

Nociceptores y dolor en el sistema estomatognático

Autor: C.D. Alberto Enrique Nuño Licona

Cirujano dentista adscrito al Laboratorio de Fisiología de la Unidad de Estudios de Posgrado de la Facultad de Odontología de la UNAM y al Laboratorio de Neurofisiología de la División de Investigación del Centro Nacional de Rehabilitación de la Secretaría de Salud.

Dado que el sistema estomatognático cumple funciones tan importantes, dispone, entre otras cosas, de un equipamiento sensorial muy amplio que comprende diferentes tipos de receptores, como los nociceptores, los cuales son terminaciones nerviosas libres (TNL) que por definición informan de la presencia de estímulos causantes de daño estructural.

El dolor es todavía uno de los motivos más frecuentes por los que se acude al profesional de la medicina y al consultorio odontológico. El éxito clínico depende de la capacidad para suprimirlo mediante un tratamiento que produzca las menores molestias para el paciente. Su manejo requiere del conocimiento en diferentes áreas, como la fisiología, histología, neuroanatomía, bioquímica, psicología.

Es necesario estar al tanto de los procesos fisiológicos involucrados en la generación del dolor para cumplir con el objetivo clínico. El propósito de este trabajo es hacer una revisión de tales aspectos, principalmente en relación con los nociceptores y el sistema estomatognático.

Generalidades de los nociceptores

Los nociceptores son terminaciones nerviosas libres que pertenecen al grupo de los quimiorreceptores. Los estímulos específicos que los activan están constituidos por sustancias químicas, las cuales pueden liberarse por acción de otros receptores o de procesos como la hipoxia e inflamación (Figura 1). Algunos autores¹ consideran que las terminaciones nerviosas libres pertenecientes a las fibras C son polimodales, ya que también responden a estímulos mecánicos y térmicos.

Las diferentes combinaciones de estimulación sensorial que involucran a la actividad de los nociceptores, además

de otros receptores, son las responsables de las diferentes modalidades o calidades de dolor (quemante o punzante), así como de su ubicación, intensidad y duración. Se debe recordar que en la sensación dolorosa está implicada la actividad de estructuras corticales y subcorticales y la del momento fisiológico del sistema, la cual determina variables como atención, conocimiento, motivación, estado emocional.

Como ya se mencionó, los receptores del dolor son terminaciones nerviosas libres, algunas de ellas corresponden a fibras cubiertas con una delgada capa de mielina, como las del grupo A, cuya velocidad de conducción es de 10 a 15 m/s y a las cuales se les atribuye el origen de las sensaciones de dolor agudo. Otras pertenecen a fibras no mielinizadas –las del grupo C–, con una velocidad de conducción de 1 a 3 m/s. A éstas se les ha relacionado con la sensación de dolor sordo.

Se han descrito dos tipos de función en relación con las fibras A de acuerdo a sus receptores transmembranales, responsables de encadenarse al estímulo (específicamente elevación de la temperatura) e iniciar una respuesta. Dicha respuesta al principio se manifestará como la sensación de calor, pero a partir de cierta temperatura se traducirá en dolor. El primero de ellos es el que presentan los llamados receptores vainílicos VRL-1 (TRPV2), que producen una señal

