

# PERPETUACIÓN DEL DOLOR EN LESIONES BUCOFACIALES SEVERAS Y PERSISTENTES

**Autor:** Dr. Olayo Delfín Soto, Máster en Salud bucal comunitaria. Especialista de II Grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor Auxiliar. Facultad de Estomatología "Raúl González Sánchez". Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Cuba. Correo: olayo@ infomed.sld.cu

**Coautor:** Dr. Andrés O. Pérez Ruíz

## RESUMEN

**Introducción:** Cuando los tejidos bucales, al igual que otros tejidos del cuerpo se dañan por lesiones severas, el proceso inflamatorio y el dolor se incrementan por la enorme presencia de mediadores químicos vertidos en la zona tisular dañada; ante traumatismos intensos las fibras C se mantienen excitadas durante largos períodos y las descargas de las neuronas nociceptivas postsinápticas aumenta progresivamente con el tiempo, debido al cambio en la eficacia de las sinapsis glutamatérgicas. **Objetivo:** Profundizar en el conocimiento del mecanismo, tanto periférico como central del dolor, cuando ocurren lesiones severas o persistentes en tejidos bucofaciales. **Material y Métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica sobre estos aspectos, con un enfoque multidisciplinario y básico-clínico. Se utilizó el método documental para el análisis y tratamiento de la información ofrecida por las fuentes teóricas. *PubMed* fue utilizada como fundamental fuente de búsqueda, y otras bases de datos también consultadas fueron *Lilacs*, *Hinari* y *Medline*. **Análisis e integración de la información:** Los neurotransmisores vinculados a la nocicepción son el glutamato y neuropéptidos. En las lesiones severas o persistentes, las fibras C descargan de manera continua y la respuesta de las neuronas nociceptoras del núcleo caudal del trigémino aumenta progresivamente con el tiempo. Esto es consecuencia de un cambio en la eficacia de las sinapsis glutamatérgicas entre los axones de los nociceptores periféricos y las neuronas del núcleo caudal. **Conclusión.** Las lesiones severas y persistentes en tejidos bucofaciales provocan la acumulación de mediadores químicos en la zona dañada y la activación (perpetuación) de la señal nociceptiva.

**Palabras clave:** nocicepción, mediadores químicos, componente periférico y central del dolor.

## INTRODUCCIÓN

El dolor se define como una experiencia sensorial y emocional desagradable, relacionada con daño real o aparente de los tejidos, o descrito en términos semejante a como si existiera el daño tisular.<sup>1,2</sup>

Los nociceptores son terminaciones nerviosas libres de neuronas sensitivas primarias, cuyos cuerpos neuronales se encuentran en los ganglios raquídeos o sus homólogos de nervios craneales. Cuando se produce una lesión o traumatismo directo sobre un tejido por estímulos mecánicos, térmicos o químicos se produce daño celular, desencadenándose una serie de sucesos que producen liberación de potasio, síntesis de bradiquinina del plasma, y síntesis de prostaglandinas en la región del tejido dañado, que a la vez aumentan la sensibilidad del terminal a la bradiquinina y otras sustancias productoras del dolor o algógenas.<sup>3-6</sup>

La transmisión sináptica entre los nociceptores periféricos y las neuronas del núcleo caudal del trigémino se realiza mediante neurotransmisores liberados por las terminaciones centrales de los nociceptores. Estos neurotransmisores son de dos tipos: glutamato y neuropéptidos.

El glutamato como neurotransmisor media la estimulación de receptores de membrana específicos, denominados receptores de glutamato, que se clasifican en: ionotrópicos (canales iónicos) y receptores metabotrópicos (de siete dominios transmembrana y acoplados a proteínas G). El glutamato es potencialmente excitotóxico, por lo que existe una compleja maquinaria para que este aminoácido esté siempre regulado.

