

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
POSTGRADO DE PROSTODONCIA

**MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DEL
DOLOR BUCOFACIAL PERSISTENTE**

Trabajo especial de grado presentado ante la
ilustre Universidad Central de Venezuela por
la odontólogo Carmen Andreina Quijano
Useche, para optar al título de Especialista
en Prostodoncia.

Caracas, noviembre de 2006

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
POSTGRADO DE PROSTODONCIA

**MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DEL
DOLOR BUCOFACIAL PERSISTENTE**

Autor: Carmen Andreina Quijano Useche

Tutor: Olga González Blanco

Caracas, noviembre de 2006

Aprobado en nombre de la
Universidad Central de Venezuela
por el siguiente jurado examinador:

----- (Coordinador) Nombre y Apellido C.I.	----- Firma
--	----------------

----- Nombre y Apellido C.I.	----- Firma
------------------------------------	----------------

----- Nombre y Apellido C.I.	----- Firma
------------------------------------	----------------

Observaciones: -----

Caracas, noviembre de 2006

DEDICATORIA

A Dios y a la Virgen de la Consolación, por darme fuerzas para alcanzar mis metas.

A mis padres, por su apoyo y comprensión en todo momento.

A mi hija Andrea, por ser el motivo que me impulsa a seguir adelante.

A mi esposo, por ser mi apoyo incondicional durante esta etapa de mi carrera profesional.

A mis hermanas, a quienes deseo un futuro prometedor, para que con constancia y dedicación logren todas sus metas.

AGRADECIMIENTOS

A la profesora Olga González Blanco, MSc en odontología restauradora y oclusión, por su tutela, dedicación, colaboración y constancia para la realización de este trabajo especial de grado.

Al profesor Ramiro Bastidas, Especialista en oclusión y trastornos de la ATM, por su interés en el logro de este trabajo especial de grado.

Al profesor Ossama Al-Mefty, Especialista en neurocirugía, por el valioso suministro de parte del material de apoyo para la realización de este trabajo especial de grado.

A mis compañeros de postgrado, los odontólogos Adriana Avellaneda, Juan Borges, Elisabete Fernández, Irene Peraza y Tamara Padrón, por su apoyo incondicional para el desarrollo de este trabajo especial de grado.

LISTA DE CONTENIDOS

	Página
Veredicto aprobatorio.....	iii
Dedicatoria.....	iv
Agradecimientos.....	v
Lista de gráficos.....	ix
Resumen.....	xii
I. INTRODUCCIÓN.....	1
II. REVISIÓN DE LA LITERATURA.....	3
1. Definición de dolor.....	3
2. Dolor bucofacial persistente.....	3
2.1 Definición de dolor bucofacial persistente.....	3
2.2 Multidimensionalidad de la experiencia del dolor bucofacial persistente. Generalidades.....	4
3. Fisiopatología del dolor bucofacial persistente.....	8
3.1 Nociceptores involucrados en el dolor bucofacial	12
3.1.1 Nociceptor aferente A-delta.....	13
3.1.2 Nociceptor aferente C polimodal.....	14

3.1.3 Mecanoreceptor aferente de alto umbral.....	15
3.2 Neurotransmisores involucrados en el evento doloroso bucofacial persistente....	16
3.2.1 Bradiquinina.....	17
3.2.2 Serotonina.....	20
3.2.3 Prostaglandinas.....	23
3.2.4 Neuropeptidos.....	25
3.2.5 Histamina.....	34
3.2.6 Iones de potasio e hidrógeno.....	37
3.2.7 Glutamato.....	38
3.3 Vías de transmisión del dolor bucofacial persistente.....	42
3.3.1 Ganglio gaseriano.....	43
3.3.2 Complejo nuclear sensorial del tallo encefálico V.....	44
3.3.3 Tálamo.....	47
3.3.4 Formación reticular.....	51
3.3.5 Hipotálamo.....	53
3.3.6 Sistema límbico.....	55
3.3.7 Corteza cerebral.....	56
3.3.8 Vías descendentes.....	59

3.4	Neuroplasticidad en el dolor bucofacial persistente.....	60
3.5	Deferentación y trauma en el dolor bucofacial persistente.....	62
III.	DISCUSIÓN.....	65
IV.	CONCLUSIONES.....	69
V.	REFERENCIAS.....	73

LISTA DE GRÁFICOS

	Página
Gráfico 1. Modelo biopsicosocial del dolor persistente.....	8
Gráfico 2. Teoría de control de compuertas en el dolor. La transmisión del impulso nervioso desde las fibras aferentes a la célula de transmisión central (T) del complejo sensorial trigeminal medular es modulada por el sistema de control de compuertas. Un efecto inhibitorio llevado a cabo por el subnúcleo caudal (Snc) sobre las terminaciones de fibras aferentes es incrementado por el impulso de las fibras de gran diámetro y disminuido por la actividad en las fibras de pequeño diámetro. El modelo nuevo incluye conexiones excitatorias (círculo blanco) e inhibitorias (círculo negro) provenientes del Snc a la T, además del control inhibitorio descendiente desde el tallo encefálico del sistema. Las influencias congoscitivas también son posibles.....	10
Gráfico 3. Formación de las quininas a partir del cininógeno de alto peso molecular (APM) y del cininógeno de bajo peso molecular (BPM).....	18
Gráfico 4. Biosíntesis y catabolismo de la serotonina (5-hidroxitriptamina). La enzima que cataliza la descarboxilación del 5-hidroxitriptófano es muy similar, pero probablemente no idéntica a la enzima que cataliza la descarboxilación de dopa. La tetrahydrobiopterina es un cofactor para la acción de la triptófano hidroxilasa.....	21
Gráfico 5. Vías metabólicas del ácido araquidónico. Los AINES (analgésicos antiinflamatorios no esteroideos) bloquean la ciclooxigenasa, inhiben la síntesis de las prostaglandinas, que son mediadores inflamatorios en el sistema nervioso central y periférico, sin embargo, no afectan la formación de los leucotrienos.....	24
Gráfico 6. La SP se libera antidrómicamente por las fibras C polimodal (C-PMN) en el sitio de la	

injuria. Esto causa que los mastocitos liberen histamina y las plaquetas liberen 5-HT; ambos median la respuesta inflamatoria y la sensibilización en el sitio de la injuria.....	29
Gráfico 7. La histamina y la serotonina sensibilizan a los nociceptores vecinos y conducen al aumento de la hiperalgesia. La SP origina que el área de los vasos sanguíneos libere más bradiquinina (BK) en el sitio de la injuria, que conduce a una mayor sensibilización.....	29
Gráfico 8. Estructura de la morfina.....	32
Gráfico 9. Un receptor NMDA (<i>N</i> -metial- <i>D</i> -aspartato) en la membrana de la célula receptora de la neurona de amplio rango en el núcleo trigeminal. El receptor está asociado con un canal de calcio bloqueado por el ión magnesio. La activación del receptor NMDA requiere previa activación del receptor AMPA o del metabotrópico, para originar la expulsión del ión magnesio. El receptor NMDA activo permite el flujo de calcio a la célula y causa despolarización. El calcio/calmodulina (CaM) estimula la síntesis del óxido nítrico (ON) vía óxido nítrico sintetasa (ONS). Es un neurotransmisor gaseoso que puede difundirse fuera de la célula y causar excitación presináptica y liberación de más glutamato.....	41
Gráfico 10. Núcleos del trigémino. A) Vista dorsal del tallo encefálico que muestra la relación entre el núcleo sensorial principal del V par craneal (NSPV) y el núcleo del tracto espinal del V par (NTEV). El NTEV se divide en tres regiones: <i>pars oralis</i> (po), <i>pars intermedialis</i> (pi) y <i>pars caudalis</i> (pc). B) Vista lateral del tallo encefálico que muestra la relación entre el núcleo mesencefálico del V par (Mes V), el núcleo motor del V par (NMV) y el NSPV. Las tres divisiones del nervio trigémino no terminan al mismo nivel en el NTEV. (Modificada de Brocal. Neurological Anatomy. New York: Oxford University, 1981).....	42
Gráfico 11. Transmisión de la información sensorial desde la boca y la cara hasta las áreas	

somatosensoriales de la corteza cerebral. La vía mayor involucra al nervio trigémino, los cuerpos celulares aferentes primarios están en el ganglio gaseriano (semilunar). Los procesos periféricos de estas células inervan los tejidos bucofaciales, mientras que, los procesos centrales entran al tallo encefálico y hacen sinapsis con las neuronas de segundo orden a diferentes niveles del complejo nuclear sensorial del tallo encefálico trigeminal. Ese complejo se puede subdividir desde rostral hasta caudal, en el núcleo sensorial principal y el núcleo del tracto espinal, el cual consiste en tres subnúcleos: el bucal, el interpolar y el caudal. Desde el complejo del tallo encefálico, la información sensorial se puede dirigir directamente a las neuronas de tercer orden en el tálamo y desde allí a la corteza cerebral o menos directamente por vías multisinápticas involucradas, por ejemplo, la formación reticular (FR). La información sensorial de una región particular del complejo, puede también pasar a otras estructuras del tallo encefálico (por ejemplo, por el núcleo motor del nervio craneal, involucrado en las respuestas reflejas al estímulo bucofacial) o a la médula espinal o a otras regiones del complejo (no mostradas)..... 45

Gráfico 12. Relación entre los diferentes núcleos del tálamo y sus áreas de conexión en la corteza cerebral. (Reimpreso de Warwick y Williams: Gray's Anatomy, 35ª edición británica. Philadelphia, W.B. Saunders, 1973.)..... 49

Gráfico 13. Esquema del sistema límbico..... 55

Gráfico 14. Las dos áreas corticales sensoriales somáticas, áreas sensoriales somáticas I y II..... 58

RESUMEN

La región bucofacial es un sitio frecuente de dolor persistente. El dolor, en general, y el dolor bucofacial persistente son experiencias complejas. Este último tiene un significado especial biológico y psicológico para el paciente, más que un síntoma, puede considerarse una enfermedad. Sus mecanismos fisiopatológicos no están claros, esto se debe en parte, a la complejidad de las estructuras anatómicas, a su naturaleza multidimensional y a la dificultad de su estudio. El dolor bucofacial persistente no es un fenómeno pasivo de transferencia de información nociceptiva desde la periferia hasta que se produce la respuesta, sino un proceso activo que resulta de la intervención de sistemas excitatorios e inhibitorios que actúan tanto a nivel periférico como central, además, pareciera que involucra cambios en la morfología y en la función del sistema nervioso que se relacionan con su neuroplasticidad. Se intenta describir este proceso como una cascada de eventos desde la recepción del estímulo nocivo hasta la persistencia de esta compleja experiencia dolorosa. A pesar de los avances en el estudio de la neurobiología del dolor que han contribuido a explicar mejor algunos de los mecanismos fisiopatológicos relacionados al dolor bucofacial persistente, hasta el momento, continúan existiendo gran cantidad de interrogantes.

I. INTRODUCCIÓN

El dolor persistente es uno de los problemas de salud más comunes en el ser humano. La respuesta ante el dolor puede diferir entre los distintos individuos o, incluso, en un mismo individuo en el transcurso del tiempo, debido, en parte, a que la experiencia del dolor es consecuencia de la interacción de aspectos sensoriales, afectivos y cognoscitivos. Entre los tipos de dolores persistentes, se encuentran, por ejemplo, la cefalea tensional crónica, el dolor en la fibromialgia y en la artritis reumatoide, el dolor crónico del cuello, el dolor crónico en la parte baja de la espalda y el dolor bucofacial persistente.

El dolor bucofacial persistente tiene un impacto especial en la vida del individuo. De tal manera que constituye un reto para los profesionales de la salud, tanto para lograr un diagnóstico correcto, como para definir un tratamiento eficaz.

Las investigaciones en el área nos hacen presumir que el dolor bucofacial persistente se debe a mecanismos fisiopatológicos que interactúan de manera compleja.

Inclusive, la mayoría de los mecanismos intrínsecos del dolor bucofacial persistente parecieran no estar claros.

En la práctica odontológica, el dolor bucofacial persistente es uno de los motivos que con más frecuencia incita al paciente a asistir a la consulta de un profesional de la salud. El odontólogo debe tratar de comprender los mecanismos fisiopatológicos responsables del dolor bucofacial persistente. Sin embargo, su estudio se dificulta debido a algunos aspectos relacionados al evento doloroso, entre ellos, la complejidad de las estructuras anatómicas involucradas, la presencia de mecanismos de modulación, la neuroplasticidad del sistema somatosensorial del trigémino, el impacto de las vivencias previas y el significado psicológico de esta experiencia.

El objetivo de este trabajo especial de grado es describir los mecanismos fisiopatológicos del dolor bucofacial persistente.

I. INTRODUCCIÓN

El dolor persistente es uno de los problemas de salud más comunes en el ser humano. La respuesta ante el dolor puede diferir entre los distintos individuos o, incluso, en un mismo individuo en el transcurso del tiempo, debido, en parte, a que la experiencia del dolor es consecuencia de la interacción de aspectos sensoriales, afectivos y cognoscitivos. Entre los tipos de dolores persistentes, se encuentran, por ejemplo, la cefalea tensional crónica, el dolor en la fibromialgia y en la artritis reumatoide, el dolor crónico del cuello, el dolor crónico en la parte baja de la espalda y el dolor bucofacial persistente.

El dolor bucofacial persistente tiene un impacto especial en la vida del individuo. De tal manera que constituye un reto para los profesionales de la salud, tanto para lograr un diagnóstico correcto, como para definir un tratamiento eficaz.

Las investigaciones en el área nos hacen presumir que el dolor bucofacial persistente se debe a mecanismos fisiopatológicos que interactúan de manera compleja.

Inclusive, la mayoría de los mecanismos intrínsecos del dolor bucofacial persistente parecieran no estar claros.

En la práctica odontológica, el dolor bucofacial persistente es uno de los motivos que con más frecuencia incita al paciente a asistir a la consulta de un profesional de la salud. El odontólogo debe tratar de comprender los mecanismos fisiopatológicos responsables del dolor bucofacial persistente. Sin embargo, su estudio se dificulta debido a algunos aspectos relacionados al evento doloroso, entre ellos, la complejidad de las estructuras anatómicas involucradas, la presencia de mecanismos de modulación, la neuroplasticidad del sistema somatosensorial del trigémino, el impacto de las vivencias previas y el significado psicológico de esta experiencia.

El objetivo de este trabajo especial de grado es describir los mecanismos fisiopatológicos del dolor bucofacial persistente.

II. REVISIÓN DE LA LITERATURA

1. DEFINICIÓN DE DOLOR

Jones⁽¹⁾ afirma que las definiciones del dolor que encontramos en la literatura son tan numerosas como los que investigan este fenómeno. En 1979, la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor lo define como “una experiencia sensorial y emocional no placentera asociada a un daño tisular real o potencial o descrito en términos de tal daño”.⁽²⁾ Para Aghabeigi,⁽³⁾ esta definición evita relacionar, únicamente, el dolor con un estímulo, lo relaciona, además, a un estado afectivo, es decir, no lo considera una simple percepción de una sensación pura.

