

Dolor miofascial en el territorio craneocervical: Una revisión de la patología y su relación con polimorfismos genéticos del sistema GABAérgico

Myofascial Pain in the craneocervical territory: A review of the pathology and its relationship with the GABAergic system genetic polymorphisms

Iturriaga V*, Bornhardt T*, Oporto G**

RESUMEN

El dolor miofascial es una patología muscular regional no inflamatoria caracterizada por la presencia de una zona hiperirritable de tejido muscular que se encuentra en una banda tensa, denominado punto gatillo. En la región orofacial pertenece a un conglomerado de patologías denominadas trastornos temporomandibulares, correspondiendo al de mayor prevalencia. Las manifestaciones clínicas van desde dolor local, tensión muscular y disfunción estructural hasta dolor referido, fenómenos autonómicos e hiperexcitabilidad en el sistema nervioso central. Durante las últimas décadas se han asociado variantes genéticas con diferentes expresiones en patologías dolorosas, algunas de las cuales se encuentran en el sistema GABAérgico. En el presente artículo se realiza una revisión del dolor miofascial como patología y su relación con estos polimorfismos genéticos.

Palabras clave: Síndrome de dolor miofascial, trastornos de la articulación temporomandibular, polimorfismo genético, ácido gamma-aminobutírico, receptores GABA.

SUMMARY

Myofascial pain is noninflammatory regional muscular disorder characterized by the presence of a muscle tissue area hyperirritable located on a taut band, called trigger point. In the orofacial region myofascial pain belongs to a cluster of diseases called temporomandibular disorder. Within these pathologies, it is to the most prevalent of its, clinical manifestations include local pain, muscle tension, structural dysfunction, referred pain, autonomic phenomena and hyperexcitability in the central nervous system. During the last decades have been associated genetic variants to painful pathologies, some of which are in the GABAergic system. This article performs a review of myofascial pain as pathology and its relation to genetic polymorphisms in GABAergic system.

* Facultad de Odontología. Universidad de La Frontera. Temuco, Chile. Policlínico de Trastornos Temporomandibulares y Dolor Orofacial. Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

** Departamento de Odontología Adultos. Facultad de Odontología. Universidad de La Frontera. Temuco, Chile. Centro de Biología Molecular y Farmacogenética. Departamento de Ciencias Básicas. Facultad de Medicina. Universidad de La Frontera.

Patrocinio: Financiamiento entregado por la Dirección de Investigación de la Universidad de La Frontera, Proyecto DIUFRO DI14-0047.

Key words: Myofascial pain syndromes, temporomandibular joint disorders, polymorphism, genetic, gamma-aminobutyric acid, receptors, GABA.

Fecha de recepción: 25 de noviembre de 2014.

Aceptado para publicación: 20 de febrero de 2015.

Iturriaga V, Bornhardt T, Oporto G. Dolor miofascial en el territorio craneocervical: Un revisión de la patología y su relación con polimorfismos del sistema GABAérgico. *Av. Odontoestomatol* 2015; 31 (4): 267-271.

INTRODUCCIÓN

Según la organización mundial de la salud, el dolor musculoesquelético representó en el año 2003 una de las principales causas de morbilidad a nivel mundial (1,2). Dentro de los trastornos musculoesqueléticos encontramos el dolor miofascial (DMF), que corresponde a una de las patologías más frecuentes que afectan a este sistema, determinando su prevalencia en un 44% en la población americana (3) y la edad más frecuente de presentación entre los 27,5 y 50 años (4). Se reporta mayor frecuencia en mujeres, con una incidencia de un 54% al compararlo con un 45% en pacientes masculinos (4), pero estos datos son contradictorios, ya que otros estudios no han reportado diferencias estadísticamente significativas (5). Los objetivos de este artículo son:

1. Revisar el dolor miofascial como patología y su expresión craneocervical y
2. Describir la posible relación entre el dolor miofascial y polimorfismos del sistema GABAérgico.

