

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO TÓPICO CON CAPSAICINA 0,075% VS. CAPSAICINA 0,050% EN EL TRATAMIENTO DE LA NEURALGIA POSTHERPÉTICA. HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO. MARZO 2003-FEBRERO 2004

Security and efficacy of topical treatment with capsaicin 0,075% vs. capsaicin 0,050% in the treatment of post herpetic neuralgia. National Hospital "Dos de Mayo". March 2003-February 2004

Dr. Carlos Galarza-Manyari

RESUMEN

Problema: No hay consenso en la terapia tópica de la neuralgia postherpética. **Objetivo:** Comparar la eficacia y seguridad del tratamiento tópico con capsaicina al 0,05% y capsaicina al 0,075% en el alivio del dolor en la neuralgia postherpética. **Material y métodos:** Estudio experimental, aleatorizado y doble ciego en pacientes que acudieron a consultorios del Servicio Dermatología del Hospital Nacional Dos de Mayo por neuralgia postherpética entre marzo del 2003 y febrero del 2004. Se incluyó 60 pacientes, 30 de ellos recibieron capsaicina en crema al 0,075% y los 30 restantes, capsaicina al 0,05%. El tratamiento tuvo una duración de 45 días. Para evaluar la intensidad del dolor se utilizó la escala de Likert. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba estadística chi cuadrado. **Resultados:** Se encontró que 18 de los 30 pacientes del grupo tratado con capsaicina al 0,075% y 16 de los 30 tratados con capsaicina al 0,05% mejoraron. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos tratamientos ($p = 0,529$). Igualmente, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre la frecuencia de aparición de efectos adversos de los tratamientos con capsaicina ($p = 0,068$). El tiempo promedio para el inicio del alivio del dolor fue de 3,3 días para el grupo tratado con capsaicina al 0,075%, mientras que para capsaicina al 0,05% fue en promedio 5,83 días. **Conclusiones:** La terapia tópica con capsaicina al 0,075% tiene eficacia similar, menor frecuencia de reacciones adversas y alivia el dolor en menor tiempo que la capsaicina al 0,05%. La terapia tópica con capsaicina constituye una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de la neuralgia postherpética.

PALABRAS CLAVE: Capsaicina, terapia tópica, neuralgia postherpética.

Dermatol Peru 2005;15(2):108-112

ABSTRACT

Objective: Is to compare the efficacy and security of capsaicin 0,05%, topic therapy, and capsaicin 0,075 to relief pain of post herpetic neuralgia. **Material and Methods:** Experimental, randomized and double blind study. **Universe:** 60 patients with post herpetic neuralgia diagnosis that assisted to the Dermatology Service of the "2 de Mayo" National Hospital between March 1993 to February 1994. Thirty patients received capsaicin in cream 0,075% and 30 patients received capsaicin 0,05% for 45 days. The Likert's scale was used to evaluate the pain intensity, for the statistics chi square and t Student were used. **Results:** No statistics difference was found when the efficiency of both treatments were compared

($p = 0,529$). No statistics differences was found for adverse effects ($p = 0,068$). Time average for the start of pain relief was 3,3 days for capsaicin 0,075% group and 5,83 for capsaicin 0,05% group. **Conclusions:** Capsaicin 0,075% as topic therapy showed similar efficacy, few adverse reactions and relief the pain more quickly than capsaicin at 0,05%. Thus it becomes an efficient and secure alternative to post herpetic neuralgia.

KEYWORDS: Capsaicin, topic therapy, post herpetic neuralgia.

INTRODUCCIÓN

La neuralgia postherpética (NPH) constituye la complicación más frecuente del herpes zoster, llegando muchas veces a incapacitar al paciente, y es definida como la presencia, persistencia o aparición de dolor después de un mes de haberse iniciado el cuadro clínico de herpes zoster. La NPH es una complicación frecuente en adultos mayores^(1,2).

Tesis para optar por el grado de Magister en Medicina. UNMSM.
Correspondencia: Carlos Galarza-Manyari
Instituto de Investigaciones Clínicas-UNMSM; e-mail: investicl@yahoo.com

El herpes zoster constituye la reactivación del virus de la varicela-zoster, el cual es sembrado en los nervios sensitivos durante un ataque de varicela primaria, generalmente en una etapa temprana de la vida. Se presenta con o sin cuadro clínico, ante la incapacidad del sistema inmunitario de prevenir la presentación del herpes zoster⁽³⁾.

