



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**SUSTANCIA "P" Y SU
USO EN LA CAVIDAD BUCAL**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A :

BÁRBARA LÓPEZ ELIZARRARAZ

DIRECTORA: MTRA. BEATRIZ C. ALDAPE B.

Vo Bo

MÉXICO D. F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*A mis padres Gloria y David, que sin su cariño, paciencia y apoyo incondicional,
no hubiera sido posible estar en donde estoy.*

A mis hermanas Cynthia y Aránzazu.

A mis Profesores, por todo lo que he aprendido gracias a ellos.

A Dios, por todo lo que me ha dado.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	01
ANTECEDENTES	06
ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA SUSTANCIA P	09
SÍNTESIS DE LA SUSTANCIA P	10
DISTRIBUCIÓN Y FUNCIONES	12
RECEPTORES DE LA SUSTANCIA P	13
INACTIVACIÓN DE SUSTANCIA P	14
Enzima convertidora de la angiotensina (ECA)	14
Endopeptidasa neutral	14
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA SUSTANCIA P	15
CP-99.994	15
MK-869	16
Analgesia y sustancia P	16
Clonidina	17
Baclofeno	17
Tramadol	17
Capsaicina	17
Sumatriptán	18
AGONISTAS DE LA SUSTANCIA P	19
Encefalinas	19
Somatostatina	19
Opioides	19
PROPIEDADES ANTIMICROBIANAS DE LA SUSTANCIA P	20
SISTEMA NERVIOSO	21
COEXISTENCIA DE LA SUSTANCIA P	25
CONDUCTA	26
DOLOR Y SUSTANCIA P	27

Desarrollo del dolor en el feto y en el neonato	27
Nociceptores viscerales	27
Fibras A δ y C	28
Estímulo nervioso	29
Tipos de fibras nerviosas	31
Dolor de tipo odontogénico	32
INFLAMACIÓN	33
Histamina	34
Macrófagos	34
Interleucinas	34
Factor de crecimiento nervioso (FCN)	35
Óxido nítrico	35
Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)	35
CAVIDAD BUCAL	36
Pulpa	36
Dentina	40
Periodonto	40
Glándulas salivales	41
Síndrome de Sjögren.	43
Lengua	44
Articulación temporomandibular (ATM)	44
Herpes zoster	46
Mucosa	47
Liquen plano y sustancia P	47
CONCLUSIONES	48
REFERENCIAS	51

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1 Estructura química de la sustancia P	09
Figura 2 Síntesis de sustancia P	11
Figura 3 Organización laminar del núcleo trigeminoespinal	22
Figura 4 Sistema de retroalimentación estriadonigra y nigroestriada	23
Figura 5 Esquema de neuronas estriadas espinosas y no espinosas	24
Figura 6 El putamen y el globo pálido	24
Figura 7 Lámina de Rexed	28
Figura 8 Fibra A δ	28
Figura 9 Fibra C	29
Figura 10 Percepción y modulación del dolor	32
Figura 11 Inflamación y la síntesis o liberación de sustancias	36
Figura 12 Cromatografía de la sustancia P	38
Figura 13 Microdiálisis	39
Figura 14 Niveles de sustancia P en el plasma y saliva	42
Figura 15 Imagen de la sustancia P por medio de fluorescencia	43
Figura 16 Concentración de la SP en plasma y líquido sinovial	45
Tabla 1 Receptores de la sustancia P	13
Tabla 2 Peptidasas que inactivan a la sustancia P	14
Tabla 3 Función de las fibras nerviosas	31
Tabla 4 Origen de las fibras nerviosas	31
Tabla 5 Tipos de sensibilidad de las fibras nerviosas	31

INTRODUCCIÓN

La sustancia P fue descubierta en 1931 a partir de extractos alcohólicos de cerebro e intestino de equinos.

La sustancia P es un neuropéptido de once aminoácidos que pertenece a la familia de las taquicinas. La sustancia P deriva de la preprotaquicina 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 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 en 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 sustancias que inhiben a la sustancia P, llamados agonistas como las encefalinas, la somatostatina y los opioides, así como los antagonistas CP-99.994 y MK-869, tienen una acción analgésica y antidepresiva, otros antagonistas que tienen acción analgésica son la clonidina, el baclofeno, el tramadol, la capsaicina y el sumatriptán.

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 ampliamente distribuida por todo el sistema nervioso: en el sistema nervioso central (SNC) se encuentra 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, en la sustancia gelatinosa, núcleo estriado, núcleo caudado, núcleo solitario, en el putamen. También se encuentra en el sistema nervioso entérico (SNE), en el sistema nervioso periférico (SNP) se encuentra en el iris y piel.

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).

La sustancia P esta presente en todo el tubo digestivo donde como una hormona local: en glándulas salivales -donde estimula la salivación-, esófago, estómago -aumentando su motilidad-, colon, vejiga urinaria, intestino -interviniendo en la peristalsis y contrayendo la musculatura lisa-, en el riñón -causando diuresis y natriuresis, así como la producción de 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 respuestas sensoriales y emocionales como hambre, sed, sexo, placer, dolor y respuestas asociadas al estrés. La sustancia P también participa 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 aumenta la permeabilidad vascular e induce la inflamación al promover la liberación de mediadores de la inflamación como leucocitos y células cebadas donde estimula la degranulación y la liberación de histamina, además tiene efectos pro inflamatorios 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 repuestas inmunitarias (como en el caso del síndrome de Sjögren y el líquen plano) e induce la síntesis de inmunoglobulinas.

Por otra parte, la sustancia P se ha denominado el neurotransmisor del dolor, debido a que se encuentra presente en las fibras A δ 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 encuentra 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. En la pulpa se ha encontrado a la sustancia P coexistiendo con la NKA y el CGRP y 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 puede jugar un papel muy importante en el proceso de inflamación pulpar y el dolor y las células pulpares, también se ha encontrado la relación de la sustancia P y la caries.

Estudios realizados demuestran la existencia de sustancia P en huesos y en la encía normal alrededor de los tejidos perivasculares, en el tejido conectivo y alrededor de los vasos sanguíneos, 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 de su actividad sintética. La sustancia P y la NKA están presentes en fluido crevicular gingival en dientes sanos y con enfermedad periodontal, siendo significativamente elevada su concentración 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 se encontró en el síndrome de Sjögren en niveles bajos o no estaba presente en las áreas muy inflamadas, y tal vez este síndrome 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 por varios estudios realizados. 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, y esta presente en la artritis de la articulación temporomandibular (ATM), donde 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

En el herpes zoster también participa la sustancia P al dilatar las arterias pequeñas y provoca que las venas pequeñas se hagan permeables, lo que causa exudado del plasma, provocando dolor.

Se ha determinado el contenido de sustancia P y otros péptidos en pacientes con liquen plano, reacciones liquenoides y con inflamación moderada, este péptido estaba presente en el tejido conectivo perivascular, en el nervio, y ocasionalmente en las fibras nerviosas libres en el estrato subepitelial neural.

ANTECEDENTES

La sustancia P (SP) fue descubierta por accidente en 1931 por Gaddum, J. H. y Von Euler, U. S., mientras buscaban acetilcolina (ACh) a partir de extractos alcohólicos de cerebro e intestino de equinos y encontraron que esta sustancia disminuía la presión arterial y estimulaba el duodeno de conejo. ¹

Esta sustancia fue concentrada en forma de polvo seco estable por lo que se denominó sustancia P (P por "*powred*"-polvo). ¹

Al principio se creyó que este compuesto no era más que una proteína y por esta razón se denominó con la letra P. ³

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, por esto se dejó denominada con la letra P, haciendo alusión a la palabra dolor en inglés "*pain*". ³

En 1933, Rimon, R., encontró altas concentraciones de sustancia P en el fluido cerebroespinal de pacientes que sufrían depresión. ²

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. ^{1,4}

En 1967, Jancso, N., encontró a la sustancia P en las neuronas sensitivas primarias y 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. ⁵

La purificación y el análisis subsiguiente de este compuesto indicó que era un péptido, en 1970, Chang, M., Leeman S. y Niall H., aislaron la sustancia P pura e identificaron su estructura molecular. ¹

Es el primero de los péptidos cerebrospinales que se descubrió. ⁶

En 1981, se descubrió que en el tracto gastrointestinal, las fibras nerviosas y los cuerpos celulares en el esófago y la parte alta del estómago contienen sustancia P. ⁷

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. ⁸

En 1984 se demostró que la SP mostraba inmunoreactividad en la mucosa gástrica humana, las fibras que contenían a este péptido estaban en el antro pilórico. ⁷

En 1984, Levine, J. D., encontró que las concentraciones de sustancia P eran elevadas durante la inflamación aguda. ⁵

A mediados de los 80's 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. ⁸

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 demostraron que los niveles de SP en el LCR

eran menores en pacientes con síndromes dolorosos neurogénicos que en los pacientes con síndromes dolorosos idiopáticos.¹

En ese mismo año, Lotz, M., demostró los efectos de la sustancia P sobre los monocitos, neutrófilos y linfocitos en las articulaciones inflamadas.⁵

En los 90's, la sustancia P y su papel en el procesamiento de información de los nervios sensoriales en el cerebro fueron aceptados.⁸

En 1990, Marshall, M. K., confirmó la presencia de la sustancia P en la artritis reumatoide, tanto en la membrana 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.⁵

A Kramer, M. S., se acredita el postulado de que la sustancia P podría relacionarse con el "dolor psíquico", 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.²

ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA SUSTANCIA P

Es un neuropéptido de once residuos de aminoácidos.⁹

Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH₂

Figura 1 Estructura química de la sustancia P.⁹

La sustancia P es una neurocinina que pertenece a la familia de las taquicininas, una familia de 6 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.^{9, 11}

