

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

**“Incremento de la susceptibilidad para
desarrollar alcoholismo inducido por dolor
orofacial neuropático crónico e inflamatorio”**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

Cirujano Dentista

PRESENTA

Mariana Martínez Ordoñez

Director: Dr. Isaac Obed Pérez Martínez

Dictaminadores:

Dra. Ana Lilia García Hernández

Dr. Eduardo Fulgencio Llamosas Hernández

Dr. Alejandro García Muñoz

Mtro. Manuel Javier Toriz Maldonado

Los Reyes Iztacala, Edo. De México, 17 de Octubre 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

RESUMEN

Palabras clave: dolor, lesión trigeminal, enfermedad periodontal, consumo de etanol tipo atracón.

El dolor crónico es una condición en la que éste ya no funciona como un mecanismo de defensa, sino como una alteración neuroplástica en las estructuras que lo integran. Diversas investigaciones han revelado una posible superposición entre las regiones cerebrales implicadas en la modulación del dolor y la susceptibilidad para desarrollar alcoholismo, incluidas estructuras del sistema límbico. Por otro lado, la enfermedad periodontal es una patología común, inflamatoria, infecciosa e indolora que afecta a los tejidos de soporte dental. Se ha asociado como posible agente etiológico de múltiples enfermedades sistémicas. El presente estudio tuvo como objetivo demostrar el incremento de la susceptibilidad para desarrollar alcoholismo en presencia de dolor orofacial neuropático crónico y lesión periodontal.

Cuarenta y cuatro ratas Wistar macho, con un peso inicial de 300 a 400 g, fueron divididas aleatoriamente en 4 grupos: (1) constricción del nervio mentoniano [CMN], (2) cirugía simulada de CNM, (3) lesión periodontal [LP] y (4) cirugía simulada para LP. Para evaluar la alodinia mecánica y térmica evocada por la constricción del nervio mentoniano, se utilizaron los filamentos de von Frey y el Dispositivo Operante de Evaluación de Dolor Orofacial (OPAD) (Anderson E.M. Mills R. et al., 2013). Para la medición de la pérdida ósea alveolar en el grupo LP, usamos los puntos descritos por Abe et al. 2013. Finalmente, para el consumo de etanol, usamos el modelo de beber en la oscuridad (Rhodes, et al 2005).

Los resultados mostraron que la CNM y la LP fueron factores que aumentaron considerablemente el consumo tipo atracón de etanol sin correlacionar con los puntajes obtenidos en las pruebas de alodinia mecánica o térmica. El presente trabajo muestra por primera vez que el dolor orofacial neuropático crónico e inflamatorio pueden generar alteraciones en los mismos circuitos neuronales del sistema nervioso central que inducen el alcoholismo.

ABSTRACT

Keywords: pain, trigeminal injury, periodontal disease, binge-like ethanol consumption,

Chronic pain is a condition in which this no longer functions as a defense mechanism, but as a neuroplastic alteration in the structures that integrate pain and other vital functions. Several investigations have revealed a possible overlap between brain regions involved in pain modulation and susceptibility for developing alcoholism, including structures of the limbic system. On the other hand, periodontal disease is a common, inflammatory, infectious and painless pathology that affects dental support tissues. It has been associated as a possible etiological agent of multiple systemic illnesses. The present study aimed to demonstrate the increased susceptibility to develop alcoholism in the presence of orofacial neuropathic chronic pain and periodontal injury.

Forty-four male Wistar rats, with an initial weight of 300 to 400g, were divided randomly into 4 groups: (1) constriction of the mental nerve [CMN], (2) sham surgery of CMN, (3) periodontal injury [PI] and (4) sham surgery of PI. To evaluate the mechanical and thermal allodynia evoked for the constriction of the mental nerve, we used the von Frey filaments and the Operant Orofacial Pain Assessment Device (OPAD) developed by Anderson E.M. Mills R. et al., 2013. For the measurement of the alveolar bone loss in the LP group, the points described by Abe et al. 2013 were used. Finally, for alcohol consumption, we used the drinking-in-the-dark model originally (Rhodes, et al 2005)

The results showed that the constriction of the mental nerve and periodontal disease were factors that considerably increased the binge like ethanol consumption without correlating with the score of mechanical or thermal allodynia. The present work shows evidence for the first time, that orofacial neuropathic chronic pain and periodontal injury may generate alterations in the same neuronal circuits of the central nervous system that induce alcoholism.

ÍNDICE DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS	7
INTRODUCCION	9
MARCO TEÓRICO.....	10
DOLOR	10
CLASIFICACIÓN DEL DOLOR.....	11
DOLOR AGUDO.....	12
DOLOR CRÓNICO	12
DOLOR NEUROPÁTICO.....	13
DOLOR NEUROPÁTICO OROFACIAL	13
DOLOR NOCICEPTIVO	13
DOLOR INFLAMATORIO	14
DOLOR PSICÓGENO	14
DOLOR SOMÁTICO.....	14
DOLOR VISCERAL	14
NEUROANATOMÍA DEL DOLOR.....	15
RECEPTORES SENSORIALES DEL DOLOR	15
INTEGRACIÓN DEL ESTIMULO DOLOROSO	16
TRANSDUCCIÓN.....	17
TRANSMISIÓN.....	20
MODULACIÓN	22
PERCEPCIÓN	23
INFLAMACIÓN Y ENFERMEDAD PERIODONTAL.....	25
SOMATOSENSACIÓN PERIODONTAL Y SALUD ORAL RELACIONADA CON LA CALIDAD DE VIDA.....	26
ETANOL.....	27
ESTRUCTURAS NEURONALES INVOLUCRADAS EN EL DOLOR CRÓNICO Y LA ADICCIÓN AL ALCOHOL.....	28
NÚCLEO ACCUMBENS.....	29
AMÍGDALA CENTRAL Y CORTEZA PREFRONTAL	30
ÍNSULA.....	31
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.....	35
OBJETIVO GENERAL	36

OBJETIVOS PARTICULARES.....	36
HIPÓTESIS	37
MÉTODOS	37
ANIMALES.....	37
PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS.....	38
CIRUGÍA DE CONSTRICCIÓN DEL NERVIO MENTONIANO.....	38
CIRUGÍA DE LESIÓN PERIODONTAL	38
PRUEBA DE ALODINIA MECÁNICA.....	38
PRUEBA DE ALODINIA TÉRMICA.....	39
CONSUMO DE ETANOL	40
MEDICIÓN DE LA PÉRDIDA ÓSEA ALVEOLAR	40
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	41
RESULTADOS.....	41
ALODINIA MECÁNICA Y TÉRMICA EVOCADA POR LESIÓN TRIGEMINAL ..	41
LA LESIÓN PERIODONTAL NO INDUCE RESPUESTA ALODINICA A ESTÍMULOS MECÁNICOS.....	42
EL DOLOR NEUROPÁTICO CRÓNICO Y LA LESIÓN PERIODONTAL INDUCEN CONSUMO TIPO ATRACÓN DE ETANOL	44
DISCUSIÓN	46
CONCLUSIONES.....	49
REFERENCIAS.....	50
ANEXOS	60
GLOSARIO	60

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Componente sensorial-discriminativo, cognitivo-evaluativo y afectivo-emocional del dolor.	11
Figura 2. Proceso del dolor.	17
Figura 3. Esquema de la transmisión del dolor a través de la vía espinotalámica ascendente.	20
Figura 4. Vías ascendentes.	21
Figura 5. Vías descendentes.	22
Figura 6. Estructuras cerebrales involucradas en el proceso del dolor.	23
Figura 7. Intersección de sustratos neurales mediando nocicepción y dependencia del alcohol.	32
Figura 8: Evaluación de la respuesta alodínica mecánica evocada por la constricción del nervio mentoniano.	42
Figura 9. Esquemmatización del sistema OPAD.	43
Figura 10. Evaluación de la respuesta alodínica térmica evocada por la constricción del nervio mentoniano.	43
Figura 11. Evaluación de la alodinia mecánica en el grupo LP, utilizando filamentos de Von Frey.	44
Figura 12. Consumo de etanol normalizado a la línea base (LB), en concentraciones de 10%, 20% y 40% utilizando el modelo DID.	45
Figura 13. Correlación entre el consumo de etanol y los puntajes obtenidos en la prueba de alodinia mecánica para el grupo CNM, y entre el consumo de etanol y la pérdida ósea en el grupo LP.	46

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi asesor de tesis, el Dr. Isaac Obed Pérez Martínez, por su dirección, paciencia y compromiso.

Mis más sinceros agradecimientos también a:

Dra. Ana Lilia García Hernández

Dr. Eduardo Llamosas Hernández

Dr. Alejandro García Muñoz

Mtro. Manuel Javier Toriz Maldonado

C.D. Brayan López Nieto

C.D. Casandra Rebeca Acevedo Roque

C.D. Mariela García Jácome

C,D. Diana Laura Solís Suárez

Por su valiosísimo tiempo, ideas y ayuda.

Gracias, Universidad Nacional Autónoma de México.

Gracias al apoyo y financiamiento brindado por el Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) IA2013716 y FESI-DIP-PAPCA-2016-12.

Gracias infinitas a mi familia.

INTRODUCCION

El presente trabajo tuvo como objetivo principal demostrar en un modelo animal el incremento de la susceptibilidad para desarrollar alcoholismo en presencia de dos afecciones orofaciales: una de dolor neuropático crónico, causada por constricción del nervio mentoniano (lesión trigeminal); y otra indolora, causada por lesión periodontal.

El dolor crónico es una condición en la cual el dolor ya no funciona como un mecanismo de defensa, sino como una alteración neuroplástica en los circuitos motivacionales y emocionales (mesolímbico-prefrontales) del cerebro. Dichos cambios plásticos dictan la transición a la cronicidad del dolor, haciendo que este sea menos somático y más afectivo en su naturaleza (Mansour, A. R., Farmer, M. A, et cols, 2014).

Debido al carácter complejo y biopsicosocial del dolor crónico, su padecimiento no se limita solo a su sintomatología, involucra también alteraciones sensoriales, emocionales y cognitivas que afectan las actividades cotidianas de quien lo sufre, con la amenaza incluso de imposibilitarle adaptarse a las exigencias de su día a día, repercutiendo directamente en su calidad de vida.

Diversas investigaciones han revelado que el dolor crónico y la susceptibilidad para desarrollar alcoholismo, comparten los mismos circuitos neuronales en estructuras corticales y del sistema límbico. (Crews et al., 2011; Koob and Le Moal, 2008; Egli M, Koob GF, et cols, 2012.; Apkarian AV, Neugebauer V et cols, 2013). Estos hallazgos plantean la posibilidad de que el procesamiento del dolor crónico podría alterar la farmacología y la neuroquímica del alcohol para influir en la transición de consumo moderado a la adicción.

Por otra parte, la enfermedad periodontal (EP) es una patología común, multifactorial, inflamatoria, infecciosa e indolora que afecta los tejidos de soporte dental. En la EP, el dolor es generalmente inexistente o puede ser leve, pudiendo

llevar a la pérdida del órgano dentario y de las estructuras adyacentes sin presencia de dolor consciente; de hecho, la enfermedad periodontal ha sido descrita como una enfermedad silenciosa (Buset SL, Walter C, et cols 2016), a pesar de síntomas notorios como el sangrado gingival.

Después de la caries, es uno de los padecimientos bucodentales con mayor prevalencia a nivel mundial. Aunque se desconoce la cifra exacta de su prevalencia, en México se ha reportado hasta en un 70% de la población, y se presenta principalmente en adultos mayores de 65 años en adelante (según la Academia Americana de Periodoncia; Boletín UNAM-DGCS-476, 2016).

La EP ha sido asociada con un alto riesgo a desarrollar múltiples tipos de cáncer (Michaud DS, 2017) como: oral (Wang RS, 2013; Yao QW, 2014; Ye L, 2016), pulmonar, pancreático (Michaud DS, 2017; Ogrendik M, 2017), hepático (Yang B, 2017) y de seno (Freudenheim JL, 2016); y a padecimientos sistémicos cardiovasculares (Yu YH, 2015); artritis reumatoide (Kaur S, 2013); osteoporosis (Dodd DZ, 2013); Alzheimer (Gaur S, 2015; Gurav AN, 1992); así como al deterioro cognitivo en pacientes geriátricos (Elsig F, 2015; Gil-Montoya JA, 2015)

El entendimiento de los procesos y las estructuras neuronales involucradas en la integración de la percepción del dolor neuropático y la lesión periodontal, y como estas afectan el consumo de alcohol, podría orientar a nuevas líneas de investigación en las que se considere el impacto que tienen pequeñas lesiones tisulares orofaciales en el desarrollo de adicciones.

MARCO TEÓRICO

DOLOR

El dolor es la causa más frecuente de consulta médica. Dado que el dolor es una experiencia sujeta a la percepción y el estado interno de cada individuo, su estudio resulta abstracto. Existen un sinnúmero de clasificaciones y definiciones del dolor siendo de las más aceptadas la de la International Association for the Study of Pain (IASP) que definió el dolor como “una experiencia sensitiva y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular real o potencial en términos del daño”. El dolor es un mecanismo de defensa, en otras palabras una señal de alerta para proteger al organismo y aumentar la supervivencia del individuo. (Perena RE, 2000)

El dolor se produce cuando llegan a distintas áreas corticales del sistema nervioso central (SNC) un número de estímulos suficientes a través de un sistema aferente normalmente inactivo, produciéndose no sólo una respuesta refleja, ni sólo una sensación desagradable, sino una respuesta emocional con varios componentes (López T.F., 1996)

:

Figura 1. Componente sensorial-discriminativo, cognitivo-evaluativo y afectivo-emocional del dolor.

CLASIFICACIÓN DEL DOLOR

Para su estudio, es posible clasificar al dolor en función de diversos criterios: su duración, dividiéndolo en agudo y crónico; su origen, como nociceptivo,

neuropático y psicógeno; su localización, encontrando el dolor somático y visceral; dependiendo de su intensidad, en leve, moderado e intenso y de su etiología, pudiendo ser originado por trauma o por enfermedad (Del Arco, 2015, Rodríguez, L. y col, 2015).

DOLOR AGUDO

Es un fenómeno de inicio rápido y duración limitada que generalmente se asocia a un daño tisular y desaparece con la curación de este último. Usualmente tiene una relación causal identificable con una lesión o enfermedad. Es localizado y de intensidad relacionada al estímulo que lo produce. Está acompañado de reflejos protectores y, si no es tratado adecuadamente, puede llevar a cambios a largo plazo en el sistema nervioso, dolor crónico y estrés psicológico. (Del Arco, 2015).

DOLOR CRÓNICO

Persiste más allá del período esperado de recuperación después de la lesión o el trauma que lo origina, o se asocia a una infección crónica. Generalmente dura más de 6 meses y la enfermedad identificable que lo ocasiona es insuficiente para explicar el dolor persistente. El dolor crónico es una condición en la que la nocicepción ya no actúa como un proceso útil o beneficioso para el organismo, sino que representa un estado debilitante asociado a estados emocionales negativos en incluso trastornos afectivos. (Fröhlich et al., 2006; Gureje, 2008). El dolor crónico puede interrumpir los patrones de sueño y las actividades diarias (Del Arco, 2015, Rodríguez, L. y col, 2015).

