



ACCESO  ABIERTO

**Para citaciones:** Adie Villafañe, R., & Martínez Visbal, A. (2021). Manejo del dolor mediado por receptores TRPV-1. *Revista Ciencias Biomédicas*, 10(4), 265-273. <https://doi.org/10.32997/rcb-2021-3670>

**Recibido:** 21 de junio de 2021

**Aprobado:** 25 de septiembre de 2021

**Autor de correspondencia:**

Richard José Adie Villafañe  
[adie.richard@gmail.com](mailto:adie.richard@gmail.com)

**Editor:** Inés Benedetti. Universidad de Cartagena-Colombia.

**Copyright:** © 2021. Adie Villafañe, R., & Martínez Visbal, A. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/> la cual permite el uso sin restricciones, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre y cuando el original, el autor y la fuente sean acreditados.



# Manejo del dolor mediado por receptores TRPV-1

## *TRPV-1 Receptors-mediated pain management*

Richard José Adie Villafañe<sup>1</sup> , Alfonso Martínez Visbal<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Especialización en Anestesiología, Facultad de Medicina, Universidad del Sinú seccional Cartagena, Cartagena. Colombia.

<sup>2</sup> Especialización en Anestesiología y Reanimación. Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena. Colombia.

### RESUMEN

**Introducción:** los receptores transitorios sensibles a vanilloides-1 (TRPV-1), pertenecientes a la familia de receptores de potencial transitorio, desempeñan un papel importante en la excitación de neuronas nociceptiva y la consecuente generación de dolor. lo que resulta una alternativa innovadora en el manejo multimodal del dolor neuropático.

**Objetivo:** el objetivo de esta revisión fue conocer el manejo del dolor mediado por receptores TRPV-1.

**Resultados:** existen ligandos endógenos como mediadores inflamatorios y exógenos como la capsaicina, que tienen por función modular la actividad de los receptores TRPV-1 a través de vías de señalización intracelular en neuronas sensitivas periféricas, ganglio dorsal e incluso a nivel central, llevando al efecto nociceptivo agudo y a un estado de neuroplasticidad en el tiempo.

**Conclusión:** inhibir la actividad de TRPV1 resulta una alternativa en el manejo del dolor neuropático. Siendo interesante e innovador en la población en la cual, otras vías de inhibición del dolor, no serían posible por factores individuales.

**Palabras Clave:** Canales catiónicos TRPV; manejo del dolor; capsaicina; nocicepción y plasticidad neuronal.

### ABSTRACT

**Introduction:** transient receptors sensitive to vanilloid-1 (TRPV-1), belonging to the family of receptors with transient potential, play an important role in the excitation of nociceptive neurons and the consequent generation of pain. What is an innovative alternative in the multimodal management of neuropathic pain.

**Objective:** the aim of this review was to know the management of the pain mediated by TRPV-1 receptors.

**Results:** there are endogenous ligands as inflammatory and exogenous mediators such as capsaicin, whose function is to modulate the activity of the TRPV-1 receptors; through intracellular signaling pathways in peripheral sensory

neurons, the dorsal ganglion and even at the central level; leading to acute nociceptive effect and a state of neuroplasticity over time.

**Conclusions:** inhibiting the activity of TRPV1 is an alternative in the management of neuropathic pain. Being interesting and innovative in the population in which other pain inhibition pathways are not possible due to individual factors.

**Keywords:** TRPV-cation channels; pain management; capsaicin; nociception and neuronal plasticity.

## INTRODUCCIÓN

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor define el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con una lesión tisular real o potencial”; definición revisada para el 2020, estructurándose como un fenómeno biopsicosocial complejo (1,2). El dolor crónico, se presenta en alrededor del 25% de la población (3), situación que afecta negativamente la calidad de vida y la salud mental de quien lo padece (4).

El manejo farmacológico incluye fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), opioides, anticonvulsivantes y antidepresivos (5); medicamentos que se han asociado con efectos secundarios como depresión respiratoria, estreñimiento, adicción, efectos gastrointestinales, cardiovasculares, entre otros (6–8).