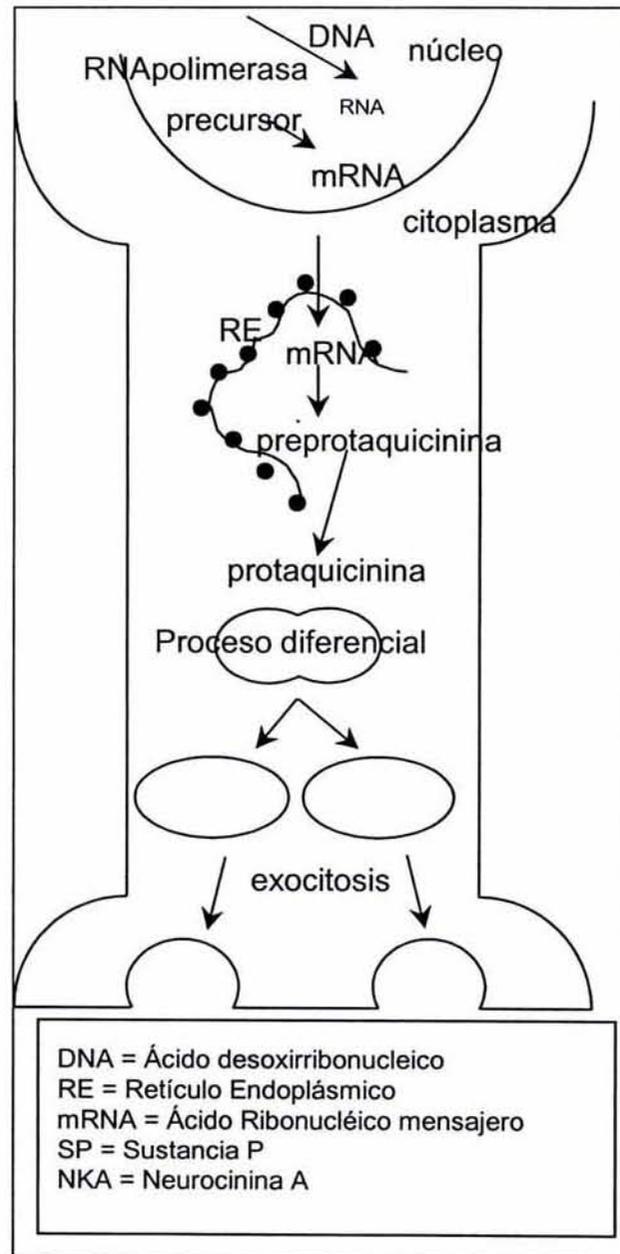
SÍNTESIS DE LA SUSTANCIA P

Los neuropéptidos solo se producen en células que se derivan de células precursoras embrionarias del tejido nervioso, entre las que se incluyen: neuronas, células enterocromafines del tubo digestivo y células del islote pancreático.¹²

Por medio de estudio de unión con radioligandos se ha comprobado que la sustancia P se sintetiza en el cuerpo neuronal.¹⁶

La sustancia P y la neurocinina A están codificadas por el mismo gen que se denomina preprotaquicina (PPT), que produce mRNA para la sustancia P, que se forma por el procesamiento alternativo de RNA primario, se sintetiza un prepropéptido en membrana ribosomal en el cuerpo de la célula de neurona peptidérgica, como una larga proteína, este propéptido (protaquicina) se condensa en las vesículas y se transporta a lo largo del axón, el endopéptido, de tamaño grande y de naturaleza hidrófila, cruza la membrana, enzimáticamente, se convierte en un péptido activo (sustancia P) y por exocitosis se transporta de modo axónico a las terminales nerviosas para su liberación en forma granular, mediante un mecanismo dependiente de calcio, en un medio con niveles despolarizantes de potasio.^{9, 12, 13, 15, 16}

SÍNTESIS DE LA SUSTANCIA P

Figura 2 Esquema que muestra la síntesis de sustancia P. ¹⁵

DISTRIBUCIÓN Y FUNCIONES

A continuación se presenta la ubicación de la sustancia P y la función que desempeña en cada región del cuerpo:

- En el sistema nervioso actúa como un neurotransmisor del dolor
- En el pulmón estimula la contracción del músculo liso bronquial. ^{11, 17}
- En el corazón ejerce una actividad hipotensiva notable y participa en la regulación de tensión arterial. ²⁰
- En el riñón, la sustancia P se encuentra en la médula suprarrenal, donde estimula la producción de vasopresina y también estimula diuresis y la natriuresis. ^{11, 16}
- En las paredes de los vasos sanguíneos estimula la contracción de los músculos lisos vasculares
- La sustancia P está presente en las articulaciones y el líquido sinovial. ¹⁷
- En el tracto gastrointestinal, la sustancia P se encuentra en neuronas de plexos de la pared del tracto gastrointestinal, en las glándulas salivales donde estimula la secreción salival; en el esófago; el estómago actúa en aumentando su motilidad; en el colon, en la vejiga urinaria y en el intestino donde causa peristalsis, estimula la contracción del músculo liso intestinal e incrementa la permeabilidad del intestino. ^{1, 7, 9, 11}
- Participa en la inflamación

RECEPTORES DE LA SUSTANCIA P

Existen 3 receptores para las neurocininas, que actúan uniéndose a un receptor (en serpentina) acoplado a la proteína G (GPCR).^{9, 15, 20}

RECEPTOR	AFINIDAD RELATIVA
NK-1	Sustancia P > Neurocinina A > Neurocinina B
NK-2	Neurocinina A > Neurocinina B > Sustancia P
NK-3	Neurocinina B > Neurocinina A > Sustancia P. ¹⁵

Tabla 1 Receptores de la sustancia P.^{15, 16}

Por medio de estudios de ligandos y de bioanálisis se han detectado receptores específicos en células endoteliales en el núcleo central y en vasos sinoviales para la sustancia P.^{17, 18, 19}

Estudios de mapeo realizados en 1987 por Mantyh, R. W., indican que el receptor NK-1 se encuentra en muchas regiones del cerebro que controlan y regulan las conductas afectivas y las respuestas neuroquímicas al estrés.²

Estudios realizados en cadáveres y monos a través de tomografía por emisión de positrones (PET), ha permitido encontrar los receptores NK-1 en el cerebro. Se ha demostrado también que están distribuidos no solamente en células del sistema inmunológico y nervios, también están presente en células periféricas.²¹

INACTIVACIÓN DE SUSTANCIA P

La SP es hidrolizada, inactivada y convertida en un producto con diferente función biológica por peptidasas. ^{13, 15}

Endopeptidasa para la SP	Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe // - Phe-Gly-Leu-Met-NH ₂
Enzima convertidora de Angiotensina	Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe // - Gly-Leu-Met-NH ₂
Endopeptidasa neutral	Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln // - Phe-Phe-Gly // - Leu-Met-NH ₂

Tabla 2 Peptidasas que inactivan a la sustancia P. ¹⁵

Enzima convertidora de la angiotensina (ECA)

La enzima convertidora de la angiotensina (ECA) es un catalizador producido por las células endoteliales, activa la angiotensina II potente vasoconstrictor. No es específica, ya que desdobra otras peptidasas (bradicinina, encefalinas, sustancia P). La fuente principal de ECA es el riñón, en el borde en cepillo del túbulo proximal.

Endopeptidasa neutral

La llamada endopeptidasa neutra (NEP) es la enzima principal que degrada las taquiquininas, favorecen los efectos vasoconstrictores, la retención hidrosalina y la proliferación celular

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA SUSTANCIA P

Se ha comprobado que los antagonistas de los receptores de la sustancia P poseen acciones analgésicas, antiinflamatorias, antieméticas, antidepresivas y contra la migraña.^{8, 9, 19}

CP-99.994

El CP-99.994 [+2S,3S-3-(metoxibenzilamino)-2-fenilpiperidina], es un antagonista selectivo, no peptídico, del receptor neurocinina-1 (NK-1), es la primera droga disponible para su estudio en humanos. En 1998, Dionne, R., realizó un estudio donde se comparó la eficacia de 750 mg/Kg. de CP-99,994, con 600 mg. de ibuprofeno y un placebo en 96 sujetos que sufrieron extracción del tercer molar. El ibuprofeno redujo significativamente el dolor, de 90 a 240 minutos post-operatoriamente comparados con el placebo y el CP-99,994 produjo analgesia en 90 minutos. Los efectos analgésicos del CP-99.994 son rápidamente reversibles después de que sus niveles plasmáticos declinan. Los efectos adversos del CP-99.994 son: entre otros, náusea y dolor de cabeza. Los resultados de este estudio clínico proveen el primer dato en humanos para soportar la hipótesis de que la sustancia P esta involucrada en la generación del dolor en humanos. Los antagonistas del receptor NK-1 pueden tener efecto analgésico, como lo demuestra este estudio, si se administran durante fases posteriores a la inflamación postoperatoria.⁴

MK-869

El antagonista MK 869 fue descubierto por Kramer, M. S., en el laboratorio de investigación Merck como el primer antagonista no peptídico de la sustancia P con posible utilidad humana, el MK 869 tiene una vida media de aproximadamente 15 horas. Entre los factores adversos se encontraron: dolor de cabeza, somnolencia y náusea.^{2, 19}

Se investigó en el tratamiento de dolor dental, osteoartritis, dolor neuropático y migraña, todos con resultados negativos. Entonces, el antagonista MK 869 se estudió como un tratamiento para el reflejo de la emesis, y fue demostrado ser eficaz en combinación con el tratamiento doble con dexametasona y ondasteron.²

