

Principios del dolor dental



MÉXICO

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



En 1992, K. M. Hargreaves determinó que el dolor de tipo dental usualmente es causado por estímulos físicos nocivos o por la sustancia P, que activa a otros mediadores inflamatorios, los cuales estimulan a los receptores localizados en las terminales nerviosas de fibras aferentes nociceptivas.¹ Las fibras nociceptivas son particularmente comunes en el nervio trigémino, que inerva a los tejidos periapicales y a la pulpa dental, en donde se ha detectado la presencia de la sustancia P. Wakisaka S. (en 1984) y Uddman R. (en 1986) realizaron estudios en los que seccionaban el nervio dentario inferior, lo cual ocasionaba la completa desaparición de la sustancia P y el CGRP contenidos en gránulos dentro del nervio. Esto sugiere que dichas sustancias se originan en el ganglio trigeminal.^{1,2}

Cavidad bucal

La sustancia P, hallada por Olgart L. en 1977,² fue el primer neuropéptido encontrado en la pulpa. Entre 1988 y 1990, Byers K. C. y Byers M. R. descubrieron que además de la activación y la sensibilización, las fibras aferentes periféricas responden a determinados mediadores, como el FCN, incrementando la síntesis de péptidos, como la SP y el CGRP, con el consiguiente crecimiento de fibras terminales en el tejido inflamado. Tal crecimiento aumenta la densidad de inervación del tejido inflamatorio y puede contribuir a incrementar la sensibilidad al dolor crónico de la pulpa o a la inflamación perirradicular.³

En 1980, K. Okamura postuló que posiblemente las lesiones irreversibles de la pulpa derivadas de la preparación del diente se deben a la liberación de cantidades importantes de agentes vasoactivos, por ejemplo, la sustancia P, en el compartimiento extracelular de la pulpa. En condiciones normales estas sustancias vasoactivas son eliminadas rápidamente por la pulpa a través del torrente sanguíneo. En consecuencia, ➔

Referencias bibliográficas

1. Awawdeh L, et al. Quantitative analysis of substance P, neurokinin A and calcitonin gene-related peptide in pulp tissue from painful and healthy human teeth. *International Endodontic Journal*, enero 2002, vol. 35, núm. 1, pp. 30-36.
2. Torabinejad M, et al. Mediators of acute and chronic periradicular lesions. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology*, octubre 1994, vol. 78, núm. 4, pp. 511-521.
3. Cohen S, et al. *Vías de la pulpa*. Harcourt-Mosby, España, 7ª ed, 2000, pp. 384, 385, 511, 577, 578, 579.
4. Goodis H, et al. Identification of bradykinin, substance P, and neurokinin A in human dental pulp. *Journal Endodontic*, abril 1997, vol. 23, núm. 4, pp. 201-204.
5. Caviedes J, et al. *Expresión de neuropéptidos en la articulación temporomandibular CGRP y articulación temporomandibular*, marzo-julio 2002, num. 202.
6. Bowles WR, et al. Tissue levels of immunoreactive substance P are increased in patients with irreversible pulpitis. *Journal Endodontic*, abril 2003, vol. 29, núm. 4, pp. 265-267.
7. Patel T, et al. *Substance P, not calcitonin gene-related peptide (CGRP) induces interleukin-8 production by human pulp cells*, 6 march 2002 San Diego Convention Center Room 11b (Letter).
8. Rodd HD, et al. *Substance P expression in human primary and permanent teeth in relation to caries and pain experience*. Department of Oral Maxillofacial Surgery, University of Sheffield, UK, 11 de Julio 2003, poster presentation.
9. Linden GJ, et al. Substance P and neurokinin A in gingival crevicular fluid in periodontal health and disease. *Journal Clinical Periodontol*, 24 de noviembre 1997, vol. 11, pp. 799-803.
10. Bartold PM, et al. Substance P: an immunohistochemical and biochemical study in human gingival tissues. A role for neurogenic inflammation? *Journal Periodontol*, diciembre 1994, pp. 1113-1121.
11. Aghabegi B. The pathophysiology of pain. *British Dental Journal*, 8 de agosto 1992, pp. 173-191.
12. Neve KA. *The dopamine receptors*. Humana Press Totowa, New Jersey, 1997, pp. 325.
13. Goto T, et al. Substance P and substance P receptors in bone and gingival tissues. *Medicine Electron Microscopy*, junio 2001, vol. 34, núm. 2, pp. 77-85.
14. Pedersen A, et al. Innervation pattern and Ca signalling in labial salivary glands of healthy individuals and patients with primary Sjögren's syndrome (pSS). *Journal Oral Pathol Medicine*, septiembre 2000, vol. 29, pp. 97-109.
15. Pikula DL, et al. Methionine enkephalin-like, substance P-like and endorphin-like immunoreactivity in human parotid saliva. *Archives of Oral Biology* 1992, vol. 37, núm. 9, pp. 705-709.
16. Heym C, et al. Immunocytochemical correlation of peptides and tyrosine hydroxylase in nerve fibers of the human parotid gland. *Archives of Oral Biology* 1994, vol. 39, núm. 3, pp. 213-221.

