

La sustancia P y la cavidad bucal

Autoras: C.D. Bárbara López Elizarraráz

Académica de la Unidad de Posgrado de la Facultad de Odontología de la UNAM.

C.D. Beatriz Catalina Aldape Barrios

Profesora de Patología Bucal de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Odontología, UNAM.



En 1931, Gaddum J. H. y Von Eule descubrieron por accidente la sustancia P (SP) mientras buscaban acetilcolina (ACh) a partir de extractos alcohólicos de cerebro e intestino de equinos; encontraron que esta sustancia disminuía la presión arterial y estimulaba el duodeno de conejo.

Existen varias teorías sobre el nombre de esta sustancia. Se dice que fue concentrada en forma de polvo seco estable, por lo que se le llamó sustancia P (P por *powder*-polvo). Por otro lado, 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 esta sustancia estaba altamente relacionada no sólo con los procesos de inflamación tisular, sino también con los síntomas de dolor, de ahí que se le reconociera con la letra P, haciendo alusión a la palabra dolor en inglés (*pain*).

En 1933, Rimon R. encontró altas concentraciones de sustancia P en el fluido cerebroespinal de pacientes que sufrían depresión. Veinte años después, Lemberck F. observó que había elevados 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.

Jancso N., en 1967, se dio cuenta de que la sustancia P se hallaba en las neuronas sensitivas primarias; también descubrió que la sustancia P inducía la liberación de histamina de las células cebadas, que aumentaba la permeabilidad vascular y que inducía la vasodilatación.

La purificación y el análisis subsiguiente de este compuesto indicaron que era un péptido. En 1970, Chang

M., Leeman S. y Niall H. aislaron la sustancia P pura e identificaron su estructura molecular. Fue el primero de los péptidos cerebroespinales que se descubrió. En 1981, se dio a conocer que el tracto gastrointestinal, las fibras nerviosas, 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 demostró que la SP presentaba inmunorreactividad en la mucosa gástrica humana; las fibras que contenían a este péptido estaban en el antro pilórico.

Levine J. D., en 1984, halló que las concentraciones de sustancia P se elevaban durante la inflamación aguda. A mediados de los ochenta se reconoció a la sustancia P como miembro de la familia de las taquicininas y se 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 que en los voluntarios sanos. Además, comprobaron que los niveles de SP en el LCR eran menores en personas con síndromes dolorosos

neurogénicos que en los individuos con síndromes dolorosos idiopáticos. En ese mismo año, Lotz M. observó los efectos de la sustancia P sobre los monocitos, neutrófilos y linfocitos en las articulaciones inflamadas.

En los años noventa la sustancia P y su papel en el procesamiento de información de los nervios sensoriales en el cerebro fueron aceptados. Hacia 1990, Marshall M. K. confirmó la presencia de la sustancia P en la artritis reumatoide, tanto en la membrana sinovial como en el líquido sinovial. Cuatro años más tarde, Nixon A. J. descubrió que la sustancia P es susceptible a la desnaturalización por ácidos y proteasas.

A Kramer M. S. se le atribuye el postulado de que la sustancia P podría relacionarse con el dolor psíquico. Kramer 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.

La sustancia P es un neuropéptido de once aminoácidos que pertenece a la familia de las taquicininas. La sustancia P se deriva de la preprotaquicinina y es sintetizada a partir del procesamiento alternativo de RNA en los ribosomas como una larga proteína, se transporta por exocitosis y se libera en forma de gránulos. Los receptores de la sustancia P son tres: 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.

Hay compuestos que inhiben a la sustancia P, los llamados agonistas, como las encefalinas, la somatostatina, los opioides y antagonistas CP-99.994 y MK-869. Éstos tienen una acción analgésica y antidepresiva. Otros antagonistas son la clonidina, el baclofeno, el tramadol 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, que son bactericidas.

La sustancia P se encuentra distribuida por todo el sistema nervioso central (SNC). Está presente en los ganglios

de la raíz y asta dorsal de la médula espinal, en el tallo encefálico, en el ganglio trigeminal, en el encéfalo, sustancia negra, hipotálamo, sistema límbico, la amígdala, en el globo pálido, sustancia gelatinosa, núcleo estriado, núcleo caudado, núcleo solitario, putamen. También se localiza en el sistema nervioso entérico (SNE), en el sistema nervioso periférico (SNP), en el iris y piel.