GENERALIDADES DEL DOLOR MIOFASCIAL

El DMF o denominado también dolor por puntos gatillo es una patología muscular regional no inflamatoria caracterizada por la presencia de una zona hiperirritable de tejido muscular que se encuentra en una banda tensa, denominado punto gatillo (PG) (6-9). Este PG mide en promedio 2 a 10 mm y puede provocar dolor local, dolor referido, tensión muscular, disfunción estructural, fenómenos autonómicos e hiperexcitabilidad en el sistema nervioso central (7-9). Estas cualidades hacen que su diagnóstico se dificulte y pueda ser motivo de tratamientos fallidos, sin embargo a pesar de que en la actualidad existen

métodos electromiográficos y bioquímicos para su diagnóstico, éste es principalmente clínico (10), existiendo criterios diagnósticos establecidos (9).

El dolor miofascial es percibido como un dolor sordo, no pulsátil, que puede variar desde un dolor moderado a un dolor invalidante, ya sea en reposo o en actividad y no presenta una distribución dermatomérica siendo raramente simétrico (7). Se ha descrito que el DMF proveniente de diferentes músculos craneales y cervicales puede jugar un rol importante en la génesis del dolor en la región craneocervical (9,11) representado a través de diferentes estudios epidemiológicos que lo consideran una importante fuente de dolor musculoesquelético (11). En la región orofacial y cervical, se ha sugerido que el DMF se puede expresar como una cefalea tipo tensional (12) dado que los impulsos nociceptivos periféricos de los músculos actúan como zonas de hiperalgesia primaria conduciendo a una sensibilización central y por consiguiente a una cefalea tipo tensional (13).

DOLOR MIOFASCIAL CRANEOCERVICAL

En la región craneocervical, las patologías que afectan al sistema musculoesquelético se clasifican dentro de un conglomerado de enfermedades denominadas trastornos Temporomandibulares (TTM). Los TTM son un conjunto de patologías que afectan a la articulación temporomandibular y sus estructuras asociadas (8), involucrando de esta forma los trastornos de los músculos de la masticación. Los TTM son reconocidos como el dolor orofacial persistente más común, no presentando diferencias entre grupos poblacionales (14). Dentro de los TTM el dolor miofascial es el más frecuente (12), afectando a más

del 95% de las personas con dolor crónico y siendo un hallazgo frecuente en clínicas especializadas en el tratamiento de dolor orofacial (15). El DMF además representa el diagnóstico diferencial en el 60% de los casos de dolor de la articulación temporomandibular (6) y posee una incidencia en los músculos de la masticación del 25% (4).

GÉNESIS DEL DOLOR MIOFASCIAL

En el dolor muscular agudo, la tensión muscular es provocada por una sensibilización periférica, donde se liberan diferentes sustancias algógenas (16). En el DMF se produciría algo similar, secundario a una "crisis energética" dada por una contracción sarcométrica mantenida y una vasoconstricción, produciéndose una liberación de sustancias algógenas tales como serotonina, bradicinina, prostaglandinas, protones, entre otros, creando un círculo vicioso y prolongando la activación de nociceptores (7). La liberación continua de estas sustancias puede conducir a una sensibilización central lo que además perpetuaría el dolor. Es por esta razón que el abordaje oportuno y multidisciplinario juega un rol importante para evitar la cronicidad de esta patología (1).

POLIMORFISMOS GENÉTICOS DEL SISTEMA GABAÉRGICO Y DOLOR MIOFASCIAL

Durante las últimas décadas, se han estudiado diferentes patologías dolorosas caracterizando la participación de algunos genes en la sensación del dolor. Se ha encontrado diferencias individuales en la sensibilidad y tolerancia frente al dolor; respuesta al dolor; y efectos secundarios frente a fármacos (17), donde tanto el dolor experimental como clínico se encuentran influenciados por factores genéticos (18-21).