cuando el flujo sanguíneo decrece drásticamente o se detiene por completo, se retrasa en gran medida la eliminación de sustancias vasoactivas de la pulpa; la acumulación de estas sustancias y las de otros productos metabólicos de desecho pueden producir una lesión pulpar permanente. Pashley D. H., en 1979, demostró que la cantidad de sustancias que se difunden en la pulpa por medio de la dentina depende en gran parte del grado de eliminación vía circulación pulpar.³

Parris W. G., en 1989, halló sustancia P y metionina en la pulpa dental que estaba sometida a fuerzas ortodóncicas.⁴ Por su parte, Ohkubo T., en 1993, descubrió que la sustancia P, la neurocinina A y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina son los únicos que se encuentran presentes en la pulpa dental. Hacia 1987, B. Gazelius encontró que se originaban en el ganglio trigeminal. La liberación de sustancia P en fibras aferentes se asocia con la inflamación neurogénica, generando alteraciones funcionales neuronales y vasculares hasta llegar a la necrosis.^{1,5-7}

En 1997, Goodis H. llevó a cabo un estudio para determinar la presencia de sustancia P en la pulpa dental, para lo cual usó la técnica de fase reversa. En este estudio la sustancia P se encontró en la pulpa en 51% de los dientes examinados.⁴ Awawdeh L., en 2002, realizó un estudio en varios niños en el que se midieron los niveles de sustancia P, presente en todas las muestras, pero en dientes con dolor. Se detectaron grandes concentraciones de sustancia P; esto sugiere que la SP puede jugar un papel muy importante en el proceso de inflamación pulpar y el dolor.¹

Patel T. hizo, en 2002, un estudio en células pulpares que crecieron después de estimularlas con varias dosis de sustancia P para detectar la liberación de interleucina-8 (IL-8), una potente quimiocina proinflamatoria de las células pulpares. Estos datos indican que las células pulpares pueden aumentar la regulación de la secreción de IL-8 en respuesta a la estimulación con sustancia P, sugiriendo que la liberación de sustancia P en la pulpa dental puede estar involucrada en la regulación del influjo inicial de leucocitos atraídos por la IL-8, dentro del tejido pulpar.⁷

Un estudio efectuado en 2003 por Bowles W. planteó la hipótesis de que la pulpitis irreversible está asociada con la alta actividad de neuronas peptidérgicas y es moderada por el aumento en los niveles pulpares de sustancia P inmunorreactiva (SPI). Este experimento demostró que los niveles extracelulares eran significativamente altos en dientes diagnosticados con pulpitis irreversible, mientras que en dientes diagnosticados normales fueron menores.⁶ En el mismo año, Rodd H. hizo un estudio en dientes de la primera y segunda dentición.