Los estados de dolor crónico incluyen sensaciones dolorosas exageradas a estímulos que son normalmente inofensivos (alodinia), o causan una respuesta dolorosa a un estímulo leve (hiperalgesia), que tienden a ser a largo plazo y, en algunos casos, refractarios a los tratamientos analgésicos convencionales (O'Connor & Dworkin , 2009). El National Institution of Mental Health, no considera el dolor crónico un síntoma como el dolor agudo, sino una enfermedad ya que se ve relacionado a cambios en la personalidad (depresión, anorexia, alodinia, hiperalgesia, insomnio, etc.),

DOLOR NEUROPÁTICO

El dolor neuropático, anormal o patológico, aparece sólo en una minoría de individuos y es el resultado de enfermedad o lesión del SNC o periférico. Son sensaciones aberrantes o anormales de dolor (neuralgia del trigémino, miembro fantasma) (López FA, y col, 2006). Es un trastorno del dolor crónico resultante de lesiones en el sistema nervioso periférico o central y que afecta negativamente la calidad de vida de una gran población de pacientes (Fredenstein et al., 2008) Generalmente es desproporcionado para el estímulo que lo produce y puede aparecer sin una causa identificable. Se considera un dolor patológico, sin funciones de alerta o defensa. (Del Arco, 2015,)

DOLOR NEUROPÁTICO OROFACIAL

Es un dolor muy complejo, esto explicado por diversos factores tales como:

- La complicada inervación orofacial
- La amplia representación cortical sensitiva de las estructuras orofaciales
- La alta prevalencia de la patología oral.
- Las numerosas anastomosis neurológicas en esta zona (dolor reflejo referido a zonas no lesionadas).

El dolor neuropático orofacial ha sido descrito en varias formas, incluyendo patologías como el síndrome de boca ardiente, dolor facial idiopático persistente, neuralgia del trigémino y neuralgia postherpética. La fisiopatología de algunas de estas condiciones sigue siendo poco clara y, por lo tanto, las opciones de tratamiento tienden a variar e incluyen una amplia variedad de tratamientos, incluyendo terapia de conducta cognitiva, antidepresivos, anticonvulsivos y opioides. (McDonough P et col, 2014)

DOLOR NOCICEPTIVO

Dolor normal o sensorial. Forma parte del repertorio de sensaciones normales, como la visión o el tacto. El dolor nociceptivo es la consecuencia de la activación del sistema neurofisiológico constituido por nociceptores periféricos, vías centrales de la sensación dolorosa y, finalmente, corteza cerebral. La intensidad y duración

de las sensaciones de dolor nociceptivo dependen crucialmente de la modulación de las señales de lesión tisular a lo largo de la vía nocicéptica, pero el dolor nociceptivo se debe siempre a la activación de un sistema sensorial específico encargado de su transmisión. (López FA, y col, 2006)

DOLOR INFLAMATORIO

El dolor nociceptivo de tipo inflamatorio, es desencadenado por lesiones tisulares que dan lugar a una respuesta inflamatoria que, a su vez, estimula directamente a los nociceptores. El dolor inflamatorio es causado por rupturas tisulares (heridas, fracturas, desgarros musculares, etc.) presiones intensas (que ocasionan isquemia o daños tisulares), quemaduras, frío intenso y prolongado, y lesiones químicas (por sustancias ácidas o alcalinas). Desde las células lesionadas se inicia la liberación de una gran variedad de sustancias, y otras son sintetizadas durante los eventos que siguen a la lesión. (Moreno C., et col, 2004)

El dolor inflamatorio resulta del aumento de la excitabilidad de las fibras sensitivas nociceptivas periféricas producidas por la acción de mediadores inflamatorios. Este efecto excitador, a su vez, es el resultado de la actividad alterada de los canales iónicos dentro de las fibras sensitivas afectadas. (Linley JE y col, 2010)

DOLOR PSICÓGENO

De causa psíquica (depresión, hipocondría), o una intensificación desproporcionada de un dolor orgánico a causa de factores psicológicos.

DOLOR SOMÁTICO

Cuando se estimulan los receptores de la piel o el sistema musculoesquelético. Está bien localizado, es generalmente punzante.

DOLOR VISCERAL

Es un dolor que se debe a lesiones o disfunciones de los órganos internos. Es continuo, profundo y mal localizado, y puede ser irradiado a zonas alejadas del punto de origen. Suele acompañarse de síntomas vegetativos (náuseas, vómito, sudoración) (Del Arco, 2015,).

NEUROANATOMÍA DEL DOLOR

RECEPTORES SENSORIALES DEL DOLOR

Un nociceptor es una neurona localizada periféricamente, sensible preferentemente a estímulos nocivos o estímulos que se volverían nocivos si se prolongaran, capaces de codificar intensidades de estímulos dentro del rango nocivo. Sus atributos estructurales incluyen un axón, cuerpo celular y terminales centrales asociadas con el órgano terminal. Las terminaciones de los nociceptores no están encapsuladas (terminaciones nerviosas libres). Se les conoce también como receptores de umbral elevado, ya que los estímulos que provocan dolor son superiores a los que provocan otras sensaciones específicas (Dubin, A.P, y col, 2010; Prados, J., y col, 1996)

Existen tres tipos de receptores para el dolor:

1. Mecanorreceptores de umbral elevado: Responden a presiones lesivas para los tejidos y transmiten a través de fibras A-delta, responsables del dolor agudo o punzante.
2. Receptores en las terminaciones nerviosas libres: Asociados con fibras C. Son receptores unimodales que sólo responden al dolor (ej.: En la córnea, en la pulpa dental, en el periostio).
3. Receptores polimodales en la piel: Responden a estímulos como calor, tacto superficial, acción de sustancias químicas y dolor. Corresponden en su mayoría a las fibras C. Generalmente, cuando el estímulo es suave, se percibe como una sensación táctil o de temperatura, pero si el estímulo alcanza determinado nivel, la sensación será dolorosa (Perena RE, 2000; Raja S,1988).

NERVIOS PERIFÉRICOS SENSITIVOS

Las fibras nerviosas son un conjunto de axón y células gliales que lo envuelve. Se dividen en tres grupos con base en sus diferencias en estructura y velocidad de conducción del estímulo nervioso:

1. Fibras C: no tienen vaina de mielina, conducen los impulsos autonómicos.
2. Fibras B: tienen una pequeña vaina de mielina, son un poco más gruesas, y conducen los impulsos autonómicos posganglionares.
3. Fibras A: tienen vaina de mielina y son las más gruesas; según su función, el diámetro y el tipo de sensación que conducen, se dividen en 4 tipos:
 - A delta: transmiten el dolor y la sensación térmica.
 - A gamma: transmiten los impulsos motores y el tono muscular involuntario.
 - A beta: transmiten el tacto y la presión.

Las fibras A-delta y C son las responsables de la transmisión del dolor como sensación. El 80% de los impulsos es vehiculizado por las fibras C: de diámetro reducido, nervios amielínicos que conducen el dolor a baja velocidad, responsables del dolor difuso y desagradable. El 20% restante es transmitido por fibras A-delta, de diámetro más grande, nervios mielinizados que conducen los impulsos más rápido, responsables del dolor agudo, concreto e inmediato. Las fibras A-delta pueden modular la intensidad y el carácter del impulso nervioso (Kopf, A. y col, 2010, Perena RE, 2000)

INTEGRACIÓN DEL ESTIMULO DOLOROSO

El núcleo sensorial principal y el núcleo espinal también son llamados el complejo nuclear sensorial trigeminal y son responsables de la conducción de la información sobre el dolor y la temperatura (Matsushita M, Ikeda M, Okado N. 1982). La información sensorial, es llevada por neuronas aferentes trigeminales que integran la información a estos núcleos y posteriormente al tálamo. Finalmente, los axones de las neuronas talámicas se proyectan a la corteza sensitiva, en donde las señales serán percibidas y enviadas a diversos centros integradores del dolor.

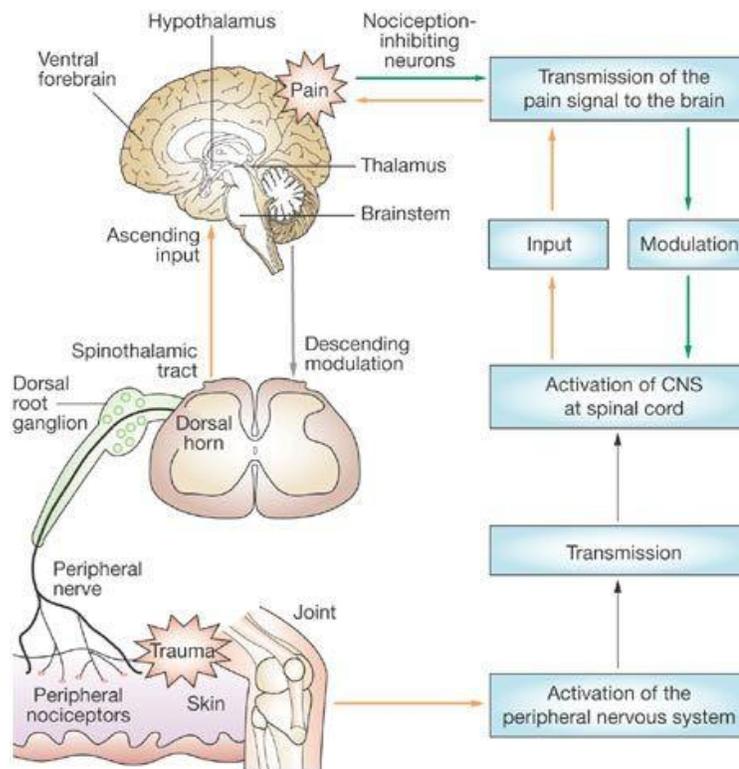


Figura 2. Proceso del dolor.

Existen cuatro fases básicas envueltas en la nocicepción y estas son:

- Transducción
- Transmisión
- Percepción
- Modulación

TRANSDUCCIÓN

La transducción comienza cuando las terminaciones nerviosas libres (nociceptores) de fibras C y fibras A-delta de neuronas aferentes primarias responden a estímulos nocivos. Es la conversión del estímulo nocivo en energía

eléctrica a nivel nociceptivo. Para que se genere un impulso de dolor, se produce un intercambio de iones sodio y potasio (despolarización y re polarización) en las membranas celulares. Esto da como resultado un potencial de acción y la generación de un impulso de dolor (Pace MC, 2017)

Los nociceptores son distribuidos en;

- Estructuras somáticas (piel, músculos, tejido conectivo, huesos, articulaciones)
- Estructuras viscerales (órganos viscerales como hígado, tracto gastrointestinal).

Generalmente, los estímulos nocivos pueden clasificarse en: mecánicos (presión, hinchazón, absceso, incisión, crecimiento tumoral); térmicos (quemadura, escaldadura); y químicos (neurotransmisor excitador, sustancia tóxica, isquemia, infección (Lima D, 1993; Bessou P, 1969)

Entre los mediadores químicos que activan y/o sensibilizan a los nociceptores y que modifican su sensibilidad tenemos:

- Prostaglandina
- Bradiquinina
- Serotonina
- Sustancia P
- Potasio
- Histamina.

Excitación sináptica, neurona de 2º orden, tracto espinotalámico

La transmisión de la información nociceptiva (potencial de acción) desde la primera a la segunda neurona es realizada por los neurotransmisores excitadores. Los neurotransmisores se unen postsinápticamente a varios receptores y producen un potencial de acción, que se transmite al cerebro a través de las llamadas neuronas de proyección nociceptivas. En cada nivel

segmentario, estas neuronas cruzan la médula espinal hasta el lado contralateral, donde forman el tracto espinotalámico ascendente.

Procesamiento en los niveles superiores del SNC

Algunas fibras ascendentes del tracto espinotalámico inducen reacciones neurovegetativas mediante la activación de la formación reticular y áreas de la parte superior de la médula espinal (bulbo raquídeo). Afectan a la conciencia (el dolor leve aumenta la concentración, el dolor severo causa inconsciencia) y producen una respuesta cardiovascular y respiratoria frente a los estímulos dolorosos

Otras fibras ascendentes alcanzan el **hipotálamo**, donde se desencadena la **respuesta endocrina** (p. ej., liberación de endorfinas desde la hipófisis).

La sustancia gris localizada a nivel central en el mesencéfalo –la sustancia gris periacueductal (SGP)– recibe una respuesta cortical y subcortical e inicia la transmisión de impulsos nerviosos inhibidores, que descienden por el SNC en dos tractos diferentes.

- El tracto medial se inicia en los llamados núcleos del rafe, y está influenciado principalmente por el neurotransmisor serotonina que pueden inducir la inhibición del dolor así como facilitar su actividad.
- El tracto lateral comienza en el locus coeruleus (LC). En estas vías desempeñan un papel protagonista el transmisor noradrenalina.

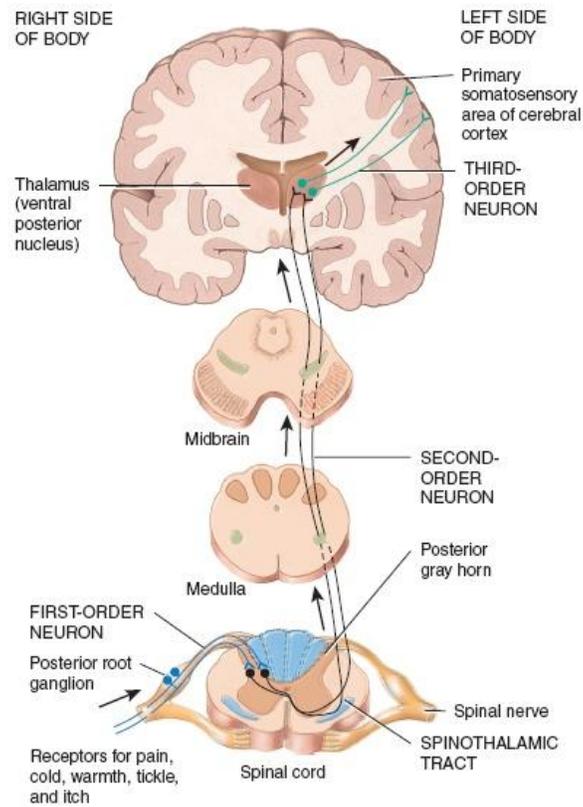


Figura 3. Esquema de la transmisión del dolor a través de la vía espinotalámica ascendente.

