



“Adaptación somato sensorial innata intraoral a la ingesta persistente de etanol en una función dependiente de la dosis”

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A (N)

Rubén Ochoa Martínez

Director Dr. Isaac Obed Pérez Martínez

Dictaminadores C.D. Salvador Ávila Villegas

Mtra. Rosario Morales de la Luz





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.

SINODALES

C.D. Salvador Ávila Villegas
Académico de áreas básicas de la carrera
de Cirujano Dentista de FES Iztacala.

Mtra. Rosario Morales de la Luz
Académico de áreas básicas de la carrera de
Cirujano Dentista de FES Iztacala.

Esp. Rogelio Reyes Sánchez
Académico de área clínica de la carrera de
Cirujano Dentista de la FES Iztacala.

Esp. Nancy Monroy Pérez
Académico de área clínica de la carrera de
Cirujano Dentista de la FES Iztacala

El presente proyecto fue realizado en el laboratorio de neurobiología de las sensaciones y movimientos orales a cargo del Dr. Isaac Obed Pérez Martínez, del Laboratorio de Investigación Odontológica de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala.

Gracias al apoyo y financiamiento económico brindado por el Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT), “Alteraciones cognitivas inducidas por dolor crónico neuropático orofacial en un modelo traslacional IA2013716, por ello fue posible la realización de esta investigación.

Contenido

RESUMEN	X
ABSTRACT	XI
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	4
GENERALIDADES DEL SISTEMA NERVIOSO	4
EL NERVIPO TRIGÉMINO (V)	8
EL SISTEMA TRIGEMINAL Y SU RELACIÓN CON LA PERCEPCIÓN INTRAORAL	11
EL SISTEMA GUSTATIVO	14
EL NERVIPO FACIAL (VII)	16
EL NERVIPO FACIAL Y SU RELACIÓN CON LA PERCEPCIÓN INTRAORAL	18
EL NERVIPO GLOsofaríngeo Y EL SISTEMA GUSTATIVO	20
EL NERVIPO VAGO Y EL SISTEMA GUSTATIVO	21
VÍA GUSTATIVA	22
ETANOL	24
EL SISTEMA NOCICEPTIVO OROFACIAL Y LA LESIÓN NERVIOSA	32
EL SISTEMA NOCICEPTIVO Y LA PERCEPCIÓN OROFACIAL SOMATOSENSORIAL	38
LA PRIMERA IMPRESIÓN OROFACIAL (NEOFOBIA)	46
JUSTIFICACIÓN	48
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	49
HIPÓTESIS	49
OBJETIVOS	49
OBJETIVO GENERAL	49
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	49
METODOLOGÍA	50
ANIMALES	50
CIRUGÍA DEL NERVIPO MENTONIANO	50
PRUEBA DE HIPERALGESIA MECÁNICA	51
RESPUESTA NEOFÓBICA AL ETANOL	52
CONDICIONAMIENTO (LÍNEA BASE)	52
EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA NEOFÓBICA	52

EVALUACIÓN DE LA ADAPTACIÓN AL CONSUMO PERSISTENTE DE ETANOL	53
PRUEBA DE PREFERENCIA DE DOS BOTELLAS EN UN CONSUMO AD LIBITUM	53
PRUEBA DE DOS BOTELLAS PRE CIRUGÍA.	53
CIRUGÍA DEL <i>MENTONIANO</i>	54
PRUEBA DE DOS BOTELLAS POST CIRUGÍA	54
PROTOCOLO DE INGESTA DE ETANOL EN CICLO INVERTIDO (DRINK IN DARKNESS)	54
RESULTADOS	55
LA CONSTRICCIÓN DEL NERVIIO MENTONIANO INDUCE HIPERALGESIA MECÁNICA	55
LA RESPUESTA NEOFÓBICA Y ADAPTATIVA NO SON AFECTADAS POR LA CONSTRICCIÓN DEL NERVIIO MENTONIANO	56
LA PREFERENCIA POR DIFERENTES CONCENTRACIONES DE ETANOL SE ALTERA EN LA MÁS ALTA CONCENTRACIÓN (40%)	58
LA PREFERENCIA POR ETANOL SE ALTERA EN LAS CONCENTRACIONES 8%, 20% Y 40% CUANDO SE COMPARA LA EXPOSICION PREVIA Y POSTERIOR A LA CONSTRICCION DEL NERVIIO MENTONIANO	59
HAY UNA BAJA CORRELACIÓN ENTRE EL GRADO DE PREFERENCIA AL ETANOL Y LA HIPERALGESIA MECÁNICA	62
LA CONSTRICCIÓN DEL NERVIIO MENTONIANO INDUCE UN AUMENTO EN EL CONSUMO DE ETANOL AL 20 Y 40% EN UN PROTOCOLO DE CICLO INVERTIDO (DID)	63
DISCUSIÓN	64
CONCLUSIONES	69
GLOSARIO	71
BIBLIOGRAFÍA	76

Índice de Figuras

Fig. 1. La neurona.	5
Fig. 2. Potencial de acción.	7
Fig. 3. Distribución del trigémino.	9
Fig. 4. Familia de receptores TRP.	12
Fig. 5. Vía del gusto.	15
Fig. 6. Distribución del nervio Facial.	18
Fig. 7. Intersección de sustratos neurales de nocicepción y adicción.	25
Fig. 8. Representación de distintas alteraciones cerebrales en el dolor neuropático	42

Índice de Gráficas

Gráfica 1. Número de respuestas orofaciales a 80 gf	55
Gráfica 2. Hiperalgnesia mecánica.	56
Gráfica 3. Consumo de etanol en neofobia y adaptación al etanol.	57
Gráfica 4. Preferencia por etanol innata a diferentes concentraciones.	58
Gráfica 5. Preferencia por etanol grupo vs grupo a diferentes concentraciones (Delta pref2- pref1).	59
Gráfica 6. Curva de indiferencia.	60
Gráfica 7. Preferencia por etanol en grupos separados.	61
Gráfica 8. Correlación entre preferencia por EtOH e hiperalgnesia mecánica (Score).	62
Gráfica 9. Ingesta de etanol en ciclo luz-oscuridad invertido 'Drink in darkness (DID) '	63

Abreviaturas

12	Polimorfismo de un solo nucleótido del gen receptor opioide
ACC	Corteza cingulada anterior (anterior cingulate cortex)
BOLD	Nivel de oxígeno en sangre dependiente. (blood oxygen level dependent)
Ca	Calcio
CCI	Lesión de constricción crónica (chronic constriction injury)
CeA	Núcleo central de la amígdala (central amígdala)
CFA	Adyuvante completo de Freund (Freund's complete adjuvant)
c-Fos	Proteína codificada en humanos por el gen fos
CGRP	Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (calcitonin gene related peptide)
CRF1	Receptor del factor de liberación de corticotropina 1 (corticotropin- releasing factor receptor 1)
CRF2	Receptor de del factor de liberación de corticotropina 2 (corticotropin- releasing factor receptor 2)
DA	Dopamina
DID	Ingesta por la noche (drink in darkness)
EtOH	Etanol
FR	Relación fija (Fixed ratio)
GABA	Ácido aminobutírico
GIRK2	Canal de potasio 2 rectificador hacia el interior regulado por proteína 2 (G-protein-regulated inward-rectifier potassium channel 2)
H ₂ O	Agua
HRP- CT	Toxina del cólera conjugado con armoracia peroxidasa (cholera toxin conjugated with horseradish peroxidase)
HRP	Enzima armoracia peroxidasa (horseradish peroxidase)
K	Potasio
KCNJ6	Proteína codificadora de genes; canal de potasio de cerrado por voltaje subfamilia J (potassium channel, inwardly-rectifying-subfamily J, member 6)
Mg	Magnesio
MOR	Receptor Opiode μ (μ -opioid receptors)

mPFC	Corteza prefrontal medial (medial prefrontal cortex)
mV	Milivoltio
Na	Sodio
nAc	Núcleo accumbens
NFG	Factor de crecimiento de nervio (Nerve growth factor)
NOMPC	Potencial no mecanorreceptor C
OPRM1	Receptor opioide mu 1
pH	Potencial de hidrogeno
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa (polymerase chain reaction)
PR	Relación progresiva (Progressive ratio)
RU38486	Mifepristona
S1	Corteza somatosensorial primaria
S2	Corteza somatosensorial secundaria
SNC	Sistema nervioso central
SNP	Sistema nervioso periférico
S100B	Proteína de la familia S-100 (calcium-binding protein B)
VBM	Morfometría basada en voxels Receptor de potencial transitorio vaniloide (Transient receptor potential vanilloid; catión channel subfamily V member 1)*
TRPV1	
WGA- HRP	Aglutinina de germen de trigo mezclada con enzima armoracia peroxidasa (wheat germ agglutinin conjugated to horseradish peroxidase)

*Ver Glosario

Resumen

Desde hace algunos años, existen líneas de investigación en animales enfocadas a simular y estudiar los efectos de una lesión nerviosa, aunque los objetivos de las investigaciones han sido distintos como observar la regeneración nerviosa, estudiar el dolor y sus signos, además de analizar los efectos producidos, investigar los cambios estructurales y fisiológicos, es importante recalcar que en todos los estudios se observa un cambio en la conducta del animal. El objetivo principal de esta tesis, fue evaluar la respuesta conductual a la ingesta de etanol, una sustancia que activa la vía trigeminal, cuando el etanol es presentado en 4 diferentes dosis en presencia y ausencia de una lesión que induce dolor neuropático crónico orofacial. Usando ratas con una constricción del nervio mentoniano, una rama terminal sensitiva del nervio trigémino, se indujo hiperalgesia y alodinia térmica y mecánica. Para caracterizar la respuesta orofacial al etanol se usaron dos paradigmas conductuales: evaluación de la respuesta neofóbica y la preferencia de dos botellas. La primera nos demostró que no se altera la respuesta neofóbica y adaptativa por la constricción del nervio mentoniano, sin embargo, la segunda prueba de preferencia por dos botellas mostró que la preferencia al etanol en todas las concentraciones cambia antes y después de la constricción, siendo la más representativa la dilución al 40%. Una prueba de hiperalgesia mecánica usando filamentos de Von Frey mostró que hay una baja correlación entre la preferencia del etanol y la hiperalgesia, sugiriendo que hay cambios a nivel de sistema nervioso central y no a nivel periférico. Finalmente, se hizo una modificación a la prueba de preferencia de dos botellas que consistió en invertir el ciclo de luz/oscuridad del animal para evitar otros estímulos, es decir, que el animal se concentre solamente en decidir qué beber, los resultados mostraron que el aumento en el consumo de etanol cambia después de la cirugía de forma significativa en las diluciones al 20 y 40%, por tanto, se sugiere una mayor susceptibilidad a ingerir etanol.

Abstract

Since some years ago, there are research fields on animals focused on the study and simulation of the effects of a nerve lesion, although the goals of every paper are different, like observe nerve repair, study pain and its signs, symptoms and effects produced, probe into structural and physiologic changes, it's important to say that there is a behavioral change on every case. The goal in this thesis was to assess the conductive response to ethanol intake, a substance that activates trigeminal circuitry, when ethanol is used on 4 dilutions on presence or absence of a chronic constriction injury of the mental nerve. Using a periphery nerve injury model on the mental nerve on rats, a sensitive branch of the trigeminal nerve, hyperalgesia and mechanic and thermal allodynia was induced. Two behavioral paradigms, evaluation of neophobic response and two bottle preference, were used to characterize the orofacial response to ethanol. The first one demonstrated that the chronic constriction injury of the mental nerve does not alter the neophobic and adaptive response, however, the second the two bottle preference data show that the preference for ethanol intake its different after the chronic constriction injury of the mental nerve, being more important the change on 40% ethanol dilution. The test for mechanical hyperalgesia using Von Frey filaments show that there is not a strong correlation between the ethanol preference and the hyperalgesia, suggesting that there is a change on central nerve system, not in a peripheral level. Finally a modification on the two bottle paradigm, where the cycle of light/ dark was inverted to evade other stimuli, the data showed a raise on the ethanol consumption after the chronic constriction injury of the mental nerve significantly on 20 and 40% ethanol dilutions, therefore a greater susceptibility to ethanol consumption its suggested.

Introducción

Nuestro sistema nervioso siente, piensa y controla, así que está presente en todo lo que nos ocurre a nuestro alrededor. Su función es recoger información ante un estímulo en cualquier zona del organismo, mediante estructuras especializadas llamadas receptores, estos transmiten esta información a modo de potenciales de acción, por una vía aferente, hacia centros de procesamiento específicos, ya sea en el cerebro o en la medula espinal y por último estos centros deciden la acción a realizar por una vía eferente ya sea como una respuesta de movimiento, liberación de sustancias o simplemente almacén de información (Guyton, 2011).

Cualquier alimento o bebida genera una sensación. Tal sensación es el resultado del procesamiento de información a nivel cerebral de las señales producidas por diferentes canales sensoriales en forma simultánea cuando un alimento actúa como un estímulo; la temperatura, el olor, el gusto, la textura o forma dan una sensación única que es integrada en forma especial para cada alimento, dando origen a la percepción del sabor (García, 1987).

La percepción de las cualidades del sabor (dulce, salado, ácido, amargo y umami) son estímulos químicos que pertenecen al grupo de sensibilidad visceral especial del sistema nervioso. Esta percepción sigue una vía nerviosa en donde se involucran 3 nervios craneales, IX (Glossofaríngeo), VII (Facial) y X (Vago). Sus receptores están en la lengua, paladar y epiglotis (López, 1979; Morales et al, 2011). Una vez registrado el estímulo es conducido hacia el núcleo del tracto solitario y a estructuras cerebrales como el tálamo, la ínsula y amígdala (Rea, 2014).

Por otro lado, el nervio trigémino (V) participa en la percepción somatosensorial de la cabeza. Se divide en 3 porciones o ramificaciones, la V1 que es la oftálmica, la V2 que es la maxilar y la V3 que es la mandibular (López, 1979; Morales, 2011).

El “tic doloroso” o mejor conocido como ‘neuralgia del trigémino’ es una patología de interés en odontología ya que tiene una prevalencia de 20 personas de cada 100, 000 después de los 60 años, con una preferencia de 2:1 por el sexo femenino, se caracteriza por dolor insoportable, punzante, quemante, con alodinia, durante un segundo a un par de minutos en un lado de la cara alrededor de una área inervada por este nervio, donde la rama maxilar es la más comúnmente afectada (Santos- Franco, Santos- Ditto & Revuelta, 2005).

Existe una gran variedad de patologías cuando el trigémino es dañado, todas dependientes de la rama dañada, donde habrá siempre una alteración sensitiva ante un ligero toque en la cara, temperatura o sensaciones dolorosas. Adicionalmente puede no estar presente el reflejo corneal, la sensibilidad de la lengua o la movilidad de los músculos masticatorios (Rea, 2014).

Se ha demostrado que las lesiones en el nervio V y VII producen dolor y alteran la percepción de sustancias como el NaCl, el Etanol y la sacarosa (Blonde, García & Spector, 2006).

En la práctica dental se pueden producir lesiones neurológicas como complicaciones o como secuelas post- tratamientos. A pesar de que algún dentista o especialista tome todas las medidas de precaución, estas lesiones se pueden presentar en diversos grados como lo son la neuropraxia, la axonotmesis y la neurotmesis* y dar signos y síntomas característicos, como una sensación de cosquilleo, calor o frío (parestesia), también una sensación dolorosa que ocurre ante estímulos habitualmente no dolorosos (disestesia), aumento de la sensibilidad ante estímulos dolorosos (hiperestesia) o hasta una pérdida de sensibilidad en un área circunscrita del cuerpo provocada por una depresión de la excitación en las terminaciones nerviosas o por una inhibición del proceso de conducción de en los nervios periféricos (anestesia) (Chiapasco, 2010; Malamed, 2006).

*Ver glosario

El presente estudio es un inicio por abordar científicamente: ¿cómo se da la adaptación sensorial innata de aceptación o negación a algo que en primera instancia es aversivo, y que después se vuelve aceptable?

Debido a que hay un proceso de adaptación para beber alcohol, utilizamos etanol como la sustancia “aversiva” y lo usamos de manera persistente para evaluar cómo se adapta un roedor a su consumo y cuáles son las alteraciones conductuales asociadas a la lesión trigeminal.

Se ha demostrado que la lesión del nervio trigémino provoca alteraciones a la adaptación de etanol (García, 2016), sin embargo no sabemos si estas alteraciones se deben a cambios periféricos o del sistema nervioso central. Otra de las preguntas que se está buscando contestar a largo plazo es si una condición de incomodidad como lo es el dolor persistente, predispone al desarrollo de una conducta adictiva acelerando el proceso de adaptación. En un trabajo previo en el laboratorio, se propuso que el proceso de adaptación desaparece cuando hay dolor neuropático crónico orofacial (García, 2016), de lo anterior se hipotetiza que en presencia de dolor crónico, existen cambios neuronales que predisponen al roedor a un mayor consumo de etanol, por tal motivo en este proyecto se evaluaron 4 concentraciones (5,8, 20 y 40%) y se observó el proceso de adaptación (extinción de neofobia), la preferencia *ad libitum* y la preferencia cuando hay una restricción de tiempo de consumo.

Cabe destacar que recientes hallazgos *in vivo* e *in vitro* nos permiten suponer que el dolor crónico neuropático orofacial genera cambios moleculares en el núcleo estriado ventral (Fields, 2014) semejantes a los cambios inducidos por el proceso de adaptación del etanol (Ayers- Ringler et al, 2016) por lo que el dolor neuropático crónico orofacial, produce una prevención de la adaptación al consumo de etanol, lo que probablemente genere una mayor predisposición a consumirlo persistentemente (González, Pozo, Marcos & Valverde, 2016).

Antecedentes

Generalidades del Sistema Nervioso

El sistema nervioso está dividido en sistema nervioso central y en sistema nervioso periférico. El sistema nervioso central está constituido por el encéfalo y la médula espinal. El encéfalo se encuentra dentro del cráneo y la médula espinal ocupa el canal vertebral. El encéfalo está formado por los hemisferios cerebrales, el diencefalo, el tallo cerebral y el cerebelo. Los hemisferios cerebrales son la porción de mayor tamaño del encéfalo y están situados en su porción más cefálica. Se subdividen en: corteza cerebral, cápsula interna, cuerpo calloso, fórnix, brazo posterior de cápsula interna y cuerpo estriado. El cuerpo estriado se encuentra formado por los núcleos caudado, lenticular y amigdalino. El diencefalo consta del tálamo, hipotálamo, subtálamo y epitálamo. Se sitúa entre los hemisferios cerebrales y el tallo cerebral. El tallo cerebral está formado por el mesencefalo, el puente y la médula oblongada, se localiza debajo del diencefalo. El cerebelo se ubica por detrás del tallo cerebral (López, 1979; Morales, 2011).

El sistema nervioso periférico está constituido por nervios y ganglios. Los nervios están formados por las prolongaciones neuronales y se subdividen en craneales y espinales. Los nervios craneales salen del encéfalo y son doce pares según su orden de emergencia y poseen también nombres que indican su función, acción o distribución. El nervio I es olfatorio, el II nervio óptico, III nervio oculomotor, IV nervio troclear, V nervio trigémino, VI nervio abductor, VII nervio facial, VIII nervio vestíbulo-coclear, IX nervio glossofaríngeo, X nervio vago, XI nervio accesorio y XII nervio hipogloso. Los nervios espinales emergen de la médula espinal. Son 31 pares de nervios que salen de cada segmento medular, sus nombres corresponden al de las vértebras con que se relacionan. Por tanto son 8 nervios cervicales, 12 torácicos, 5 lumbares, 5 sacros y un coccígeo. (López, 1979; Morales, 2011).

Los ganglios son acúmulos de cuerpos neuronales que se relacionan con los nervios craneales y espinales. Existen ganglios sensitivos que se ubican en la raíz dorsal de los nervios espinales y en el trayecto de las ramas sensitivas de algunos nervios craneales. También hay ganglios viscerales o autonómicos que se encuentran vinculados con los nervios de función visceral (López, 1979; Morales, 2011).

Una neurona es una célula estructural y funcional del sistema nervioso, responde a un estímulo nervioso y conduce el estímulo a lo largo de la célula. La célula nerviosa tiene notablemente desarrollada la capacidad de excitarse y conducir excitación (Fig. 1).

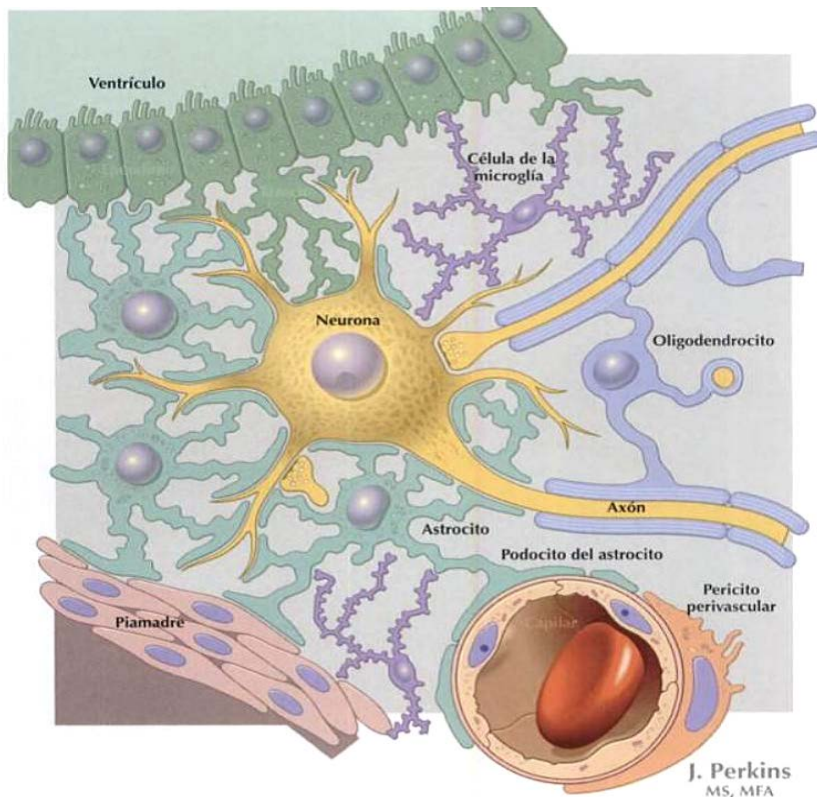


Fig. 1. Diagrama de la neurona.

Se muestra una representación de la neurona, su cuerpo, axón y dendritas, además de las estructuras relacionadas a ella (Tomado de Norton, 2007)

Esta propiedad depende de fenómenos que ocurren en la membrana celular. En la célula en reposo existe una diferencia de potencial entre el interior y el exterior de la membrana, este tiene un valor de -60 a -70 milivoltios (mv), con el interior cargado negativamente y el exterior positivamente. Las cargas de cada lado de la membrana son dependientes de la concentración de iones que la componen. Cuando estas condiciones permanecen, se dice que hay un equilibrio dinámico, y por tanto se mantiene el potencial de reposo de la membrana. La entrada masiva de sodio provoca que lo anterior se invierta, cambiando de -70 mv que tenía en reposo a +30 mv, sobrepasando la línea base, es en este momento al cual se le denomina despolarización, de inmediato sigue un mecanismo estabilizador que comienza a menos de un milisegundo después del inicio del proceso, en el cual aumenta la permeabilidad de potasio, es decir disminuye la entrada de sodio tratando de volver la membrana a su estado de reposo, proceso llamado Repolarización (López, 1979; Morales, 2011).