La expresión de sustancia P fue significativamente más alta en dientes permanentes que en dientes primarios dentro de la región del cuerno pulpar. Ambas denticiones mostraron aumento significativo en la expresión de sustancia P en los dientes sintomáticos con caries moderada, donde la expresión de sustancia P fue más alta que en dientes asintomáticos.⁸

Bartold P. M. llevó a cabo un estudio en 1994 para determinar si la sustancia P realmente tenía un papel en la inflamación neurogénica en dientes con pulpitis irreversible y en dientes sanos. Se excluyeron pacientes que requerirían profilaxis antibiótica o procedimientos terapéuticos adicionales o que presentaran diabetes, enfermedades debilitantes, dolor crónico, desórdenes hematológicos o antecedentes de uso de medicamentos que actuaran centralmente (por ejemplo, antidepressivos tricíclicos) debido a que interfieren en la liberación de neuropéptidos si son administrados dentro de los seis meses previos. Los resultados sugieren que la liberación local de neuropéptidos puede producir modificación neural en los mecanismos inflamatorios ocasionados por el estrés.^{9,10}

Dentina

La sustancia P tiene un papel muy importante en la percepción y la transmisión del dolor en la dentina. La estimulación mecánica de la dentina provoca vasodilatación de la pulpa, tal vez al producir liberación de neuropéptidos

desde las fibras sensoriales intrapulpareas. En 1996, Heyeraas K. J. demostró que la estimulación eléctrica del diente ejerce un efecto similar.^{3,11,12}

Periodonto

En un estudio realizado por medio de inmunohistoquímica, en 1988, J. Luthman reportó que las taquicininas estaban presentes en fibras nerviosas en la región orofacial y propuso la existencia de sustancia P en el tejido conectivo de la encía.⁹ Los axones con sustancia P inmunorreactiva (SP-LI) están localizados en huesos y tejidos gingivales.

Los receptores de sustancia P se encuentran distribuidos en osteoclastos, osteoblastos, células epiteliales, neutrófilos y células endoteliales. Esto sugiere que pueden modular directamente el metabolismo óseo y las funciones directas de los receptores de sustancia P en los tejidos gingivales.¹³

La distribución de marcadores neuroquímicos en tejidos periodontales con gingivitis lleva a la conclusión de que la sustancia P tiene un posible papel en la patogénesis de la periodontitis. Lo anterior ha sido sugerido por J. Luthman, en 1989, y Bartold P., quien en 1994 hizo un estudio con voluntarios sanos y en pacientes con tejidos gingivales inflamados y destrucción periodontal avanzada. Bartold descubrió la presencia de sustancia P en la encía normal alrededor de los tejidos perivasculares, del tejido conectivo y de los vasos, entre las fibras de colágeno y en tejidos inflamados dentro del foco inflamatorio. También observó la habilidad de la sustancia P para influenciar la proliferación de fibroblastos gingivales y su actividad sintética *in vitro*.^{9,10}

Los estudios a cargo de Linden G. J., hechos en 1997, sostienen la hipótesis de que la sustancia P está presente en la inflamación de los tejidos gingivales en humanos, ya que encontró a la SP y a la NKA en el fluido crevicular gingival (FCG) en dientes sanos y con enfermedad periodontal.⁹

Glándulas salivales

La secreción de saliva está bajo el control de los sistemas parasimpático y autónomo. La estimulación nerviosa parasimpática posganglionar induce la liberación de acetilcolina de las terminales nerviosas con otros neurotransmisores, como el péptido vasoactivo intestinal (VIP) y la sustancia P (SP). Además de encontrarse en los nervios aferentes parasimpáticos, la SP también se localiza en los nervios sensitivos aferentes, según estudios hechos por Whitley B. D., en 1992, y por Fahrenkrug J., en 1998. La sustancia P induce la producción de saliva acuosa, mientras que el VIP induce la producción de una saliva viscosa.¹⁴

Un estudio cuantificó la cantidad de SP en el plasma de pacientes con dolor crónico dorsolumbar y en voluntarios sanos, donde la SP plasmática resultó más baja en pacientes con dolor crónico que en voluntarios sanos. En un intento por efectuar el análisis de una forma menos invasora, se llevó a cabo el inmunoensayo en extractos de saliva en humanos frente a estándares conocidos de SP. Este estudio determinó que la concentración de SP es entre 80 y 100 veces mayor en saliva que en plasma, tanto de individuos sanos como de personas con dolor crónico.¹⁵