2. DOLOR BUCOFACIAL PERSISTENTE

2.1 DEFINICIÓN DE DOLOR BUCOFACIAL PERSISTENTE

Para Lasserson *et al.*,⁽⁴⁾ un dolor persistente es aquel que continúa luego de desaparecer el estímulo causal. Duarte⁽⁵⁾ define al dolor persistente como aquel dolor que persiste más de tres meses o perdura más allá del proceso de cicatrización. Jacobson y White opinan que el dolor persistente es un fenómeno complejo y no, simplemente, un evento biológico.⁽⁶⁾ En general, para Sessle,⁽⁷⁾ el dolor

persistente no tiene una clara función biológica útil y en algunos casos, los factores psicológicos desempeñan una función importante.

En relación al dolor bucofacial, Sharav⁽⁸⁾ lo define como el dolor en la región bucofacial que se origina en los dientes, en sus estructuras de soporte y en sus zonas vecinas. Para Sessle,⁽⁷⁾ el dolor bucofacial se refiere al dolor originado en la boca y en la cara. Este dolor tiene un significado emocional, biológico y psicológico especial para el paciente.

En el caso de dolor bucofacial persistente, se podría presumir que el tiempo de duración no pareciera ser la característica que lo define, sino la naturaleza de este tipo de dolor en sí.⁽⁹⁾ Pertes considera que el dolor persistente más que un síntoma de una enfermedad, es una enfermedad en sí misma.⁽⁶⁾

2.2 MULTIDIMENSIONALIDAD DE LA EXPERIENCIA DEL DOLOR BUCOFACIAL PERSISTENTE. GENERALIDADES

McNeill y Dubner consideran que en nuestro campo, como odontólogos, para manejar adecuadamente los casos

de dolor bucofacial persistente debemos conocer los mecanismos intrínsecos del proceso.⁽⁶⁾

Melzack⁽¹⁰⁾ afirma que la teoría del dolor que heredamos en el en el siglo XX fue propuesta por Descartes en el siglo XVII, en la cual, la experiencia del dolor debe ser proporcional al daño periférico, además, los pacientes que sufrían de dolor persistente, sin signos de enfermedad orgánica eran con frecuencia enviados al psiquiatra.

En 1965, Melzack y Wall⁽¹¹⁾ proponen la teoría de control de compuertas en el dolor, esta teoría explica como el impulso aferente reacciona a mecanismos cognoscitivos y afectivos, además, el modelo sugiere que los factores psicológicos como, las experiencias pasadas, la atención y la emoción influyen en la respuesta al dolor y en la percepción a través de la activación de un sistema de control de compuertas.

Para Melzack y Wall, el daño tisular activa el componente afectivo-motivador y sensorial-discriminador, además, sugieren que los factores cognoscitivo-evaluador y afectivo-motivador interactúan con el fenómeno sensorial

para crear la percepción del dolor.⁽⁶⁾ Se han acumulado datos adicionales desde la publicación original de los autores de la teoría de control de compuertas en el dolor. En el tiempo, ésta ha sido progresivamente modificada, modernizada y refinada.⁽¹²⁾

Para Melzack,⁽¹⁰⁾ la teoría de control de compuertas en el dolor es una contribución importante. La teoría abrió una puerta al entendimiento del papel del sistema nervioso central (SNC) como un componente esencial en la selección y modulación de la entrada de impulsos nociceptivos.⁽¹³⁾

González⁽⁹⁾ afirma que el dolor es un fenómeno complejo que involucra la interacción de los aspectos sensoriales, afectivos y cognoscitivos, por lo tanto, su estudio deberá estar basado en la evaluación de los eventos que representan las diferentes dimensiones de la experiencia dolorosa.

Desde el punto de vista sensorial, el dolor se entiende como el resultado de la percepción de un evento producto de una cascada de impulsos, que se origina en los

nociceptores, en los tejidos somáticos o viscerales. En el caso del dolor persistente, la relación entre la nocicepción y la experiencia dolorosa no es lineal.⁽¹⁴⁾

En relación a la dimensión afectiva, Craig considera que debemos partir de la comprensión de los procesos emocionales como procesos centrales a la experiencia y expresión del dolor.⁽¹⁵⁾

En cuanto a la dimensión cognoscitiva, se sugiere que la característica emocional del dolor esta influenciada por la interpretación de eventos que precipitan el dolor, la naturaleza del trastorno y su impacto en la vida del individuo.⁽¹⁶⁾

En relación al dolor persistente, Birket⁽¹⁷⁾ considera que esa experiencia esta condicionada por aprendizaje, memoria, personalidad y experiencias pasadas del individuo, además, propone el *modelo biopsicosocial del dolor persistente* que integra los aspectos biológicos, sociales, psicológicos y la interrelación entre las tres dimensiones del dolor, con el propósito de lograr el entendimiento del dolor persistente (Gráfico 1).

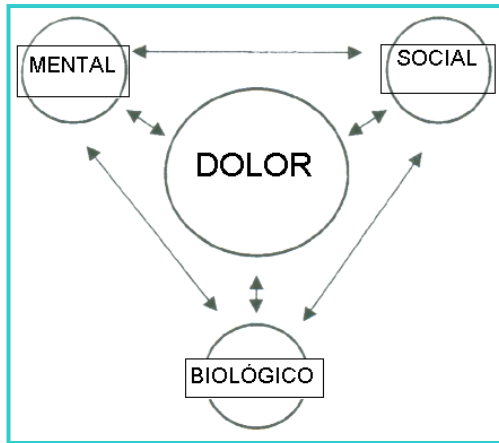


Gráfico 1. Modelo biopsicosocial del dolor persistente. *Tomado de Birket, 2001.*

Para Thornton y Silverman,⁽¹⁸⁾ el entrenamiento clásico de los profesionales de la salud se basa en considerar al dolor como la consecuencia a una lesión en los tejidos identificable con claridad, esto no es válido en casos de dolor persistente, por ello es necesario un entrenamiento basado en el *modelo biopsicosocial*, en el que la experiencia del dolor se considera dentro de un marco multidimensional.

3. FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR BUCOFACIAL PERSISTENTE

El estudio del dolor bucofacial persistente ha resultado difícil debido a su naturaleza compleja. La evaluación del dolor bucofacial persistente es complicada debido a

numerosos factores.⁽⁶⁾ Entre ellos, la proximidad física de numerosas estructuras anatómicas complejas, la rica inervación, la alta vascularidad del área, el significado psicológico atribuido a la región bucofacial⁽⁸⁾ y la naturaleza multidimensional de la experiencia dolorosa⁽⁷⁾. Además, es importante comprender que en el dolor persistente no existe correlación entre el daño tisular y la severidad de la experiencia dolorosa.⁽¹⁴⁾ A esto debemos agregarle, la presencia de los mecanismos de modulación de las respuestas al dolor bucofacial y la neuroplasticidad del sistema somatosensorial del trigémino, en condiciones asociadas con trauma, inflamación y deferenciación.⁽¹⁹⁾

El modelo de la teoría de control de compuertas en el dolor sugiere que un *sistema de control de compuertas* modula la transmisión del impulso nervioso de las fibras aferentes a las células de transmisión central (T) del complejo sensorial trigeminal. El dolor puede resultar por la pérdida del control inhibitorio o por la activación de neuronas moduladoras excitatorias⁽³⁾ (Gráfico 2).

El concepto de la modulación del dolor se basa en la evidencia que los impulsos nerviosos son modificados tanto a

lo largo de su viaje a los centros altos, así como también, a lo largo de su viaje descendente proveniente de las estructuras cerebrales.⁽³⁾

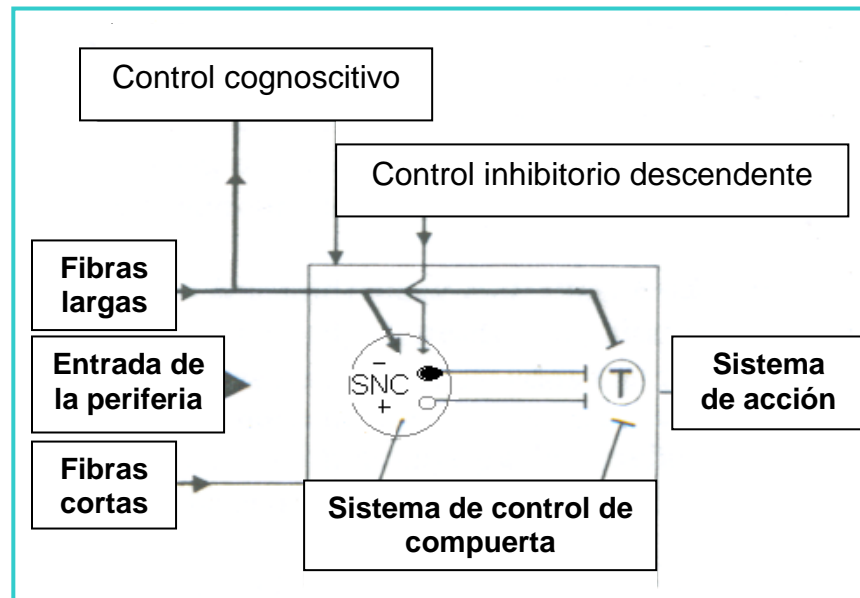


Gráfico 2. Teoría de control de compuertas en el dolor. La transmisión del impulso nervioso desde las fibras aferentes a la célula de transmisión central (T) del complejo sensorial trigeminal medular es modulada por el sistema de control de compuertas. Un efecto inhibitorio llevado a cabo por el subnúcleo caudal (Snc) sobre las terminaciones de fibras aferentes es incrementado por el impulso de las fibras de gran diámetro y disminuido por la actividad en las fibras de pequeño diámetro. El modelo nuevo incluye, conexiones excitatorias (círculo blanco) e inhibitorias (círculo negro) provenientes del Snc a la T, además, del control inhibitorio descendente desde el tallo encefálico del sistema. Las influencias cognoscitivas también son posibles. Tomado de *Aghabeigi, 1992*.

Los factores psicológicos intervienen en la modulación del estímulo nocivo. En este sentido, el estado emocional de la persona (ansiedad, depresión), así como, el acondicionamiento previo influyen en la respuesta a un estímulo nocivo.⁽²⁰⁾

Sessle afirma que entre los mecanismos moduladores del dolor bucofacial, se encuentran el descubrimiento de poblaciones sustanciales de neuronas en la médula espinal y el tallo encefálico, el descubrimiento de mecanismos neuroquímicos endógenos supresores del dolor, la efectividad terapéutica de los procedimientos de estimulación periférica, acupuntura y estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (ENET) y la teoría de control de compuertas en el dolor.⁽⁹⁾ Con respecto a los procedimientos de acupuntura y de ENET, se cree que funcionan en parte por la excitación de las vías al cerebro que activan sistemas analgésicos endógenos.⁽¹⁹⁾

La región bucofacial representa un lugar frecuente para la ubicación de dolor agudo, dolor persistente y dolor referido. Los mecanismos intrínsecos que acompañan a estos tipos de dolores no han sido aclarados completamente.

Sin embargo, considera que los conocimientos adquiridos del estudio de los mecanismos de dolor agudo pueden ser aplicados de forma indirecta a la explicación de los procesos relacionados a condiciones de dolor persistente. Aunque, sugiere la necesidad de ampliar nuestro conocimiento en la neurobiología relacionada con los mecanismos del dolor persistente.⁽⁷⁾

3.1 Nociceptores involucrados en el dolor bucofacial

Los nociceptores son receptores neurológicos que responden a estímulos de tipo térmico, mecánico o químico que pueden distinguir los estímulos nocivos de los inocuos.⁽²¹⁾ Se clasifican de acuerdo a su intensidad de estimulación, a la velocidad de conducción, al diámetro y al largo de sus axones.⁽²²⁾

Para Ganong,⁽²³⁾ en general, a mayor diámetro del nervio, mayor resulta su velocidad de conducción; los axones largos tienen a su cargo, principalmente, la sensación propioceptiva, la función motora somática, la percepción táctil y la presión; en tanto, los axones más pequeños responden a los estímulos del dolor, de la temperatura y de las funciones autónomas.

Para Sessle,⁽⁷⁾ los nociceptores proveen información sensorial discriminativa de la intensidad, la localización y la duración del estímulo nocivo en la boca y en la cara. Además, se reconocen terminaciones nerviosas libres en los tejidos bucofaciales como: la piel de la cara, la mucosa bucal, la articulación temporomandibular, el periodonto, la pulpa dental, el periostio y los músculos faciales, gran parte de estas terminaciones nerviosas libres actúan como nociceptores.

Se reconoce que en la piel de la cara de los monos⁽²²⁾ y de los gatos⁽²⁴⁾ se describen tres clases de nociceptores aferentes: nociceptor aferente A-delta, nociceptor C polimodal y mecanoreceptor aferente de alto umbral. En los últimos años se han concentrado los esfuerzos para examinar las propiedades fisiológicas de las fibras nerviosas aferentes de pequeño diámetro asociadas con terminaciones nerviosas libres en la región bucofacial, pero su papel en la sensación somática no está claro.⁽⁷⁾

3.1.1 Nociceptor aferente A-delta

Los nociceptores aferentes A-delta son terminaciones sensoriales de fibras mielínicas de 1 a 5µm de diámetro, que

tienen velocidades de conducción entre 5 y 25 metros/segundos.⁽²¹⁾ Ellos responden a estímulos intensos, térmicos y mecánicos,⁽¹⁹⁾ se consideran mecanorreceptores debido a que se activan con estímulos mecánicos. En general, transmiten dolor de tipo punzante. Los nociceptores aferentes A-delta se encuentran en las capas superficiales de la dermis y sus terminaciones pueden llegar hasta la epidermis.⁽²⁵⁾

3.1.2 Nociceptor aferente C polimodal

Los nociceptores aferentes C polimodal responden a estímulos intensos mecánicos, térmicos y químicos,⁽¹⁹⁾ además, son terminaciones nerviosas de fibras aferentes amielínicas, menores a 1,5 μm de diámetro,⁽²¹⁾ con velocidad de conducción inferiores a 1,5 metros/segundo.⁽²⁵⁾

Los nociceptores aferentes C polimodal conducen con una rapidez diez veces menor, en promedio, que los nociceptores aferentes A-delta.⁽²⁶⁾ Dubner y Bennett⁽²²⁾ sugieren que debido a su capacidad de respuesta a gran variedad de estímulos nocivos se les denomina *nociceptores polimodales*. Además, afirman que en humanos, todas las fibras C son nociceptores polimodales.

