



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA**

**“Evaluación de la percepción auditiva posterior a  
la lesión trigeminal.”**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**CIRUJANO DENTISTA**

**PRESENTA**

**HERRERA VALDIVIA ALFREDO**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DR. PÉREZ MARTÍNEZ ISAAC OBED**

Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla, Estado de México, 2019.





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.



*“Sean siempre capaces de sentir en lo más hondo cualquier injusticia cometida contra cualquiera en cualquier parte del mundo. Es la cualidad más linda de un revolucionario.”*

Para todos aquellos que luchamos y soñamos por la transformación radical de la sociedad, sin la explotación del hombre por el hombre, por un sistema de salud abierto para los desposeídos que cure el cuerpo y alma.

*“La revolución es algo que se lleva en el alma, no en la boca para vivir de ella”*

## **Agradecimientos**

Al doctor Isaac Obed Pérez Martínez por depositar su confianza en mí para poder realizar este proyecto, su ejemplo como investigador, docente y persona, finalmente por brindar su apoyo total en la elaboración de esta investigación.

Proyecto financiado por PAPIIT: Caracterización fisiológica de subcircuitos del núcleo parabraquial en el procesamiento de señales de terminación de conductas en curso. (IA205018)

A mis camaradas del Grupo de Acción Revolucionara por el cambio de visión que le dieron a mi vida sobre el mundo, el mutuo acompañamiento en la lucha social, en nuestra convicción por transformar el mundo y el infinito amor brindado entre todos. A mis padres y hermanos: *Gisela Valdivia Arzate, Alfredo Herrera Valencia, Ricardo Herrera Valdivia y Geraldine Herrera Valdivia*. Por el apoyo moral y emocional brindado en cada momento, en cada situación de frustración emocional y de desesperación económica que ha culminado en mi desarrollo como trabajador de la salud y este proyecto.

A mis compañeros del laboratorio por el apoyo, aprendizaje y buenos momentos vividos en la estancia del Laboratorio de Neurobiología de las Sensaciones y Movimientos Orales.

## Resumen

El daño al nervio trigémino se atribuye a una mala praxis en tratamientos quirúrgicos y tratamientos dentales, abriendo la posibilidad de ocasionar dolor crónico neuropático el cual surge como consecuencia directa de la lesión. Para permitir un enfoque terapéutico integral, el dolor debe evaluarse desde tres dimensiones principales: la dimensión sensorial, cognitiva y emocional o hedónica.

Esta investigación plantea comprobar si existen alteraciones en la discriminación auditiva en una lesión nerviosa trigeminal. Se ha demostrado que la constricción del nervio mentoniano provoca cambios conductuales relacionados con la toma de decisiones y el tiempo aumentado de respuesta en condiciones posteriores a una lesión nerviosa. De esta manera al enfocarnos al estudio de las percepciones auditivas se podrá evaluar la influencia de este componente para corroborar que las alteraciones sean por cognición o por una falta de percepción auditiva.

Nuestros resultados muestran que el estado posterior de dolor a la lesión nerviosa no provoca alteraciones en la toma de decisiones en una tarea de relación de estímulos auditivos- puerto-recompensa en un paradigma de TWAFc.

## **Abstract**

The hurt to the trigeminal nerve assumes to a bad practice in surgical treatments and dental treatments, opening the possibility of causing chronic neuropathic pain which arises as direct consequence of the injury. To allow a therapeutic integral approach, the pain must be evaluated from three principal dimensions: the sensory, cognitive and emotional or hedonic dimension.

This investigation considers verifying if alterations exist in the auditory discrimination in a nervous injury trigeminal. There has been demonstrated that the constriction of the mental nerve provokes behavioral changes related to the capture of decisions and the time increased of response in conditions later to a nervous injury. Hereby, on having focused in the study of the auditory perceptions it will be possible evaluate the influence of this component, and this way corroborate that the alterations are for cognition or for a lack of auditory perception.

Finally, the results show that the later condition of pain the nervous injury does not provoke alterations in the capture of decisions in a task of relation of auditory stimuli - port - reward in TWAFC's paradigm.

## Índice

1. Introducción.....	9
2. Marco Teórico.....	11
A. Dolor.....	11
A.1 Anatomía y Fisiología.....	11
A.2 Tipos de Fibras.....	12
A.3 Neurofisiología del dolor.....	13
A.4 Clasificación del dolor.....	14
A.5 Las vías del dolor: el mecanismo tálamo-cortical.....	15
B. Los cambios periféricos y centrales inducidos por lesión nerviosa o neuropatía periférica.....	17
C. Los procesos cognitivos en el dolor crónico.....	19
C.1 Procesamiento de la toma de decisiones .....	19
D. La vía auditiva: niveles de integración de la información.....	20
D.1 Segregación del flujo auditivo.....	22
D.1.2 Representación de los sonidos durante las decisiones auditivas...22	
D.1.3 La percepción auditiva y la asociación a tareas de TWAFC.....	22
D.2 Evaluación del comportamiento en la corriente auditivo.....	24
D.3 La relación del componente auditivo con el dolor crónico	
3. Antecedentes y planteamiento de problema.....	26
4.1 Justificación.....	27
4. Hipótesis. ....	29
5. Objetivos.....	29
6. Metodología.....	29
7. Resultados.....	32
8. Discusión.....	42

9. Conclusiones.....	44
10. Bibliografía.....	45

## Índice de imágenes

Figura 1. Tipos de fibras presentes en la transmisión nerviosa del dolor.....	12
Figura 2. Mediadores químicos, transmisores y otros factores implicados en la activación de nociceptores.....	14
Figura 3. Los cambios periféricos y centrales inducidos por la lesión nerviosa o neuropatía periférica.....	18
Figura 4. Circuito durante la toma de decisiones.....	20
Figura 5. Esquema general de la VAC.....	21
Figura 6. Estriado dorsal: estriado anterior y posterior cuerpo estriado.....	24
Figura 7. Diagrama esquemático de las secuencias de tonos.....	24
Figura 8. Esquema de la cirugía de constricción del nervio mentoniano.....	31
Figura 9. Generalización de tonos.....	32
Figura 10. Fracción de respuestas correctas a la tarea de discriminación.....	34
Figura 11. Tiempo de respuesta ante cada tono en una tarea de TW AFC.....	35
Figura 12. Fracción de respuestas correctas pos cirugía.....	36
Figura 13. Tiempo de respuesta ante cada tono en una tarea de TW AFC pos cirugía.....	37
Figura 14. Tiempo promedio de respuesta a cada tono pos cirugía.....	38
Figura 15. Tiempo de respuesta ante los estímulos auditivos en una tarea de generalización de tonos posterior a la cirugía.....	39
Figura 16. Comparación de las fracciones de respuestas correctas.....	40

## 1. Introducción

La International Association for the Study of Pain (IASP) define el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular real o potencial o descrita en términos de tal daño” (Arco, 2015). La definición de la IASP hace énfasis en el dolor producido por un daño tisular (nociceptivo), no obstante, existe una abertura para poder indagar en aquellos procesos del dolor en los que no existe una asociación con el daño tisular (neuropático), las lesiones neurológicas son ejemplo de procesos locales que desarrollan una sensación de lesión periférica.

El dolor neuropático es una afección del dolor crónico y se define como un dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema somatosensorial (Tinastepe, 2013) el sistema somatosensorial permite la percepción del tacto, presión, dolor, temperatura, posición, movimiento y vibración (Arco, 2015).

El dolor abarca componentes sensoriales, cognitivos y afectivos, el componente afectivo del dolor incluye sentimientos de molestia, tristeza, ansiedad y depresión en respuesta a un estímulo nocivo. En particular, la depresión y el dolor comparten un alto grado de comorbilidad, y un gran número de estudios han examinado la estrecha relación entre el dolor y la depresión<sup>i</sup>, así como cambios en la memoria y déficits en el funcionamiento cognitivo (Tinastepe, 2013).

La prevalencia del dolor crónico neuropático no es exacta, tan solo en Europa el 20% de la población sufre de dolor crónico<sup>ii</sup>, de ellos 7% a 8% sufren de dolor predominantemente neuropático, lo que equivale actualmente a 50 millones de personas, con una incidencia anual de casi el 1% de la población (L, 2017), de ellos solo el 40 a 60% logran un adecuado alivio del dolor<sup>iii</sup> mientras que en Latinoamérica se observó que el 2% de la población general sufre de dolor neuropático (DN), cifra muy probablemente subestimada (Colloca L, 2017). De estos datos se estima que la incidencia es más frecuente en mujeres (8% versus 5.7% en hombres) y en pacientes mayores de 50 años (8.9% versus 5.6% en menores de 49 años) (Colloca L, 2017).

Para permitir un enfoque terapéutico integral, todas las sensaciones, incluyendo el dolor debe evaluarse desde tres dimensiones principales: la dimensión sensorial,

la dimensión cognitiva y la dimensión emocional o hedónica. (Colloca L, 2017). Los modelos para estudiar dolor crónico neuropático (DCN) son importantes para descubrir procesos patológicos y para buscar objetivos dirigidos al control del NCP orofacial. El uso de modelos de estudio busca reproducir las dimensiones del dolor para la extrapolación humana y la investigación traslacional.

En el presente trabajo, se evaluaron si existen alteraciones en la percepción auditiva en presencia de dolor neuropático crónico orofacial, inducido por una lesión de constricción crónica del nervio mentoniano en ratones c57/bl6, demostrando experimentalmente la influencia del dolor neuropático crónico sobre la discriminación de dos alternativas auditivas, con el objetivo de descartar que el componente auditivo es el que cambia cuando hay dolor crónico.

## **2. Marco Teórico**

### **A. Dolor**

El dolor es, sin duda, el síntoma más temido por el hombre desde el comienzo de la historia. Es considerado no sólo como un síntoma inseparable del daño o la enfermedad, si no como un cuadro patológico propio que como tal debe ser tratado y estudiado. El dolor nociceptivo es un indicativo de un proceso patológico que advierte daño tisular real o potencial, por tanto, es el primer síntoma necesario a tratar. Al hacerlo, protege al individuo de lesiones y asegura la supervivencia de la especie. Por el contrario, la lesión directa del tejido nervioso puede producir dolor neuropático o neurológico que dura meses o años después de que la lesión se haya curado (Colloca L, 2017).

#### **A.1 Anatomía y fisiología**

Los receptores nerviosos o nociceptores son receptores del dolor que responden a estímulos físicos, químicos y/o mecánicos, están constituidos por terminaciones libres de fibras nerviosas localizadas en tejido cutáneo, en articulaciones, en músculos y en las paredes de las vísceras que captan los estímulos dolorosos y los transforman en impulsos (Tinastepe, 2013).

Existen tres tipos de receptores para el dolor:

- Receptores en las terminaciones nerviosas libres: Asociados con fibras C. Son receptores unimodales que sólo responden al dolor
- Mecanorreceptores de umbral elevado: responden a presiones lesivas en la piel.
- Receptores polimodales: responden indistintamente a estímulos nociceptivos, mecánicos, térmicos y químicos (Tinastepe, 2013).

#### **A.2 Tipos de Fibras nerviosas**

Una de las principales funciones que desarrollan los nociceptores es diferenciar los estímulos inofensivos de los lesivos, esta función la realizan ignorando los estímulos de baja intensidad y codificando el estímulo lesivo dentro de un rango de intensidades y transmitiéndolo al sistema nervioso central. Histológicamente son terminaciones periféricas de las neuronas bipolares que tienen su soma en los

ganglios raquídeos y cuyo axón centrípeto penetra en el asta dorsal de la médula espinal (Romera, 2000).

Las fibras nerviosas pueden clasificarse de acuerdo a su velocidad de conducción y tamaño.

### **Fibras A $\beta$**

Son fibras sensoriales con una cubierta de mielina gruesa, que aísla el axón de la célula y normalmente promueve la conducción de señales táctiles, presión, propiocepción y vibración (35-90 metros por segundo) (Fig.1).

### **Fibras A $\delta$**

Las fibras nerviosas sensoriales con una cubierta de mielina, que aísla el axón de la célula y promueve la conducción de señales de frío, presión y dolor (5-30 metros por segundo), que producen la experiencia aguda y aguda de dolor (Fig.1).

### **Fibras C**

Fibras nerviosas sin mielinizar que responden al calor y a una gama de estímulos dolorosos al producir una sensación de ardor duradero debido a una velocidad de conducción lenta (0,5-2 metros por segundo) (Fig.1) (Romera, 2000).

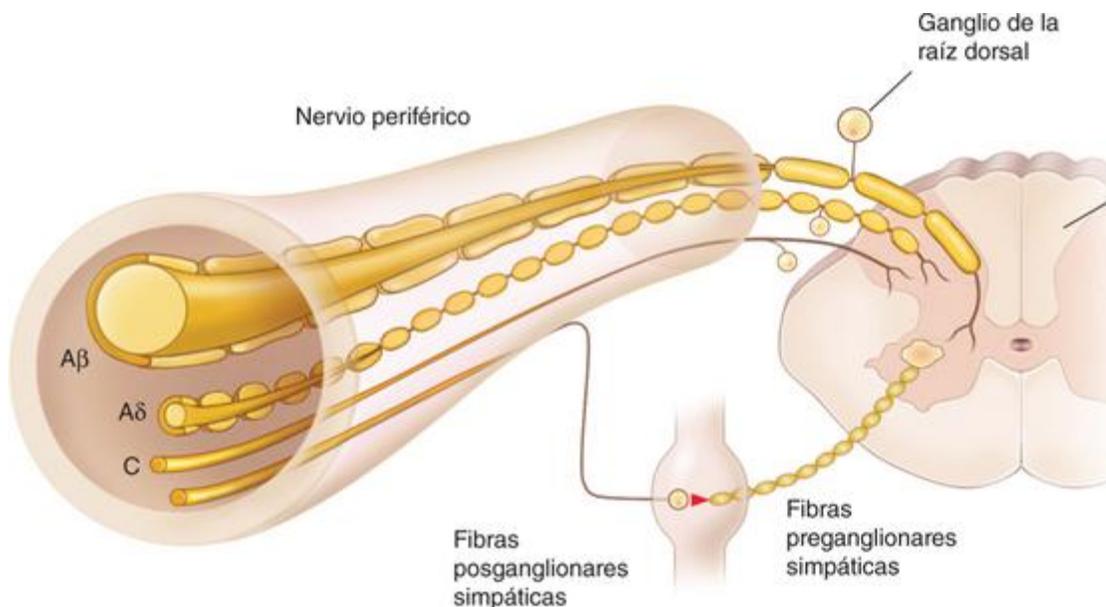


Figura 1. Tipos de fibras presentes en la transmisión nerviosa del dolor. (James C. Ha, 2015).