Analgesia y sustancia P

Para producir analgesia, se debe de actuar a nivel periférico, en las terminaciones libres, impidiendo la síntesis de prostaglandinas (mediante el uso de antiinflamatorios no esteroideos [AINE's], corticoides, capsaicina, etc.), antagonizar el efecto de otros péptidos como la serotonina o bradicinina, 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 efectos claramente inhibitorios.¹²

Clonidina

La clonidina es un agonista α_2 -adrenérgico con acciones hipotensoras y ligeramente sedantes. Su acción analgésica se ejerce disminuyendo la liberación de neurotransmisores excitatorios (como la sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina) al mismo tiempo inhibiendo o dificultando la transmisión de los impulsos nociceptivos.³⁰

Baclofeno

Es un antagonista del ácido gamma-aminobutírico (GABA) e inhibe a la sustancia P. Se administra por vía oral. Es eficaz en el dolor paroxístico de la neuralgia del trigémino, al causar relajación muscular. Su administración produce una inhibición de las neuronas del asta posterior y una acción analgésica. También se utiliza para el tratamiento del espasmo, esclerosis múltiple y otros trastornos.³⁰

Tramadol

El tramadol es una 4-fenilpiperidina sintética. Se absorbe bien por cualquier vía (oral, rectal, intravenosa o intramuscular). El tramadol se utiliza para el tratamiento de dolor agudo, crónico y neuropático. Las concentraciones de sustancia P en fluidos sinoviales se redujeron significativamente solo con el tratamiento con tramadol.³⁰

Capsaicina

La capsaicina es una neurotoxina de naturaleza alcaloide que activa a un grupo de neuronas sensoriales periféricas, estas neuronas liberan sustancia P cuando reaccionan a la capsaicina y que transmiten señales hacia

la médula espinal en el tallo cerebral, generando cambios conformacionales en la membrana celular o un daño estructural en la fibra nerviosa, que impide el transporte de la sustancia P del soma de la célula a la porción terminal de la fibra nerviosa. La respuesta del cerebro es la liberación de endorfinas, opioides endógenos que neutralizan el dolor, probablemente bloqueando la acción de la sustancia P en las neuronas sensoriales primarias. La capsaicina, además, aumenta la producción del enzima colagenasa y de prostaglandinas, reduciendo tanto el dolor como la inflamación. Debido a que la capsaicina reduce la sustancia P, se ha usado en ungüentos, lociones y cremas hechos a base de chile para tratar externamente problemas de dolor crónico relacionado con artritis reumatoide, osteoartritis, gota, neuralgias (postherpética, del nervio ciático), odontalgias, dolores ocasionados por hemorroides, dolor muscular, cicatrices quirúrgicas, neuroma, neuropatía diabética, psoriasis, picor asociado a la hemodiálisis y vestibulitis vulvar. A corto plazo, aumenta el umbral del dolor en sucesivas aplicaciones en las áreas en las que se ha aplicado, debido a la adaptación de los receptores y al agotamiento de la sustancia P.^{3, 41, 42}

Sumatriptán

Este fármaco inhibe la acción de los receptores dopaminérgicos y activa los receptores de la somatostatina, provoca constricción selectiva de las arterias de vasos meníngeos, del cuero cabelludo y de ciertas anastomosis arteriovenosas. Además, actúa sobre las terminaciones nerviosas periféricas del trigémino inhibiendo la liberación de neuropéptidos como la sustancia P. El sumatriptán se utiliza también en el tratamiento de la migraña.¹

AGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA SUSTANCIA P

Encefalinas

Las encefalinas que se encuentran en las Interneuronas de la médula espinal dorsal (dentro de la sustancia gelatinosa) y tienen efectos antinociceptivos que parecen desencadenarse por acciones presinápticas y posinápticas que inhiben o reducen la descarga de sustancia P y disminuyen su actividad de las células que se proyectan en la médula espinal hacia los centros superiores del SNC e inhiben la vía de la sensibilidad dolorosa en su primera sinapsis. ^{6, 16}

Somatostatina

La somatostatina parece inhibir la liberación de sustancias vasoactivas, como la sustancia P. Se demostró que el pre tratamiento con somatostatina evita el desarrollo intraoperatorio de una crisis carcinoide. ¹

Opioides

Los analgésicos opiáceos, la morfina y las endorfinas inhiben la liberación de sustancia P en el núcleo trigeminal. Varios estudios *in vivo* e *in vitro* del ganglio trigeminal y del cordón espinal han confirmado que estos opioides inhiben la liberación de sustancia P, aunque el sitio y mecanismo de acción no es todavía claro. ^{19, 24}

PROPIEDADES ANTIMICROBIANAS DE LA SUSTANCIA P

La estructura similar entre la sustancia P (Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe- Gly-Leu-Met-NH₂) y los péptidos ricos en bactericidas (Arginina y Prolina) sugiere los posibles efectos de la sustancia P contra microorganismos invasivos.²³

La sustancia P tiene actividad antimicrobiana directa sobre *Staphylococcus aureus*. Un antagonista de la sustancia P también posee tal actividad, pero mientras que los antagonistas de la sustancia P tienen menos potencia que la sustancia P contra el *S. aureus*, son más potentes que la sustancia P contra la *Candida albicans*.²³

Estos datos también muestran que los péptidos endógenos bradicinina y neurotensina también tienen un papel en la respuesta de defensa del hospedero, pero son menos potentes que la sustancia P.²³

SISTEMA NERVIOSO

La sustancia P se encuentra en las fibras sensoriales aferentes, y es producida en las células ganglionares de la raíz dorsal (en un 35 a 60 % de pequeñas poblaciones celulares y después transportada a lo largo de axones centrales y periféricos) y esta presente también en el asta dorsal de la médula espinal (la aplicación de sustancia P en la médula espinal excita neuronas que son activadas por estímulos dolorosos), y es muy probable que este péptido sea el neurotransmisor que funciona en el paso de los estímulos nociceptivos desde la periferia de la médula espinal y las estructuras superiores.^{16, 25, 26}

La sustancia P se halla en terminaciones nerviosas periféricas, así como en el cuerno posterior en grandes concentraciones en las terminales de neuronas aferentes primarias de la médula espinal, se libera por medio de axones de células de ganglios de la raíz dorsal y quizá sea el mediador en las primeras sinapsis de las vía para el dolor leve.^{9, 12}

Alrededor del 20 % de los cuerpos celulares de los ganglios espinales contienen SP, las fibras de estas células de proyectan a través de los filamentos radiculares dorsales. Cantidades similares de sustancia P se encuentran en los cuerpos celulares pequeños relacionados con fibras pequeñas y escasamente mielinizadas que codifican información nociceptiva del ganglio trigémino.²⁶

En el nervio alveolar inferior se encuentran fibras nerviosas con gránulos que contienen sustancia P y CGRP. Esto sugiere que estas sustancias se originan de fibras sensitivas del ganglio trigeminal.²⁷

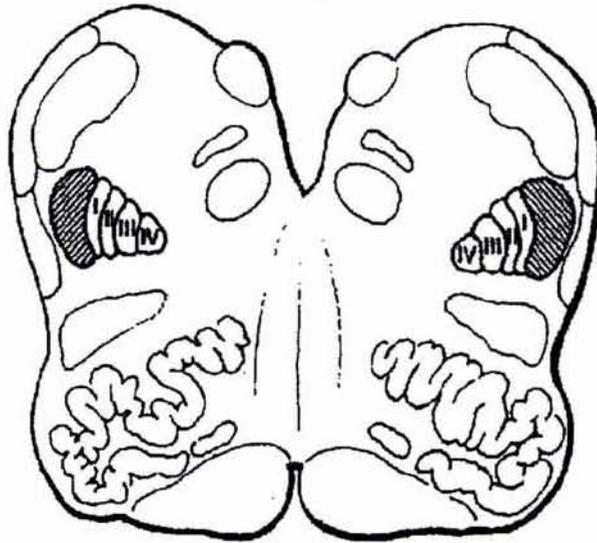


Figura 3 Organización laminar del núcleo trigeminoespinal. La lámina I y la parte externa de la lámina II contienen fibras y terminaciones con sustancia P. La lámina II corresponde a la sustancia gelatinosa.²⁶

En el bulbo, las terminaciones con sustancia P se encuentran en láminas superficiales del núcleo trigeminoespinal caudal, en el núcleo solitario –sitio principal en la integración de muchos reflejos viscerales- y en algunas células de los núcleos dorsales del rafe del tallo cerebral.^{12, 26}

La mayor parte de las células del ganglio vestibular poseen células con más del 20% que contienen sustancia P.²⁶

La región de mayor concentración de sustancia P del encéfalo se encuentra en la sustancia negra, donde se encuentra en las terminaciones nerviosas tanto en la parte compacta así como en la reticular. Las fibras estriadonigras que se originan en las células espinosas del núcleo caudado y el putamen contienen sustancia P.²⁶