La cantidad mínima de un estímulo que inicia el potencial de acción se denomina umbral. Un umbral provoca la desaparición o aparición de la sensación, la transformación de esta y la saturación de receptores, sin embargo la aplicación sostenida y prolongada de un estímulo determina una disminución en la sensibilidad y un incremento en el umbral, fenómeno denominado adaptación (Fig. 2) (López, 1979; Morales, 2011).

Una sensación es la impresión o emoción, que es recogida por receptores especializados, producida por estímulos internos o externos para ser procesada en el cerebro. Cada sensación se acompaña de un sentimiento de placer o aversión. Estos pueden ser medidos por procedimientos psicofísicos, es decir buscando una relación entre los fenómenos físicos y psicológicos presentes en cada sensación, los más utilizados son las escalas de categorías y la estimación de la magnitud, siempre está vinculado con sistemas simples como sustancias gustativas diluidas en agua, así se cuantifica la intensidad y la parte hedónica (Leeuw & Klasser, 2013)

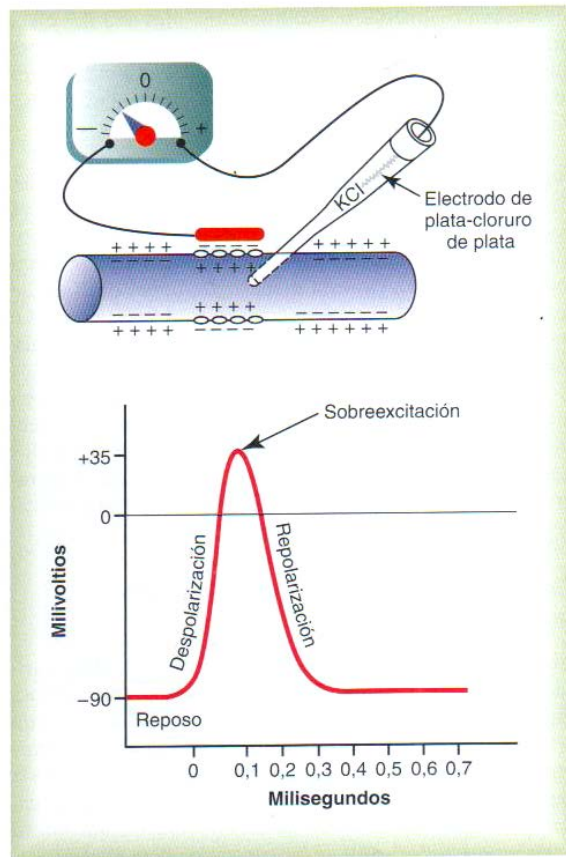


Fig. 2 Potencial de acción.

En esta imagen se demuestra la manera en que se puede medir la carga eléctrica de una membrana, mientras que la parte inferior nos muestra una gráfica donde podemos observar que durante un proceso de menos de un milisegundo, la membrana pasa de un estado de reposo (-90 mV) a un estado de despolarización (+30 mV), nótese que se invierte el potencial de membrana, para finalizar regresando a un estado de repolarización, donde se recupera el potencial de reposo (Tomado de Guyton.2011)

El nervio Trigémino (V)

El nervio trigémino provee la inervación sensorial de la mayor parte de la cabeza y cara, es el nervio relacionado en problemas de la articulación temporomandibular, migrañas, sinusitis, además de patología periodontal y pulpar. Es el nervio craneal más largo, que tiene tres divisiones. La oftálmica, la maxilar y la mandibular (Malamed, 2006) (Fig. 3).

Emerge en las porciones basilares del puente, a través de una raíz sensitiva que es gruesa, mientras la raíz motora es más delgada. Las neuronas de la raíz sensitiva tienen su cuerpo en el ganglio trigeminal, el axón de estas neuronas penetra en las porciones basilares del puente y hace sinapsis en el núcleo sensitivo del trigémino; mientras que las prolongaciones periféricas de las neuronas aferentes salen del ganglio trigeminal y forman los nervios oftálmico, maxilar y mandibular. La información de sensibilidad es conducida a la corteza cerebral a través de la vía trigémino talámica. La raíz motora del trigémino se origina en el núcleo motor del trigémino que se une al borde inferior del nervio mandibular. Este recibe información de la corteza cerebral por la vía cortico nuclear (López, 1979; Morales, 2011).

La rama oftálmica sale del cráneo por la fisura orbital superior y transmite la información sensitiva de la frente, cejas, conjuntiva y cornea del ojo, la nariz, la mucosa nasal, los senos frontales. También lleva fibras motoras parasimpáticas para las glándulas y para el músculo dilatador de la pupila (López, 1979; Morales, 2011).

La rama maxilar sale del cráneo por el agujero redondo, hacia la fosa pterigopalatina, continuando luego por la fisura orbitaria inferior. Tiene función sensorial del párpado inferior, mejilla, narinas, labio superior, paladar y base de faringe, los senos maxilares, etmoidales y esfenoides. También inerva el paladar blando, la úvula, el paladar duro, la encía, dientes y membranas mucosas

maxilares (López, 1979; Morales, 2011).

La rama mandibular sale del cráneo a través del foramen oval, funciona como sensorial y motor. Lleva información del labio inferior, mandíbula, piso de la boca 2/3 anteriores de la lengua, barbilla y la articulación temporomandibular. La parte motora inerva los músculos de la masticación (masetero, temporales, pterigoideos, digástrico anterior y milohiideo) el velo del paladar, el tensor del tímpano. El nervio lingual tiene una anastomosis con el nervio *cuerda del tímpano* que es rama del nervio facial, a través de la cual se transmite información gustativa de los dos tercios anteriores de la lengua así como información visceral de tipo parasimpática para las glándulas submandibular y sublingual (López, 1979; Morales, 2011).

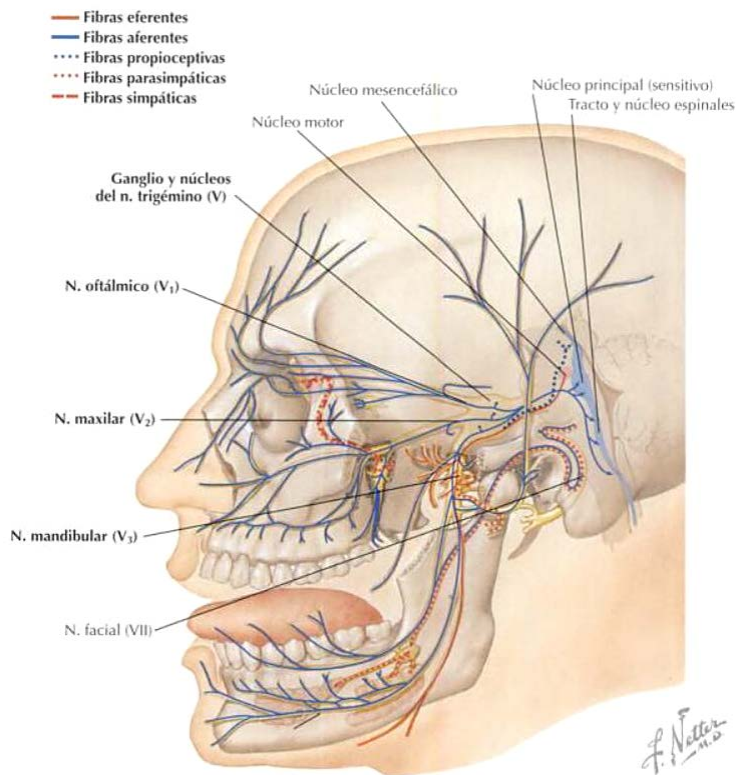


Fig. 3. Distribución del trigémino.

Se muestran las principales aferencias y eferencias que tiene este nervio, además se observan los núcleos propios del nervio (Tomado de Norton, 2007)

Las fibras sensitivas del trigémino proporcionan inervación aferente somática general (tacto, presión, temperatura y propiocepción). Las fibras motoras del trigémino se distribuyen en los músculos de la masticación (temporal, masetero, pterigoideo medial y pterigoideo lateral), el milohioideo, el vientre anterior del digástrico y el tensor del velo del paladar. Las fibras sensitivas y motoras en conjunto con las del facial contribuyen a que se desencadenen los reflejos masticatorio y salival a estimulación de la mucosa lingual y bucal. También participan en los reflejos corneo palpebral y lagrimal (López, 1979; Morales, 2011).

El núcleo sensorial del trigémino está en ambos lados del tronco cerebral y comienza en el mesencéfalo y termina en el cuerno dorsal de la medula espinal. En una orientación rostro caudal son el núcleo mesencefálico, el núcleo sensorial y el núcleo espinal trigeminal. Todo el tacto, la posición y temperatura de la cara más el dolor potencial de la cara cabeza y cuello es enviado al núcleo trigeminal. El núcleo mesencefálico alberga las neuronas propioceptivas que vienen del ligamento periodontal y fibras musculares que se contraen durante el reflejo de cerrar la mandíbula. También recibe la presión en el área orofacial (López, 1979; Morales, 2011).

El núcleo trigeminal espinal también se conoce como el cuerno medular dorsal consiste en tres subnúcleos, el subnúcleo oral, el subnúcleo interpolar y el subnúcleo caudal (López, 1979; Morales, 2011).

El subnúcleo oral y el interpolar reciben algunas fibras nociceptivas periféricas, pero recibe mayormente temperatura de las fibras A delta. En respuesta a la activación nociceptiva se liberan neuropéptidos y otros agentes inflamatorios en el núcleo espinal trigeminal y pueden causar la excitación de neuronas y células de la glía que promueven el desarrollo de la sensibilización central, alodinia e hiperalgesia. El subnúcleo caudal recibe de las fibras C que transmiten dolor potencial (López, 1979; Morales, 2011).

El sistema trigeminal y su relación con la percepción intraoral

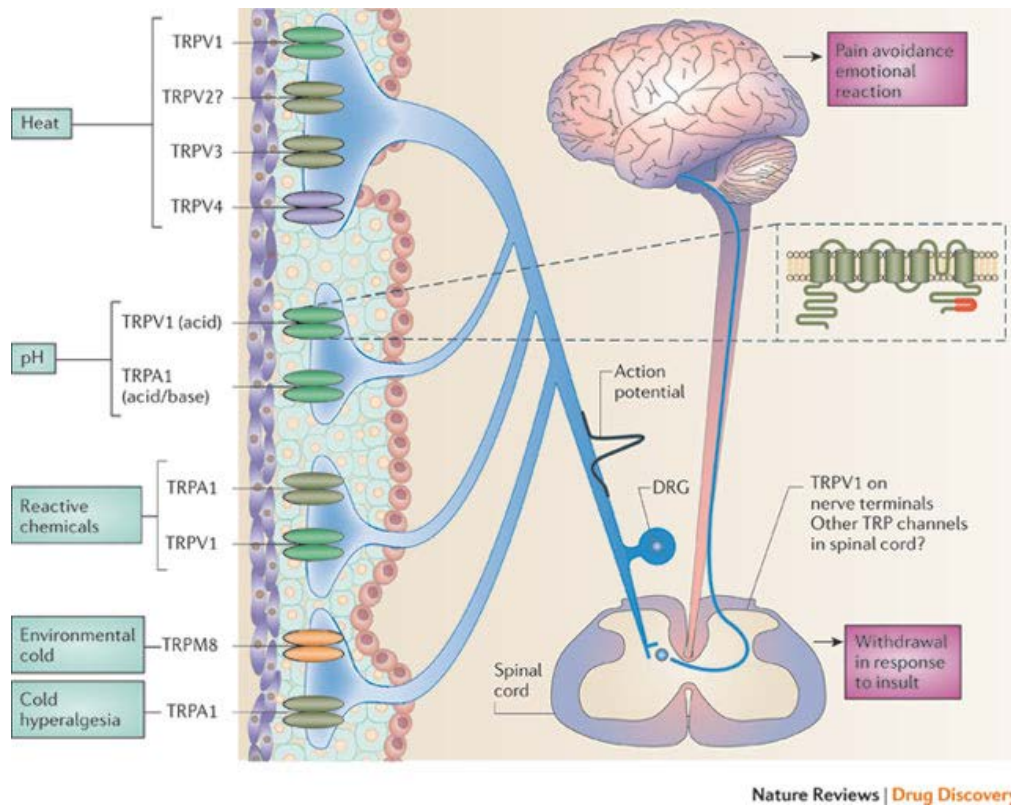
Zúñiga en 1999, evaluó si una lesión del nervio *mentoniano* promueve una pérdida importante de las células ganglionares; además buscó una correlación entre las células sobrevivientes a la lesión junto con el número y características de las células que son creadas a partir de la reparación natural de la lesión. Su principal conclusión fue que las células del ganglio trigeminal se redujeron en un 47%, también encontró que no hubo diferencia en la forma y tamaño de las células nuevas (regeneradas) y las sobrevivientes; sin embargo, si encontró una ligera diferencia entre las células de los grupos de reparación y de control. (Zúñiga, 1999).

Los TRP (receptor de potencial transiente), son un grupo de canales iónicos, localizados en la membrana plasmática de la célula neuronal trigeminal. Se agrupan en 7 subgrupos; TRPC (canónicos), TRPV (Vanilloideo), TRPM (melastatina), TRPP (Policistina), TRPML (mucolipina), TRPA (ankirina) y TRPN (parecido a NOMPC) La mayoría son no selectivos a canales iónicos, solo algunos son selectivos al calcio (Ca^{2+}) y algunos hasta al magnesio (Mg^{2+}). El canal TRP activado causa la despolarización de la membrana celular causando un cambio en la concentración del Ca^{2+} . La función de los canales TRP es modular la entrada iónica, también se cree que tienen termocentros, sensores de presión, volumen, elasticidad y vibración (Zechariah & Welsh, 2015) (Fig. 4).

En principio los TRP fueron investigados para estudiar la nocicepción, sin embargo; desde hace unos años también se ha investigado en otras áreas como la piel, pulmones y la vejiga, también se ha demostrado que mutaciones genéticas en los genes que codifican al TRP causan enfermedades severas que influyen en varios sistemas como el renal, óseo y nervioso. (Moran, McAlexander, Biró & Szallazi, 2011).

El TRPV1 contribuye a la sensación de dolor, calor e inflamación, también este responde al ajo (Allicin) y al chile (Capsaicina). Por lo tanto, este es un blanco

terapéutico para aliviar dolor (Nilius & Owsianik, 2011). Hay estudios en animales en donde los antagonistas del TRPV1 se usan para aliviar ciertos tipos de dolor, como por el causado por cáncer, sida o diabetes, así como también para tratar incontinencia urinaria, tos crónica y el síndrome de colon irritable. (Szallasi, Cortright, Blum & Samer, 2007).



**Fig. 4 Familia de receptores.
TRP (Tomado de Moran, 2011).**

Yeong en el 2008, realizó un estudio para encontrar los posibles cambios en los receptores TRPV1 después de una lesión trigeminal, con ayuda de un análisis de inmunohistoquímica realizado en neuronas trigeminales con el factor de activación de transcripción 3, concluyó que la lesión trigeminal induce cambios diferenciales en la expresión de TRPV1 de las neuronas trigeminales (Yeong et al, 2008).

El Sistema intranasal trigeminal es el tercer sensor químico en adición a la olfacción y al gusto. Opuesto al olor y el gusto, no se conoce la relación entre el

receptor y la percepción para el sistema trigeminal. Para esto se midió la habilidad de los sujetos para identificar que narina (izquierda o derecha) estaba siendo estimulada mediante agonistas de los receptores TRPM8 y TRPA1, esto con el fin de conocer más sobre la sensibilidad del sistema trigeminal intranasal. Además, se buscó la relación entre los puntajes de intensidad y de lateralización suponiendo que existen efectos aditivos. Estos efectos aditivos fueron más notorios en compuestos que solo activaron un receptor, en comparación a los compuestos que activaron a más de un receptor. Concluyeron que la medición de la sensibilidad de solo un estímulo químico trigeminal tal vez no sea suficiente para asegurar de manera general la quimio sensibilidad del sistema trigeminal (Frasnelli, Albrecht, Bryan & Lundstrom, 2001).

Las percepciones olfatorias y de gusto integradas por parte del trigémino son tomadas en cuenta para un mejor entendimiento de la percepción de bebidas. Para lograr esto, 7 bebidas fueron formuladas para investigar el rol de ingredientes en la percepción trigeminal. Todas las interacciones entre las percepciones olfatorias y gustatorias del trigémino fueron estudiadas. Este estudio reveló la influencia de la percepción trigeminal en el gusto y aroma en bebidas complejas. Los mecanismos físicos y fisicoquímicos fueron asumidos en el origen de las interacciones gustatorias y olfatorias (PH, aroma). Además la adición de un sabor mentolado realzó las percepciones de frescura y hormigueo, puntualizando las interacciones perceptuales. La presencia del azúcar ha mostrado que disminuye la percepción de frescura pero no la de hormigueo (Saint-Eve, Déléris, Feron, Guichard & Souchon, 2010).

Boucher en el 2013, estudió la evasión de la capsaicina en modelos de lesión nerviosa, trabajó con el nervio *lingual* y el nervio *mentoniano*, provocando la constricción crónica de dichos nervios, además investigó si la lesión provocaba una mayor activación mediante capsaicina de las neuronas del núcleo trigeminal caudal o del núcleo del tracto solitario. Sus resultados fueron que se incrementó la evasión a la capsaicina en la constricción crónica del nervio (CCI) mentoniano en

un paradigma de dos botellas, mientras que en la CCI del nervio lingual y la ligación parcial del mentoniano no hubo hiperalgesia térmica ni alodinia mecánica (Boucher et al., 2013).

El sistema gustativo

El sistema gustativo se ha descrito como un modelo ideal para examinar el rol de los procesos degenerativos y regenerativos en la función sensorial debido a su inherencia y su plasticidad (López, 1979; Morales, 2011).

Dispersas en la superficie de la lengua existen pequeñas proyecciones denominadas papilas, éstas tienen forma de cresta (Foliadas), de grano (Caliciformes) o de seta (Fungiformes). Cada papila tiene uno o cientos de corpúsculos gustativos y cada corpúsculo tiene de 50 a 150 células receptoras del gusto. El corpúsculo gustativo tiene dos tipos de células; las receptoras y las sustentaculares (López, 1979; Morales, 2011).

Desde 1960 se sabe que el desarrollo de los corpúsculos gustativos es inducido por la inervación. La parte químicamente sensible de una célula receptora del gusto es la zona apical, esta tiene pequeñas extensiones llamadas microvellosidades que proyectan al poro gustativo que es una pequeña abertura en la superficie de la lengua que se expone al contenido de la boca. (López, 1979; Morales, 2011). La transducción es el fenómeno que ocurre cuando un estímulo se convierte en un potencial de acción. Se cree que la acetil colina interviene en los fenómenos de transducción a nivel del poro gustativo. (Shires, Saputra, Stocks, Sebelik & Boughter, 2011)

La vida media de una célula gustativa es de dos semanas. Más del 90 % de estas células responden a dos o más sabores. El gusto pertenece a la sensibilidad visceral especial ya que registra estímulos químicos. Están ubicados en el interior de la boca, en los corpúsculos gustativos en el epitelio de la lengua, velo del

paladar y epiglotis (López, 1979; Morales, 2011).

Están inervados por el VII, IX y X. El VII a través de la *cuerda del tímpano* inerva el dorso y bordes laterales de la lengua; el IX la base de la lengua y el X el paladar y la epiglotis (López, 1979; Morales, 2011) (Fig. 5).

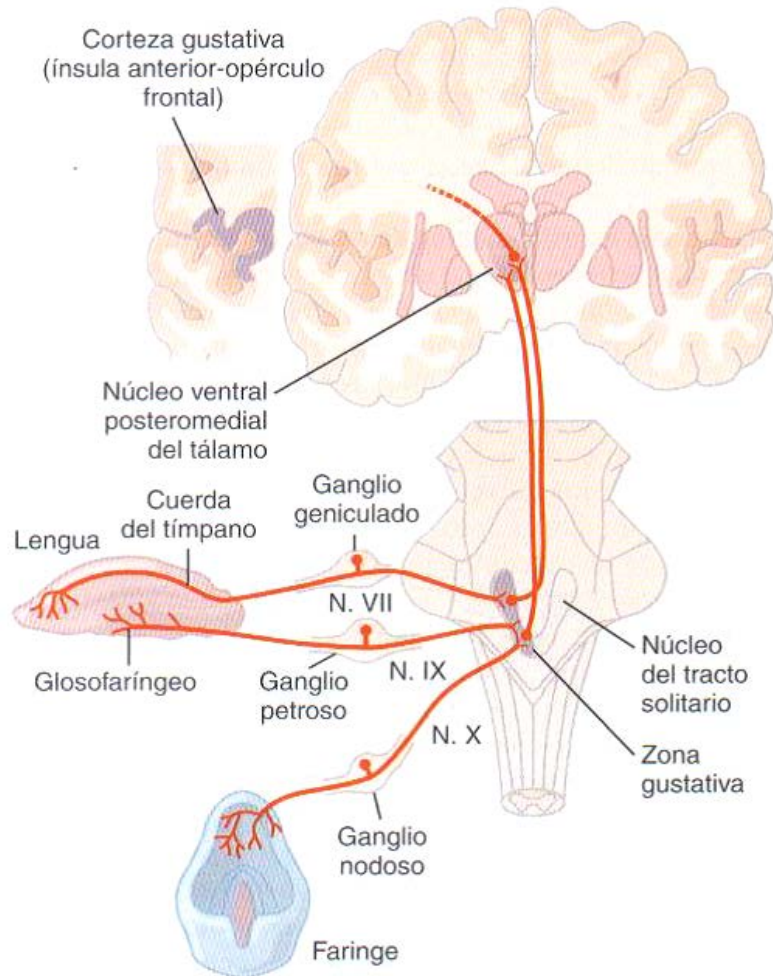


Fig. 5. Vía gustativa.

La sensación del gusto es tomada por la lengua y faringe por los nervios VII, IX, X, hace su primera sinapsis en núcleo del tracto solitario (solamente el VII) y en la zona gustativa, para después ascender al tálamo y a la corteza gustativa respectivamente (Tomado de Guyton, 2011)

Se reconocen 4 sabores básicos que son el dulce, salado, ácido y amargo, además del sabor umami (delicioso en japonés) relacionado con el glutamato.

La información gustativa es conducida de los receptores a los centros integradores por neuronas aferentes viscerales especiales del VII con su soma en el ganglio geniculado, del IX en el ganglio petroso y del X del ganglio nodoso. Penetran al tallo cerebral para llegar al haz solitario y terminar en la parte rostral del núcleo del haz solitario (núcleo gustatorio). Así como a estructuras cerebrales implicadas en el procesamiento visceral y gustativo, como el tálamo, corteza insular y amígdala (López, 1979; Morales, 2011).

El nervio facial (VII)

Es un nervio mixto que está compuesto por fibras sensitivas, motoras y viscerales. Emerge a nivel del surco medulo pontino, por medio de dos raíces, una motora y otro denominado nervio intermedio que contienen fibras sensitivas y viscerales. Este nervio se introduce al conducto auditivo interno junto con el nervio vestíbulo-coclear; en seguida el nervio facial transita por el conducto facial, atravesando el oído interno hasta llegar a la pared medial de la caja timpánica, desciende y finaliza en el agujero estilomastoideo, foramen por el cual sale del cráneo. Durante su trayecto por el conducto facial origina ramas intrapetrosas; el nervio petroso mayor, el nervio petroso menor, el nervio músculo del estribo, nervio cuerda del tímpano y ramo anastomótico del vago. Al salir del agujero forma cinco ramificaciones, la temporal, cigomática, bucal, mandibular y cervical (López, 1979; Morales, 2011).