### **A.3 Neurofisiología del dolor**

Los cambios bioquímicos que tienen lugar en la transmisión y/o modulación del dolor, los podemos agrupar en tres niveles (Colloca L, 2017):

1. Periférico: mecanismo por el cual una serie de estímulos son capaces de excitar los receptores periféricos. Los estímulos nociceptivos tienen en común mantener la integridad del cuerpo y desencadenar respuestas (somáticas o vegetativas) asociadas a sensaciones dolorosas. Su principal función es diferenciar los estímulos inocuos de los lesivos, esta función la realizan ignorando los estímulos de baja intensidad y codificando el estímulo lesivo dentro de un rango de intensidades y trasmitiéndolo al SNC (L, 2017).

2. Medular: mecanismos de transmisión y modulación en la asta posterior, tras el proceso de activación de los nociceptores periféricos; es en la médula dónde se modulan las respuestas nociceptivas a través de las fibras A $\delta$  y C que terminan a nivel superficial. El asta dorsal de la médula espinal permite el primer nivel de integración en el SNC y su modulación por las interneuronas espinales, dirige la información a través de las vías ascendentes y finalmente, permite la elaboración de respuestas reflejas, tanto vegetativas como motoras de la asta dorsal de la médula (L, 2017).

3. Central: aquellos neurotransmisores y mecanismos implicados en la percepción cerebral y medular del dolor, y los mecanismos inhibidores de dicha sensación. En la transmisión encefálica se han descrito múltiples sustancias relacionadas con la transmisión del dolor: la sustancia P, la colecistoquinina, la dinorfina, la bradicinina, la neurotensina, las catecolaminas y el glutamato (Raja, 1984)

#### **A.3.1 Activación de los nociceptores**

Aunque los nociceptores pueden activarse de manera directa, generalmente requieren de diversos mediadores que ejercen una acción excitatoria o inhibitoria de las terminaciones nerviosas aferentes, actuando sobre receptores específicos o en los canales iónicos de la membrana. El resultado final es la modificación de la

permeabilidad iónica y la génesis de impulsos nerviosos que viajan al SNC (Raja, 1984).

Ante esto los receptores cutáneos presentan un gradiente de sensibilidad: la zona central es activada por todo tipo de estímulos, mientras que la parte periférica, donde se encuentra la estimulación nociceptiva, es activada por las fibras A $\delta$  y C.<sup>iv</sup> Es por eso que los nociceptores cutáneos se manifiestan por medio de dos tipos de dolor: Uno instantáneo, como una picadura bien localizada con activación de las fibras A que son de conducción rápida. Otro difuso y mal localizado, más tardío, por la activación de las fibras C de conducción lenta (Díaz, 2005).

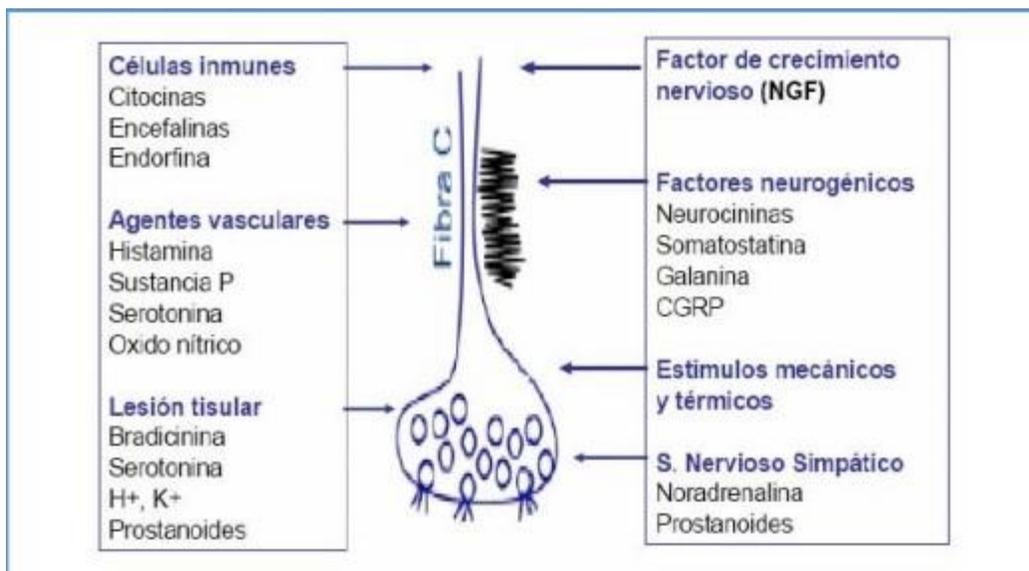


Figura 2. Mediadores químicos, transmisores y otros factores implicados en la activación de nociceptores de fibras nerviosas C. Sustancias que vienen de tejidos, vasos sanguíneos, células inmunes, y fibras nerviosas. (Dickeenson, 1996)

#### A.4 Clasificación del dolor

El dolor se puede clasificar dependiendo de su duración, patogenia, localización, curso, intensidad, etc. (Doan, 2015).

##### 1.4.1 SEGÚN SU DURACIÓN

Dolor agudo: Es un fenómeno de corta duración que generalmente se asocia a un daño tisular, se desarrolla con un curso temporal y desaparece con la resolución y

cicatrización de la lesión causal. Suele estar claramente localizado y su intensidad se relaciona con el estímulo que lo produce. Se acompaña de reflejos protectores, como la retirada de la extremidad dañada o espasmos musculares y produce un estado de excitación y estrés que conlleva un incremento de la presión arterial (Arco, 2015).

Dolor crónico: Es un dolor que persiste más allá de la lesión que lo originó es asociado a una afección crónica, tiene una duración de más de 3 o 6 meses. Generalmente, el dolor crónico es un síntoma de una enfermedad persistente cuya evolución, continúa o en brotes, conlleva la presencia de dolor aun en ausencia de lesión periférica. El patrón de evolución, la intensidad y la etiología son muy variables (Arco, 2015).

#### **A.4.2 SEGÚN SU ORIGEN**

Dolor nociceptivo: Este tipo de dolor es el más frecuente y se divide en somático y visceral, el dolor nociceptivo es el causado por la activación de los receptores del dolor (nociceptores) en respuesta a un estímulo (lesión, inflamación, infección, enfermedad). Como ocurre con el dolor agudo, suele haber una relación directa entre su intensidad y la gravedad de la agresión.

Dolor neuropático: Está producido por estímulo directo del sistema nervioso central o por lesión de vías nerviosas periféricas. No se relaciona, por tanto, con la estimulación de las terminales sensitivas y suele acompañarse de disestesias y parestesias. Es habitual que sea desproporcionado para el estímulo que lo produce (hiperalgesia) y que aparezca sin que haya una causa identificable.

Aunque se debe a causas muy diferentes, presenta características comunes a la mayoría de los pacientes, como hormigueo, picazón, quemazón, opresión, punzadas o descargas eléctricas (Arco, 2015).

Dolor psicógeno: Se debe a una causa psíquica (depresión, hipocondría) o bien se trata de la intensificación desproporcionada de un dolor orgánico que se debe a factores psicológicos. Interviene el ambiente psico-social que rodea al individuo. Es típica la necesidad de un aumento constante de las dosis de analgésicos con escasa eficacia (Arco, 2015).

#### **A.4.4 SEGÚN SU LOCALIZACIÓN**

Dolor somático: Se produce por la estimulación anormal de los nociceptores somáticos superficiales o profundos (piel, musculoesquelético, vasos, etc.). Es un dolor localizado, punzante y que se irradia siguiendo trayectos nerviosos.

Dolor visceral: Se debe a lesiones o disfunciones de los órganos internos, aunque hay vísceras que no duelen, como el hígado o el pulmón. Es profundo, continuo y

mal localizado e irradia incluso a zonas alejadas del punto de origen. Suele acompañarse de síntomas vegetativos (náuseas, vómitos, sudoración).

Dolor neuropático: Por su parte el dolor neuropático también puede dividirse con base a su localización en el sistema nervioso, puede ser central o periférico dependiendo de la localización de la enfermedad o lesión que lo origina (Arco, 2015) .

## **A.5 LAS VÍAS DEL DOLOR: EL MECANISMO TÁLAMO- CORTICAL**

La sensación del dolor comprende tres componentes distintos: el discriminativo sensorial, el cognitivo y el componente afectivo. Los elementos discriminativos sensoriales están mediados principalmente por el complejo ventro-basal del tálamo y por la corteza somatosensorial, estas áreas poseen neuronas nociceptivas con características similares a las de la médula espinal (multirreceptoras y nocirreceptoras). El componente afectivo de las sensaciones dolorosas está mediado por núcleo talámicos mediales y por zonas de la corteza que incluyen las regiones prefrontales y especialmente la corteza supra orbital. Respecto al componente discriminativo-sensorial, una de las proyecciones más importantes es la que va desde los núcleos del tálamo ventroposterior lateral (VPL) y ventroposterior inferior (VPI) hasta las áreas corticales S1 y S2, que a su vez están interconectadas con áreas visuales, auditivas, de aprendizaje y memoria; que es el componente cognitivo (Prince, 2000).

Es a nivel del tálamo donde se produce el llamado segundo filtro para la transmisión de las señales dolorosas. Si llega un estímulo considerado nocivo, con una intensidad suficiente, el tálamo lo dejará pasar y así podrá en alerta al organismo; pero si el estímulo no tiene importancia requerida para ser transmitido, será bloqueado en esta zona (Arranz, 1999) . Las áreas más activas de la transmisión e integración del dolor son:

Tálamo ventral: Actúa en los aspectos discriminativos del dolor.

Núcleos intralaminares y tálamo medial. Realizan la conducción de los estímulos nociceptivos del comportamiento hacia el cerebro.

Núcleos dorsales: Asegura la integración de los mensajes dolorosos.

La mayor parte de las vías del dolor terminan en el núcleo latero-ventral posterior. Varias colaterales de estos axones ascendentes forman fascículos espinoreticulares que se dirigen a neuronas reticulares del bulbo, mesencéfalo y diencefalo. Desde allí se originan las vías descendentes moduladores del dolor: sustancia gris periacueductal, núcleo magno del rafe y nucleus ceruleus (Pascal, 1988).

## **B. Los cambios anatómicos periféricos y centrales inducidos por lesión nerviosa o neuropatía periférica.**

Las regiones de la cabeza y el cuello son los sitios más comunes del cuerpo humano implicados en condiciones de dolor crónico. El dolor neuropático es una condición de dolor crónico y se refiere a todo el dolor iniciado o causado por una lesión o disfunción primaria o perturbación transitoria en el sistema nervioso central o periférico (SNC) (Tinastepe, 2013).

Se ha estimado que el 1-1.5% de la población general está afectada de dolor neuropático. Los dolores causados por la médula espinal, el tronco encefálico o el daño talámico / cortical es menos común que el dolor periférico neuropático (PNP) (Woolf, 1999). Se ha informado del padecimiento de dolor neuropático central (CNP) en el 28% de los pacientes con esclerosis múltiple, el 75% de los pacientes con siringomielia, el 60-70% de los pacientes con lesión de la médula espinal y el 8% de los pacientes con accidente cerebro vascular (Beniczky, 2005)

Además las condiciones de dolor neuropático en la región orofacial pueden ser encontrados en clínicas dentales en afecciones como: la neuralgia del trigémino, odontalgia atípica (dolor de diente fantasma), síndrome de ardor en la boca, las neuropatías traumáticas, las neuralgias post-herpéticas y el síndrome de dolor regional complejo. Por lo general, los dentistas intentan resolver el problema con los tratamientos dentales tradicionales que pueden hacer que el paciente pierda los dientes y que la mandíbula se vea afectada (Benoliel, 2010).

La investigación en el campo del dolor se ha centrado en comprender los cambios plásticos en el sistema nervioso después de lesiones nerviosas, identificando nuevos objetivos terapéuticos y facilitando la transferencia de conocimientos de modelos animales a práctica clínica. La patología de los trastornos periféricos que causan dolor neuropático afecta predominantemente a las pequeñas fibras C no mielinizadas y las fibras A mielinizadas (Finnerup, 2016). El dolor neuropático periférico probablemente se volverá más común debido al envejecimiento de la población mundial, una mayor incidencia de la diabetes mellitus y las crecientes tasas de cáncer y las consecuencias de la quimioterapia, que afectan a todas las fibras sensoriales (fibras A $\beta$ , A $\delta$  y C). (L, 2017)

Estudios preclínicos en animales han demostrado que el daño a todas las fibras periféricas sensoriales altera la transducción y la transmisión debido a la función alterada del canal iónico. Estas alteraciones afectan la actividad de la médula espinal, lo que lleva a un exceso de excitación junto con una pérdida de inhibición (L, 2017).

Desde una vista anatómica, en las vías aferentes ascendentes, los componentes sensoriales del dolor pasan por la vía espinotalámica hacia las áreas medial y lateral ventrobasal, que luego se proyectan hacia la corteza somatosensorial, permitiendo que se perciba la ubicación y la intensidad del dolor. La médula espinal también tiene proyecciones espinoreticulares y la vía de la columna dorsal hacia el núcleo cuneado y el núcleo gracilis. Otras proyecciones límbicas se retransmiten en el núcleo parabraquial antes de entrar en contacto con el hipotálamo y la amígdala, donde la función autónoma central, el miedo y la ansiedad se alteran. Las vías eferentes descendentes de la amígdala y el hipotálamo conducen el núcleo gris periacueductal, el locus coeruleus, los núcleos A5 y A7 y la médula medial rostroventral. Estas áreas del tallo cerebral luego se proyectan a la médula espinal a través de la noradrenalina descendente (inhibición a través de  $\alpha_2$  adrenoceptores) y, en la neuropatía, hay una pérdida de este control y un aumento de la excitación descendente de la serotonina a través de los receptores 5-HT<sub>3</sub>. Se muestran los cambios inducidos por la neuropatía periférica en las funciones periféricas y centrales (L, 2017) (Fig 3).