En 1992, Konttinen Y. T. y Hauser-Kronberger C. hallaron a la sustancia P alrededor de los vasos sanguíneos de las glándulas parótida, submandibular y labial.¹⁴ La sustancia P también se ha encontrado en la glándula parótida, como lo demostraron Whitley B. D., Pikula D. L. y Heym C. en diferentes estudios hechos entre 1992 y 1994. Ellos descubrieron que los niveles de sustancia P eran mucho más altos durante la mañana que en la tarde; también demostraron la presencia de la sustancia P en fibras nerviosas dentro del parénquima glandular de la parótida y en la luz del conducto excretor.^{14,16}

Síndrome de Sjögren

Konttinen Y. T., en 1992, efectuó estudios histoquímicos de la distribución de péptidos, como la sustancia P, en los nervios de las glándulas salivales labiales de los pacientes con síndrome de Sjögren. Con ello, Konttinen comprobó la falta de fibras

Dorixina^{*}

Clonixinato de Lisina

Forte

*La respuesta
analgésica contra
el **dolor...***



POTENCIA

RAPIDEZ

SEGURIDAD



nerviosas inmunorreactivas a la sustancia P en las áreas muy inflamadas y sugirió que podrían contribuir a la atrofia acinar. Al parecer, el daño en la función de la glándula salival es causado no sólo por la infiltración linfocítica, sino que también se debe a defectos en la regulación neurogénica.¹⁴ En 2000, Pedersen A. M. elaboró un trabajo para caracterizar el patrón de inervación en las glándulas salivales labiales de pacientes con síndrome de Sjögren, así como la distribución de neuropéptidos, como la sustancia P, usando estudios inmunohistoquímicos.¹⁴

La sustancia P se encontró en niveles bajos, principalmente alrededor de los conductos de la glándula salival, en el conducto y en los vasos sanguíneos. En este estudio se probó la presencia de receptores de la sustancia P en los acinis de las glándulas salivales labiales.¹⁴ Nagano T., en 2001, demostró que el uso de anetol tritión, un colerético, es efectivo en el tratamiento de boca seca; este fármaco aumenta significativamente las concentraciones de la sustancia P en saliva. El primer día de uso, las concentraciones fueron de 19.9 ± 1.9 pg/ml (-1), en el día 13 eran de 25.3 ± 1.6 pg/ml (-1) y, por último, en el día 14 fueron de 25.8 ± 1.7 pg/ml (-1).

Lengua

Ichikawa H., en 1990, descubrió que la sustancia P y la neurocinina A se encontraban localizadas en la lengua.⁹

Articulación temporomandibular (ATM)

Varios estudios han comprobado 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 en humanos en concentraciones significativamente más altas que las registradas en plasma (J. A. Silva da Pereira en 1990; Holmlund A, Appलगren A. en 1991; y Kido M. en 1993).^{5,9}

La SP es un potente agente inflamatorio en el fluido articular que permite la extravasación

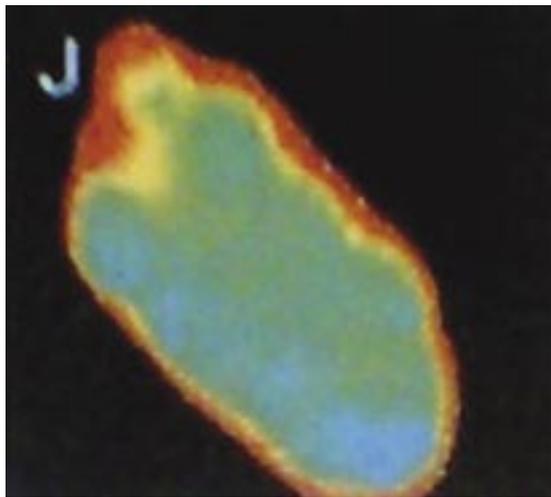


Imagen de la sustancia P obtenida por medio de fluorescencia de un paciente del grupo control (tomado de Pedersen).

de proteínas plasmáticas en la cavidad sinovial y estimula la producción de sinoviocitos y la liberación de prostaglandinas en las articulaciones.⁵ Se ha sugerido (Levine J. en 1985 y Alstergren P. en 1995) la participación de las taquicininas en enfermedades inflamatorias como artritis reumatoide y artritis de la articulación temporomandibular, ya que la sinovia y el líquido sinovial de los humanos están ricamente inervados con fibras nerviosas inmunorreactivas a la sustancia P.^{9,10}