Las neuronas de la raíz sensitiva del facial tienen su núcleo en el ganglio geniculado, el axón que sale de este ganglio conduce la información al núcleo del tracto solitario; mientras que las prolongaciones periféricas salen del ganglio a través del nervio intermedio que se ramifica y da origen al nervio *cuerda del tímpano*. Rama intrapetrosa que se desprende dentro del conducto del facial,

atraviesa el cráneo por la fisura retro timpánica y sale al espacio maxilofaríngeo, donde se anastomosa con el nervio lingual. Esta rama del nervio facial se distribuye en los botones gustativos de los dos tercios anteriores de la lengua y conduce la sensibilidad gustativa de esa región, estas fibras se clasifican como aferentes viscerales especiales. El facial tiene otras fibras sensitivas aferentes somáticas generales ya que recogen el dolor, tacto y temperatura de la zona de Ramsay Hunt (pabellón auricular, conducto auditivo externo y parte del tímpano). Las fibras motoras del facial se originan en el núcleo motor del facial, al salir por el agujero estilo mastoideo, se introducen en la glándula parótida y originan ramas que inervan a los músculos de la expresión facial. Es importante conocer que los músculos de la parte inferior de la cara, reciben impulsos de la corteza cerebral del lado opuesto, a través de la vía cortico nuclear, mientras que la porción del núcleo que controla los músculos de la parte superior de la cara reciben impulsos de la corteza motora de ambos lados por las mismas vías.

Las fibras viscerales del facial tiene su origen en el núcleo salival superior, salen del puente por el surco medulo pontino a través del nervio intermedio, algunas continúan por el nervio *cuerda del tímpano* hasta llegar al ganglio submandibular donde realizan sinapsis, las fibras postganglionares de este ganglio terminan en las glándulas submandibular y sublingual. El otro grupo de fibras viscerales transitan en el nervio petroso mayor, ramo intrapetroso del facial, que llega al ganglio pterigopalatino donde hacen sinapsis, así se distribuyen a las glándulas lagrimales, nasales y palatinas, son fibras eferentes viscerales generales y de tipo parasimpático(López, 1979; Morales, 2011) (Fig. 6).

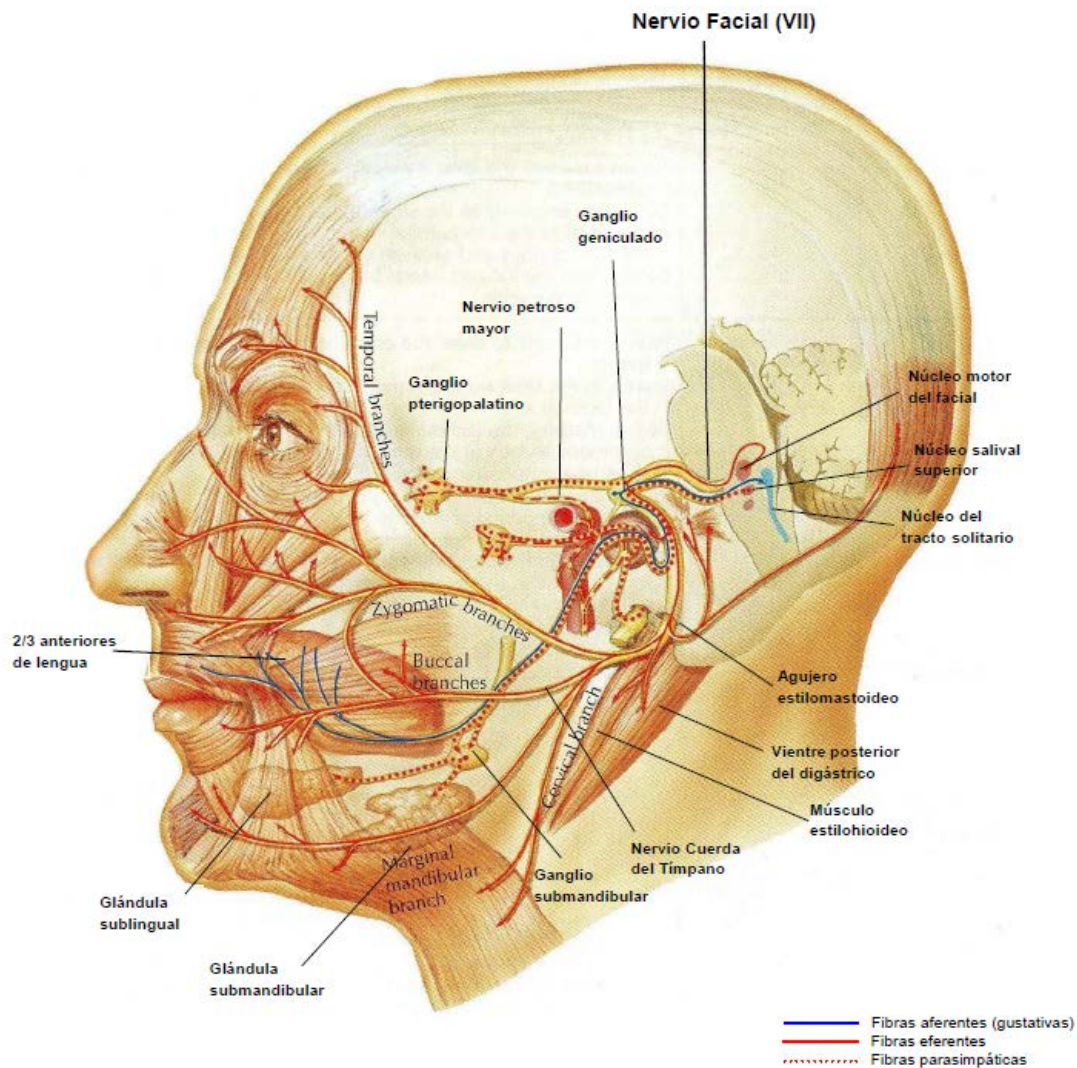


Fig. 6. Distribución del nervio Facial.

Diagrama que muestra que inerva el nervio facial, incluyendo el trayecto que recorre para funcionamiento (Tomado de Norton, 2007).

El Nervio Facial y su Relación con la Percepción Intraoral

Korkosz y colaboradores en el 2003, investigaron la relación entre el consumo de EtOH y el nervio *cuerda del tímpano*, en este trabajo utilizaron distintas diluciones de EtOH, al 2, 4 y 8%, las cuales eran auto administradas por la rata, es decir ella decidía si tomarla o no mediante un sistema de palanqueo. Sus resultados en la auto ingesta de etanol al 8% no hubo diferencias ni antes ni después de la cirugía, al mismo tiempo en otro experimento control con sacarosa se dieron cuenta que el

consumo de sacarosa fue significativamente más bajo en el grupo con cirugía, por tanto sugiriendo que el papel gustativo del nervio *cuerda del tímpano* no es necesario para el mantenimiento conductual en la auto administración del etanol (Korkoz et al., 2003). A diferencia de su estudio nosotros pretendemos utilizar concentraciones de 5%,8%, 20% y 40% de etanol, ya que las diluciones utilizadas por ellos podrían no ser tan diferentes entre sí para la percepción del roedor.

Colbert, y colaboradores en el 2004, también trabajaron con el nervio *cuerda del tímpano* y concluyeron aspectos importantes en relación a la detección de soluciones salinas; el primero fue que la lesión altera el consumo de NaCl ya que se requería mayor concentración de éste para poder ser detectado por el roedor, además de que el roedor no pudo distinguir qué tipo de solución salina estaba bebiendo, es decir, no podía discriminar que tipo de solución salina era (Colbert, Garcea & Spector, 2004).

Blonde y colaboradores en el 2006 demostraron que la sección del nervio *cuerda del tímpano* aumenta el umbral en la percepción del NaCl, y era más significativo cuando se hacía la sección del nervio *petroso superficial mayor* (Blonde et al, 2006).

Stratford y colaboradores en el 2006, estudiaron los efectos en el umbral de detección de ácido linoleico antes y después de la sección del nervio *cuerda del tímpano* y encontraron que aumenta el umbral de detección. Su estudio fue interesante ya que se investigó la preferencia en el gusto por la dieta con grasa, además de utilizar ratas hembra y macho y observar las alteraciones en ovariectomía (Stratford, Curtis & Contreras, 2006)

King y colaboradores en el 2008, estudiaron el entrecruzamiento en nervios responsables del gusto y dedujeron que un nervio gustatorio lingual forma conexiones con células gustativas en una zona donde no se tenía inicialmente (King, Garcea, Stolzenberg & Spector, 2008).

Shires y colaboradores en el 2011, demostraron los efectos sensoriales o motores que se producían en una sección nerviosa. Descubrieron que se reduce el volumen por lengüeteo después de la sección nerviosa, también que las papilas gustativas se redujeron en número en cirugías del nervio *cuerda del tímpano*, en comparación con el nervio *hipogloso* (Shires, 2011).

Olmhstead y colaboradores a principios del 2015, estandarizaron la cirugía del nervio facial en su salida del cráneo, concluyeron que es una técnica simple, fácil de reproducir y que no tiene efectos adversos en las funciones vitales o morbilidad debido a la parálisis facial. También que debido a que la inervación es ipsilateral, el lado contrario puede usarse como control en estudios sobre células motoras, también respuestas de la glía central y periférica, sistema inmune y marcadores musculares (Olmhstead et al., 2015).

Higgins y colaboradores en marzo de 2015, estudiaron si la atención y motivación de las ratas se alteraba ante modelos de lesión nerviosa. Utilizaron proporción progresiva y el test 5 opciones para la atención y reacción antes y después de la cirugía del nervio ciático. Sus resultados demostraron que no hay cambios en la motivación, sin embargo, en el test de 5 opciones observaron una respuesta lenta, con más omisiones y por tanto menor atención (Higgins et al., 2015).

El Nervio Glossofaríngeo y el Sistema Gustativo

Es un nervio mixto, compuesto por fibras sensitivas, motoras y viscerales, emerge a nivel de la médula oblongada en el surco retro olivar, por arriba del nervio vago. Pasa lateralmente en la fosa craneal posterior y sale del cráneo a través del foramen yugular, situándose muy cerca del nervio vago. Las fibras sensitivas tienen su cuerpo en los ganglios superior inferior. El axón que sale del ganglio hace sinapsis en el núcleo del tracto solitario; mientras que las prolongaciones periféricas atraviesan el espacio subparotídeo posterior, distribuyéndose en la base de la lengua y a la pared faríngea adyacente, donde recogen la sensación

gustativa, se clasifican como fibras aferentes viscerales especiales. Otro grupo de fibras sensitivas se distribuyen por la mucosa de nasofaringe, bucofarínge, amígdalas y tuba auditiva, se clasifican como aferentes viscerales generales. Las fibras que proceden del ganglio superior recogen tacto, dolor y temperatura del pabellón auricular, se clasifican como aferentes somáticas generales (López, 1979; Morales, 2011).

Las fibras motoras se originan en el núcleo ambiguo y se distribuyen en el músculo estilo faríngeo, que se encarga de elevar y dilatar la faringe en la deglución. Se conocen como fibras eferentes viscerales especiales. Las fibras viscerales tienen su origen en el núcleo salival inferior, salen por el surco retrolivar llegan al ganglio ótico donde realizan sinapsis y terminan en la glándula parótida éstas son fibras eferentes viscerales generales y son parasimpáticas. Es la vía aferente de los reflejos de deglución, faríngea, de vómito y del seno carotideo (López, 1979; Morales, 2011).

El Nervio Vago y el Sistema Gustativo

Es un nervio mixto compuesto por fibras sensitivas, motoras y viscerales. Emerge a nivel de la médula oblongada en el surco retrolivar, por debajo del nervio glossofaríngeo y por arriba del nervio accesorio. Pasa lateralmente en la fosa craneal posterior y sale del cráneo a través del foramen yugular, situándose muy cerca del glossofaríngeo. Las fibras sensitivas tienen su cuerpo e los ganglios yugular (superior) y nodoso (inferior), las fibras que salen del yugular se distribuyen en el pabellón auricular, membrana timpánica, conducen dolor, tacto y temperatura, por tanto son fibras aferente somática general. El ganglio nodoso tiene neuronas que transmiten aferencias viscerales generales de la mucosa del paladar blando, faringe, laringe, esófago, tráquea de vísceras torácicas y abdominales, así como cuerpo carotideo. También lleva información gustativa de la epiglotis y se clasifica como aferentes viscerales especiales. Las fibras motoras se originan en el núcleo ambiguo y se distribuyen en los músculos constrictores superior, medio e inferior de la faringe, músculo de la úvula el elevador del velo del

paladar, el palatofaríngeo, el salpingofaríngeo, el palatogloso y músculos de la laringe, son fibras eferentes viscerales especiales. Las fibras viscerales se originan del núcleo dorsal del vago, descienden por el cuello de la vena yugular interna y las arterias carótida interna y común, ingresan al tórax e inervan a los bronquios, el corazón y el esófago, en seguida entra al abdomen para inervar el estómago, el hígado, el páncreas, el intestino delgado, el intestino grueso hasta el tercio distal del colon transverso y los riñones. Cuando entran al tórax y cavidad abdominal, las fibras autonómicas del vago hacen sinapsis con los plexos viscerales. Estas fibras se clasifican como eferentes viscerales generales y son parasimpáticas. Es por esto que el vago interviene en funciones como respiración, función cardíaca, digestión, peristaltismo, audición y habla (López, 1979; Morales, 2011).

Vía Gustativa

El núcleo del tracto solitario está dividido en una zona gustativa que proyecta a la parte medial del núcleo parabraquial y en una zona visceral general que proyecta a la parte lateral del mismo núcleo. El núcleo parabraquial posibilita la adquisición de aversiones gustativas. A partir de aquí las vías gustativas se diferencian, la experiencia consciente del gusto esta mediada por la corteza cerebral, la información sensorial llega al tálamo. Las neuronas del núcleo gustativo hacen sinapsis con un conjunto de neuronas del núcleo ventral posteromedial, de ahí envían la información a la corteza gustativa primaria (área 43 de Broadmann y regiones de la corteza insular). Las vías gustativas del tálamo a la corteza son ipsilaterales (mismo lado) de los pares craneales que las originan. Las células del núcleo gustatorio proyectan también a otras áreas como el bulbo, encargado de la deglución, salivación, reflejo nauseoso, vómito, digestión y respiración. Además la información también se distribuye al hipotálamo y áreas relacionadas al sistema límbico (López, 1979; Morales, 2011).

La corteza insular permite almacenar y mantener la información gustativa hasta su asociación con síntomas tóxicos. La amígdala, hipotálamo y tálamo también

reciben información potencialmente relevante para la adquisición de aversiones gustativas por esto ha sido relacionado con el aprendizaje aversivo gustativo (Bear, Connors & Paradiso, 2008)

La corteza insular es una estructura situada entre el lóbulo temporal y el lóbulo parietal. Está dividida en dos partes: la ínsula anterior mayor y la ínsula posterior menor. Su función está relacionada con las emociones y la regulación de la homeostasis. Esta región empareja estados viscerales emocionales que están asociados con experiencia emocional, dando cabida a los sentimientos de consciencia. La ínsula anterior está más relacionada al olfato, gusto, sistema nervioso autonómico y función límbica, mientras la ínsula posterior está más relacionada a funciones somáticas motoras. Se ha demostrado que la ínsula juega un importante papel en la experiencia del dolor y la experiencia de una gran número de emociones básicas: odio, miedo, disgusto, felicidad y tristeza (Bear et al., 2008).

También se ha demostrado que está implicada en deseos conscientes como necesidad de comida o necesidad de droga. En cada cambio en el cuerpo asociado con cambios cualitativos en la experiencia subjetiva. Recibe aferencias por la vía del tálamo y tiene eferencias hacia otras estructuras del sistema límbico, como la amígdala (López, 1979; Morales, 2011).

Etanol

El etanol (EtOH) es un líquido incoloro, volátil, con un olor característico y sabor picante. También se conoce como alcohol etílico. Se obtiene al tratar etileno con ácido sulfúrico concentrado y posterior hidrólisis; de manera natural se obtiene a través de fermentación, por medio de levaduras a partir de frutas, caña de azúcar, entre otros, generando las variadas bebidas alcohólicas que existen en el mundo. El etanol se utiliza para la obtención de acetaldehído, vinagre, nitrocelulosa, entre otros. Es muy utilizado como disolvente en la síntesis de fármacos, plásticos, lacas, cosméticos, perfumes, como antiséptico en cirugía y como materia prima en síntesis y preservación de especímenes fisiológicos y patológicos. (Facultad de química, 2007).

El cerebro y el cuerpo responden a eventos como la intoxicación por alcohol, estrés y a una lesión con respuestas neuronales y hormonales para promover la estabilidad fisiológica, esto es conocido como alostático. Cuando estos eventos son frecuentes o severos, así como la intoxicación severa por alcohol y sus episodios de abstinencia, las respuestas de estabilización se vuelven desreguladas; y es así cuando se da una carga alostática, que es el resultado de cambios funcionales y estructurales en el cerebro para engendrar un duradero estado patológico; que incluye desde hipersensibilidad hasta estrés emocional, que es llamado hyperkatifeia, que motiva un consumo excesivo de alcohol en un esfuerzo de restaurar el estado hedónico/emocional normal. Este estado de hyperkatifeia junto con la hiperalgesia resultada de una desregulación alostática por superposición de las vías de dolor y de adicción puede contribuir al uso excesivo del alcohol (Egli, Koob & Edwards, 2012) (Fig. 7).

El alcoholismo es considerado dentro de las patologías que derivan de substratos neurobiológicos del dolor irregulares, se cree que hay una posible influencia de la analgesia e hiperalgesia provocada por el alcohol que promueve su mal uso y dependencia. Hay sitios neuroanatómicos involucrados en los estados

emocionales negativos del alcoholismo que juegan un papel importante en la transmisión del dolor y que son alterados bajo condiciones de dolor crónico.

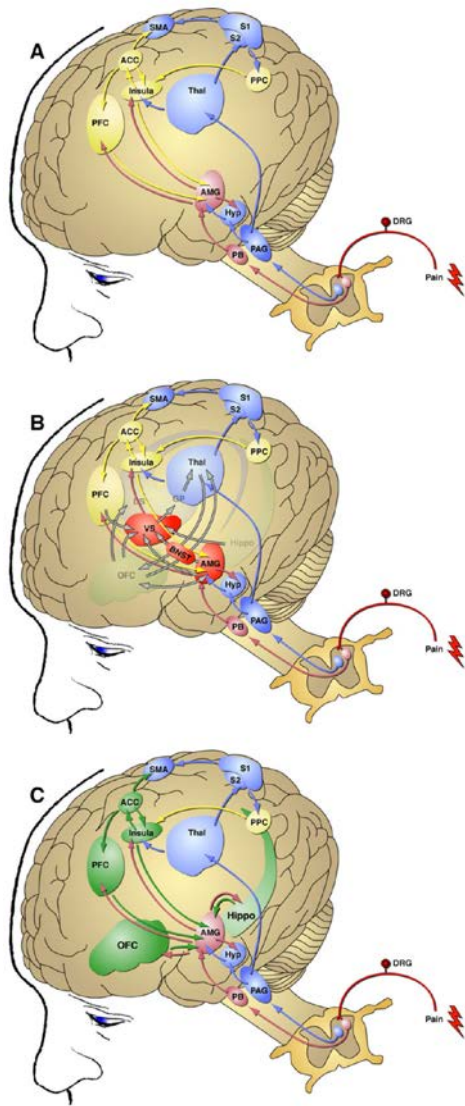


Fig.7 Intersección de sustratos neurales correspondientes a la nocicepción y a la dependencia del etanol.

A) vías ascendentes encargadas del procesamiento supraespinal del dolor. Estructuras azules están involucradas en el proceso “rápido” por la vía del tracto espinotálmico que llega directamente a la amígdala. Las estructuras rosas son las involucradas en el proceso “rápido” por la vía espinoparabraquial- amígdala que llega a la amígdala directamente. Las estructuras en amarillo están involucradas en el procesamiento “lento” afectivo/cognitivo del dolor. B) vías supraespinales del procesamiento del dolor superpuestas en elementos clave del circuito de adicción implicado en estados emocionales negativos. El circuito de adicción está compuesto de estructuras involucradas en los tres estados del ciclo de adicción; intoxicación excesiva (binge), afeción negativa/abstinencia, anticipación/preocupación). C) regiones involucradas en la etapa de anticipación/preocupación de la adicción que entran por la zona en verde, el circuito de dolor ascendente, esta interacción puede explicar la búsqueda compulsiva del etanol bajo condiciones de dolor agudo o crónico. (Tomado de Egli, 2012)

También se han considerado conexiones genéticas entre la transmisión del dolor y el alcoholismo. Se ha propuesto un modelo de carga alostática, el cual consta de episodios de intoxicación por alcohol y episodios de abstinencia, síntomas de estrés, trauma y alguna lesión, son capaces de desregular y engendrar estados afectivos de dolor sensorial que son observados también en el alcoholismo y en condiciones patológicas como la ansiedad, depresión y dolor crónico (Egli et al., 2012).

El alcohol promueve la liberación de dopamina (Da) en el núcleo accumbens (nAc), contribuyendo así al reforzamiento en el sistema de recompensa. Se cree que el nAc interviene en el valor de recompensa como el alivio del dolor durante el dolor agudo. Hay estudios que sugieren que el nAc media las acciones reforzantes del alcohol así como la sensación dolorosa de estímulos nocivos. Es por esto que se cree que cambios funcionales en el nAc, por dolor crónico, afectan el reforzamiento del alcohol y su adicción (Boileau et al, 2003).

En la zona central de la amígdala en su parte lateral (CeA) hay neuronas que se activan ante el dolor, además de que esta región también es importante en el sistema de recompensa del alcohol. Es por esto que se cree que es un posible blanco para la modulación del dolor y la recompensa por etanol, por ejemplo la inyección de antagonistas dentro de esta zona (CeA) reducen la auto administración de alcohol en ratas (Neugebauer, Li, Bird & Han, 2004).

En términos de excitabilidad de la CeA el alcohol aumenta los niveles de glutamato en los grupos alcohol dependientes, en comparación con los no dependientes. Consistentemente la micro inyección de un agonista receptor de CRF2 en el CeA reduce la ingesta excesiva en ratas dependientes de alcohol (Egli et al., 2012).

El alcohol además causa la liberación de distintos neurotransmisores en el CeA, incluyendo GABA, DA y serotonina, por tanto el alcohol actúa directamente dentro de esta región de circuito ascendente nociceptivo para posiblemente regular la

plasticidad neuronal relacionada al dolor y su afecto negativo (Neugebauer et al., 2004).

Neugebauer especula que la amígdala facilita la señalización nociceptiva en estados de dolor persistente, esta activación también provoca cambios en el funcionamiento de la corteza prefrontal medial (mPFC) y produce déficits cognitivos. Estas alteraciones pueden llevar a una aberrante toma de decisión que acompaña la transición del uso de drogas hacia la dependencia., y por este mecanismo los individuos que sufren dolor crónico pueden ser más susceptibles al mal uso del alcohol y su pobre manejo del dolor (Neugebauer et al., 2004).