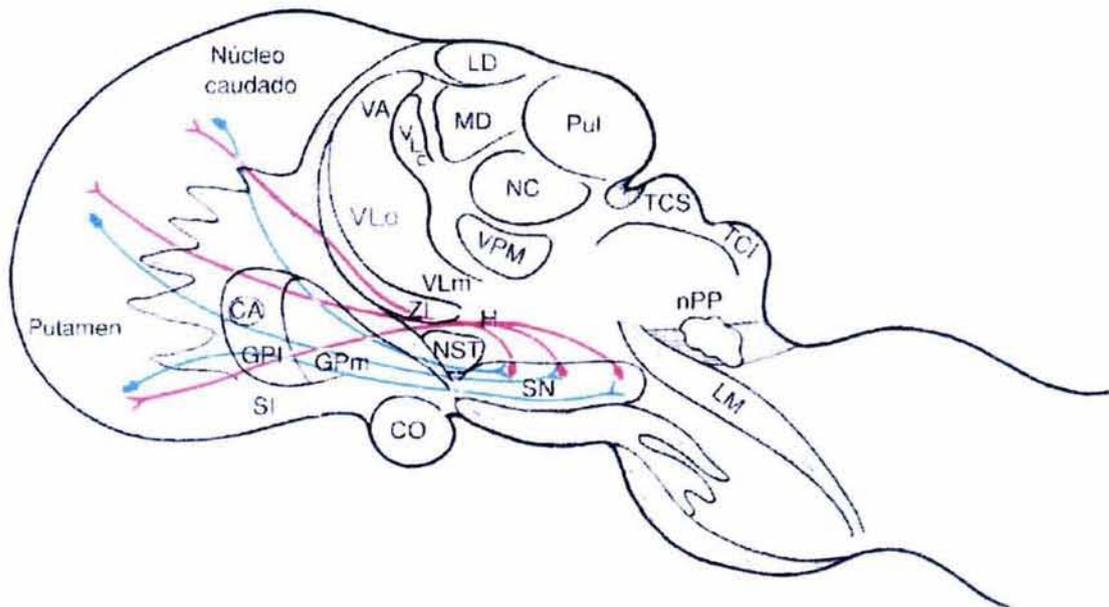


Figura 4 Sistema de retroalimentación estriado-nigro y nigroestriado en un corte sagital. Las fibras estriado-nigras (azul) se originan en neuronas espinosas estriadas; se proyectan a la parte reticular y poseen ácido γ -aminobutírico (GABA), sustancia P (SP) y encefalina (ENC) como neurotransmisores.²⁶

Hay receptores para la sustancia P en el sistema límbico del SNC, con concentraciones particularmente altas en el núcleo estriado, caudado, en el putamen, en el tallo cerebral y en el núcleo solitario. También está presente la sustancia P, pero en cantidades menores en el hipotálamo, (donde puede tener una acción de regulación neuroendócrina) y en la amígdala (en células y terminaciones del complejo nuclear amigdalino), ambas áreas están asociadas a la conducta emocional.^{2, 8, 9, 14, 26}

COEXISTENCIA DE LA SUSTANCIA P

Es posible que un péptido neuroactivo coexista en la misma neurona con un neurotransmisor clásico, por ejemplo: la sustancia P y la serotonina. En tal condición, el neuropéptido se conoce como co-transmisor o co-modulador.¹²

Antes se pensaba, por su similar distribución, que la sustancia P y la dopamina coexistían en los terminales dopaminérgicos de la corteza prefrontal. Pero por medio de estudios se ha demostrado que esto no es así, la pérdida de uno de ellos no va unida a la del otro; no obstante, hay pruebas de la interacción de las neuronas que contienen sustancia P con los sistemas dopaminérgicos. La sustancia P tiende a colocarse junto con los receptores D1 de la dopamina en células de la sustancia negra.^{14, 19}

También coexiste la serotonina con la sustancia P en algunos de los núcleos del rafe del tallo encefálico y se ha demostrado que ambas coexisten con la hormona liberadora de tiotropina (TRH).^{19, 26}

Las neuronas espinosas del nigroestriado son heterogéneas debido a que contienen sustancia P, GABA, encefalina y tal vez neurotensina.²⁶

En el núcleo solitario, dentro de las subdivisiones, la SP coexiste junto con la encefalina, somatostatina, colecistocinina y neuropéptido Y.²⁶

A veces, la sustancia P se encuentra co-localizada con glutamato y neurocinina A.⁴

CONDUCTA

Los neuropéptidos están involucrados en la mediación respuestas sensoriales y emocionales como hambre, sed, sexo, placer, dolor y respuestas asociadas al estrés.^{10, 12}

La sustancia P participa en muchas actividades psicológicas, incluido el reflejo del vómito, conducta defensiva, cambio en el tono cardiovascular, estimulación de la secreción de saliva, la contracción del músculo liso y la vasodilatación. La estimulación de la amígdala en respuesta al miedo o ansiedad acciona respuestas autonómicas y conductas adaptativas. Además la estimulación de la amígdala se asocia con la liberación endógena de sustancia P.⁸

La sustancia P ha sido involucrada en la etiopatología de los desórdenes afectivos, principalmente porque se han encontrado elevados niveles de sustancia P en el fluido cerebrospinal en pacientes deprimidos. El uso de antagonistas de los receptores de la sustancia P tienen efectos antidepresivos.²⁹

En 2002, Lieb, K., investigó si la sustancia P podía inducir cambios en el sueño, humor. En este estudio, durante 3 noches consecutivas se administraron infusiones intravenosas de sustancia P o un placebo. Después de la infusión de SP había empeorando el humor y aparecieron síntomas como tristeza y melancolía, también notó que aumentaron los niveles de secreción de cortisol y la estimulación en la producción de la hormona tiroidea, así como la tendencia a disminuir de los niveles de la hormona del crecimiento durante la noche.²⁹

DOLOR Y SUSTANCIA P

El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión tisular real o potencial.³⁰

Desarrollo del dolor en el feto y en el neonato

En la semana 10 de vida intrauterina, existe en el sistema nervioso del feto la sustancia P. Se ha documentado su liberación en el momento del nacimiento o en respuesta al sufrimiento fetal. Posteriormente, los niveles disminuyen de forma gradual en las primeras 24 horas de vida, hasta alcanzar los niveles del adulto al cabo de 5 días.¹

Nociceptores viscerales

En la mayor parte de los órganos y sistemas del cuerpo existen un grupo de receptores sensoriales llamados nociceptores que diferencian los estímulos inocuos de los nocivos, estos se encuentran en las terminaciones periféricas de las fibras sensoriales aferentes primarias. Se encuentran en piel, articulaciones, músculos y vísceras.³⁰

Las fibras aferentes primarias que contienen los nociceptores periféricos tienen sus cuerpos celulares en ganglios raquídeos o en la raíz dorsal, alcanzando sus ramas centrales a la médula espinal a través de las raíces dorsales y terminando en la sustancia gris del asta posterior. La localización anatómica de los distintos tipos de neuronas y de las terminaciones de las fibras aferentes en la médula espinal, se ha establecido de forma convencional según el esquema laminar de Rexed. La sustancia

gris está dividida en diez láminas; las seis primeras forman el asta posterior de la médula espinal.³⁰

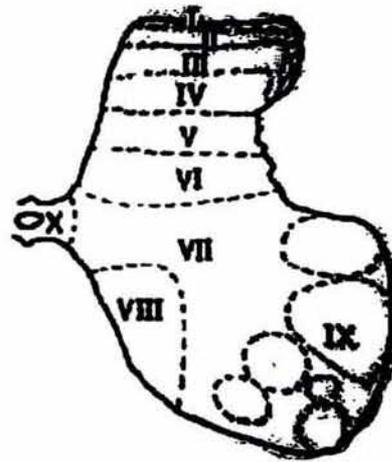


Figura 7 Lámina de Rexed.³⁰

Fibras A δ y C

Las fibras mielinizadas A δ conducen relativamente rápido los estímulos dolorosos. Son las que reciben primero la información de la sensación dolorosa. El periostio, ligamento, articulación y músculos son inervados por fibras delgadas parecidas a las fibras A δ , que se conocen como fibras del grupo III.³

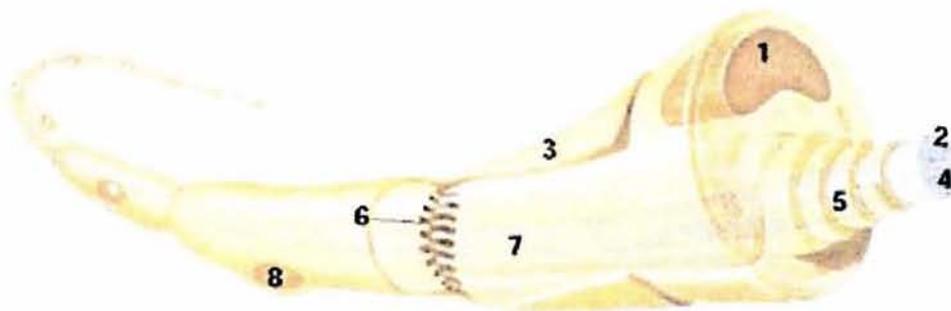


Figura 8 Fibras A δ 1 Núcleo de célula de Schwann 2 Filamentos nerviosos 3 Membrana basal 4 Microtúbulos 5 Capa de mielina 6 Nódulo de Ranvier 7 Axón 8 Núcleo de célula de Schwann.³³

La sustancia P está presente en las fibras C -no mielinizadas-, que median la "doble sensación de dolor", conducen el estímulo nervioso lentamente y se denominan polimodales, porque conducen estímulos térmicos y mecánicos, Una vez generado el impulso nervioso, este viaja hasta el nervio trigémino hacia las raíces nerviosas del facial, glossofaríngeo, vago y nervios cervicales superiores. Las fibras C poseen numerosos mediadores químicos, estas fibras son sensibles a la bradicinina, potasio, acetilcolina, leucotrienos, protones y prostaglandinas.^{19, 31, 32, 34}



Figura 9 Las fibras C 1 Axón 2 Mesoaxón externo 3 Mesoaxón interno 4 Núcleo celular 5 Axón de célula amielínica 6 Axón amielínico .³³

Las fibras A δ terminan en las láminas III, IV y V y en la porción dorsal de la lámina VI, mientras que las fibras C terminan casi exclusivamente en la lámina II, aunque algunas terminan en las láminas I y III. Las fibras de los nociceptores musculares y articulares hacen sinapsis en las láminas I, V y VI, mientras que los nociceptores viscerales lo hacen en las láminas I, V y X. Aparentemente la lámina II recibe únicamente terminaciones de nociceptores cutáneos de las fibras C.³⁰