En 1969 se descubren los canales del potencial receptor transitorio (TRP, por su sigla en inglés), como sensores de estímulos térmicos y nocivos, ubicados en terminaciones nerviosas especializadas, que transmiten señales al sistema nervioso central para facilitar la percepción de la temperatura y el dolor (9). Dentro de la familia de TRP, se encuentran los vanilloides (TRPV, por su sigla en inglés), que cumplen un papel en la generación de nocicepción y el desarrollo de dolor inflamatorio, siendo un foco novedoso en el manejo del dolor (10).

Esta revisión está dirigida al estudio de los receptores TRPV, en especial el TRPV-1, sus características funcionales, qué lo estimula y su injerencia en el desarrollo y transmisión de señales nociceptivas.

## MÉTODOS

Se realizó una revisión no sistemática de la literatura utilizando tesauros en español e inglés (Descriptores DECS y MESH terms, respectivamente), como “canales catiónicos TRPV”, “manejo del dolor”, “capsaicina”, entre otros, separados por operadores booleanos como AND ó OR ó NOT, en bases de datos como PubMed, Scopus, MEDLINE y Science direct; se filtra incluyendo estudios observacionales y experimentales, metaanálisis, revisiones narrativas y sistemáticas de la literatura con fecha de publicación de los últimos diez años; seleccionando finalmente 42 artículos con potencial relevancia científica.

## RESULTADOS

Los receptores transitorios sensible a los vanilloides (TRPV), pertenecientes a la familias de potencial de receptor transitorio (TRP) (11), desempeñan un papel importante en la excitación de neuronas nociceptivas primarias, lo que los hace una pieza importante en el desarrollo del dolor (12).

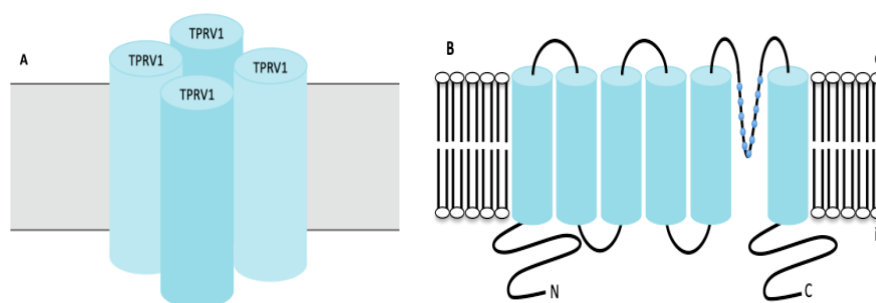
En la actualidad, se han descrito seis tipos de estos receptores de canales TRPV: 1 a 6, cada uno con características diferentes, pero con la similitud de constituir canales que permiten el paso de cationes, predominantemente iones de calcio ( $Ca^{2+}$ ) para los TRPV tipos 1 a 4 (11,13), (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características de los receptores transitorios sensibles a los vanilloides (TRPV)