Estudios de neuroimagen funcional en humanos han revelado que la corteza insular es la región más activa durante el dolor en humanos. La ínsula anterior integra información acerca de la saliencia de un estímulo inminente doloroso. Una malinterpretación de este estímulo puede ser un posible factor en la transición de dolor agudo al crónico. La ínsula también actúa sobre la adicción, porque en un estudio en fumadores con daño cerebral involucrando a la ínsula son más propensos a dejar el cigarro sin tanta dificultad (Tracey, 2011).

Hay estudios donde personas que no tenían problemas de alcohol pero si una familia con antecedentes de alcoholismo, son más sensibles a la estimulación dolorosa que aquellos sujetos que no tienen familiares con problemas de alcohol; así como también personas con dolor crónico son más propensos a tener familiares que tengan problemas de alcoholismo, mostrando así que las personas que tienen dolor crónico son más propensos a buscar el alcohol en busca de alivio (Stewart, Finn & Pihl, 1995).

Se ha reportado que los circuitos neurales del reforzamiento y dependencia del alcohol influyen en las funciones de transmisión y percepción del dolor. Una dosis dependiente de etanol produce analgesia en humanos y animales, así mismo esta analgesia puede contribuir al uso de etanol en busca de alivio en un 25% de las

personas que experimentan dolor (Stewart et al., 1995).

La pseudo adicción se define como la búsqueda, parecida a la adicción, de drogas analgésicas por personas que experimentan dolor crónico en un esfuerzo de aliviar el dolor no tratado. Es principalmente asociada con opioides, también en circunstancias donde el etanol también puede reducir significativamente el dolor, se puede generar un riesgo de desarrollar alcoholismo en un intento de aliviar el dolor. El máximo nivel de alivio del dolor está asociado con la dosis de etanol consumida por el sujeto. La tolerancia se desarrolla debido a los efectos analgésicos del alcohol. Cuando el alcohol es administrado a ratas en una dieta líquida por 10 días, el efecto analgésico tiene su pico entre los días 2 y 4 y va disminuyendo hasta que las respuestas dolorosas regresan al estado de línea base al día 10 (Gatch, 2009).

Cuando el etanol es consumido de manera crónica, este induce síntomas de dolor, también genera una neuropatía periférica, además de aumentar el dolor crónico que se originó en otro sitio. El consumo de etanol también incrementa los umbrales de dolor en humanos, la abstinencia después de un uso crónico incrementa la sensibilidad al dolor (Egli et al., 2012).

Estudios genéticos implican a la proteína G acoplada al canal de potasio rectificante 2 (GIRK2) como un canal de transducción mayor para acciones analgésicas de diferentes tipos de drogas incluyendo al etanol. La superposición de substratos neurales de transmisión del dolor y el reforzamiento del etanol puede alterar la farmacología y neuroquímica de etanol para influenciar la transición hacia la adicción (Egli, 2012).

El dolor patológico y la adicción han sido conceptualizados como desórdenes de plasticidad neuronal desregulada incluyendo procesos de memoria y aprendizaje. Por tanto un funcionamiento neuronal alterado asociado a dolor crónico puede dar origen a dos problemas; donde el dolor crónico superpone substratos neuronales

de adicción y donde estas alteraciones pueden generar un aumento en el consumo y el desarrollo de dependencia (Egli et al., 2012).

Un objetivo en común de los campos de la adicción y dolor es un mejor entendimiento del comportamiento en la transición de las neuroadaptaciones bioquímicas con la esperanza de bloquear o retornar los cambios neuroplásticos responsables del progreso de la afección (Egli, 2012).

El alcohol y la búsqueda del mismo son asociados a la expresión de proteína Fos, un marcador de activación neuronal, en la corteza cingulada anterior (ACC) en ratas, sugiriendo que la actividad aumentada de esta región puede contribuir al comportamiento de búsqueda compulsiva de alcohol observado en sujetos adictos al alcohol. Similarmente los componentes afectivos de dolor en humanos son regulados por una vía que incluye al ACC, es importante también el rol propuesto del ACC en organizar objetivos de comportamiento, por ejemplo evitando condiciones emocionales negativas, después de un estímulo nociceptivo (Egli et al., 2012)

El estrés crónico también puede inducir un estado de hiperalgesia persistente en modelos animales, indicando una íntima relación entre estrés y dolor, también sugiriendo una posible predisposición a la nocicepción alterada en un adulto provocada por estrés a temprana edad. Un marcador de consumo crónico de alcohol es que el nivel de glucocorticoides se eleva, además de que es un marcador de potencial de recaída. El receptor glucocorticoide antagonista mifepristona RU38486 revirtió la hiperalgesia inducida por alcohol crónico en ratas que bebían de manera de borrachera (binge) y el desarrollo de consumo compulsivo en ratas dependientes de etanol. Esto sugiere una asociación entre la exposición excesiva de alcohol, el reclutamiento de señalización de estrés y la sintomatología resultante de la dependencia, incluyendo el dolor. Para soportar esta hipótesis, el bloqueo del receptor CRF1, un blanco normalmente asociado con comportamientos de ansiedad y estrés, alivio la hipersensibilidad nociceptiva

en modelos animales, incluyendo la hiperalgesia por el retiro de alcohol, además de atenuar la reactividad límbica excesiva durante la expectación de dolor en los pacientes con síndrome de colon irritable (Hummel et al, 2010).

Un estudio en humanos reveló la asociación entre el polimorfismo del gen KCNJ6, que codifica al GIRK2, y el alcoholismo en adultos alemanes.

El variante A118G del receptor opioide 1 (OPMR1) influye en la sensibilidad al dolor, reforzamiento del alcohol y la analgesia. Muchos estudios sugieren que los transportistas del variante A118G, o un polimorfismo funcional equivalente, provocan preferencia por alcohol y euforia, además de provocar la respuesta estriatal dopaminérgica al alcohol, una respuesta comúnmente asociada a la recompensa por alguna droga (Egli et al., 2012).

Desafortunadamente el etanol es una droga legal, que se comercializa como bebidas dulces, como bebidas de cebada, entre otras, que promueven el abuso en el consumo del mismo.

Teniendo como consecuencia el alcoholismo, una adicción de la cual aún hay cosas que no se conocen, es por esto que muchos investigadores han estudiado los efectos del etanol en modelos reproducibles en ratas, con distintos enfoques y variados objetivos. Al grado que se desarrollaron cepas especializadas de ratas que prefieren beber alcohol, como las p- rats (alcohol-prefering rats) que cumplen con todas las características para un modelo de alcoholismo animal válido, estas ratas son menos sensibles a los efectos aversivos y sedativos del etanol, mientras que son más sensibles a los efectos estimulantes del etanol. De forma neuroquímica, la investigación con ratas p ha demostrado que los sistemas de dopamina, serotonina, GABA, opioide y de péptido P están involucrados en el alcoholismo (Bell, Rodd, Lumeng, Murphy & McBride, 2008).

Otro tipo de ratas llamadas AA rats (alco, Alcohol) son criadas para tener una preferencia de etanol en vez de agua. En contraste con las ANA rats (ratas no

alco), las ratas AA exhiben un menor crecimiento, además de diferencias en la respuesta a sustancias que alteran el consumo de alimentos. El sistema de melanocortina está presente en la regulación del comportamiento de ingesta, además en mecanismos subyacentes en drogadicción y tolerancia. La administración de un agonista de melanocortina ha probado reducir la ingesta de etanol en ratas AA (Lindblom, Wikberg & Bergström, 2002).

En un estudio realizado por Azarov y colaboradores utilizaron ratas AA, ratas Sprague-Dawley y ratas Wistar. Ellos comenzaron un entrenamiento con agua, después hicieron el test de dos botellas, donde las ratas AA bebieron más etanol que los demás grupos. Sin embargo ellos a partir de aquí solo midieron el líquido consumido en forma libre, es decir, separaron el tiempo y medición en alimento disponible y alimento no disponible, para eliminar la confusión causada por la ingesta durante la comida. Sus resultados fueron que bebían 5 g/kg/día, esto indica que las ratas prefieren etanol en una relación 2:1. Al analizar sus datos se dieron cuenta que la ingesta total de fluido durante el test de dos botellas fue similar en todas las ratas, esto indica que un total de nivel diario de ingesta de líquidos diarios establecidos comprende de forma fisiológica independiente un límite de ingesta diaria de etanol (Azarov & Woodward, 2014).

Un modelo de consumo estilo borrachera (bing) con episodios de abstinencia intermitentes producen una mayor evolución de la hiperalgesia en comparación de los modelos de acceso continuo (Egli et al., 2012).

Por otro lado, como antes se comentó, en diversos estudios se ha encontrado que ciertas sustancias pueden alterar el consumo de etanol, por ejemplo se creía que el decanoato de nandrolona aumenta el consumo libre de etanol en ratas Wistar, sin embargo se quiso corroborar esta afirmación, y los resultados fueron que el vehículo donde iba este esteroide fue distinto en ambos experimentos, en los cuales uno era un vehículo aceitoso y en otro era alcohol de benzilo, en sus análisis, los resultados arrojaron que la mediana en ratas que se usó el alcohol de

benzilo fue mayor a la del grupo de ratas que no uso ese alcohol. 4.94 vs 4.17 g/kg/día. También midieron en sangre el nivel de testosterona y cortisona en suero. Se dieron cuenta que después de 2 horas de la ingesta de etanol se encontraron elevaciones en los niveles de testosterona en ratas que bebían más etanol (Etelalahti & Eriksson, 2014).

Por otro lado también se estudia que efectos o alteraciones produce el etanol, el estudio realizado por Rosenwaser, demostró que el etanol altera el sueño y ciclo circadiano y de forma análoga si el sistema circadiano es alterado por factores ambientales o genéticos, se altera la ingesta voluntaria de distintas sustancias, es decir, cuando se altera el ciclo circadiano por efectos del etanol, el ciclo mismo altera la ingesta, propiciando un aumento de consumo de etanol y generando así un círculo vicioso (Rosenwaser, 2015).

El Sistema Nociceptivo Orofacial y la lesión nerviosa

Una lesión nerviosa puede afectar tanto a los troncos sensitivos como a los troncos motores de un nervio. Estas lesiones se pueden clasificar en 3 de acuerdo a la gravedad de las mismas.

Neuropraxia: se caracteriza por la interrupción solo funcional y temporal de la conducción nerviosa, relacionada con compresión o estiramiento de un nervio, asociado a procedimiento quirúrgico o a edema. Hay integridad de los axones y de las vainas de revestimiento. Hay recuperación después de algunos días (Chiapasco, 2010).

Axonotmesis: es la interrupción anatómica de los axones, pero con conservación de las vainas de revestimiento del nervio. El muñón nervioso distal va hacia la degeneración, mientras el muñón proximal se degenera hasta el primer nodo de Ranvier. La regeneración nerviosa es posible y se reinicia en el muñón proximal sano a una velocidad aproximada de 1mm por día, por esto la recuperación puede ser total a pesar de necesitar algunos meses (Chiapasco, 2010).

Neurotmesis: es la interrupción completa tanto de los axones como de las vainas de revestimiento del nervio, puede producirse un neuroma por la falta de una guía para la regeneración provista por las vainas que recubren al nervio, si ésta no ocurre dentro de los primeros 12 meses, es muy poco probable que se regenere (Chiapasco, 2010).

El dolor es definido como una experiencia sensorial, emocional y cognitiva desagradable generada en respuesta a una lesión real o potencial de tejido. La sensación del dolor puede ser descrita por su cualidad, que puede ser quemante, punzante, palpitante afilado o sordo, por su intensidad que es medible en escalas, por su locación que puede ser focalizado o generalizado y por su duración que puede ser agudo o crónico (Catlá & Aliaga, 2003).

El dolor es bueno ya que es esencial para la supervivencia. Los síntomas psicológicos son escasos y limitados a una ansiedad ligera. El dolor crónico no posee una función protectora y más que un síntoma se puede considerar como enfermedad. Es un dolor persistente que puede perpetuarse por un tiempo prolongado después de una lesión, e incluso, en ausencia de ella. Suele ser refractario a los tratamientos y se asocia a importantes síntomas psicológicos (Catlá & Aliaga, 2003). El dolor nociceptivo es la consecuencia de una lesión somática o visceral. El dolor neuropático es el resultado de una lesión y alteración de la transmisión de la información nociceptiva a nivel del sistema nervioso central o periférico. Una de sus características es la alodinia (Maletic, Jain & Raison, 2012).

El dolor nociceptivo es suscitado por lesiones mecánicas, térmicas o químicas hacia los tejidos. Muchas señales de dolor son convertidos a señales eléctricas por los nociceptores, y entonces es propagado hacia el cuerno dorsal de la columna vertebral y hacia el circuito de proceso del dolor en el cerebro (Maletic, et al., 2012).

El dolor inflamatorio puede surgir en respuesta a una infección, cuando hay una infección se forma una sopa inflamatoria, que es una mezcla de químicos producidos por el tejido dañado y nuestras células inmunes. Esta mezcla incluye iones, bradicininas, citoquinas, prostaglandinas y otras sustancias químicas. Esta mezcla de elementos esta sobre las terminaciones nerviosas y produce dolor inflamatorio para señalar que nuestro cuerpo está siendo invadido (Maletic, et al., 2012).

El dolor agudo es una señal de alarma bien modulada, que está dirigida a preservar la integridad de nuestro cuerpo evitando la propagación de la lesión. El dolor automáticamente inicia una respuesta adaptativa antes de que estemos conscientes de lo que estamos haciendo, un ejemplo es la sensación de quemarse en una estufa, la retiramos sin estar pensando en que la debemos retirar, o porqué (Maletic, et al., 2012).

La línea imaginaria que separa al dolor agudo del crónico es arbitraria. Generalmente el dolor agudo no dura más de un mes o dos; ya que en este tiempo se da un proceso de curación, que cuando es completado el dolor agudo desaparece espontáneamente. Por otro lado, el dolor crónico persiste aun cuando el proceso de curación se ha completado. Es por esto que se puede decir que el dolor agudo es un fenómeno fisiológico normal mientras el dolor crónico es una manifestación de estado de enfermedad. A diferencia del dolor agudo, el dolor crónico se presenta como difuso y no está relacionado a una zona anatómica específica (Maletic, et al., 2012).

El dolor crónico representa una condición donde la nocicepción no actúa como un proceso adaptativo y útil, benéfico para el organismo, sino como un estado debilitante comúnmente asociado con estados emocionales negativos y hasta incluso desordenes afectivos. Las alteraciones funcionales en las vías del dolor durante el dolor crónico generan altos índices de depresión y ansiedad. Se cree que el estado de hedonismo positivo, producido por drogas adictivas, está

asociado a una indiferencia al dolor ya que los substratos neurales de analgesia y de reforzamiento se superponen. Estudios farmacológicos demuestran que el receptor MOR mu-opioide está relacionado en los efectos anestésicos del etanol (Egli et al., 2012).

A pesar de que no se ha establecido que la duración del dolor sea relevante para poderlo diagnosticar correctamente en agudo o crónico, la creencia de que si es mayor a tres meses es crónico, está latente. El dolor crónico es considerado como neuropático o dolor de origen mixto. También se cree que el dolor crónico se origina de alteraciones en la función y estructura del sistema nervioso central. Por tanto la modulación descendente del dolor es inapropiada y esto cierra un círculo vicioso (Maletic et al., 2012).

Los receptores del dolor son llamados nociceptores, estos detectan lesiones químicas, mecánicas o térmicas a los tejidos. Después de que estos hacen la transducción de la señal (impulso electroquímico) este llega al cuerpo neuronal localizado en el ganglio de la raíz dorsal de la columna vertebral. Desde ahí la señal es conducida por fibras alfa-delta y fibras amielinizadas hacia neuronas de segundo orden localizadas en la columna dorsal. Las fibras aferentes de los nociceptores tienen sus cuerpos celulares en la raíz dorsal, alcanzando la medula espinal a través de las raíces dorsales y terminando en la sustancia gris del asta posterior medular. Este recorrido es el correspondiente a las neuronas de primer orden, y en la transmisión sensitiva, también denominan primera neurona sensorial (Maletic, et al., 2012).

Una gran proporción de las neuronas nociceptivas de la medula espinal envía sus axones a centros supra espinales, bulbares y talámicos, la mayor parte de la información se transmite por vías cruzadas. La sensación del dolor incluye dos componentes: el discriminativo o sensorial y el afectivo. Los elementos discriminativos están en el corteza sensorial primaria (S1) y a la corteza somatosensorial secundaria (S2) que a su vez están conectadas con áreas

visuales, auditivas de aprendizaje y memoria. El componente afectivo de la sensación dolorosa podría estar localizado en los núcleos talámicos mediales y zonas de la corteza que incluyen las regiones prefrontales y la corteza frontal supra orbital (Maletic, et al., 2012).

Los estímulos nociceptivos activan a su vez mecanismos encargados de la modulación inhibitoria a nivel periférico, espinal y supraespinal. Los mejor identificados son los que se encuentran en el asta dorsal medular, que están constituidos por neuronas intrínsecas espinales inhibitorias y por fibras descendentes de origen supraespinal (Catlá & Aliaga, 2003).

Las terminaciones centrales de las fibras A y C liberan transmisores excitatorios (SP, glutamato y péptido relacionado con el gen de calcitonina). Se desconoce si estos neurotransmisores se liberan simultáneamente o secuencialmente en relación al tipo, duración o intensidad del estímulo doloroso. Los sistemas inhibitorios mejor conocidos son el opioide, el α -adrenérgico, el colinérgico y el gabaérgico. El estímulo doloroso libera sustancias que estimulan las fibras sensoriales periféricas, como iones H^+ y K^+ , aminas (serotonina, noradrenalina e histamina), citocinas, eicosanoides (prostaglandinas y leucotrienos), cininas y péptidos (Sustancia P y CGRP) (Catlá & Aliaga, 2003).

El procesamiento de la información nociceptiva empieza con la liberación de neuropéptidos y glutamato por las fibras nerviosas A-delta y C, éstos a su vez actúan post sinápticamente sobre los receptores específicos de las neuronas de segundo orden, sensibilizándolas y favoreciendo el impulso de esta información. La activación de fibras C induce estimulación de interneuronas en la porción más extrema de la lámina II que favorece también la liberación de glutamato. Todo ello produce un incremento del Ca^{++} intracelular que conduce a la activación de la fosfolipasa A2, formando ácido araquidónico y liberando prostaglandinas. Así mismo, conduce a la activación de la óxido nítrico sintetasa presente en las fibras C y en las neuronas de segundo orden, formándose óxido nítrico. Así las

prostaglandinas y óxido nítrico se difunden extracelularmente y facilitan la liberación de neurotransmisores excitadores (Catlá & Aliaga, 2003).

Cuando hay estímulos de baja intensidad GABA actúa sobre receptores post sinápticos GABA_A y GABA_B, produciendo una despolarización de la membrana que disminuye la liberación de neurotransmisores excitatorios, especialmente de glutamato (Catlá & Aliaga, 2003).

La percepción del dolor crónico está asociada a cambios genotípicos y fenotípicos expresados en todos los niveles de la transmisión nociceptiva y que alteran la modulación del dolor a favor de la hiperalgesia.

La sensibilización periférica ocurre cuando las señales dolorosas siguen fluyendo de la periferia hacia la columna dorsal, aun cuando el estímulo doloroso ha parado, o es desproporcional a la magnitud del origen real del dolor (Catlá & Aliaga, 2003).

La sensibilización central es una experiencia magnificada del dolor, que resulta de la alteración en la modulación del dolor a distintos niveles del sistema nervioso central, incluyendo neuronas del cuerno dorsal, áreas de la vía ascendente y de la vía descendente. La vía ascendente pasa por el núcleo paleoespínotalámico y el núcleo neoespínotalámico hacia la sustancia gris periacueductal y de ahí al núcleo talámico y a la corteza somato sensorial. La vía descendente va de la corteza cingulada anterior y la corteza insular hacia la médula ventral rostral y al estímulo. Cuando hay sensibilización central, los nervios hipersensibilizados del dolor liberan grandes cantidades de moléculas señaladoras del dolor como glutamato, sustancia p, y factores neurotróficos (químicos que influyen en la ramificación y resiliencia de las neuronas). Después de cruzar la hendidura sináptica estos moduladores se unen a sus receptores, iniciando la señalización química de cascadas dentro de la célula, activando enzimas llamadas fosfoquinasas. Estas enzimas controlan los cambios en las características de los receptores y los

canales iónicos, haciendo las neuronas del asta dorsal demasiado sensibles a las señales entrantes de una manera persistente (Catlá & Aliaga, 2003).

Las personas que sufren dolor neuropático a veces también experimentan dolor ante un estímulo no doloroso como presión y tacto. Este fenómeno se conoce como alodinia, muy común en enfermedades crónicas. La hiperalgesia también es muy común en estos estados crónicos, y es la tendencia de experimentar un estímulo más intenso de lo que realmente es. Muchos problemas en las relaciones profesionales, sociales e íntimas pueden ocurrir como resultado de la alodinia y la hiperalgesia. El problema de vivir con dolor neuropático es a menudo incrementado con una carencia de entendimiento: ¿cómo uno puede sentir tanto sufrimiento en la ausencia de una causa visible? el dolor es real, pero está siendo producido por circuitos dolorosos en el cerebro en vez del sitio donde el dolor se siente.

El dolor neuropático es producido por una lesión directa del nervio o por daño a tejido neural, y esto provoca un procesamiento anormal de la sensación. Es muy asociado a la hiperalgesia, alodinia y parestesia (sensación de adormecimiento y quemazón). Este tipo de dolor afecta a 26 millones de personas mundialmente. La fibromialgia, dolor neuropático, desórdenes de ansiedad y la depresión son agravados en el estrés. Además de la sensibilización central o periférica, también se afectan las funciones y estructuras cortico límbicas como la amígdala, el núcleo accumbens y el hipocampo, además de la corteza pre frontal y la corteza anterior cingulada. La disfunción del sistema límbico guía hacia trastornos hormonales, autonómicos e inmunes, que puede empeorar el estado emocional y los síntomas dolorosos (Catlá & Aliaga, 2003; Maletic et al., 2012).

El sistema nociceptivo y la percepción orofacial somatosensorial

El dolor fisiológico (nociceptivo) tiene un papel de protección, de manera de advertencia ante un daño potencial al tejido en respuesta a una variedad de estímulos nocivos, el dolor patológico (neuropático e inflamatorio) no tiene ese

propósito. El dolor neuropático altera el sistema de recompensa y reforzamiento de los opioides en ratas (Egli et al., 2012). Una lesión o inflamación del tejido periférico inervado por el trigémino también alterará las propiedades de las vías somato sensoriales del mismo, causando hiperalgesia y alodinia. Estos signos son causados por cambios en la excitabilidad de neuronas del ganglio del trigémino (sensibilización periférica) que altera el procesamiento de información en el núcleo caudal y neuronas de la médula espinal (sensibilización central) la activación de la glía (astro glía y micro glía) dentro del cuerno dorsal de la médula espinal y la producción de citoquinas son importantes para crear y mantener el dolor patológico (Takeda, Matsumoto, Sessle, Shinoda & Iwata, 2011).

Una serie de cambios moleculares en la médula espinal y centros del cerebro son asociados con sensibilización central, la cual es responsable por el dolor a regiones no lesionadas (dolor extraterritorial) y a partes contra laterales (dolor espejo). Se ha reportado que una lesión periférica nerviosa conlleva alteraciones en la neuroplasticidad en distintas áreas cerebrales incluyendo la corteza cingular anterior, la corteza insular, el área ventrolateral y área orbitofrontal, la amígdala, al tálamo, hipotálamo, a la médula rostral ventromedial, a la sustancia gris periacueductal, al puente, al núcleo rojo y a la médula oblongada (Singh & Singh, 2011) (Fig. 8).