Se sabe que la sustancia P coexiste con varios neuropéptidos, como la dopamina, serotonina, ácido gama amino butírico (GABA), encefalina, neurotensina, colecistocinina, neuropéptido Y, glutamato, neurocinina A (NKA) y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Asimismo, la sustancia P está presente en todo el tubo digestivo 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, produce vasopresina en la médula suprarrenal–. En el sistema cardiovascular la sustancia P ejerce una notable actividad hipotensora y estimula la contracción de músculos lisos vasculares.

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 está involucrada en muchas actividades psicológicas, incluido el reflejo del vómito, 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 y provoca la inflamación. Induce la liberación de mediadores de la inflamación, como leucocitos y células cebadas. Tiene efectos proinflamatorios en neutrófilos, macrófagos, linfocitos y células cebadas. También se sabe que la sustancia P es producida por eosinófilos, células endoteliales y macrófagos. Además, la sustancia P estimula la proliferación y/o diferenciación de linfocitos y células B, de citocinas y linfocitos, aunque también se asocia a 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 halla presente en las fibras Aδ y C, que conducen los estímulos dolorosos. Estas fibras se encuentran distribuidas en la cavidad ▶

bucal en el periostio, hueso, músculos, pulpa, mucosa, piel, ligamento periodontal y en la articulación temporomandibular

La sustancia P se halla tanto en la dentina como en la pulpa y tiene un papel muy importante en la percepción y en la transmisión del dolor en la dentina. Se ha encontrado a 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. En dientes con dolor hay grandes concentraciones de sustancia P, lo cual sugiere que la SP puede jugar un papel muy importante en el proceso de inflamación pulpar y el dolor. También se ha detectado la relación de la sustancia P y la caries, ya que en dientes con síntomas de dolor hay grandes cantidades de sustancia P.

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. Además, la sustancia P tiene la habilidad de influenciar la proliferación de fibroblastos gingivales y 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.

La sustancia P se encuentra en las glándulas salivales, donde induce la producción de saliva. La concentración de SP es mucho mayor durante la mañana, además de que es entre 80 y 100 veces mayor en saliva que en plasma, tanto de individuos sanos como en dolor crónico. La sustancia P fue hallada 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.

Finalmente, 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 mediante

varios estudios. La SP es un potente agente inflamatorio en el fluido articular y estimula la producción de sinoviocitos, así como la liberación de prostaglandinas en las articulaciones; también está presente en la artritis de la articulación temporomandibular (ATM), en la cual modula el dolor artrítico y la hiperalgesia. La sustancia P se localiza en la ATM en el paquete nervioso en el tejido conectivo, 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. ∞

Referencias bibliográficas

1. Raj P. Tratamiento práctico del dolor, Mosby, 2ª. Ed, España 1994, p. 68, 336, 989-992.
2. Kramer MS, et al. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors. *Science*, septiembre 11, 1998, Vol. 281, p. 1640-1645.
3. Caviedes J, et al. Expresión de neuropéptidos en la articulación temporomandibular CGRP y articulación temporomandibular. Colombia (www.encolombia.com/odontologia/focfos20202-expression.htm) No. 202 marzo - julio 2002.
4. Dionne RA, et al. The substance P receptor antagonist CP-99,994 reduces acute postoperative pain. *Clinical Pharmacol Ther*. Noviembre de 1998; Vol. 64, Núm. 5, p. 562-568.
5. Yoshida H, et al. The expression of substance P in human temporomandibular joint samples: an immunohistochemical study. *Journal of Oral Rehabilitation* abril de 1999, Vol. 26, Núm. 4, p. 338-344.
6. Berne RM. *Fisiología*. Harcourt-Mosby 3ª Ed, España 2001, p. 49, 92, 359, 360.
7. Keet AD. *The pyloric sphincter cylinder in health and disease* 29 de junio de 1998.
8. Devane L. Substance P: a new era, a new role. *Pharmacotherapy*, 2001, Vol. 21, Núm. 9, p. 1061-1069.
9. Ganong WF. *Fisiología médica*. Manual Moderno 18ª Ed., México 2002, p. 119, 120, 158, 527, 531.
10. Devlin TM. *Biochemistry*, Wiley-Liss 3ª Ed., 1992, p. 938-939.
11. Katzung B. *Farmacología básica y clínica* Manual Moderno 6ª Ed., México 1996, p. 93, 96, 351, 405, 406.

Estimado cirujano dentista, cualquier duda, comentario o sugerencia sobre esta publicación envíela al correo electrónico: revodonto@salud.gob.mx
Visítenos en internet en: www.imbiomed.com