularmente para aquellos casos que no responden satisfactoriamente, o no toleran los efectos adversos del tratamiento médico convencional.

REFERENCIAS

1. Watson PN, Evans RJ. Post-herpetic neuralgia: a review. *Arch Neurol* 1986; 43:836-840.
2. Womack L, Liesegang T. Complications of herpes zoster ophthalmicus. *Arch Ophthalmol* 1983; 101:42.
3. Jones D. Herpes zoster ophthalmicus. En: Golden B (ed): *Ocular inflammatory disease*. Charles C. Thomas, 1978.p:198.
4. Liesegang T. Herpes zoster ophthalmicus. *Int Ophthalmol Clin* 1985; 25(1):77-96.
5. Murphy T. Post-herpetic neuralgia. *JAMA* 1989; 262:3478.
6. Max MB y cols. Amitriptyline, but not lorazepam, relieves post-herpetic neuralgia. *Neurology* 1988; 38:1427-1432.
7. Satterthwaite J, Tollison C, Krieger M. Use of tricyclic antidepressants for the treatment of intractable pain. *Com Ther* 1990; 16(4):10.
8. Walsh TD. Antidepressants in chronic pain. *Clin Neuropharmacol* 1983; 6:271-295.
9. Watson PN, Evans RJ, Reed K. Amitriptyline vs placebo in post-herpetic neuralgia. *Neurology* 1982; 32:671.
10. Killian JM, Fromm GH. Carbamazepine in the treatment of neuralgia: use and side effects. *Arch Neurol* 1968; 19:129-136.
11. Bernstein JE y cols. Treatment of chronic post-herpetic neuralgia with topical capsaicin: a preliminary report. *J Am Acad Dermatol* 1987; 17:93-96.
12. Bucci Jr FA, Gabriels CF, Krohel GB. Successful treatment of post-herpetic neuralgia with capsaicin. *Am J Ophthalmol* 1988; 106:758-759.
13. Recommendations Guiding Physicians in Biomedical Research involving human patients, Helsinki 1964. Modificado en Tokio 1975, Venecia 1983, Hong Kong 1989, Summer West Sudáfrica 1996, Edinburgo, Escocia 2000.
14. Liesegang T. Diagnosis and therapy of herpes zoster ophthalmicus. *Ophthalmology* 1991; 98:1216-1229.
15. Portenoy RK, Duma C, Foley KM. Acute herpetic and post-herpetic neuralgia: clinical review and current management. *Ann Neurol* 1986; 20:651-664.
16. De Morgas J, Kierland R. The outcome of patients with herpes zoster. *Arch Dermatol* 1957; 75:193.
17. Pavan-Langston D. Varicella zoster ophthalmicus. *Int Ophthalmol Clin* 1975; 14(4):171-185.
18. Ragozzino M y cols. Population based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine* 1982; 61:310.
19. Asbury AK, Fields HL. Pain due to peripheral nerve damage: a hypothesis. *Neurology* 1984; 43:1587-1590.
20. Bastian F y cols. Herpes virus varicella isolated from human dorsal root ganglia. *Arch Pathol* 1973; 97:331.
21. Abramowicz M. Capsaicin —a topical analgesic. *Med Lett Drugs Ther* 1992; 34:873.
22. Watson PN y cols. Therapeutic advances in the management of post-herpetic neuralgia. *Geriatr Med Today* 1988; 70:20.
23. Brody J, Pavan-Langston D. Decreasing dose regimen for capsaicin in post-herpetic neuralgia. *Ophthalmology* 1994; 99:126 (Supl).