El dolor asociado al herpes zoster y a la NPH es neuropático, debido a que el virus de la varicela-zoster se encuentra en el ganglio espinal dañando a las neuronas sensitivas y raíces nerviosas. Esta injuria es interpretada como dolor, debido al compromiso de las neuronas y fibras que conducen el dolor. El dolor se ubica en el territorio cutáneo inervado por la raíz nerviosa o neurona sensitiva comprometida (dermatoma)^(3,4).

Luego de la injuria, los nervios periféricos descargan impulsos nerviosos espontáneamente, tienen menor umbral de activación y despliegan exageradas respuestas a estímulos. La regeneración axonal da lugar a que los nervios sean propensos a descargarse sin estímulo^(3,5).

Debido a que las terapias sistémicas son efectivas en el control del dolor^(3,6-19) sin embargo ocasionan una serie de efectos adversos, en la actualidad se viene considerando las terapias tópicas⁽²⁰⁻²⁸⁾ como una opción de tratamiento, destacando el uso de la capsaicina⁽²³⁻²⁸⁾. La terapia tópica con la capsaicina (trans-8-metil-N-vanilil-6-nonenamida) ha sido aprobada por la FDA (*Food and Drug Administration*) para el tratamiento de la NPH⁽²⁹⁾.

La capsaicina se deriva del pimiento rojo picante y se ha utilizado para el tratamiento tópico de enfermedades dolorosas que producen prurito e inflamación⁽³⁰⁾. Sus efectos consisten en excitación selectiva y posterior desensibilización de las fibras nerviosas nociceptivas de tipo C con secreción y después reducción de la sustancia P, que parece ser el principal transmisor del estímulo doloroso⁽³⁰⁾.

Se han realizado algunos estudios clínicos usando capsaicina en diferentes concentraciones⁽²³⁻²⁸⁾ desde 0,025% a 0,075% y aún no se establece la concentración óptima; no obstante, parece que las concentraciones más altas producen variaciones en la función sensorial más rápidamente y quizá llevan a un comienzo más rápido del alivio del dolor. Se han realizado pocos estudios que comparen diferentes concentraciones de este fármaco y su efectividad en la NPH, así como la frecuencia de sus efectos adversos y la tolerabilidad por los pacientes.

La capsaicina produce sensación inicial de quemazón e hiperalgesia al calor o presión de la piel en muchos pacientes, lo que ocasiona la interrupción del tratamiento en más del 30%^(23-28,31,32). Después de la aplicación repetida, estos efec-

tos de quemazón e hiperalgesia se sustituyen por hipotalgesia⁽³⁰⁾. En un revisión sistemática, Alper y Lewis (2002) concluyen que el uso de capsaicina tópica tiene alguna evidencia de eficacia en el tratamiento de la NPH, pero no se ha determinado la concentración adecuada⁽³⁰⁾. Respecto al uso tópico de la capsaicina, a nivel mundial sólo hay tres trabajos⁽²⁶⁻²⁸⁾ publicados tipo ensayo clínico (uno aleatorio controlado con el vehículo del fármaco y dos no aleatorizados), en el Perú no existen estudios longitudinales publicados respecto a este tema. Es por eso que el presente trabajo plantea el siguiente problema: ¿cuál es la eficacia y seguridad del tratamiento tópico con capsaicina al 0,05% y capsaicina al 0,075% en la NPH?

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio experimental y doble ciego. La población de estudio estuvo constituida por los pacientes que acudieron al consultorio externo de Dermatología del Hospital Nacional Dos de Mayo (Lima, Perú), a quienes se les diagnosticó NPH y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión; luego fueron enrolados desde el 1 de marzo del 2003 al 1 de febrero del 2004. La casuística de NPH en el Hospital Nacional Dos de Mayo es en promedio de 120 casos por año de un total de 20 000 atenciones.