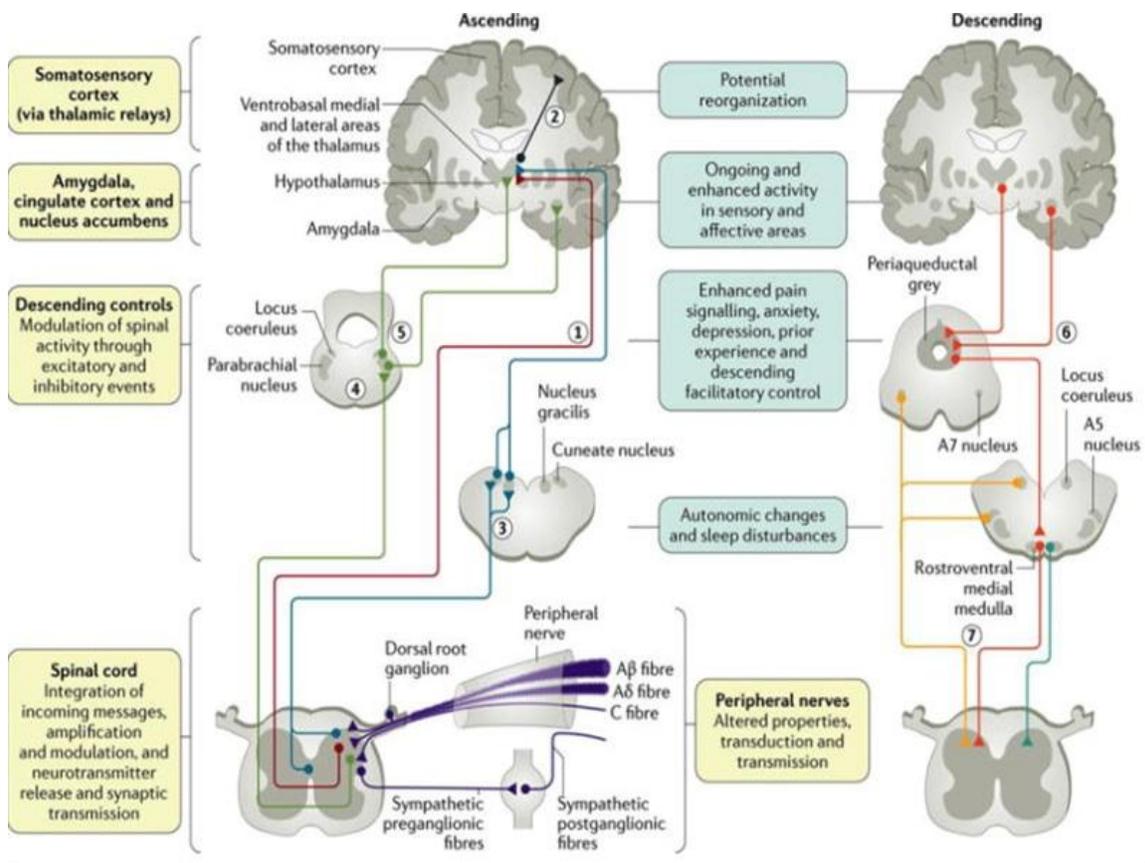


Figura 3. Los cambios periféricos y centrales inducidos por la lesión nerviosa. o neuropatía periférica. (Colloca, 2017)

## **C. Los procesos cognitivos en el dolor crónico.**

El dolor crónico es una experiencia multidimensional, que incluye la dimensión sensitiva, cognitiva y afecta; incrementa la ansiedad, depresión y hay una reducción dramática del estilo de vida de quien lo padece, también provoca impedimentos cognitivos y conductuales (Mansour, 2014).

Además se generan cambios plásticos a nivel del sistema nervioso central; encontrando una disminución en la densidad de la materia gris del tálamo, el cual tiene conexiones nociceptivas importantes hacia la corteza (Apkarian, 2009). Se ha demostrado que los núcleos del tálamo intralaminar están íntimamente relacionados con aprendizaje, memoria, discriminación sensorial y toma de decisiones. Y se ha visto que pacientes con presencia de dolor crónico en espalda y síndrome de dolor crónico se ha encontrado una alteración en la capacidad de tomar elecciones correctamente (Apkarian, 2009).

Además, los pacientes que experimentan condiciones de dolor crónico presentan tiempos de reacción más lentos en comparación con los controles emparejados en múltiples pruebas cognitivas que sugieren déficits en la velocidad de procesamiento de la información. El hallazgo más interesante de esta investigación fue la aparición de una disminución significativa en la frecuencia de las respuestas correctas, el aumento de los ensayos fallidos y una disminución general en la precisión de la elección (Higgins, 2015).

### **C.1 Procesamiento de la toma de decisiones**

La toma de decisiones es el proceso de identificación de un problema u oportunidad, seleccionando una alternativa entre varias existentes, además, es una actividad diligente clave en todo tipo de organización la diferencia reside en la forma a la que se llega a diferentes decisiones (Schein, 1988). (Fig.4)

Una de las regiones cerebrales involucrada en la toma de decisiones es el tálamo inferior<sup>v</sup>cuyo núcleo están relacionados de la siguiente manera:

Núcleo Parafascicular (PF): Es parte de los núcleos del tálamo intralaminar. Se ha encontrado que está involucrado en la adquisición y rendimiento del aprendizaje para la discriminación sensorial. (Kato, 2011).

Núcleo Central Lateral (CL): Forma parte de los núcleos del tálamo intralaminar. Lleva a cabo la selección de respuestas en la toma de decisiones, participa en la flexibilidad de comportamiento y cambio en el conjunto atencional de la respuesta aprendida. (Kato, 2018) .

Núcleo Estriado Dorsal (DS): Es parte de los ganglios basales. Es la llave del circuito de estos ganglios, ya que juega un papel importante en el proceso de coordinación de aprendizaje, contribuyendo a acciones motoras y flexibilidad de comportamiento. Este núcleo está relacionado con PF y CL ya que reciben aferencias excitatorias glutamatérgicas de estos. (Alexander, 1990).

Los núcleos encargados de procesar la información ante un estímulo sensorial son PF y CL los cuales llevarán la información al núcleo DS el cual planeará la respuesta la cual se dirige a la corteza frontal y núcleos motores del tallo cerebral, esta información será codificada y expresada como una acción. (Kato, 2018).

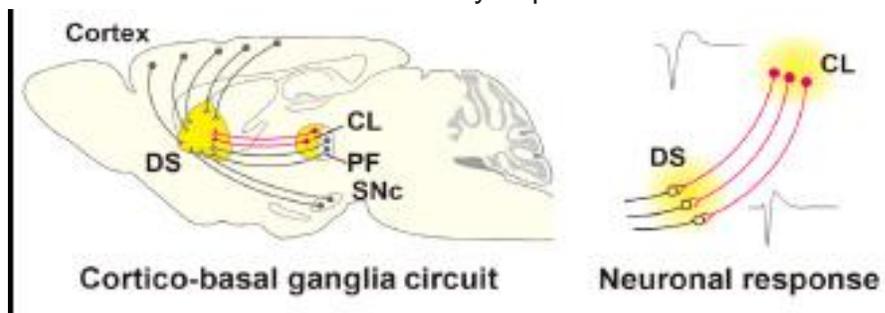


Figura 4. Circuito durante la toma de decisiones. DS Núcleo Estriado Dorsal. CL Núcleo Central Lateral. PF Núcleo Parafascicular. SNC Sustancia negra. (Kato 2018)

#### D. La vía auditiva: niveles de integración de la información

La vía auditiva central (VAC) comienza en las neuronas primarias del ganglio espiral de Corti (GEC), que envían sus prolongaciones axónicas por medio del nervio auditivo (NA) hacia los núcleos cocleares NC ubicados en la parte posterior-inferior de la médula oblongada del tronco cerebral. De ahí, la información preferentemente cruza la línea media para dirigirse hacia el complejo olivar superior (COS) en la parte anterior-inferior de la protuberancia anular; éste es el primer relevo que recibe información de ambos oídos (binaural) y, por lo tanto, está involucrado en la localización espacial del sonido. Posteriormente, otras fibras alcanzan el lemnisco lateral (LL) y el colículo inferior (CI), de forma directa en una ubicación posterior en el mesencéfalo. La información auditiva continúa su camino



## **D.1 Segregación del flujo auditivo**

Los humanos y los animales son capaces de extraer grupos específicos de elementos sonoros de un entorno de sonido complejo y reconstruirlos por periodos en estímulos auditivos significativos. Este proceso de extracción y organización significativa del sonido se denomina análisis de la escena auditiva (Bregman, 1990). Un componente clave que subyace al análisis de la escena auditiva es la formación de flujos auditivos, la organización perceptiva de secuencias de sonido en fuentes o flujos de sonido separados se denomina segregación de flujo auditivo (Noda, 2018).

### **D.1.1 Representación de los sonidos durante las decisiones auditivas.**

A través de experimentos conductuales se ha proporcionado evidencia convincente que sugiere que muchas especies experimentan transmisión auditiva (Itatani, 2017) Los seres humanos y los animales son capaces de extraer grupos específicos de elementos de sonido de un entorno de sonido complejo y reconstruirlos perceptivamente en estímulos auditivos significativos (Takahashi, 2018), incluso recientemente en roedores se ha mostrado que la porción posterior del cuerpo estriado recibe una combinación, basado en estudios previos del estriado dorsal (Kravitz,2010;Freeze BS,2013; Gangarossa G, 2013) junto con evidencia de plasticidad sináptica en la vía corticoestriatal durante el aprendizaje impulsado por recompensa (Reynolds,2001; Xlong Q,2015) se postuló que las neuronas del estriado posterior promoverían acciones de acuerdo con asociaciones premiadas a estímulos acústicos (Lan, 2018)

El estriado dorsal vincula las señales neuronales desde la corteza cerebral hasta los circuitos en los ganglios basales para mediar la selección de acción. Los estudios electro fisiológicos y de inactivación han identificado dos regiones dentro del cuerpo estriado dorsal que desempeñan distintos papeles en la toma de decisiones: el estriado dorso medial (DMS) involucrado en el comportamiento flexible orientado a objetivos, y el cuerpo estriado dorso lateral (DLS) que media acciones habituales (Yin, 2006; Deyan, 2011).

### **D.1.2 La percepción auditiva y la asociación a tareas de TWAFC**

Estudios en ratas y ratones que han evaluado las entradas en Circuitos estriatales de neuronas corticales, talámicas y dopaminérgicas. Demuestran una organización anatómica más refinada del cuerpo estriado dorsal que a su vez sugiere la existencia de una mayor especialización funcional (Menegas, 2017; McGeorge, 1989; Song, 2010. En particular, la porción posterior del estriado del

roedor se ha identificado como un área que recibe entradas convergentes de la corteza sensorial, sensorial tálamo, y neuronas dopaminérgicas del cerebro medio (Guo, 2018) (Fig.6).

Un estudio realizado por Lan Guo en 2018 trata de comprobar el papel del estriado dorsal en las decisiones relacionadas con estímulos auditivos.

Sus mediciones se realizaron después de que los animales alcanzaron un alto rendimiento en una tarea de discriminación. Por lo tanto, los datos no proporcionan evidencia del papel de los circuitos estriados posteriores durante el aprendizaje (Guo, 2018). Un estudio reciente encontró que las sinapsis auditivas cortico estriatales se fortalecieron a medida que las ratas aprendían a realizar una tarea de discriminación sólida (Xiong, 2015).

Los hallazgos sugieren que los circuitos auditivos cortico estriados experimentan cambios importantes en la fuerza sináptica durante el aprendizaje de tareas de asociación de sonido-acción, pero no muestra tales cambios cuando una tarea bien aprendida requiere un cambio rápido en las asociaciones entre sonidos y acciones sin cambios en la recompensa. (Guo, 2018).

Concluyendo que después de establecer las asociaciones iniciales, los circuitos estriatales posteriores transmiten información sensorial que se puede desviar hacia abajo para dirigir diferentes respuestas al mismo estímulo sensorial.

La conclusión anterior es consistente con un modelo en el que las neuronas estriatales posteriores codifican el valor de los estímulos sensoriales, de manera que las respuestas provocadas varían significativamente cuando un estímulo se vuelve sinónimo de recompensa (cuando se aprende la tarea por primera vez) pero no cambian cuando el estímulo predice la misma recompensa bajo diferentes contingencias de estímulo-acción. Esto recuerda la codificación del valor de acción observado en las neuronas del estriado anterior. La codificación del valor del estímulo por parte de las neuronas del estriado posterior daría lugar a una representación estable de las características del sonido cuando la asociación entre estos estímulos y recompensas permanece constante, incluso cuando los animales deben modificar su respuesta de comportamiento para obtener recompensa (Guo, 2018).