Cailliet afirma que un 8% de los nervios aferentes que transmiten los impulsos que evocan la sensación de dolor son fibras amielínicas C, estas fibras conducen muy despacio, entran en la columna dorsal e inmediatamente que hacen sinapsis con la neurona, cruzan hacia adelante para ascender en el sistema, todos los otros nervios sensoriales que conducen el estímulo nocivo son nervios mielinizados de pequeño diámetro.⁽²⁷⁾

La activación de la fibras C origina un dolor secundario de comienzo más lento y de mayor duración que el originado con la activación de las fibras A-delta. El dolor activado por las fibras C polimodal tiene una calidad quemante y puede persistir largo tiempo y, si así lo hace, es probable que sea más quemante aun.⁽²⁶⁾

3.1.3 Mecanoreceptor aferente de alto umbral

Los mecanoreceptores aferentes de alto umbral son principalmente nociceptores aferentes A-delta, aunque cuando sobre ellos actúan agentes químicos o estímulos nocivos repetitivos se puede encontrar también, una velocidad de conducción en el tipo del A-beta.⁽⁷⁾ En general, responden mejor a estímulos mecánicos intensos, pero,

pueden responder a noxas térmicas luego de su sensibilización.⁽¹⁹⁾ Sin embargo, para Dubner y Bennett,⁽²²⁾ estos mecanorreceptores pueden responder a estímulos de intensidad moderada.

3.2 Neurotransmisores involucrados en el evento doloroso bucofacial persistente

Los neurotransmisores son agentes químicos que transmiten la señal generada, a nivel del axón terminal de una neurona, a la membrana postsináptica de su receptor.⁽²⁸⁾ La unión del neurotransmisor con la membrana postsináptica da origen a la apertura o al cierre de los canales en la membrana de esta célula. Los efectos de la descarga en las terminaciones sinápticas individuales pueden ser de excitación o de inhibición.⁽²³⁾

El efecto de un neurotransmisor depende del receptor presente en la sinapsis. Por tanto, un neurotransmisor puede tener efectos diferentes dentro del SNC según el receptor sobre el que actúe.⁽⁴⁾

En general, los neurotransmisores adoptan numerosas formas y tienen diversas funciones fisiológicas, muchas de

las cuales se desconocen.⁽²⁸⁾ Un conocimiento de los neurotransmisores y de sus propiedades ayuda al entendimiento de la fisiopatología del proceso sensorial y posibilita la manipulación farmacológica selectiva con importantes consecuencias terapéuticas.⁽²⁹⁾

Cailliet sugiere que los mediadores químicos endógenos involucrados en el aumento de la sensibilidad y en el incremento de la excitación de los nociceptores aferentes son la bradiquinina, la serotonina (5-HT), las prostaglandinas, la sustancia P (SP), la histamina, los iones de potasio y de hidrógeno.⁽⁹⁾

Para Sessle,⁽¹⁹⁾ entre las sustancias neuroquímicas que se relacionan con la transmisión nociceptiva en el tallo encefálico trigeminal, los neuropéptidos podrían actuar como neurotransmisores excitatorios.

3.2.1 Bradiquinina

La bradiquinina es un polipéptido endógeno formado por nueve aminoácidos, presente en las plaquetas.⁽³⁰⁾ Se forma a partir del cininógeno de alto peso molecular y por la acción de proteínas *calicreínas*, tanto a nivel plasmático,

como en los tejidos periféricos. Estas calicreínas liberan los péptidos endógenos precursores de la bradiquinina. La calicreína plasmática inactiva *precalicreína* se convierte activa, por acción del factor XII activo de la coagulación⁽²³⁾ (Gráfico 3).

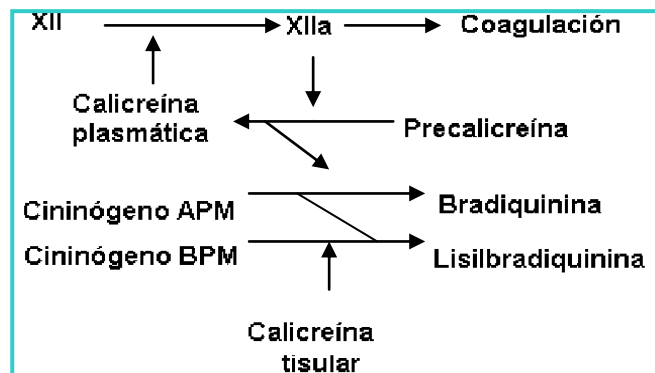


Gráfico 3. Formación de las quininas a partir del cininógeno de alto peso molecular (APM) y del cininógeno de bajo peso molecular (BPM). Tomado de Ganong, 2002.

La bradiquinina tiene 2 tipos de receptores (B_1 y B_2).⁽³¹⁾ Ambos tipos receptores se distribuyen ampliamente en el sistema nervioso periférico y en el cardiovascular.⁽³²⁾ Los receptores B_1 están en baja cantidad en los tejidos en condiciones fisiológicas, pero, aumentan con rapidez bajo la acción de agentes inflamatorios. El papel fisiológico de este receptor no está claro. Sin embargo, se sugiere que en la inflamación persistente, los receptores B_1 tienen un papel en el mantenimiento de la hiperalgesia y son uno de los

mecanismos de adaptación que ocurren a nivel periférico y central, en casos de activación prolongada de los nociceptores durante la inflamación o el trauma a un nervio.⁽³¹⁾

Bajo condiciones fisiológicas, sólo se detecta el receptor B₂.⁽³¹⁾ La bradiquinina se une de forma preferencial a estos receptores.⁽³²⁾ Para Dray y Perkins,⁽³¹⁾ los receptores B₂ tienen un papel importante en las etapas iniciales del dolor originado por una inflamación, además, sugieren que la inactivación de los receptores B₂ puede tener un papel en el cambio de estado de inflamación aguda a inflamación crónica.

Armstrong *et al.*⁽³³⁾ afirman que la bradiquinina produce dolor cuando se aplica en los tejidos en concentraciones adecuadas. Aunque, los efectos de la bradiquinina dependen de la activación específica de sus receptores.⁽³¹⁾

Cailliet y Sessle sugieren que la bradiquinina puede activar a los nociceptores de manera relativamente directa, debido al aumento en la excitación de los nociceptores aferentes.⁽⁹⁾

3.2.2 Serotonina

La serotonina, 5-Hidroxitriptamina (5HT), es una amina biógena.⁽²⁵⁾ Presente en los mastocitos y en las plaquetas⁽³⁴⁾ que se forma a partir del aminoácido triptófano⁽²³⁾ (Gráfico4). Se considera un importante neurotransmisor, ampliamente distribuido, que tiene una acción principal nociceptiva sobre los nervios periféricos.⁽³⁵⁾

En general, la serotonina podría actuar tanto en las vías ascendentes como en las vías descendentes antinociceptivas.⁽³⁶⁾ En el SNC, la serotonina se ha identificado en la protuberancia y en el rafe medio del tallo encefálico, en la médula espinal,⁽²⁵⁾ en el sistema límbico y en el cerebelo.⁽²³⁾

Actualmente, se conocen cuatro clases principales de receptores de serotonina en el cerebro que son: 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ y 5-HT₄, con diferentes distribuciones anatómicas. Los receptores 5-HT₁ se subdivide en A, B, C y D. Los receptores 5-HT₁ y 5-HT₂ se ubican, principalmente, en el SNC y los receptores 5-HT₃ están, principalmente, en el sistema nervioso periférico en los nociceptores aferentes.⁽³⁷⁾

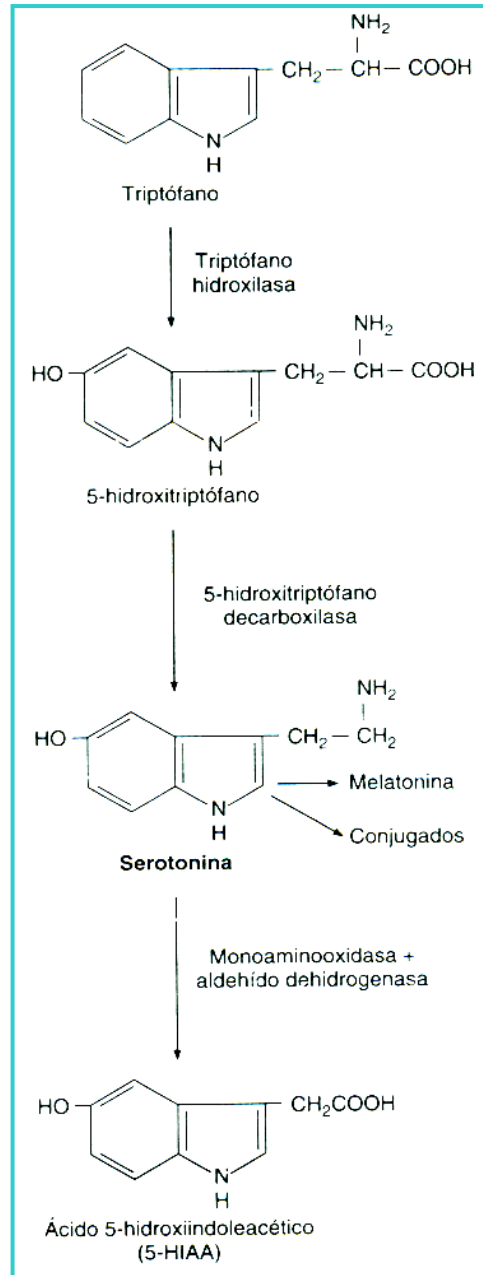


Gráfico 4. Biosíntesis y catabolismo de la serotonina (5-hidroxitriptamina). La enzima que cataliza la descarboxilación del 5-hidroxitriptófano es muy similar, pero probablemente no idéntica a la enzima que cataliza la descarboxilación de dopa. La tetrahydrobiopterina es un cofactor para la acción de la triptófano hidroxilasa. *Tomado de Ganong, 2000.*

En relación al dolor persistente, Blackburn y Blackburn⁽³⁸⁾ proponen que el estrés crónico puede conducir al agotamiento de la serotonina central, a regular excesivamente la actividad de los receptores presinápticos 5HT_{1A} del tallo cerebral y a regular insuficientemente la actividad de los receptores postsinápticos 5HT_{1A} del hipocampo inducida por los glucocorticoides. Estos eventos podrían conducir a síntomas de depresión y ansiedad. Además, la disminución de la serotonina central podría aumentar la transmisión de la información nociceptiva.

Millán⁽³⁹⁾ afirma que la complejidad del papel de la serotonina en el sistema modulador del dolor no está claro, debido, en parte, a que la función de la serotonina puede variar incluso en los subtipos de receptores, por ejemplo, la activación del receptor 5-HT_{1A} no tiene un efecto específico antinociceptivo.

Cailliet sugiere que la serotonina pareciera poder activar a los nociceptores de manera relativamente directa.⁽⁹⁾ Babenko *et al.*⁽⁴⁰⁾ afirman que la inyección combinada de serotonina y bradiquinina en los músculos de la boca y de la cara, produce dolor muscular e hiperalgesia

ante estímulos mecánicos no nociceptivos. Además, consideran que la interacción de la serotonina y la bradiquinina podría estar involucrada en los mecanismos periféricos del dolor y en la hiperalgesia muscular en humanos.

3.2.3 Prostaglandinas

Las prostaglandinas, a pesar de lo sugerido por su terminación *ina*, pertenecen al grupo de los ácidos grasos. Su nombre no refleja su origen ni su distribución en los tejidos.⁽³⁰⁾ Las prostaglandinas (PG) son sustancias sintetizadas en el sitio de la injuria, liberadas del metabolismo del ácido araquidónico, producto de la actividad enzimática de la ciclooxigenasa (COX)⁽⁴¹⁾ (Gráfico 2). Samad *et al.*⁽⁴²⁾ sugieren que la presencia de COX-2 en el SNC, luego de una inflamación periférica, aumenta la producción de PG.

Para Cailliet, las prostaglandinas facilitan la evocación del dolor mediante estímulos físicos y químicos.⁽⁹⁾ Se considera que las PG excitan o sensibilizan a los nociceptores y contribuyen al desarrollo de la hiperalgesia periférica.⁽⁴³⁾

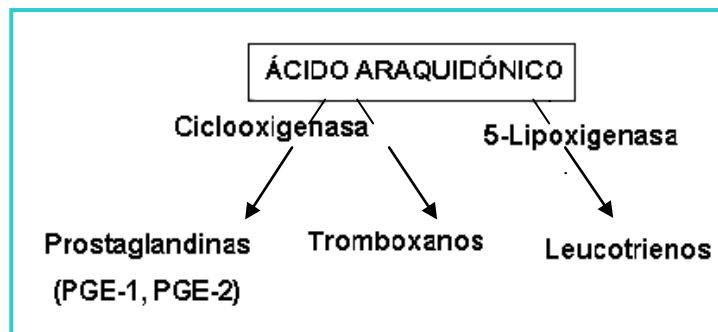


Gráfico 5. Vías metabólicas del ácido araquidónico. Los AINES (analgésicos antiinflamatorios no esteroideos) bloquean la ciclooxigenasa, inhiben la síntesis de las prostaglandinas, que son mediadores inflamatorios en el sistema nervioso central y periférico, sin embargo, no afectan la formación de los leucotrienos. *Tomado de Merrill, 1997.*

Las PG se dividen en clases principales designadas por letras y sus acciones dependen del tipo de PG.⁽⁴⁴⁾ La PGE₂ y la PGI₂ (prostaciclina), tienen un papel importante en la hiperalgesia,⁽⁴⁵⁾ además, sensibilizan a los nociceptores aferentes a los efectos de los estímulos químicos o mecánicos.⁽⁴⁴⁾ Las prostaglandinas, PGE₁ y PGE₂, reducen el umbral de los nociceptores polimodales a la estimulación de la bradiquinina y serotonina.⁽⁴⁾ Producen dolor cuando se inyectan por vía intradérmica, pero sus efectos no son tan inmediatos e intensos como los originados por la bradiquinina o la histamina; sin embargo, son más duraderos y se acompañan de hipersensibilidad e hiperalgesia.⁽⁴⁴⁾

Merrill⁽⁴¹⁾ sugiere que las PG tienen un papel importante en la sensibilización de los nociceptores a los efectos de otros neurotransmisores como la bradiquinina, la sustancia P y de otras sustancias algésicas.