Criterios de inclusión

Participaron en el estudio los pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: signos o síntomas de herpes zoster mayor o igual a un mes previo al ingreso al estudio; presencia de secuelas en el área de afección del herpes zoster; edad entre 40 y 70 años; firma del consentimiento informado; no presentar al momento del estudio patología dermatológica de origen o asociado a infección viral; no ser seropositivo para virus de la inmunodeficiencia humana (VIH); tener hemograma y velocidad de sedimentación globular (VSG) dentro de parámetros normales.

Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio a los pacientes que presentaron: herpes zoster oftálmico, infección bacteriana sobreagregada al herpes zoster o tratamiento tópico dos semanas antes del ingreso al estudio.

Muestra del estudio

Se consideró a 60 pacientes que fueron distribuidos mediante muestreo sistemático en dos grupos: el grupo 1 conformado por 30 pacientes que recibieron la muestra 1 si su historia clínica terminaba con número impar (1,3,5.....) y el grupo 2 con 30 pacientes que recibieron la muestra 2, cuya historia clínica terminaba con número par (2,4,6.....).

Proceso

A los 60 pacientes con NPH que ingresaron al estudio se les entregó un pote del fármaco en estudio (ni el médico ni el paciente conocían la concentración). La cantidad entregada fue de 45 gramos, cálculo establecido para utilizar 1 gramo por día. Se les indicó el modo de administración, el cual debe realizarse mediante la administración de una capa fina en el área afectada usando un hisopo, cada 6 horas, luego de lavarse las manos y conservar el pote refrigerado. Se implementó un sistema de visitas domiciliarias las cuales se realizaron a los 15, 30 y 45 días a cargo de un médico dermatólogo, llenándose una ficha previamente diseñada. La cuantificación de la intensidad del dolor se realizó mediante la escala de Likert, siendo 0 = ausencia de dolor, 1 = dolor leve, 2 = moderado, 3 = severo, 4 = extremo.

Evaluación de la eficacia

La eficacia se evaluó comparando la respuesta con cada fármaco al inicio y a los 45 días. Se consideró como mejoría (+) cuando disminuyó el dolor en 2 grados en la escala. De 4 a 2, de 3 a 1 y de 2 a 0. Se consideró mejoría (-) si disminuyó sólo 1 grado en la escala, no mejoró o empeoró.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico SPSS versión 10,0; para determinar si existió asociación estadística entre variables cualitativas se utilizó la prueba chi cuadrado.

En relación a los aspectos éticos, a los pacientes incluidos en el estudio, luego de haberles explicado los objetivos del mismo y de haber aceptado las condiciones, se les hizo firmar el consentimiento informado, proporcionándole una copia y quedando el original en el archivo del estudio.

Al terminar el estudio, la casa comercial reveló la concentración de cada muestra: muestra 1, capsaicina en crema al 0,075%; muestra 2, capsaicina en crema al 0,05%.

RESULTADOS

Para el grupo tratado con capsaicina en crema al 0,075 % la edad promedio fue de $61,53 \pm 10,04$ años, el 66,7% de pacientes correspondieron al sexo femenino y 33,3% al masculino. Agrupando a los pacientes según el segmento de la médula espinal al cual pertenece la inervación del dermatoma comprometido tenemos: cervical el 5,9%, dorsal el 70,6% y lumbar el 23,5%. Con respecto a la escala Likert del dolor, se encontró las siguientes proporciones: leve, el 8,33%; moderado, el 16,67%; severo, el 33,33% y extremo, el 41,67% de los pacientes (Tabla 1).

En este grupo, el tiempo de enfermedad promedio fue de 3,3 meses y la respuesta al tratamiento (Figura 1) fue óptima en el 60% de casos (18 pacientes). La frecuencia de aparición

Tabla 1. Características de ambos grupos de investigación.

Característica	Capsaicina 0,075%	Capsaicina 0,05%
• Edad promedio	61,53 \pm 10,04 años	61,6 \pm 8,80 años
• Genero		
– Masculino	33,3%	36,7%
– Femenino	66,7%	63,3%
• Localización		
– Cervical	5,88%	18,18%
– Dorsal	70,60%	63,64%
– Lumbar	23,52%	9,09%
• Tiempo de enfermedad	3,3 meses	5,83 meses
• Escala de Likert		
– Leve	8,33%	11,10%
– Moderado	16,67%	33,34%
– Severo	33,33%	22,22%
– Extremo	41,67%	33,34%

de reacciones adversas fue del 16,7% (5 pacientes). No se presentaron reacciones adversas severas (Tabla 2).