TRANSMISIÓN

El estímulo doloroso se transmite a través de dos fibras nerviosas, Fibras: A- δ que son las responsables del dolor inicial agudo y las fibras C, que causan el dolor secundario, sordo. Las células del asta dorsal son las neuronas de primer orden en el proceso del dolor, aquí la activación de las neuronas motoras pueden provocar movimientos restrictivos y por lo tanto de protección (reflejos). Las fibras C y A-delta terminan en el cuerno dorsal de la médula espinal. Existe una hendidura sináptica entre los extremos terminales de la fibra C y las fibras A-delta y las neuronas del cuerno dorsal nociceptivo (NDHN). Para que los impulsos del dolor se transmitan a través de la hendidura sináptica a la NDHN, se liberan neurotransmisores excitadores, los cuales se unen a receptores específicos en la NDHN. Estos neurotransmisores son:

- Adenosina trifosfato
- Glutamato
- Péptido relacionado con el gen de la calcitonina
- Bradiquinina
- Óxido nítrico
- Sustancia P

Después de la transmisión a las neuronas de segundo orden, el impulso del dolor se transmite desde la médula espinal hasta el tallo cerebral y el tálamo a través de dos principales vías ascendentes nociceptivas. Éstos son la vía espinotalámica y la vía espinoparabraquial.

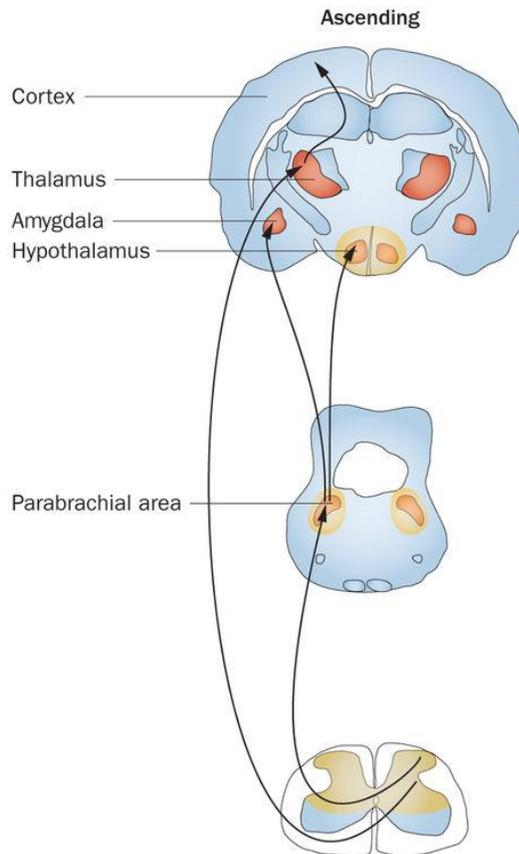


Figura 4. Vías ascendentes.

MODULACIÓN

La actividad neuronal puede inhibir o favorecer la transmisión del dolor. La modulación periférica del dolor ocurre a nivel nociceptivo. Diferentes sustancias pueden amortiguar o influir en el dolor en caso de tejidos dañados, por ejemplo: iones de hidrógeno, iones de potasio, histamina, serotonina, acetilcolina, bradicinina, prostaglandinas, sustancia P. La modulación central puede tanto facilitar como inhibir el dolor.

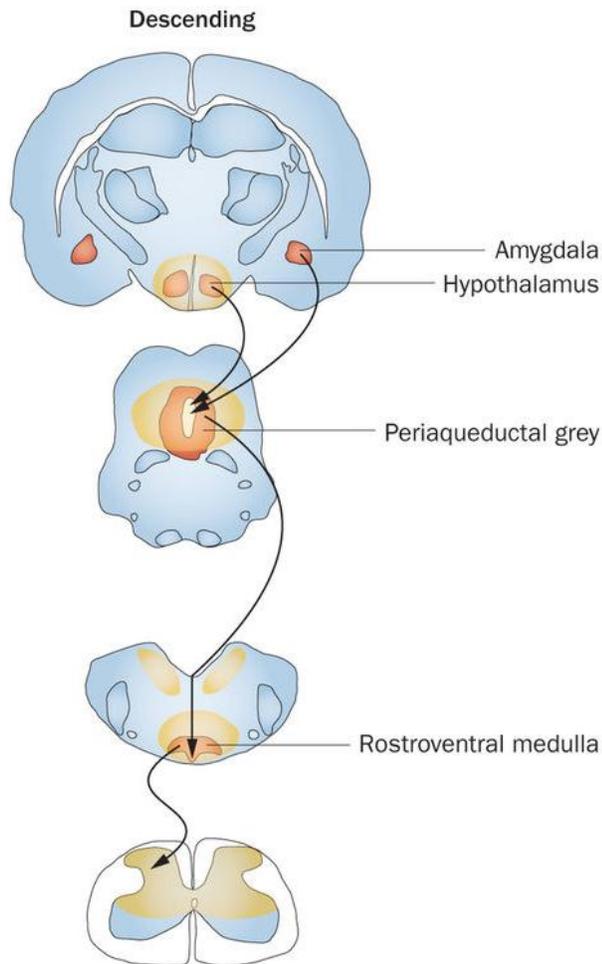


Figura 5. Vías descendentes

PERCEPCIÓN

Son varias las estructuras del cerebro involucradas en el procesamiento y percepción del dolor. Las estructuras relevantes del SNC son la corteza cerebral, el tronco encefálico y el asta dorsal de la médula espinal,

La corteza es la parte del cerebro donde se genera y se hace consciente la sensación de dolor, mientras que el sistema límbico genera reacciones emocionales como la tristeza, lagrimas y enojo.

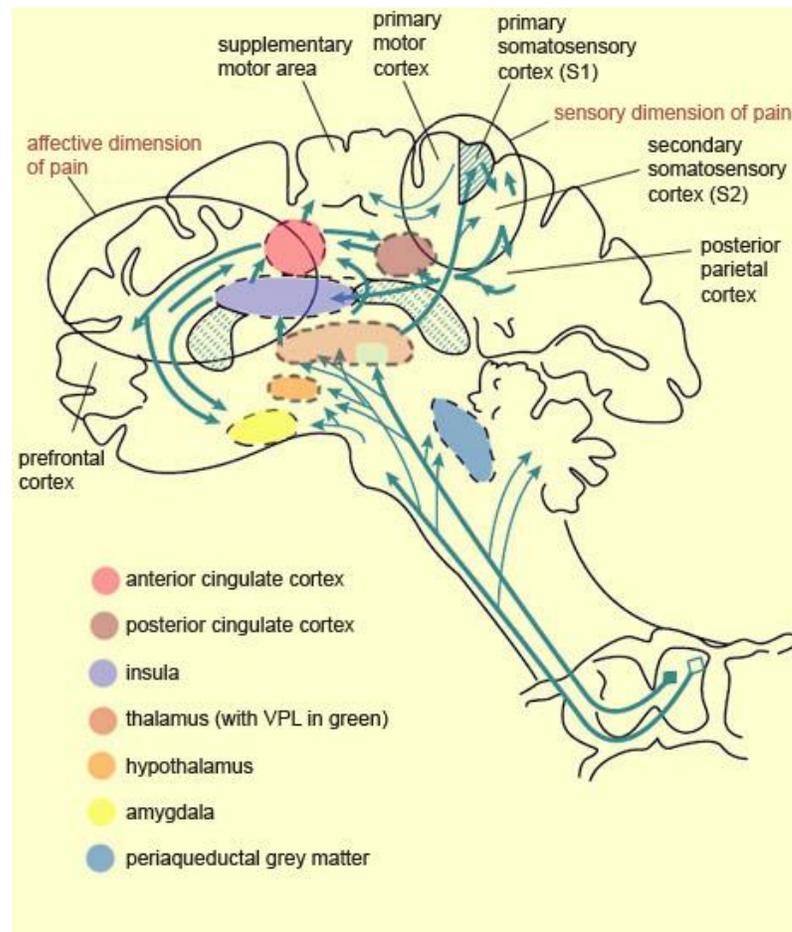


Figura 6. Estructuras cerebrales involucradas en el proceso del dolor.

Como puede apreciarse, el cerebro no tiene un centro de integración del dolor, así que cuando los impulsos llegan al cerebro, se dirigen a múltiples regiones como la corteza somatosensorial primaria y secundaria (S1 y S2), la médula espinal, el tálamo, la ínsula, la corteza cingulada anterior; áreas del mesencéfalo incluyendo la sustancia gris periaqueductal y el cerebelo; estructuras subcorticales incluyendo el hipocampo, los ganglios basales y la amígdala; donde el dolor será procesado; y regiones asociadas a la recompensa como el núcleo accumbens, el área tegmental ventral y la corteza prefrontal.

Inhibición descendente

Mediante el envío de respuestas de vuelta hacia la periferia, el SNC puede inducir la liberación de neurotransmisores que reducen la transmisión de las señales dolorosas (autorregulación negativa).

Respuesta cortical y subcortical

Los centros neuronales de la corteza y las áreas subcorticales del cerebro responden a las señales dolorosas entrantes (ascendentes) y pueden modular las señales dolorosas mediante la activación de las vías eferentes descendentes inhibitorias.

Sinapsis inhibitoras

Los impulsos inhibidores descienden hasta el asta dorsal del segmento medular, donde los estímulos dolorosos son transmitidos a la neurona de segundo orden. Las interneuronas inhibitoras activadas liberan neurotransmisores inhibidores, como endorfinas, noradrenalina y serotonina.

INFLAMACIÓN Y ENFERMEDAD PERIODONTAL

La inflamación es la respuesta fisiológica y organizada a una gran variedad de agentes etiológicos, incluyendo calor, químicos, infección bacteriana o estrés. (Hasturk, H., y Kantarci, A., 2015). Cuando la inflamación se convierte en crónica, la respuesta inmune adaptativa se activa con la participación de los mecanismos celulares y no celulares de la inmunidad adquirida. Los mecanismos inmunológicos desempeñan otros papeles en la resolución de la inflamación y en el proceso de curación, incluyendo la reparación y la regeneración de tejidos perdidos o dañados. Así, la inmunidad innata (inflamatoria) y la inmunidad adquirida deben coordinarse para devolver el tejido lesionado a la homeostasis (Cekici, A., et al 2014; Trowbridge, H. O et al, 1997). Sin embargo, la EP se caracteriza por una disfunción de las vías de resolución de la inflamación, dando como resultado un fracaso de la cicatrización y una inflamación crónica dominante, progresiva y destructiva (Van Dyke, T. E., y Serhan, C. N., 2003; Kantarci, A., Hasturk, H et al 2006; Serhan, C. N., y Savill, J., 2005; Hajishengallis, G, 2014 y 2015).

La EP afecta los tejidos de soporte dental y se caracteriza por la presencia de depósitos bacterianos en el borde gingival –principalmente bacterias del complejo rojo, como *P. gingivalis*, *Treponema denticola* y *Tannerella forsythia* (Hajishengallis, et al. ,2012)-, y la formación de un infiltrado inflamatorio que lleva a la pérdida del hueso alveolar y eventualmente del diente (Hernandez et al., 2011). Clínicamente se diagnostica midiendo la profundidad de la bolsa periodontal (Armitage, 1995). La presencia de hemorragia durante el sondaje periodontal se correlaciona positivamente con el tamaño del infiltrado inflamatorio en tejidos gingivales (Greenstein et al., 1981), con exudados gingivales de mediadores proinflamatorios tales como interleucina-1 β , interleucina-8 y marcadores de destrucción, como la matriz metaloproteinasa-8 (Teles et al., 2010; Abusleme, L et al 2013).

Una vez establecida una lesión inflamatoria en el periodonto, las bacterias de la placa dental pueden invadir el tejido gingival a través del recubrimiento epitelial sulcular ulcerado de las bolsas periodontales y luego diseminarse en la circulación sistémica (Tomás, I., Diz, P et al, 2012). Además, se producen diversas citocinas proinflamatorias en el tejido periodontal inflamado (Preshaw, P. M., y Taylor, J. J., 2011), que también pueden entrar en la circulación sistémica. Aunque los mecanismos exactos no han sido aclarados, la bacteriemia resultante y el aumento de los mediadores inflamatorios circulantes pueden potenciar una reacción inflamatoria en otros tejidos u órganos.

SOMATSENSACIÓN PERIODONTAL Y SALUD ORAL RELACIONADA CON LA CALIDAD DE VIDA

El dolor periodontal nociceptivo, es generalmente localizado en los dientes afectados en los que hay inflamación o infección; puede ser leve, persistente o episódico (Edens MH, 2016); esta sensación dolorosa, involucra los tejidos circundantes como la encía, el periodonto y el hueso alveolar; y es percibido gracias a los mecanorreceptores y propioceptores presentes en el periodonto.

El ligamento periodontal tiene una función sensitiva, debido a que se encuentra altamente inervado por fibras nerviosas con capacidad para transmitir sensaciones táctiles, de presión y nociceptivas por las vías trigeminales.

La somatensación periodontal es mediada por múltiples receptores, incluyendo las células de Merkel (Tadokoro O, 2002) y de Ruffini (mecanorecepción) y las terminaciones nerviosas libres A-delta y C (nocicepción y picazón) (Byers MR, 1985; Kobayashi M, 2017), está información en forma de potencial de acción es llevada de los tejidos periodontales al tallo cerebral.

En patologías dentales comunes como la gingivitis y la enfermedad periodontal, el dolor es generalmente inexistente o puede ser leve, pudiendo llevar a la pérdida

del órgano dentario y de las estructuras adyacentes sin presencia de dolor consciente. Sin embargo, procesos agudos como la gingivitis ulceronecrotizante o la periodontitis apical aguda, son comúnmente dolorosos (Herrera D, Alonso B, et cols 2014; Hasturk H, Kantarci A. 2015) lo cual ilustra las características sensitivas de los tejidos periodontales.

Con el objetivo de evaluar los mecanismos subyacentes a la condición indolora de la enfermedad periodontal, se ha sugerido que la disociación entre la inflamación y el dolor presente en la periodontitis podría deberse a las interacciones entre las bacterias periodontales y las células del huésped, que crean un entorno único en el que los efectos pro-algésicos de mediadores inflamatorios y factores liberados durante el daño tisular se inhiben directa o indirectamente, así como alteraciones anatómicas en la inervación del periodonto (Gaurilcikaite E, 2017).

Los aspectos desfavorables asociados a la enfermedad periodontal, como la disfunción, una mala apariencia orofacial, el dolor, así como con la incomodidad al realizar higiene bucal y el uso de prótesis dentales, implican un componente psicosocial negativo que deteriora la salud oral relacionada con la calidad de vida (OHRQoL) (Thomson WM, 2012).

OHRQoL se define como una construcción multidimensional que refleja la comodidad de las personas al comer, dormir y participar en relaciones sociales; su autoestima; y el contentamiento con respecto a su salud oral (US Department of Health and Human Services, 2000)

ETANOL

El etanol es una sustancia psicoactiva con propiedades causantes de dependencia que ha sido empleada en muchas culturas durante siglos. El consumo nocivo de alcohol afecta a las personas y las sociedades en diferente ámbitos ya que, además del consumidor, puede perjudicar a otras personas, por ejemplo,

familiares, amigos, compañeros de trabajo y desconocidos. El consumo nocivo de alcohol genera una pesada carga sanitaria, social y económica que es importante considerar.