3.2.4 Neuropéptidos

Los neuropéptidos son sustancias químicas sintetizadas por los ribosomas del cuerpo neuronal, como partes integrales de grandes moléculas proteicas que funcionan como transmisores sinápticos.⁽⁴⁶⁾ Para Plum y Posner,⁽²⁸⁾ los neuropéptidos pueden actuar, además, como neurotransmisores intercelulares. Sus acciones suelen ser lentas, prolongadas y distintas de las acciones de los transmisores de molécula pequeña.^(28,46) Los neuropéptidos se liberan luego de la activación secundaria de los nociceptores aferentes.⁽²⁵⁾

Guyton⁽⁴⁶⁾ afirma que entre las acciones de los neuropéptidos están el cierre de los canales de calcio, los cambios persistentes en el metabolismo de las células, la activación o desactivación de los genes específicos en el núcleo celular y las alteraciones a largo plazo en el número de receptores excitatorios o inhibitorios. Algunos de estos

efectos pueden durar días o tal vez incluso meses o años. Sin embargo, sus acciones no están claras.

En general, entre los principales neurotransmisores que participan en la nocicepción se encuentran el glutamato y neuropéptidos como la sustancia P (SP), el péptido relacionado con el gen de calcitonina (PRGC) y los péptidos opiodes.⁽²¹⁾

La activación del trigémino se acompaña de la liberación de neuropéptidos vasoactivos en los nociceptores aferentes, por ejemplo, la SP, el PRGC⁽²⁾ y los péptidos opiodes.⁽⁴⁷⁾ Para Haderbo,⁽⁴⁸⁾ la SP es un importante neurotransmisor del trigémino, debido, a su concentración en el ganglio gasseriano.

La SP es un neuropéptido presente en el sistema nervioso central y periférico. A nivel periférico se encuentra en los nociceptores aferentes A-delta y C.⁽⁴⁹⁾ La sustancia P incluye a la neuroquinina-A y neuroquinina-B, con tres tipos de receptores: la neuroquinina-1, la neuroquinina-2 y la neuroquinina-3.⁽⁵⁰⁾ En relación a la hiperalgesia, se observa la activación del receptor neuroquinina-1.⁽⁵¹⁾

Los cuerpos celulares del ganglio de la raíz dorsal sintetizan sustancia P y la envían por transporte axoplásmico a los nociceptores aferentes. Este neurotransmisor se almacena en la periferia y se libera cuando los nociceptores aferentes se despolarizan luego de una lesión.⁽²¹⁾

Merrill⁽⁴¹⁾ sugiere que la SP no activa en forma directa a los nociceptores C polimodal, pero, cuando los tejidos lesionados la liberan, origina, a su vez, la liberación de otros mediadores inflamatorios, como la histamina, la serotonina y la bradiquinina (Gráfico 6). Además, considera que la liberación de histamina y serotonina induce una vasodilatación, un aumento de la permeabilidad vascular y una actividad de los neutrófilos y macrófagos que contribuye a la respuesta inflamatoria y a la sensibilización de los nociceptores (Gráfico 7).

Para Matis *et al.*,⁽⁴⁹⁾ la SP es el principal mediador endógeno de la degranulación de los mastocitos, aunque su función en el evento inflamatorio no está claro. En relación al dolor persistente, la sustancia P es el probable neurotransmisor de los nociceptores aferentes C polimodal,

incluso, una vez que el dolor ha cesado, la SP persiste durante muchos más segundos o tal vez minutos. Esto podría explicar el aumento progresivo en la intensidad del dolor persistente con el transcurso del tiempo y también, al menos en forma parcial, la persistencia de este tipo de dolor una vez eliminado el estímulo doloroso.⁽⁴⁶⁾

Salt y Hill⁽²⁹⁾ sugieren que la SP podría actuar como un neuromodulador debido a sus acciones prolongadas. Para Nakamura-Craig y Smith,⁽⁵²⁾ la SP es un importante neuromodular que sensibiliza a los nociceptores a su acción y a la acción de otros mediadores inflamatorios. Este proceso de sensibilización se podría asociar al dolor en enfermedades inflamatorias crónicas, sin embargo, se debe investigar más este fenómeno.

Algunos neuropéptidos pueden inducir un estado de hiperalgesia, debido a la sensibilización de los nociceptores aferentes, específicamente, la SP⁽⁵²⁾ y la PGE₂.⁽⁵³⁾ Además, el estrés emocional puede conducir a la liberación periférica de neuropéptidos como la SP⁽⁴⁹⁾, incluso, la SP podría tener un papel importante en los mecanismos de la migraña⁽⁴⁸⁾ y del dolor originado por una inflamación crónica.⁽⁵²⁾

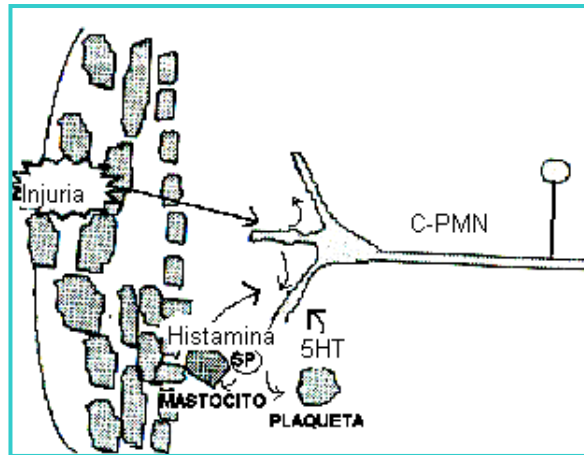


Gráfico 6. La SP se libera antidrómicamente por las fibras C polimodal (C-PMN) en el sitio de la injuria. Esto causa que los mastocitos liberen histamina y las plaquetas liberen 5-HT; ambos median la respuesta inflamatoria y la sensibilización en el sitio de la injuria. *Tomado de Merrill, 1997.*

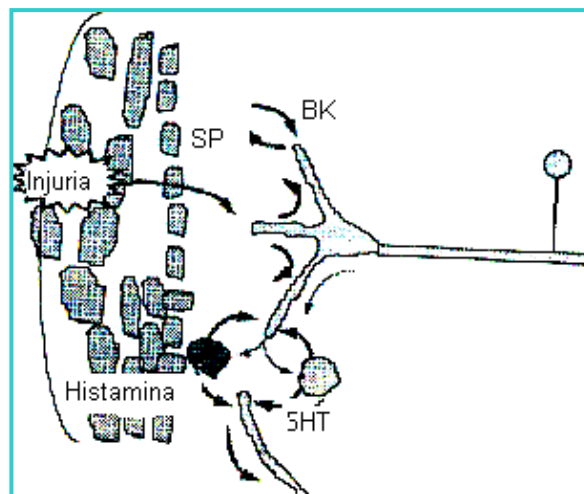


Gráfico 7. La histamina y la serotonina sensibilizan a los nociceptores vecinos y conducen al aumento de la hiperalgesia. La SP origina que el área de los vasos sanguíneos libere más bradiquinina (BK) en el sitio de la injuria, que conduce a una mayor sensibilización. *Tomado de Merrill, 1997.*

Johansson *et al.*, sugieren que la articulación temporomandibular (disco y cápsula articular), está inervada por nociceptores aferentes con cantidades importantes de SP y en la actualidad se investiga la posibilidad de la liberación de neuropéptidos en situaciones de estrés en la artromialgia facial.⁽³⁾

En relación al PRGC, este se considera un neurotransmisor que participa en la nocicepción.⁽²¹⁾ Está presente junto a la SP en los nociceptores aferentes que terminan cerca de los vasos sanguíneos.⁽²³⁾ El PRGC y la SP estimulan a las células del endotelio vascular para liberar óxido nítrico (ON) del músculo liso, por lo tanto, inducir un aumento del flujo sanguíneo y una reacción inflamatoria por la dilatación de las arteriolas.⁽³¹⁾

Los nociceptores aferentes del V contienen PRGC.⁽³⁷⁾ Para Orozco *et al.*,⁽⁵⁴⁾ es un neuropéptido vasoactivo que se relaciona con el mecanismo que da origen a la cefalea que acompaña a los trastornos cerebrovasculares. El dolor de la migraña se podría relacionar a la activación de los nociceptores aferentes del V y a la respuesta inflamatoria mediada neurógenamente.⁽³⁷⁾

Merrill⁽⁴¹⁾ sugiere que el PRGC cuando se libera antídromicamente de los nociceptores aferentes C polimodal, causa inflamación estéril, edema y extravasación del plasma de los vasos sanguíneos inervados.

En relación a las sustancias opioides, *opioide* es un término que se emplea para designar a un grupo de analgésicos que simulan la acción de la morfina. Incluye a los opioides exógenos (naturales y semisintéticos) y a los endógenos.⁽⁵⁵⁾

Entre los opioides exógenos naturales se encuentra la morfina. La morfina es un alcaloide que se obtiene del opio o de la amapola⁽⁵⁶⁾ (Gráfico 8). Se une principalmente a los receptores μ (μ); causa analgesia y depresión respiratoria.⁽⁵⁵⁾

Los opioides endógenos son péptidos con un papel importante en la modulación y en la percepción del dolor. Están formados por tres familias de péptidos que se derivan de precursores diferentes, como la encefalina, la endorfina y la dinorfina. Cada uno causa analgesia, la encefalina y la endorfina son más potentes que la dinorfina.⁽²⁵⁾

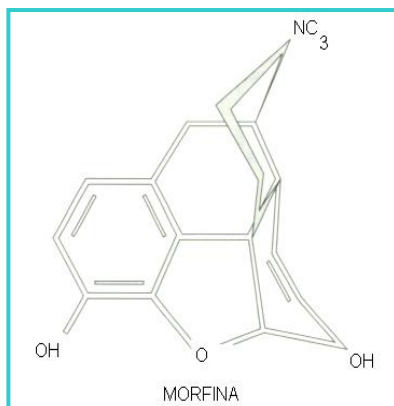


Gráfico 8. Estructura de la morfina. Tomado de Lasserson et al., 1998.

Cada opioide endógeno deriva de uno de los tres genes que codifica la proteína precursora de los péptidos fisiológicamente activos, estos tres genes son la proopiomelanocortina, la proencefalina y la prodinorfina.⁽²⁵⁾ De esta manera, la betaendorfina proviene de la proopiomelanocortina, la encefalina de la proencefalina y la dinorfina de la prodinorfina. Además, se sugiere que se encuentran cerca de una docena de sustancias del tipo opioide en diferentes áreas del SNC, pero todas son productos de la degradación de estas tres grandes moléculas proteicas.⁽⁴⁶⁾

La morfina y los péptidos opioides se unen a distintas subclases de receptores opioides: mu (μ), delta (δ) y kappa (κ), cada uno difiere en las propiedades farmacológicas, la

distribución en el cerebro, así como, en la afinidad con varios péptidos opioides.⁽²³⁾

La activación de los receptores μ aumenta la conductancia del ión potasio e hiperpolarizan las neuronas centrales y aferentes primarias.⁽²³⁾ La activación de los receptores κ y δ cierra los canales del ión calcio.⁽²¹⁾

Para Sessle,⁽⁷⁾ la encefalina tiene una alta afinidad por los receptores μ y δ , mientras que la dinorfina tiene alta afinidad por los receptores κ y la endorfina no es selectiva. El papel de estos péptidos en el dolor está dirigido principalmente hacia la analgesia.

La encefalina y la dinorfina aumentan la conductancia de potasio, hiperpolarizan las neuronas y, en algunos casos, bloquean presinápticamente la liberación de neurotransmisores de los nociceptores aferentes, mediante la disminución de la conductancia de calcio.⁽²¹⁾

La dinorfina, aunque se encuentra en cantidades ínfimas en el SNC, es importante debido a que, es un opioide poderoso, tiene hasta 200 veces más el efecto

analgésico de la morfina cuando se inyecta en forma directa en el sistema de analgesia del SNC. Además, se sugiere que múltiples áreas del cerebro poseen receptores opioides, en especial en las áreas relacionadas con la analgesia.⁽⁴⁶⁾

Ganong⁽²³⁾ afirma que los placebos parecen capaces de producir la liberación de opioides endógenos, para aliviar el dolor. Sus efectos, en parte, se inhiben por antagonistas de la morfina como la naloxona. Además, la estimulación intermitente de áreas del organismo que tienen concentraciones elevadas de nociceptores puede reducir el dolor percibido en un lugar distante debido a la liberación de endorfinas al líquido cefaloraquídeo. Ésta es la base de la acupuntura.⁽²⁰⁾ El descubrimiento y el reciente interés en los neuropéptidos y en otras sustancias neuroquímicas que ocurren en el cerebro han resultado en la documentación de estas en el complejo del tallo encefálico trigeminal y en otras áreas relacionadas con la transmisión y con el control del dolor.⁽⁷⁾

3.2.5 Histamina

La histamina es una amina biógena.⁽²³⁾ Presente en los gránulos de los mastocitos, basófilos y plaquetas, además,

se considera que la liberación de SP a la periferia causa que los mastocitos liberen histamina y que las plaquetas liberen serotonina.⁽⁴¹⁾ Los mastocitos son elementos del tejido conectivo que almacenan gran cantidad de gránulos basófilos con histamina. Los datos histológicos, histoquímicos y bioquímicos sugieren la presencia de mastocitos en el cerebro. No hay una clara evidencia de la función de los mastocitos en el cerebro, sin embargo, ellos pueden responder a la inflamación, a los anticuerpos, a las drogas y a neurotransmisores que liberen sustancias capaces de actuar en las neuronas o en los vasos sanguíneos.⁽⁵⁷⁾

Se sugiere que la liberación de histamina y SP aumentan la permeabilidad vascular. Además, el papel de la histamina se relaciona con la activación directa de los nociceptores aferentes es cuestionable, debido a que el aumento local de histamina y serotonina, luego de la activación de los nociceptores aferentes, da origen al incremento de SP que autoperpetúa el ciclo.⁽²⁵⁾

La histamina no tiene una distribución uniforme en el cerebro. Existen niveles altos de histamina en el hipotálamo

y niveles bajos en el cerebelo. La localización celular de la histamina en el cerebro probablemente no está limitada a las neuronas o a los mastocitos. La alta concentración de fibras histaminérgicas en el hipotálamo con una rápida producción de histamina sugieren su importancia en la función hipotalámica.⁽⁵⁷⁾

La función del sistema histaminérgico en el cerebro es incierta, pero la histamina cerebral se relaciona con los umbrales al dolor. Las neuronas histaminérgicas tienen sus cuerpos celulares en el hipotálamo posterior y sus axones se proyectan a todas las partes del cerebro, incluso, a la corteza cerebral y a la médula espinal.⁽²³⁾

La histamina se deriva del aminoácido histidina. Se conocen tres tipos de receptores de histamina, H₁, H₂ y H₃. Estos receptores se encuentran en los tejidos periféricos y en el cerebro.⁽²³⁾ Los estudios bioquímicos y electrofisiológicos muestran la presencia de los receptores H₁ y H₂ en el cerebro. El receptor H₃ puede mediar la autoinhibición de la liberación de histamina en las terminaciones nerviosas. Se sugiere que la producción de histamina cerebral se puede reducir por drogas

antidepresivas y se activa por el estrés. Pareciera que la histamina actúa como un neurotransmisor y un neuromodulador del SNC.⁽⁵⁷⁾ Sin embargo, los mecanismos de acción de la histamina no se han descrito claramente.⁽⁴⁵⁾

3.2.6 Iones de potasio e hidrógeno

Guyton⁽⁴⁶⁾ afirma que los iones de potasio e hidrógeno se encuentran en los tejidos periféricos y en los exudados inflamatorios. El ión de potasio es el catión intracelular más abundante en el organismo,⁽⁵⁸⁾ pero puede aumentar su concentración hacia el espacio extracelular en casos de lesión tisular.⁽⁵⁹⁾ El aumento en la concentración extracelular de los iones de potasio se considera un componente importante en los exudados inflamatorios.⁽⁴⁵⁾ Entre sus funciones se encuentran el mantenimiento de la excitación eléctrica de los nervios y de los músculos y el origen y la corrección de las alteraciones del metabolismo ácido-base.⁽⁵⁸⁾ Sin embargo, se ha sugerido que su acción pudiera no ser específica.⁽⁴⁵⁾

En relación a los iones de hidrógeno, se consideran receptores relacionados con la excitación rápida de las neuronas.⁽⁴³⁾ La disminución en su concentración tiene

complejas acciones en los mediadores inflamatorios, en la excitación de los nociceptores aferentes y en la nocicepción.⁽⁴⁵⁾ Para Rang *et al.*,⁽⁴³⁾ se necesita una baja concentración extracelular del ión hidrógeno para originar una activación nerviosa sostenida.