Con relación al grupo tratado con capsaicina en crema al 0,05%, la edad promedio fue de $61,6 \pm 8,80$ años, el 63,3% de pacientes correspondieron al sexo femenino mientras que el 36,7% restante al sexo masculino. Agrupando a los pacientes según el segmento de la médula espinal al que pertenece la inervación del dermatoma comprometido, hubo compromiso cervical en el 18,18%; dorsal, en el 63,64%; lumbar, en el 9,09% y sacra, en el 9,09%. Con respecto a la escala Likert del dolor se encontró las siguientes proporciones. Leve, el 11,10%; moderado, el 33,34%; severo, el 22,22%, y extre-

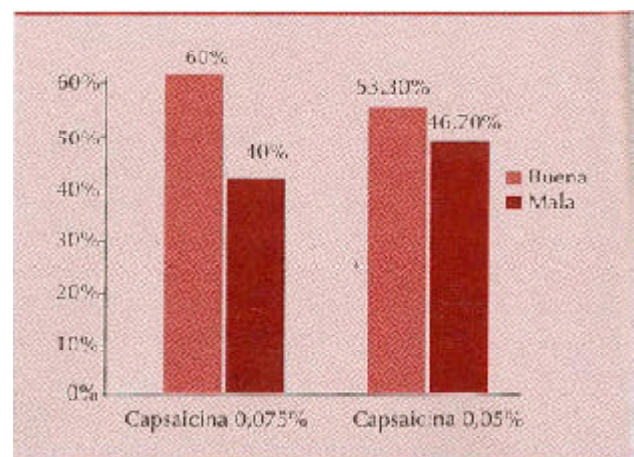


Figura 1. Respuesta al tratamiento con capsaicina 0,075% y capsaicina 0,05%.

Tabla 2. Mejoría, tiempo de mejoría y frecuencia de reacciones adversas de ambos tratamientos

Característica	Capsaicina 0,075%	%	Capsaicina 0,05%	%
• Tiempo de mejoría	3,30 días		5,83 días	
• Mejoría	18 pacientes	60,0	16 pacientes	53,0
• Eritema	4	80	5	71,4
• Incremento del dolor (tipo quemazón)	1	20	2	25,6
Total	5	100	7	100

mo, el 33,3% de los pacientes. Tabla 1. En este grupo, el tiempo de enfermedad promedio fue 5,83 meses y la respuesta al tratamiento (Figura 1) fue óptima en el 53,3% de casos (16 pacientes), con una frecuencia de aparición de reacciones adversas en el 23,3% de casos (7 pacientes), las cuales fueron locales. Los efectos adversos presentados por los pacientes son mostrados en la Tabla 2.

Al compararse la eficacia de ambos tratamientos de acuerdo a la respuesta terapéutica no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,529$) entre ellos (Figura 1). Si bien hubo una menor incidencia de efectos adversos en el tratamiento con capsaicina al 0,075%, estadísticamente esta diferencia no fue significativa ($p = 0,068$). Tabla 1.

El tiempo promedio para el inicio del alivio del dolor para el grupo tratado con capsaicina al 0,075% fue 3,3 días y para el tratado con capsaicina al 0,05%, 5,83 días.

DISCUSIÓN

Los resultados del presente estudio concuerdan con los obtenidos por Bernstein (1987)⁽²³⁾, Peikert (1991)⁽²⁶⁾ y Watson (1988,1993)^(24,27) que muestran que la capsaicina de aplicación tópica constituye una alternativa eficaz para el tratamiento de la NPH. De este modo la capsaicina a las concentraciones de 0,075% y 0,05% tendrían eficacia comparativamente similar.

Asimismo, el preparado tópico a base de capsaicina al 0,075% ha mostrado tener eficacia similar con la de capsaicina al 0,05% y una menor frecuencia de efectos adversos (que al parecer no dependería de la concentración) aunque no se ha encontrado diferencia estadísticamente significativa, siendo los más frecuentes el eritema y el incremento del dolor. Sin embargo en ningún caso hubo necesidad de discontinuar el tratamiento. No se presentaron reacciones adversas graves por lo que la aplicación tópica de capsaicina al 0,075% constituye una alternativa segura.