El consumo de alcohol es un factor causal en más de 200 enfermedades y trastornos. Sus efectos son determinados por el volumen de alcohol consumido, los hábitos de consumo y, en raras ocasiones, la calidad del alcohol. El consumo de etanol está asociado con el riesgo de desarrollar problemas de salud tales como trastornos mentales y problemas asociados al comportamiento incluido el alcoholismo, importantes enfermedades no transmisibles tales como la cirrosis hepática, algunos tipos de cáncer y enfermedades cardiovasculares, también a numerosas enfermedades inflamatorias y degenerativas que pueden acabar con la vida de los sujetos que los sufren, (Estruch, R., 2002), así como traumatismos derivados de la violencia y los accidentes de tránsito. (OMS, Alcohol. Nota descriptiva N°349. Enero, 2015)

El etanol es tóxico para la mayoría de tejidos del organismo. (Estruch, R., 2002) Ha sido demostrado que el consumo de alcohol agudo y crónico afecta a las redes cerebrales (Schulte, T.2012)

ESTRUCTURAS NEURONALES INVOLUCRADAS EN EL DOLOR CRÓNICO Y LA ADICCIÓN AL ALCOHOL

Que muchas regiones cerebrales contribuyan en el mecanismo de dolor, reflejan la función adaptativa del dolor y el reclutamiento del comportamiento cognitivo, afectivo y motivacional necesario para responder a estímulos.

Los cambios funcionales en las vías del dolor también pueden influir en otras funciones apoyados por sistemas de dolor no primario (dolor lento, dolor difuso transportado por fibras C; una fibra no-mielinizada y vegetativa) como se indica

por una mayor incidencia de depresión y ansiedad en personas con trastornos de dolor crónico (Fröhlich et al., 2006; Gureje, 2008).

El dolor crónico es una condición en la que la nocicepción ya no actúa como un proceso útil o beneficioso para el organismo, sino que representa un estado debilitante asociado a estados emocionales negativos en incluso trastornos afectivos. (Fröhlich et al., 2006; Gureje, 2008).

La plasticidad neuronal es la capacidad de las áreas cerebrales o de grupos neuronales de responder funcional y neurológicamente con el fin de suplir las deficiencias funcionales correspondientes a la lesión. Es la capacidad de las neuronas de asumir el papel de otra que esté lesionada; implica reorganización sináptica y la posibilidad de crecimiento de nuevas sinapsis a partir de una neurona o varias neuronas dañadas (Reichling, Levine, 2009).

NÚCLEO ACCUMBENS

El núcleo accumbens, (NAc) es un grupo de neuronas del encéfalo, ubicadas donde el núcleo caudado y la porción anterior del putamen confluyen lateralmente con respecto al septum pellucidum. El núcleo accumbens y el tubérculo olfatorio constituyen la parte ventral del cuerpo estriado, que es parte de los ganglios basales.

El NAc es un componente central del sistema mesocorticolímbico (Ambroggi F, 2008; Carlezon WA Jr, 2009; Goeders NE, 1983); es una red del cerebro estrechamente asociada con el aprendizaje emocional, el comportamiento de motivación y el comportamiento adictivo; también se le atribuye una función importante en el placer incluyendo la risa y la recompensa, así como el miedo, la agresión y el efecto placebo por lo que se encuentra implicado en el circuito de premio-recompensa. (Schwienbacher I y col, 2004).

El NAc es ampliamente relacionado a conceptos referentes a dolor, cronificación del mismo, sin embargo; estudios recientes demuestran que también codifica notabilidad o saliencia para el dolor y valor para el alivio del mismo y que en pacientes con dolor crónico, la valoración de la analgesia aguda es distorsionada.

(Baliki MN y col, 2010; Becerra L y col, 2008; Becerra L, 2001; Navratilova E, 2012; Scott DJ y col, 2006; Seymour B, y col, 2005)

En 2014, Chang PC, y col. Demostraron que la actividad neuronal del NAc es necesaria para la expresión completa del comportamiento dolor de tipo neuropático.

El alcohol promueve la liberación de DA en el NAc, esto como el efecto de refuerzo de las drogas de abuso incluyendo el alcohol. (Boileau et al., 2003)

El NAc puede mediar el valor de recompensa del alivio del dolor asociado con dolor agudo. En pacientes sanos, el NAc fue principalmente conectado a la ínsula, mientras los pacientes con dolor lumbar crónico exhibieron conectividad funcional con la corteza prefrontal medial (mPFC)

El NAc es mediador de acciones reforzantes del alcohol así como la percepción dolorosa de estímulos nocivos, posiblemente a través de la superposición de mecanismos neurofarmacológicos. Cambios funcionales en el NAc asociados a dolor podrían afectar el refuerzo del alcohol y la adicción.

AMÍGDALA CENTRAL Y CORTEZA PREFRONTAL

La amígdala forma parte del sistema límbico, y su papel principal es el procesamiento y almacenamiento de reacciones emocionales, memoria, miedo, aprendizaje. Por otra parte, la corteza prefrontal participa en los procesos de toma de decisiones, planificación de comportamientos cognitivamente complejos, en la expresión de la personalidad y en el comportamiento social adecuado. Desempeña una función ejecutiva y realiza juicios

Sustratos neuronales asociados con aspectos emocionales de abstinencia y dependencia se superponen con los sustratos de aspectos emocionales del procesamiento nociceptivo en amígdala (Neugebauer y col., 2004) y corteza prefrontal (Wei and Zhuo, 2001). El dolor crónico produce múltiples neuroadaptaciones electrofisiológicas y moleculares en la amígdala central (CeA) algunos de los cuales se lateralizan a la derecha del CeA; neuronas que

responden al dolor son abundantes en la parte lateral de la CeA y esta es conocida como amígdala nociceptiva.

Se ha demostrado que la administración intra CeA de antagonistas de receptores opioides reduce la autoadministración oral de alcohol en ratas. El alcohol también causa liberación de varios neurotransmisores en la CeA como GABA, DA y serotonina

La CeA durante estados de dolor crónico sufre plasticidad impulsada en parte por la mejora de los sistemas glutamatérgicos, especialmente la activación de los receptores del glutamato metabotrópico del grupo I. (Li and Neugebauer, 2004). Se ha especulado que la amígdala facilita señalización nociceptiva en estados de dolor persistente

Tal transformación alterada orienta la capacidad motivacional del organismo para actuar hacia el alivio de la condición mediante excitación elevada o mecanismos de refuerzo negativos

La activación inducida por dolor crónico de la Cea se acompaña de alteraciones en la función de la mPFC y producción de déficits cognitivos, dichos déficits pueden desarrollar un papel crítico en la toma de decisiones que acompaña la transición aberrantes del uso de drogas a la dependencia (Sun and Neugebauer, 2011).

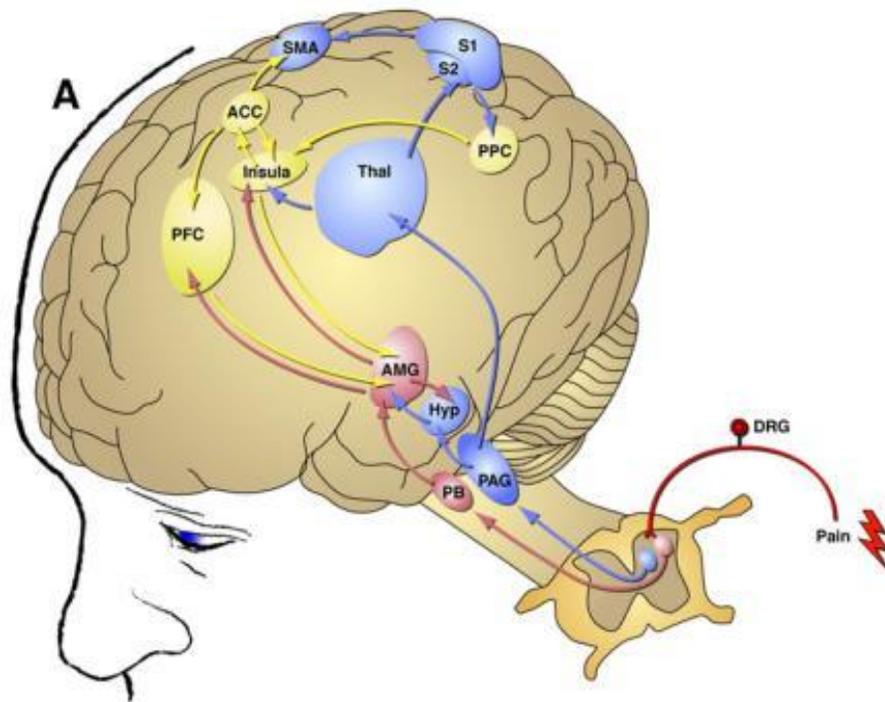
ÍNSULA

Esta estructura está relacionada a emociones y sentimientos y tiene relación con el sistema límbico. Desempeña un papel importante en la experiencia del dolor y la experiencia de emociones básicas, incluyendo odio, amor, miedo, disgusto, felicidad y tristeza

Los estudios de neuroimagen funcional revelan que la ínsula es la región activada de forma más consistente durante experiencias de dolor en seres humanos (Tracey, 2011).

Estudios han demostrado que la ínsula dorsal posterior recibe señales de dolor desde el circuito espinotalámico-cortical.

El papel de la ínsula en la adicción se destacó en un estudio en el que fumadores con daño cerebral que involucraba la ínsula tenían mayores probabilidades de dejar de fumar sin dificultad. La correlación dependencia al alcohol-transmisión dolorosa en la ínsula sigue siendo desconocida



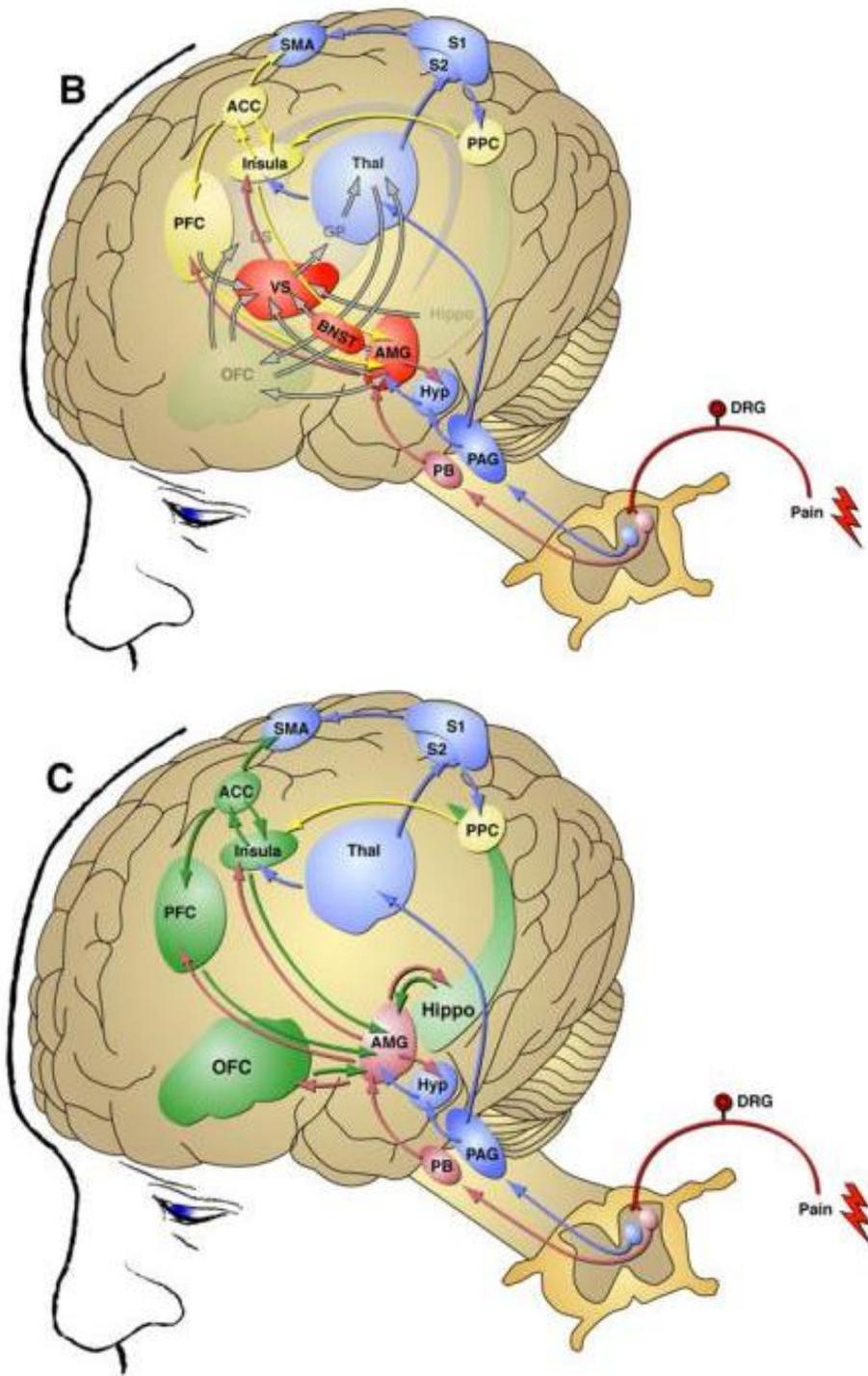


Figura 7. Intersección de sustratos neurales mediante nocicepción y dependencia del alcohol. (A) Vías ascendentes que median el tratamiento supraspinal del dolor. Las estructuras azules están implicadas en el procesamiento "rápido" del dolor a través del tracto espinotalámico y llegan indirectamente a la amígdala. Las estructuras rosadas están involucradas en el procesamiento "rápido" del dolor a través de la vía espinoparabraquial-amígdala que llega directamente a la amígdala. Las estructuras amarillas están involucradas en el procesamiento

cognitivo / afectivo "más lento" del dolor. (B) Vías para el tratamiento supraspinal del dolor superpuesto a elementos clave del circuito de adicción implicados en estados emocionales negativos. El circuito de adicción se compone de estructuras involucradas en las tres etapas del ciclo de adicción: embriaguez / intoxicación (estriado ventral, estriado dorsal y tálamo), afección negativa / retirada (estriado ventral, núcleo de lecho de la estría terminal, núcleo central de la amígdala, Estructuras rojas), preocupación / anticipación (corteza prefrontal, corteza orbitofrontal e hipocampo). Obsérvese la intersección neuroanatómica significativa de la regulación supraspinal del dolor y la adicción en la amígdala. (C) Las regiones involucradas en la etapa de preocupación / anticipación de la adicción (verde) se accede por circuitos de dolor ascendente, y esta interacción puede promover la búsqueda compulsiva de alcohol en condiciones de dolor agudo o crónico. ACC, corteza cingulada anterior; AMG, amígdala; BNST, núcleo del lecho de la estría terminal; DRG, ganglio de la raíz dorsal; DS, estriado dorsal; GP, globus pallidus; Hippo, hipocampo; Hyp, hipotálamo; Insula, corteza insular; OFC, corteza orbitofrontal; PAG, gris periaqueductal; PB, núcleo parabraquial; PFC, corteza prefrontal; PPC, corteza parietal posterior; S1, S2, corteza somatosensorial; SMA, área suplementaria del motor; Thal, tálamo; VS, estriado ventral. Modificado con permiso de Blackburn-Munro y Blackburn-Munro (2003), Koob et al. (2008), y Shurman et al. (2010). Esquema tomado y traducido de Egli, M., Koob, G. F., & Edwards, S. (2012)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

El dolor es un problema de salud pública importante que afecta negativamente la economía de las naciones y a la población afectada que, en México se ha reportado, gasta hasta 17 mmdp en analgésicos de forma anual, generalmente automedicados.