Guyton⁽⁴⁶⁾ sugiere que debido a cambios en el metabolismo interno de los nociceptores aferentes, los iones de potasio e hidrógeno pueden originar una despolarización rápida y sostenida, consecuencia del aumento en la conductancia del sodio y calcio, incluso, la disminución en la conductancia a través de los canales de potasio puede reducir la difusión de iones de potasio hacia fuera de la neurona postsináptica y originar un potencial excitatorio en la membrana neuronal. Sin embargo, el mecanismo que origina estos cambios no está claro.

3.2.7 Glutamato

El glutamato es un aminoácido excitatorio. Se considera como el principal transmisor excitatorio en el cerebro y en la médula espinal. Se calcula que es el transmisor responsable de un 75% de la transmisión excitatoria en el cerebro.⁽²³⁾ El glutamato liberado en los nociceptores aferentes actúa sobre

dos tipos principales de receptores: *N*-metial-*D*-aspartato (NMDA) y receptores α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionato (AMPA).⁽²¹⁾

Pareciera que el glutamato tiene un papel importante en la hiperalgesia, particularmente en la hiperalgesia sostenida asociada con dolor persistente.⁽⁶⁰⁾ Los receptores NMDA y AMPA se distribuyen ampliamente en el cerebro y parecen estar relacionados en el desarrollo de la plasticidad sináptica.⁽²³⁾ El NMDA participa en cambios a largo plazo a nivel neuronal en el dolor.⁽²¹⁾

El glutamato es un transmisor de molécula pequeña que media una despolarización rápida (un milisegundo o menos) de las neuronas.⁽⁴⁶⁾ El receptor NMDA es la compuerta del calcio, sodio y potasio.⁽²¹⁾ El receptor AMPA es un canal iónico que cuando se abre, permite el ingreso de sodio y la salida de potasio.⁽²³⁾

El receptor NMDA permite el paso del calcio y es único en varios aspectos. Primero, la glicina se le une para facilitar su función y parece que es esencial para la respuesta normal al glutamato. Segundo, en potenciales

normales de membrana, el receptor NMDA esta bloqueado por el ión magnesio.⁽²³⁾

La activación del receptor NMDA por el glutamato requiere previa activación de los receptores AMPA lo que causa la expulsión del ión magnesio. Cuando el receptor NMDA se activa permite un flujo de calcio dentro de la célula y produce despolarización.⁽⁴¹⁾

El calcio en la neurona estimula la síntesis de óxido nítrico por la oxido nítrico sintetasa. El óxido nítrico es un neurotransmisor gaseoso, que se puede difundir fuera de la célula y originar excitación presináptica y liberación de más glutamato⁽⁴¹⁾ (Gráfico 9).

Para Woda *et al.*,⁽⁶¹⁾ la activación de los nociceptores aferentes está sujeta a una actividad que es dependiente de la plasticidad, la cual se manifiesta como el *mecanismo de potenciación a largo plazo* y depende de la activación de los receptores NMDA al final de la vía, que permite la activación de las neuronas de amplio rango por los nociceptores aferentes C-polimodal. Xu *et al.*⁽⁶²⁾ sugieren una interacción sinérgica entre los receptores NMDA y la SP, en la

mediación del *mecanismo de potenciación a largo plazo* durante la estimulación repetida de los nociceptores aferentes C-polimodal y por lo tanto en la sensibilización central.

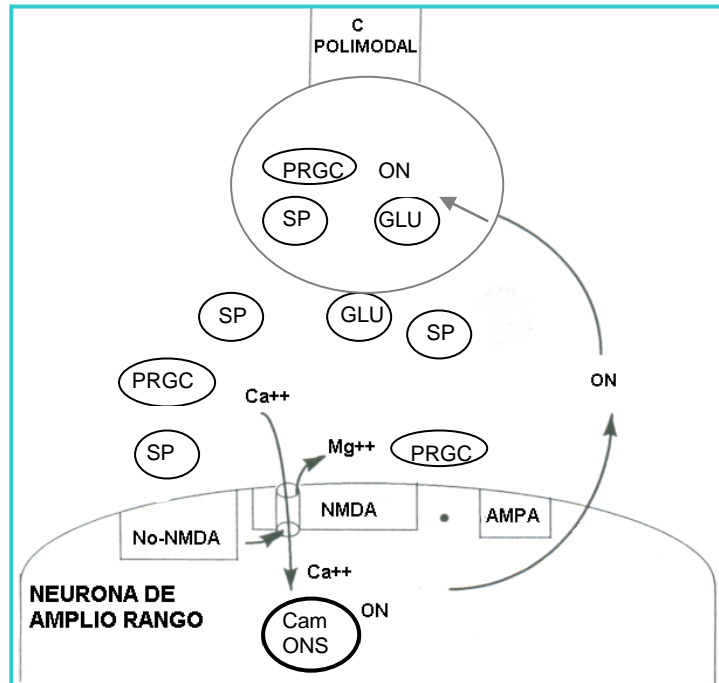


Gráfico 9. Un receptor NMDA (*N*-metial-*D*-aspartato) en la membrana de la célula receptora de la neurona de amplio rango en el núcleo trigeminal. El receptor está asociado con un canal de calcio bloqueado por el ión magnesio. La activación del receptor NMDA requiere previa activación del receptor AMPA o del metabotrópico, para originar la expulsión del ión magnesio. El receptor NMDA activo permite el flujo de calcio a la célula y causa despolarización. El calcio/calmodulina (CaM) estimula la síntesis del óxido nítrico (ON) vía óxido nítrico sintetasa (ONS). Es un neurotransmisor gaseoso que puede difundirse fuera de la célula y causar excitación presináptica y liberación de más glutamato. *Tomado de Merrill, 1997.*

3.3 Vías de transmisión del dolor bucofacial persistente

El dolor originado en la boca y en la cara es mediado principalmente por el quinto par craneal (trigémino), además, el nervio glossofaríngeo, el vago y el cervical también inervan parte de esta región.⁽⁹⁾ El V par craneal tiene tres ramas la oftálmica, la mandibular y la maxilar⁽⁶³⁾ (Gráfico 10).

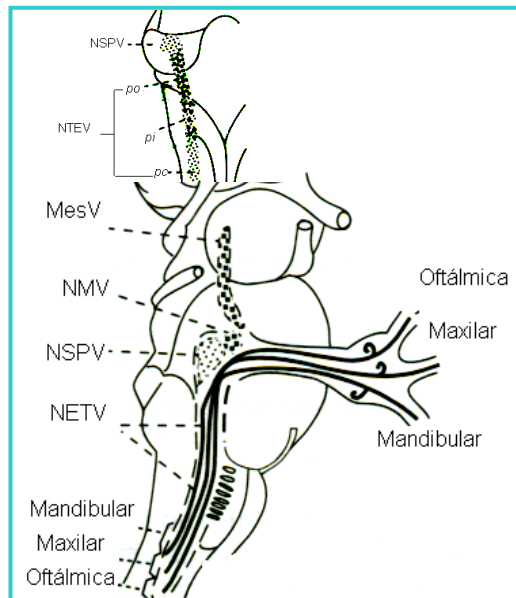


Gráfico 10. Núcleos del trigémino. A) Vista dorsal del tallo encefálico que muestra la relación entre el núcleo sensorial principal del V par craneal (NSPV) y el núcleo del tracto espinal del V par (NTEV). El NTEV se divide en tres regiones: *pars oralis* (po), *pars intermedialis* (pi) y *pars caudalis* (pc). B) Vista lateral del tallo encefálico que muestra la relación entre el núcleo mesencefálico del V par (Mes V), el núcleo motor del V par (NMV) y el NSPV. Las tres divisiones del nervio trigémino no terminan al mismo nivel en el NTEV. (Modificada de Brocal. Neurological Anatomy. New York: Oxford University, 1981). Tomado de Laínez et al.,2000.

Los impulsos conducidos por el V par craneal entran directamente en el tallo cerebral, a nivel de la protuberancia, haciendo sinapsis en el núcleo medular del V. Estructuralmente esta región del tallo cerebral es muy parecida al asta dorsal de la médula.⁽²⁰⁾

3.3.1 Ganglio gaseriano

El nervio trigémino nace en la superficie anteroexterna de la protuberancia e inmediatamente se engrosa a lo largo de 1cm, esta porción del V se llama ganglio gaseriano.⁽⁴⁶⁾ Es el ganglio sensorial del V y reside en la fosa de Meckel, que es una indentación localizada en el hueso petroso.⁽⁶⁴⁾

El ganglio gaseriano tiene forma semilunar. Se encuentra a una profundidad de unos 4,5 a 5 cm de la superficie externa de la cabeza, en el extremo posterior del arco cigomático.⁽¹²⁾ Contiene los cuerpos celulares de las raíces sensitivas y, por lo tanto, es análogo a los ganglios de las raíces dorsales de los nervios espinales.⁽⁴⁶⁾

La información neural bucofacial va al tallo encefálico donde se encuentra la primera sinapsis y ocurre la transmisión de la información, como una estación de relevo,

las fibras nerviosas aferentes primarias pueden ascender o descender en el tracto medular, en el tallo encefálico, antes de entrar al complejo nuclear sensorial V para activar las neuronas de segundo orden.⁽⁷⁾

3.3.2 Complejo nuclear sensorial del tallo encefálico V

Sessle⁽⁷⁾ afirma que el complejo nuclear sensorial del tallo encefálico V se divide en el núcleo principal, el núcleo sensorial y el núcleo del tracto medular, éste a su vez se subdivide en el subnúcleo bucal (ubicado más superior), el subnúcleo interpolar (ubicado en el medio) y el subnúcleo caudal (más inferior) (Gráfico 11).

El subnúcleo caudal es una estructura laminada con tipos celulares morfológicamente similares a los encontrados en la espina dorsal y en el tálamo, además, se considera el sitio de mayor proyección de información nociceptiva para ambas regiones.⁽¹⁹⁾

Para Sessle,⁽¹⁹⁾ el subnúcleo caudal no solo es una estación de relevo de la información nociceptiva de la periferia a los centros cerebrales altos, también sugiere que actúa como modulador de esta información.

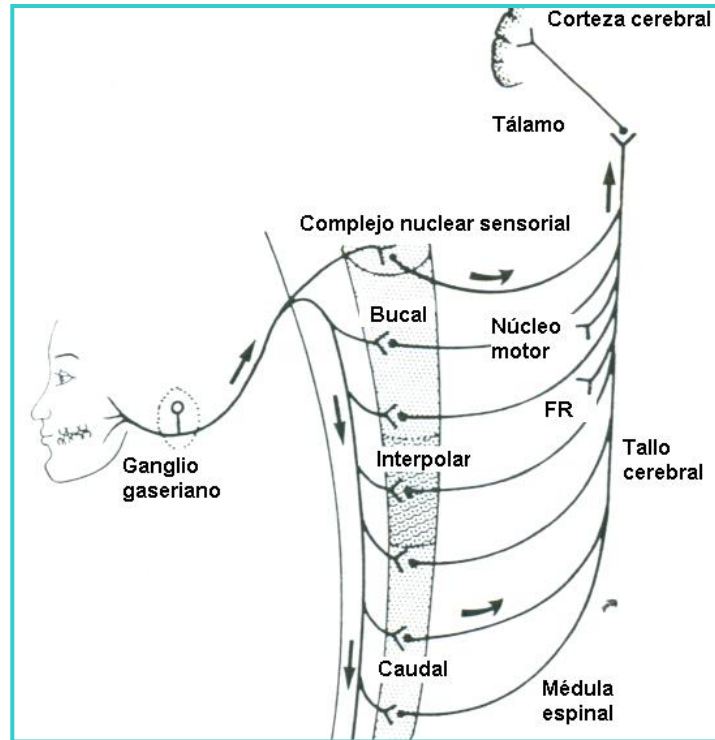


Gráfico 11. Transmisión de la información sensorial desde la boca y la cara hasta las áreas somatosensoriales de la corteza cerebral. La vía mayor involucra al nervio trigémino; los cuerpos celulares aferentes primarios están en el ganglio gaseriano (semilunar). Los procesos periféricos de estas células inervan los tejidos bucofaciales, mientras que, los procesos centrales entran al tallo encefálico y hacen sinapsis con las neuronas de segundo orden a diferentes niveles del complejo nuclear sensorial del tallo encefálico trigeminal. Ese complejo se puede subdividir desde rostral hasta caudal, en el núcleo sensorial principal y el núcleo del tracto espinal, el cual consiste en tres subnúcleos: el bucal, el interpolar y el caudal. Desde el complejo del tallo encefálico, la información sensorial se puede dirigir directamente a las neuronas de tercer orden en el tálamo y desde allí a la corteza cerebral o menos directamente por vías multisinápticas involucradas, por ejemplo, la formación

reticular (FR). La información sensorial de una región particular del complejo puede también pasar a otras estructuras del tallo encefálico (por ejemplo, por el núcleo motor del V, involucrado en las respuestas reflejas al estímulo bucofacial) o a la médula espinal o a otras regiones del complejo (no mostradas). *Tomado de Sessle, 1986.*

Se considera que en el subnúcleo caudal es donde se recibe la mayor parte de la información nociceptiva bucofacial.⁽⁷⁾ Para Guy *et al.*,⁽⁶⁵⁾ no solo las neuronas del subnúcleo caudal responden a estímulos nocivos sino también las neuronas del subnúcleo bucal. Sin embargo, no está claro que las neuronas del subnúcleo bucal se proyecten a estructuras supratrigeminales relacionadas con el procesamiento sensorial de la información nociceptiva bucofacial.