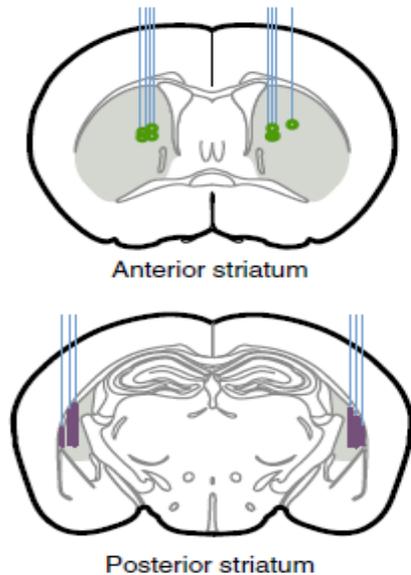


Figura 6. Activación de distintas subregiones de la configuración dorsal. Experimental. Estimulación optogenética en ratones que se mueven libremente de las neuronas de la vía directa de uno de los cuatro sitios diferentes en el estriado dorsal: estriado anterior (izquierda o derecha) y posterior cuerpo estriado (izquierda o derecha). (Lan Guo ,2018)

**D.2 Evaluación del comportamiento en la corriente auditiva**

Un componente clave subyacente al análisis de la escena auditiva es la formación de flujos auditivos, o la agrupación perceptual de sonidos con una entidad coherente. Un ejemplo simple de dicha integración o segregación perceptual auditiva es una secuencia de sonido que consiste en tonos alternados, como la secuencia de tonos ABA (ABA-ABA- ...), donde A y B indican tonos de diferentes frecuencias y el guión representa un espacio silencioso (Noorden, 1975 ).Esta secuencia induce diferentes flujos auditivos dependiendo de la diferencia de frecuencia ( $\Delta F$ ) entre A y B, y el intervalo de inter-tono (ITI) entre tonos sucesivos (Noda, 2018).

La acumulación de evidencia indica que las ratas pueden discriminar entre entidades acústicas, como la amplitud o la modulación de frecuencia. Se ha informado que las ratas detectan secuencias de tonos con diferentes órdenes de componentes de tono y con diferentes componentes de sonido (DM de la Mora, 2013; E. Mondragón, 2019; Murphy, 2008; RA Murphy 2008).

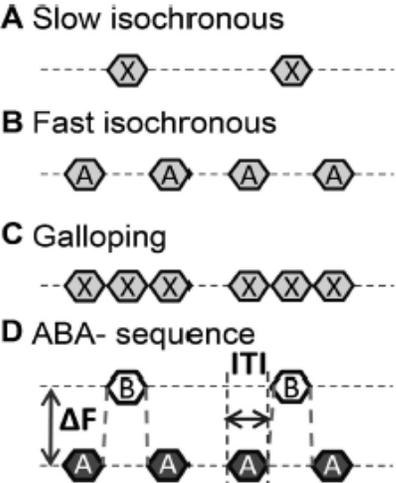


Figura 7. Diagrama esquemático de las secuencias de tonos de prueba para la transmisión auditiva en la secuencia de tonos ABA. (Noda, 2018)

### **D.3 La relación del componente auditivo con el dolor crónico**

El dolor crónico puede distorsionar las experiencias perceptivas en muchos aspectos diferentes modalidades sensoriales (Nielsen y Henriksson, 2007), incluyendo la audición. Quizás el ejemplo más destacado de este tipo de cambio es la hiperacusia, que se puede describir como una capacidad inusualmente reducida para tolerar sonidos a intensidades ordinarias (de Klaver et al, 2007).

En primer lugar, la "sensibilización central" parece ser una característica común entre muchas condiciones de dolor crónico. Este fenómeno puede desarrollarse después de una lesión tisular o nerviosa, que sirve para mantener y aumentar la neurotransmisión nociceptiva. Es probable que esta sensibilización se propague desde el nociocepcion periférica y espinal. Esto da lugar a la noción de que los sitios dentro del tronco encefálico y tálamo, donde múltiples vías sensoriales convergen - se sensibilizan en el dolor crónico y son esenciales en la génesis de múltiples formas de hiperacusia (Suhnan, 2017).

En segundo lugar, la actividad noradrenérgica del sistema nervioso central se puede alterar en el dolor crónico, de modo que el efecto analgésico endógeno de la noradrenalina se reemplaza por un efecto opuesto de facilitación del dolor. Dada la densa inervación noradrenérgica en todo el centro sistema nervioso - incluyendo áreas asociadas con el procesamiento auditivo y enlaces entre el locus coeruleus y el tálamo, un cambio hacia la excitación del locus coeruleus puede tener considerables repercusiones no solo en el dolor sino también en la modulación auditiva. Además, debido a su papel en la excitación emocional y la atención, el locus coeruleus crónicamente activo podría perpetuar la depresión o estados de ánimo ansiosos en pacientes con dolor crónico, y pueden amplificarse reacciones emocionales aversivas y malestar al sonar a través de sus conexiones con regiones límbicas como la amígdala (Suhnan, 2017).

## **Antecedentes**

En la introducción de esta tesis se menciona al dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular real o potencial o descrita en términos de tal daño” (Arco, 2015). Pero el dolor abarca componentes más allá de una experiencia sensorial, tenemos componentes sensoriales, cognitivos y afectivos (Tinastepe, 2013). Colloca en su artículo <<Neuropathic pain>> publicado en el 2017, nos sugiere un enfoque terapéutico integral, para estudiar el dolor en todas sus dimensiones, debe evaluarse desde tres dimensiones principales: la dimensión sensorial, la dimensión cognitiva y la dimensión emocional o hedónica. (Colloca L, 2017). Con el fin de perfeccionar los modelos de estudios del dolor crónico dirigidos al control del NCP orofacial. Colloca en el 2017 indicaba que 50 millones de personas en Europa padecían de dolor crónico, con una incidencia de casi el 1% de la población anual (Colloca, 2017); siendo las regiones de la cabeza y cuello los sitios más comunes del cuerpo implicados en condiciones de dolor crónico, iniciado o causado por una perturbación transitoria o lesión directa en el sistema nervioso central o periférico (Tinastepe, 2013); en la clínica dental se presentan afecciones relacionadas con esta patología como lo son :la neuralgia del trigémino, odontalgia atípica (dolor de diente fantasma), síndrome de ardor en la boca, las neuropatías traumáticas, las neuralgias post-herpéticas y el síndrome de dolor regional complejo (Benoliel, 2010).

Abonando al estudio del dolor existen estudios que proponen un nuevo componente dentro de las afectaciones que pueden existir dentro del dolor crónico, el cual está íntimamente relacionado como consecuencia de lesiones nerviosas, el dolor crónico puede distorsionar experiencias perceptuales en diferentes modalidades sensoriales, incluyendo la audición (Suhnan, 2017). El factor cognitivo es otro de los daños que causa el dolor crónico, Higgins en el 2015 publico un estudio donde postula que los pacientes con dolor crónico presentan tiempos de reacción más lentos en comparación con los controles emparejados en múltiples pruebas cognitivas que sugieren déficits en la velocidad de procesamiento de la información. El hallazgo más interesante de esta investigación fue la aparición de una disminución significativa en la frecuencia de las respuestas correctas, el aumento de los ensayos fallidos y una disminución general en la precisión de la elección (Higgins, 2015).

Con frecuencia en roedores (ratas y ratones) se utiliza una relación entre estímulos y tareas conductuales, para explorar los componentes cognitivos en procesos de dolor posterior a lesiones nerviosas. En el 2018 en la UNAM se publica una tesis que relaciona componentes auditivos y conductuales para evaluar la toma de decisiones ante estímulos auditivos sorprendidos (Perrusquia, 2018). Se hace indispensable evaluar lo postulado por Suhnan en el 2017 (Suhnan., 2017), ya que si existiera una alteración en la percepción auditiva esta influiría en los resultados cognitivos en estudios que utilicen una relación de estímulos auditivos y tareas conductuales.

Existen experimentos conductuales que han proporcionado evidencia convincente de que muchas especies experimentan transmisión auditiva. Los seres humanos y los animales son capaces de extraer grupos específicos de elementos de sonido de un entorno de sonido complejo y reconstruirlos perceptivamente en estímulos auditivos significativos (Noda, 2018)

Esta tesis profundiza en el componente auditivo dentro de la evaluación del dolor, ya que los componentes sensoriales juegan un papel de alta importancia dentro de los estudios de evaluación del dolor en un sentido integral, basándonos en un modelo de dolor crónico producido por una lesión en el nervio mentoniano y en una tarea conductual donde se relaciona el estímulo mediante frecuencias auditivas.

## **2. Planteamiento del problema**

Un estudio de Guo en el 2018 muestra la capacidad de los ratones para relacionar componentes auditivos con tareas de aprendizaje, asociando la relación sonido-acción en condiciones de salud, pero no se ha establecido la influencia de un proceso de dolor posterior a la lesión nerviosa en un componente de percepción auditiva en tareas de dos alternativas y de esta manera corroborar si la disminución del rendimiento en un modelo de NCP en una tarea cognitiva es debido a problemas de aprendizaje y/o adaptación o a una falla en la percepción de los estímulos auditivos. . Por tal motivo se requiere evaluar si el procesamiento auditivo se ve afectado cuando hay lesión trigeminal, con el objetivo de utilizar este estímulo sensorial como pista de respuestas cognitivas complejas.

## 2.1 Justificación

En reiteradas ocasiones el daño al nervio trigémino se atribuye a una mala praxis en tratamientos quirúrgicos y tratamientos dentales, abriendo la posibilidad de ocasionar dolor crónico neuropático el cual surge como consecuencia directa de una lesión, enfermedades que afectan el sistema somatosensorial, por traumatismos locales o trastornos sistémicos, como la diabetes, que afectan las estructuras a lo largo del eje neural desde el sistema nervioso central hasta las estructuras periféricas. La prevalencia del dolor crónico neuropático no es exacta, tan solo en Europa el 20% de la población sufre de dolor crónico, de ellos 7% a 8% sufren de dolor predominantemente neuropático, lo que equivale actualmente a 50 millones de personas, de ahí la importancia de su estudio.

La presencia de dolor persistente en un individuo no se limita a su sintomatología, también involucra alteraciones emocionales y cognitivas que, al verse reflejadas en la conducta, afectan las actividades cotidianas de quien lo presenta, con la capacidad incluso de imposibilitarlas; para lograr un enfoque terapéutico efectivo debe evaluarse el dolor neuropático crónico en tres dimensiones principales; la dimensión sensorial, la dimensión cognitiva y la dimensión emocional o hedónica.

La investigación busca abonar a los estudios cognitivos en presencia de lesiones nerviosas trigeminales, específicamente en el estudio de procesos del aprendizaje el cual se ve afectado en el proceso patológico del dolor crónico neuropático cuya alteración supone una falla en la capacidad por parte del sujeto para adaptarse a las exigencias que su entorno le demanda, nuestra investigación plantea descartar el componente auditivo en pruebas conductuales utilizando diferentes frecuencias en modelos de ratón con lesiones nerviosas. De esta manera al enfocarnos al estudio de las percepciones se podrá evaluar la influencia de este componente para corroborar que las alteraciones sean por cognición o por una falta de percepción auditiva, o sea sensorial. Coadyuvando al estudio integral de esta patología en miras de tener una visión más amplia de sus afecciones que a su vez ayuden a buscar tratamientos más efectivos

#### **4. Hipótesis**

La lesión nerviosa mentoniana desemboca un proceso de dolor crónico orofacial, el cual no altera la percepción auditiva, ya que no existen convergencias anatómicas dentro de la vía auditiva y las alteraciones de dolor crónico.

#### **5. Objetivos General**

Comprobar si existen alteraciones en la discriminación auditiva en un caso de lesión nerviosa en animales murinos de la cepa C57/BL6

#### **Específicos**

- Determinar las mejores frecuencias de los tonos para la discriminación auditiva de los ratones.
- Analizar la conducta en una tarea de elección forzada de dos alternativas ante estímulos auditivos.
- Analizar la conducta en una tarea de elección forzada de dos alternativas en ratones con cirugía aparente y cirugía de constricción del nervio mentoniano.
- Evaluar el comportamiento de ratones con cirugía de constricción del nervio mentoniano en una tarea conductual de generalización de tonos.

#### **6. Material y métodos.**

Este estudio se realizó de acuerdo con el comité de ética de la FES Iztacala (Oficio: E/FESI/042015/10143). Se utilizaron seis ratones de la cepa C57/BL6, con 4 o 5 semanas de edad, con un peso inicial de 15-25 g, con libre acceso al alimento, pero con privación del agua durante los días que se desarrollaban los experimentos, se mantuvo un monitoreo diario para mantener el peso corporal de los animales al 90%.

#### **Aparato**

Se llevó a cabo experimentos conductuales, por lo cual se elaboró una caja operante (30 cm largo x 20.5 cm ancho x 19.7 cm alto) esta caja está compuesta por tres puertos, dos donde el ratón lleva a cabo la respuesta ante el estímulo auditivo y uno más donde recibe la recompensa. Los orificios de respuesta contienen una luz led y un buzzer por cada puerto y el puerto de recompensa está constituido por un contenedor de 4cm de diámetro y un sipper que libera sacarosa

al 5% a través de un sistema de válvulas sincronizado con el software matemático MATLAB.

### **Tarea de asociación puerto-recompensa**

Se desarrolló una tarea de asociación, en la que los ratones tendrán que desarrollar una relación entre el estímulo auditivo y puerto de respuesta, esto se logró en una caja de Skinner, que contiene tres sensores infrarrojos, los sensores detectan la introducción de la nariz del ratón en el puerto de respuesta, lo cual desencadena la liberación de la recompensa (sacarosa al 5%). Esta tarea de condicionamiento se desarrollo las primeras 3 semanas, y el ratón fue entrenado diariamente durante 15 minutos.

### **Tarea de generalización de tonos**

Posterior a la primera tarea de asociación, se llevo a cabo una tarea de generalización de tonos, con el fin de encontrar las frecuencias con mayor índice de percepción en los ratones. En esta tarea solo un puerto estaba disponible, con la finalidad de crear una mejor asociación del puerto de recompensa con los tonos liberados. Para los estímulos utilizaremos seis diferentes frecuencias, las tres primeras agudas y las tres últimas graves. (50, 80, 110, 140, 170, 200 KHZ) estas frecuencias serán liberadas en bloques de 10 ensayos a los que el ratón tendrá que responder para que sea liberada otra frecuencia al azar, para posteriormente recibir la recompensa y volver al inicio de la tarea.