Los síntomas debilitantes del dolor neuropático, incluyendo alodinia, hiperalgesia y dolor espontáneo, así como los componentes emocionales negativos asociados a este, como fatiga, depresión ansiedad, pérdida del interés, insomnio, entre otros, tienen un impacto negativo sustancial en la calidad de vida de los pacientes. El dolor neuropático inducido por la lesión del nervio trigeminal es un padecimiento severo y desafortunadamente, con opciones terapéuticas limitadas. (Lees, J. G., Fivelman, B, et cols, 2015; Woda et al., 2005; Clark, 2006; Forssell et al., 2007, Li, K.-W., Kim, D.-S., Zaucke, F., & Luo, Z. D., 2014; Siqueira SR, et cols, 2014; Ichida MC, et cols, 2014).

En contraste, las terapéuticas para la EP son muy diversas y las medidas preventivas resultan herramientas eficaces para su tratamiento; a pesar de ello, la EP tiene una altísima prevalencia a nivel mundial ya que se estima que el 90% de la población mundial ha padecido algún tipo de enfermedad periodontal (Pihlstrom BL, 2005; Casanova L, 2014) y, según las OMS, las enfermedades periodontales graves, que pueden desembocar en la pérdida de dental, afectan a un 15%-20% de los adultos de edad media (35-44 años) (OMS. Salud bucodental. Nota informativa N°318. Abril de 2012);

Los aspectos desfavorables asociados a la enfermedad periodontal, como la disfunción, una mala apariencia orofacial, el dolor, así como con la incomodidad al realizar higiene bucal y el uso de prótesis dentales, implican un componente psicosocial negativo que deteriora la salud oral relacionada con la calidad de vida (OHRQoL) (Thomson WM, 2012).

Por otra parte, el uso de alcohol en México es la cuarta causa de mortalidad (8.4%), según la Encuesta Nacional de Adicciones 2011, la tendencia nacional del consumo de alcohol en la población de 12 a 65 años que consumió alcohol en el último año superó el 50% y 6% de la población desarrolló dependencia, lo que equivale a 4.9 millones de personas.

Actualmente no existen investigaciones que correlacionen lesiones tisulares orofaciales como el dolor trigeminal y la lesión periodontal con el consumo agudo de etanol. Encontrar esta correlación resulta interesante pues, podría proporcionar evidencia de los neurocircuitos y estructuras neuronales afectados simultáneamente en los pacientes con dolor neuropático y lesión periodontal, así como su vulnerabilidad para desarrollar adicciones. La estandarización de este modelo animal, podría ser de ayuda para continuar investigaciones que se enfoquen a la población más vulnerable, y que, por su condición patológica, tienen predisposición al consumo crónico o dependencia al alcohol.

OBJETIVO GENERAL

Demostrar en un modelo animal si incrementa la susceptibilidad para desarrollar alcoholismo en presencia de dolor orofacial neuropático crónico y lesión periodontal

OBJETIVOS PARTICULARES

- Evaluar la respuesta alodínica a estímulos mecánicos en presencia de lesión trigeminal y periodontal
- Evaluar la respuesta aloínica a estímulos térmicos en presencia de lesión trigeminal.
- Medir la pérdida ósea alveolar inducida por ligadura periodontal.

- Establecer un diseño experimental de consumo de etanol siguiendo el modelo drinking-in-the-dark en presencia de lesión trigeminal y periodontal.

HIPÓTESIS

La lesión trigeminal por constricción del nervio mentoniano, inducirá dolor neuropático crónico, la lesión periodontal será indolora, e inducirá pérdida ósea. En ambas condiciones experimentales habrá un consumo de etanol tipo atracón.

MÉTODOS

ANIMALES

Se utilizaron 44 ratas macho cepa wistar, con un peso de 270 a 350 g al momento de la cirugía. Las ratas fueron divididas aleatoriamente en 4 grupos: (1) grupo experimental con cirugía de constricción del nervio mentoniano [CNM; n=12], (2) grupo con cirugía simulada de constricción del nervio mentoniano [control CNM; n=13], (3) grupo con lesión periodontal [LP; n=10] y (4) grupo con cirugía simulada de lesión periodontal [control LP; n=9]. Los roedores fueron alojados individualmente en cajas de policarbonato con reja metálica y tuvieron acceso a agua y comida (Laboratory Autoclavable Rodent Diet 5010) ad libitum. Los roedores se adaptaron al fotoperiodo ciclo invertido 12:12 L:D. Todos los procedimientos se llevaron a cabo de acuerdo a las normas del comité de ética de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala de la Universidad Nacional Autónoma de México (Oficio:CE/FESI/022017/1105).

PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

CIRUGÍA DE CONSTRICCIÓN DEL NERVI MENTONIANO

La cirugía se efectuó unilateralmente (lado derecho). Los animales fueron anestesiados con ketamina (80-100 mg/kg IP) y xilazina. (10-12.5 mg/kg IP). Se realizó una incisión de 2 a 3 milímetros en la piel facial sobre la mandíbula del roedor para la exposición del nervio mentoniano. Una vez localizado, se enhebró sutura de catgut crómico 4-0 (Catgut Crómico Atramat) debajo del nervio y se ató para producir una ligadura. Posteriormente, la incisión fue suturada con seda 4-0 (Seda Atramat). Para el grupo control, el nervio mentoniano fue expuesto de la misma manera pero no fue ligado. Inmediatamente la incisión fue suturada.

No hubo tratamiento antibiótico post operatorio. Las cirugías fueron realizadas de manera unilateral con el fin de contar con un control basal en el lado contralateral. Las ratas se dejaron en recuperación en las cajas en las que eran alojadas.

CIRUGÍA DE LESIÓN PERIODONTAL

Para inducir la pérdida ósea se utilizó la técnica descrita por Abe, T., & Hajishengallis, G. 2013. Los animales fueron anestesiados con ketamina (80-100 mg/kg IP) y xilazina. (10-12.5 mg/kg IP). Se ligó sutura de seda 5-0 (Seda Atramat) alrededor del segundo molar maxilar derecho y se ató suavemente para evitar daños en el tejido periodontal. El segundo molar maxilar contralateral se dejó intacto. Para el grupo control con cirugía simulada, se anestesió a los roedores pero no se realizó ninguna ligadura. Las ratas se dejaron en recuperación en las cajas en las que eran alojadas.

PRUEBA DE ALODINIA MECÁNICA

Para evaluar el efecto alodínico inducido por la constricción del nervio mentoniano, se utilizaron los filamentos de von Frey. Se aplicó un estímulo con 5 filamentos de

von Frey calibrados a distintas magnitudes de fuerza (10g, 15g, 26, 60g y 100g) en la zona inervada por el nervio mentoniano. Las respuestas mecánicas y los movimientos realizados por las ratas al efectuar la prueba fueron observados. Se caracterizaron las respuestas en una escala del 0 al 4. En cada animal, los estímulos fueron aplicados bilateralmente. La prueba se realizó en el grupo CNM y su respectivo control los días postquirúrgicos 1, 3, 6, 10, 15, 21 y 28.

PRUEBA DE ALODINIA TÉRMICA

Para evaluar la alodinia térmica se empleó el Operant Orofacial Pain Assessment Device (OPAD) desarrollado por Anderson E.M. Mills R. y cols, 2013, ya que es un sistema en el que la detección de respuestas nociceptivas no depende de respuestas mecánicas. Este dispositivo consiste en una cámara de plexiglás en la que el roedor es introducido y 2 platinas de Pleiter ubicadas bilateralmente que emiten la temperatura que se haya programado. Las ratas fueron entrenadas para hacer contacto facial con las platinas dentro de la cámara del OPAD con el fin de poder acceder a una botella con solución de recompensa dulce. La prueba consistió en una exposición de 16 minutos dentro del OPAD, ya que Anderson E.M y cols recomiendan que al utilizar el OPAD las pruebas deben durar menos de 20 minutos, pues de lo contrario el roedor se puede saciar. Se comenzó con una temperatura de 38°C por 8 minutos, a continuación se les permitió a los roedores 1 minuto de reposo para continuar con 8 minutos expuestos a 48°C. En todos los casos el roedor decidía si beber y acercarse a las placas o no. Previamente a la prueba, los roedores se anestesiaron con isoflurano (ISO, 2-3 Vol%) y fueron afeitados en la zona que tenían contacto con las placas del dispositivo, teniendo cuidado de no rasurar sus vibrisas, de este modo se aseguró que el contacto facial con las placas fuera directo.

CONSUMO DE ETANOL

Para el consumo de alcohol, se usó el modelo drinking-in-the-dark (DID), descrito originalmente por Rhodes, Best, Belknap, Finn y Crabbe (2005). Este modelo consistió en habituar a las ratas a ciclo invertido y remplazar la botella de agua de las cajas en las que las ratas eran alojadas por una botella con etanol. La exposición a etanol fue de 3 horas, iniciando a 3 horas del ciclo de oscuridad. Se inició el experimento a partir del día postquirúrgico 49 para el grupo CNM, y el día 43 para el grupo LP. Posteriormente se reportaron de 3 a 5 días de línea base experimental con agua, con el fin de acondicionar a las ratas al modelo DID. Después de los días de línea base se utilizó inicialmente una concentración de etanol al 10%, posteriormente, la concentración fue elevada al 20 y 40%. Cada concentración se mantuvo de 4 a 5 días. En ningún momento las ratas fueron privadas de agua o comida, a excepción de las 3 horas en las que se llevó a cabo el experimento. Se registró la ingesta así como el peso de los animales diariamente.

MEDICIÓN DE LA PÉRDIDA ÓSEA ALVEOLAR

Para evaluar la pérdida ósea alveolar, las mandíbulas removidas se hirvieron en agua durante 10 min. Después de la disección de los tejidos blandos, las mandíbulas fueron cepilladas y blanqueadas. Las mandíbulas se tiñeron con 0,5% de eosina y 1% de azul de metileno. La imagen de la altura del hueso alveolar se capturó usando un estereomicroscopio con una ampliación de 30 x. Para la evaluación de la pérdida ósea alveolar, los puntos descritos por Abe et al. fueron usados. Se midieron tres sitios en la parte lingual y tres puntos en la parte bucal: la cúspide mesio-palatina (MP) o mesio-bucal (MB), el surco palatino (SP) o bucal (SB) y la cúspide disto-palatina (DP) o disto-bucal (DB) hasta la cresta alveolar.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizará el programa excel para Windows para analizar los datos arrojados. Las pruebas estadísticas que se utilizarán para analizar la conducta son ANOVA, t de student y prueba de Tukey.

RESULTADOS

ALODINIA MECÁNICA Y TÉRMICA EVOCADA POR LESIÓN TRIGEMINAL

El dolor neuropático causado por constricción del nervio mentoniano tiene una dinámica de desarrollo de alodinia mecánica y térmica. Como puede apreciarse en la Figura 6, la lesión por constricción del nervio mentoniano, induce respuestas de alodinia mecánica (**Figura 8**) y térmica (**Figura 9 y 10**)

La prueba de alodinia mecánica utilizando los filamentos de Von Frey refleja la dinámica del dolor en los días -1, 3, 7, 14, 18, 27 y 49 post-lesión. Como puede apreciarse en la Figura 8, el dolor neuropático evocado por la CNM jugó un papel en el desarrollo de alodinia mecánica.

En la Figura 9 se esquematizó el dispositivo de evaluación orofacial del dolor en el cual el roedor era introducido en una cámara de plexiglás y decidía si aproximarse a una botella que contenía una solución con recompensa dulce (Ensure) al tener que ponerse en contacto directo con las placas que emitían una temperatura inocua (38°C) o aversiva (48°C).

Para evaluar si el dolor neuropático producido por la constricción del nervio mentoniano evocaba alodinia térmica, se analizaron los datos del consumo en mL de la recompensa dulce en el sistema OPAD y se encontró que incluso a una temperatura inocua (38°C) existen diferencias significativas entre el consumo del grupo control en comparación con el grupo CNM, y esto es más notorio al utilizar una temperatura aversiva (48°C). Este decremento en el consumo de recompensa

dulce por parte del grupo CNM nos sugiere un claro signo de alodinia a un estímulo térmico, indicando que el dolor neuropático crónico causado por la CNM fue un factor inductor alodinia térmica. **(Figura 10)**. El desarrollo de alodinia mecánica y térmica son signos de dolor crónico.

LA LESIÓN PERIODONTAL NO INDUCE RESPUESTA ALODINICA A ESTÍMULOS MECÁNICOS

A pesar de que ha sido ampliamente descrita la característica indolora de la enfermedad periodontal, nosotros quisimos validar esa hipótesis y encontramos que, en efecto la lesión mecánica que indujimos por ligadura periodontal no genera respuesta alodínica al estímulo mecánico que ejercen los filamentos de Von Frey **(Figura 11)**

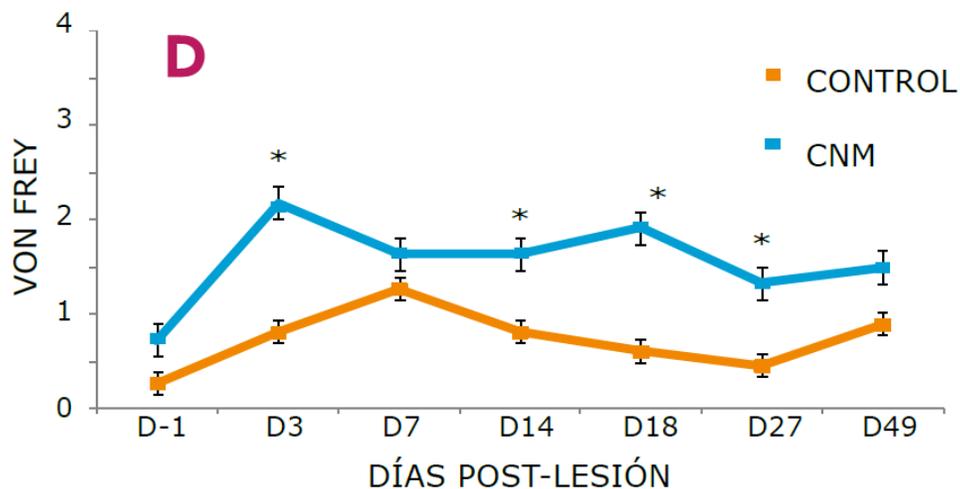


Figura 8: Evaluación de la respuesta alodínica mecánica evocada por la constricción del nervio mentoniano. Se utilizaron los filamentos de Von Frey calibrados a 26, 60 y 100g de fuerza, desde el día prequirúrgico (D-1), hasta el día 49 (D49). Los asteriscos en el día 3, 14, 18 y 27 indican una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en los puntajes obtenidos en la prueba de alodinia mecánica entre el grupo control y el grupo CNM.