Un daño severo dispara cambios neuroplásticos tempranos en el cerebro para contribuir a una retroalimentación endógena en relación a la inhibición del dolor; por lo tanto este dolor sirve como beneficiante, como si fuera un mecanismo de adaptación en el momento que el daño está latente. No obstante este daño también puede recurrir a otros mecanismos en el cerebro que sensibilizan las neuronas de transmisión de dolor en la medula espinal para evitar daños mayores. Este comportamiento prevalece aún después de curarse la lesión y contribuye en el centro de sensibilización que impulsa las manifestaciones neuronales y de comportamiento en el dolor crónico (Singh & Singh, 2011).

Una lesión periférica provoca el desarrollo del dolor neuropático que es caracterizado por la percepción de sensaciones anormales incluyendo la hiperalgesia y la alodinia (Singh & Singh, 2011).

La diferencia de sexos en el desarrollo de dolor neuropático no ha sido bien establecida ni clínica ni experimentalmente. Un grupo de investigación uso ratas para examinar diferencias de género en hipersensibilidad mecánica localizada y difundida después de una lesión parcial al nervio infraorbitario o al nervio ciático en un modelo de dolor neuropático. Usaron un método fotoquímico para provocar la lesión. Sus resultados fueron que las ratas femeninas tuvieron una hipersensibilidad más profunda y duradera que los machos en el grupo de lesión al nervio infraorbitario. Y por esto concluyeron que las diferencias de género en el desarrollo de comportamiento ante el dolor neuropático son dependientes del sitio de la lesión y el sitio de test, aunque las ratas femeninas son más susceptibles para el desarrollo de hipersensibilidad difusa (Domínguez et al, 2009).

La lesión periférica nerviosa es seguida de cambios en la expresión de neurotransmisores, neuromoduladores, factores de crecimiento y moléculas neuroactivas localizadas en las neuronas aferentes de la raíz dorsal de la medula espinal. Esto provoca la sensibilización periférica y por tanto hiperalgesia en zonas inervadas por el nervio dañado. Habrá sensibilización central cuando hay dolor extraterritorial y de espejo, como indicio de cambios mal adaptativos en la red neural del sistema nervioso central (Takeda et al, 2011).

En un estudio realizado por Pier Luigi De Riu, hicieron una ablación unilateral del área cortical sensoriomotora facial izquierda para inducir una degeneración de proyecciones cortico trigeminales y una marcada denervación del núcleo sensorial trigeminal contralateral. Gracias a la prueba de western blotting y PCR en tiempo real de homogéneos del ganglio trigeminal contralateral pudieron observar una consistente sobre expresión de proteínas de crecimiento 15 días después de la decorticalización en comparación con el lado ipsilateral. Análisis de

inmunohistoquímica indicaron una marcada sobreexpresión de la tubulina alfa tirosinada en las células del ganglio del lado derecho. La tubulina alfa tirosinatada es una proteína citoesquelética que está involucrada en el crecimiento axonal y es considerada como un marcador de plasticidad neuronal en mamíferos adultos. Ellos aplicaron HP-CT, WGA-HRP y HRP a los nervios infraorbitarios en ambos lados después de los 15 días de la decorticalización izquierda y encontraron una disminución significativa de brotes terminales y de nuevas conexiones sinápticas de las aferencias primarias derechas a nivel del núcleo caudalis y el sub núcleo trigeminal interpolaris. Es por esto que sugieren que la respuesta adaptativa de las neuronas del ganglio trigeminal hacia la deaferenciación central, conllevan a un tumulto y recolocación de las terminales centrales aferentes trigeminales en las neuronas del subnúcleo espinal del trigémino, y esto puede representar la base anatómica para la distorsión de modalidades faciales, percibidas como alodinia e hiperalgesia, a pesar de la integridad nerviosa (De Riu et al., 2008).

Cuando existe una lesión nerviosa relacionada al trigémino hay una disminución en el umbral e incremento en la sensibilidad nociceptora, después de la inflamación periférica mediadores como la bradiquinina, prostaglandina E2 (PGE 2) y proteína G conjugada inducen la activación de proteína Kinasa A y C en terminales periféricas de aferentes nociceptores. Estas resultan en la fosforilización de varios canales iónicos como TRPV1 Na y K (Singh & Singh, 2011).

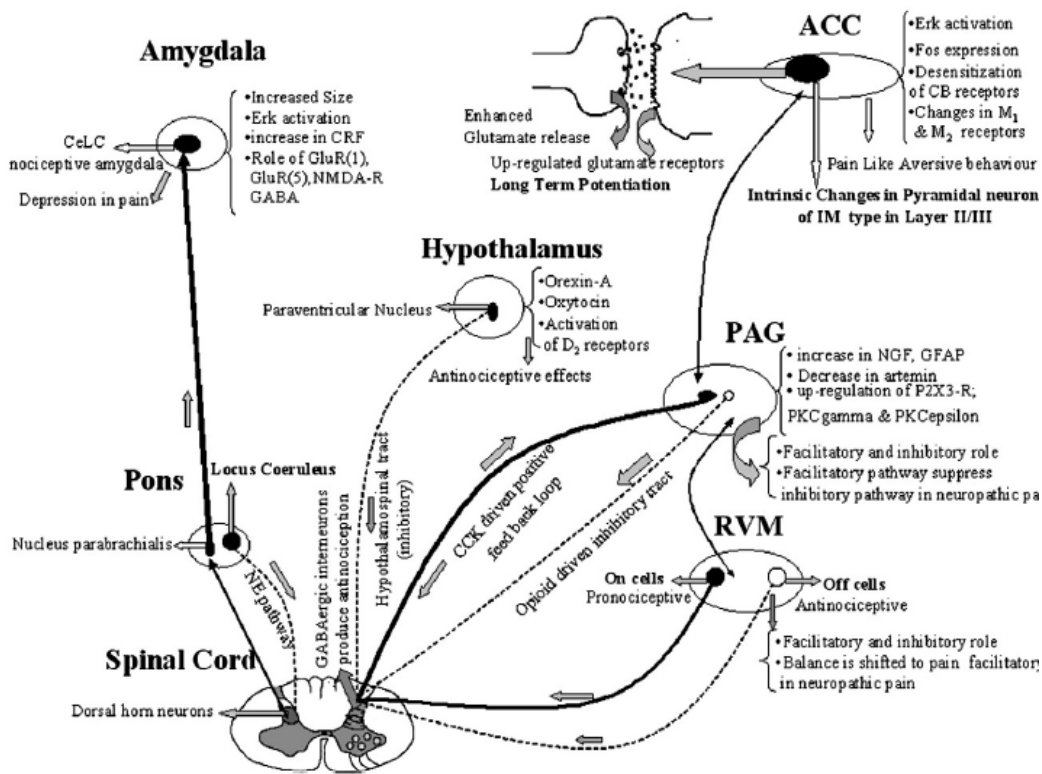


Fig. 8 Diagrama donde se representan los cambios neuroplásticos en las áreas cerebrales durante el dolor neuropático.

La línea negra representa a las vías excitatorias, mientras la línea punteada a las vías inhibitorias entre las distintas partes del cerebro. ACC: corteza cingulada anterior; CB: canabinoide; CeLC: división latero capsular del núcleo central; CCK: Colecistokinina; D2: receptor de dopamina; Erk: Kinasa extracelular relacionada a la señalización; Fos: Proteína codificada por c-fos; GEAP: receptores de glutamato ácidos fibrilares gliales; IM: células intermedias; M1 y M2: receptores muscarínicos; NE: norepinefrina; NGF: Factor de crecimiento de nervio; NMDA-R: receptores N-Metyl b- aspartato; PAG: periacueducto gris; PKC: proteína Kinasa - C; P2X3-R: receptor purinérgico; RVM: medula rostral ventral. La imagen no está a escala (Tomado de Singh, 2011).

Las lesiones al sistema nervioso periférico pueden llegar a una discapacidad considerable. Después de la axotomía, el fenotipo neuronal cambia de un estado de transmisión a uno de regeneración, induciendo un cambio en la regulación de aumento o disminución de muchos componentes celulares así como la síntesis de moléculas nuevas que normalmente no están expresadas en las neuronas del adulto. Estos cambios en la expresión genética activan y regulan las vías responsables para la supervivencia neuronal y la regeneración axonal. Déficits funcionales causados por las lesiones nerviosas pueden ser compensados por

tres mecanismos neuronales:

- 1) La reinervación de blancos de nervados por regeneración de los axones lesionadas.
- 2) La reinervación por redes de axones colaterales no dañados y por remodelación del circuito nervioso relacionado a las funciones perdidas.
- 3) La plasticidad de las conexiones centrales pueden compensar adecuadamente la falta de especificidad en la re inervación enfocada.

La plasticidad en humanos sin embargo tiene efectos limitantes en localización sensorial alterada o en control motor fino después de las lesiones y pueden resultar en cambios mal adaptativos como dolor neuropático, hiperreflexia y distonia. Estudios recientes han demostrado que las lesiones nerviosas periféricas inducen una cascada de eventos a nivel sistémico, celular y molecular, iniciados por la lesión nerviosa y progresando a través de cambios plásticos en la médula espinal, en el núcleo rele del tronco cerebral, en el tálamo y la corteza cerebral (Navarro, Vivó & Valero, 2007).

El síndrome de boca ardiente es una condición dolorosa idiopática crónica e intratable, que afecta al 1.5 al 5.5 % de mujeres de mediana edad. En un estudio tomaron muestras de la lengua de sus pacientes para hacer un análisis donde inmunomarcaron al TRPV1 y al NFG, además de marcadores estructurales del nervio, el neurofilamento y la periferina. Sus resultados fueron que las fibras nerviosas que penetraron el epitelio fueron menos abundantes en los pacientes con síndrome, indicando una neuropatía pequeña de las fibras. Por tanto sugieren que bloqueadores selectivos al TRPV1 y al NGF pueden proveer una nueva terapia para el síndrome de boca ardiente (Yilmaz et al, 2007).

Se cree que la glía está involucrada en la propagación y la modulación de estímulos dolorosos, así como para la neurotransmisión y cambios plásticos. Se investigó usando un estímulo nociceptivo inflamatorio inmediato que fue generado después de la exposición de la pulpa de un primer molar mandibular izquierdo. Se analizó la expresión s100B del subnúcleo caudalis del trigémino. Una diferencia

significativa de la inmunoreactividad del S100B entre el lado ipsilateral y contralateral se pudo observar al 4to día después de la lesión. Además los astrocitos S100B localizados en el lado ipsilateral mostraron un incremento en su arborización, pero no en el nivel de expresión de la proteína S100B. Este grupo sugiere que un estímulo nociceptivo periférico unilateral produce modificaciones en los astrocitos positivos S100B en ambos lados del subnúcleo caudalis del trigémino (Canzobre, 2010).

Hass en 2011 determinó los efectos de la lesión dental en la expresión del canal TRPA1, en el ganglio trigeminal, en la sensación de frío. Encontró que el TRPA1 es incrementado selectivamente en el ganglio trigeminal inervando dientes con daño, en comparación a la expresión de TRPA1 en el ganglio trigeminal inervando dientes sanos. Estos resultados proveen la primera evidencia de una expresión incrementada de un canal TRP sensible al frío en el ganglio trigeminal después de exposición pulpar y son consistentes con la posibilidad del aumento de expresión y función de TRPA1 en neuronas trigéminales que contribuye a la hiperalgesia y alodinia que se presentan después de la lesión dental (Haas, Rowland & Gautam, 2011).

La neuralgia trigeminal se cree que es causada por un vaso sanguíneo extásico, afectando el nervio trigémino en su origen en el tronco cerebral. Evidencia reciente sugiere un componente central adicional dentro del proceso del dolor trigeminal en la fisiopatología de la neuralgia del trigémino. Por esto, un grupo de investigadores se dedicó a identificar regiones específicas del cerebro posiblemente asociadas con el desarrollo o el mantenimiento de la neuralgia usando imagenología por resonancia magnética (MRI) y morfometría basada en voxel (VBM voxel based morphometry) (Obermann et al, 2013).

Encontraron que hay una reducción de la materia gris en los pacientes con neuralgia trigeminal en comparación con los pacientes sanos, en las cortezas somatosensorial y orbitofrontal, así como en la corteza somatosensorial

secundaria, el tálamo, la ínsula, la corteza cingular anterior, el cerebelo y la corteza prefrontal dorsolateral. La pérdida de volumen de la materia gris dentro de la corteza anterior cingulada, parahipocampo y el lóbulo temporal estuvo correlacionada con el progreso en la duración de la neuralgia. Los cambios observados probablemente reflejen el impacto de múltiples ataques diarios de dolor trigeminal en estos pacientes, similar a los anteriormente descrito en otras condiciones de dolor crónico y tal vez interpretado como un mecanismo de adaptación al dolor crónico en respecto a la plasticidad neuronal. La disminución del volumen en la corteza cingular anterior, el parahipocampo y el lóbulo temporal en paralelo con la duración de la enfermedad es un punto de esencial en estas estructuras en el dolor crónico (Obermann et al, 2013).

En un estudio previo se desarrolló un modelo de dolor facial neuropático e inflamatorio para ratones conocido como compresión trigeminal inflamatoria (TIC Trigeminal inflammation compression model). En vez de inducir isquemia total del nervio y pérdida neuronal, esta lesión induce solo ligera desmielinización periférica provocando a alodinia mecánica a largo plazo e hipersensibilidad al frío en el lado ipsilateral de la almohadilla del bigote. En este estudio quisieron caracterizar el fenotipo del modelo de lesión TIC usando ensayos específicos de comportamiento (por ejemplo caja luz y oscuridad, actividad exploratoria en campo abierto, y laberinto elevado) para explorar los comportamientos de dolor y ansiedad asociados a este modelo. Demostraron hipersensibilidad hasta 21 días después de la lesión. En cuanto a los comportamientos de ansiedad, fueron encontrados a las 8 semanas post lesión en los test de caja de luz y oscuridad y en campo abierto. El comportamiento de dolor y ansiedad fue mostrado en el laberinto en los animales con la lesión, si esta era precedida por sobresalto acústico. Así, en adición a la hipersensibilidad mecánica y al frío, se identificaron comportamientos significativos de ansiedad en ratones con lesión TIC, en semejanza a la sintomatología clínica y discapacidad psicosocial de los pacientes que sufren dolor orofacial (Lyons et al, 2015).

La Primera Impresión Orofacial (Neofobia)

La exposición a algo nuevo provoca alerta. Esta es una forma de evaluar conductualmente el procesamiento somatosensorial (trigeminal) y gustativo (facial) cuando un estímulo resulta aversivo, y provoca temor (neofobia) con una creciente adaptación al mismo (atenuación de la neofobia) para poder ingerirlo y disminuir sus efectos aversivos para volverlos placenteros. El proceso de discriminación entre dos sustancias comestibles y aquellas otras perjudiciales se inicia a partir de las características sensoriales gustativas. Por tanto el valor hedónico determina la preferencia o rechazo de dicha sustancia.

La atenuación de la neofobia, es un paradigma conductual muy empleado en experimentación animal sobre el aprendizaje y la memoria. La evaluación de la cantidad ingerida es más fiable si se presenta en solución líquida, ya que es más fácil de registrar y de medir (Modlinska, Stryjek & Pisula, 2014).

El procedimiento requiere privación de agua y un entrenamiento con acceso a una cantidad diaria de agua, o bien durante un periodo de tiempo determinado. Una vez que los animales han establecido las cantidades requeridas de agua al día, se les expone al nuevo estímulo gustativo y se observa el comportamiento que tiene el animal sobre esta nueva solución, que por lo general su consumo es mínimo. Al segundo día de la presentación de la solución nueva, pueden ocurrir dos cosas; la primera es que haya una atenuación de la neofobia, esto quiere decir que el efecto va desapareciendo y la sustancia nueva se consume en mayor medida; por otro lado si el efecto persiste y además provoca un daño ocurre la llamada aversión condicionada (Molero, 2007).

Modlinska y colaboradores en el año de 2014, hicieron comparación de la neofobia entre de ratas de laboratorio y salvajes. Ellos midieron la latencia de alimentación, el ritmo de alimentación y el número de acercamientos al contenedor. Además de medir el tiempo utilizado en aseo para medir su estrés. Sus resultados demostraron que a una rata salvaje al igual que todas accede a probar un alimento

nuevo, todos los grupos de ratas mostraron una ligera neofobia en primeras instancias con el alimento nuevo, sin embargo todos los grupos fueron similares con el tiempo, la única diferencia fue que las ratas salvajes mostraron niveles mayores de estrés ante el alimento nuevo (Modlinska et al., 2014).

Justificación

Esta investigación, junto con las elaboradas al mismo tiempo por otros compañeros del laboratorio, pretende ser la base en el camino para realizar investigaciones futuras sobre la fisiopatología del dolor orofacial y el daño neuronal periférico, así como proyectos que nos permitan una búsqueda exhaustiva de tratamientos novedosos, efectivos y específicos para aliviar el dolor crónico orofacial o la posible reparación de nervios orofaciales. El objetivo principal de este proyecto fue caracterizar la adaptación innata al consumo de etanol a diferentes concentraciones en presencia de dolor neuropático crónico orofacial. Se caracterizó conductualmente las alteraciones que provoca una lesión de una rama del nervio trigémino sobre la percepción somato sensorial y gustativa oral relacionada a la adaptación innata del consumo del etanol. Lo anterior permitió proponer un modelo en el que se podrá estudiar la participación del sistema somato sensorial oral en la conducta de consumo de etanol. Por otro lado, si hay un mejor entendimiento sobre la fisiopatología del dolor, este estudio contribuirá a disminuir la prevalencia e incidencia de enfermedades o condiciones orofaciales donde exista dolor junto con algún grado de daño neuronal periférico que son comúnmente encontrados en el consultorio privado y hasta nivel hospitalario, todo enfocado a asegurar una mejor opción de tratamiento eficaz para el paciente. Así mismo también puede aportar algo en relación a los procesos durante las superposiciones de circuitos nerviosos y proponer de alguna manera alterna de luchar contra el alcoholismo, una enfermedad que afecta al 32% de la población de entre 12 y 65 años en México según el CENADIC (Medina, 2011).

Planteamiento del Problema

El proceso de adaptación sensorial participa directamente en la elección de sustancias que producen placer y beneficio a los mamíferos, en el caso del etanol, sabemos que produce placer pero que también requiere adaptación sensorial del sistema nervioso periférico orofacial, es decir, del sistema trigeminal y de las vías que involucran el procesamiento sensorial en el sistema nervioso central. Con base a este hecho, nos propusimos responder si las alteraciones en el sistema trigeminal cambian el proceso de adaptación al consumo de etanol y su preferencia a 4 concentraciones.

Hipótesis

Existe adaptación sensorial innata al consumo de etanol en una función dosis dependiente, la lesión del nervio trigémino altera esta adaptación y su preferencia cuando se compara contra agua, de tal forma que incrementa la ingesta de etanol y la susceptibilidad a desarrollar adicción.

Objetivos

Objetivo General

Determinar el proceso de adaptación sensorial orofacial innata a la ingesta de etanol desde una perspectiva conductual y analizar los cambios en la percepción al etanol asociados a la lesión del trigémino.

Objetivos Específicos

*Generar la lesión del nervio mentoniano mediante la constricción crónica unilateral y su evaluación en el desarrollo de hiperalgesia y alodinia.

- *Caracterizar el grado de neofobia al etanol en una función dosis-dependiente.
- *Determinar los cambios en la percepción de etanol asociados a la ingesta persistente en una función dosis- dependiente.
- *Determinar si la lesión experimental del nervio trigémino (Mentoniano) incrementa la susceptibilidad a desarrollar alcoholismo mediante el protocolo “Drink in Darkness”.

Metodología

Animales

Todos los experimentos se llevarán a cabo de acuerdo a las NOM 062- ZOO-1999 citada por el comité de ética de la Facultad de Estudios Iztacala de la Universidad Nacional Autónoma de México (Oficio: CE/FESI/042015/1043). Los estudios conductuales se realizaron apegados a la guía de estándar ético para investigación del dolor en animales conscientes y utilizaremos el menos número posible de animales por grupo.

Se utilizaron 63 ratas macho, Sprague –Dawley de un peso aproximado entre 250 \pm 50 gramos al inicio del experimento. Se mantuvieron en un cuarto a temperatura ambiente, sin humedad y con un ciclo de 12 horas de luz y 12 de oscuridad. La luz comenzó a las 8 am. Los animales fueron colocados en cajas plásticas con una base de aserrín y con rejillas de metal como tapa, se colocaron 6 animales por caja. Mientras comenzaba el experimento, los animales tuvieron acceso *ad libitum* a agua y comida. Se pesó a cada animal y se distribuyeron en diferentes grupos, de manera que no hubiese diferencias significativas de acuerdo a su peso. En el protocolo DID, se utilizó el ciclo luz/oscuridad (12-12) invertido.

Cirugía del Nervio Mentoniano

Se anestesió al animal con una inyección i.p. de ketamina (0.075mg/kg) con xylacina (0.02mg/kg). Se monitoreó su pulso y se observó su respiración. Se siguió la recomendación de tomar los dientes incisivos para hacer los movimientos de la cabeza. Se rasuró el pelaje del labio inferior a lo largo del cuerpo de la

mandíbula y se hizo la asepsia con una solución yodada (7.5%) seguida de etanol al 70%. Para hacer la incisión se tomaron dos puntos de referencia, el primero fue la base de los dientes incisivos inferiores y el segundo los molares inferiores. Se realizó la incisión en el centro entre estos dos puntos de referencia. Todo sangrado se controló haciendo presión con una gasa estéril o usar un hemostático (cloruro de aluminio al 23.6%, Hemostat). Se tuvo cuidado al separar los diferentes tejidos como la grasa, piel y músculo, después de unos momentos se encontró el nervio *mentoniano* de color blanquecino en el agujero por donde emerge, hubo cuidado de no estirar o romper el nervio al momento de ligarlo con sutura 6-0. Se re posicionaron los tejidos de manera adecuada y se suturó con seda 3-0 o 5-0. Se hizo la asepsia del campo operatorio. Se dejó a la rata durante 7 días en una caja con comida y agua *ad libitum* para su recuperación.

Prueba de hiperalgesia mecánica

Se realizó la prueba de medición con filamentos de Von Frey, para evaluar si hay hiperalgesia mecánica, se evaluó la respuesta conductual a 10, 15, 26, 60 y 100 gramos fuerza (gf). Para determinar los gramos fuerza se multiplicó la fuerza generada en gramos por 0.98. La evaluación se realizó tanto en el grupo control como en el grupo experimental, de cada grupo se evaluó la sensibilidad mecánica bilateralmente., siendo ipsilateral la zona en donde se realizó la cirugía de constricción o aparente (sham) y contralateral: el lado contrario. Por tal motivo en este análisis conductual se tuvo como control no solo al grupo sham sino también la región contralateral de las ratas con constricción del nervio mentoniano. Para medir el grado de hiperalgesia (score) se colocó a la rata en una caja vacía para que se aclimatase, es decir, que deje de explorar el nuevo ambiente. Ya que estuvo en un estado donde no camina y está oliendo, se procedió a la prueba de Von Frey, donde se usó la siguiente puntuación para clasificar la reacción/respuesta del animal:

Puntuación	Nombre	Ejemplo
0	Sin respuesta	El animal no pone atención al objeto
1	Detección del estímulo	La rata siente el estímulo, voltea y explora el filamento
2	Reacción de retirada	La rata detecta el filamento y se retira lentamente
3	Respuesta de escape o ataque	La rata evita el nuevo contacto con el filamento o intenta morderlo
4	Acicalada asimétrica facial	Cuando la rata hace una serie de 3 o 4 caricias directamente al área estimulada.