Dallel *et al.*⁽⁶⁶⁾ sugieren que las neuronas del subnúcleo bucal responden a los estímulos nocivos, esto permite comparaciones con las respuestas de las neuronas del subnúcleo caudal y de la médula espinal en condiciones experimentales similares.

Las neuronas del complejo nuclear sensorial del tallo encefálico V tiene axones que pueden proyectarse

directamente al tálamo e indirectamente a niveles más altos del cerebro a través de conexiones con regiones adyacentes al tallo encefálico, tales como la formación reticular. Sin embargo, algunas neuronas pueden proyectarse a la médula espinal o a neuronas en otros subnúcleos del complejo del tallo encefálico V.⁽⁷⁾

3.3.3 Tálamo

Esta región está conformada por dos grandes masas ovoides de sustancia gris (de aproximadamente, 4 cm de largo), situadas a cada lado del III ventrículo del cerebro. Compuesta de un gran número de zonas a menudo interdependientes, pero funcionalmente distintas.⁽¹²⁾

La mayoría de las señales del cerebro medio y de otras regiones inferiores del encéfalo, así como de la médula espinal, llegan hasta la corteza cerebral a través de sinapsis en el tálamo. Así mismo, el tálamo tiene conexiones bidireccionales con todas las partes de la corteza cerebral.⁽⁴⁶⁾

El tálamo induce la actividad de la corteza cerebral, se comporta como una estación de relevo y dirige las señales

sensoriales y de otro tipo a los puntos apropiados de la corteza cerebral.⁽⁴⁶⁾ Además, se encarga de la proyección de las señales en el sistema límbico y entre los ganglios basales y la corteza cerebral.^(23,46) (Gráfico 12). Sin embargo, cada región del tálamo actúa, además, como modulador de la transmisión nociceptiva, es decir, realiza transformaciones complejas de la información que tienen lugar durante la transmisión en estas regiones.^(6,12)

En relación a la transmisión del dolor, existen tres regiones del tálamo implicadas en varios aspectos del mismo, ellas son el complejo ventrobasal, el grupo posterior y el área talámica media. Sin embargo, el papel de cada una de estas regiones no está claro.^(6,19) Las neuronas nociceptivas asociadas con el complejo ventrobasal se relacionan con la localización y la discriminación, que representa la dimensión sensorial discriminativa del dolor, mientras que las neuronas del grupo posterior y del área talámica media sugieren un papel en los aspectos afectivo motivacional del dolor.⁽¹⁹⁾

Para Guilbaud *et al.*,⁽⁶⁷⁾ en el complejo ventrobasal, en el grupo posterior del tálamo y en el área sensorial somática

I (SI) y en el área sensorial somática II (SII), en la corteza cerebral, existen neuronas que responden a los estímulos nocivos, esto apoya la hipótesis que estas áreas participan en los aspectos sensorial-discriminativo del dolor.

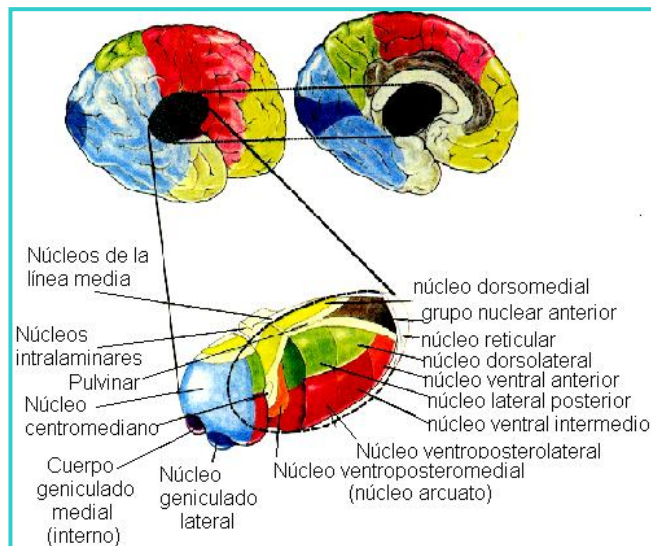


Gráfico 12. Relación entre los diferentes núcleos del tálamo y sus áreas de conexión en la corteza cerebral. (Reimpreso de Warwick y Williams: Gray's Anatomy, 35^a edición británica. Philadelphia, W.B. Saunders, 1973.) Tomado de Guyton, 1991.

La estimulación del tálamo lateral en pacientes que no experimentan dolor no produce un dolor significativo. En contraste, en pacientes con dolor persistente, el estímulo eléctrico del tálamo lateral produce dolor, esto sugiere una reorganización de las vías nociceptivas del tálamo en condiciones de lesión persistente. Además, pareciera que la

salida principal de información nociceptiva del tálamo lateral es hacia la corteza sensorial somática. Sin embargo, es probable que la conexión con el sistema límbico e insular sean necesarias para el componente afectivo de la percepción del dolor.⁽²¹⁾

Sessle considera al tálamo posterior contralateral como el sitio de mayor proyección para las neuronas a todos los niveles del complejo nuclear sensorial del tallo sensorial V. Una porción de esta proyección es directa desde el núcleo sensorial principal V, el subnúcleo caudal, pero parte de la información que llega al tálamo involucra una vía multisináptica que utiliza una estación o parada en la formación reticular y en las áreas adyacentes del tallo encefálico.⁽⁹⁾

3.3.4 Formación reticular

La formación reticular es un núcleo central de células dispuestas en forma red en el tallo encefálico. Es posible que represente la continuidad de las interneuronas de la médula espinal.⁽⁴⁾ Se extiende desde el extremo superior de la médula espinal hasta el diencéfalo, atraviesa el bulbo raquídeo, la protuberancia, el mesencéfalo e incluso se

prolonga al centro del tálamo, donde está representada por los núcleos intralaminares.⁽⁴⁶⁾

Es un área anatómica formada por diversos grupos neurales y fibras. Contiene los cuerpos celulares y las fibras de muchos de los sistemas serotoninérgico, noradrenérgico y adrenérgico. Algunas de sus fibras descendentes inhiben la transmisión de las vías sensoriales en la médula espinal.⁽²³⁾

Todas las regiones del sistema nervioso que intervienen en el procesamiento de la información sensorial somática están sujetas a la influencia de la formación reticular.⁽¹²⁾

La formación reticular se relaciona con la modulación de la información sensitiva. Sin embargo, no se ha podido diferenciar parte de su contenido químico, aunque se han identificado neurotransmisores, como la noradrenalina, la serotonina, la acetilcolina y la dopamina.⁽⁴⁾ Además, se sugiere que la formación reticular controla la actividad cerebral general favoreciendo o inhibiendo la llegada de los impulsos al cerebro.⁽²⁰⁾

Para Guyton,⁽⁴⁶⁾ la extirpación completa de las áreas sensoriales somáticas de la corteza cerebral no destruye la capacidad para percibir el dolor. Por consiguiente, es probable que los impulsos dolorosos que ingresan en la formación reticular, en el tálamo y en otros centros inferiores puedan provocar la percepción consciente del dolor.

Sessle⁽⁷⁾ afirma que del complejo nuclear sensorial del tallo encefálico V muchas neuronas pueden llegar indirectamente a niveles más altos del cerebro a través de la formación reticular. Desde la formación reticular múltiples neuronas relevan las señales hacia el hipotálamo y a los núcleos intralaminares y reticulares del tálamo, además, se sugiere la existencia de una importante proyección de neuronas desde el hipotálamo y la corteza cerebral prefrontal de asociación hacia la formación reticular.⁽⁴⁾

3.3.5 Hipotálamo

La información sensorial de la médula espinal se proyecta indirectamente al hipotálamo.⁽⁴⁾ El hipotálamo es una estructura situada debajo del tálamo, en la línea media, en la base del cerebro, su tamaño pequeño enmascara su

importancia, debido a que es un centro importante para el control cerebral de las funciones corporales internas.⁽⁴⁶⁾ Algunas conexiones del hipotálamo constituyen haces definidos de fibras, mientras otras son difusas, difíciles de investigar y, por tanto, a menudo de origen y terminación dudosos.⁽¹²⁾

El hipotálamo se considera, desde el punto de vista anatómico, como una estructura separada del resto del sistema límbico, pero, desde el punto de vista fisiológico, es uno de sus elementos centrales.⁽⁴⁶⁾

Las vías neurales aferentes y eferentes principales del hipotálamo son, en su mayoría, amielínicas, muchas conectan al hipotálamo con el sistema límbico.⁽²³⁾ Al hipotálamo se le considera como la más importante de todas las vías de salida de la información del sistema límbico con vías comunicantes a todos los niveles de ese sistema.⁽⁴⁶⁾

Por otra parte, se sugiere que el hipotálamo y sus estructuras más relacionadas envían señales de salida hacia abajo, a través del tallo encefálico hasta la formación reticular, hacia arriba, al tálamo y a la corteza límbica.⁽⁴⁶⁾

Se relaciona al hipotálamo y al sistema límbico con la génesis y con la expresión de las emociones.⁽²³⁾

El hipotálamo controla la mayor parte de las funciones vegetativas, endocrinas del cuerpo y muchos aspectos del comportamiento emocional, en animales y en humanos. Con la hipófisis forma el sistema hipotálamohipofisiario que entre sus funciones, se encuentra, el control de la liberación del cortisol.⁽⁴⁶⁾ En situaciones de estrés, se produce un aumento en la actividad de éste sistema.⁽⁶⁸⁾

Para Melzack,⁽⁶⁹⁾ la liberación prolongada o excesiva de cortisol puede producir destrucción ósea, muscular y del tejido nervioso. Propone que, algunos tipos de dolor persistente pueden resultar de los efectos acumulativos del cortisol en éstos tejidos. Se sugiere que en los pacientes con dolor bucofacial que tienen niveles altos de cortisol en sangre actúan como un fuerte activador del sistema hipotálamohipofisiario.⁽⁶⁸⁾

3.3.6 Sistema límbico

El sistema límbico es un grupo complejo de tractos de fibras y de sustancia gris que se localiza en la superficie

medial de cada hemisferio cerebral. Está constituida por la amígdala, los cuerpos mamilares, los núcleos septales, la circunvolución del cuerpo calloso, la circunvolución del cíngulo, el fórnix, el hipocampo, la circunvolución del parahipocampo y, en el centro, el hipotálamo⁽⁴⁾ (Gráfico 13).

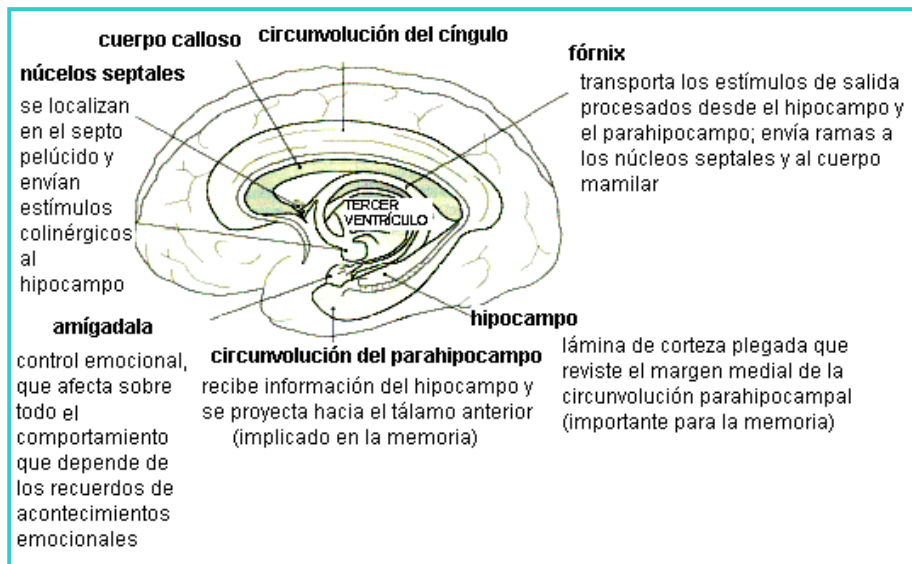


Gráfico 13. Esquema del sistema límbico. Tomado de Lasserson, 1998.

El sistema límbico comprende el sistema neuronal que controla las emociones y los impulsos motivacionales.⁽⁴⁶⁾ Además, sus conexiones con el hipotálamo permiten interacciones nerviosas, hormonales y viscerales.⁽⁴⁾

Melzack⁽¹⁰⁾ afirma que el sistema límbico contribuye a la dimensión afectiva-motivacional del dolor. Para Chapman,⁽⁷⁰⁾ el dolor es en parte una emoción. La dimensión

afectiva del dolor contribuye al sufrimiento del paciente, además, comprende la excitación de las estructuras límbicas que se relacionan con la vigilia, el miedo, el pánico y es probable que involucre la excitación del sistema hipotálamohipofisiario como respuesta al estrés. Durante la experiencia del dolor, las dimensiones sensorial y afectiva, ocurren de manera simultánea.

Oleson *et al.*⁽⁷¹⁾ consideran que el sistema límbico y otras áreas cerebrales como el hipotálamo se relacionan con la dimensión afectiva-motivacional del dolor. Sessle⁽⁷⁾ sugiere el estudio de la influencia moduladora de las áreas del cerebro relacionadas con la dimensión afectiva del dolor (sistema límbico, hipotálamo).

3.3.7 Corteza cerebral

La corteza cerebral representa la región más exterior del cerebro; constituida fundamentalmente por sustancia gris.⁽³⁰⁾ Es la porción del encéfalo asociada con mayor frecuencia con el proceso del pensamiento, aun cuando éste no se pueda producir sin la acción simultánea de la mayoría de las estructuras profundas del cerebro.⁽⁴⁶⁾ En la corteza cerebral se identifican distintas regiones que tienen

funciones diferentes. El área motora interviene principalmente en la coordinación de la función motora. El área sensitiva recibe y valora la información somatosensorial. Hay también otras áreas en la corteza cerebral para percepciones especiales como las áreas visual y auditiva.⁽²⁰⁾

La corteza cerebral opera en asociación íntima con el tálamo y se considera anatómica y funcionalmente como una unidad; por esta razón, se le denomina *sistema tálamocortical*; sin el tálamo la corteza es inútil.⁽⁴⁶⁾

Se sugiere que desde el complejo ventrobasal y el grupo posterior del tálamo, se proyectan fibras aferentes hacia la circunvolución postcentral de la corteza cerebral, denominada *área sensorial somática I (S-I)* y un núcleo menor de fibras se proyectan hacia la porción lateral más inferior de cada lóbulo parietal, denominada *área sensorial somática II (S-II)*⁽⁴⁶⁾ (Gráfico 14).