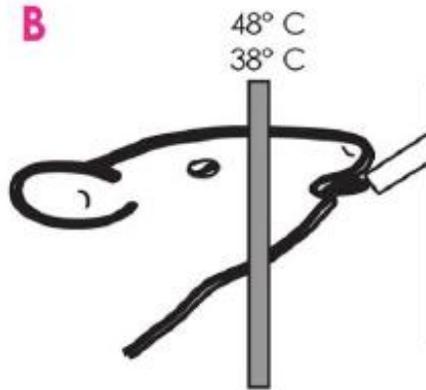


Figura 9. Esquematación del sistema OPAD

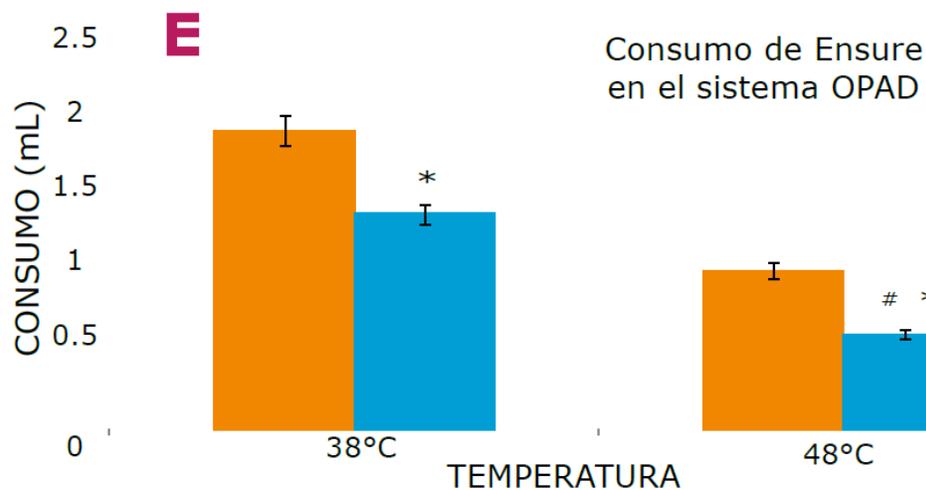


Figura 10. Evaluación de la respuesta alodínica térmica evocada por la constricción del nervio mentoniano. El roedor decidía si beber una solución de recompensa dulce (Ensure), al tener que aproximar su rostro a las platinas del dispositivo que emitían una temperatura inocua (38°C) y una temperatura aversiva (48°C). Los asteriscos sobre las barras azules (grupo con CNM) indican un consumo estadísticamente menor $p < 0.05$ que el del grupo control (barras naranjas); el signo de gato (#) indica una diferencia significativa entre el consumo del grupo CNM a 38° y el consumo a 48°. Como puede apreciarse en las figuras 8 y 9, la lesión neuropática causada por CNM tiene una dinámica en el desarrollo de alodinia mecánica y térmica.

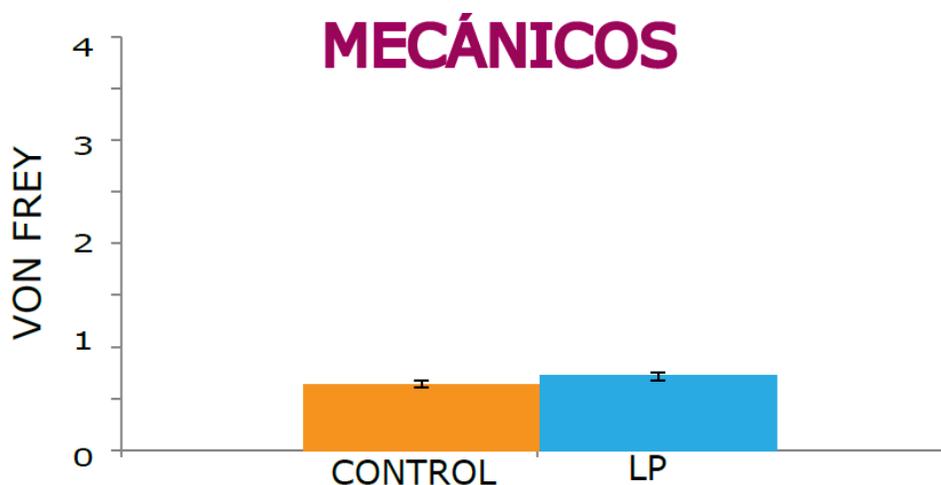


Figura 11. Evaluación de la alodinia mecánica en el grupo LP, utilizando filamentos de Von Frey. Como puede notarse, la LP no induce alodinia a estímulos mecánicos.

EL DOLOR NEUROPÁTICO CRÓNICO Y LA LESIÓN PERIODONTAL INDUCEN CONSUMO TIPO ATRACÓN DE ETANOL

Tanto la lesión neuropática causada por constricción del nervio mentoniano como la lesión periodontal fueron factores que incrementaron considerablemente el consumo tipo atracón de etanol sin correlacionar con los resultados encontrados en las pruebas de alodinia mecánica o la pérdida ósea alveolar (**Figura 12 y 13**).

En la figura 2, fue evidente que durante el primer día de ingesta de etanol al 10%, el consumo fue significativamente mayor ($p < 0.05$) en los grupos experimentales (CNM y LP) que en los grupos control, incluso alcanzando valores de consumo superiores a los obtenidos durante los días basales (100%).

El grupo experimental CNM tuvo generalmente un consumo de etanol estadísticamente mayor que su grupo control, cabe resaltar, que el consumo se mantuvo aumentado sobre todo en los días de exposición a etoH 40%.

En el grupo experimental LP, el comportamiento de tipo atracón se repitió cada vez que la concentración de etanol era aumentada (día 52: etoH 20%; día 57: etoH 40%). El consumo del grupo experimental fue estadísticamente mayor que el

del grupo control durante los días expuestos a las concentraciones de etoH 10% y 20%, sin embargo, a una concentración mayor (etoH 40%) el consumo del grupo experimental se asemejó al del grupo control.

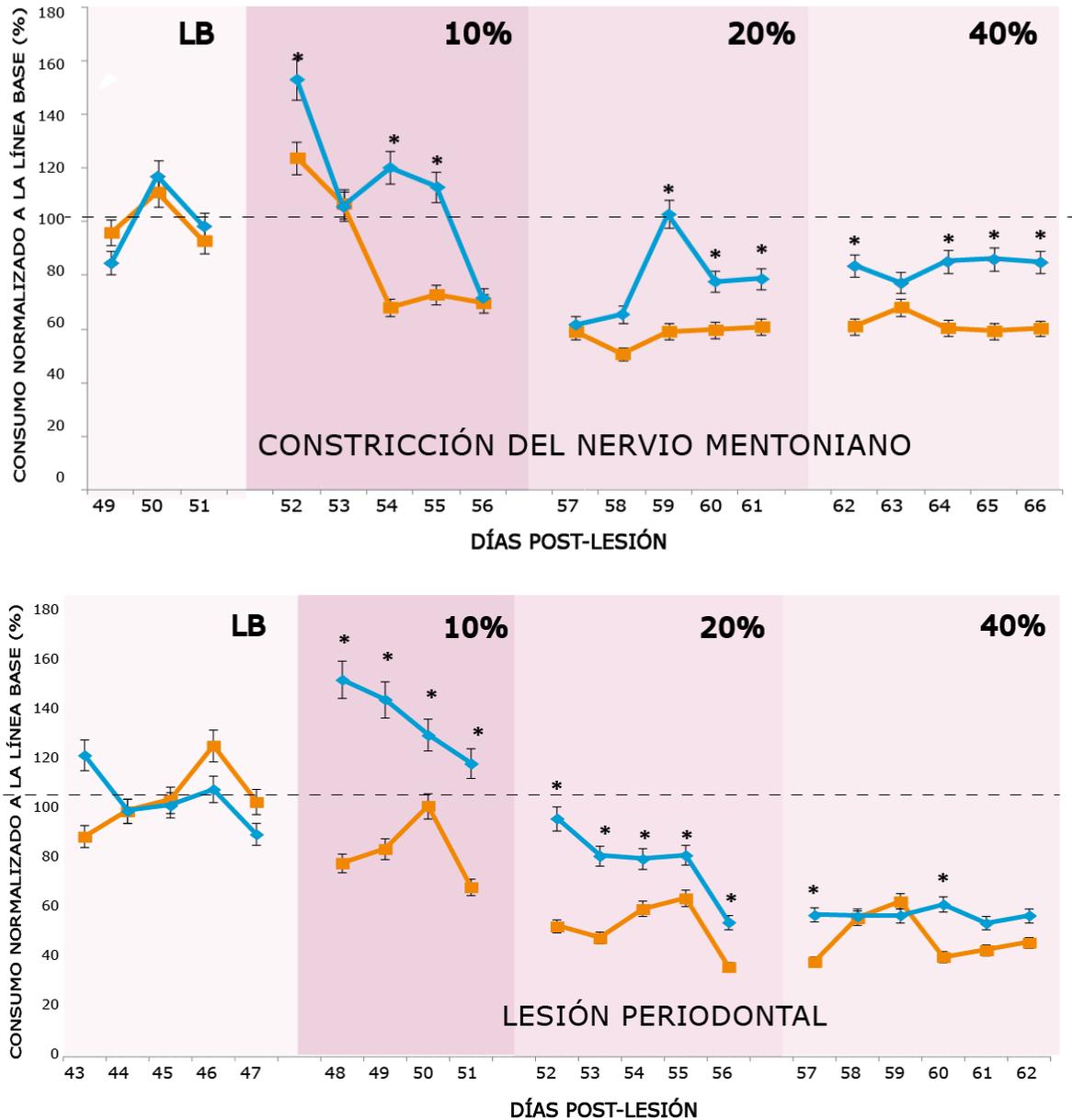


Figura 12. Consumo de etanol normalizado a la línea base (LB), en concentraciones de 10%, 20% y 40% utilizando el modelo DID. La línea punteada horizontal determina el consumo de agua durante el periodo de LB (100%). Existe un marcado aumento en el consumo de etanol al 10% en los grupos con CNM y LP, incluso alcanzando valores de consumo superiores a los obtenidos en los días basales. Los asteriscos indican

diferencias significativas ($p < 0.05$) en el consumo de etanol entre los grupos experimentales y sus respectivos grupos control. Como puede observarse, tanto el dolor neuropático, como la lesión periodontal, fueron factores que incrementaron considerablemente el consumo tipo atracón de etanol in correlacionar con los resultados encontrados en los resultado de las pruebas de alodinia mecánica o la pérdida ósea alveolar.

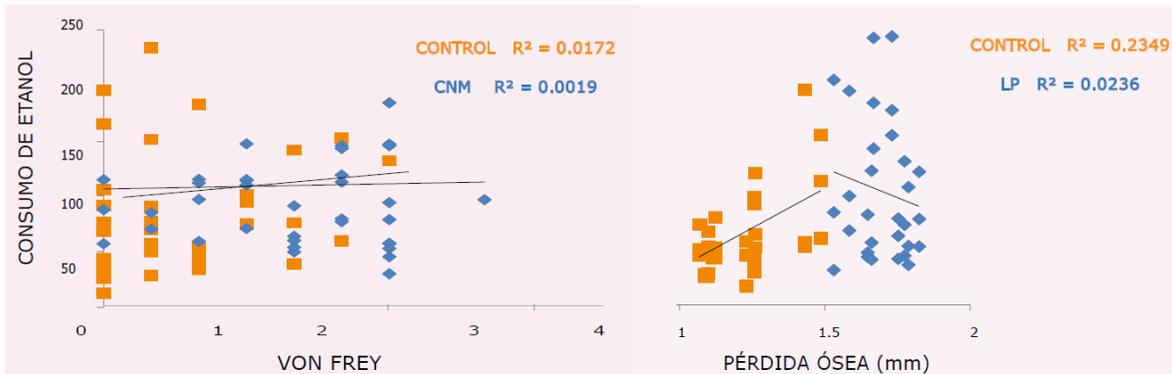


Figura 13. Correlación entre el consumo de etanol y los puntajes obtenidos en la prueba de alodinia mecánica para el grupo CNM, y entre el consumo de etanol y la pérdida ósea en el grupo LP. Como puede apreciarse, existe una correlación negativa entre el consumo de etanol y el grado de alodinia mecánica ($R^2=0.0019$) o de destrucción ósea ($R^2=0.0236$), ($p < 0.05$).

DISCUSIÓN

La CNM evocó dolor crónico neuropático trigeminal, lo cual pudo ser caracterizado por el desarrollo de alodinia a estímulos mecánicos (**Figura 8**) y térmicos (**Figura 10**). Boucher, Y., Carstens, M. I. et cols, (2013), encontraron que la CNM presentaba una ausencia de hiperalgesia térmica o alodinia mecánica a diferencia de otros modelos de dolor neuropático. Nuestros datos mostraron que, en los puntajes obtenidos en las pruebas de Von Frey el día 49 post quirúrgico, no hubo diferencias significativas en comparación con el grupo control, indicando un cebado de la respuesta alodínica pocos días antes de comenzar el modelo DID. Por su parte la característica indolora de la EP ha sido descrita previamente (Gaurilcikaite, E., Renton, T., 2017) y pudimos afirmarlo al realizar la prueba de

Von Frey y no encontrar diferencias significativas en la respuesta alodínica entre los grupos LP y control.

Utilizamos los puntos de referencia y la técnica de ligadura periodontal descrita por Abe, T., & Hajishengallis, G. (2013), y encontramos que la LP fue suficiente para evocar un mayor grado de destrucción ósea alveolar en comparación con el grupo control.

Seguimos el modelo DID descrito por Rhodes, Best, et cols (2005) en presencia de lesión trigeminal y periodontal (**Figura 12**) y hallamos que estas lesiones tisulares afectaban los patrones en el consumo de etanol. En el caso del grupo CNM, el consumo de etanol fue significativamente mayor desde el primer día de exposición a etOH al 10%, cabe resaltar que el consumo se mantuvo por arriba del control a medida que aumentábamos la concentración de etanol. Sorprendentemente, en el grupo LP, el consumo de etanol fue considerablemente mayor todos los días que estuvieron expuestas a etOH al 10% y 20%, sin embargo, no hubo diferencias significativas en el consumo de etOH al 40% en la mayoría de los días del experimento,

Finalmente hallamos que la lesión trigeminal y periodontal incrementaron el consumo tipo atracón de etanol sin correlacionar con el grado de alodinia mecánica obtenida con la prueba Von Frey, ni con la pérdida ósea alveolar (**Figura 13**).

Una asociación entre las condiciones de dolor crónico y la dependencia del alcohol se ha revelado en numerosos estudios. La dependencia al alcohol y el dolor crónico comparten circuitos neuronales, dando lugar a la posibilidad de que los estados de dolor crónico puedan afectar significativamente los patrones de consumo de alcohol. Nuestros resultados demostraron que en un modelo animal, la lesión trigeminal y periodontal aumentan el consumo de etanol tipo atracón sin correlacionar necesariamente con el grado de alodinia mecánica.