En la neurofisiología del dolor, existen múltiples participantes que favorecen o desfavorecen la percepción de la señal dolorosa y consiguiente sensación de dolor y sufrimiento (17). Dentro de éstos encontramos el principal neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso central e importante responsable en la neuromodulación descendente, el ácido gamma-aminobutírico (GABA). El GABA actúa a ni-

vel postsináptico sobre sus receptores (GABA_A, GABA_B y GABA_C) y presenta cuatro transportadores (GAT1, GAT2, GAT3, GAT4) los cuales son responsables de recapturar el neurotransmisor y por lo tanto de regular la duración e intensidad de la acción GABAérgica (17). Estudios en animales muestran que alteraciones de los receptores GABA_A y GABA_B se encuentran relacionados con variaciones en la sensibilidad al dolor (17,22). Investigaciones realizadas en ratas experimentales a las cuales se les ha disminuido el número de receptores GABA_A a la mitad han reportado episodios de alodinia e hiperalgesia, fenómenos que se producirían por una eventual inhibición somatosensorial de impulsos mediado por estos receptores en la médula espinal, encontrarse disminuidos los receptores GABA_A presinápticos en fibras AB y A-delta. Varios polimorfismos genéticos se han descrito de los receptores GABA_A (17), algunos han sido asociados a limitaciones motoras como el polimorfismo rs1805057 del gen *GABRB1* (GABA_A) encontrándose un haplotipo asociado a una menor limitación en el movimiento en procesos de dolor agudo, sugiriendo que esta subunidad actuaría como un relajante muscular endógeno con una acción GABAérgica inhibitoria mayor que reduciría el espasmo muscular y permitiría mayor movimiento (23). Otro caso es el polimorfismo rs4906902 del gen *GABRB3* (GABA_A) que se ha asociado a la presencia de un complejo síndrome caracterizado por dolor musculoesquelético denominado fibromialgia (24).

Se ha evidenciado en modelos experimentales de dolor agudo y crónico que se produce un aumento en la inmunorreacción de los transportadores GAT1 y GAT3 en el núcleo espinal del nervio trigémino (22). Por otro lado, un aumento en la acción de los transportadores de GABA puede producir una disminución en el equilibrio inhibitorio/excitatorio en neuronas trigeminotalámicas contribuyendo a una hiperalgesia e incluso se ha evidenciado que fármacos inhibidores de la recaptura de GABA producen un aumento en la respuesta antinocioceptiva en comparación con otras drogas (22). Asociado a transportadores GABA también se ha encontrado otros polimorfismos como el rs41342644 del gen *SLC6A1* (GAT1) (25). Es así como se ha evidenciado que la variabilidad genética se entrecruza con patologías dolorosas como el DMF.

DISCUSIÓN

El avance en la identificación de variantes genéticas asociadas a fenotipos clínicos de dolor ha ido en aumento, por lo que en un futuro no muy lejano el realizar terapias individualizadas basadas en datos genotípicos para maximizar respuestas a drogas y minimizar efectos adversos y comorbilidades no es impensado. Siendo el DMF el dolor más frecuente en el territorio craneocervical se propone su estudio con respecto a polimorfismos de los diferentes sistemas neuroquímicos asociados al dolor.