Los estímulos nociceptivos periféricos activan fibras sensoriales A δ y C, que conducen la información nociceptiva dolorosa hacia al asta dorsal de la médula espinal. Las terminaciones centrales de estas fibras liberan transmisores excitatorios (SP, CGRP, glutamato, etc.), que actúan sobre

receptores específicos e inducen la despolarización neuronal y esta información se transmite hacia centros superiores del sistema nervioso.³⁰

Estímulo nervioso

El estímulo nervioso puede ser de origen químico como es el caso de la infección, reacción alérgica o reflejos neurogénicos, por la liberación de varias sustancias químicas en los tejidos como: como iones (H^+ y K^+), aminas (serotonina, noradrenalina e histamina), citocinas, cininas (bradicinina), eicosanoides (prostaglandinas y leucotrienos) y neuropéptidos (sustancia P, somatostatina, CGRP, entre otros); mecánico (traumatismo) o térmico, este estímulo es detectado en las terminaciones nerviosas en 2 clases principales de fibras nerviosas: A δ y C. Las terminales nerviosas libres que actúan como nociceptores contienen sustancia P y están distribuidas en la boca en el hueso periapical, pulpa, mucosa, piel, periostio, músculo y en la articulación temporomandibular.^{31, 32 y 30}

Tipos de fibras nerviosas

Tipo de fibra	Función	Diámetro (μm)	Conducción (m/seg)
A α	Propiocepción; cinestesia	12-20	0.4-0.5
A β	Tacto, presión	5-12	0.4-0.5
A γ	Motora para los husos musculares	3-6	0.4-0.5
A δ	Dolor, frío, tacto	2-5	0.4-0.5
B	Autónomas preganglionares	< 3	1.2
C	Dolor, temperatura, respuestas reflejas	0.4-1.2	2
C	Simpáticas preganglionares	0.3-1.3	2

Tabla 3 Función de las fibras nerviosas.⁹

Número	Origen	Tipo de fibra
I a	Huso muscular, terminación anuloespiral	A α
I b	Órgano de Golgi de los tendones	A α
II	Huso muscular, terminación en rosetón, tacto, presión	A β
III	Receptor del dolor y frío	A δ
IV	Receptor del dolor, temperatura, otros	C

Tabla 4 Origen de las fibras nerviosas.⁹

Sensibilidad	Sensibles	Intermedias	Menos sensibles
Hipoxia	B	A	C
Presión	A	B	C
Anestésicos	C	B	A

Tabla 5 Tipos de sensibilidad de las fibras nerviosas.⁹

Dolor de tipo odontogénico

En 1992, K. M. Hargreaves, determinó que el dolor de tipo odontogénico es usualmente causado por estímulos físicos nocivos o por la sustancia P que activa a otros mediadores inflamatorios, que estimulan a los receptores localizados en las terminales nerviosas de fibras aferentes nociceptivas.³⁷

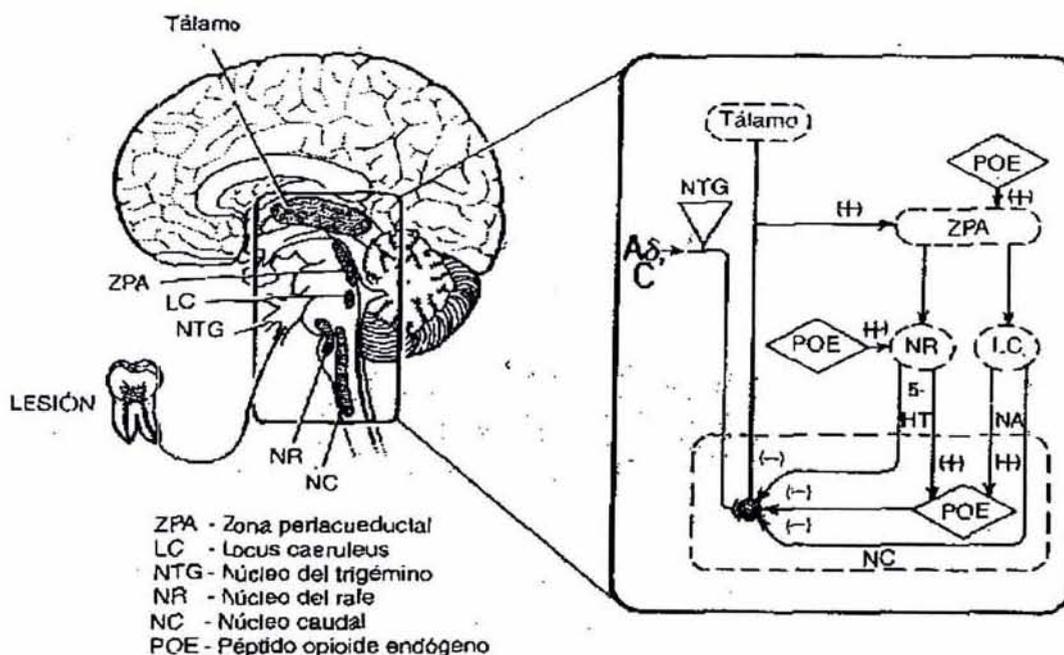


Figura 10 Percepción y modulación del dolor.³⁵

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 encontrado la presencia de la sustancia P. Estudios realizados por Wakisaka, S. en 1984 y por Uddman, R., en 1986, donde seccionaban el nervio dentario inferior ocasionaba la completa desaparición de la sustancia P y el CGRP contenidos en gránulos dentro del nervio, lo que sugiere que estas sustancias se originan en el ganglio trigeminal.^{27, 37}

INFLAMACIÓN

La liberación de la sustancia P puede activarse por circunstancias como: lesiones titulares, activación del sistema de complemento, reacciones antígeno anticuerpo, estimulación antidrómica del nervio alveolar inferior.³⁵

Recientemente, la sustancia P ha sido considerada como un neurotransmisor asociado a la inflamación. Aún no se sabe si la sustancia P causa inflamación al actuar directamente sobre los vasos o por la activación de otros mediadores, este neuropéptido sensibiliza los nociceptores periféricos, con efectos como vasodilatación, aumento en la permeabilidad vascular y liberador de mediadores inflamatorios de leucocitos y células cebadas. Estos efectos contribuyen a mantener la respuesta inflamatoria y la sensibilización de los nociceptores.^{4, 20, 38, 30}

La inflamación local también produce un incremento en el contenido de sustancia P en los nervios espinales y asta dorsal, en parte causado por neuronas sensitivas mielinizadas que normalmente median el acceso para comenzar a producir sustancia P.⁴

La naturaleza bifásica de la sustancia P de ser inhibitoria en altas concentraciones y de ser estimulante en bajas concentraciones fue postulada por Mantyh, P. W., en 1991, que sugería que inicialmente la sustancia P tenía una acción de promover y dirigir la inflamación y la respuesta inmune de producir un estado de hiper inflamación en que la destrucción de los tejidos circundantes es el resultado principal. También se ha postulado que la sustancia P puede actuar en un modo estimulador o inhibidor hacia la misma célula y puede depender de qué otros signos químicos estén presentes. Por consiguiente la acción de la sustancia P podría cambiarse de un modo catabólico (por ejemplo, pro-inflamatorio) o un modo anabólico (por ejemplo,

regeneración tisular). La liberación de sustancia P puede estimular la proliferación de otros mitógenos en el tejido conectivo adyacente e iniciar la cicatrización de los tejidos ^{36, 38}

Histamina

La histamina, si bien es el principal, no es el único mediador responsable de la reacción inflamatoria en forma de pápula y eritema. También la sustancia P y en menor medida, la neurocinina A y el péptido relacionado con el gen calcitonina (CGRP) contribuyen a la formación de una reacción local. Existe un interesante mecanismo de retroalimentación positiva pues la histamina puede inducir la liberación de sustancia P por un mecanismo axónico reflejo incrementando la reacción inmediata provocando la liberación de histamina por la degranulación de las células cebadas. ³⁹

Macrófagos

La SP se ha visto involucrada en la respuesta de los macrófagos al estrés, el cual a su vez puede iniciarse por o contribuir con la respuesta inflamatoria. La sustancia P es producida por macrófagos por estimulación de la secreción de células inmunitarias y endocrinas, induciendo también la síntesis de inmunoglobulina. ^{3, 17, 20}

Interleucinas

La sustancia P estimula a los linfocitos para que liberen IL-6, IL-1 α y β y TNF α e IFN- γ , y a los astrocitos para que produzcan IL-1, además, la sustancia P estimula la hematopoyesis, por la inducción directa de IL-3. ¹⁷

Factor de crecimiento nervioso (FCN)

Es una proteína que se sintetiza en fibroblastos, células de Schwann, etc.. El FCN actúa uniéndose a los receptores de la membrana, donde estimula la síntesis de sustancia P y CGRP. Estos a su vez, a través de la activación de células cebadas y la liberación de interleucina-1, pueden estimular la síntesis de FCN, también la sustancia P actúa como un factor de maduración de neuronas en cultivos.^{40, 30}

Óxido nítrico

En 1987, Pernow, B., reportó que la sustancia P tenía una gran potencia pro inflamatoria. La formación de edema inducido por la sustancia P es modulada por la liberación endógena de óxido nítrico en las células del endotelio vascular (S. Hughes, 1990). Al parecer la vasodilatación resulta de un efecto inhibitorio directo sobre el músculo liso arteriolar.^{11, 30, 36}

Péptido relacionado con el gen calcitonina (CGRP)