Los neuropéptidos más conocidos son la sustancia P y el péptido relacionado genéticamente con la calcitonina, identificado por sus siglas en idioma inglés (CGRP).<sup>7-10.</sup>

Cuando los tejidos bucales (y otros tejidos del cuerpo) se dañan por lesiones severas y persistentes, el proceso inflamatorio y el dolor se incrementan por la enorme presencia de mediadores químicos vertidos a nivel de la zona tisular dañada; a su vez las fibras C descargan de manera continua, y la respuesta de las neuronas nociceptoras postsinápticas aumenta progresivamente con el tiempo, debido al cambio en la eficacia de las sinapsis glutamatérgicas entre los axones de

los nociceptores periféricos y las neuronas ubicadas en el núcleo caudal del trigémino.<sup>11-13</sup>

Este estudio tiene como objetivo profundizar en el conocimiento del mecanismo, tanto periférico como central del dolor, cuando ocurren lesiones severas o persistentes en tejidos bucofaciales.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó una concertación básico-clínica entre los autores del trabajo, sobre la interpretación de los mecanismos de retroalimentación positiva de dolor por inflamación a nivel periférico, es decir, en la región del tejido agredido, y central, o sea, en la sinapsis a nivel del núcleo caudal del nervio trigémino. Se utilizó el método documental o bibliográfico para el análisis y tratamiento de la información ofrecida por las fuentes teóricas.

La información básica se obtuvo a través de documentos primarios y secundarios. *PubMed* fue empleado como la fundamental fuente de búsqueda. Otras bases de datos revisadas fueron HINARI, LILACS y *Medline*.

Los descriptores que más información brindaron fueron los siguientes: dolor de tipo nociceptivo, mediadores químicos participantes a nivel del daño tisular, receptores glutamatérgicos. Se realizó una búsqueda que incluyó la participación de la terminal nerviosa en la excitación tras el daño tisular y en la liberación de neuropéptidos, así como la acción persistente de descarga de las fibras C y la intervención del glutamato en relación a los receptores de membrana postsináptica sobre los cuales actúa. Con la información disponible se procedió a su selección, evaluación y su vínculo correspondiente al tema, la información obtenida fue analizada, interpretada y procesada en una computadora *Pentium 4*, para posteriormente elaborar el informe final.

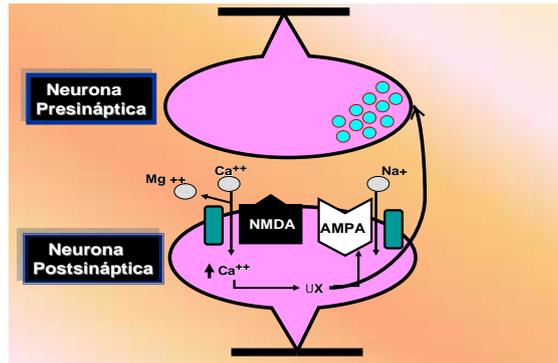
## ANÁLISIS E INTEGRACIÓN DE LA INFORMACIÓN



Figura 1.

El dolor por inflamación representa un típico mecanismo de retroalimentación positiva, es decir, el estímulo nociceptivo sobre el tejido agredido promueve la liberación de mediadores químicos provenientes del plasma como la bradicinina, y de las células del tejido dañado entre ellos las prostaglandinas, especialmente la PG-E<sub>2</sub>, ambos tipos de mediadores químicos, actúan sobre la terminación nerviosa, la cual acerca a su umbral de excitación sin alcanzarlo por acción de PG-E<sub>2</sub>, luego la bradicinina completa su excitación sobre la fibra nerviosa provocando dolor. La terminación nerviosa además tiene la capacidad de liberar neurotransmisores (glutamato) y neuropéptidos (sustancia P y PRGC). Los neuropéptidos actúan sobre la célula cebada que rodea a los vasos sanguíneos la que libera de sus gránulos a la histamina y citocinas, y de sus membranas, prostaglandinas. La histamina y otros mediadores químicos vertidos en la zona de lesión como las prostaglandinas incrementan la vasodilatación y el aumento de la permeabilidad vascular, aumentando el aporte de mediadores químicos frescos a la zona, promoviendo mayor activación de la fibra nerviosa y perpetuando la inflamación y por consiguiente el dolor.<sup>14-16</sup>

Los eventos implicados se enmarcan dentro del componente periférico del dolor por inflamación, y de aquí puede extraerse una experiencia de gran utilidad para los estomatólogos, la cual consisten en que todo acto quirúrgico que conlleve tiempo prolongado y traumático, el nivel de mediadores químicos aumentará en el tejido lesionado por la intervención, con un incremento del proceso inflamatorio y del dolor.