TRPV	EXPRESIÓN	LIGANDOS	FUNCIONES	REF
<b>TRPV1</b>	- Neuronas de ganglio trigémino (TG). - Ganglio de la raíz dorsal (GRD). - Fibras nerviosas sensoriales y simpáticas (Fibras C) - Tejido no neuronal: epitelio del tracto gastrointestinal, el sistema cardiovascular, la epidermis de la piel y las células del sistema inmunológico.	- Calor nocivo (> 43°C) - Capsaicina - pH extracelular bajo (pH ≤ 5,9)	- Termoregulación - Osmosensación - Nocicepción	(16,42)
<b>TRPV2</b>	- Expresión alta en: Cerebro, Pulmón y bazo. - Expresión moderada en: Células epiteliales pigmentarias de la retina, Médula espinal, GT, GRD.	- Calor (> 52°C) - Cannabinoides: THC > CBD > THCV > CBN - Probenecid	- Función no se ha dilucidado claramente.	(43)
<b>TRPV3</b>	- Expresión alta: Cerebro, medula espinal, GRD, piel y testículos. - Expresión baja: Estómago, lengua, tráquea, intestino delgado y placenta	- Temperatura 31 – 39°C Ligando químicos: - Borato de 2-aminoetoxidifenilo (2-APB), alcanfor, carvacrol, eugenol y timol y citral Activadores y moduladores endógenos: - Pirofosfato de farnesilo (FPP) - Óxido nitroso	- Formación de la barrera cutánea, la cicatrización de heridas y las sensaciones cutáneas de dolor, picazón y temperatura.	(44)
<b>TRPV4</b>	- Neuronas osmosensibles y mecanosensibles. - Neuronas nociceptivas periféricas - Células osmosensibles no neuronales en: Corazón, arterias, pulmón, piel, hueso, cerebro, vejiga urinaria, riñón, intestino, hígado, páncreas.	- Cambios osmóticos en el entorno celular aumentando o disminuyendo su actividad en soluciones hipotónicas e hipertónicas, respectivamente. - Temperatura (24 – 38°C)	- Osmorregulación - Mecanotransducción - Termorregulación - Nocicepción y neuroinflamación	(45)
<b>TRPV5</b>	- Distribución especializada en el túbulo distal del riñón	- [Ca] <sup>2+</sup> - 1,25-dihidroxitamina D3, hormona paratiroidea, estrógeno y testosterona. - Aumenta su actividad pH≤5,9	- No tienen funciones nociceptivas  - Reabsorción de Ca <sup>2+</sup> a nivel renal  - Reabsorción ósea por osteoclastos	(46,47)
<b>TRPV6</b>	13 órganos / tejidos: - Vejiga, sangre, cerebro, cuello uterino, ojo, intestino, pulmón, glándula mamaria, páncreas, placenta, próstata, testículo y tráquea.	- Altamente selectivo al [Ca] <sup>2+</sup>	- No tienen funciones nociceptivas.  - Marcador pronóstico en cáncer.	(47–49)

## Estructura de los receptores TRPV y mecanismo de acción en la nocicepción

El canal iónico TRPV-1, identificado por primera vez en 1997 (14), se encuentra constituido por cuatro subunidades que corresponden a cuatro moléculas de TRPV-1. Cada molécula está constituida por aminoácidos dispuestos en seis dominios



**Figura 1.** (A, B) Canal de TRPV1. Constituido por cuatro moléculas de TRPV1, las cuales individualmente están constituidas por seis unidades transmembranales con extremos N y C extracelulares (e) e intracelulares (i). *Modificado de: DOI 10.1016/S1567-7443(08)10404-5*

**Estímulos y localización:** los TRPV1 se activan directamente por diversos estímulos como los compuestos vanilloides exógenos como la capsaicina y la resiniferatoxina, y estímulos denominados vanilloides endógenos como el calor y el pH (15,19). La capsaicina es un compuesto de origen vegetal, altamente lipofílica, con capacidad de inducir ardor al entrar en contacto con las mucosas o algún tejido (20). Sin embargo, si bien los efectos agudos incluyen aumento de la motilidad de la vejiga, hipotermia, pérdida de calor y lo relacionado con el dolor, los efectos crónicos son opuestos, como hipertermia y respuesta reducida a estímulos nocivos (20,21). El calor moderado ( $\geq 43$  °C), no solo activa los TRPV1, sino que además reduce su umbral de activación y aumenta su frecuencia de apertura (15,22). El pH bajo ( $<5.9$ ) por su parte, activa directamente el receptor y optimiza la unión de la capsaicina y la respuesta al calor moderado (23).

Por otro lado, existen unos activadores indirectos como los mediadores inflamatorios: ATP extracelular, glutamato, PGE2 y bradiquinina, que llevan a la producción de segundos transmisores, que tienen por función provocar modificaciones postraduccionales de los TRPV1 propiciando su

transmembrana y una cadena hidrofóbica dispuesta dentro de la membrana, que conecta el quinto con el sexto dominio, que se predice como la región formadora del poro. Además de poseer terminaciones N y C, indispensables en el proceso de señalización celular (Figura 1) (15–18).

activación (17,24), aumentando la transcripción y traducción (15). Caterina *et al*, han establecido que entre estímulos se puede presentar sinergia o un estado de cooperación, que potencializa cada estímulo individualmente (14).