### **Constricción crónica del nervio mentoniano**

La cirugía mediante la cual se logró la constricción del nervio mentoniano se realizó bajo los efectos anestésicos de la ketamina (1.8 ml) con xilocina (0.59 ml) en 10 ml de solución salina, en una proporción al peso del ratón 0.1ml/10 g de peso.

Previo a la cirugía los instrumentos quirúrgicos fueron esterilizados, una vez iniciada la cirugía en ambos procedimientos quirúrgicos, se implementó una

disección unilateral en la piel por encima del borde de la mandíbula, entre el primer molar y el incisivo, y frente a la inserción del músculo masetero para exponer el nervio mental. Una vez localizado, su constricción se logrará mediante una ligadura realizada con suturas catgut 4-0.

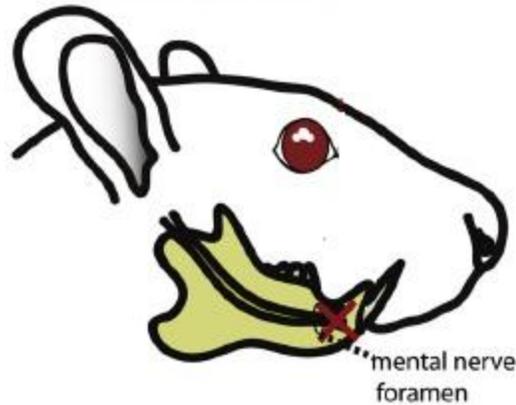


Figura 8. Esquema de la cirugía de constricción del nervio mentoniano. Mental nerve injury induces novelty seeking behaviour leading to increasing ethanol intake in Wistar rats, Pérez-Martínez, 2018

### **Tarea de elección forzada de dos alternativas**

Al alcanzar un índice de respuesta del 70% de la tarea anterior se seleccionarán dos grupos, el grupo control y experimental, el primero de estos será sometido a una cirugía sham y el último se realizará una cirugía para la construcción del nervio mentoniano.

La tarea contará con dos puertos disponibles, los cuales estarán asociados a las dos mejores frecuencias en el experimento de generalización de tonos (80 y 170 KHz) (Fig. 9). La frecuencia de 80 KHz, correspondiente al tono agudo, estuvo relacionado al puerto izquierdo, mientras que la frecuencia de 170 KHz, correspondiente al tono grave, estuvo relacionado al puerto derecho. El estímulo auditivo será liberado al inicio de la tarea, el ratón tendrá que introducir la nariz en el puerto correcto para la liberación de la recompensa, en caso de que el ratón fallara, el estímulo se vuelve a mandar nuevamente.

## 7. Resultados

En primera instancia se llevó a cabo una tarea de generalización de tonos con un grupo de ratones que no presentaban cirugía de ningún tipo, con la intención de encontrar los tonos con mayor percepción en los roedores, se generaba un estímulo auditivo a través de bocinas dentro de una caja de Skinner, conectada a un software de computadora (MATLAB) el cual expresaba seis tonos a diferentes frecuencias, tres agudos y tres graves (50, 80, 110, 140, 170, 200 KHZ)(ver metodología para mayor detalle metodológico).

Generalización de tonos

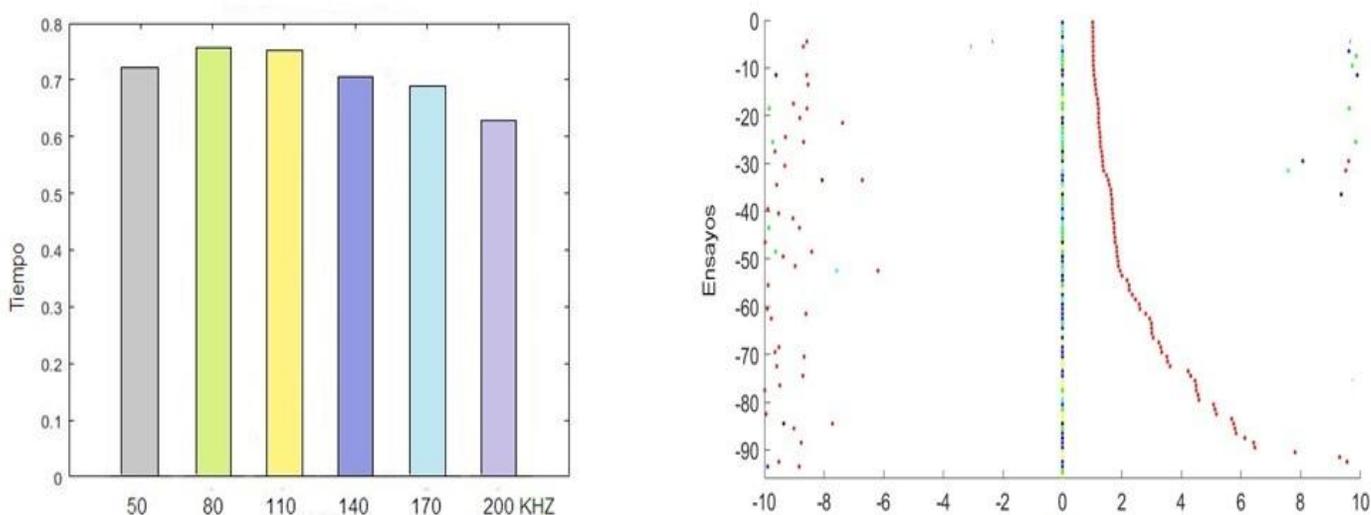


Figura 9. Generalización de tonos.

Figura 9 A: Tiempo promedio de respuesta a cada tono. Eje X: Se presenta de izquierda a derecha los tonos; los tres primeros agudos y los últimos tres graves: tono 1, color gris (50 KHZ), tono 2, color verde(80KHZ), tono 3, color amarillo(110 KHZ), tono 4, color azul fuerte (140, KHZ), tono 5, azul agua(170 KHZ), tono 6, violeta(200 KHZ). Eje x: Se presenta un promedio de tiempo donde se evoca también el mayor número de ensayos realizados, es decir, las frecuencias con mayor número responden a un mayor número de ensayos realizados. Panel derecho: se mantienen los colores de los tonos; Figura 9 B: Tiempo de respuesta ante cada tono en un lapso de 10 segundos. Eje de las y: Un ensayo o evento ocurrido, cada punto rojo equivale a una respuesta, los puntos de colores a los tonos emitidos. Eje de las x: Tiempo en segundos de la respuesta por cada ensayo. Con respecto al tiempo de respuesta de cada todo observamos que una parte de los sectores del grupo de ratones convergen sus respuestas alrededor de 2 segundos posteriores a la emisión de los tonos teniendo una máxima de respuestas de 9 segundos.

La serie de tonos se presentó en grupos de 10 ensayos emitido al azar, se tomó en cuenta el tiempo en que el ratón respondió al estímulo posterior a la emisión del tono. Lo que observamos fue que existe una mayor respuesta a la frecuencia 2 en la parte de los tonos agudos y de la frecuencia 4 en la parte de los tonos

graves, además no se observa una preferencia marcada sobre un tono, por lo que podemos afirmar que los roedores, en un primer momento, son capaces de relacionar una tarea de asociación con frecuencias agudas y graves, con una mayor eficacia entre las frecuencias 80 y 170 KHZ. (Fig. 9.).

Con respecto al tiempo de respuesta de cada tono observamos que una parte de los sectores del grupo de ratones convergen sus respuestas alrededor de 2 segundos posteriores a la emisión de los tonos teniendo una máxima de respuestas de 9 segundos, respuestas que corresponden a las frecuencias cuatro, cinco y dos, por lo cual elegimos los tonos cinco y dos (80,170 KHZ), como frecuencias para la siguiente tarea. Se tomó el tono cinco y no el cuatro debido a la cercanía que existe entre estas dos frecuencias, y no signifique un tono con una frecuencia de mínima diferencia para el grupo de ratones (Fig. 9)

La siguiente tarea para evaluar fue “Elección forzada de dos alternativas” (TWAFC), tuvimos la misma caja de condicionamiento con las frecuencias que tuvieron un mayor número de respuestas debido a la velocidad que los ratones respondían a ellas, un grupo de ratones tendrá que relacionar el tono agudo (80 KHz) con el puerto izquierdo, y el tono grave (170 KHz) con el puerto derecho (ver el apartado de material y métodos para mayor detalle.) Esta tarea se llevó a cabo previo a la cirugía mentoniana y sham, para de visibilizar la asociación de los estímulos auditivos con el adentramiento de la nariz en el puerto infrarrojo.

Nos planteamos si los ratones pudieran encontrar una asociación entre un puerto y un estímulo auditivo específico, los resultados nos indican que el grupo de ratones pudo alcanzar un lapso de 70% de respuestas correctas en un periodo de 20 días (R4, R3), teniendo variación de conducta en uno de los ratones (R1), pero que logra realizar la tarea en los últimos 3 días a la tarea. (Fig. 10.) Por lo que los resultados nos indican que el grupo de ratones puede distinguir entre estímulos auditivos específicos y a partir de ellos realizar una tarea de discriminación.

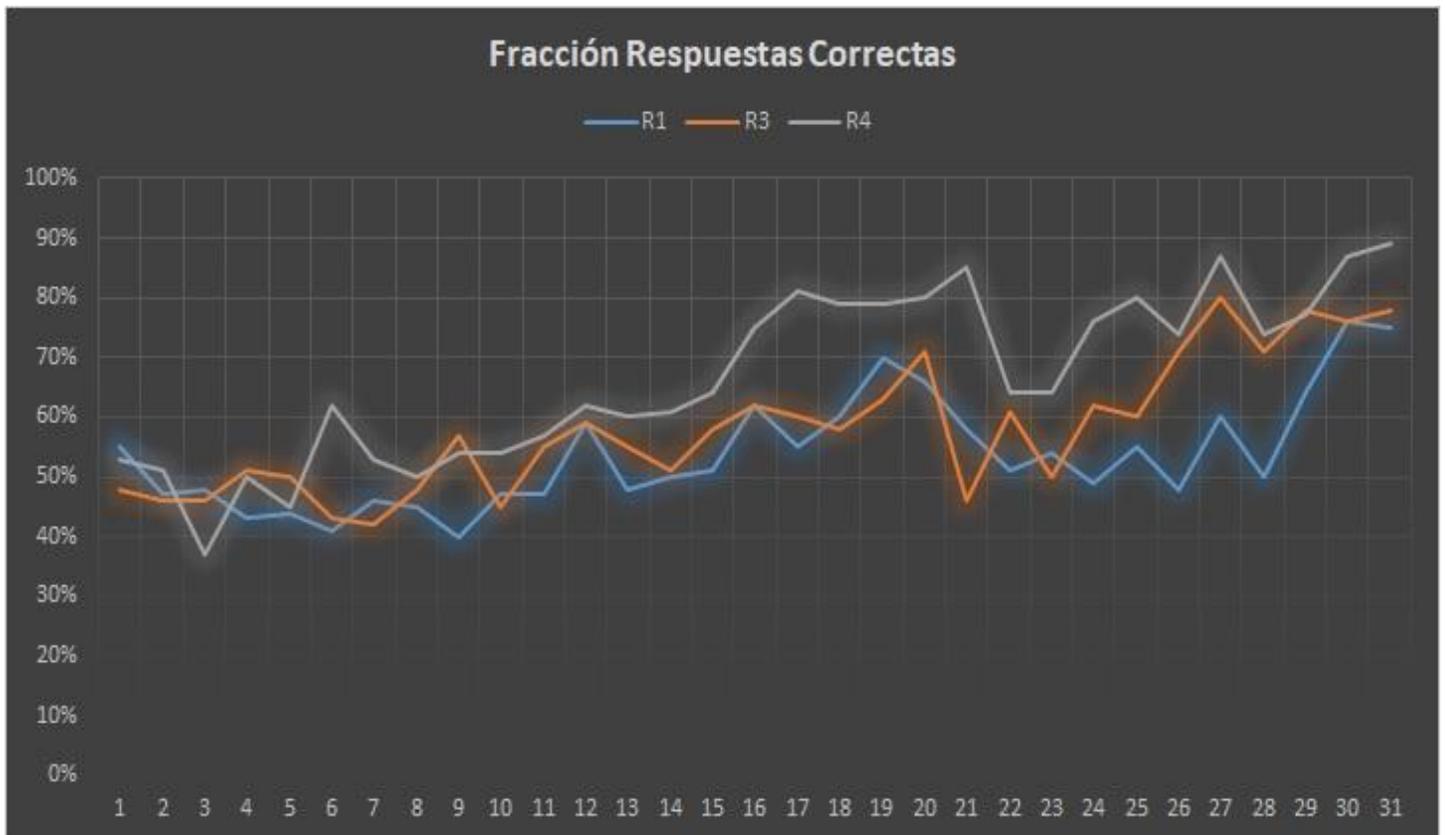


Figura 10. Fracción de respuestas correctas a la tarea de discriminación. Eje Y: Porcentaje de respuestas correctas. Eje X: Sesiones de ensayos.

Observamos que el grupo de ratones tienen una respuesta a los estímulos auditivos en un lapso de un segundo, como respuestas más veloces, y en contraste una respuesta tardía de 8 segundos aproximadamente. (Fig.11) Lo que nos indica que los ratones son capaces de discernir rápidamente entre dos opciones auditivas.

Una vez que observamos que el grupo de ratones anterior a la cirugía, era capaz de crear una relación de los estímulos auditivos con la tarea designada, se realizaron dos cirugías, una cirugía mentoniana (R1 y R4) y sham/aparente (R3) (ver a más detalle material y métodos), una vez realizadas la cirugía se dejó reposar al grupo de ratones durante una semana para que existiera una mejora en el dolor agudo que causó la cirugía.