Como un trastorno bioconductual, la dependencia o trastorno de uso de sustancias y/o alcohol, y condiciones comórbidas como la ansiedad, estrés y depresión están

entre las patologías que surgen de los sustratos neurobiológicos aberrantes del dolor crónico en los circuitos de refuerzo del cerebro central. Múltiples áreas mesolímbicas median una serie de efectos negativos afectivos y motivacionales, síntomas que parecen ser centrales para el proceso de adicción. Las regiones relacionadas con el estrés cerebral y el refuerzo, tales como la CeA, la corteza prefrontal y el NAc sirven como procesadores centrales de la entrada nociceptiva ascendente (LeBlanc, McGinn, Itoga, 2015). El desequilibrio y la reorganización de las interacciones amígdala-mPFC pueden no sólo ser importantes para el dolor persistente, sino también para los trastornos caracterizados por la persistencia anormal de estados sensorio-afectivos tales como la adicción a drogas y alcohol. (Egli, Koob, Edwards, 2012; Apkarian, Neugebauer, Koob y cols 2013; Zale, Maisto, Ditre, 2015).

Estudios que proponen el consumo de etanol como factor de riesgo para la enfermedad periodontal han sido previamente descritos. Se ha encontrado que el consumo de etanol aumenta a corto plazo la expresión de marcadores inflamatorios periodontales en ratas sanas; y que también potencializa el efecto estimulador de la periodontitis sobre la expresión del ARNm de la interleucina (IL)- 1β y en la altura del ligamento periodontal. (Dantas y cols, 2012). Se ha demostrado que el consumo crónico de alcohol por sí mismo aumenta la pérdida ósea alveolar (Surkin, Ossola y cols, 2014), incluso el etanol de bajo valor calórico (Souza, Rocha, 2009; Liberman, Pilau, Gaio, 2011); Surkin, Ossola y cols encontraron que el alcohol también aumentaba los mediadores biológicos de la enfermedad periodontal tales como prostaglandina E2 (PGE2) en el tejido gingival y la actividad inducible de óxido nítrico sintasa más el contenido de PGE2 en la glándula submandibular. Estos hallazgos muestran una relación bidireccional entre el consumo de alcohol y la EP.

Millan, E. Z., Kim, H. A., & Janak, P. H. (2017) demostraron que la fotoactivación de las terminales de la amígdala basolateral hacia la corteza del núcleo accumbens puede anular las propiedades motivacionales condicionadas de las señales de recompensa-predicción, así como las respuestas consumatorias

incondicionales necesarias para el consumo de alcohol. Sus resultados proporcionan evidencia de una influencia límbico-estriatal sobre el comportamiento motivado por las recompensas consumidas oralmente, incluyendo el alcohol. Estos resultados nos proporcionan una idea de que este circuito también se ve afectado en lesiones tisulares orofaciales, ya sean doloras o indoloras como la lesión trigeminal y periodontal.

El presente trabajo muestra evidencia por primera vez, de que el dolor neuropático crónico orofacial y la lesión periodontal podrían estar relacionados en el desarrollo de conductas de tipo atracón asociadas al consumo de alcohol. Nuestros resultados también sugieren que la lesión trigeminal y periodontal podrían generar alteraciones en los mismos circuitos neuronales del sistema nervioso central que inducen alcoholismo.

Entre las perspectivas que aún quedan por dilucidar se encuentran si los cambios en el consumo de etanol se dan a nivel oral o se deben a efectos postingestionales; qué estructuras, circuitos y moléculas específicas son las que se encuentran alteradas, si los marcadores proinflamatorios están alterando el SNC y a su vez producen cambios en la ingesta de etanol, si el metabolismo de otros alimentos que son mayormente asimilados en el hígado también se ven afectados por la enfermedad periodontal, entre otras.

CONCLUSIONES

Nuestros resultados arrojaron que la lesión trigeminal inducida por CNM tuvo un papel en el desarrollo de alodinia a estímulos mecánicos y térmicos; en contraste, la LP no desarrolló tal efecto. Encontramos también que la ligadura periodontal que realizamos para evocar lesión periodontal, fue suficiente para provocar una pérdida ósea alveolar mayor que en el grupo control. Utilizando el modelo drinking-in.the-dark, hallamos que la CNM y la LP fueron factores que incrementaron

considerablemente el consumo tipo atracón de etanol sin correlacionar con el grado de alodinia mecánica o la pérdida ósea alveolar.

REFERENCIAS

1. Abe, T., & Hajishengallis, G. (2013). Optimization of the ligature-induced periodontitis model in mice. *Journal of immunological methods*, 394(1), 49-54.
2. Abusleme, L., Dupuy, A. K., Dutzan, N., Silva, N., Burleson, J. A., Strausbaugh, L. D., ... & Diaz, P. I. (2013). The subgingival microbiome in health and periodontitis and its relationship with community biomass and inflammation. *The ISME journal*, 7(5), 1016.
3. Ambroggi F, Ishikawa A, Fields HL, Nicola SM. 2008; Basolateral amygdala neurons facilitate rewardseeking behavior by exciting nucleus accumbens neurons. *Neuron*. 2008; 59(4):648–661. [PubMed: 18760700]
4. Apkarian AV, Neugebauer V, Koob G, Edwards S, Levine JD, Ferrari L, Egli M, Regunathan S. Neural mechanisms of pain and alcohol dependence. *Pharmacol Biochem Behav*. 2013 Nov;112:34-41. doi: 10.1016/j.pbb.2013.09.008. Epub 2013 Oct 2.
5. Armitage, G. C. (1995). Clinical evaluation of periodontal diseases. *Periodontology* 2000, 7(1), 39-53.
6. Baliki MN, Geha PY, Fields HL, Apkarian AV. 2010. Predicting Value of Pain and Analgesia: Nucleus Accumbens Response to Noxious Stimuli Changes in the Presence of Chronic Pain. *Neuron*. 2010; 66(1):149–160. [PubMed: 20399736]
7. Becerra L, Borsook D. 2008. Signal valence in the nucleus accumbens to pain onset and offset. *EurJPain*. 2008; 12(7):866–869.
8. Becerra L, Breiter HC, Wise R, Gonzalez RG, Borsook D. 2001. Reward circuitry activation by noxious thermal stimuli. *Neuron*. 2001; 32(5):927–946. [PubMed: 11738036]
9. Bessou P, Perl E. Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. *Journal of neurophysiology*. 1969;32(6):1025-43.
10. Boileau I, Assaad JM, Pihl RO, Benkelfat C, Leyton M, Diksic M, Tremblay RE, Dagher A. Alcohol promotes dopamine release in the human nucleus accumbens. *Synapse*. 2003; 49:226–231.
11. Boletín UNAM-DGCS-476, Ciudad Universitaria. 11:00 hs. 16 de julio de 2016

12. Buset SL, Walter C, Friedmann A, Weiger R, Borgnakke WS, Zitzmann NU. Are periodontal diseases really silent? A systematic review of their effect on quality of life. *Journal of clinical periodontology*. 2016;43(4):333-44.
13. Boucher, Y., Carstens, M. I., Sawyer, C. M., Zanutto, K. L., Merrill, A. W., & Carstens, E. (2013). Capsaicin avoidance as a measure of chemical hyperalgesia in orofacial nerve injury models. *Neuroscience letters*, 543, 37-41.
14. Byers MR. Sensory innervation of periodontal ligament of rat molars consists of unencapsulated Ruffini-like mechanoreceptors and free nerve endings. *The Journal of comparative neurology*. 1985;231(4):500-18.
15. Casanova, L., Hughes, F. J., & Preshaw, P. M. (2014). Diabetes and periodontal disease: a two-way relationship. *British dental journal*, 217(8), 433.
16. Carlezon WA Jr, Thomas MJ. 2009. Biological substrates of reward and aversion: a nucleus accumbens activity hypothesis. *Neuropharmacology*. 2009; 56(Suppl 1):122–132. [PubMed: 18675281]
17. Cekici, A., Kantarci, A., Hasturk, H., & Van Dyke, T. E. (2014). Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology 2000*, 64(1), 57-80.
18. Chang PC, Pollema-Mays SL, Centeno MV, Procissi D, Contini M, Baria AT, Martina M, Apkarian AV. 2014. Role of nucleus accumbens in neuropathic pain: linked multi-scale evidence in the rat transitioning to neuropathic pain. *Pain*. 2014 Jun;155(6):1128-39. doi: 10.1016/j.pain.2014.02.019. Epub 2014 Mar 6.
19. Clark GT. 2006. Persistent orodontal pain, atypical odontalgia, and phantom tooth pain: when are they neuropathic disorders? *J Calif Dent Assoc*. 2006;34:599–609
20. Crews FT, Zou J, Qin LY. Induction of innate immune genes in brain create the neurobiology of addiction. *Brain, Behavior, and Immunity*. 2011; 25:S4–S12.
21. Dantas AM, Mown CE, Burdet B, Zorrilla Zubilete M, Mandalunis PM, Elverdin JC, Fernández-Solari J. Ethanol consumption enhances periodontal inflammatory markers in rats. *Arch Oral Biol*. 2012 Sep;57(9):1211-7. doi: 10.1016/j.archoralbio.2012.02.008. Epub 2012 Mar 14.
22. De Cicco V, Barresi M, Tramonti Fantozzi MP, Cataldo E, Parisi V, Manzoni D. Oral Implant-Prostheses: New Teeth for a Brighter Brain. *PloS one*. 2016;11(2):e0148715.
23. Del Arco, Juan. 2015. Curso básico sobre el dolor. *Farmacia Profesional*. 2015.29 (1), 36-43
24. Dodd DZ, Rowe DJ. The relationship between postmenopausal osteoporosis and periodontal disease. *Journal of dental hygiene : JDH*. 2013;87(6):336-44.

25. Dubin, A., Patapoutian, A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest.* 2010 120 (11), 3760-3772.
26. Edens MH, Khaled Y, Napenas JJ. Intraoral Pain Disorders. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America.* 2016;28(3):275-88.
27. Egli, M., Koob, G. F., & Edwards, S. (2012). Alcohol dependence as a chronic pain disorder. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(10), 2179–2192. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.07.010>
28. Elsig F, Schimmel M, Duvernay E, Giannelli SV, Graf CE, Carlier S, et al. Tooth loss, chewing efficiency and cognitive impairment in geriatric patients. *Gerodontology.* 2015;32(2):149-56.
29. Estruch, R., Efectos del alcohol en la fisiología humana. *Adicciones* 2002, Vol. 14, Supl. 1
30. Forssell H, Tenovuo O, Silvoniemi P, Jaaskelainen SK. Differences and similarities between atypical facial pain and trigeminal neuropathic pain. *Neurology.* 2007;69:1451–1459.
31. Fredheim OM, Kaasa S, Fayers P, Saltnes T, Jordhoy M, Borchgrevink PC. Chronic non-malignant pain patients report as poor health-related quality of life as palliative cancer patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008;52:143–148
32. Freudenheim JL, Genco RJ, LaMonte MJ, Millen AE, Hovey KM, Mai X, et al. Periodontal Disease and Breast Cancer: Prospective Cohort Study of Postmenopausal Women. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology.* 2016;25(1):43-50.
33. Fröhlich C, Jacobi F, Wittchen HU. DSM-IV pain disorder in the general population. An exploration of the structure and threshold of medically unexplained pain symptoms. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.* 2006; 256:187–196.
34. Gatch MB. Ethanol withdrawal and hyperalgesia. *Current Drug Abuse Reviews.* 2009; 2:41–50. [PubMed: 19630736]
35. Gaur S, Agnihotri R. Alzheimer's disease and chronic periodontitis: is there an association? *Geriatrics & gerontology international.* 2015;15(4):391-404.
36. Gaurilcikaite E, Renton T, Grant AD. The paradox of painless periodontal disease. *Oral diseases.* 2017;23(4):451-63.
37. Gil-Montoya JA, Sanchez-Lara I, Carnero-Pardo C, Fornieles F, Montes J, Vilchez R, et al. Is periodontitis a risk factor for cognitive impairment and dementia? A case-control study. *Journal of periodontology.* 2015;86(2):244-53.
38. Goeders NE, Smith JE. Cortical dopaminergic involvement in cocaine reinforcement. *Science.* 1983; 221(4612):773–775. [PubMed: 6879176]

39. Gómez Mena Carolina *Se automedica 78% de la población en México, revela encuesta de la UVM* Periódico La Jornada Jueves 18 de julio de 2013, p. 39
40. Greenstein, G., Caton, J., & Polson, A. M. (1981). Histologic characteristics associated with bleeding after probing and visual signs of inflammation. *Journal of periodontology*, 52(8), 420-425.
41. Gurav AN. Alzheimer's disease and periodontitis--an elusive link. *Revista da Associação Medica Brasileira* (1992). 2014;60(2):173-80.
42. Gureje O. Comorbidity of pain and anxiety disorders. *Current Psychiatry Reports*. 2008; 10:318–322.
43. Hajishengallis, G. (2014). Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends in immunology*, 35(1), 3-11.
44. Hajishengallis, G. (2015). Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature reviews. Immunology*, 15(1), 30.
45. Hajishengallis, G., & Lamont, R. J. (2012). Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Molecular oral microbiology*, 27(6), 409-419.
46. Hasturk H, Kantarci A. Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact. 2015;Volume 69(Issue 1):255–73.
47. Hernandez, M., Dutzan, N., García-Sesnich, J., Abusleme, L., Dezerega, A., Silva, N., ... & Gamonal, J. (2011). Host-pathogen interactions in progressive chronic periodontitis. *Journal of dental research*, 90(10), 1164-1170.
48. Herrera D, Alonso B, de Arriba L, Santa Cruz I, Serrano C, Sanz M. Acute periodontal lesions. *Periodontology 2000*. 2014;65(1):149-77.
49. IASP: «Subcommittee on Taxonomy. Pain terms: a list with definitions and notes on usage»-, *Pain*, 1979, 6: 249-252
50. Linley JE, Rose K, Ooi L, Gamper N. Understanding inflammatory pain: ion channels contributing to acute and chronic nociception. *Pflugers Arch*. 2010 Apr;459(5):657-69. doi: 10.1007/s00424-010-0784-6. Epub 2010 Feb 17.
51. Ichida MC, Alvarenga da Silva L, Teixeira MJ, de Siqueira JT, de Siqueira SR. Functional and sensory evaluation of patients with idiopathic trigeminal neuralgia: comparison with controls. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015 Mar;130:114-21. doi: 10.1016/j.clineuro.2014.12.024. Epub 2015 Jan 6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25603125>
52. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz; Instituto Nacional de Salud Pública; Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Adicciones 2011: Reporte de Alcohol. Medina-Mora ME, Villatoro-Velázquez JA, Fleiz-Bautista C, Téllez-Rojo MM, Mendoza-