Los TRPV-1 se encuentran expresados a nivel de las membranas neuronales y membranas de retículos sarcoplasmáticos en casi la totalidad de neuronas nociceptivas a nivel periférico y en ganglios dorsales (GD), en células microgliales y en otras áreas del cerebro (25). La expresión de estos en tejidos mucosos es relevante en el desarrollo del dolor visceral ante la administración de capsaicina, acompañado de otras manifestaciones como sensación de ardor y náuseas (26,27).

**Mecanismo de acción:** el estímulo nociceptivo de los receptores TRPV-1 en neuronas periféricas lleva consigo a su activación, permitiendo el movimiento de los iones de sodio y calcio dentro de la célula y los iones de potasio fuera de ella, lo que resulta en una corriente de despolarización, promoviendo la liberación de neurotransmisores, que conducen a la excitación celular, desencadenando la propagación del potencial de acción y la transmisión de señales de dolor(17).

## Importancia de los receptores TRPV-1 en el dolor crónico

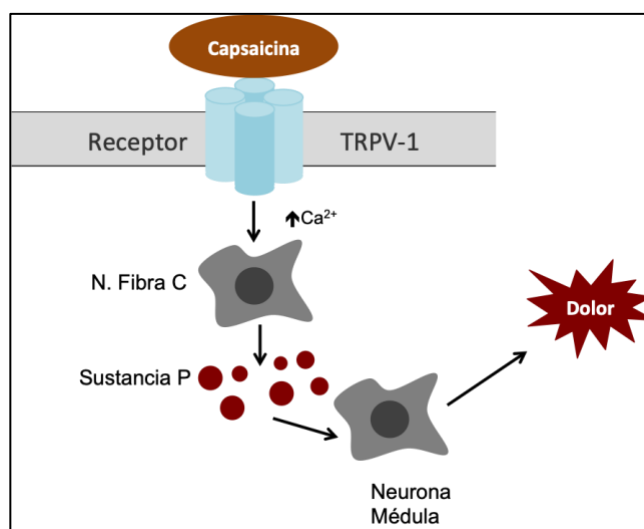
El dolor crónico es el resultado de una neuroplasticidad alterada, que incluye tanto la sensibilidad de las neuronas sensoriales primarias periféricas en la raíz dorsal, como la sensibilización de las neuronas nociceptivas centrales (12,24), lo que resulta en un dolor espontáneo tras un estímulo nocivo, con características hiperalgésicas y dolores ante estímulos no nocivos, generando un estado de alodinia. Esto en respuesta a modificaciones en la comunicación inter e intracelular, resultando en aprendizaje y formación de memoria (12). La participación de los receptores TRPV-1, está dada por su capacidad de integrar estímulos de calor, químicos y nocivos, evocando una respuesta que se perpetúa en el tiempo. Se ha demostrado en estudios animales, que la activación de receptores TRPV1 a nivel central, explícitamente a nivel de la microglía de la corteza, lleva consigo a una neurotransmisión sináptica constante y de alta frecuencia, con la liberación de glutamato y la generación de una despolarización duradera, lo que llevaría a la cronicidad del dolor (12,25).

Por tanto, la inhibición de las vías de señalización de TRPV-1 con métodos poco convencionales como la electroacupuntura distal, el uso de ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA) en modelos animales, ha resultado en una reducción de la hiperalgesia mecánica y térmica (28).

## Capsaicina en el manejo del dolor

La capsaicina es una neurotoxina de origen natural proveniente del chile, alimento básico de muchas dietas. Cómo se ha descrito, es un ligando exógeno, que se une selectivamente al TRPV-1 de las fibras aferentes tipo C y aumenta la sustancia P en la hendidura sináptica de manera aguda (Figura 2), (29).

Por lo tanto, mientras que las primeras aplicaciones de capsaicina se asocian con una sensación de ardor sobre la superficie aplicada, después de su uso continuo, sobreviene una etapa de desensibilización persistente, dada por el agotamiento neural de la sustancia P, con lo que se logra la analgesia (30).