Respuesta Neofóbica al etanol

Condicionamiento (Línea base)

Las ratas tuvieron privación de agua de 23hrs todos los días (Gutiérrez, Téllez & Bermúdez, 2003; Tordoff & Bachmanov, 2003). Se colocó a los animales en cajas individuales con acceso libre de agua por 30 minutos, lo anterior para determinar una línea base de consumo de agua por cada animal y condicionarlas a beber en ese lapso de tiempo el agua necesaria al día. El bebedero utilizado debe estar graduado en mínimo cada 0.2 ml.

Evaluación de la respuesta neofóbica

Después de obtener una línea base de consumo constante de agua sin diferencias significativas entre los grupos, se distribuyeron en 2 principales grupos y 4 subgrupos (n=6). Un grupo experimental con constricción del nervio mentoniano y un grupo con cirugía aparente (sham): los 4 subgrupos se clasificaron en función de la concentración que recibieron; 5%, 8%, 20% y 40%, para ambos grupos. Se

utilizaron soluciones porcentuales de EtOH (puro o al 99.5%) en agua bidestilada, lo anterior para evitar la estimulación por sodio. Las diluciones se prepararon diario para evitar la evaporación y/o derrame de las mismas. Los animales recibieron 15 minutos de EtOH y 15 minutos con agua, conforme al protocolo de neofobia. Se registró el líquido ingerido de EtOH y agua en gramos; se normalizaron los datos de la siguiente forma;

$$\text{Ingesta} = \text{gramos ingeridos} / \text{peso del animal} / 24 \text{ (horas del día)}$$

Cabe destacar que solo se evaluó el consumo y la respuesta al primer día de presentación del etanol, como se explicó previamente, la respuesta neofóbica corresponde a la primera vez que los animales prueban el etanol.

Evaluación de la adaptación al consumo persistente de etanol

Después de evaluar la respuesta neofóbica se analizó el proceso de adaptación al consumo de etanol durante 10 días posteriores a la respuesta neofóbica para todos los grupos se usó el mismo procedimiento y la normalización explicada en el punto anterior (Tordoff & Bachmanov, 2003).

Prueba de preferencia de dos botellas en un consumo *ad libitum*

Prueba de dos botellas pre cirugía.

Se coloca a cada animal en una caja individual, con comida *ad libitum*, pero con dos bebederos, uno que contiene la solución de EtOH que le corresponde y el otro con agua. Por 4 días a la misma hora se midió y registro en ml la cantidad de líquido ingerido de cada botella, se rellena hasta cierta cantidad y se intercambia la posición de las mismas (Planeta, 2013).

Cirugía del *mentoniano*

Se realizó la cirugía como se describió anteriormente.

Prueba de dos botellas post cirugía

Después de realizada la cirugía y su consiguiente recuperación del animal, se repite el experimento de preferencia de dos botellas, en el cual se colocaron dos botellas, una con etanol (de acuerdo a la concentración de EtOH por grupo de cada animal) y la otra con agua por 4 días antes y 4 días después de la cirugía. Se registró a diario el líquido ingerido de cada botella.

Cabe mencionar que en este punto de la investigación se optó por calcular el índice de preferencia por etanol, el cual sirvió para analizar los resultados. Se obtuvo de la siguiente manera:

Índice de preferencia consumo de etanol / (consumo agua + consumo EtOH)

Protocolo de ingesta de etanol en ciclo invertido (Drink in darkness)

Este protocolo consiste en invertir el ciclo luz/oscuridad para dar acceso a etanol en el periodo en que las ratas están despiertas. Se registró la línea base de consumo de agua en mililitros /kilogramos de peso individual y el consumo de etanol en dilución al 20 y 40%, se utilizaron estas concentraciones debido a que son las únicas a las que se encontraron diferencias en los experimentos anteriores. Cabe destacar que la exposición al etanol se realizó a partir del día 30 post quirúrgico, para asegurar que las ratas estaban en un proceso de dolor crónico orofacial.

Resultados

La constricción del nervio mentoniano induce hiperalgesia mecánica

La gráfica 1, muestra la respuesta de hiperalgesia orofacial a la aplicación de una fuerza de 80 g/f sobre el mentón de las ratas usando filamentos de Von Frey, la prueba se realizó en el día 3, 15 y 30 posterior a la cirugía, las respuestas orofaciales se ven aumentadas en las ratas del grupo experimental y en la estimulación ipsilateral (Cx) a la constricción del nervio mentoniano (Anova y Tukey $p < 0.05$). Mientras que la grafica 2 muestra los datos de 5 días consecutivos de la prueba.

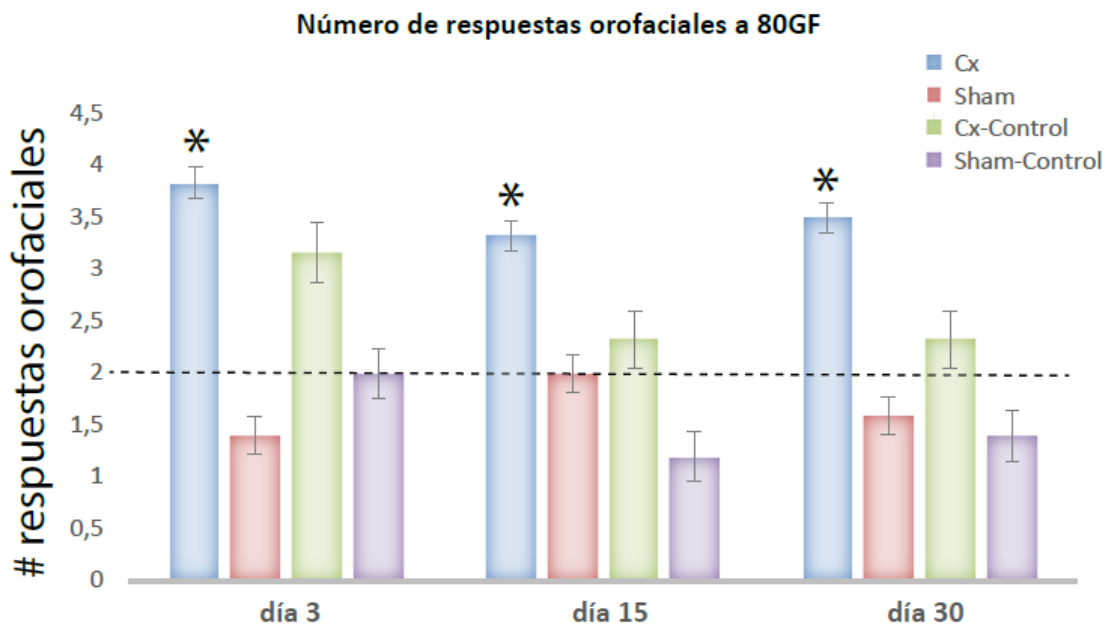


Gráfico 1. Numero de respuestas orofaciales a 80 GF.

Se representa el número de respuestas orofaciales a 80 gramos fuerza de filamentos de Von Frey, se toma en cuenta que existen 4 grupos a los cuales se les hizo la prueba en el día 3, 15 y 30 (eje x) y se midieron las respuestas orofaciales (eje de las y) estableciendo que hay diferencias significativas en el grupo de cirugía (Cx) en comparación a los demás grupos independientemente del día en el cual se realizó la prueba (Anova y Tukey $p < 0.05$).

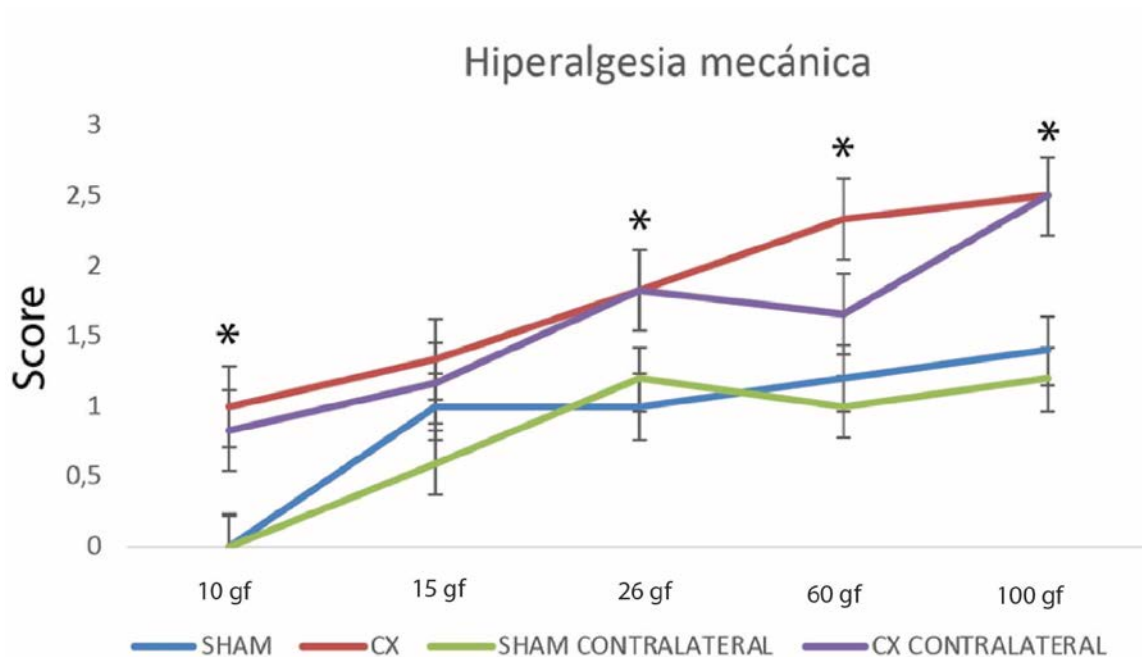


Gráfico 2. Hiperalgnesia mecánica.

En este gráfico se observa la puntuación de hiperalgnesia usando los filamentos de Von Frey en el lado izquierdo y derecho de la cara de la rata, se observa que las ratas con cirugía tienen una mayor puntuación en comparación con las ratas sham (Anova $p < 0.05$).

La respuesta neofóbica y adaptativa no son afectadas por la constricción del nervio mentoniano

La gráfica 3 muestra los datos de cantidad de etanol ingerido por los grupos con cirugía y los del grupo control; comparando por separado cada concentración de etanol. Se observa que después de la línea base no hubo diferencias significativas en la respuesta neofóbica ni de adaptación en la cantidad de etanol ingerido entre cada grupo, en las diferentes concentraciones de etanol. A pesar de que se aprecian algunas diferencias significativas en el grupo de 8% (Anova $p < 0.05$), no es concluyente que existan ya que no se presentaron en todos los días del experimento.

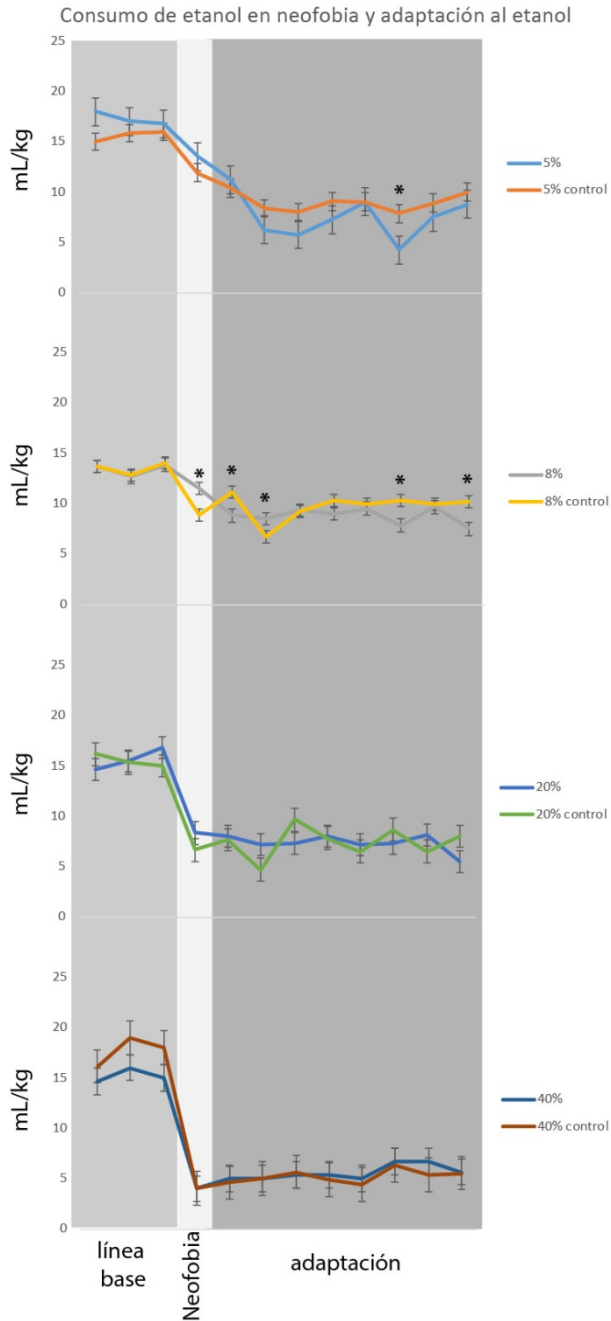


Gráfico 3. Consumo de etanol en neofobia y adaptación al etanol.

En este gráfico observamos el consumo de etanol en mL/kg de 4 concentraciones de etanol (5, 8, 20 y 40%), en cada gráfico se encuentra una concentración de etanol y se grafican dos grupos, uno el de cirugía y el otro el grupo control. El gráfico consta de 3 partes (eje de las x), la primera parte corresponde a los datos de 3 días, que es llamado línea base, en este apartado se toma en cuenta como referencia de líquido ingerido y como entrenamiento, en la segunda parte encontramos el 4to día donde nos da el grado de aversión que hubo hacia lo nuevo (la neofobia al etanol) y por último la tercera parte corresponde a los datos del 5to día hasta el día 12, donde podemos observar la adaptación al etanol (el mantenimiento de la aversión o su aceptación) (Anova $p < 0.05$).

La preferencia por diferentes concentraciones de etanol se altera en la más alta concentración (40%)

En la gráfica 4 se muestra el día 7 después de la cirugía, donde se compara la preferencia por consumir etanol al 5, 8, 20 y 40% en los grupos de cirugía y de control (sham). En el gráfico podemos observar que el etanol es aversivo en todas las concentraciones y el efecto es mayor a partir del 8%; por otro lado no hay diferencia en el consumo cuando el etanol está al 5%, sin embargo, en la concentración de 40% de etanol sí hay diferencia significativa (T student $p > 0.05$) entre el grupo de cirugía y el grupo control, además, se nota claramente una menor ingesta en comparación con los otros tres grupos. También observamos que la ingesta de etanol por el grupo control va decreciendo de acuerdo a la concentración de etanol utilizada, en comparación los grupos con cirugía también es menor su ingesta pero en una proporción menor.

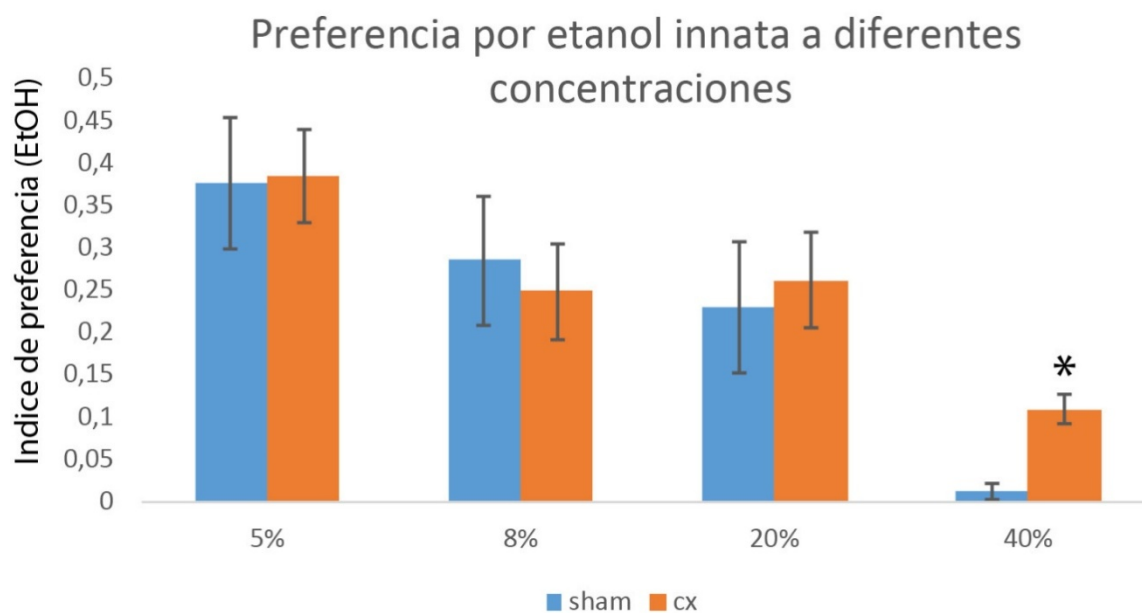


Gráfico 4. Preferencia por etanol innata a diferentes concentraciones.

En esta gráfica podemos ver el índice de preferencia al etanol, en concentraciones al 5%, 8%, 20% y 40%, que se encuentran en los grupos de cirugía y control. Se observa que no existen diferencias entre los grupos de 5, 8 y 20%, sin embargo, en el grupo de 40% el subgrupo de ratas con cirugía demuestra una mayor preferencia por el etanol en comparación con el grupo sham (T student $p > 0.05$).

La preferencia por etanol se altera en las concentraciones 8%, 20% y 40% cuando se compara la exposicion previa y posterior a la constriccion del nervio mentoniano

En la gráfica 5 se observa que la diferencia entre la preferencia antes de la constriccion y despues de la misma es diferente significativamente entre los grupos (T student $p < 0.05$) es importante resaltar que como en el punto anterior no hay diferencias a una concentracion al 5%, sin embargo, se observá que después de la cirugia las ratas bebieron menos etanol al 8 y 20%, mientras que bebieron mas etanol al 40% después de la cirugia.

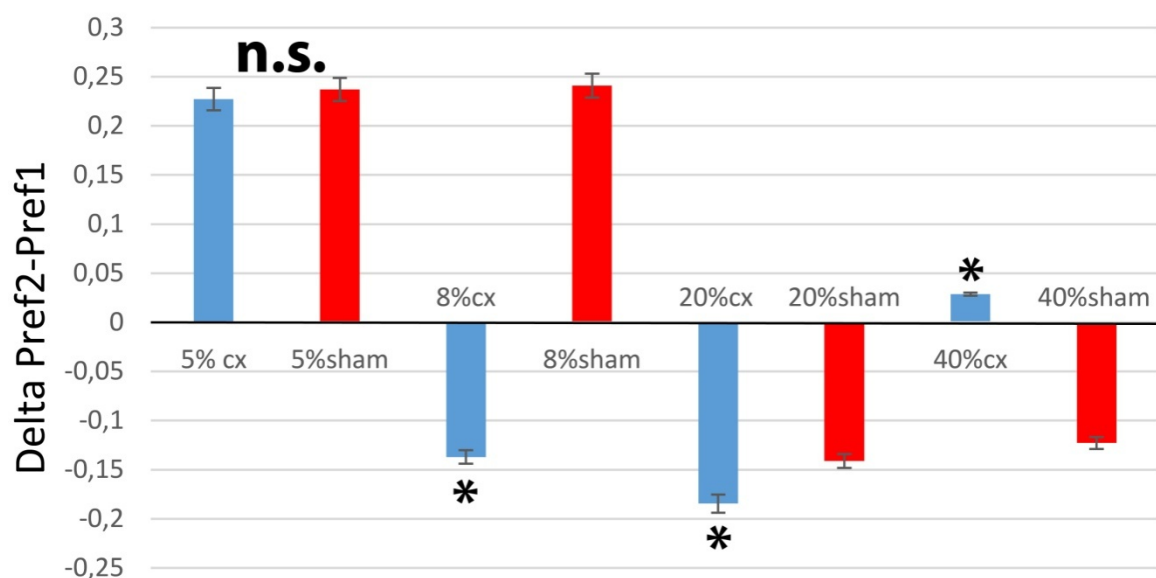


Gráfico 5. Preferencia de etanol a diferentes concentraciones 5%, 8%, 20% y 40% antes y despues ala cirugia del nervio mentoniano.

Este gráfico nos ayudo a identificar la preferencia por etanol a las diferentes concentraciones despues de la cirugia menos la preferencia antes de la cirugia, dando como resultado que si queda como un numero negativo indica que bebio menos despues de la cirugia, mientras que si queda como numero positivo significa que bebio mas despues de la cirugia, observamos que al 5% no hay diferencia, que al 8% el grupo sham bebio mas mientras que el de cirugia bebio menos, observamos que al 20% ambos grupos bebieron menos y el dato mas importante es que al 40% bebieron mas las ratas con cirugia y menos las de grupo sham (T student $p < 0.05$).

En la gráfica 6 se muestra la curva de indiferencia entre la preferencia de etanol y agua a diferentes concentraciones; la curva de indiferencia (línea punteada azul) nos indica la región en la que la diferencia entre la preferencia previa a la constricción en comparación con la posterior a la misma no es significativa. Solo la concentración baja de 5% se desplaza sobre la curva de indiferencia, por lo que las demás concentraciones cambian significativamente su preferencia cuando hay dolor crónico neuropático orofacial.

También se observa que la correlación entre la preferencia previa y posterior a la constricción del nervio mentoniano no es fuerte ($r^2=0.29$), se concluyó que lo que modula la preferencia es la alteración ocasionada por la constricción del nervio mentoniano y no por la exposición previa al etanol.