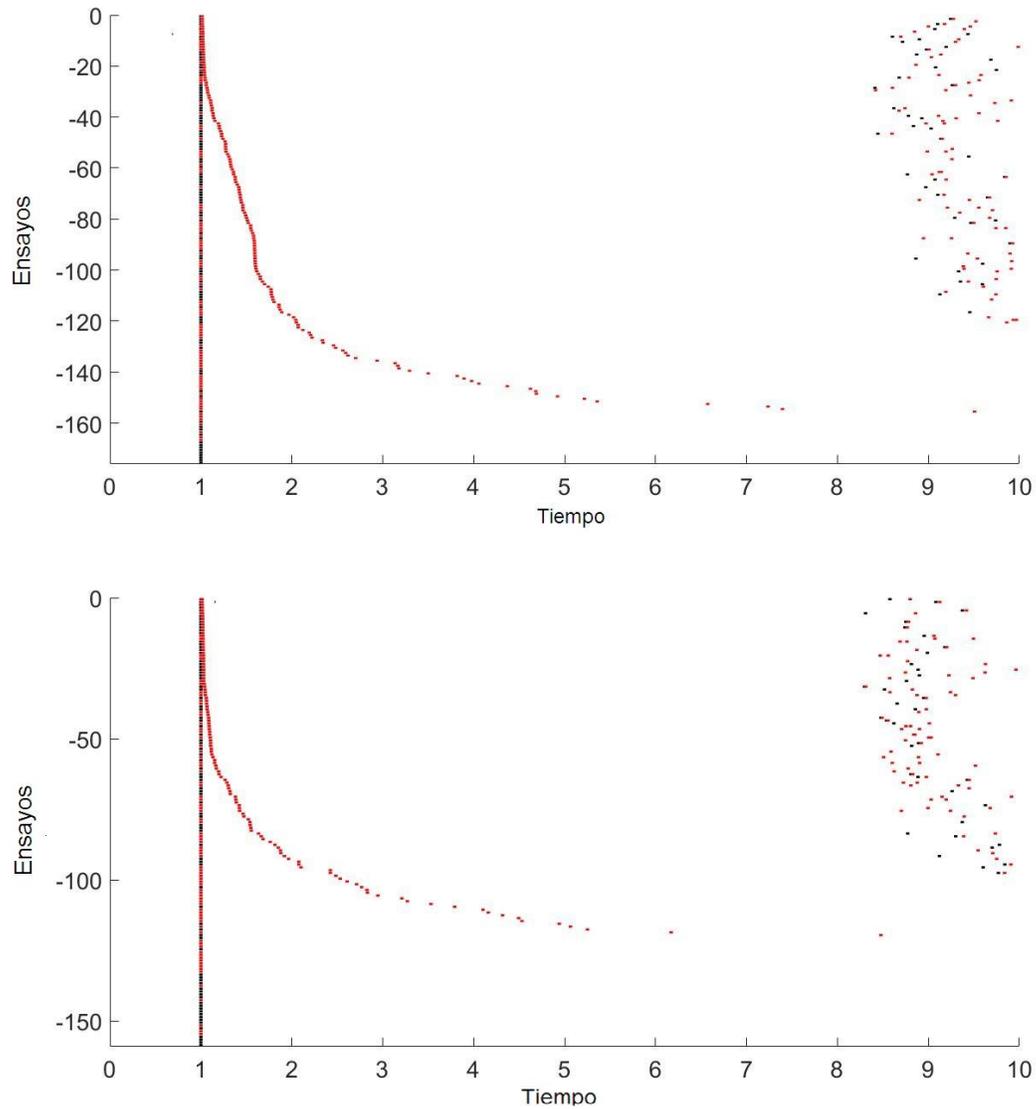
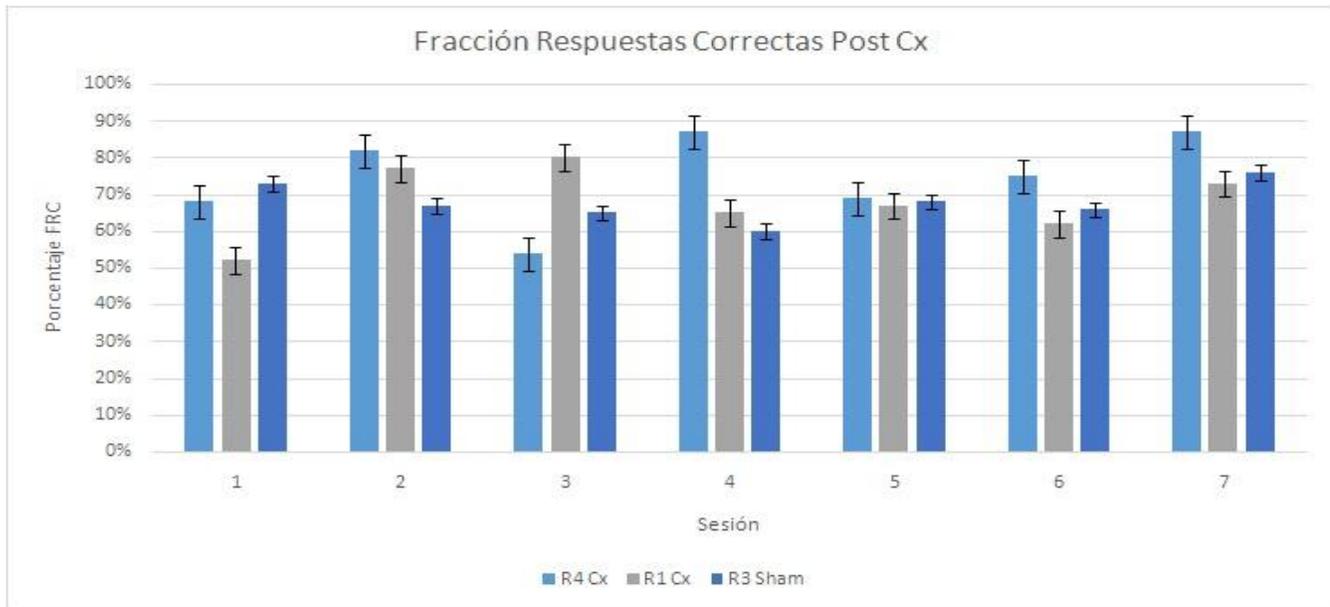
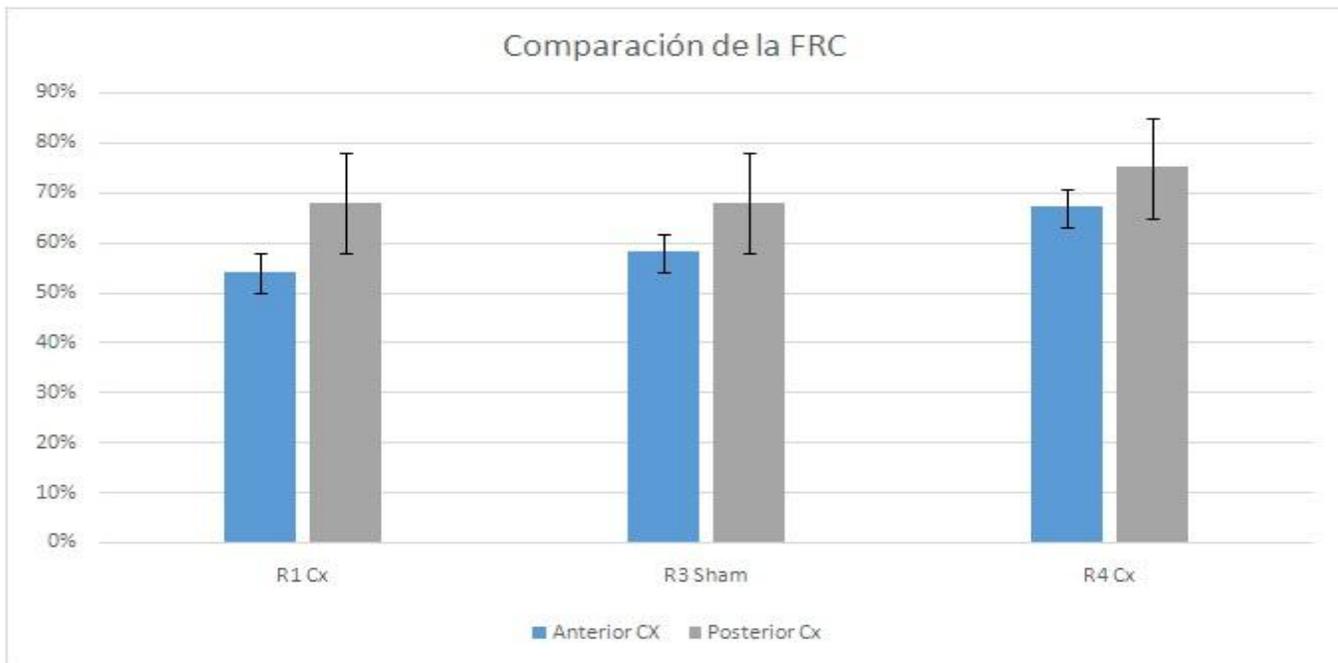


Figura 11. Tiempo de respuesta ante cada frecuencia en una tarea de TW AFC, parte superior ratón R4, parte inferior ratón R3. Eje de las y: Ensayo o evento ocurrido, cada punto rojo equivale a una respuesta, los puntos de color negro a la frecuencia 2 y rojo a la frecuencia 5 emitidos. Eje de las x: Tiempo en segundos de la respuesta por cada ensayo.

En un primer momento se realizó la misma tarea TW AFC con el fin de encontrar si existían alteraciones en los modelos Cx en el mentoniano con presencia de dolor crónico a comparación del modelo que tuvo una cirugía aparente y que no presentaría dolor crónico.



1. Figura 12 A: Fracción de respuestas correctas post cirugía. En el eje de las Y tenemos el porcentaje de fracciones respuestas y en el eje de las X las sesiones, se compara la FRC entre cada ratón.
2. Figura 12 B: Comparación individual de la FRC pre y post CX



Podemos observar que no existe una predisposición de respuestas marcada de un estado de salud al del modelo de lesión trigeminal, en el porcentaje de respuestas correctas en seis de las siete sesiones, con la excepción de la sesión cuatro, donde uno de los ratones con cirugía del nervio mentoniano tuvo una fracción de respuestas correctas alrededor del 90%, con lo que podemos deducir que no existe una disminución en la capacidad de relacionar los tonos en una tarea de discriminación (Fig.12)

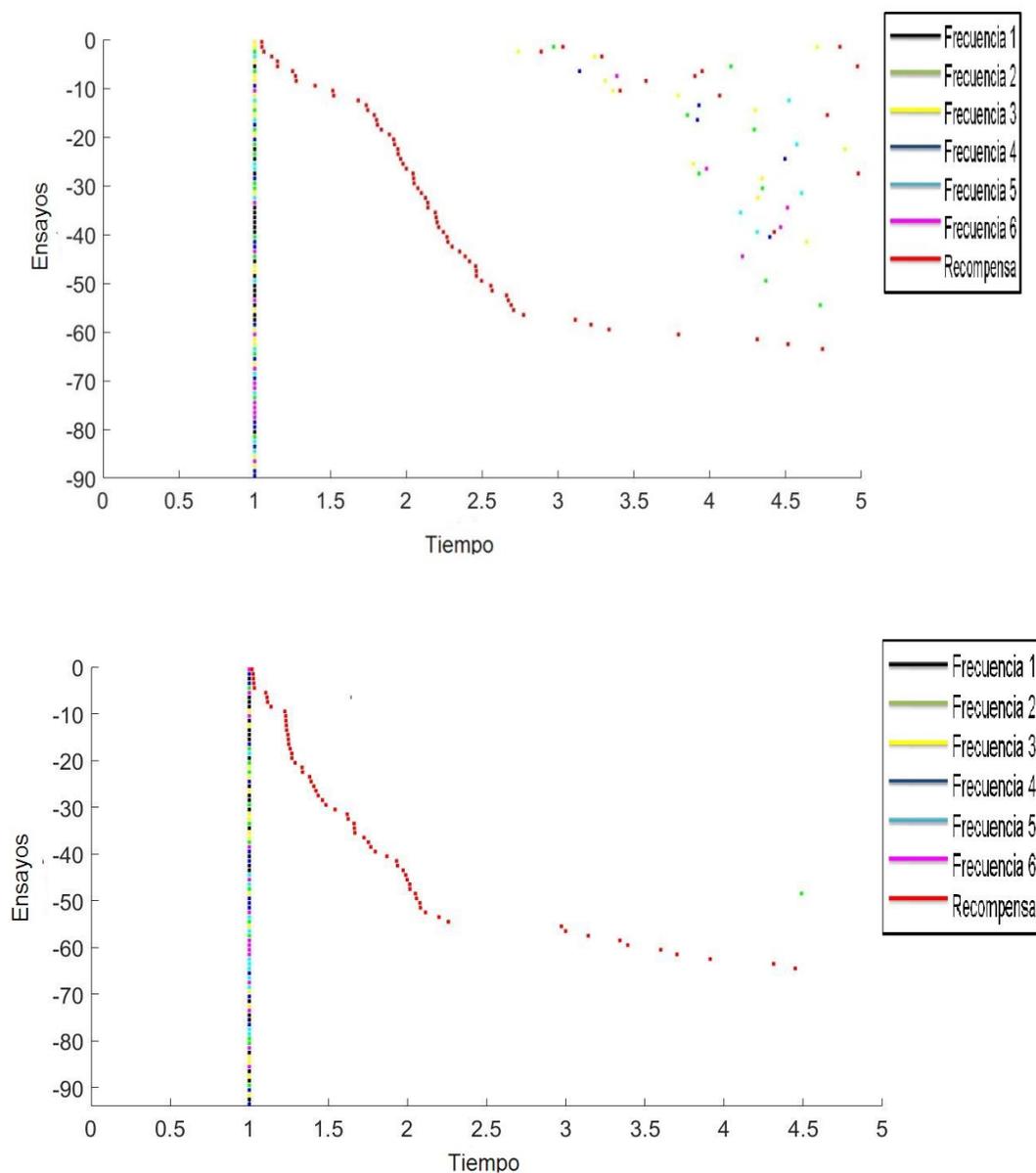


Figura 13. Tiempo de respuesta ante los estímulos auditivos en una tarea de generalización de tonos posterior a la cirugía en los roedores. Fig. 13. A 4 (CX) Fig.13.B. R3 (sham). Eje de las y: Un ensayo o evento ocurrido, cada punto rojo equivale a una respuesta, los puntos de colores a los tonos emitidos. Eje de las x: Tiempo en segundos de la respuesta por cada ensayo.