**Figura 2. Mecanismo agudo de la capsaicina.** La molécula de capsaicina se une al sitio de unión en el receptor TRPV1 en la membrana neuronal de fibras tipo C, llevando la activación de vías de señalización intracelular que terminan con la liberación de sustancia P en la hendidura presináptica, responsable de la consecución de la transmisión del dolor a neuronas postsinápticas. *Modificado de DOI: 10.1016/j.senol.2020.05.009*

Además de esto, se ha descrito que la capsaicina tiene la capacidad de destrucción reversible y selectiva de las fibras aferentes primarias (31–33).

Esto último fue validado por Simone *et al.*, quienes a través de una inyección intradérmica de capsaicina produjeron cambios morfológicos en las fibras

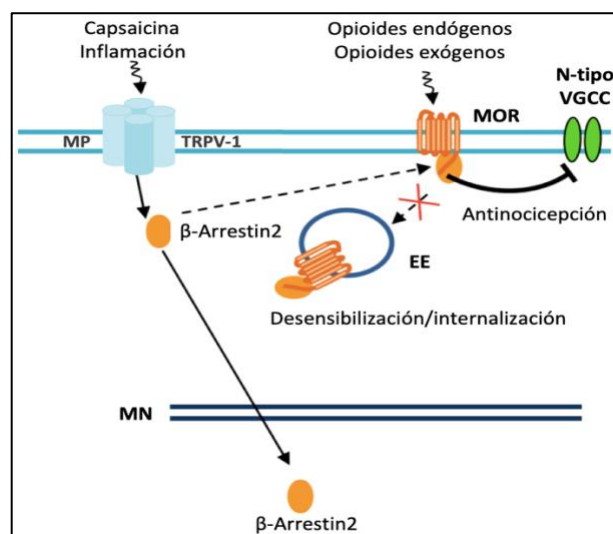
nerviosas cutáneas evidenciados por pérdida de inmunorreactividad, con degeneración casi completa de las fibras nerviosas epidérmicas y el plexo neural subepidérmico en la piel tratada con capsaicina; disminuyendo la sensibilidad al dolor producido por estímulos mecánicos agudos y el dolor provocado por el calor dentro del área inyectada. El retorno parcial de la sensación ocurrió tres semanas después del tratamiento, con una reinervación de la epidermis más o menos de 25% de lo normal, y con una mejoría de la sensación del 50-75% de lo normal (34).

Tras estos hallazgos se ha propuesto el uso de capsaicina como una alternativa innovadora al manejo del dolor. Guedes *et al.*, establecieron evidencias que respaldan la efectividad de la capsaicina tópica para reducir el dolor en patologías como la osteoartritis, en comparación con el placebo, evidenciando superioridad para una reducción del dolor del 50% y un número necesario para tratar de 8.1 a las cuatro semanas, empleando capsaicina al 0.025% (35). Por su parte Pérez *et al.*, describen el uso de capsaicina en parches a dosis del 8% para el manejo dolor neuropático secundario a cirugía mamaria, apreciándose mejoría del dolor a partir de los siete días de su colocación (29). De igual manera, se han observado buenos resultados en

condiciones neuropáticas periféricas tales como la neuropatía por virus de inmunodeficiencia humana y la neuropatía diabética (36).

### La activación de receptores TRPV-1 modula acción analgésica de opioides

Los estados inflamatorios agudos mejoran las propiedades analgésicas de los opioides (37), un concepto poco estudiado, que Basso *et al.*, justificaron al evidenciar que la activación del canal TRPV-1 por capsaicina o mediadores inflamatorios (protones y temperatura) estimuló una vía de señalización de proteína quinasa activada por mitógeno (MAPK), que llevó a la translocación de la proteína de andamio  $\beta$ -arrestin2 del citosol al núcleo (Figura 3). Esta proteína, normalmente tiene por función el reclutamiento del receptor opioide  $\mu$  (MOR), con la posterior internalización y supresión de su actividad. Por tanto, se revela que la vía de señalización mediada por TRPV-1 sirve como un mecanismo endógeno de resolución del dolor mediante la translocación nuclear de la proteína de andamio  $\beta$ -arrestin2, minimizando la desensibilización de los receptores MOR, destacando a los canales TRPV-1 como moduladores potenciales de la analgesia opioide (38).