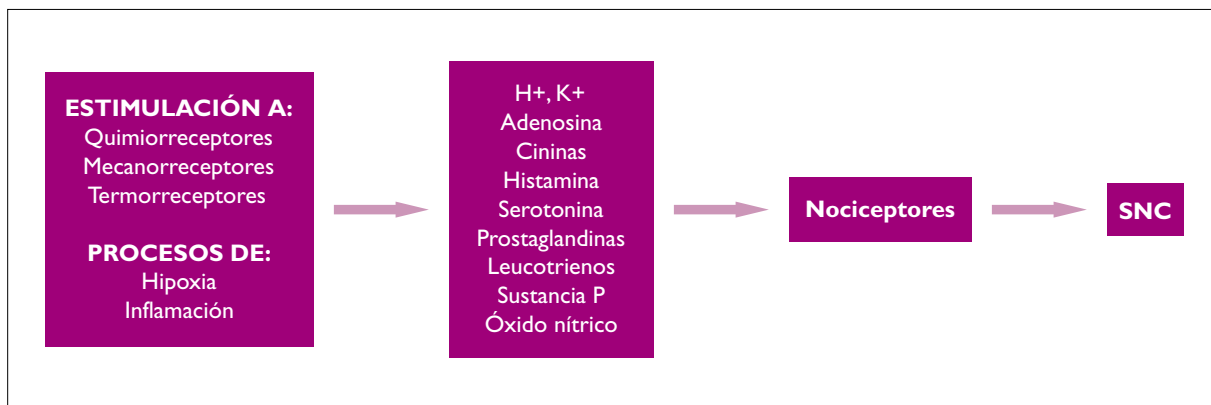


Figura 1. La estimulación nociva de las estructuras con inervación sensorial, en la que se incluyen los nociceptores, provoca la liberación de diferentes sustancias que actúan directamente sobre los receptores membranales de los nociceptores, los cuales se activan a sí mismos y a sus aferentes A y C para informar al sistema nervioso central y desencadenar la sensación dolorosa.

de dolor cuando la temperatura alcanza más de 55 °C. El segundo tipo es de las fibras que cuentan con el llamado receptor $VR1$ ($TRPV1$); éste es un canal que al abrirse (a partir de los 43 °C) permite la entrada tanto al ión calcio como al ión sodio. Dicho fenómeno genera el potencial de acción que al final se presentará como una sensación dolorosa. Este último canal también se activa con la capsaicina (ingrediente activo de los chiles).² Se encuentran en proceso de estudio otros tipos de receptores que de manera muy específica responden a decrementos en la temperatura para generar señales dolorosas, por ejemplo, los $ANKTM1$, mismos que al parecer se activan a 17 °C y menos.

En los tejidos lesionados en los cuales se lleva a cabo un proceso de inflamación el medio extracelular se acidifica, lo que da origen a sensaciones de dolor. En las terminaciones nociceptivas se ha identificado una familia de canales catiónicos,^{3,4} denominados $ASIC$ por sus siglas en inglés (*acid-sensing ion channels*), que se activan gracias a la disminución del pH . Se ha postulado que participan en la nocicepción.^{5,6}

Con el objeto de determinar si una neurona con su terminación nerviosa libre es o no parte de una población neuronal que al activarse origina una sensación de dolor, se utilizan los siguientes criterios:

- Las neuronas deben responder exclusiva o diferencialmente a estímulos nocivos.
- Las neuronas deben formar parte de las vías nerviosas descritas para la conducción del dolor.
- Al disminuir las respuestas de las neuronas al estímulo nocivo se debe reducir la sensación dolorosa.

d) La estimulación selectiva de las neuronas provocará conductas o experiencias relacionadas con el dolor.

Los nociceptores poseen características funcionales particulares: presentan un umbral elevado para el estímulo apropiado, sus campos receptivos son relativamente pequeños, son los receptores de más difícil adaptación y las fibras nerviosas son de las más delgadas del sistema sensorial, aun las mielinizadas.

Aunque a los nociceptores se les describe como terminaciones nerviosas libres, se ha observado, sobre todo en aquellas que penetran en la dermis, que dichas terminaciones se encuentran rodeadas por células epiteliales y que en el axoplasma se localizan vesículas con posibles neurotransmisores.

Una forma de abordar el estudio del dolor es clasificarlo en dolor agudo y dolor crónico. El dolor agudo se relaciona con la llamada vía rápida que utilizan las fibras mielinizadas A, las cuales llevan la información al sistema nervioso central junto con las fibras aferentes de los receptores de la sensibilidad somática.

Las fibras del dolor liberan glutamato y sustancia P en las capas I, II (sustancia gelatinosa) y III, que estimulan receptores $NMDA$, $AMPA$ y NK . La estimulación específica de los receptores $NMDA$ libera óxido nítrico y adenosina (mediadores del dolor).

El dolor crónico también es llamado neuropático. Generalmente es la consecuencia de una lesión con procesos de inflamación que afecta directamente estructuras nerviosas. Las fibras C descargan de manera repetitiva, ▶

lo cual activa a los receptores glutamatérgicos NMDA y produce el fenómeno *wind-up*. Este fenómeno da como resultado la hipersensibilización de las áreas contiguas a la lesión y amplía el campo receptivo. También provoca hiperalgesia y alodinia.

La pulpa dental es uno de los sitios en los que se describe la presencia exclusiva de nociceptores, y comparte el sitio anatómico con fibras nerviosas vasomotoras. Es por ello que la pulpa se ha considerado como una zona adecuada para el estudio del dolor *puro*, sin embargo, en la práctica clínica con frecuencia existe la participación de otras modalidades sensoriales (termorreceptores, mecanorreceptores), ya sea por estimulación directa o por contigüidad axónica en el paquete nervioso.