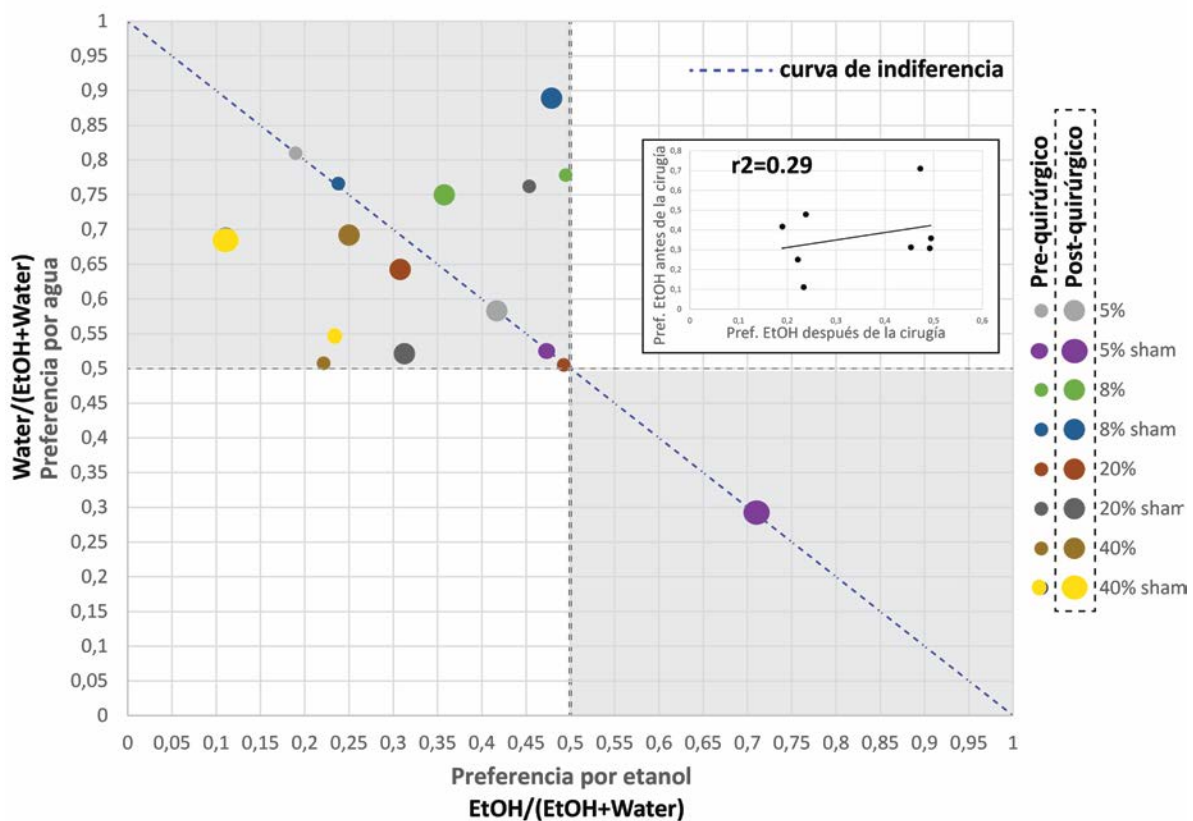
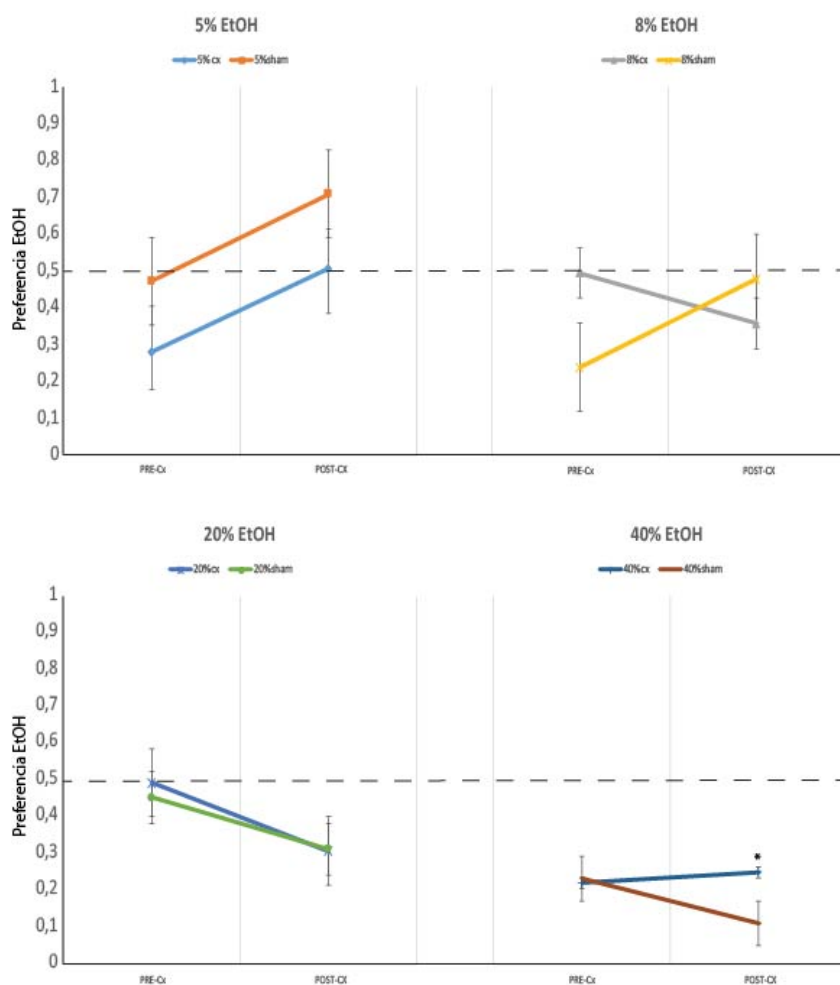


Gráfico 6. Curva de indiferencia.

En este gráfico se observa que la concentración de 5% no sufre cambios, mientras que las demás concentraciones cambian su preferencia después de la cirugía, en este punto creemos que es debido a un cambio a nivel de sistema nervioso central, es importante retomar que el cambio más llamativo es el de la concentración de 40%.

En la gráfica 7 muestra la preferencia por etanol de grupos con cirugía y sham en cada concentración por separado, se observa que el comportamiento al 5% no cambia, sin embargo, si es diferente en las concentraciones de 8, 20 y 40%, este último con diferencias significativas, se observa que al 8 % la preferencia en el grupo de cirugía disminuye ligeramente al contrario del grupo sham, en el grupo de 20% se observa que la preferencia disminuye en ambos grupos y por ultimo en el grupo de 40% el grupo sham disminuye su preferencia, mientras que el grupo cirugía mantiene su preferencia y es diferente significativamente (T student $p < 0.05$).

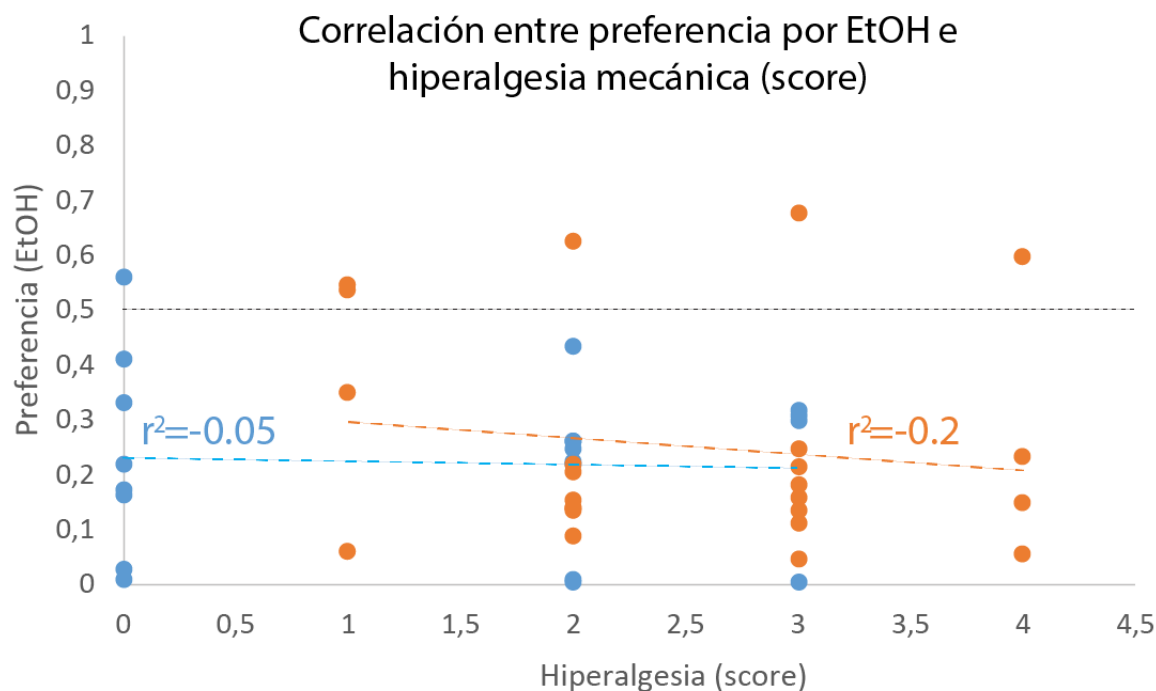


Gráfica 7. Preferencia por etanol en grupos separados.

En esta grafica se observa que la concentración al 5% no tiene cambios, mientras que se observa un ligero aumento en la preferencia del grupo sham al 8%, una disminución en ambos grupos al 20% y una disminución del grupo sham al 40% y el mantenimiento del grupo cirugía de 40% con diferencia significativa en comparación al grupo sham (TStudent $p < 0.05$).

Hay una baja correlación entre el grado de preferencia al etanol y la hiperalgesia mecánica

En la gráfica 8 muestra la correlación entre la preferencia al etanol y el grado de hiperalgesia mecánica para ambos grupos (experimental: anaranjado y control: azul). El grado de correlación es mayor para el grupo experimental sin embargo; esta correlación no es suficiente para determinar que la preferencia por etanol está alterada por la sensación dolorosa: por lo tanto, se sugiere que la alteración se debe a cambios en el sistema nervioso central y no a cambios en la percepción al etanol a nivel orofacial; se destaca que en relación a la percepción orofacial, solo se observaron cambios en la concentración más alta de etanol. Se requieren más experimentos para determinar esta relación.

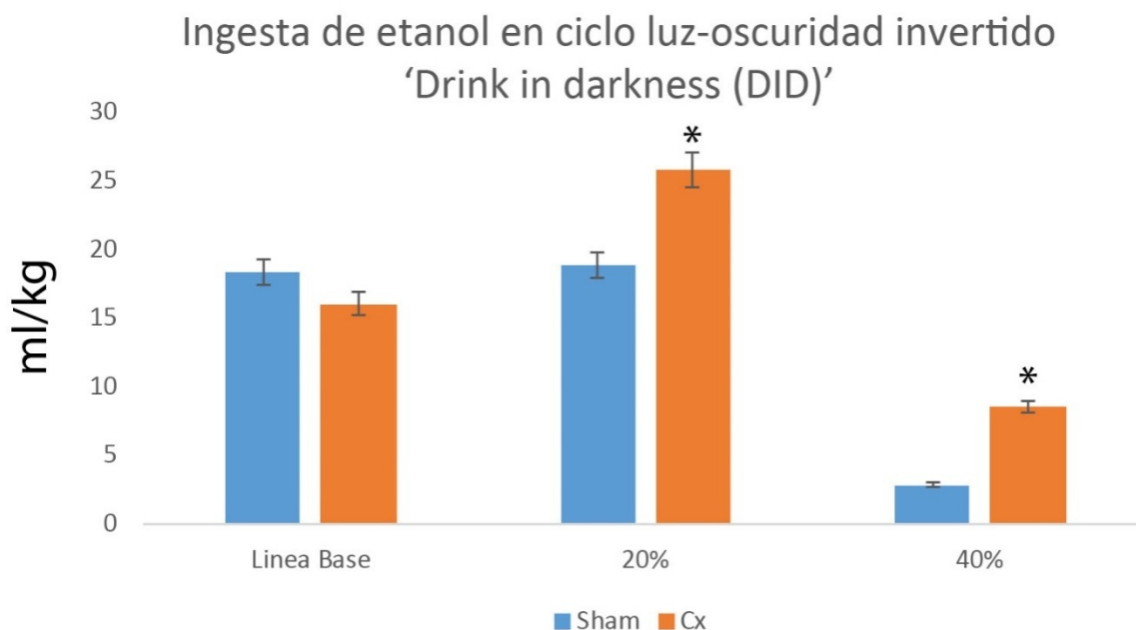


Gráfica 8. Correlación entre preferencia por EtOH e hiperalgesia mecánica (score).

En esta gráfica se observa el grado de correlación entre la preferencia del etanol y la hiperalgesia provocada por la lesión nerviosa, sin embargo no es suficiente para determinar que la preferencia por etanol se altera por la sensación dolorosa.

La constricción del nervio mentoniano induce un aumento en el consumo de etanol al 20 y 40% en un protocolo de ciclo invertido (DID)

En la gráfica 9 muestra la ingesta de etanol al 20 y 40% junto a su línea base en el experimento de ciclo invertido. Se observaron cambios desde la línea base, donde ligeramente bebe menos el grupo de cirugía, sin embargo, si hay cambios en las concentraciones de 20 y 40%, donde entre los dos grupos hay diferencia de consumo, ya que el grupo de 20% consumió más líquido en comparación al de 40%, sin embargo en los dos grupos observamos que el grupo de cirugía tiene diferencias significativas en comparación a su grupo control (T student $p < 0.05$).



Gráfica 9. Ingesta de etanol en ciclo luz- oscuridad invertido "Drink in darkness".
En esta gráfica observamos la ingesta de etanol en la línea base, cuando se da 20 y 40% de etanol. observamos cambios entre el consumo de los grupos de 20 y 40%, y dentro de cada grupo observamos una mayor ingesta por parte de los grupos con cirugía (T student $p < 0.05$)

Discusión

Toda alteración en nuestro cuerpo y sus sistemas generan un cambio, que en primera instancia se observa en la conducta, sin embargo, estos cambios en ocasiones no se les da la importancia necesaria, ya que no indican específicamente dónde está la alteración, por ello se busca demostrar las repercusiones de ésta alteración en receptores, moléculas o circuitos. Recordemos que el receptor TRVP1 es activado por el etanol (Nicoletti et al., 2008; Blednov & Harris, 2009).

Los resultados de Yeong (2008) demostraron cambios en la expresión de receptores TRVPV1 en neuronas trigeminales después de una lesión trigeminal; se desconoce si esta alteración puede comandar la conducta de ingesta de etanol, y de otras sustancias. Esto debería incrementar la sensación generada por el etanol a nivel orofacial, sin embargo, conductualmente es imposible descartar el efecto post ingestional del etanol en dicha respuesta.

Para resolver esta problemática se propuso en esta investigación utilizar un paradigma conductual que permitiera evaluar la primera impresión al consumo de etanol. Los datos arrojan la clara evidencia que no hay alteraciones a nivel orofacial inducidas por el dolor crónico neuropático después de 7 días de haber sido inducido. Cabe destacar que este tiempo es suficiente para inducir los cambios vistos por el grupo del doctor Yeong (2008), y si hubiera una alteración a nivel de percepción orofacial sería muy notoria a nivel conductual.

De acuerdo a lo anterior, se propone realizar más experimentos agregando técnicas de inmunohistoquímica para observar qué sucede con estos receptores, ante todo usando una dilución de etanol al 40%, ya que parece ser un punto de quiebre en el roedor para aceptarlo o evadirlo.

Se ha demostrado que el consumo constante del alcohol induce neuropatía periférica y síntomas de dolor, causando el aumento del umbral de dolor, sugiriendo que se recurra a su consumo para buscar el alivio al dolor (Egli et al., 2012). En este punto sería muy importante poder encontrar una manera de relacionar el grado de dolor no orofacial y la ingesta de etanol.

Por otro lado, Boucher (2013) demostró que después de la constricción crónica del nervio mentoniano se produce hiperalgesia y alodinia, contrario a sus lesiones en el nervio lingual, esto es un resultado que coincide con el que se obtuvo al utilizar los filamentos de Von Frey, reafirmando el papel del nervio trigémino en la sensibilidad orofacial.

Los resultados de Korkoz (2003), mostraron que la administración de etanol no se ve alterada por la lesión al nervio cuerda del tímpano, sin embargo, las concentraciones de etanol son muy bajas, sugiriendo que es por lo anterior que no encontraron alteraciones. Aunque no se evaluó la lesión del nervio facial, es interesante que en la lesión del nervio mentoniano, los resultados mostraron alteraciones a una dilución al 40% de etanol. Está por la participación de trigémino en la vía gustativa, así como el resultado en el que la lesión del nervio cuerda del tímpano alteró el consumo de sustancias saladas (Korkoz et al., 2003). Asimismo se ha demostrado que el roedor no puede distinguir qué tipo de solución salina está bebiendo (Colbert et al., 2004). Esto último concuerda con los resultados de Blonde (2006) donde encontraron que la sección del nervio cuerda del tímpano aumenta el umbral de detección del NaCl, por lo tanto, sugiere que la percepción del etanol podría ser específica del nervio trigémino.

Por otro lado, se ha demostrado que después de una lesión del nervio cuerda del tímpano se reduce la cantidad de papilas gustativas en la lengua, un aspecto que será evaluado en estudios posteriores después de la lesión del nervio trigeminal (Shires et al., 2011).

En el SNC hay alteraciones después de una lesión nerviosa, sin embargo, es difícil establecer y describir minuciosamente cada una de ellas. En este trabajo se sugieren posibles cambios en la respuesta neofóbica y de adaptación donde intervienen zonas como la amígdala, el núcleo accumbens, además de cambios en la vía gustativa y en la vía del dolor. En referencia a la vía del dolor, Zúñiga (1999) demostró una reducción del 47% de las células ganglionares después de una lesión en el trigémino.

Tomando en cuenta la intoxicación por etanol que ocurrió en los grupos de ratas que bebieron etanol al 40%, se alteró la carga alostática, donde la rata entró a un estado de hiperkatifeia e hiperalgesia, por la posible superposición de vías de dolor y adicción provocadas por la cirugía. Por ello, posiblemente aumentó el consumo del mismo, ya que se ha demostrado que el nAc aumenta la liberación dopaminérgica en estados de dolor crónico.

Foster (2004) estudió la amígdala, encontrando neuronas responsivas al dolor, demostrando que la inyección de antagonistas como el CRF2 en la parte lateral de la zona central de la amígdala reduce el consumo de etanol.

La lesión nerviosa provoca alteraciones funcionales en el mPFC y esto produce déficits cognitivos (Ji et al., 2010), dichos déficits contribuyen a la incorrecta toma de decisiones en el sujeto que acompaña a la transición hacia la dependencia (George & Koob, 2011; Heyser, Roberts, Schulteis & Koob, 1999).

En otro estudio se demostró que el etanol promueve la liberación de GABA, dopamina y serotonina, actuando en el circuito ascendente nociceptivo para regular la plasticidad neuronal y la afeción negativa del etanol, por tanto, si el consumo de etanol es alterado por el modelo de lesión, es muy probable que el circuito nociceptivo también se afecte (Nie, Madamba & Siggins, 2000; Roberto, Madamba, Moore, Tallent & Siggins, 2003; Yoshimoto et al., 2000).

Tracey (2011) demostró que la corteza insular es la región más activa durante el dolor crónico en humanos, una malinterpretación por parte del SNC de este estímulo puede ser un posible factor en la transición de dolor agudo a dolor crónico.

Es importante recordar que los efectos analgésicos del etanol están en su pico entre los días 2 y 4, estos disminuyen en los días posteriores hasta regresar a la línea base el día 10 (Gatch, 2009), sin embargo, sólo encontramos diferencias significativas en la solución al 8% en nuestros resultados. Por otro lado, no encontramos una correlación matemática entre las alteraciones en el consumo de etanol y el dolor.

En un investigación se encontró que mPFC, el hipocampo y el nAc se relaciona tanto con la búsqueda compulsiva al etanol como en el desarrollo de dolor crónico orofacial (Dayas, Liu, Simms & Weiss, 2007).

El mPFC también actúa sobre el circuito de atención y es alterado después de la lesión del nervio ciático, como se demostró en el segundo mes de experimentación con PR causando que los roedores tuvieran más omisiones y respuestas lentas (Higgins et al., 2015).

Se ha demostrado que a nivel local también hay plasticidad neuronal, un ejemplo es el obtenido por King (2008), donde realizó un entrecruzamiento del nervio glossofaríngeo con la cuerda del tímpano para que estos formaron nuevas conexiones para sentir el gusto, esto podría implicar que ante situaciones de dolor crónico que involucren daño neuronal orofacial, se puede tomar una postura en tratamiento diferente, buscando más una reconexión neuronal en contraste a un paliativo.

Otro estudio donde se usaron medicamentos e impulsos eléctricos para que una rata inválida sanara por sí misma, creando nuevas conexiones nerviosas donde

antes estaban interrumpidas (Courtine, Musienko, Heutschi, Friedli & Van den Brand, 2011), demostrando una alternativa diferente a los paliativos comúnmente medicados a enfermedades y alteraciones con altos índices de prevalencia e incidencia en nuestra sociedad como la neuralgia del trigémino, migraña, cáncer, entre otras.

Por último, cuando se genera una lesión nerviosa, no se puede cuantificar el daño total producido, consecuentemente, no se puede ajustar un tratamiento integral efectivo, es decir, que alivie dolor, si es que hay, que se recupere la función completa nerviosa, aferencias y eferencias, que no dañe más al organismo; células y tejidos circundantes y evitar recidivas o problemas futuros. A pesar de la dificultad para lograr lo anterior poco a poco se ha descubierto más sobre estas lesiones para llegar a este fin.

Conclusiones

En estudios anteriores se ha comprobado que hay alteraciones después de una modelo de lesión nerviosa. En el presente estudio se encontró que la constricción del nervio trigémino induce cambios en el consumo de etanol desde una concentración al 8%, ya que en el paradigma de dos botellas se encontraron diferencias significativas ($p > 0.05$) entre el consumo de etanol en las cuatro concentraciones (5%, 8%, 20% y 40%). De la misma manera, al analizar los datos encontramos diferencias cuando se presentan como una curva de indiferencia en las concentraciones de 8%, 20% y 40%. Además, la preferencia por etanol al 20% y 40% es diferente significativa en el protocolo de ciclo invertido. Finalmente, se observó que la dilución al 40% de etanol mostró una diferencia significativa en su preferencia vs. H₂O cuando se expuso antes y después de una lesión nerviosa.

Se sugiere que el aumento en el consumo de etanol es causado por alteraciones en el SNC, a pesar de que no se sabe exactamente el porqué de este comportamiento, la literatura indica que podrían estar alterados y/o sobrepuestos los circuitos de recompensa de nocicepción o de adicción de manera directa por el consumo de etanol. De acuerdo a la metodología de los protocolos utilizados, se considera que las ratas están bajo un consumo constante de etanol, lo cual podría generar un aumento en el consumo del mismo en una búsqueda del alivio de dolor orofacial (Egli et al., 2012).

Retomando las ideas anteriores, se propone repetir los experimentos para observar la actividad neuronal por medio de inmunoreactividad en la ACC o en el nAc, ya que estas zonas se relacionan en la búsqueda compulsiva al etanol, en el sistema de recompensa y en el desarrollo de dolor crónico (Dayas et al., 2007). Además de observar qué sucede con los receptores al TRPV1, ya que se que estos se alteran ante una lesión trigeminal (Yeong, 2008).

Por otra parte, se sugiere repetir los paradigmas empleados con soluciones salinas para observar si estas sufren cambios en su percepción y descartar una posible especificidad de sensar al etanol por parte de una vía trigeminal. También, se sugiere analizar si las papilas gustativas sufren algún cambio después de la lesión del nervio mentoniano, y a su vez, observar si el cambio desaparece después de aliviar el dolor crónico.

Por otro lado, se propone buscar una relación entre el dolor no orofacial, como el provocado por el SNI, y la ingesta de etanol.

Asimismo, se ha demostrado hay plasticidad neuronal a nivel local después de una lesión nerviosa, mostrando una alternativa diferente a los paliativos comúnmente medicados a enfermedades y alteraciones con altos índices de prevalencia e incidencia en nuestro entorno odontológico; tal como la neuralgia del trigémino, migraña, cáncer, entre otras. Esto podría implicar que ante situaciones de dolor crónico por daño neuronal, se pueda buscar una reconexión neuronal en contraste a un paliativo.

Este estudio mostró que una constricción del nervio mentoniano induce la hiperalgesia mecánica, ya que las respuestas orofaciales en el mentón con filamentos de Von Frey son mayores en los grupos con cirugía en comparación a los grupos control.

Por último, es importante recalcar el resultado obtenido en el protocolo de "*Drink in Darkness*", ya que este mostró que la preferencia por etanol al 20% y 40% del grupo con cirugías es mayor en comparación con el grupo control. Además, demostró que hay una gran diferencia entre el consumo neto de las dos concentraciones.