**Figura 3. Modelo de la interacción TRPV-1-MOR durante la desensibilización de opioides.** La activación de MOR por opioides exógenos o endógenos media la antinocicepción a través de la inhibición de los VGCC en las neuronas DRG. Sin embargo, la  $\beta$ -arrestin2 tiene como función la desensibilización y la internalización de MOR limitando su capacidad antinociceptiva. La estimulación de TRPV1 promueve la translocación de la  $\beta$ -arrestin2 del citosol al núcleo evitando su función. *Modificado de: DOI 10.1126/scisignal.aav0711*

## Modulación indirecta de receptor TRPV-1 en neuronas del ganglio de la raíz dorsal en el manejo del dolor

Si bien se ha descrito el efecto de ligando exógeno y endógeno de TRPV-1 que modula sus vías de señalización en el manejo antinociceptivos, Gorham *et al.*, estudiaron la modulación del receptor vanilloides-1 de manera indirecta, a través de la activación del receptor de somatostatina (SST4), lo cual produce la inhibición de TRPV-1 dentro de las neuronas DRG (39,40); siendo capaz de inhibir significativamente la entrada de calcio y sodio inducida por capsaicina u otros ligandos endógenos, y con ello una opción adecuada e innovadora en el manejo del dolor neuropático (41).

## CONCLUSIONES

Las vías de señalización de dolor son múltiples, y el conocimiento de la existencia de los TRPV-1, su estructura, ligandos y vías de modulación, resulta ser una alternativa polimodal innovadora en el manejo del dolor nociceptivo, con gran relevancia en aquellos pacientes en los que el abordaje por otras vías no es factible, por la existencia de comorbilidades o factores de riesgo no modificables como la edad. En este tipo de población y en individuos con compromisos nociceptivos puntuales, inhibir la actividad de TRPV-1 sería una buena opción farmacoterapéutica.

**CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES:** RAV y AMV: concepción y diseño del estudio, revisión crítica, redacción del artículo, aprobación de versión final y responsables de la veracidad e integridad del artículo.

**CONFLICTOS DE INTERÉS:** ninguno que declarar.

**FINANCIACIÓN:** la presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## REFERENCIAS

1. Terminology - International Association for the Study of

Pain (IASP), 2017, [www.iasp-pain.org](http://www.iasp-pain.org)

2. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976–82.
3. Dorner TE. Pain and chronic pain epidemiology. *Wien Klin Wochenschr*. 2018 Jan 21;130(1–2):1–3.
4. Rapti E, Damigos D, Apostolara P, Roka V, Tzavara C, Lionis C. Patients with chronic pain: evaluating depression and their quality of life in a single center study in Greece. *BMC Psychol*. 2019 Dec 21;7(1):86.
5. Chronic pain (primary and secondary) in over 16s: assessment of all chronic pain and management of chronic primary pain. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), guideline [NG193] 7 April 2021.
6. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013 Aug; 382(9894):769–79.
7. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2016 Dec 29;375(26):2519–29.
8. Nafziger AN, Barkin RL. Opioid Therapy in Acute and Chronic Pain. *J Clin Pharmacol*. 2018 Sep;58(9):1111–22.
9. Hung C-Y, Tan C-H. TRP Channels in Nociception and Pathological Pain. In 2018. p. 13–27.
10. Zhao R, Tsang SY. Versatile Roles of Intracellularly Located TRPV1 Channel. *J Cell Physiol*. 2017 Aug;232(8):1957–65.
11. Pumroy RA, Fluck EC, Ahmed T, Moiseenkova-Bell VY. Structural insights into the gating mechanisms of TRPV channels. *Cell Calcium*. 2020 May;87:102168.
12. Satheesh NJ, Uehara Y, Fedotova J, Pohanka M, Büsselberg D, Kruzliak P. TRPV currents and their role in the nociception and neuroplasticity. *Neuropeptides*. 2016 Jun;57:1–8.
13. Basso L, Altier C. Transient Receptor Potential