Las fibras se distribuyen en la pulpa dentaria desde el interior hacia el exterior, de las más gruesas a las más delgadas, coronal y periféricamente (plexo de Raschkow).⁷ Hay cuatro diferentes sitios terminales: hacia la capa odontoblástica sin alcanzar la predentina, los que van paralelos a los túmulos, los que llegan a la predentina y los dentinales. Los somas de estas fibras se localizan principalmente en el ganglio semilunar del trigémino.

Se ha descrito la presencia de diferentes sustancias químicas relacionadas con la génesis del dolor en la pulpa dentaria, como la sustancia P;^{8,9} el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), que incrementa la formación de AMPc y favorece la hiperalgesia;¹⁰ y la neuroquinina A (NKA), otra sustancia que se puede encontrar en las terminaciones nerviosas libres de la pulpa dentaria y que participa en el proceso inflamatorio.⁹

Alteraciones del sistema estomatognático en las que se presenta dolor

I. Situaciones de dolor agudo dental. Las enfermedades más comunes del sistema estomatognático en las que puede haber diferentes tipos de dolor se clasifican en dos grupos:

- a) Las que afectan a tejidos duros (caries de esmalte, dentina y cemento). La exposición del cemento o dentina puede producir hipersensibilidad a los fluidos y al aire, con el consecuente dolor agudo y pasajero. La pericoronitis se relaciona con tejido infectado y provoca dolor recurrente. La pulpitis dental se caracteriza

por un dolor constante asociado a una sensación de latido; la intensidad varía según la gravedad de la infección.

- b) Las que afectan a tejidos blandos y tejido óseo de soporte (gingivitis –encías sangrantes– y periodontitis). En estos casos el dolor es constante y de menor intensidad. La osteítis alveolar se presenta después de una extracción y se caracteriza por ser un dolor intenso y constante. Puede existir dolor importante después de un tratamiento endodóntico y evolucionar a un dolor orofacial neuropático. La sinusitis maxilar crónica afecta, por contigüidad, las piezas dentarias y a la larga también se convierte en un dolor neuropático.

II. Otras alteraciones. Éstas producen un dolor neuropático que se describe como el provocado por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso periférico o central. Dentro de este grupo se encuentran varias entidades, entre ellas:

- a) *Dolor oral neuropático (DON)*. Se caracteriza por la persistencia de un dolor severo que se describe como quemante, agudo y punzante, incluye hiperalgesia, alodinia, hiperfunción simpática y dolor miofascial secundario. Tarda días o meses en presentarse a partir de la lesión inicial y generalmente es el resultado de un trauma maxilofacial o de algún tipo de cirugía (por ejemplo: amputación de miembro superior y mastectomía).¹¹
- b) *Dolor de diente fantasma*. Es una forma de dolor neuropático atribuible a la irritación de la vía nerviosa, la cual lleva la información sensorial al SNC y provoca la liberación de una o más de las sustancias neurotransmisoras de la vía del dolor.
- c) *Neuralgia del trigémino*. Se trata de un dolor caracterizado por sensación de choques eléctricos breves o de golpe súbito, con duración de segundos a minutos en etapas tempranas del padecimiento, sin embargo, conforme evoluciona puede volverse un dolor constante. Algunas veces la sensación dolorosa es persistente, lo cual es indicativo de un dolor miofascial regional, y otras hay una sensación quemante, lo que es signo de un dolor neuropático. El dolor puede generarse por un estímulo simple, como el cepillado dental, al rasurarse o por el roce del aire. Está involucrada la rama mandibular del nervio trigémino. En la mayoría de los casos existe una compresión vascular

sobre el ganglio trigeminal que, de perdurar, puede provocar desmielinización e irritación por contigüidad entre los diferentes tipos de fibras.

d) *Disfunción de la articulación temporomandibular.* Constituye una de las alteraciones más frecuentes en la población. Se deben de incluir en este grupo las entidades conocidas como síndrome de Costen, dolor miofascial y alteración cráneo-mandibular. El dolor que se genera en esta disfunción se refiere como crónico persistente, con periodos de exacerbación, producido generalmente por espasmo muscular secundario a dolor neuropático orofacial.¹²

Mecanismos de analgesia en los nociceptores

La enzima ciclooxigenasa (cox) participa en la producción de sustancias que generan inflamación y sensibilizan a los nociceptores (prostaglandinas). Se han identificado dos isoenzimas de ésta, la cox-1 y la cox-2. Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos inhiben de manera no selectiva ambas isoenzimas; sin embargo, en los procesos inflamatorios y neuropatías se ha visto sobreexpresada la cox-2. Existen inhibidores específicos de esta isoenzima que no originan los efectos colaterales de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.¹³