Glosario

Ad libitum: es una expresión del latín que significa literalmente “a placer, a voluntad”

Adicción: Hábito de conductas peligrosas o de consumo de determinados productos, en especial drogas, y del que no se puede prescindir o resulta muy difícil hacerlo por razones de dependencia psicológica o incluso fisiológica.

Aferente: que transmite sangre o linfa, una secreción o impulso nervioso desde una parte del organismo a otras que respecto a ellas son consideradas internas.

Alicina: la alicina es el producto de la conversión de la alina, que se encuentra en el ajo. Es un compuesto azufrado que actúa como antibiótico contra *Candida albicans*, *E.Coli* entre otros, además es usado como agente hipoglucémico, también posee propiedades antioxidantes.

Alodinia: sensación de dolor desencadenada por estímulos que normalmente no causan dolor.

Anestesia: ausencia temporal de la sensibilidad de una parte del cuerpo o de su totalidad provocada por la administración de una sustancia química, por la hipnosis o como causa de una enfermedad.

Anquirina: es una proteína constituida por 33 residuos de aminoácidos presente en numerosas proteínas de la membrana celular.

Atracón: un periodo de excesivo consumo o desenfreno por realizar alguna actividad.

Aversivo: es un estímulo que tiene la propiedad de ser desagradable para quien lo recibe.

Axonotmesis: es la ruptura y discontinuidad del axón debido a una herida en el nervio, es decir se rompe el axón pero no las células de sostén (células de Schwann) haciendo posible la regeneración del mismo.

Bradiquinina: causa vasodilatación por medio de la secreción de prostaciclina, óxido nítrico y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio.

Capsaicina: es una molécula química con sabor picante, que puede ser usado en la cocina, en medicina es un compuesto en cremas analgésicas usadas para calmar el dolor local nervioso y los picores.

Citocina: también denominadas citoquinas, son proteínas que regulan la función de las células que las producen sobre otros tipos celulares.

Corpúsculo gustativo: son estructuras ovaladas y que en su interior están formados por células gustativas y sustentaculares, que ayudan a percibir el sentido del gusto.

Dopamina: Neurotransmisor que está presente en diversas áreas del cerebro y que es especialmente importante para la función motora del organismo.

Dipsógeno: es un efecto que se produce después de un daño en el mecanismo productor de la sed, localizado en el hipotálamo, esto provoca un aumento anormal en la sed y la ingesta de agua.

Disfonía: trastorno de la fonación que se debe a cambios en las cuerdas vocales

Disforia: una emoción desagradable o molesta, como la tristeza, ansiedad, irritabilidad o inquietud. Es el opuesto etimológico de la euforia.

Disestesia: trastorno de la sensibilidad, que corresponde a una disminución, exageración o a la suscitación de una sensación desagradable por parte de un estímulo normal

Eferente: que transmite sangre o linfa, una secreción o un impulso energético desde una parte del organismo a otras que respecto a ella son consideradas periféricas.

Estímulo: es una señal externa o interna capaz de provocar una reacción en una célula u organismo.

Filamentos Von Frey: son filamentos que se basan en el principio de que una columna elástica, durante una compresión, se deformará elásticamente a una fuerza específica, dependiente de la

longitud, el diámetro y el módulo de la materia.

Fosfolipasa: es una familia de enzimas intracelulares y de membrana en organismos eucariotas que participa en los procesos de transducción de señales.

GABA: Ácido alfa amino butírico, es el principal neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso central, desempeña el papel principal en la reducción de excitabilidad neuronal a lo largo del sistema nervioso. En humanos, GABA es directamente responsable de la regulación del tono muscular.

Ganglio: abultamiento, de forma y tamaño variables, de un vaso linfático o de un nervio, formado por un conjunto de células nerviosas o por un acumulo de tejido linfoide.

Glándula: órgano que se encarga de elaborar y segregar sustancias necesarias para el funcionamiento del organismo o que han de ser eliminadas por este.

Hedónico: que procura el placer o se relaciona con él.

Hiperalgesia: estado de sensibilidad aumentada al dolor, que ocurre después de una lesión y puede persistir de forma crónica

Hiperestesia: aumento anormal y doloroso de la sensibilidad táctil

Hiperkatifeia: derivado del griego *katifeia* para tristeza o estado emocional negativo; se define como un incremento en la intensidad de signos y síntomas negativos emocionales/motivacionales observados durante el periodo de abstinencia de alguna adicción.

Inmunohistoquímica: son técnicas enfocadas a facilitar el estudio de inmunidad. La enzima o el tinte se activan cuando los anticuerpos se unen al antígeno en la muestra de tejido; de esa manera, el antígeno se puede observar al microscopio.

In vivo: del latín, que ocurre o tiene lugar dentro del organismo

In vitro: del latín, se refiere a una técnica para realizar determinado experimento en un tubo de ensayo o generalmente en un ambiente

controlado fuera de un organismo vivo.

Mucopolipidosis: es un grupo de enfermedades metabólicas heredadas que afectan la capacidad del cuerpo de llevar a cabo el movimiento normal de diversos materiales dentro de las células.

Mucopolina: cualquiera de varios genes que han sido asociados con mucopolipidosis

Neofobia: es el miedo incontrolable e injustificado conscientemente hacia cosas o experiencias nuevas.

Neuropéptidos: son moléculas pequeñas, formadas por la unión de dos o más aminoácidos, y que se originan por transducción sináptica cerebral.

Neuropraxia: la interrupción solo funcional y temporal de la conducción nerviosa, relacionada con compresión o estiramiento de un nervio, asociado a procedimiento quirúrgico o a edema. Hay integridad de los axones y de las vainas de revestimiento. Hay recuperación después de algunos días

Neurometosis: es la interrupción completa tanto de los axones como de las vainas de revestimiento del nervio, puede producirse un neuroma por la falta de una guía para la regeneración provista por las vainas que recubren al nervio, si esta no ocurre dentro de los primeros 12 meses, es muy poco probable que se regenere

Neuropático: de la neuropatía, enfermedad del sistema nervioso no inflamatorio.

Nocivo: que hace daño o es perjudicial.

Núcleo: parte central de una cosa material.

Parasimpático: pertenece al sistema nervioso autónomo, que controla las funciones y actos involuntarios.

Parestesia: sensación o conjunto de sensaciones anormales de cosquilleo, calor o frío que experimentan en la piel ciertos enfermos del sistema nervioso o circulatorio.

Prostaglandina: afecta y actúa sobre diferentes sistemas del organismo, incluyendo el sistema nervioso, el tejido liso, la sangre y el sistema reproductor; juegan un papel importante en regular

diversas funciones como la presión sanguínea, etc.

Pseudo adicción: se observa en pacientes con dolor cuya búsqueda de opioides es con fines analgésicos, entre los factores desencadenantes son la prescripción de dosis infra terapéuticas o mal dosificadas, la evolución de una enfermedad crónica que produce ansiedad o depresión, que pueden disminuir el umbral doloroso.

Psicofísica: parte de la psicología que estudia las relaciones entre los fenómenos físicos y los psicológicos.

Sensación: impresión que los estímulos externos producen en la conciencia y que es recogida por medio de alguno de los sentidos

Saliencia: capacidad de llamar la atención.

Sham: impostor, o que es fingido o ficticio.

Sacarosa: azúcar común.

Sensación: impresión que los estímulos producen en la conciencia y que es recogida por medio de alguno de los sentidos. Impresión o emoción que produce un acontecimiento importante o novedoso.

Simpático: se encarga de la inervación de los músculos lisos, el músculo cardíaco y las glándulas de todo el organismo.

Sinapsis: es el proceso esencial en la comunicación neuronal y constituye el lenguaje básico del sistema nervioso.

Tolerancia: Capacidad que tiene un organismo para resistir y aceptar el aporte de determinadas sustancias, en especial alimentos o medicamentos.

TRP: canales iónicos, receptor de potencial transiente.

Umami: “sabroso” en japonés. Es la sensación gustativa que produce el glutamato mono sódico.

Xylacina: es un potente sedante, miorelajante y analgésico no narcótico. En si deprime al sistema nervioso central, por eso es la actividad sedante y analgésica.

Bibliografía

- Ayers- Ringler, J., Oliveros, A., Qiu, Y., Lindberg, D., Hinton, D., Moore, R.M. Dasari, S. y Choi, D. (2016). Label- Free proteomic analysis of protein changes in the striatum during chronic ethanol use and early withdrawal. *Front Behav Neuroscience* 10, 46.
- Azarov, A. y Woodward, D. (2014). Early etanol and water intake: Choise mechanism and total fluid regulation operate in parallel in male alcohol preferring and both whistar and Sprague dawley rats. *Physiology and Behaviour* 123, 11-19.
- Bear, M., Connors, B., Paradiso, M. (2008). *Neurociencia: La exploración del cerebro*. Wolters Kluwer: Lippincot Williams y Williams.
- Bell R., Rodd Z., Lumeng L., Murphy J. y Mcbride W. (2008).The alcohol-preferring P rat and animal models of excessive alcohol drinking. *Addict Biol* 11, 270-288.
- Blednov Y. & Harris R. (2009). Deletion of vanilloid receptor (TRPV1) in mice alters behavioral effects of ethanol. *Neuropharmacology* 56(4), 814-520.
- Blonde G., García M. & Spector A. (2006). The relative effects of transection of the gustatory branches of the seventh and ninth cranial nerves on NaCl taste detection in rats. *Behavioral Neuroscience* 120 (3), 580-589.
- Boileau I., Assad J., Pihl R., Benkelfat C., Leyton M., Diksic M., Tremblay R. & Dagher A. (2003). Alcohol promotes dopamine release in the human nucleus accumbens. *Synapse* 49, 226-231.
- Boucher Y., Carstens M., Sawyer C., Zanotto K., Merrill A. y Carstens E. (2013). Capsaicin avoidance as a measure of chemical hiperalgesia in orofacial nerve injury models. *Neuroscience Letters* 543, 37-41.
- Canzobre M. y Ríos H. (2010). Pulpar tooth injury induces plastic changes in S100B positive astroglial cells in the trigeminal subnucleus caudalis. *Neuroscience Letters* 470, 71-75.
- Catlá E. y Aliaga L. (2003). *Manual del tratamiento del dolor*. Barcelona, España: Permanyer.

- Chiapasco M. (2015). *Tácticas y técnicas en cirugía oral*. España Amolca.
- Colbert C., Garcea M. & Spector A. (2004). Effects of selective lingual gustatory deafferentation on suprathreshold taste intensity discrimination of NaCl in rats. *Behavioral Neuroscience* 118 (6), 1409-1417.
- Courtine G., Musienko P., Heutschi J., Friedli L. & Van den Brand R. (2011). Multi system neurorehabilitative strategies to restore motor functions following severe spinal cord injury. *Experimental Neurology* 235, 100-109.
- Dayas CV, Liu X, Simms JA, Weiss F. (2007). Distinct patterns of neural activation associated with ethanol seeking: effects of naltrexone. *Biological Psychiatry* 61,979–989.
- Dominguez C., Kouya F., Wu W., Hao J., Xu X. & Wiesenfeld Z. (2009). Sex differences in the development of localized and spread mechanical hypersensitivity in rats after injury to the infraorbital or sciatic nerves to create a model for neuropathic pain. *Gender Medicine* 6, 225-234.
- Egli M., Koob G. & Edwards S. (2012). Alcohol dependence as a chronic pain disorder. *Neuroscience Biobeha* 36, 2179-2192.
- Etelalahti J. & Eriksson C. (2014). Bensch alcohol increases voluntary ethanol drinking in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behaviour*; 124, 81-85.
- Facultad de Química. (2007). Hoja de seguridad 12. Etanol. Recuperado de http://www.quimica.unam.mx/cont_espe2.php?id_rubrique=54&id_article=1341&color=&rub2=564;%2030/05/2008. Consultado en Julio 2016
- Frasnelli J., Albrecht J., Bryant B. & Lundstrom J. (2001) Perception of specific trigeminal chemosensory agonists. *Neuroscience* 189, 377-383.
- Fields H. (2014). Neuroscience. More pain; less gain. *Science* 345, 513-514.
- Foster KL, McKay PF, Seyoum R, Milbourne D, Yin W, Sarma PV, Cook JM, June HL. (2004). GABA (A) and opioid receptors of the central nucleus of the amygdala selectively regulate ethanol-maintained behaviors. *Neuropsychopharmacology* 29, 269–284.
- García M. (1987). Un enfoque psicofísico del sabor: Aportes de la psicofísica a la tecnología de alimentos. *Revista latinoamericana de psicología* 19 (3), 401-420.

- García, A. (2016). *Evaluación experimental de la respuesta sensorial al etanol después de alteraciones del sistema trigémino* (Tesis de licenciatura). Facultad de Estudios Superiores Iztacala. Universidad Nacional Autónoma de México, Tlalnepantla de Baz. Recuperado de http://oreon.dgbiblio.unam.mx/F/KEQ5TM2QAMYEMGQUR3GKXI4ULTV4Q2I88DLA1LA6YB9ULICY6-61658?func=full-setset&set_number=023549&set_entry=000001&format=999. Consultado en Julio 2016
- Gatch M. (2009). Ethanol withdrawal and hyperalgesia. *Current drug abuse reviews* 2, 41-50.
- George O, Koob GF. (2010) Individual differences in prefrontal cortex function and the transition from drug use to drug dependence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 35, 232–247.
- Gonzalez M., Pozo O., Marcos J. & Valverde O. (2016). Chronic pain causes a persistent anxiety state leading to increased ethanol intake in CD1 mice. *Psychopharmacology* 30 (2), 188- 203.
- Gutierrez R., Téllez & Bermúdez F. (2003). Blockade of cortical muscarinic but not NMDA receptor prevents a novel taste from becoming familiar. *European Journal of Neuroscience* 17, 1556-1562.
- Guyton A. (1994). *Anatomía fisiológica del sistema nervioso*. Panamericana.
- Haas E., Rowland & Gautam M. (2011). Tooth injury increases expression of the cold sensitive TRP channel TRPA1 in trigeminal neurons. *Archives or Oral Biology* 56, 1604-1609.
- Heyser C., Roberts A., Schulteis G. & Koob G. (1999). Central administration of an opiate antagonist decreases oral ethanol self-administration in rats. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* 23, 1468–1476.
- Higgins G., Silenieks L., Van A., Desnoyer J., Patrick A., Lau W. & Thevarkunnel S. (2015). Enduring attentional deficits in rats treated with peripheral nerve injury. *Behavioural Brain research* 286, 347-355.
- Hummel M., Cummons T., Lu P., Mark L., Harrison J., Kennedy J. & Whiteside G. (2010). Pain is a salient stressor that is mediated by corticotrophin-

- releasing factor 1- receptors. *Neuropharmacology* 59, 160-166.
- Ji G., Sun H., Fu Y., Li Z., Pais-Vieira M., Galhardo V. & Neugebauer V. (2010). Cognitive impairment in pain through amygdala-driven prefrontal cortical deactivation. *Journal of Neuroscience* 30, 5451–5464.
- King C., Garcea M., Stolzenberg D. & Spector A. (2008). Experimentally cross-wired lingual taste nerves can restore normal unconditioned gaping behavior in response to quinine stimulation. *American Physiology Society* 294, 738-747.
- Korkoz A., Scinska A., Rogowski A., Mierzejewsky P., Kostowski W., Kukwa A. & Bienowski P. (2003). Chorda Tympani nerve transaction does not alter operant oral self-administration of ethanol in the rat. *Alcohol* 30, 211-215.
- Kryzanowska A., Pittolo S., Cabrerizo M., Sanchez J., Krishnasamy S., Venero C. & Avendaño C. (2011). Assessing nociceptive sensitivity in mouse models of inflammatory and neuropathic trigeminal pain. *Journal of Neuroscience methods* 201, 46-54.
- Leeuw R. & Klasser G. (2013). Orofacial pain: guidelines for assessment, diagnosis, and management. USA, Quintessence Publishing Co.
- Lindblom J., Wilkberg J. & Bergstrom L. (2002). Alcohol- preferring AA rats show a derangement in their central melanocortin signaling system. *Pharmacol Biochem Behav* 72, 491-496
- López, L. (1979). *Anatomía funcional del sistema nervioso*. Texas. USA: Limusa.
- Lyons D., Kniffin T., Zhang L., Danaher R., Miller C., Bocanegra J., Carlson J. & Westlund K. (2015). Trigeminal inflammatory compression (TIC) Injury induces chronic facial pain and susceptibility to anxiety- related behaviors. *Neuroscience* 295, 126-138
- Malamed S. (2006). *Manual de anestesia local*. España, Elsevier.
- Maletic V., Jain R. & Raison C. (2012). *100 questions and answers about chronic pain*. USA, Jonas and Bartlett Learning.
- Medina M., Villatoro J., Fleiz C., Téllez M., Mendoza L., Romero M., Gutiérrez J., Castro M., Hernández M., Tena C., Alvear C. & Guisa V. (2012). Encuesta Nacional de Adicciones 2011: Reporte de Alcohol. *Instituto Nacional de*

Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz; Instituto Nacional de Salud Pública; Secretaría de Salud.

- Modlinska K., Stryjek R. & Pisula W. (2014). Food neophobia in wild and laboratory rats (multistrain comparison). *Behavioural Processes* 113,41-50.
- Molero A. (2007). Aprendizaje aversivo gustativo: características, paradigma y mecanismos cerebrales. *Anales de psicología* 23 (1), 57-64.
- Morales R., Nieves F., Campos C., Galván F., Martín B. & Ortíz B. (2011). Material para asignatura de Relación y Control. Recuperado de <http://www.ired.unam.mx/>. Consultado en julio 2016
- Moran M., McAlexander M., Biró T. & Szallasi A. (2011). Transient receptor potential channels as therapeutic targets. *Nature Reviews: Drug discovery* 10, 601-621.
- Navarro X., Vivó M. & Valero A. (2007). Neural Plasticity after peripheral nerve injury and regeneration. *Progress in Neurobiology* 82, 163-201.
- Neugebauer V., Li W., Bird C, & Han J. (2004). The amygdala and persistent pain. *Neuroscience* 10, 221-234.
- Nie Z., Madamba S. & Siggins G. (2000). Ethanol enhances gamma-aminobutyric acid responses in a subpopulation of nucleus accumbens neurons: role of metabotropic glutamate receptors. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 293, 654–661.
- Nillius B. & Owsianik G. (2011). The Transient receptor potential family of ion channels. *Genome Biol* 12(3), 218.
- Nicoletti P., Trevisani M., Manconi M., Gatti R., De Siena G., Zagli G., Bnemei S., Capone J., Geppetti P. & Pini L. (2008). Ethanol causes neurogenic vasodilation by TRPV1 activation and CGRP release in the trigeminovascular system of the guinea pig. *Cephalalgia*. 28(1), 9-17.
- Norton N. (2012). *Netter. Anatomía de cabeza y cuello para odontólogos*. España, Elsevier.
- Obermann M., Rodriguez R., Naegel S., Holly D., Mueller D., Suk M., Theysohn N., Blex S., Cristoph H. & Katsavara Z. (2013). Gray matter volume reduction reflects chronic pain in trigeminal neuralgia. *Neuroimage* 74. 352-358.

- Olmstead, D., Mesnard N., Batka R., Haulcomb M., Miller W. & Jones K. (2015). Facial Nerve Axotomy in Mice: A Model to Study Motoneuron Response to Injury. *J. Vis. Exp.* (96), e52382, doi: 10.3791/52382.
- De Riu P., Russo A., Pelliteri R., Stanzani S., Tringali G., Roccazzello A., De Riu G., Marongiu P. & Amameli O. (2008). Primary afferent plasticity following deafferentation of the trigeminal brainstem nuclei in the adult rat. *Experimental Neurology* 213, 101-107.
- Planeta C. (2013). Animal models of alcohol and drug dependence. *Revista Brasileira de psiquiatria* 35, 140-146.
- Pozza D. & Avelino A. (2009). A Spared nerve injury model of trigeminal pain SIN-face. *European Journal of Pain* 13, s55-s285.
- Rea P. (2014). Clinical Anatomy of the Cranial Nerves. Elsevier, DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-800898-0.00005-1>. Consultado en julio de 2016
- Roberto M., Madamba S., Moore S., Tallent M. & Siggins G. (2003). Ethanol increases GABAergic transmission at both pre- and postsynaptic sites in rat central amygdala neurons. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100, 2053–2058.
- Rosenwaser A. (2015). Chronobiology of ethanol: Animal models. *Alcohol* 49, 311-315.
- Saint A., Deléris I., Feron G., Guichard E. & Souchon I. (2010). How trigeminal, taste and aroma perceptions are affected in mint- flavored carbonated beverages. *Food Quality and preference* 21, 1026- 1033.
- Santos J., Santos R. & Revuelta R. (2005). Neuralgia del trigemino. *Arch Neurociencia* 10 (2), 95-104.
- Shires C., Saputra J., Stocks R., Sebelik M. & Boughter J. (2011). Effects of sensory or motor nerve deafferentation on oromotor function in mice. *Head and Neck Surgery* 144 (6), 915-920.
- Singh A. & Singh N. (2011). Role of different brain areas in peripheral nerve injury-induced neuropathic pain. *Brain Research* 1381, 187-201.
- Stewart S., Finn P. & Pihl R. (1995). A dose- response study of the effects of

- alcohol on the perception of pain and discomfort due to electric shock in men at high familiar- genetic risk for alcoholism. *Psychopharmacology* 119, 261-267.
- Stratford J., Curtis K. & Contreras R. (2006). Chorda tympani nerve transection alters linoleic acid taste discrimination by male and female rats. *Physiology and Behavior* 89, 311-319.
- Szallasi A., Cortright D., Blum C. & Samer R. (2007). The vanilloid receptor TRPV1: 10 years from channel cloning to antagonist proof- of- concept. *Nature Review: Drug discovery* 6, 357-354.
- Takeda M., Matsumoto S., Sessle B., Shinoda M. & Iwata K. (2011). Peripheral and central mechanism of trigeminal neuropathic and inflammatory pain. *Journal oral Bioscience* 53, 318-329.
- Tracey I. (2011). Can neuroimaging studies identify pain endophenotypes in humans? *Nature reviews: Neuroscience* 7, 173-181.
- Tordoff M. & Bachmanov A. (2003). Mouse Taste Preference Tests: Why Only Two Bottles? *Chem Senses* 28 (4), 315-324.
- Yeong H., Park C., Cho I. Jun S., Soo J. & Bae J. (2008). Differential changes in TRPV1 expression after trigeminal sensory nerve injury. *The Journal of Pain* 9 (3), 280-288.
- Yilmaz Z., Renton T., Yiangou Y., Zakrzewska J., Chessel I., Bountra C. & Anand P. (2007). Burning mouth síndrome as a trigeminal small fibre neuropathy: Increased heat and capsaicin receptor TRPV1 in nerve fibres correlates with pain score. *Journal of clinical Neuroscience* 14 (9) , 864-871.
- Yoshimoto K., Ueda S., Kato B., Takeuchi Y., Kawai Y., Noritake K. & Yasuhara M. (2000). Alcohol enhances characteristic releases of dopamine and serotonin in the central nucleus of the amygdala. *Neurochemistry International* 37, 369–376.
- Zechariah A. & Welsh D. (2015). Connecting TRP channels and cerebrovascular disease. En Szallasi A., TRP channels as therapeutic targets: From basic science to clinical use (p. 263) USA, Elsevier.
- Zuñiga J. (1999). Trigeminal ganglion cell response to mental nerve transaction

and repair in the rat. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery* 57, 427-437.