Appलगren A., en 1998, analizó la presencia de la inmunoreactividad parecida a la sustancia P en el fluido sinovial y la correlacionó con la temperatura intraarticular (TIA) y el umbral del dolor de la ATM artrítica. La concentración de sustancia P en el líquido sinovial fue mayor que la concentración encontrada en la sangre, ya que la sustancia P tenía valores de entre 32 y 213 pmol, con una media de 151.3 pmol, mientras que en el plasma las concentraciones fueron de 5.8 pmol. La temperatura intraarticular oscilaba entre los 35.7 °C y los 37.0 °C. Los hallazgos sugieren que la sustancia P está implicada en la respuesta vascular y nociceptiva en las articulaciones artríticas; la sustancia P, posiblemente asistida por el efecto de corticosteroides locales, modula el dolor artrítico y la hiperalgesia.

A través de un estudio realizado en 2002 por Caviedes J. se llegó a la conclusión de que los péptidos CGRP, SP y NKA sí se expresan en tejido retrodiscal de articulación temporomandibular en ➔

humanos con enfermedad degenerativa articular, relacionándose CGRP directamente con niveles de osteoartritis y dolor.⁵

En 1999, Yoshida H. llevó a cabo un ensayo inmunohistoquímico, en el cual determinó la expresión de la sustancia P en muestras de articulaciones temporomandibulares. Yoshida halló cinco patrones distintos en la expresión de la sustancia P: en el paquete nervioso en el tejido conectivo, alrededor de los vasos sanguíneos, al margen del disco y la membrana sinovial de la ATM, en la superficie de la membrana sinovial con proliferación e inflamación y alrededor de los nuevos capilares formados en el disco de la ATM.

Herpes zoster

Un trastorno común que afecta ganglios raquídeos o nervios craneales es el herpes zoster, en el que la infección viral del ganglio causa dolor y otros trastornos sensitivos, así como una erupción cutánea en el área de distribución de la raíz o ganglio afectado. La inflamación cutánea se debe en parte a la conducción antidrómica espontánea de impulsos en las fibras C del nervio. Éstas liberan en sus terminaciones un péptido conocido como sustancia P, la cual dilata las arterias pequeñas y provoca que las venas pequeñas se hagan permeables, lo que causa exudado del plasma y provoca dolor.

Mucosa

Estudios realizados por Holzer, en 1979, y Pernow B., en 1987, han demostrado que la aplicación de sustancia P en la mucosa bucal puede producir inflamación neurogénica.⁹

Liquen plano y sustancia P

El liquen plano bucal (LPB) y las reacciones liquenoides (RL) son lesiones inflamatorias crónicas.

Clínicamente, en la mayoría de los casos el liquen plano es bilateral (estrías blancas). Histológicamente, el LPB se manifiesta en bandas bien definidas de inflamación subepitelial; las RL se observan difusas y más profundas, algunas veces se encuentran eosinófilos y células plasmáticas. En 1999, Nilssalo S. analizó la mucosa bucal y, por medio de análisis morfométrico de los nervios, determinó inmunorreactivamente el contenido de sustancia P y otros péptidos en pacientes con liquen plano, reacciones liquenoides e inflamación moderada. La sustancia P estaba presente en el tejido conectivo perivascular, en el nervio y, ocasionalmente, en las fibras nerviosas libres en el estrato subepitelial neural. Con esto se concluyó que la síntesis de sustancia P aumenta en la inflamación.

Conclusiones

La sustancia P es un péptido muy importante en el área odontológica, ya que interviene en el dolor y la inflamación, por lo que es necesario desarrollar nuevos medicamentos para inhibir o disminuir la unión de la sustancia P con sus receptores a fin de producir efectos analgésicos y antiinflamatorios. También es fundamental hacer más estudios relativos a las propiedades antimicrobianas de la sustancia P para determinar su posible uso en el tratamiento de procesos infecciosos en la cavidad bucal. Otra potencial aplicación de la sustancia P es la producción de medicamentos aprovechando su capacidad de inducir la secreción de las glándulas salivales para usarla en el tratamiento del síndrome de Sjögren. **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