Para corroborar la influencia de la cirugía en cada ratón, se hizo una comparación en cada ratón, para determinar su fracción de respuestas correctas antes de la cirugía y posterior a la cirugía, los resultados nos muestran un incremento a la FRC, existiendo una posibilidad a una mejor adaptación a la tarea de discriminación. (Fig.12)

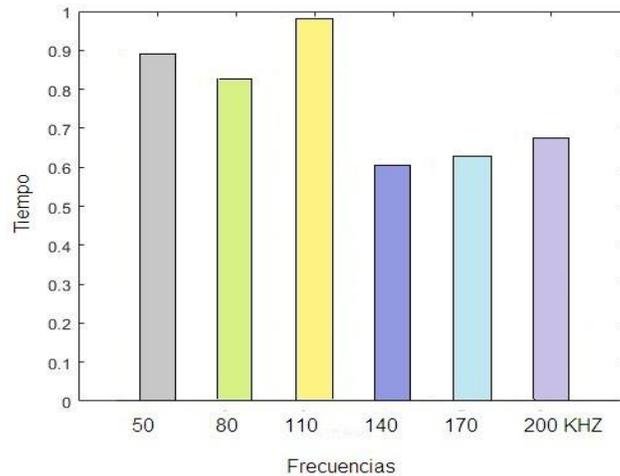
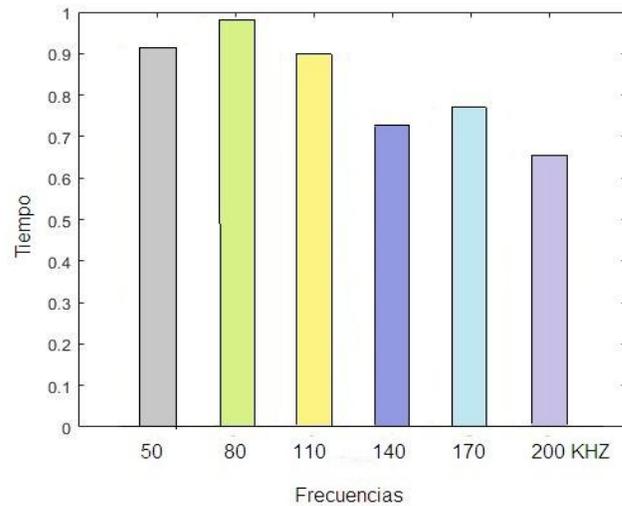


Figura 14. Tiempo promedio de respuesta a cada tono post cirugía. Fig. 14 A R4 (Cx). Fig. 14 B: R3 (sham) Eje X: Se presenta de izquierda a derecha el tono 1 (50 KHZ), tono 2(80KHZ), tono 3(110 KHZ), tono 4(140, KHZ), tono 5(170 KHZ), tono 6(200 KHZ)

Otra evidencia que nos sugiere que existe alteraciones en la percepción auditiva, es el tiempo de respuesta del grupo de ratones ante el estímulo auditivo, en una tarea de TWAFC, el cual se mantiene en una respuesta mínima de 1 segundo, y una máxima de 8 segundos (Fig.13), corroborando que no existe alteración auditiva ni en la asociación de la tarea posterior a una lesión trigeminal.

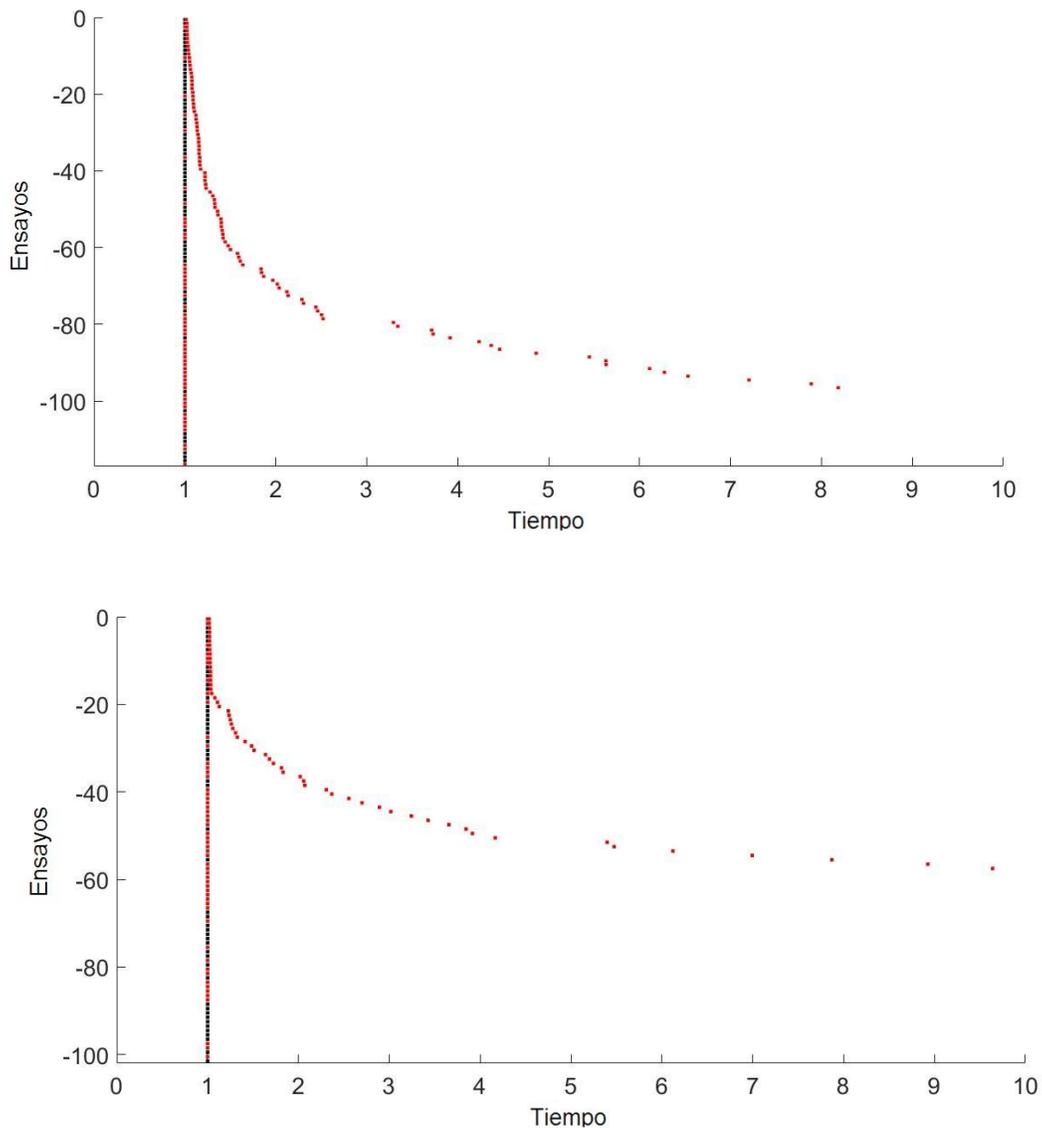


Figura 15. Tiempo de respuesta ante cada tono en una tarea de TWAFC post cirugía. Parte superior ratón R4 (CX), parte inferior ratón R3(sham). Eje de las y: Ensayo o evento ocurrido, cada punto rojo equivale a una respuesta, los puntos de color negro el tono 2 y rojo al tono 5 emitidos. Eje de las x: Tiempo en segundos de la respuesta por cada ensayo.

Nos cuestionamos si la persistencia de los estímulos auditivos persistía solo en las dos mejores frecuencias o existía alteración en alguna frecuencia tras la lesión trigeminal. Así es como la siguiente tarea conductual fue una generalización de tonos que se había realizado con anterioridad, para descartar la alteración de la percepción auditiva en diferentes frecuencias.

Los resultados nos proporcionan los datos donde se puede visibilizar que no existe una diferencia significativa entre el grupo Cx y Sham entre la respuesta a los seis estímulos, existiendo una mayor respuesta en los tonos agudos como se presentó previo a la cirugía. (Fig.14)

Para corroborar estos datos donde se puede visibilizar que la respuesta sigue siendo parecida a la del inicio del experimento, se obtuvieron datos sobre el tiempo de respuesta en cada ensayo, teniendo como respuesta más rápida ante los estímulos se mantiene en un lapso de 1 segundo a 2 segundos, descendiendo gradualmente hasta encontrar respuestas de 4.5 a 5 segundos (Fig.15), reafirmando que no existe una alteración en la percepción de los tonos en una tarea de generalización de 6 tipos diferentes de frecuencia.

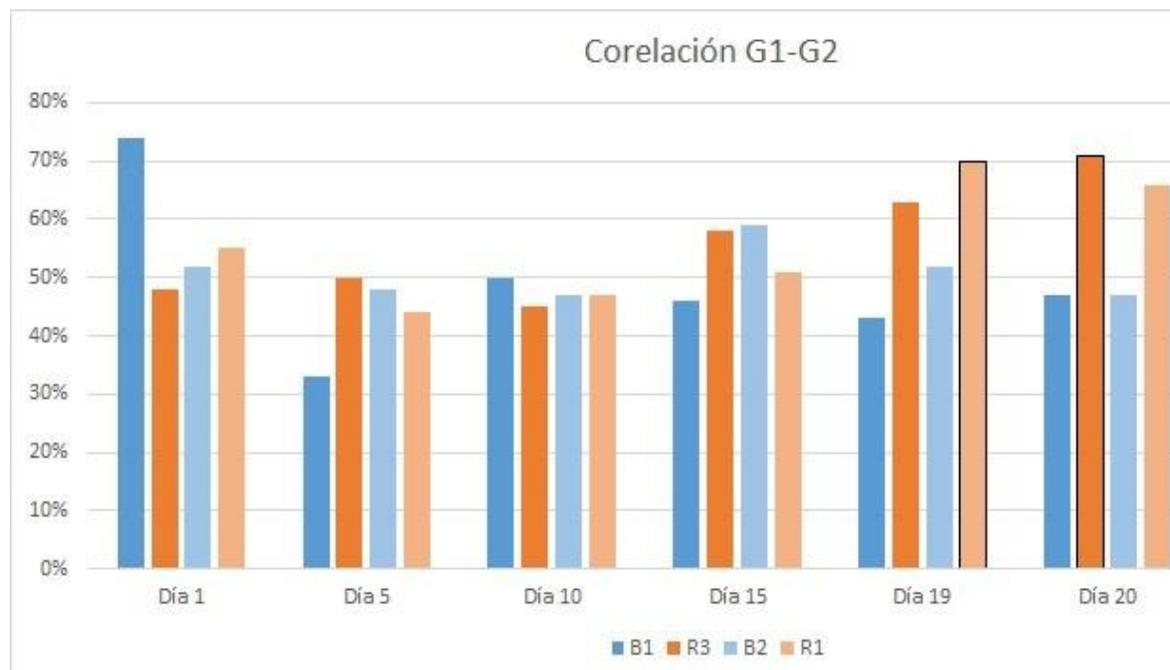


Figura 16. Comparación de las fracciones de respuestas correctas entre un par de ratones del primer grupo y un par de ratones del segundo grupo

Durante el experimento se presentaron variables en la conducta de los roedores, en una primera instancia se tuvo un grupo y se necesitaba un segundo para tener datos más amplios sobre la percepción auditiva y su relación con tareas conductuales. Al comparar los dos grupos percibimos que el primer grupo de ratones tuvo una mejor adaptación a la tarea de TAFC a partir de la sesión 19 iniciada la tarea, donde ya hubo una diferencia significativa de ambos grupos, el primer grupo tenía una fracción de respuestas correctas arriba del 60% y el segundo grupo se mantenía en un tono de respuestas de 50% (Fig. 16). Por lo que existe una variedad en la tarea conductual, pero sigue existiendo una percepción correcta en los tonos.

## 8. Discusión

Partamos del enfoque que se le da al dolor en esta tesis, abarcando componentes más allá de una experiencia sensorial, existen también componentes sensoriales, cognitivos y afectivos (Tinastepe, 2013). La relevancia de este enfoque multidisciplinario radica en que el dolor se pueda entender en otros terrenos que afecten la vida diaria del paciente, tal es el caso de un estudio publicado por Suhnan en el 2017 donde sugiere que el proceso de dolor crónico puede distorsionar experiencias perceptuales en diferentes modalidades sensoriales, incluyendo la audición (Suhnan, 2017), otros estudios, como el de Higgins en el 2015 exponen que la neuropatía diabética. Además, los pacientes que experimentan condiciones de dolor crónico presentan tiempos de reacción más lentos en comparación con los controles emparejados en múltiples pruebas cognitivas que sugieren déficits en la velocidad de procesamiento de la información (Higgins, 2015).

Esta tesis profundizo en el componente auditivo dentro de la evaluación del dolor, ya que los componentes sensoriales juegan un papel de alta importancia dentro de los estudios de evaluación del dolor en un sentido integral. La intención de estudiar este componente surge por lo postulado por Suhnan sobre la afectación al componente auditivo y porque con frecuencia se utiliza una relación entre estímulos y tareas conductuales, para explorar los componentes cognitivos en procesos de dolor posterior a lesiones nerviosas. En el 2018 en la UNAM se publica una tesis que relaciona componentes auditivos y conductuales para evaluar la toma de decisiones ante estímulos auditivos sorpresivos (Perrusquia, 2018).