Este péptido se encuentra en terminaciones que se concentran en las láminas I, II y V del asta dorsal y es liberado por los estímulos nociceptivos térmicos, mecánicos y eléctricos. Aunque tiene efectos escasos, potencia el efecto de la sustancia P y del glutamato, ya que tiene una acción reguladora de la liberación de este último en las aferencias primarias.³⁰

CAVIDAD BUCAL

Pulpa

La sustancia P fue el primer neuropéptido encontrado en la pulpa, fue hallado por Olgart, L., en 1977.²⁷

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 y 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 en la inflamación perirradicular.³⁵

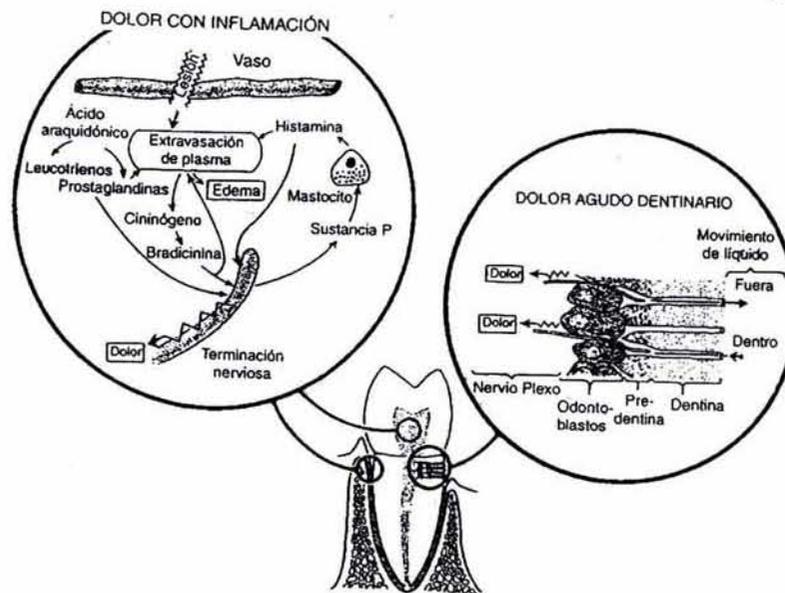


Figura 11 La inflamación se asocia con la síntesis o liberación de sustancias como prostaglandinas, bradicinina, sustancia P, histamina y otros.³⁵

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 por el torrente sanguíneo. En consecuencia, 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 a la pulpa a través de la dentina depende en gran parte del grado de eliminación vía circulación pulpar.³⁵

En 1989, Parris, W. G., halló sustancia P y la metionina en la pulpa dental que estaba sometida a fuerzas ortodóncicas.⁴⁵

Ohkubo, T., en 1993, descubrió 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, y en 1987, B. Gazelius, descubrió que se originaban del ganglio trigeminal. La liberación de sustancia P en fibras aferentes es asociada con la inflamación neurogénica, generando alteraciones funcionales neuronales y vasculares, llevando a la necrosis.^{3, 37, 43, 44}

En 1997, Goodis, H., realizó un estudio para determinar la presencia de sustancia P en la pulpa dental. Este estudio se realizó por medio del uso de la técnica de fase reversa. En este estudio, la sustancia P se encontró en la pulpa en un 51 % de los dientes examinados.⁴⁵

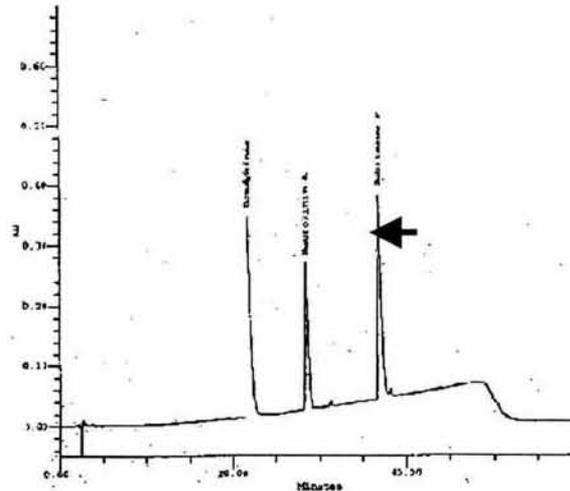


Figura 12 Cromatografía de la sustancia P. ⁴⁵

Awawdeh, L., en 2002, realizó un estudio en varios niños, donde se midieron los niveles de sustancia P, presente en todas las muestras, pero en dientes con dolor, había 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. ³⁷

En 2002, Patel, T., realizó 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. ⁴⁴

En un estudio realizado en 2003, Bowles, W., planteó la hipótesis de que la pulpitis irreversible esta asociada con la alta actividad de neuronas peptidérgicas, así como moderada por el aumento en los niveles pulpares de sustancia P inmunoreactiva (SPI). Este estudio demostró que los niveles

extracelulares eran significativamente altos en dientes diagnosticados con pulpitis irreversible, mientras que en dientes diagnósticos normales fueron menores.⁴³

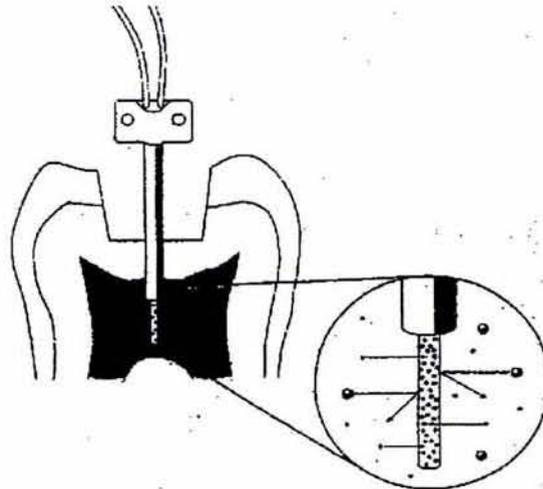


Figura 13 Colocación *in vivo* de la sonda de microdiálisis para recolectar los mediadores inflamatorios extracelulares. El recuadro muestra como sufren exclusión las moléculas grandes.⁴³

En el mismo año, Rodd, H., realizó un estudio en dientes de la primera y segunda dentición. La expresión de sustancia P fue significativamente mas 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, donde la expresión de sustancia P fue mas alta que en dientes asintomáticos.⁴⁶

Bartold, P. M., realizó un estudio en 1994, para determinar si la sustancia P realmente tenia 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, diabetes, enfermedades debilitantes, dolor crónico, desórdenes hematológicos o antecedentes de uso de medicamentos que actuaran centralmente (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos) debido a que interfieren

en la liberación de neuropéptidos si son administrados dentro de los 6 meses previos. Los resultados sugieren que la liberación local de neuropéptidos puede ocasionar modificación neural en los mecanismos inflamatorios ocasionados por el estrés.^{36, 38}

Dentina

La sustancia P tiene un papel muy importante en la percepción y en la transmisión del dolor en la dentina. La estimulación mecánica de la dentina produce vasodilatación de la pulpa, tal vez al ocasionar la liberación de neuropéptidos desde las fibras sensoriales intrapulpares. En 1996, Heyeras, K. J., demostró que la estimulación eléctrica del diente ejerce un efecto similar.^{31, 35, 58}

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 la existencia de sustancia P en el tejido conectivo de la encía.³⁶

Los axones con sustancia P inmunoreactiva (SP-LI) están localizados en huesos y tejidos gingivales. Los receptores de sustancia P están 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.²¹

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, esto ha sido sugerido por J.

Luthman en 1989 y Bartold, P., que en 1994 demostró en un estudio realizado con voluntarios sanos y en pacientes con tejidos gingivales inflamados y destrucción periodontal avanzada, la presencia de sustancia P, en la encía normal alrededor de los tejidos perivasculares, del tejido conectivo y alrededor de los vasos, entre las fibras de colágeno y en tejidos inflamados dentro del foco inflamatorio así como la habilidad de la sustancia P para influenciar la proliferación de fibroblastos gingivales y de su actividad sintética, *in vitro*.^{36, 38}

Los estudios realizados por Linden, G. J., en 1997, soportan la hipótesis de que la sustancia P esta 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.³⁶

Glándulas salivales

La secreción de saliva está bajo 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 encuentra en los nervios sensitivos aferentes, según estudios realizados 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.⁴⁷

Un estudio realizado cuantificó la cantidad de SP, en el plasma de pacientes con dolor crónico dorsolumbar y en voluntarios sanos, donde, la SP plasmática es más baja en pacientes con dolor crónico que en voluntarios sanos. En un intento de realizar el análisis en una forma menos invasora,

realizó 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 en dolor crónico.¹

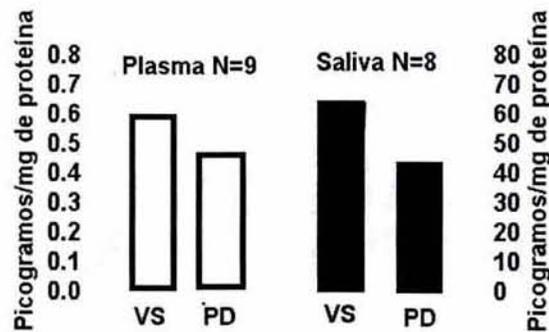


Figura 14 Niveles de sustancia P en el plasma y saliva en voluntarios sanos (VS) y en pacientes con dolor crónico (PD).¹

En 1992, Konttinen, Y. T. y Hauser-Kronberger, C., encontraron a la sustancia P alrededor de los vasos sanguíneos de las glándulas parótida, submandibular y en la labial.⁴⁷

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 entre 1992 y 1994, se encontró que los niveles de sustancia P eran mucho mas altos durante la mañana que en la tarde, también se demostró la presencia de la sustancia P en fibras nerviosas dentro del parénquima glandular de la parótida y en la luz del conducto excretor^{47, 48, 49}