La corteza cerebral somatosensorial tiene un papel en la percepción sensorial, en general y probablemente, está involucrada en la percepción y localización del dolor y con

otros aspectos como la emoción, la motivación y la memoria de esta experiencia. ⁽¹⁹⁾

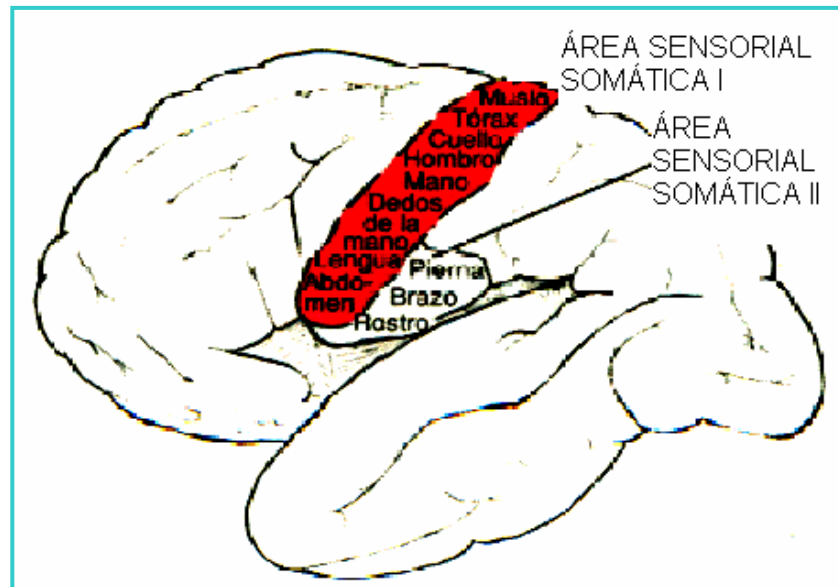


Gráfico 14. Las dos áreas corticales sensoriales somáticas, áreas sensoriales somáticas I y II. Tomada de Guyton, 1994.

La extirpación de las áreas sensoriales somáticas de la corteza no elimina la capacidad de percibir dolor, por consiguiente, es probable que los impulsos nociceptivos que ingresan a la formación reticular, al tálamo y a otros centros inferiores puedan provocar percepción consciente del dolor. Sin embargo, la corteza cerebral desempeña un papel importante en la interpretación de la calidad del dolor, aun cuando su percepción puede estar relacionada a centros inferiores.⁽⁴⁶⁾

En relación al dolor bucofacial, la corteza somatosensorial podría estar involucrada en la percepción y localización del dolor, en la modulación de la transmisión nociceptiva y con otros aspectos de la experiencia del dolor como la emoción, la motivación, la memoria.⁽¹⁹⁾

3.3.8 Vías descendentes

Las vías descendentes consisten en grupos de fibras que provienen desde diferentes áreas del sistema nervioso con un trayecto lateral y paralelo a las vías ascendentes del dolor. Pueden ejercer influencias presinápticas o postsinápticas, con acciones facilitadoras o inhibitorias.⁽²⁸⁾

Urban y Gebhart,⁽⁵⁰⁾ sugieren la existencia de dos sistemas descendente, un sistema inhibitorio de la entrada de información nociceptiva y otro, de facilitación de este tipo de información. Estas influencias opuestas son mediadas por sistemas descendentes independientes que son anatómica, fisiológica y farmacológicamente distintos.

Las vías descendentes podrían tener un papel importante en la modulación de la información nociceptiva. Además, algunas estructuras como la formación

reticular, el tálamo, el sistema límbico, la corteza cerebral y el cerebro medio pueden interactuar con los mecanismos de modulación descendente.⁽⁴⁶⁾

Plum y Posner⁽²⁸⁾ afirman que las fibras nociceptivas bucofaciales ingresan en el tallo encefálico del trigémino y en la protuberancia media, para luego descender lateral y paralelamente hasta los segmentos cervicales superiores de la médula espinal *cordón trigeminal descendente*.

Para Sessle,⁽¹⁹⁾ estos sistemas descendentes pueden influir de manera potencial en la transmisión nociceptiva bucofacial debido a numerosos mecanismos neuroquímicos. El efecto inhibitor de los sistemas descendentes son ejemplo de la naturaleza multidimensional del dolor. Mas aun, ante la importancia de la creencia en aumento del papel de los *factores psicológicos* (como, depresión, motivación) en condiciones de dolor bucofacial persistente.

3.4 Neuroplasticidad en el dolor bucofacial persistente

La neuroplasticidad se considera como la capacidad de las neuronas a cambiar su función, su perfil químico o su estructura.⁽⁷²⁾ Para Gracely *et al.*,⁽⁷³⁾ se refiere a la

alteración de la respuesta fisiológica basada en estímulos previos.

Los sistemas nociceptivos son plásticos porque tienen la capacidad de responder de distinta manera a la misma cantidad de daño a los tejidos, ésta es la razón por la cual se puede padecer dolor sin lesión aparente ó experimentar una lesión sin sentir dolor y sentir diferentes tipos de dolor provocados por un mismo tipo de daño.⁽⁷⁴⁾

La sensibilización central en el núcleo trigeminal involucra cambios neuroplásticos, que incluyen cambios fisiopatológicos, neuroquímicos, anatómicos y genéticos. Los cambios fisiopatológicos causan la *potenciación a largo plazo* de las neuronas de amplio rango y la expansión de su campo receptor. Los cambios neuroquímicos dan origen a la liberación presináptica de aminoácidos excitatorios, como el glutamato y la producción de óxido nítrico en el nociceptor aferente consecuencia de la activación del receptor NMDA.⁽⁴¹⁾

Para Sessle,⁽⁷⁾ la neuroplasticidad refleja la capacidad de reparación y de regeneración del cerebro. Además, afirma

que el tallo encefálico V es notablemente plástico y sensible a las alteraciones menores de la cavidad bucal.⁽¹⁹⁾

3.5 Deferentación y trauma en el dolor bucofacial persistente

Sessle⁽¹⁹⁾ considera a la deferentación como la pérdida parcial o total de la cobertura de un nervio sensorial a una región particular del cuerpo. Puede ocurrir por ejemplo como resultado de un trauma a un miembro, de una extracción dental o del daño a nervios dentarios durante los procedimientos quirúrgicos bucales. Es común en ciertas condiciones de dolor persistente, como la neuralgia postherpética y en las lesiones traumáticas de los nervios.⁽⁷⁵⁾

La deferentación se relaciona con el crecimiento de colaterales en los nociceptores aferentes no afectados e interfiere con el flujo de neuroquímicos y de los impulsos nerviosos en los axones dañados.⁽¹⁹⁾ Sin embargo, los procesos de cambios inducidos por la deferentación no están claros.⁽⁷⁾

El trauma a un nervio o el daño tisular pueden originar condiciones de dolor espontáneo, de hiperalgesia (aumento

de la respuesta al estímulo nocivo), de alodinia (reducción del umbral del dolor) y de dolor persistente, luego de la cicatrización del tejido. Estas alteraciones son consecuencia de la sensibilización de los nociceptores, la disminución del umbral y el aumento en la excitabilidad de las neuronas relacionadas con la transmisión del dolor. Aunque los mecanismos nerviosos periféricos contribuyen a estos procesos de dolor, se sugiere que los cambios en la función del SNC pueden tener un papel importante.⁽⁷⁶⁾

Para Jensen,⁽⁷⁷⁾ el trauma a un nervio origina cambios periféricos y centrales que difieren de los provocados por la inflamación. Estos cambios se deben, en parte, a la pérdida de los nociceptores aferentes, a la reducción de la SP y del PRGC. Además, es característica la pérdida de los sistemas inhibitorios del dolor, el disparo persistente de aminoácido gamma aminobutírico (GABA) o de las interneuronas que contienen glicina y procesan en su superficie receptores de glutamato que conduce a la muerte celular y desde desinhibición hasta dolor persistente.⁽⁷⁸⁾

Sessle⁽¹⁹⁾ sugiere que el trauma y la inflamación pueden alterar la actividad de las neuronas del tallo

encefálico V. Estas alteraciones pueden resultar en cambios funcionales y morfológicos en el SNC, que reflejan la neuroplasticidad del sistema. La persistencia de las alteraciones en la estructura y la función se asocian a la etiología de numerosas condiciones de dolor persistente.⁽⁷⁾

III. DISCUSIÓN

McNeill y Dubner⁽⁶⁾ opinan que los odontólogos para manejar apropiadamente los casos de dolor bucofacial persistente deben conocer los mecanismos intrínsecos del proceso.

De la revisión del material de apoyo para la realización de este trabajo especial de grado, se podría afirmar que hasta el momento, a pesar de los esfuerzos realizados, no se dispone de suficiente información científica específica, en relación a los mecanismos fisiopatológicos del dolor bucofacial persistente. Por lo tanto, se requiere mayor información, proveniente de la investigación clínica y de laboratorio, necesaria para la comprensión de los mecanismos intrínsecos de esta experiencia dolorosa.

En el dolor bucofacial persistente se podría presumir que el tiempo de duración no es la característica que lo define, sino la naturaleza de este tipo de dolor en sí.⁽⁹⁾ El estudio de los mecanismos fisiopatológicos del dolor bucofacial persistente ha resultado complicado⁽⁶⁾, debido en parte, a factores como la naturaleza multidimensional de esta experiencia⁽⁷⁾, la complejidad de sus estructuras

anatómicas⁽⁸⁾, la presencia de mecanismos de modulación, la neuroplasticidad del trigémino⁽¹⁹⁾ y la importancia psicológica que tiene para el paciente la región bucofacial.⁽⁸⁾

Los nociceptores de la región bucofacial se han reconocido únicamente en la piel de la cara de los monos⁽²²⁾ y de los gatos⁽²⁴⁾, por lo tanto, resultaría importante su investigación en los seres humanos.

Entre los neurotransmisores involucrados en el dolor persistente, se encuentran la bradiquinina, la serotonina (5-HT), las prostaglandinas (PG), el glutamato y los neuropéptidos (como, los péptidos opioides y la SP). Se podría decir que a pesar de los avances en la investigación, no está clara la función de cada una de estas sustancias químicas en este tipo de dolor.

En cuanto a la bradiquinina, este polipéptido endógeno tiene dos tipos de receptores (B_1 y B_2), se propone que en casos de inflamación persistente, los receptores B_1 , participan en el mantenimiento de la hiperalgesia⁽³¹⁾, sin embargo, no se describe claramente su mecanismo fisiopatológico.

En el dolor persistente, se plantea que el estrés crónico induce el agotamiento de la 5-HT central y sus eventos relacionados pueden conducir a síntomas de depresión y ansiedad.⁽³⁸⁾ Aunque, las PG no activan en forma directa a los nociceptores, podrían tener un papel importante en la sensibilización de los mismos a los efectos de otros neurotransmisores como la bradiquinina y la SP.⁽⁴¹⁾

Pareciera que el glutamato contribuye a la hiperalgesia sostenida asociada con dolor persistente⁽⁶⁰⁾, inclusive, se plantea que el *mecanismo de potenciación a largo plazo* depende, en parte, de la activación de los receptores NMDA⁽⁶¹⁾ y de su interacción sinérgica con la SP durante la estimulación repetida de los nociceptores C polimodal.⁽⁶²⁾

Entre los neuropéptidos relacionados con el dolor persistente, los péptidos opioides tienen un papel importante en la modulación y en la percepción del dolor,⁽²⁵⁾ su acción principal se dirige hacia la analgesia.⁽⁷⁾

En relación a las vías de transmisión del dolor bucofacial, se cree que el subnúcleo caudal interviene en la transmisión y modulación de la información nociceptiva,⁽¹⁹⁾

además, se propone que las neuronas del subnúcleo bucal, también, responden a los estímulos nocivos bucofaciales,^(65,66) sin embargo, esto no está claro. Con respecto a las áreas cerebrales relacionadas con la dimensión sensorial-discriminativa del dolor, se encuentran el complejo ventrobasal del tálamo y la corteza cerebral sensorial somática,⁽⁶⁷⁾ mientras, que las regiones del tálamo (el grupo posterior y el área tálamica media) y el sistema límbico contribuyen con la dimensión afectiva-motivacional de la experiencia dolorosa.

Los sistemas descendentes pueden influir en la modulación de la transmisión nociceptiva bucofacial y en condiciones de dolor bucofacial persistente, se insinúa la importancia de la creencia en aumento de los *factores psicológicos* (como, estrés y depresión).⁽¹⁹⁾

Se considera que el tallo encefálico V es notablemente plástico y sensible a los cambios menores en la cavidad bucal.⁽¹⁹⁾ Aunque, se podría considerar que la deferenenciación, el trauma y la inflamación pueden alterar la actividad de las neuronas del tallo encefálico trigeminal, se desconoce como se llevan a cabo esas modificaciones.⁽⁷⁾

IV. CONCLUSIONES

1. La mayoría de los mecanismos fisiopatológicos del dolor bucofacial persistente no están claros, debido en parte, a su multidimensionalidad, a la dificultad de su estudio, a la complejidad de sus estructuras anatómicas, a los mecanismos de modulación del dolor y a los cambios inducidos por la neuroplasticidad del trigémino.
2. Con el propósito de lograr una mayor comprensión de los nociceptores de la región bucofacial, resultaría necesario su investigación en los seres humanos, hasta el momento se han identificado en esa región, en monos y gatos, el nociceptor aferente A-delta, el nociceptor C polimodal y el mecanoreceptor aferente de alto umbral.
3. A pesar de los avances en la investigación en la neurobiología del dolor, aun quedan interrogantes en relación a la función específica de los neurotransmisores involucrados en el dolor persistente. Se cree que los principales neurotransmisores que participan en el dolor persistente, son la bradiquinina, la serotonina (5-HT), las prostaglandinas (PG), el glutamato y los neuropéptidos (como, los péptidos opiodes y la SP).

4. En casos de inflamación persistente, la activación del receptor de la bradiquinina (B_1) contribuye en el mantenimiento de la hiperalgesia, sin embargo, su mecanismo fisiopatológico no se describe con exactitud.
5. En casos de dolor persistente, el estrés crónico podría conducir al agotamiento de la serotonina central, al aumento de la transmisión de la información nociceptiva y al desarrollo de síntomas de depresión y ansiedad.
6. El glutamato es un aminoácido excitatorio que podría contribuir, en parte, al *mecanismo de potenciación a largo plazo* y al mantenimiento de la hiperalgesia asociada con dolor persistente.
7. Se sugiere que los péptidos opioides tienen un papel importante en la modulación y en la percepción del dolor. En el dolor, la acción de estos péptidos se dirige principalmente hacia la analgesia.
8. En relación a las vías de transmisión del dolor bucofacial, se cree que el subnúcleo caudal del complejo nuclear sensorial del tallo encefálico V se relaciona con la

transmisión y modulación de la información nociceptiva bucofacial. No está claro el papel del subnúcleo bucal del complejo nuclear sensorial del tallo encefálico V en el manejo de esta información.

