



Antecedentes de la sustancia P y su acción en la cavidad bucal

Autoras: Bárbara López Elizarraráz y Beatriz Catalina Aldape Barrios, cirujanas dentistas adscritas al Laboratorio de Patología Bucal de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología, UNAM.

Se han realizado diversas clasificaciones del dolor, pero básicamente podemos definir dos tipos: dolor agudo (<6 meses) y dolor crónico (>6 meses). El dolor agudo se percibe 0.1 segundos después del contacto con el estímulo doloroso; el impulso nervioso generado viaja hacia el sistema nervioso central a través de fibras de una alta velocidad de conducción. Dura segundos, minutos o incluso días y generalmente desaparece cuando la afección que lo origina llega a término. La mayor parte de las veces es producido por estimulación nociva, daño tisular o enfermedad aguda; el dolor agudo casi no se percibe en algún tejido profundo del organismo. Por su parte, el dolor crónico tarda un segundo o más en aparecer y aumenta lentamente su frecuencia e intensidad durante segundos, minutos o varios días, persiste más allá del tiempo razonable para la curación de una enfermedad aguda, por lo que se le asocia con un proceso patológico crónico que provoca dolor continuo; se relaciona con las estructuras profundas del cuerpo, no está bien localizado y es capaz de producir un sufrimiento continuo e insoportable.

Otra modalidad para clasificar el dolor es de acuerdo a la presencia de dos vías para la conducción de los impulsos dolorosos (lenta y rápida). Esta clasificación explica la observación fisiológica de la existencia de dos tipos de dolor. Un estímulo doloroso produce una sensación precisa y localizada seguida de una sensación sorda, difusa y desagradable. El dolor rápido se ha asociado con las fibras tipo A y el de tipo lento con las fibras C.

Pertenece a la familia de las taquicininas, la sustancia P (SP) es un neuropéptido de once aminoácidos. Asimismo, se deriva de la preprotaquicnina y es sintetizada a partir del procesamiento alternativo de RNA en los ribosomas como una larga proteína, se transporta por ➔

Referencias bibliográficas

1. Anand KJS. Pain and its effects in the human neonate and fetus. *N Engl J Med* 1987; 317:1321-1329.
2. Andrews K, Fitzgerald M. The cutaneous withdrawal reflex in human neonates: sensitization, receptive fields and the effects of contralateral stimulation. *Pain* 1994; 56:95-98.
3. Fitzgerald M y col. Cutaneous hypersensitivity following peripheral tissue damage in newborn infants and its reversal with topical anesthesia. *Pain* 1989; 39:31-35.
4. Fitzgerald M, Andrews K. Flexion reflex properties in the human infant: a measure of spinal sensory processing in the newborn. En: Allen Finley G. *Measurement of pain in infants and children*. Progress in pain research and management Vol. 10, IASP Press 1998:47-57.
5. Spaulding SW, Noth RH. Thyroid-catecholamine interactions. *Lied Clin N Amer* 59:1123,1975.
6. Tse J, Wrenn RW, Kuo JF. Thyroxine-induced changes in characteristics and activities of 13-adrenergic receptors and adenosine 3',5'-monophosphate and guanosine 3',5'-monophosphate systems in the heart may be related to reputed catecholamine supersensitivity in hyperthyroidism. *Endocrinol* 107:6,1980.
7. Tumilasci OR, Medina JH, Gamper CH, Houssay AB. Effects of thyroid function on submaxillary gland sensitivity to autonomic nervous drugs. *J Endocrinol Invest* 5: 5,1982.

exocitosis y se libera en forma de gránulos. Los receptores de la sustancia P son 3: neurocinina-1 (NK-1), el de mayor afinidad, neurocinina-2 (NK-2) y neurocinina-3 (NK-3), distribuidos en células del sistema inmunológico, nervios y células periféricas. La SP puede ser hidrolizada, inactivada y convertida en un producto con diferente función biológica por peptidasas como la endopeptidasa para la SP, la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y la endopeptidasa neutral.

Existen ciertas sustancias que inhiben a la sustancia P llamadas agonistas, como las encefalinas, la somatostatina y los opioides, y antagonistas, como CP-99.994 y MK-869, que tienen una acción analgésica y antidepresiva. Otros antagonistas son la clonidina, el baclofeno y la capsaicina. Se cree que la propiedad antimicrobiana de la sustancia P contra *S. aureus* y *C. albicans* se debe al parecido de su estructura molecular con los aminoácidos arginina y prolina, los cuales son bactericidas.

La sustancia P se encuentra distribuida por todo el sistema nervioso central: en los ganglios de la raíz y asta dorsal de la médula espinal, tallo encefálico, ganglio trigeminal, encéfalo, sustancia negra, hipotálamo, sistema límbico, amígdala, globo pálido, sustancia gelatinosa, núcleo estriado, núcleo caudado, núcleo solitario, putamen. También se halla en el sistema nervioso entérico y en el sistema nervioso periférico (en iris y piel). Esta sustancia coexiste con varios neuropéptidos, entre ellos la dopamina, serotonina, ácido gamaaminobutírico (GABA), encefalina, neurotensina, colecistocinina, neuropéptido Y, glutamato, neurocinina A (NKA) y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP).