Otro parámetro evaluado fue el tiempo de inicio del alivio del dolor, el cual tiene importante repercusión en la calidad

de vida de los pacientes. La terapia tópica con capsaicina al 0,075% mostró tener un menor tiempo de inicio del alivio del dolor que la capsaicina al 0,05%.

De este modo, la terapia tópica con capsaicina al 0,075% tiene similar eficacia, menor frecuencia de eventos adversos y menor tiempo de inicio del alivio del dolor que la capsaicina al 0,05% por lo que de acuerdo a esta investigación sería la concentración recomendable para el tratamiento de la NPH.

Los resultados del presente estudio atribuyen la eficacia de la capsaicina a su acción sobre los receptores vaniloideos (receptores específicos para capsaicina) encontrados en neuronas⁽³²⁾ y queratinocitos epidérmicos⁽³³⁾. De este modo el uso de una concentración mayor produciría una más rápida inactivación de las neuronas sensoriales bloqueando la transmisión del dolor^(34,35) y modulando la liberación de la sustancia P^(36,37).

Las limitaciones de esta investigación incluyen las siguientes:

- El tamaño muestral pequeño, motivo por el cual se requiere la realización de estudios multicéntricos que incluyan mayor cantidad de pacientes.
- El tiempo de tratamiento corto, por lo que es necesaria la realización de estudios que evalúen el uso de capsaicina para el tratamiento a largo plazo de la NPH, la tolerabilidad por los pacientes así como la frecuencia de eventos adversos.

CONCLUSIONES

La terapia tópica con capsaicina al 0,075% tiene eficacia similar, presenta una menor frecuencia de reacciones adversas y alivia el dolor en menor tiempo que la capsaicina al 0,05%. La terapia tópica con capsaicina constituye una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de la NPH.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Burgoon CF Jr, Burgoon JS, Baldrige GD. The natural history of herpes zoster. *JAMA* 1957; 164:265-9.
2. Helgason S, Peturswon G, Gudmundsson S, Sigurdsson JA. Prevalence of postherpetic neuralgia after a first episode of herpes zoster: Prospective study with long term follow up. *BMJ* 2000; 321:794-6
3. Kost RG, Straus SE. Postherpetic Neuralgia: Pathogenesis, Treatment and Prevention. *N Eng J Med* 1996; 335:32-41
4. Dworkin RH, Portenoy RK. Pain and its persistence in Herpes Zoster. *Pain (Netherlands)* 1996; 67:241-51.
5. Mahalingam R, Wellish M, Bruckleir J, Gilden DH. Persistence of Varicella-Zoster virus DNA in elderly patients with postherpetic neuralgia. *J Neurovirol (England)* 1995; 1:130-3.
6. Maguiña C, Bazán L, Álvarez H, Gotuzzo E, Echevarría J, Seas C, Lecua P. Estudio Retrospectivo de Pacientes Hospitalizados por Herpes Zoster en el Hospital Nacional Cayetano Heredia entre los años 1980-1998. *Fol Der Per* 1999; 10:19-31.
7. Bonezzi C, Demartini L. Treatment options in Postherpetic neuralgia. *Acta Neurol Scand* 1999;173(suppl.):25-35.
8. Fatima S, Mamdani P. Pharmacologic management of herpes Zoster and Postherpetic neuralgia. *Can Fam Physician* 1994; 40:321-32.
9. Kotani N, Kushikata T, Hashimoto H, et al. Intrathecal Methylprednisolone for Intractable Postherpetic Neuralgia. *N Engl J Med* 2000; 343:1514-9.