Síndrome de Sjögren

Konttinen, Y. T., en 1992, realizó 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, que demostraron la falta de fibras nerviosas inmunoreactivas a la sustancia P en las áreas muy inflamadas y sugiere que podrían contribuir a la atrofia acinar. El daño en la función de la glándula salival es causada al parecer no sólo por la infiltración linfocítica, también se debe a defectos en regulación neurogénica.⁴⁷

Pedersen, A. M., en 2000, realizó un estudio 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.⁴⁷

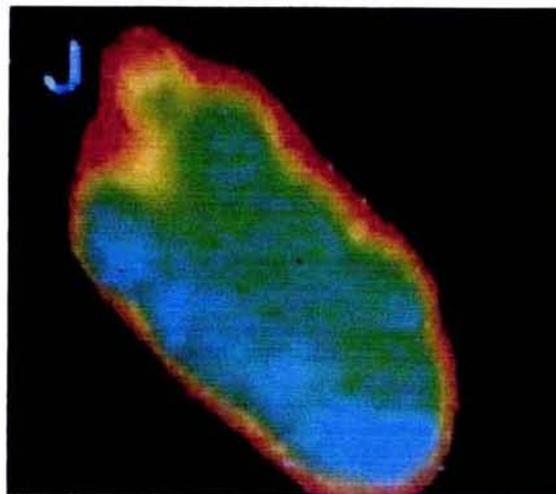


Figura 15 Imagen de la sustancia P obtenida por medio de fluorescencia de un paciente del grupo control.⁴⁷

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 comprobó la presencia de receptores de la sustancia P en los acinis de las glándulas salivales labiales.⁴⁷

Nagano, T., en 2001, demostró que el uso de anetol trition, un colerético, es efectivo en el tratamiento de boca seca, este fármaco causa un aumento significativo de las concentraciones de la sustancia P en saliva, las concentraciones el primer día de uso fue de 19.9 +/-1.9 pg/mL (-1), en el día 13 de usarlo 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).⁵⁰

Lengua

Ichikawa, H., en 1990, descubrió que la sustancia P y la neurocinina A se encontraban localizadas en la lengua.³⁶

Articulación temporomandibular (ATM)

La presencia de neuropéptidos como CGRP, SP, neuropéptido Y (NPY), NKA y el péptido intestinal vasoactivo (VIP), ha sido comprobada por varios estudios realizados, 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).^{3, 36}

La SP es un potente agente inflamatorio en el fluido articular, que permite la extravasación de proteínas plasmáticas en la cavidad sinovial,

además, la SP estimula la producción de sinoviocitos y la liberación de prostaglandinas en las articulaciones.^{3, 25}

El papel de las taquicininas ha sido sugerido, en enfermedades inflamatorias como artritis reumatoide y en la artritis de la articulación temporomandibular, por Levine, J., en 1985 y por Alstergren, P., en 1995, ya que la sinovia y el líquido sinovial de los humanos esta ricamente inervada con fibras nerviosas inmunoreactivas a la sustancia P.^{17, 36, 38}

Appelgren, A., en 1998, estudió la presencia de la inmunoreactividad parecida a la sustancia P en el fluido sinovial y fue correlacionada con la temperatura intra articular (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 tenia valores de entre 32 y 213 pmol/L, con una media de 151.3 pmol/L, mientras que en el plasma las concentraciones fueron de 5.8 pmol/L. La temperatura intraarticular, que oscilaba entre los 35.7 ° C y los 37.0 ° C. Los hallazgos sugieren que la sustancia P esta implicada en la respuesta vascular y nociceptiva en las articulaciones artríticas, y la sustancia P posiblemente asistida por el efecto de corticoesteroides locales, modula el dolor artrítico y la hiperalgesia.⁵¹

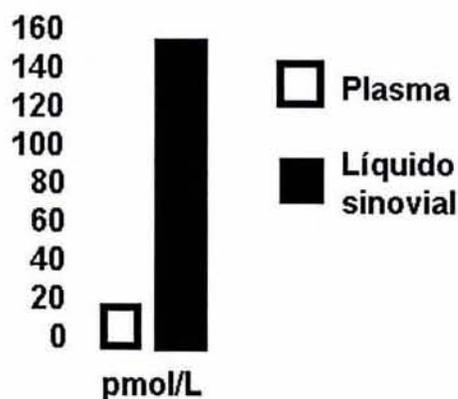


Figura 16 Concentración de la sustancia P en plasma y líquido sinovial.⁵¹

Por medio de un estudio realizado en 2002 por Caviedes, J., se llegó a la conclusión de que los péptidos CGRP, SP y NKA, si se expresan en tejido retrodiscal de articulación temporomandibular en humanos con enfermedad degenerativa articular, relacionándose CGRP directamente con niveles de osteoartritis y dolor.^{3, 52}

En 1999, Yoshida, H., realizó un estudio inmunohistoquímico, donde determinó la expresión de la sustancia P en muestras de articulaciones temporomandibulares. Se encontraron 5 patrones distintos en la expresión de la sustancia P: en el paquete nervioso en el tejido conectivo, alrededor de los vasos sanguíneos, al margen de el 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.⁵

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 y 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. Estas 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, provocando dolor.⁵³

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 causar inflamación neurogénica.³⁶

Liquen plano y sustancia P

El liquen plano bucal (LPB) y las reacciones liquenoides (RL) son lesiones inflamatorias crónicas. Clínicamente, el liquen plano en la mayoría de los casos es bilateral, son estrías blancas. Histológicamente, el LPB son bandas bien definidas de inflamación subepitelial, las RL, se encuentran difusas y mas profundas y a veces se encuentran eosinófilos y células plasmáticas.⁵⁴

Nilssalo, S., en 1999 realizó un estudio para analizar la mucosa bucal y por medio de análisis morfométrico de los nervios se determinó inmunoreactivamente, el contenido de sustancia P y otros péptidos en pacientes con liquen plano, reacciones liquenoides y con inflamación mederada. 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.⁵⁴

CONCLUSIONES

- Hay tres posibles orígenes del nombre de la sustancia P: se le denominó sustancia P porque al principio se creyó que solo era una proteína, porque se obtuvo a partir de un polvo; o porque hace alusión a la palabra "pain"-dolor.

- Pasaron casi 40 años para que se descubriera la estructura química de la sustancia P

- Es un neuropéptido de once residuos de aminoácidos, pertenece a la familia de las taquicininas, está codificada por el gen preprotaquicina se forma por el procesamiento alternativo de RNA primario en la membrana ribosomal en el cuerpo de la célula de neurona peptidérgica,

- La sustancia P se encuentra ampliamente distribuida por todo en sistema nervioso, en órganos como corazón, pulmón, riñón, en el tracto gastrointestinal y en articulaciones.

- Se sabe que la sustancia P es susceptible a la desnaturalización por ácidos y proteasas, esta propiedad se podría usar para inhibir su acción en procesos como el dolor, la inflamación, depresión y estrés.

- También es importante realizar 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.

- La sustancia P es un mediador en la transmisión del dolor, debido a que se ha documentado su presencia en la décima semana de vida intrauterina, así como su liberación en el momento del nacimiento o en

respuesta al sufrimiento fetal y se encuentra también en las fibras A δ y C que conducen la información nociceptiva dolorosa hasta el asta dorsal de la médula espinal.

- La sustancia P es un péptido muy importante, ya que interviene en la inflamación, al sensibilizar a los nociceptores periféricos e inducir la liberación de histamina de las células cebadas y mediadores inflamatorios de los leucocitos, aumentar la permeabilidad vascular, inducir la vasodilatación – inducida por el óxido nítrico-. Además, la sustancia P es producida por macrófagos, estimula a los linfocitos y a los astrocitos para que liberen interleucinas y estas a su vez para que estimulen la hematopoyesis. La síntesis de sustancia P es inducida por el factor de crecimiento nervioso y la acción de la sustancia P es potenciada por el péptido relacionado con el gen de la calcitonina). Aunque se conocen algunos medicamentos que inhiben la unión de la sustancia P con sus receptores como el antagonista CP-99,994, la capsaicina, el tramadol, la clonidina, el sumatriptán y el baclofeno, es necesario desarrollar nuevos medicamentos con efectos analgésicos y antiinflamatorios.

- La sustancia P se ha encontrado en la pulpa dental en dientes de la primera y segunda dentición, en dientes sanos, con pulpitis irreversible, durante el tratamiento ortodóntico y durante la preparación del dientes para restauraciones como coronas.

- En el periodonto la sustancia P se encuentra en el fluido crevicular, encía y en hueso alveolar, tanto en dientes sanos como en los afectados por enfermedad periodontal.

- Varios estudios demuestran la presencia de la sustancia P en las glándulas salivales como la parótida, submandibular y labial.

- Es interesante el hecho de que la sustancia P se encuentre en mayor concentración en la saliva que en el plasma, tanto en pacientes sanos como en pacientes con dolor; ya que brinda la posibilidad de cuantificar los niveles de la sustancia P de una manera menos invasiva al recolectar las muestras de saliva en lugar de recolectarlas del plasma.

- Una posible aplicación de la sustancia P es en la producción de medicamentos que induzcan la secreción de las glándulas salivales para el tratamiento del síndrome de Sjögren, como es el caso de un colerético denominado anetol trition.

- Aunque se han hecho numerosos estudios de la distribución de la sustancia P en la cavidad bucal en sitios como pulpa, periodonto, glándulas salivales y articulación temporomandibular, no se han hecho tantos estudios en el caso de la lengua y la mucosa bucal, por lo que es necesario investigar más su presencia en estos tejidos.

- La sustancia P también se encuentra en la articulación temporomandibular, donde es un potente agente inflamatorio en enfermedades como artritis reumatoide y estimula la producción de sinoviocitos. Además se encuentran niveles mayores de sustancia P en el líquido sinovial que en el plasma.