En un primer momento para rectificar si los ratones eran capaces de lograr una relación entre una frecuencia auditiva y una tarea cognitiva, se propuso una tarea de generalización de tonos con seis frecuencias para evaluar la capacidad de percepción auditiva de los ratones, además en una segunda intención determinar el tipo de frecuencias a la que respondía más y en menor tiempo los roedores. Nuestros resultados indican que los ratones son capaces de percibir las seis frecuencias emitidas, existe una mayor respuesta en las frecuencias 2 en la parte de los tonos agudos y de la frecuencia 4 en la parte de los tonos graves, en las graficas no se observa una preferencia marcada de un tono sobre otro, por lo que podemos afirmar de que los roedores, en un primer momento, son capaces de relacionar una tarea de asociación con frecuencias agudas y graves, con una mayor eficacia entre las frecuencias 80 y 170 KHZ. (Fig. 9.). Nuestra grafica en la figura 9 B podemos observar que el grupo de ratones convergen sus respuestas alrededor de 2 segundos posteriores a la emisión de los tonos teniendo una máxima de respuestas de 9 segundos, respuestas que corresponden a las frecuencias cuatro, (80,170 KHZ), evidenciando que existe una respuesta más rápida y con eficacia de estímulos en estas frecuencias, y como consecuencia se eligieron para la siguiente tarea.

Como consecuencia de nuestros resultados nos planteamos verificar si podían utilizarse estas frecuencias para realizar una tarea de elección, se ha mencionado en estudios como el de Guo en el 2018 una capacidad de los ratones para relacionar componentes auditivos con tareas de aprendizaje, asociando la relación sonido-acción en condiciones de salud. Esta tesis está basada en un modelo posterior a la lesión mentoniana y en una tarea conductual donde se relaciona el estímulo sorpresivo mediante frecuencias auditivas. Es por eso por lo que esta tesis relaciona una tarea específica conductual de toma de decisiones, anterior y posterior a una lesión del nervio con la percepción auditiva y la elección de dos alternativas. Nuestros primeros resultados de la tarea de dos alternativas, muestran una adaptación de los ratones en relacionar las frecuencias auditivas seleccionadas con una tarea específica de elección, los roedores lograron obtener un porcentaje por arriba del %70 en la fracción de respuestas correctas (Fig. 10), y un tiempo de respuesta que va de 1.5 segundos a 8 segundos (Fig.11), es decir, los ratones en un estado normal son capaces de distinguir entre tonos y a partir de eso tomar decisiones.

Al determinar que los ratones en condiciones de salud son capaces de realizar tareas cognitivas relacionadas en estímulos auditivos, nos determinamos en encontrar si existía alguna alteración posterior a la lesión mentoniana, nuestros resultados indican una respuesta similar e incluso más alta en cuanto a las respuestas correctas en la tarea de elección de dos tonos, alcanzando incluso un porcentaje arriba del %80 de fracción de respuestas correctas (Fig. 12.A) podemos sugerir que existe este aumento debido al tiempo de exposición a la tarea conductual y que el roedor aun posee la capacidad de escuchar el estímulo auditivo, ya que no existen alteraciones en la velocidad de respuesta ante los tonos, lo cual se sigue manteniendo en un lapso de respuesta que se encuentra en 1.5 como mínimo o 9 segundos como respuesta máxima (Fig.13)

Basados en la hipótesis de Suhnan en el 2017 que nos sugiere que existen alteraciones sensoriales en modelos de lesiones nerviosas, nos esbozó una pregunta que dio hincapié al siguiente experimento, dicha pregunta fue: ¿existirá alteración en alguna de las seis frecuencias utilizadas en el primer experimento conductual?

Tomamos el primer experimento conductual realizado y nos mostró que no existen alteraciones en el tiempo de respuesta ante las seis frecuencias, antes y después de la cirugía, además de que no existen una percepción marcada de un tono sobre

otro posterior a las lesiones nerviosas, por lo que de este modo se evidencia que el componente auditivo no es afectado en un modelo de dolor posterior a la lesión nerviosa trigeminal.

## **9. Conclusiones.**

El estado posterior de dolor a la lesión nerviosa no provoca alteraciones en la toma de decisiones en una tarea de relación de estímulos auditivos- puerto-recompensa, además de que no existen alteraciones en el tiempo de respuesta a las frecuencias utilizadas (80 y 170 KHZ).

La presencia de una lesión trigeminal no afecta a la percepción de diferentes frecuencias, así como el tiempo de reacción ante las tareas conductuales asociadas a estímulos auditivos.

Por lo que concluimos que la constricción del nervio mentoniano no tiene afectación sensorial auditiva en ratones de la sepa C57/BL6.

## 10. Referencias

---

1. Juan Del Arco, Farmacia Comunitaria: Curso Básico sobre el dolor, Vol. 29, Núm. 1, Enero-Febrero 2015
2. Neslihan TINASTEPE, Koray ORAL, Neuropathic pain after dental treatment, 2013
3. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, Freeman R, Truini A, Attal N, Finnerup NB, Eccleston C, Kalso E, Bennett DL, Dworkin RH, Raja SN. Neuropathic pain. Nat Rev Dis Primers. 2017; 3:17002.
4. Doan L , Manders T , Wang J' Neuroplasticidad subyacente a la comorbilidad del dolor y la depresión. 2015
5. Muñoz M, Esteve R, Informes de funcionamiento de la memoria por pacientes con dolor crónico, Clin J Pain. 2005 de julio a agosto; 21 (4): 287 - 91.
6. Breivik H, Collet B, Ventafridda V et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact of daily life, and treatment. Eur J Pain 2006; 10: 287-33
7. Dieleman J, Kerklaan J, Huygen F, Bouma P, Sturkenboom C. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. Pain 2008; 137: 681-8.
8. Torrance N, Smith BH, Bennett MI et al. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. J Pain 2006; 7: 281-289.
9. Acevedo JC, Amaya A, de León Casasola O et al. Guías para el diagnóstico y el manejo del dolor neuropático: consenso de un grupo de expertos latinoamericanos. Rev Iberoamericana del Dolor 2008; 2: 15-46.
10. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population., Jun 2008
11. Wijma AJ, van Wilgen CP, Meeus M, Nijs J. Clinical biopsychosocial physiotherapy assessment of patients with chronic pain: The first step in pain neuroscience education. Physiother Theory Pract. 2016;32(5):368–84.

- 
12. <sup>1</sup>A B. Arranz Álvarez, J M. Tricás Moreno, O. Lucha López, A I. Jiménez Lasanta, P. Domínguez Oliván. Pain's neurophysiology: theoretical fundamental of the physiotherapics process. «A dare for the scientific physiotherapy»,1999
  13. <sup>1</sup> Burgess PR, Perl ER. Cutaneous mechanoreceptors and nociceptors. En: Iggo A (ed.) Handbook of sensory
  14. Physiology. Springer- Verlag. Berlin 1973; 2: 29-78 .
  15. <sup>1</sup> Besson JM, Chaouch A. Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physiol Rev* 1987; 67: 67-186 .
  16. <sup>1</sup>Neurofisiología del dolor.E. Romera, M.J. Perena, M.F. Perena y M.D. Rodrigo, Neurophysiology of pain. *Rev Soc Esp Dolor* 2000;7: Supl. II, 11-17.
  17. <sup>1</sup> Raja SN, Campbell JN, Meyer RA. Evidence for different mechanisms of primary and secondary hyperalgesia
  18. following heat injury to the glabrous skin. *Brain* 1984; 107: 1179 - 1188 .
  19. <sup>1</sup> Levine J. The peripheral nervous system and the inflammatory process. Quinto Congreso mundial del dolor. Hamburgo. *Pain* 1987; Suppl (4): S109.
  20. <sup>1</sup> Withe DM, Helme RD. Release of substance P from peripheral terminal nerve terminals following electrical stimulation of the sciatic nerve. *Brain Res* 1985; 336: 27-31.
  21. <sup>1</sup>F. Puebla Díaz, Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S. Dolor iatrogénico, 2005
  22. <sup>1</sup>Neuropathic pain after dental treatment Dental,Neslihan TINASTEPE, Koray ORAL,2013
  23. <sup>1</sup> Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), Cephalgia 2018, Vol. 38(1) 1–211, International Headache Society 2018
  24. <sup>1</sup> Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain:etiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999
  25. <sup>1</sup> Beniczky S, Tajti J, Tímea Varga E, Vécsei L. Evidence-based pharmacological treatment of neuropathic pain syndromes. *J Neural Transm* 2005;112(6):735-49.
  26. <sup>1</sup> Benoliel R, Sharav Y. Chronic orofacial pain. *Curr Pain Headache Rep* 2010;14(1):33-40.
  27. <sup>1</sup>Higgins GA, Silenieks LB, Van Niekerk A, Desnoyer J, Patrick A, Lau W, Thevarkunnel S,Enduring attentional deficits in rats treated with a

---

peripheral nerve injury. 2015 Jun 1; 286:347-55. doi:  
10.1016/j.bbr.2015.02.050. Epub 2015 Mar 5.

28. <sup>i</sup>Schein EH. Process consultation. Cambridge: Addison-Wesley Publishing Company, 1988. pp.81
29. <sup>i</sup>Correlatos conductuales de evaluación de la toma de decisiones para el estudio de neuroadaptaciones inducidas por lesión trigeminal. Elías Ferrusquia, I, Obed Pérez Martínez .UNAM, 2018
30. <sup>i</sup>Edgar Hernández-Zamora, Adrián Poblano. La vía auditiva: niveles de integración de la información y principales neurotransmisores. Gaceta Médica de México. 2014; 150:450
31. <sup>i</sup>Takahiro Noda<sup>1</sup>, Hirokazu Takahashi\*, Behavioral evaluation of auditory stream segregation in rats, Neuroscience Research, 2018
32. <sup>i</sup>N. Itatani, GM Klump, Animal para transmisión auditiva, Philos. Trans R. Soc. Lond. B Biol. Sci. ( 2017 ) , p. 372
33. <sup>i</sup>Hirokazu Takahashi, Behavioral evaluation of auditory stream segregation in rats, Neurosci Res. 2018 Mar 23. pii: S0168-0102(17)30726-5. doi: 10.1016/j.neures.2018.03.007
34. <sup>i</sup>Kravitz AV, et al. Regulation of Parkinsonian motor behaviors by optogenetic control of basal ganglia circuitry. Nature. 2010; 466:622–626. doi: 10.1038/nature09159
35. <sup>i</sup>Freeze BS, Kravitz AV, Hammack N, Berke JD, Kreitzer AC. Control of basal ganglia output by direct and indirect pathway projection neurons. J. Neurosci. 2013; 33:18531–18539. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1278-13.2013
36. <sup>i</sup>Gangarossa G, et al. Spatial distribution of D1R- and D2R-expressing medium-sized spiny neurons differs along the rostro-caudal axis of the mouse dorsal striatum. Front. Neural Circuits. 2013; 7:124
37. <sup>i</sup>Reynolds JN, Hyland BI, Wickens JR. A cellular mechanism of reward-related learning. Nature. 2001; 413:67–70. doi: 10.1038/35092560
38. <sup>i</sup>Xiong Q, Znamenskiy P, Zador AM. Selective corticostriatal plasticity during acquisition of an auditory discrimination task. Nature. 2015; 521:348–351. doi: 10.1038/nature14225.
39. <sup>i</sup>Lan Guo, William I. Walker, Nicholas D. Ponvert, Phoebe L. Penix, and Santiago Jaramillo, Stable representation of sounds in the

- 
- posterior striatum during flexible auditory decisions. *NatCommun.* 2018; 9: 1534.
40. <sup>i</sup> Yin, H. H. & Knowlton, B. J. The role of the basal ganglia in habit formation. *Nat. Rev. Neurosci.* 7, 464–476 (2006)
  41. <sup>i</sup> Devan, B. D., Hong, N. S. & McDonald, R. J. Parallel associative processing in the dorsal striatum: segregation of stimulus-response and cognitive control subregions. *Neurobiol. Learn. Mem.* 96, 95–120 (2011).
  42. <sup>i</sup> Hunnicutt, B. J. et al. A comprehensive excitatory input map of the striatum reveals novel functional organization. *eLife* 5, e19103 (2016).
  43. <sup>i</sup> Menegas, W., Babayan, B. M., Uchida, N. & Watabe-Uchida, M. Opposite initialization to novel cues in dopamine signaling in ventral and posterior striatum. *eLife* 6, 1–26 (2017).
  44. <sup>i</sup> McGeorge, aJ. & Faull, R. L. M. The organization of the projection from the cerebral cortex to the striatum in the rat. *Neuroscience* 29, 503–537 (1989).
  45. <sup>i</sup> Song, E. Y., Boatman, J. A., Jung, M. W. & Kim, J. J. Auditory cortex is important in the extinction of two different tone-based conditioned fear
  46. memories in rats. *Front. Behav. Neurosci.* 4, <https://doi.org/10.3389/nbeh.2010.00024> (2010).
  47. <sup>i</sup> Gangarossa, G. et al. Spatial distribution of D1R- and D2R-expressing medium-sized spiny neurons differs along the rostro-caudal axis of the mouse
  48. <sup>i</sup> Xiong, Q., Znamenskiy, P. & Zador, A. M. Selective corticostriatal plasticity during acquisition of an auditory discrimination task. *Nature* 521, 348–351 (2015).
  49. <sup>i</sup> DM de la Mora, JM Toro Rule learning over consonants and vowels in a non-human animal, 126 (2013), pp. 307 - 312
  50. <sup>i</sup> E. Mondragón, RA Murphy, VA Murphy Rats do learn XYX rules *Anim. Behav.* , 78 ( 2009 ) , pp. E3 - e4
  51. <sup>i</sup> MS Murphy, RG Absolute and relational control of a sequential auditory discrimination by pigeons (*Columba livia* *Behav. Procesos*, 77 (2008), pp. 210 - 222
  52. <sup>i</sup> RA Murphy, E. Mondragon, VA Murphy Rule learning by rats *Science*, 319 (2008), pp. 1849-1851
  53. <sup>i</sup> Marcelo Victor Pires de Sousa , <sup>i</sup> Cleber Ferraresi , Ana Carolina de Magalhães , <sup>b</sup> Elisabeth Mateus Yoshimura , y Michael R. Hamblin , Building, testing and validating a set of home-made von Frey filaments: a precise, accurate and cost effective alternative for nociception assessment,
  54. A, Suhnan. Hyperacusis in crhonic pain: neual interaction between the auditory and nociceptive systems. *Journal of audiology.* 2017