En todo el tubo digestivo está presente la sustancia P como una hormona local: en glándulas salivales (donde estimula la salivación), esófago, estómago (aumenta su motilidad), colon, vejiga urinaria, intestino (en la peristalsis y contrayendo la musculatura lisa), en el riñón (causa diuresis y natriuresis y produce vasopresina en la médula suprarrenal).

Ejercer una notable actividad hipotensora y estimular la contracción de músculos lisos vascu-

lares son las funciones de la sustancia P en el sistema cardiovascular. Los neuropéptidos están involucrados en la mediación de respuestas sensoriales y emocionales, como hambre, sed, sexo, placer, dolor y respuestas asociadas al estrés. La sustancia P participa en muchas actividades psicológicas, incluidos el reflejo del vómito, la conducta defensiva, la depresión y el estrés.

En el caso de la inflamación, la sustancia P estimula la degranulación de las células cebadas, aumenta la permeabilidad vascular e induce la inflamación. También induce la liberación de mediadores de la inflamación, como leucocitos y células cebadas; además, tiene efectos proinflamatorios en neutrófilos, macrófagos, linfocitos y células cebadas. Se sabe que la sustancia P es producida por eosinófilos, células endoteliales y macrófagos. La sustancia P estimula la proliferación y/o diferenciación de linfocitos y células B, de citocinas y linfocitos, aunque también se asocia con respuestas inmunitarias (como en el caso del síndrome de Sjögren y el liquen plano), ya que induce la síntesis de inmunoglobulinas.

Por otra parte, la sustancia P ha sido denominada el neurotransmisor del dolor debido a que se encuentra presente en las fibras A y C, las cuales conducen los estímulos dolorosos. Estas fibras están distribuidas en la cavidad bucal en el periostio, hueso, músculos, pulpa, mucosa, piel, ligamento periodontal y en la articulación temporomandibular.

La sustancia P se localiza tanto en la dentina como en la pulpa y tiene un papel muy importante en la percepción y la transmisión del dolor en la dentina. Se ha detectado la sustancia P en la pulpa coexistiendo con la NKA y el CGRP; la acumulación de estas sustancias y las de otros productos metabólicos de desecho pueden producir una lesión pulpar permanente. Además, en dientes con dolor hay grandes concentraciones de sustancia P; esto sugiere que la SP desempeña una función

relevante en el proceso de inflamación pulpar y en el dolor y las células pulpares. También se ha descubierto que hay relación entre la sustancia P y la caries.

Algunos estudios demuestran la existencia de sustancia P en huesos y en la encía normal alrededor de los tejidos perivasculares, del tejido conectivo y de los vasos, entre las fibras de colágeno y en tejidos periodontales con gingivitis dentro del foco inflamatorio. La sustancia P tiene la habilidad de propiciar la proliferación de fibroblastos gingivales y de su actividad sintética. La sustancia P y la NKA están presentes en el fluido crevicular gingival en dientes sanos y con enfermedad periodontal, siendo significativamente elevadas en periodontitis.

En las glándulas salivales también se halla la sustancia P, la cual induce la producción de saliva. La concentración de SP es más elevada durante la mañana y es entre 80 y 100 veces mayor en saliva que en plasma tanto de individuos sanos como de aquellos con dolor crónico. La sustancia P se encontró en el síndrome de Sjögren en niveles bajos o no estaba presente en las áreas muy inflamadas (tal vez se pueda tratar mediante el uso de anetol trition, que es un colerético).

La presencia de neuropéptidos, como CGRP, SP, neuropéptido Y (NPY), NKA y el péptido intestinal vasoactivo (VIP), en el líquido sinovial de la articulación temporomandibular ha sido comprobada en varios estudios. La SP es un potente agente inflamatorio en el fluido articular y estimula la producción de sinoviocitos y la liberación de prostaglandinas en las articulaciones. Está presente en la artritis de la articulación temporomandibular (ATM), donde modula el dolor artrítico y la hiperalgesia. La sustancia P se localiza en el paquete vasculonervioso de la ATM, alrededor de los vasos sanguíneos, al margen del disco y la membrana sinovial, en la superficie de la membrana sinovial con proliferación e inflamación y alrededor de los nuevos capilares formados en el disco.