10. Panlilio L, Christo P, Raja S. Current Management of Postherpetic Neuralgia. *The Neurologist* 2002; 8:339-50
11. Tyring S, Barbarash RA, Nahlik JE, et al. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Collaborative Famciclovir Herpes Zoster Study Group. *Ann Intern Med* 1995; 123:89-96
12. Graff-Radford SB, Shaw LR, Nalib BN. Amitriptyline and Fluphenazine in the treatment of Postherpetic neuralgia. *Clin J Pain* 2000; 16:188-92.
13. Watson CP, Vernich L, Chipman M, Reed K. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial. *Neurology* 1998; 51:1166-71
14. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ, Wiffen P. Antidepressants and anticonvulsants for diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: a quantitative systematic review. *J Pain Symp Manag* 2000; 20:449-58
15. Kishore-Kumar R, Max MB, Schafer SC, Gaughan AM, Smoller B, Gracely RH, Dubner R. Desipramine relieves postherpetic neuralgia. *Clin Pharmacol Ther* 1990;47:305-12.
16. Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A. Goodman & Gilman eds. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Sexta edición. Bogotá: McGraw-Hill Interamericana Editores S.A. 1982.pag 461.
17. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia. A randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 280:1837-42
18. Rice AS, Maton S, Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in Postherpetic Neuralgia: a randomized double blind, placebo controlled study. *Pain* 2002; 94:215-24.
19. Watson CPN, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50:1837-41
20. Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C, Gale BS. Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for postherpetic neuralgia. *Pain* 1996; 65:39-44.
21. Lidocaine Patch. Center for Drug Evaluation and research application number: NDA 20-612. Medical reviews. Washington DC: US Food and Drug Evaluation and Research. Center for Drug Evaluation and Research. Last updated November 30, 1998. Disponible en http://www.fda.gov/cder/foi/nda/99/20612_medr_P6.pdf; pp. 9-12.
22. Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, Friedman E. Topical lidocaine patch relieves post-herpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study. *Pain* 1999; 80:533-8.
23. Bernstein JE, Bickers DR, Dahl MV, Roshal JY. Treatment of chronic postherpetic neuralgia with topical capsaicin. A preliminary study. *J Am Acad Dermatol.* 1987;17:93-6.
24. Watson CP, Evans RJ, Watt VR. Post herpetic neuralgia and topical capsaicin. *Pain* 1988; 33:333-40.
25. Bernstein JE, Korman NJ, Bickers DR, Dahl MV, Millikan LE. Topical capsaicin treatment of chronic postherpetic neuralgia. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21:265-70.
26. Peikert A, Hentrich M, Ochs G. Topical 0,025% capsaicin in chronic postherpetic neuralgia: Efficacy, predictors of response and long-term course. *J Neurol* 1991; 238:452-6.
27. Watson CPN, Tyler KL, Bickers DL, Millikan LE, Smith S, Coleman E. A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin Ther* 1993; 15:510-26.
28. Review: Tricyclic antidepressant, capsaicin, gabapentin and oxycodone are effective for postherpetic neuralgia. *ACP Journal Club* 2002; 137: 52.
29. Alper BS, Lewis PR. Treatment of postherpetic neuralgia: a systematic review of the literature. *J Fam Pract* 2002; 51:121-8.
30. Buck SH, Burks TF. The neuropharmacology of capsaicin: Review of some recent observations. *Pharmacol Rev* 1986; 38:179-226.
31. Yosipovitch G, Maibach HI, Rowbotham MC. Effect of EMLA pretreatment on capsaicin-induced burning and hyperalgesia. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1999; 79:118-21.
32. Caterina NJ, Schumacher MA, et al. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997; 389:816-24.
33. Inoue K, koizumi S, Fuziwarra S, Denda S, Inoue K, denda M. Functional vanilloid receptors in cultured normal human epidermal keratinocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 291:124-9.
34. Jancso G, Kiraly E, Jancso-Gabor A. Pharmacologically induced selective degeneration of chemosensitive primary sensory neurons. *Nature* 1977; 270:741-3.
35. Nagy JL, Hunt SP, Iversen LL, Emson PC. Dose-dependent effects of capsaicin primary sensory neuron in the neonatal rats. *J Neurosci.*1983;3:1145-50.
36. Saria A, Lundberg JM, Hua X, Lembeck F. Capsaicin induced substance P release and sensory control of vascular permeability in the guinea-pig ureter. *Neurosci Lett* 1983; 41:167-72.
37. Jhamandas K, Yaksh TL, Harty G, Szolcsanyi J, Go VL. Action of intrathecal capsaicin and its structural analogues on the content and release of spinal substance P: selectivity of action and relationship to analgesia. *Brain Res* 1984; 306:215-25.