**Figura 2.**

En las lesiones severas o persistentes, las fibras C descargan de manera continua y la respuesta de las neuronas nociceptoras del núcleo caudal del trigémino aumenta progresivamente con el tiempo. Lo anterior es consecuencia de un cambio en la eficacia de las sinapsis glutamatérgicas entre los axones de los nociceptores periféricos y las neuronas del núcleo caudal trigeminal. El glutamato es un aminoácido que provoca potenciales sinápticos rápidos en las neuronas del núcleo caudal, y actúa sobre receptores para el glutamato de tipo AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico) por sus siglas en idioma inglés, permeables a los iones  $\text{Na}^+$ . En determinadas circunstancias, estímulos de corta duración, pero mantenidos en el tiempo despolariza las neuronas del núcleo caudal, por adición de potenciales sinápticos excitatorios. Cuando la despolarización es suficiente, se activa un segundo receptor para el glutamato: el receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) presente en las neuronas de la lámina I. En este receptor se promueve la permeabilidad a los iones  $\text{Ca}^{2+}$ . La entrada de calcio en la célula hace que los receptores AMPA sean más eficaces; en consecuencia, los potenciales sinápticos excitatorios son mayores y el dolor aumenta.<sup>17,19,20</sup>

Observe en la figura la retroalimentación positiva que se produce entre la neurona nociceptiva presináptica y la postsináptica, esta última libera  $\text{PG-E}_2$  y óxido nítrico, ambos mediadores químicos retroalimentan a la primera neurona y el proceso se hace dilatado en el tiempo y muy pronunciado, generándose un dolor insoportable.

21-22

El mecanismo entre la ramificación central de la fibra C y la neurona postsináptica del núcleo caudado trigeminal corresponde a una potencialización postsináptica a largo plazo, fenómeno observable en otras regiones del cerebro y muy estudiado en el hipocampo en relación a la memoria.

El glutamato y los neuropéptidos se liberan simultáneamente, pero tienen efectos diferentes sobre las neuronas post-sinápticas. Se afirma que los neuropéptidos amplifican y prolongan el efecto del glutamato. El glutamato tiene un radio de acción confinado a la sinapsis en la cual se libera, debido a que existen mecanismos de recaptura muy rápidos y eficaces, tanto en las terminaciones nerviosas como en las células gliales. Sin embargo, para los neuropéptidos que son moléculas mayores no existen mecanismos de recaptura, de modo que pueden difundirse y ejercer su efecto a distancia. Por tanto, la liberación de glutamato como de neuropéptidos, contribuye al aumento de la excitabilidad del núcleo caudal del trigémino y a la localización difusa del dolor en muchas situaciones clínicas.<sup>21-22</sup>

## CONCLUSIONES

- Los procesos inflamatorios a consecuencia de daño quirúrgico intenso y prolongado o de cualquier otra índole que implique una lesión persistente, determinará que los tejidos en relación al daño tisular comenzarán a inflamarse y doler de forma lenta y progresiva en la medida que los mediadores químicos se vayan acumulando en la zona de lesión.
- Las fibras C nociceptivas descargan de manera continua en relación a un daño persistente y promueven a nivel del núcleo caudal del trigémino, activación de neuronas nociceptivas que interactúan entre sí incrementando la manifestación sensorial de dolor.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pacheco B. Aspectos psicológicos del dolor. 2008; [cited 2010 Nov 10]; Available from: [http://www2.udec.cl/~papachec/psic\\_dolor.htm#1](http://www2.udec.cl/~papachec/psic_dolor.htm#1).
2. Repolles PM, Brañas Garza P. Sensibilidad, resistencia y expresión del dolor: relación con la socialización del dolor. *Rev SocEsp Dolor* [serial on the Internet]. 2010 Oct [cited 2010 Nov 10]; 17(7): 304-311. Available from: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-80462010000700002&lng=en](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462010000700002&lng=en)
3. Kazunori Adachi. Et al. Purinergic receptors are involved in tooth-pulp evoked nocifensive behavior and brainstem neuronal activity. *Molecular Pain*. 2010; 6:59.
4. Z. Wang. Et al. Putative Stem Cells in Human Dental Pulp with Irreversible Pulpitis-An Exploratory Study. *J Endod*. 2010; 36(5): 820–825.
5. Kiran Beneng. Et al. Sodium channel Nav1.7 immunoreactivity in painful human dental pulp and burning mouth syndrome. *BMC Neurosci*. 2010; 11: 71.
6. Mireille Basselin. ET. Al. Anti-inflammatory effects of chronic aspirin on brain arachidonic acid metabolites. *Neurochem Res*. 2011; 36(1): 139–145. January.
7. Longkun Zhu. Et al. Arachidonic Acid Metabolism Regulates Escherichia coli Penetration of the Blood-Brain Barrier. *Infect Immun*. 2010; 78(10): 4302–4310. October.