9. Se ha sugerido que el complejo ventrobasal del tálamo y la corteza cerebral sensorial somática están relacionadas con la dimensión sensorial-discriminativa del dolor. Mientras que, las áreas que podrían contribuir con la dimensión afectiva-motivacional de la experiencia dolorosa son el sistema límbico y las regiones del tálamo como, el grupo posterior y el área talámica media.

10. Los sistemas descendentes influyen en la modulación de la transmisión nociceptiva bucofacial y su papel se dirige principalmente hacia la inhibición de la transmisión de la información nociceptiva. En este sentido, se sugiere la importancia de la creencia en aumento de los *factores psicológicos* (como el estrés y la depresión) en condiciones de dolor bucofacial persistente.

11. Aunque, se reconoce la plasticidad del tallo encefálico V, se desconoce como se llevan a cabo las alteraciones

en la actividad de las neuronas producto de los cambios inducidos por la deferenenciación, el trauma y la inflamación.

12. Debido a la gran cantidad de interrogantes en relación a los mecanismos fisiopatológicos del dolor bucofacial persistente, resulta necesaria más investigación en este campo, con la finalidad de lograr la descripción de los mecanismos intrínsecos de esta experiencia dolorosa.

V. REFERENCIAS

1. Jones J. Pathophysiology of acute pain: Implications for clinical management. *Emergency Medicine*. 2001;13:288-92.
2. Silberstein S. Neurotoxins in the neurobiology of pain. *Headache*. 2003;43(Suppl 1):S2-8.
3. Aghabeigi B. The pathophysiology of pain. *British Dental Journal*. 1992;173:91-7.
4. Lasserson D, Gabriel C, Sharrack B. Lo esencial en sistema nervioso y sentidos especiales. Madrid: Harcourt Brace; 1998.
5. Duarte RA. Clasificación del dolor. En: Kanner R, editor. *Secretos en el tratamiento del dolor*. México: McGraw-Hill; 1998.p.6-8.
6. González O. Dolor bucofacial persistente. La intensidad y los descriptores verbales del dolor según su localización. Caracas: Universidad Central de Venezuela; 2003.
7. Sessle B. The neurobiology of facial and dental pain: present knowledge, future directions. *Journal of Dental Research*. 1987;66(5):962-81.
8. Sharav Y. Orofacial pain. En: Wall PD, Melzack R, editores. *Textbook of pain*. London: Churchill Livingstone; 1994.p.563-82.
9. González O. Depresión e incapacidad en pacientes con dolor bucofacial persistente. Caracas: Universidad Central de Venezuela; 1998.
10. Melzack R. Pain-an overview. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 1999;43:880-84.
11. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;150:971-79.
12. Williams P, Warwick R. *Gray Anatomía*. 1ª ed. Barcelona: Salvat; 1986.

13. Rome HP, Rome JD. Limbically augmented pain syndrome (LAPS): kindling, corticolimbic sensitization, and the convergence of affective and sensory symptoms in chronic Pain disorders. *Pain Medicine*. 2000;1(1):7-23.
14. Bennett RM. Emerging concepts in the neurobiology of chronic pain: evidence of abnormal sensory processing in fibromyalgia. *Mayo Clinic Proceedings*. 1999;74:385-98.
15. González O, Solórzano A, Balda R, García C. Dolor bucofacial persistente. Dimensión afectiva y cognoscitiva. *Acta Odontológica Venezolana*. 1999;37(3):26-9.
16. Weisenberg M. Pain and pain Control. *Psychological Bulletin*. 1977;84(5):1008-44.
17. Birket-Smith M. Somatization and chronic pain. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2001;45:1114-20.
18. Thornton D, Silverman J. Valoración psicológica de pacientes con dolor crónico. En: Kanner R, editor. *Secretos en el tratamiento del dolor*. México: McGraw-Hill; 1998.p.39-48.
19. Sessle B. Neurophysiology of orofacial pain. *The Dental Clinics of North America*. 1987;31(4):595-613.
20. Okeson J. Tratamiento de oclusión y afecciones temporomandibulares. 4^a ed. Madrid: Harcourt; 1995.
21. Basbaum A. Mecanismos fundamentales: anatomía y fisiología de la nocicepción. En: Kanner R, editor. *Secretos en el tratamiento del dolor*. México: McGraw-Hill; 1998.p.9-16.
22. Dubner R, Bennett GJ. Spinal and trigeminal mechanisms of nociception. *Annual Review of Neuroscience*. 1983;6:381-418.
23. Ganong W. Fisiología médica. 18^a ed. México D.F-Santafé de Bogotá: El Manual Moderno; 2002.
24. Hu JW, Sessle BJ, Dostrovsky JO, Lenz Y. Effects of nucleus raphe magnus stimulation on jaw-opening reflex

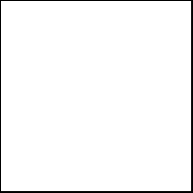
- and trigeminal brain-stem neurone responses in normal and tooth pulp-deafferented cats. *Pain*. 1986;27:349-60.
25. González O, González E, Toro R, Márquez B. Fisiopatología del dolor. *Revista Venezolana de Anestesiología*. 1998;3(1):26-33.
 26. Livingston RB. Tacto, dolor y temperatura. En: West J. editor. Best y Taylor, editores. *Bases fisiológicas de la práctica médica*. 11ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1987.p.1312-50.
 27. González O, Solórzano A, Balda R, García C. Dolor bucofacial persistente. Dimensión sensorial. *Acta Odontológica Venezolana*. 1999;37(3):22-5.
 28. Plum F, Posner JB. Neurología. En: Smith LH, Their SO, editores. *Fisiopatología. Principios biológicos de la enfermedad*. 2ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana;1989.p.909-1061.
 29. Salt TE, Hill RG. Neurotransmitter candidates of somatosensory primary afferent fibers. *Neuroscience*. 1983;10(4):1083-103.
 30. *Diccionario terminológico de ciencias médicas*. 12ª ed. Barcelona: Salvat editores; 1985.
 31. Dray A, Perkins M. Bradykinin and inflammatory pain. *Trends in Neurosciences*. 1993;16(3):99-104.
 32. Seabrook GR, Bowery BJ, Heavens R, Brown N, Ford H, Sirinathsinghi DJ, et al. Expression of B₁ and B₂ bradykinin receptor mRNA and their functional roles in sympathetic ganglia and sensory dorsal root ganglia neurons from wild-type and B₂ receptor knockout mice. *Neuropharmacology*. 1997;36(7):1009-17.
 33. Armstrong D, Jepson JB, Keele CA, Stewart JW. Pain-producing substance in human inflammatory exudates and plasma. *Journal of Physiology*. 1957;35:350-70.
 34. Douglas W. Histamina y 5-Hidroxitriptamina (Serotonina) y sus antagonistas. En: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, editores. *Las bases farmacológicas de la*

- terapéutica. 7^a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1988.p.577-607.
35. Bendtsen L. Central sensitization in tension-type headache-possible pathophysiological mechanisms. *Cephalalgia*. 2000;20:486-508.
 36. Wang Q, Nakai Y. The dorsal raphe: an important nucleus in pain modulation. *Brain Research Bulletin*. 1994;34(6):575-85.
 37. Lipton RB, Newman L. Migraña. En: Kanner R, editor. *Secretos en el tratamiento del dolor*. México: McGraw-Hill; 1998.p.54-65.
 38. Blackburn G, Blackburn E. Chronic pain, chronic stress and depression: coincidence or consequence? *Journal of Neuroendocrinology*. 2001;13:1009-23.
 39. Millan MJ. Serotonin and pain: evidence that activation of 5-HT 1A receptors does not elicit antinociception against noxious thermal, mechanical and chemical stimuli in mice. *Pain*. 1994;58:45-61.
 40. Babenko V, Graven-Nielsen T, Svensson P, Mohr A, Staehelin T, Arendt-Nielsen L. Experimental human muscle pain and muscular hyperalgesia induced by combinations of serotonin and bradykinin. *Pain*. 1999;82:1-8.
 41. Merrill R. Orofacial pain mechanisms and their clinical application. *The Dental Clinics of North America*. 1997;41(2):167-89.
 42. Samad TA, Moore KA, Sapirstein A, Billet S, Allchorne A, Poole S, et al. Interleukin-1 β -mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature*. 2001;410:471-75.
 43. Rang HP, Bevan S, Dray A. Nociceptive peripheral neurons: cellular properties. En: Wall PD, Melzack R, editores. *Textbook of pain*. London: Churchill Livingstone; 1994.p.563-82.

44. Moncada S, Flower R, Vane J. Prostaglandinas. En: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, editores. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 7ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1988.p.627-39.
45. Millan M. The induction of pain: an integrative review. Progress in Neurobiology. 1999;57:1-164.
46. Guyton A. Anatomía y fisiología del sistema nervioso. Neurociencia básica. 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1991.
47. Sanín L, Takeuchi Y, Mathew N. Cefalea crónica. En: Sanín L, Takeuchi Y, editores. Cefalea y dolor craneofacial. Santafé de Bogotá: Mc-Graw-Hill; 2000.p.85-96.
48. Haderbo JE. The involvement of trigeminal substance P neurons in cluster headache. An hypothesis. Headache. 1984;24:294-304.
49. Matis WL, Lavker RM, Murphy G. Substance P induces an expression of an endothelial-leukocyte adhesion molecule by microvascular endothelium. Journal of Investigative Dermatology. 1990;94(4):492-5.
50. Urban M, Gebhart G. Central mechanisms in pain. Medical Clinics of North America. 1999;83(3):585-96.
51. Thompson SW, Dray A, Urban L. Injury-induced plasticity of spinal reflex activity: NK1 neurokinin receptor activation and enhanced A- and C-fiber mediated responses in the rat spinal cord *in vitro*. The Journal of Neuroscience. 1994;14(6):3672-87.
52. Nakamura-Craig M, Smith TW. Substance P and peripheral inflammatory hyperalgesia. Pain. 1989;38:91-98.
53. Ferreira SH, Lorenzetti BB, De Campos DI. Induction, blockade and restoration of a persistent hypersensitive state. Pain. 1990;42:365-71.
54. Orozco JL, Restrepo J, Rangel R, Takeuchi Y, Sanín LC. Cefalea por alteraciones vasculares y sistémicas. En: Sanín LC, Takeuchi Y, editores. Cefalea y dolor

- craneofacial. Santafé de Bogotá: Mc-Graw-Hill; 2000.p.196-210.
- 55.Kanner R. Analgésicos opiodes. En: Kanner R, editor. Secretos en el tratamiento del dolor. México: McGraw-Hill; 1998.p.219-23.
- 56.Jaffe J, Martin W. Analgésicos y antagonistas opiáceos. En: Gilman A, Goodman L, Rall T, Murad F, editores. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 7^a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1988.p.473-509.
- 57.Hough L. Cellular localization and possible functions for brain histamine: recent progress. Progress in Neurobiology. 1988;30:469-505.
- 58.Mudge GH. Agua, sales e iones. En: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, editores. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 7^a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1988.p.807-36.
- 59.Aronson PS, Their SO. El riñón. En: Smith LH, Their SO, editores. Fisiopatología. Principios biológicos de la enfermedad. 2^a ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana;1989.p.602-88.
60. Follefant RL, Nakamura-Craig M, Glutamate induces hyperalgesia in the rat paw. British Journal of Pharmacology. 1992;106:49P.
- 61.Woda A, Blanc O, Voisin DL, Coste J, Molat J, Luccarini P. Bidirectional modulation of windup by NMDA receptors in the rat spinal trigeminal nucleus. European Journal of Neuroscience. 2004;19:2009-16.
- 62.Xu X, Dalsgaard C-J, Wiensenfeld-Hallin Z, Spinal substance P and N-Methyl-D-Aspartate receptors are coactive in the induction of central sensitization of the nociceptive flexor reflex. Neuroscience. 1992;51(3):641-48.
- 63.Laínez J, Pareja A, Santoja J, Takeuchi Y, Sanín L. Neuralgia del trigémino. En: Sanín L, Takeuchi Y, editores. Cefalea y dolor craneofacial. Santafé de Bogotá: Mc-Graw-Hill; 2000.p.289-307.

64. Duarte R. Neuralgia del trigémino. En: Kanner R, editor. Secretos en el tratamiento del dolor. México: McGraw-Hill; 1998.p.92-5.
65. Guy N, Chalus M, Dallel R, Voisin D. Both oral caudal parts of the spinal trigeminal nucleus project to the somatosensory thalamus in the rat. European Journal of Neuroscience. 2005;21:741-54.
66. Dallel R, Duale C, Luccarini P, Molat J. Stimulus-function, wind-up and modulation by diffuse noxious inhibitory controls of responses of convergent neurons of the spinal trigeminal nucleus oralis. European Journal of Neuroscience. 1999;11:31-40.
67. Guilbaud G, Bernard J, Besson M. Brain areas involved in nociception and pain. En: Wall PD, Melzack R, editores. Textbook of pain. London: Churchill Livingstone; 1994.p.113-128.
68. Korszun A. Facial pain, depression and stress-connections and directions. Journal Oral Pathology Medicine. 2002;31:615-19.
69. Melzack R. Evolution of the neuromatrix theory of pain. The prithvi raj lecture: present at the third world congress of world institute of pain, Barcelona 2004. Pain Practice. 2005;5(2):85-94.
70. Chapman CR. Limbic processes and the affective dimension of pain. Progress in Brain Research. 1996;110:63-81.
71. Oleson TD, Kirkpatrick DB, Goodman SJ. Elevation of pain threshold to tooth shock by brain stimulation in primates. Brain Research. 1980;194:79-95.
72. Woolf C, Salter M. Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain. Science. 2000;288:1765-8.
73. Gracely RH, Lynch SA, Bennett GJ. Painful neuropathy: altered central processing maintained dynamically by peripheral input. Pain. 1992;51:175-94.

- 
74. McGrath PA. El dolor en niños. En: Kanner R, editor. Secretos en el tratamiento del dolor. México: McGraw-Hill; 1998.p.195-206.
75. Kanner R. Definiciones. En: Kanner R, editor. Secretos en el tratamiento del dolor. México: McGraw-Hill; 1998.p.1-5.
76. Codorre T, Katz J, Vaccarino A, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. Pain. 1993;52:259-85.
77. Jensen T. Recent advances in pain research: implications for chronic headache. Cephalgia. 2001;21:765-9.
78. Jensen T, Gottrup H, Kasch H, Nikolajsen L, Terkelsen J, Witting N. Has basic research contributed to chronic pain treatment?. Acta Anaesthesiologica Scandinavica. 2001;45:1128-35.