- Alvarado LR, Romero-Martínez M, Gutiérrez-Reyes JP, Castro-Tinoco M, Hernández-Ávila M, Tena-Tamayo C, Alvear-Sevilla C y Guisa-Cruz V. México DF, México: INPRFM; 2012. Disponible en: www.inprf.gob.mx, www.conadic.gob.mx, www.cenadic.salud.gob.mx, www.insp.mx
53. Jensen MP, Chodroff MJ, Dworkin RH. The impact of neuropathic pain on health-related quality of life: review and implications. *Neurology*. 2007;68:1178–1182
 54. Kantarci, A., Hasturk, H., & Dyke, T. E. (2006). Host-mediated resolution of inflammation in periodontal diseases. *Periodontology 2000*, 40(1), 144-163.
 55. Kaur S, White S, Bartold PM. Periodontal disease and rheumatoid arthritis: a systematic review. *Journal of Dental Research*. 2013;92(5):399-408.
 56. Kopf, A., Patel, N. Guide to Pain Management in Low-Resource Settings. International Association for the Study of Pain. 2010.
 57. Koob GF, Le Moal M. Review. Neurobiological mechanisms for opponent motivational processes in addiction. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B: Biological Sciences*. 2008
 58. Kobayashi M, Horinuki E. Neural mechanisms of nociception during orthodontic treatment. *Journal of oral science*. 2017;59(2):167-71.
 59. Krull KR, Smith LT, Kalbfleisch LD, Parsons OA. The influence of alcohol and sleep deprivation on stimulus evaluation. *Alcohol*. 1992;9:445–450.
 60. Landa N. Psicopatología, Trastornos de Personalidad y Déficit Neuropsicológicos en el Alcoholismo. Tesis Doctoral. Universidad Pública de Navarra. Departamento de Psicología y Pedagogía. Pamplona, España. 2004.
 61. LeBlanc DM, McGinn MA, Itoga CA, Edwards S. The affective dimension of pain as a risk factor for drug and alcohol addiction. *Alcohol*. 2015 Dec;49(8):803-9. doi: 10.1016/j.alcohol.2015.04.005. Epub 2015 May 1
 62. Lees, J. G., Fivelman, B., Duffy, S. S., Makker, P. G., Perera, C. J., & Moalem-Taylor, G. (2015). Cytokines in neuropathic pain and associated depression. In *Pain in Psychiatric Disorders* (Vol. 30, pp. 51-66). Karger Publishers.
 63. Li, K.-W., Kim, D.-S., Zaucke, F., & Luo, Z. D. . Trigeminal nerve injury induced thrombospondin-4 upregulation contributes to orofacial neuropathic pain states in a rat model. *European Journal of Pain*. 2014 (London, England), 18(4), 489–495. <http://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2013.00396.x>
 64. Li W, Neugebauer V. Differential roles of mGluR1 and mGluR5 in brief and prolonged nociceptive processing in central amygdala neurons. *Journal of Neurophysiology*. 2004; 91:13–24. [PubMed:13679408]

65. Liberman DN, Pilau RM, Gaio EJ, Orlandini LF, Rösing CK. Low concentration alcohol intake may inhibit spontaneous alveolar bone loss in Wistar rats. *Arch Oral Biol.* 2011 Feb;56(2):109-13. doi: 10.1016/j.archoralbio.2010.09.012. Epub 2010 Oct 12.
66. Lima D, Avelino A, Coimbra A. Differential activation of c-fos in spinal neurones by distinct classes of noxious stimuli. *Neuroreport.* 1993;4(6):747-50.
67. López FA, Iturralde GF, Clerencia SM, Galindo OJ, Tratado de geriatría para residentes. Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG) .Cap 71,p 772-.773, 2006
68. López T.F. 1996. Definición y Clasificación del dolor. *Clínicas Urológicas de la Complutense*, 4. 49-55, Servicio de Publicaciones. UCM, Madrid,
69. Matsushita M, Ikeda M, Okado N. The cells of origin of the trigeminothalamic, trigeminospinal and trigeminocerebellar projections in the cat. *Neuroscience.* 1982;7(6):1439-54.
70. McDonough P, McKenna JP, McCreary C, Downer EJ. 2014. Neuropathic orofacial pain: cannabinoids as a therapeutic avenue. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014 Oct;55:72-8. doi: 10.1016/j.biocel.2014.08.007. Epub 2014 Aug 21. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25150831>
71. Michaud DS, Fu Z, Shi J, Chung M. Periodontal Disease, Tooth Loss, and Cancer Risk. *Epidemiologic reviews.* 2017;39(1):49-58.
72. Millan, E. Z., Kim, H. A., & Janak, P. H. (2017). Optogenetic activation of amygdala projections to nucleus accumbens can arrest conditioned and unconditioned alcohol consummatory behavior. *Neuroscience.*
73. Mansour, A. R., Farmer, M. A., Baliki, M. N., & Apkarian, A. V. (2014). Chronic pain: the role of learning and brain plasticity. *Restorative neurology and neuroscience*, 32(1), 129-139.
74. Moreno C., Prada D. M. 2004. Fisiopatología del dolor clínico. Asociación Colombiana de Neurología.. Bogotá, Colombia,
75. National Institution of Mental Health, Publicación de NIH Núm. SP 12-7744 consultado en línea el 09/02/2017
76. Navratilova E, Xie JY, Okun A, Qu C, Eyde N, Ci S, Ossipov MH, King T, Fields HL, Porreca F. 2012. Pain relief produces negative reinforcement through activation of mesolimbic reward-valuation circuitry. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012; 109(50):20709-20713. [PubMed: 23184995]
77. Neugebauer V, Li W, Bird GC, Han JS. The amygdala and persistent pain. *Neuroscie.* 2004; 10:221-234.

78. O'Connor AB, Dworkin RH. 2009. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med.* 2009 ;122:S22–32
79. OMS, Alcohol. Nota descriptiva N°349. Enero, 2015
80. OMS. Salud bucodental. Nota informativa N°318. Abril de 2012
81. Ogrendik M. Periodontal Pathogens in the Etiology of Pancreatic Cancer. *Gastrointestinal tumors.* 2017;3(3-4):125-7.
82. Pace MC, Passavanti MB, De Nardis L, Bosco F, Sansone P, Pota V, et al. Nociceptor plasticity: A closer look. *Journal of cellular physiology.* 2017.
83. Perena RE, M.J., Perena M.F. 2000., Rodrigo M.D. Neurofisiología del dolor. *Rev. Soc. Esp. Dolor* 7: Supl. II, 11-17,
84. Prados, J., Vázquez, M. 1996. Bases anatómicas del dolor. Servicio de Publicaciones. Universidad Complutense de Madrid.. 4- 13-34.
85. Preshaw, P. M., & Taylor, J. J. (2011). How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis?. *Journal of clinical periodontology*, 38(s11), 60-84.
86. Raja S, Meyer JN, Meyer RA. 1988. Peripheral mechanisms of somatic pain. *Anaesthesiology.* 68, 571-90
87. Reichling DB, Levine JD. Critical role of nociceptor plasticity in chronic pain. *Trends in Neurosciences.* 2009; 32:611–618.
88. Rhodes JS, Best K, Belknap JK, Finn DA, Crabbe JC. 2005. Evaluation Of A Simple Model Of Ethanol Drinking To Intoxication In C57BL/6J Mice. *Physiol Behav.* 2005 Jan 31;84(1):53-63.
89. Riley JL III, King C. Self-report of alcohol use for pain in a multi-ethnic community sample. *Journal of Pain.* 2009; 10:944–952.
90. Rodríguez, L. 2015. Pathophysiology of Pain: Implications for Perioperative Nursing. *AORN Journal.* 101 (31), 338- 344
91. Schulte, T., Oberlin, B. G., Kareken, D. A., Marinkovic, K., Müller-Oehring, E. M., Meyerhoff, D. J., & Tapert, S. 2012. How Acute and Chronic Alcohol Consumption Affects Brain Networks: Insights from Multimodal Neuroimaging. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 36(12),
92. Schwienbacher I, Fendt M, Richardson R, Schnitzler HU. 2004. Temporary inactivation of the nucleus accumbens disrupts acquisition and expression of fear-potentiated startle in rats». *Brain Res.*
93. Scott DJ, Heitzeg MM, Koeppel RA, Stohler CS, Zubieta JK. 2006. Variations in the human pain stress experience mediated by ventral and dorsal basal ganglia dopamine activity. *J Neurosci.* 26(42):10789–10795. [PubMed: 17050717]

94. Serhan, C. N., & Savill, J. (2005). Resolution of inflammation: the beginning programs the end. *Nature immunology*, 6(12), 1191-1197
95. Seymour B, O'Doherty JP, Koltzenburg M, Wiech K, Frackowiak R, Friston K, Dolan R. 2005. Opponent appetitive-aversive neural processes underlie predictive learning of pain relief. *NatNeurosci.* 8(9):1234–1240.
96. Siqueira SR, Teixeira MJ, de Siqueira JT. 2014. Somatosensory investigation of patients with orofacial pain compared with controls. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2014 Fall; 26(4):376-81. doi: 10.1176/appi.neuropsych.13030071. Epub Oct 31. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25162286>
97. Souza DM, Rocha RF. Low caloric value of ethanol itself increases alveolar bone loss in ligature-induced periodontitis in male rats. *Braz Oral Res.* 2009 Oct-Dec;23(4):460-6.
98. Surkin PN, Ossola CÁ, Mohn CE, Elverdin JC, Fernández-Solari J. Chronic alcohol consumption alters periodontal health in rats. *Alcohol Clin Exp Res.* 2014 Jul;38(7):2001-7. doi: 10.1111/acer.12436. Epub 2014 Jun 13.
99. Stewart S, Finn PR, Pihl RO. A dose–response study of the effects of alcohol on the perception of pain and discomfort due to electric shock in men at high familial-genetic risk for alcoholism. *Psychopharmacology.* 1995;
100. Sun H, Neugebauer V. mGluR1, but not mGluR5, activates feed-forward inhibition in the medial prefrontal cortex to impair decision making. *Journal of Neurophysiology.* 2011; 106:960–973.[PubMed: 21613584]
101. Tadokoro O, Maeda T, Heyeraas KJ, Vandevska-Radunovic V, Kozawa Y, Hals Kvinnsland I. Merkel-like cells in Malassez epithelium in the periodontal ligament of cats: an immunohistochemical, confocal-laser scanning and immuno electron-microscopic investigation. *Journal of periodontal research.* 2002;37(6):456-63.
102. Tanner, A. C., Kent, R., Kanasi, E., Lu, S. C., Paster, B. J., Sonis, S. T., ... & Van Dyke, T. E. (2007). Clinical characteristics and microbiota of progressing slight chronic periodontitis in adults. *Journal of clinical periodontology*, 34(11), 917-930.
103. Teles, R., Sakellari, D., Teles, F., Konstantinidis, A., Kent, R., Socransky, S., & Haffajee, A. (2010). Relationships among gingival crevicular fluid biomarkers, clinical parameters of periodontal disease, and the subgingival microbiota. *Journal of periodontology*, 81(1), 89-98.
104. Thomson WM, Sheiham A, Spencer AJ. Sociobehavioral aspects of periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2012;60(1):54-63.

105. Tomás, I., Diz, P., Tobías, A., Scully, C., & Donos, N. (2012). Periodontal health status and bacteraemia from daily oral activities: systematic review/meta-analysis. *Journal of clinical periodontology*, 39(3), 213-228.
106. Tracey I. Can neuroimaging studies identify pain endophenotypes in humans? *Nature Reviews Neuroscience*. 2011; 7:173–181.
107. Trowbridge, H. O., Emling, R. C., & Fornatora, M. (1997). Inflammation. A Review of the Process. *Implant Dentistry*, 6(3), 238..
108. US Department of Health and Human Services, Oral Health in America: A Report of the Surgeon General—Executive Summary, US Department of Health and Human Services, National Institute of Dental and Craniofacial Research, National Institutes of Health, Rockville, Md, USA, 2000. S. K. S.
109. Van Dyke, T. E., & Serhan, C. N. (2003). Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. *Journal of dental research*, 82(2), 82-90
110. Wang RS, Hu XY, Gu WJ, Hu Z, Wei B. Tooth loss and risk of head and neck cancer: a meta-analysis. *PloS one*. 2013;8(8):e71122.
111. Wei F, Zhuo M. Potentiation of sensory responses in the anterior cingulate cortex following digit amputation in the anaesthetised rat. *Journal of Physiology*. 2001; 532:823–833.
112. Woda A, Tubert-Jeannin S, Bouhassira D, Attal N, Fleiter B, Goulet JP, Gremeau-Richard C, Navez ML, Picard P, Pionchon P, Albuissou E. 2005. Towards a new taxonomy of idiopathic orofacial pain. *Pain*. ; 116:396–406.
113. Yang B, Petrick JL, Abnet CC, Graubard BI, Murphy G, Weinstein SJ, et al. Tooth loss and liver cancer incidence in a Finnish cohort. *Cancer causes & control : CCC*. 2017;28(8):899-904.
114. Yao QW, Zhou DS, Peng HJ, Ji P, Liu DS. Association of periodontal disease with oral cancer: a meta-analysis. *Tumour biology : the journal of the International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine*. 2014;35(7):7073-7.
115. Ye L, Jiang Y, Liu W, Tao H. Correlation between periodontal disease and oral cancer risk: A meta-analysis. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2016;12(Supplement):C237-c40.
116. Yu YH, Chasman DI, Buring JE, Rose L, Ridker PM. Cardiovascular risks associated with incident and prevalent periodontal disease. *Journal of clinical periodontology*. 2015;42(1):21-8.

117. Xu X, Cao B, Wang J, Yu T, Li Y. Decision-making deficits associated with disrupted synchronization between basolateral amygdala and anterior cingulate cortex in rats after tooth loss. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2015;60:26-35.
118. Zale EL, Maisto SA, Ditre JW. Interrelations between pain and alcohol: An integrative review. *Clin Psychol Rev*. 2015 Apr;37:57-71. doi: 10.1016/j.cpr.2015.02.005. Epub 2015 Feb 2

ANEXOS

GLOSARIO

(CeA) Amígdala central	(etoH) Etanol
(CNM) Constricción del nervio mentoniano	(IASP) Association for the Study of Pain
(DA) Dopamina	(IL) Interleucina
(DB) Disto-bucal	(LC) Locus coeruleus
(DID) Drinking-in-the-dark	(LP) Lesión periodontal
(DP) Disto-palatino	(LPS) Lipopolisacáridos
(EP) Enfermedad periodontal	(LT) Leucotrienos
(MB) Mesio-bucal	(LTA) Ácido lipoteicoico
(MMP's) Matriz metaloproteasas	(PFC) Corteza prefrontal
(MOR) Receptor opioide mu	(PG) Prostaglandinas
(MP) Mesio-palatino	(PGE2) Prostaglandina E2
(mPFC) Corteza prefrontal medial	(PGL) Peptidoglicanos
(NAc) Núcleo accumbens	(S1) Corteza somatosensorial primaria
(NDHN) Neuronas del cuerno dorsal nociceptivo	(S2) Corteza somatosensorial secundaria
(OHRQoL) Salud oral relacionada con la calidad de vida	(SB) Surco-bucal
(ON) Óxido nítrico	(SGP) Sustancia gris periacueductal
(OPAD) Operant Orofacial Pain Assessment Device	(SP) Surco-palatino
	(SNC) Sistema nervioso central
	(TX) Tromboxanos