BIBLIOGRAFÍA

1. Caramês J, Carvalhão F, Real-Dias MC. Dor miofascial por pontos gatilho, uma doença multidisciplinar. *Acta Reumatol Port* 2009;34:38-43.
2. World Health Organization (WHO). The Burden of Musculoskeletal Diseases at the Start of the New Millenium. Report of a WHO Scientific Group. TRS 919. Geneva: Switzerland; 2003.
3. Wheeler AH. Myofascial Pain Disorders: Theory to therapy. *Drugs* 2004;64(1):45-62.
4. Wright EF. Referred craniofacial pain patterns in patients with temporomandibular disorder. *J Am Dent Assoc* 2000;131(9):1307-15.
5. Lavelle ED, Lavelle W, Smith HS. Myofascial trigger points. *Anesthesiol Clin* 2007;25(4):841-51.
6. Aragón MC, Aragón F, Torres LM. Trastornos de la articulación témporo-mandibular. *Rev Soc Esp Dolor* 2005;12(7):429-35.
7. Vázquez E, Cascos J, Gay C. Myofascial pain syndrome associated with trigger points: A literature review. (I): Epidemiology, clinical treatment and etiopathogeny. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14(10):e494-8.
8. Okeson JP. Tratamiento de oclusión y afecciones temporomandibulares, 6ª ed Madrid: Elsevier España; 2008.
9. Simons DG, Travell JG, Simons LS. Dolor y disfunción miofascial. El manual de los puntos gatillo. Mitad superior del cuerpo. 2ª ed Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2002.
10. Martínez JM, Pecos-Martín D. Criterios diagnósticos y características clínicas de los puntos gatillo miofasciales. *Fisioterapia* 2005;27(2):65-8.
11. Fernández de las Peñas C, Simons DG, Cuadrado ML, Pareja JA. The Role of Myofascial Trigger Points in Musculoskeletal Pain Syndromes of the Head and Neck. *Curr Pain Headache Rep* 2007;11(5):365-72.
12. Özkan F, Cakır-Özkan NÇ, Erkorkmaz Ü. Trigger point injection therapy in the management of myofascial temporomandibular pain. *Agri* 2011;23(3):119-25.
13. Fernández de las Peñas C, Cuadrado ML, Arendt-Nielsen L, Simons DG, Pareja JA. Myofascial trigger points and sensitization: an updated pain model for tension-type headache. *Cephalalgia* 2007;27(5):383-93.
14. Dworkin SF, Huggins KH, LeResche L, Von Korff M, Howard J, Truelove E et al. Epidemiology of signs and symptoms in temporomandibular disorders: clinical signs in cases and controls. *J Am Dent Assoc* 1990;120(3):273-81.
15. Shah JP, Danoff JV, Desai MJ, Parikh S, Nakamura LY, Phillips TM et al. Biochemicals Associated With Pain and Inflammation are Elevated in Sites Near to and Remote From Active Myofascial Trigger Points. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89(1):16-23.
16. Mense S. The pathogenesis of muscle pain. *Curr Pain Headache Rep* 2003;7(6):419-25.
17. Armero P, Muriel C, Santos J, Sánchez-Montero FJ, Rodríguez RE, González-Sarmiento R. Bases genéticas del dolor. *Rev Soc Esp Dolor* 2004;11(7):444-51.
18. Maixner W, Diatchenko L, Dubner R, Fillingim RB, Greenspan JD, Knott C et al. Orofacial Pain

- Prospective Evaluation and Risk Assessment Study - The OPPERA Study. *J Pain* 2011;12(11 supl 3):T4-T11.e1-2.
19. Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, Belfer I et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet* 2005;14(1):135-43.
20. Nielsen CS, Stubhaug A, Price DD, Vassend O, Czajkowski N, Harris JR. Individual differences in pain sensitivity: Genetic and environmental contributions. *Pain* 2008;136(1-2):21-9.
21. Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y et al. COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 2003;299(5610):1240-3.
22. Ng CH, Ong WY. Increased expression of gammaaminobutyric acid transporters GAT-1 and GAT-3 in the spinal trigeminal nucleus after facial carrageenan injections. *Pain* 2001;92(1-2):29-40.
23. Mishra BK, Wu T, Belfer I, Hodgkinson CA, Cohen LG, Kiselycznyk C et al. Do motor control genes contribute to interindividual variability in decreased movement in patients with pain? *Mol Pain* 2007;3:20.
24. Smith SB, Maixner DW, Fillingim RB, Slade G, Gracely RH, Ambrose K et al. Large Candidate Gene Association Study Reveals Genetic Risk Factors and Therapeutic Targets for Fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2012;64(2):584-93.
25. Hirunsatit R, George ED, Lipska BK, Elwafi HM, Sander L, Yrigollen CM et al. Twenty-one-base-pair insertion polymorphism creates an enhancer element and potentiates SLC6A1 GABA transporter promoter activity. *Pharmacogenet Genomics* 2009;19(1):53-65.

CORRESPONDENCIA

Verónica Iturriaga, DDS, MSc
Departamento de Odontología Integral del Adulto
Facultad de Odontología
Universidad de La Frontera
Claro Solar 115
Temuco-Chile.

Correo electrónico: veronica.iturriaga@ufrontera.cl