- Channels in neuropathic pain. *Curr Opin Pharmacol*. 2017 Feb;32:9–15.
14. 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 Oct;389(6653):816–24.
15. Nagy I, Paule CC, White JPM. Molecular Mechanisms of TRPV1-Mediated Pain. In 2009. p. 75–99.
16. Benítez-Angeles M, Morales-Lázaro SL, Juárez-González E, Rosenbaum T. TRPV1: Structure, Endogenous Agonists, and Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2020 May 12;21(10):3421.
17. Bevan S, Quallo T, Andersson DA. TRPV1. In: *Handbook of Experimental Pharmacology*. 2014. p. 207–45.
18. Kata Cseko, Balint Szalontai, Krisztina Pohoczky, Ivett Hegedus, Aniko Perkecz, Anita Illes, Aron Vincze, Jozsef Czimmer IS y ZH. Expression and inflammation-induced alterations of Transient Receptor Potential Vanilloid 1 (TRPV1) and Ankyrin 1 (TRPA1) ion channels in the human gastric mucosa. *Neuropeptides*. 2017;65:144–5.
19. Hilton JK, Rath P, Helsell CVM, Beckstein O, Van Horn WD. Understanding Thermosensitive Transient Receptor Potential Channels as Versatile Polymodal Cellular Sensors. *Biochemistry*. 2015 Apr 21;54(15):2401–13.
20. Srinivasan K. Biological Activities of Red Pepper ( *Capsicum annuum* ) and Its Pungent Principle Capsaicin: A Review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016 Jul 3;56(9):1488–500.
21. O'Neill J, Brock C, Olesen AE, Andresen T, Nilsson M, Dickenson AH. Unravelling the Mystery of Capsaicin: A Tool to Understand and Treat Pain. Dolphin AC, editor. *Pharmacol Rev*. 2012 Oct;64(4):939–71.
22. Modir JG, Wallace MS. Human Experimental Pain Models 3: Heat/Capsaicin Sensitization and Intradermal Capsaicin Models. In 2010. p. 169–74.
23. Hu F, Yang S, Zhao D, Zhu S, Wang Y, Li J. Moderate extracellular acidification inhibits capsaicin-induced cell death through regulating calcium mobilization, NF- $\kappa$ B translocation and ROS production in synoviocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012 Jul;424(1):196–200.
24. Malek N, Pajak A, Kolosowska N, Kucharczyk M, Starowicz K. The importance of TRPV1-sensitisation factors for the development of neuropathic pain. *Mol Cell Neurosci*. 2015 Mar;65:1–10.
25. Marrone MC, Morabito A, Giustizieri M, Chiurchiù V, Leuti A, Mattioli M, et al. TRPV1 channels are critical brain inflammation detectors and neuropathic pain biomarkers in mice. *Nat Commun*. 2017 Aug 10;8(1):15292.
26. Unsworth B, Aziz Q, Holzer P, Hobson A. Reproducibility of viscerovisceral and viscerosomatic sensitisation induced by intraduodenal capsaicin infusion. 2007. 41–42 p.
27. Kimihito Tashima, Kazuki Hashimoto, Teturo Kamoshita, Akio Takagaki K, Matsumoto SH. Activation of Luminal Chemosensor TRPV1 by Capsaicin Increases Gastric Motility in Conscious Mice Measured by  $^{13}\text{C}$ -Acetic Acid Breath Test. *Gastroenterology*. 2013;144(5):S-194-S-194.
28. Yen C-M, Wu T-C, Hsieh C-L, Huang Y-W, Lin Y-W. Distal Electroacupuncture at the LI4 Acupoint Reduces CFA-Induced Inflammatory Pain via the Brain TRPV1 Signaling Pathway. *Int J Mol Sci*. 2019 Sep 10;20(18):4471.