- En enfermedades como herpes zoster y liquen plano también se ha encontrado a la sustancia P, ya que en ambos padecimientos hay inflamación.

REFERENCIAS

1. RAJ, P. Tratamiento practico del dolor, España, Mosby, 1994, pp. 68, 336, 989-992, 2ª Ed.
2. KRAMER, M. S. Distinct mechanism for antidepressant activity by blockade of central substance P receptors, *Science*, Septiembre 11, 1998, Volumen. 281, pp. 1640-1645.
3. CAVIEDES, J. Expresión de neuropéptidos en la articulación temporomandibular CGRP y articulación temporomandibular, Colombia (www.encolombia.com/odontologia/foc/fos20202-expresion.htm) No. 202 Marzo - Julio 2002
4. DIONNE R. A. The substance P receptor antagonist CP-99,994 reduces acute postoperative pain, *Clinical Pharmacol Ther.* Noviembre de 1998; Volumen 64, Número 5, pp. 562-568.
5. YOSHIDA, H. The expression of substance P in human temporomandibular joint samples: an immunohistochemical study, *Journal of Oral Rehabilitation.* Abril de 1999, Volumen. 26, Número 4, pp. 338-344.
6. BERNE, R. M. Fisiología, España, Harcourt-Mosby, 2001, pp. 49, 92, 359, 360, 3ª Ed.
7. KEET, A. D. The Pyloric Sphincteric Cylinder in Health and Disease, 29 de Junio de 1998.
8. DEVANE, L. Substance P: A new era, a new Role, *Pharmacotherapy*, 2001, Volumen 21, Número 9, pp. 1061-1069
9. GANONG, W. F. Fisiología Médica, México, Manual Moderno, 2002, pp. 119, 120, 158, 527, 531, 18ª Ed.
10. DEVLIN, T. M. Biochemistry, Estados Unidos, Wiley-Liss, 1992, pp. 938 y 939, 3ª Ed.
11. KATZUNG, B. Farmacología básica y clínica, México, Manual Moderno, 1996, pp. 93, 96, 351, 405, 406, 6ª Ed.

12. NOBACK, Ch. R. El sistema Nervioso, (Alejandro Sandoval), México, McGraw-Hill-Interamericana, 1993, pp. 134, 232, 237, 238, 4ª Ed.
13. FRUSHOUR, C. www.assaydesigns.com/ ©Assay Designs 2002
14. NEVE, K. A. The dopamine receptors, New Jersey, Humana Press Totowa, 1997, pp 325
15. RAMSEY, S. The Neuropeptide Substance P, 0015889, Diciembre de 2002, (Presentación Power Point)
16. HARDMAN, J. G. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica, México, McGraw-Hill-Interamericana, 1996, Volumen I, pp. 114, 303, 773, 9ª Ed.
17. www.cytokinebulletinhttp://homepages.uel.ac.uk/ram5889v/substance%20p/sld001.htm
18. FUNTENEbro, F. V. Psicología médica psicopatología y psiquiátrica, España, McGraw-Hill-Interamericana, 1990, Volumen I, pp. 96, 99, 109, 128 y 129.
19. www.diariomedico.com/farmacologia/n140998.html, 14 de Septiembre de 1998.
20. RAMZI, S. Patología Estructural y Funcional, México, McGraw-Hill-Interamericana, 2001, pp. 82, 6ª Ed.
21. GOTO, T. Substance P and substance P receptors in bone and gingival tissues, Medicine Electron Microscopy, Junio de 2001, Volumen 34, Número 2, pp. 77-85.
22. <http://www.neuro.wustl.edu/neuromuscular/lab/sp.htm>, 22 de Noviembre de 2002
23. KOWALSKA, K. Direct antimicrobial properties of substance P, Life Science, 5 de Julio de 2002, Volumen71, Número 7, pp.747-750.
24. POWIS, D. A. Neurotransmitter Release and this modulation, Biochemical Mechanisms, Physiological Function and Clinical Relevance, Cambridge University Press, 1995, pp 308, 1ª Ed.

25. PORTENOY, R. Pain management theory and practice, Estados Unidos, Mosby, 1996, pp. 20, 25, 174-176.
26. CARPENTER, M. B. Fundamentos de Neuroanatomía, (Alejandro Kaufman), Argentina, Medica Panamericana, 1994, pp. 34, 79, 85, 88, 126, 137, 163, 185, 214, 269, 316, 323, 359, 360, 4ª Ed.
27. TORABINEJAD, M. Mediators of acute and chronic periradicular lesions, Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology, Octubre de 1994, Volumen 78, Número 4, pp. 511-521.
28. CRONIAN, D. W. Practical pain management, Gran Bretaña, Oxford Medical Publications, 1994, pp. 10, 12, 88.
29. The Brown University Psychopharmacology Update, Substance P Antagonists (SPAs): New Class of Drugs Show Promise in Treating Depression, 2003, Volumen 14, Número 4, pp.1-5.
30. MONTES, P. A. Tratamiento del dolor postoperatorio utilizando combinaciones de tramadol y metamizol (http://www.tdx.cesca.es-tesis_uab-available-tdx-0123104-163457-amp1de1.pdf)
31. AGHABEIGI, B. The pathophysiology of pain British Dental Journal, 8 de Agosto de 1992, pp. 173-191
32. HARGREAVES, K. M. Pharmacology of peripheral neuropeptide and inflammatory mediator release, Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology, Octubre de 1994, Volumen 78, Número 4, pp. 503-510
33. <http://html.rincondelvago.com/dolor-agudo-y-cronico.html>
34. GUYTON, A. C. Tratado de Fisiología Médica, México, McGraw-Hill-Interamericana, 2001, pp. 672, 10ª Ed.
35. COHEN, S. Vías de la pulpa, España, Harcourt-Mosby, 2000, pp. 384, 385, 511, 577, 578, 579, 7ª Ed.
36. LINDEN G. J. Substance P and neurokinin A in gingival crevicular fluid in periodontal health and disease, Journal of Clinical Periodontology, 24 de Noviembre de 1997, Volumen 11, pp. 799-803.

37. AWAWDEH, L. 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 de 2002 , Volumen 35, Número 1, pp. 30-36.
38. BARTOLD, P. M. Substance P: An immunohistochemical and bioquimical study in human gingival tissues. A role for neurogenic inflammation?, *Journal of Periodontology*, Diciembre de 1994, pp. 1113-1121
39. DE GENNARO, M. Histopatología de la piel durante la realizaron de pruebas cutáneas in vivo para el estudio de la alergia, *Archivos de alergia e inmunología clínica*, 2002, Suplemento 2, pp. S41-S42.
40. BIBER; G. Diccionario Enciclopédico Ilustrado de Medicina Dorland, España, McGraw-Hill-Interamericana, 1998, 27ª Ed.
41. LÓPEZ, R. G. Chilli: La especia del Nuevo Mundo, *Ciencias* 69, Enero-Marzo, 2003, pp. 66-75
42. MCCALEB, R. Capsaicina, (María Jesus Baldonado), *The Herb Research Foundation Medicinas Complementarias* No. 32 <http://www.ecoportal.net/recetas/art/plantas.htm>
43. BOWLES, W. R. Tissue levels of immunoreactive substance P are increased in patients with irreversible pulpitis, *Journal of Endodontics*, Abril de 2003, Volumen 29, Número 4, pp. 265-267.
44. PATEL, T. Substance P, not calcitonin gene-related peptide (CGRP) induces interleukin-8 production by human pulpal cells, *Seq#22-Pulpal responses to infection or injury*, Wednesday, 6 March 2002 San Diego Convention Center Room 11b (Letter)
45. GOODIS, H. Identification of bradykinin, substance P, and neurokinin A in human dental pulp, *Journal of Endodontics*. Abril de 1997, Volumen 23, Número 4, pp. 201-204.
46. RODD, H. D. Substance P expression in human tooth pulp in relation to caries and pain experience, *European Journal of Oral Sciences*, 2000, Volumen 108, pp. 467-474.

47. PEDERSEN, A. 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 de 2000; Volumen. 29, pp.97-109.
48. PIKULA, D. L. Methionine enkephalin-like, substance P-like, and β -endorphin-like immunoreactivity in human parotid saliva, *Archives of Oral Biology*, 1992, Volumen 37, Número 9, pp. 705-709.
49. HEYM, C. Immunocytochemical correlation of peptides and tyrosine hydroxylase in nerve fibers of the human parotid gland, *Archives of Oral Biology*, 1994, Volumen 39, Número 3, pp. 213-221.
50. NAGANO, T. Enhancement of salivary secretion and neuropeptide (substance P, alpha-calcitonin gene-related peptide) levels in saliva by chronic anethole trithione treatment, *Journal of Pharmacology*, Diciembre de 2001, Volumen 553, Número 12, pp. 1697-1702.
51. APPELGREN, A. Substance P-associated increase of intra-articular temperature and pain threshold in the arthritic TMJ, 1998, *Orofacial Pain*, Volumen 12, Número 2, pp.101-107.
52. CAVIEDES, J. Expresión de neuropéptidos en la articulación temporomandibular CGRP y articulación temporomandibular, Colombia 2002, Número 202, www.encolombia.com/odontologia/foc/fos20202-expresion.htm.
53. KIERNAN, J. A. El sistema nervioso humano, México, McGraw-Hill-Interamericana, 1999, pp. 55 y 56, 7ª Ed.
54. NILSSALO, S. Disorder-specific changes in innervation in oral lichen planus and lichenoid reactions, *Journal Oral Pathology Medicine*, Septiembre 2000, Volumen 29, Número 8, pp. 361-36