Un grupo importante de sustancias que posee efectos analgésicos por acción directa en los nociceptores es el de los moduladores de canales iónicos. Anestésicos locales como la lidocaína y procaína son bloqueadores de los canales de sodio. La mayoría de los anestésicos locales que bloquean los canales de sodio se enlazan al sitio sensor de cambios de voltaje o bloquean el poro; ambos sitios están localizados en la subunidad, aunque ésta también constituye un blanco terapéutico viable.¹⁴

La lidocaína, la bupivacaína y la mepivacaína tienen un efecto activador sobre los canales de potasio, el cual trae como consecuencia una disminución en la actividad nerviosa. Está en proceso de estudio lo concerniente a los receptores purina/pirimidina (receptores P₂X), cuya activación da inicio a los mecanismos que por medio del ATP facilitan la transmisión de dolor. Específicamente los subtipos P₂X₃ se han observado en los nociceptores.¹⁵

Ya se han desarrollado antagonistas de algunas cininas que participan en la producción de dolor, por ejemplo el

[des-Arg¹⁰]-HOE-140, un potente inhibidor del receptor B1 de la bradicinina. En diferentes niveles del SNC se cuenta con amplia información acerca de diversos neurotransmisores, así como de sus receptores, agonistas y antagonistas, lo que promete el manejo cada vez más eficaz del dolor. ∞

Referencias bibliográficas

1. Caterina MJ, Julius D. Sense and specificity: a molecular identity for nociceptores. *Current Opinion in Neurobiology* 1999;9:525-530.
2. Renton T, Yiangou Y, Baecker PA, Ford AP, Anand P. Capsaicin receptor VR1 and ATP purinoceptor P2X3 in painful and nonpainful human tooth pulp. *J Orofac Pain* 2003 Summer;17(3):245-50.
3. Waldmann R, Champigny G, Bassilana F, Heurteaux C, Lazdunski M. A proton-gated channel involved in acid sensing. *Nature* 1997, 386:173-177.
4. Waldmann R, Bassilana F, Weille J, Champigny G, Heurteaux C, Lazdunski M. Molecular cloning of a non-inactivating proton-gated Na⁺ channel specific for sensory neurons. *J Biol Chem*. 1997, 272:20975-20978.
5. Chen CC, England S, Akopian AN, Wood JNA. Sensory neuron specific proton gated ion channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, 95:10240-10245.
6. Voilley N, DeWeille J, Mamet J, Lazdunski M. Nonsteroid anti-inflammatory drugs inhibit both the activity and the inflammation-induced expression of acid-sensing ion channels in nociceptores. *J Neurosci* 2001, 21(20):8026-8033.
7. Davis WL. *Histología y embriología bucal*. México: Interamericana-MacGraw-Hill; 1988.
8. Olgart LM, Gazelius B. Neurogenic mediators in control of pulpar blood flow. *J Endodontic*. V 15 (9) sep. 1989;409-413.
9. Satoshi W. Neuropeptides in the dental pulp: distribution, origins and correlation. *J Endodontic* 1990;16(2):67-69.
10. Peckham M. The presence of nerve fibers in the coronal odontoblasto layer of teeth at various stages of root development. *Int Endodontic J* 1991;24: 303-307.
11. Vickers ER, Cousins M. Neuropathic orofacial pain. Part 1: prevalence and pathophysiology. *Australian Endodontic Journal* 2000;26:19-26.
12. Vickers ER, Cousins M. Neuropathic orofacial pain. Part 2: Diagnostic procedures, treatment guidelines and case reports. *Australian Endodontic Journal* 2000;26:53-63.
13. Portenoy RK, Hassenbusch SJ. Polyanalgesic consensus conference 2000. *J Pain Symptom Manage* 2000 Aug 20 (2):53.
14. Portenoy RK, Hassenbusch SJ. Polyanalgesic consensus conference 2000. *J Pain Symptom Manage* 2000 Aug 20(2):53.
15. Xiao YF, Ke Q, Wang SY, Yang Y, Chen Y, Wang GK, Morgan JP, Cox B, Leaf A. Electrophysiologic properties of lidocaine, cocaine, and n-3 fatty-acids block of cardiac Na⁺ channels. *Eur J Pharmacol* 2004;485(1-3):31-41.
16. Burnstock G. Purine-mediated signalling in pain and visceral perception. *Trends Pharmacol Sci* 2001;22(4):182-8.