8. Jonathan Hogget, Louis M. Pelus. Eicosanoid Regulation of Hematopoiesis and Hematopoietic Stem and Progenitor Trafficking. *Leukemia*. 2011; 24(12): 1993–2002. December.
9. Gregory W Lawson. Etiopathogenesis of Mandibulofacial and Maxillofacial Abscesses in Mice. *Comp Med*. 2010; 60(3): 200–204. June.
10. Ahmed A Mohamed. Et al. ERG oncogene modulates prostaglandin signaling in prostate cancer cells. *Cancer Biol Ther*. 2011; 11(4): 410–417. February 15.
11. Jacqueline A. Maybin. et al. Novel Roles for Hypoxia and Prostaglandin E2 in the Regulation of IL-8 During Endometrial Repair. *Am J Pathol*. ( ; 2011; 178(3): 1245–1256. March.
12. SeungHwan Lee. et al. Distinctive response of CNS glial cells in oro-facial pain associated with injury, infection and inflammation. *Mol Pain*. 2010; 6: 79.
13. Sebastian Reuter, Michael Stassen, Christian Taube. Mast Cells in Allergic Asthma and Beyond. *Yonsei Med J*. 2010; 51(6): 797–807. November 1.
14. Mireille Basselin. et al. Imaging upregulated brain arachidonic acid metabolism in HIV-1 transgenic rats. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011; 31(2): 486–493. February.
15. Cruz PP, Fernández RM. Mecanismos del dolor pos-operatorio: bases anatómicas y fisiológicas. En: Navía Roque. *Guía del dolor pos-operatorio agudo*. Madrid: Ed. Ergon; 2006. p. 13-27.
16. Lluch Girbes E, Torres Cuelco R, Butler D, Moseley L. Explicando el dolor. *Rev Soc Esp Dolor* [serial on the Internet]. 2010 July [cited 2010 Dic 10]; 17(5):253-4. Available from: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-80462010000500006&lng=en](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462010000500006&lng=en)
17. Mehmet Balci. et al. Investigation of oxidative stress in pterygium tissue. *Mol Vis*. 2011; 17: 443–447.
18. J R Tejedo. et al. Low concentrations of nitric oxide delay the differentiation of embryonic stem cells and promote their survival. *Cell Death Dis*. 2010; 1(10): e80. October.
19. Matthias Oelze Swenja Schuhmacher, Andreas Daiber. Organic Nitrates and Nitrate Resistance in Diabetes: The Role of Vascular Dysfunction and Oxidative Stress with Emphasis on Antioxidant Properties of Pentaerythritol Tetranitrate. *Exp Diabetes Res*. 2010, Vol. 2010: 213176.
20. Yong-Jing Gao, Ru-Rong Ji. et al. Targeting Astrocyte Signaling for Chronic Pain. *Neurotherapeutics*. 2010; 7(4): 482–493. October.
21. 19. Jing Zhao. et al. Nociceptor-expressed ephrin-B2 regulates inflammatory and neuropathic pain. *Mol Pain*. 2010; 6: 77.
22. 18. Hai-Li Pan. et. al Involvement of lysophosphatidic acid in bone cancer pain by potentiation of TRPV1 via PKCε pathway in dorsal root ganglion neurons. 2010; *Mol Pain*. 6: 85.