29. Pérez de la Fuente T, Cárcamo Hermoso C. El parche de capsaicina: una nueva herramienta para el tratamiento del dolor neuropático tras cirugía mamaria. *Rev Senol y Patol Mamar*. 2020 Jul.
30. Chung M-K, Campbell J. Use of Capsaicin to Treat Pain: Mechanistic and Therapeutic Considerations. *Pharmaceuticals*. 2016 Nov 1;9(4):66.
31. Mason L, Moore RA, Derry S, Edwards JE, McQuay HJ. Systematic review of topical capsaicin for the treatment of chronic pain. *BMJ*. 2004 Apr 24;328(7446):991.
32. Geppetti P. Transient receptor potential channels as novel drug targets. *Clin Ther*. 2013;35(8):e-117-e-117.
33. Czaja K, Burns GA, Ritter RC. Capsaicin-induced neuronal death and proliferation of the primary sensory neurons located in the nodose ganglia of adult rats. *Neuroscience*. 2008 Jun;154(2):621–30.
34. 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 Nov 1;18(21):8947–59.
35. Guedes V, Castro JP, Brito I. Topical capsaicin for pain in osteoarthritis: A literature review. *Reumatol Clínica*. 2018 Jan;14(1):40–5.
36. Derry S, Rice AS, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jan 13.
37. Joseph EK, Reichling DB, Levine JD. Shared Mechanisms for Opioid Tolerance and a Transition to Chronic Pain. *J Neurosci*. 2010 Mar 31;30(13):4660–6.
38. Basso L, Aboushousha R, Fan CY, Iftinca M, Melo H, Flynn R, et al. TRPV1 promotes opioid analgesia during inflammation. *Sci Signal*. 2019 Apr 2;12(575):eaav0711.
39. Gorham L, Just S, Doods H. Somatostatin 4 receptor activation modulates TRPV1 currents in dorsal root ganglion neurons. *Neurosci Lett*. 2014 Jun;573:35–9.
40. Ji GC, Zhou ST, Shapiro G, Reubi JC, Carlton SM, Jurczyk S. Analgesic activity of a non-peptide imidazolidinedione somatostatin agonist: In vitro and in vivo studies in rat. *Pain*. 2006 Sep;124(1):34–49.
41. Rami HK, Thompson M, Wyman P, Jerman JC, Egerton J, Brough S, et al. Discovery of small molecule antagonists of TRPV1. *Bioorg Med Chem Lett*. 2004 Jul;14(14):3631–4.
42. Bevan S, Quallo T, Andersson DA. TRPV1. In: *Handb Exp Pharmacol*. Springer, Berlin Heidelberg; 2014. p. 207–45.
43. Kojima I, Nagasawa M. TRPV2. In: *Handb Exp Pharmacol*. Springer, Berlin Heidelberg; 2014. p. 247–72.
44. Yang P, Zhu MX. TRPV3. In: *Handb Exp Pharmacol*. Springer, Berlin Heidelberg; 2014. p. 273–91.
45. Garcia-Elias A, Mrkonjić S, Jung C, Pardo-Pastor C, Vicente R, Valverde MA. The TRPV4 Channel. In: *Mammalian Transient Receptor Potential (TRP) Cation Channels*. Springer, Berlin Heidelberg; 2014. p. 293–319.
46. Na T, Peng J-B. TRPV5: A Ca<sup>2+</sup> Channel for the Fine-Tuning of Ca<sup>2+</sup> Reabsorption. In: *Handb Exp Pharmacol*. Springer, Berlin Heidelberg; 2014. p. 321–57.
47. Rosenthal W, Offermanns S. TRPV5 and TRPV6. In: *Encyclopedia of Molecular Pharmacology*. Springer, Berlin Heidelberg; 2008. p. 1246–1246.
48. Wissenbach U, Niemeyer BA. TRPV6. In: *Transient Receptor Potential (TRP) Channels*. Springer, Berlin Heidelberg; 2007. p. 221–34.
49. Fecher-Trost C, Weissgerber P, Wissenbach U. TRPV6 Channels. In: *Mammalian Transient Receptor Potential (TRP) Cation Channels*. Springer, Berlin Heidelberg; 2014. p. 359–84.