Antecedentes

La sustancia P fue descubierta por accidente en 1931 por Gaddum J. H. y Von Euler U. S. mientras buscaban acetilcolina a partir de extractos alcohólicos de cerebro e intestino de equinos. Lo que encontraron fue que esta sustancia disminuía la presión arterial y estimulaba el duodeno de conejo. Al principio se creyó que este compuesto no era más que una proteína y por esta razón se denominó con la letra P. Posteriormente se pudo establecer que dicha sustancia estaba muy relacionada no sólo con los procesos de inflamación tisular, sino también con los síntomas de dolor, de ahí que se conservó la letra P, haciendo alusión a la palabra dolor en inglés (*pain*).³ A Kramer M. S. se le atribuye el postulado de que la sustancia P podría relacionarse con el dolor psíquico. Fue precisamente Kramer quien notó que la sustancia P es la neurocinina más abundante en el sistema nervioso central y que se concentra particularmente en la amígdala y otras regiones que participan en la regulación de la conducta afectiva y respuestas neuroquímicas al estrés. Cabe mencionar que la sustancia P es el primero de los péptidos cerebroespinales que se descubrió. A continuación se enumeran algunos datos cronológicos sobre la sustancia P:

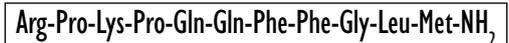
- En 1933 Rimón R. encontró altas concentraciones de sustancia P en el fluido cerebroespinal de pacientes que sufrían depresión.
- En 1953 Lemberck F. observó que había altos niveles de sustancia P en las raíces de la espina dorsal, por lo que propuso que la sustancia P era un mediador en la transmisión del dolor de las fibras sensitivas primarias.
- En 1967 Jancso N. detectó la sustancia P en las neuronas sensitivas primarias y descubrió que inducía la liberación de histamina de las células cebadas, aumentaba la permeabilidad vascular y propiciaba la vasodilatación.
- La purificación y el análisis subsiguiente de la sustancia P indicaron que era un péptido. En 1970 Chang M., Leeman S. y Niall H. aislaron la sustancia P pura e identificaron su estructura molecular.
- En 1981 se descubrió que el tracto gastrointestinal, las fibras nerviosas y los cuerpos celulares en

el esófago y la parte alta del estómago contienen sustancia P.

- Entre 1982 y 1989 Douglas F. L., Kalia M., Jordan D. y Nagashima A. reportaron que el núcleo del tracto solitario (que es el primer integrador de muchos reflejos viscerales) es rico en taquicininas como la sustancia P, neurocinina A y neurocinina B.
- En 1984 se comprobó que la SP mostraba inmunorreactividad en la mucosa gástrica humana; las fibras que contenían a este péptido estaban en el antro pilórico.
- En 1984 Levine J. D. notó que las concentraciones de sustancia P se elevaban durante la inflamación aguda.
- A mediados de los 80 se reconoció a la sustancia P como miembro de la familia de las taquicininas y se le encontró en el cordón espinal del asta dorsal de la médula espinal.
- En 1988 Almay B., Johansson F. y Von Knorring L. demostraron que los niveles de sustancia P en el líquido cefalorraquídeo (LCR) eran significativamente inferiores en pacientes con dolor crónico comparados con los voluntarios sanos. Además, comprobaron que los niveles de SP en el LCR eran menores en personas con síndromes dolorosos neurogénicos que en aquellas con síndromes dolorosos idiopáticos.
- En 1988 Lotz M. demostró los efectos de la sustancia P sobre los monocitos, neutrófilos y linfocitos en las articulaciones inflamadas.
- En los 90 la sustancia P y su papel en el procesamiento de información de los nervios sensoriales en el cerebro fueron aceptados.
- En 1990 Marshal M. K. confirmó la presencia de la sustancia P en la artritis reumatoide, tanto en la membrana sinovial como en el líquido sinovial.⁵
- En 1994 Nixon A. J. descubrió que la sustancia P es susceptible a la desnaturalización por ácidos y proteasas.

Estructura química de la sustancia P

La sustancia P es un neuropéptido de once residuos de aminoácidos y pertenece a la familia de las taquicininas, una familia de seis polipéptidos que difieren en el aminoácido terminal, pero tienen una secuencia común del carboxilo terminal de Fen-X-Gly-Leu-Met-NH₂, donde X es Val, His, Lys o Phe. La sustancia P y la neurocinina A están codificadas por el mismo gen, denominado preprotataquicininina (PPT), que produce mRNA para la sustancia P y se forma por el procesamiento alternativo de RNA primario.



Estructura química de la sustancia P (Tomado de Ganong)

Analgesia y sustancia P

Para producir analgesia se debe actuar a nivel periférico, en las terminaciones libres, impidiendo la síntesis de prostaglandinas (mediante el uso de AINE, corticoides, capsaicina), antagonizar el efecto de otros péptidos (como la serotonina o bradiginina), impedir la despolarización de los receptores mediante anestésicos locales o antagonizar los neuropéptidos excitatorios con antagonistas específicos de los receptores de la sustancia P o del péptido relacionado con el gen de la calcitonina. Aunque quizá los opiáceos y los antagonistas α_2 -adrenérgicos tengan también acción en estos territorios periféricos, su efecto se puede utilizar en analgesia mayoritariamente en la integración medular, donde tienen un impacto claramente inhibitorio. **DOLOR**

Estimado médico, cualquier duda, comentario o sugerencia sobre esta publicación envíela al correo electrónico: cenactd@salud.gob.mx
Visítenos en Internet en la página: www.imbiomed.com