



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

**ALTERACIONES COGNITIVAS INDUCIDAS POR DOLOR
NEUROPÁTICO CRÓNICO OROFACIAL:
APRENDIZAJE-MEMORIA, AUTORREGULACIÓN,
ADAPTACIÓN Y PERSISTENCIA**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
CIRUJANO DENTISTA**

**P R E S E N T A :
MONTES ÁNGELES CLAUDIA DANIELA**

**DIRECTOR: DR. ISAAC OBED PÉREZ MARTÍNEZ
DICTAMINADORES: DR. EDUARDO FULGENCIO LLAMOSAS
HERNÁNDEZ
C.D. DAVID MONZALVO MIJANGOS**



Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla, Estado de México, 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A mis padres y hermana

David Montes Acosta

Teresita Ángeles Contreras

Miriam Montes Ángeles

AGRADECIMIENTOS

Al doctor Isaac Obed Pérez Martínez, por dirigir este proyecto y por todo el apoyo recibido.

Al doctor Juan Manuel Mancilla Díaz y al doctor Rodrigo Erick Escartín Pérez, del Laboratorio de Neurobiología de la alimentación, de la Unidad de Investigación Interdisciplinaria en Ciencias de la Salud y Educación, por todas las facilidades otorgadas, así como a los alumnos de dicho laboratorio, por su invaluable ayuda.

A mis compañeros del Laboratorio de Neurobiología de las sensaciones y movimientos orales, por su colaboración.

Proyecto financiado por PAPIIT: Alteraciones cognitivas inducidas por dolor crónico neuropático orofacial en un modelo traslacional (IA2013716).

Contenido

INTRODUCCIÓN.....	6
ANTECEDENTES.....	7
1. DOLOR.....	7
1.1 Clasificación del dolor.....	7
1.2 Neuroanatomía del dolor.....	9
1.3 Neurofisiología del dolor.....	11
2. NERVIOS TRIGÉMINOS.....	15
3. PROCESAMIENTO NOCICEPTIVO Y DOLOR CRÓNICO OROFACIAL.....	23
3.1 Vías centrales del dolor.....	23
3.2 Desarrollo del dolor crónico.....	26
3.3 Regiones cerebrales involucradas en el procesamiento nociceptivo.....	27
3.4 Dolor orofacial.....	28
4. COGNICIÓN.....	28
4.1 Aprendizaje- memoria.....	30
4.2 Procesamiento en los ganglios basales: Participación del cuerpo estriado.....	32
4.3 El sistema corticoestriatal y los procesos de cognición y aprendizaje-memoria ..	36
5. ALTERACIONES COGNITIVAS EN PRESENCIA DE DOLOR CRÓNICO.....	37
OBJETIVO GENERAL.....	41
OBJETIVOS PARTICULARES.....	41
HIPÓTESIS.....	42
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.....	42
METODOLOGÍA.....	44
1. Animales.....	44
2. Modelo quirúrgico.....	44
3. Prueba de hipersensibilidad mecánica.....	45
4. Evaluación conductual.....	46
5. Análisis estadístico.....	50
RESULTADOS.....	50
DISCUSIÓN.....	59
CONCLUSIONES.....	66
GLOSARIO.....	67
REFERENCIAS.....	68

ANEXO 1	74
ANEXO 2	78

INTRODUCCIÓN

El dolor, al ser una modalidad sensorial compleja, resulta esencial para la supervivencia. Sin embargo, el dolor crónico pierde su función protectora y tiene implicaciones emocionales y afectivas, pudiendo ocasionar cambios a largo plazo no sólo en el sistema nervioso, sino también en el comportamiento de los pacientes y su calidad de vida, ya que pocos pacientes con dolor crónico obtienen completo alivio de los tratamientos actualmente disponibles.

Los trastornos de dolor orofacial tienen una alta prevalencia y condiciones debilitantes que involucran la cabeza, cara y cuello. Por la complejidad de dichas regiones, estas condiciones representan un gran desafío para su manejo (Romero, 2014). Así mismo, y a pesar de que el dolor ha sido estudiado extensamente, aún se desconoce mucho sobre los circuitos involucrados en su procesamiento, particularmente en el dolor crónico.

La experiencia dolorosa es un fenómeno complejo en el que se involucran elementos sensoriales, afectivos y cognitivos. Al demandar la atención de estos recursos, la presencia de dolor tiene efectos perjudiciales en el desempeño de tareas que requieren atención, memoria y la planeación de la conducta en respuesta a diferentes estímulos (Hart, 2003; Apkarian, 2009; Attal 2014). En concordancia con estos efectos, se ha encontrado mediante estudios de imagen, una superposición entre las regiones cerebrales involucradas en el procesamiento del dolor y las que participan en diferentes procesos cognitivos, como son la atención, aprendizaje- memoria, toma de decisiones y funciones ejecutivas; estas regiones implican tanto estructuras corticales como subcorticales, con lo que se ha propuesto una relación entre las deficiencias cognitivas y afectivo-motivacionales con el dolor (Apkarian, 2004; Metz, 2009; Baliki, 2012; Attal, 2014).

En el presente trabajo se evaluaron las alteraciones cognitivas a en presencia de dolor neuropático crónico orofacial inducido por una lesión de constricción crónica del nervio mentoniano en un modelo roedor. Demostrar experimentalmente la influencia del dolor en los procesos de aprendizaje-memoria, autorregulación, persistencia y adaptación permitirá continuar con una línea de

investigación para un mejor conocimiento del dolor crónico y la búsqueda de tratamientos eficaces para su alivio.

ANTECEDENTES

1. DOLOR

El dolor es definido por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) como una “experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular real o potencial descrita en términos de tal daño” (Del Arco, 2015).

1.1 Clasificación del dolor

Para su estudio, es posible clasificar al dolor en función de diversos criterios: su duración, dividiéndolo en agudo y crónico; su origen, como nociceptivo, neuropático y psicógeno; su localización, encontrando el dolor somático y visceral; dependiendo de su intensidad, en leve, moderado e intenso y de su etiología, pudiendo ser originado por trauma o por enfermedad (Del Arco, 2015; Rodríguez, 2015).

Dolor agudo

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

Dolor crónico

Persiste más allá del período esperado de recuperación después de la lesión o el trauma que lo origina, o se asocia a una infección crónica. Generalmente, la enfermedad identificable que lo ocasiona es insuficiente para explicar el dolor persistente. El dolor crónico puede interrumpir los patrones de sueño y las actividades diarias. No tiene funciones protectoras o adaptativas, y puede estar

influenciado por factores psicológicos, ambientales y afectivos (Del Arco, 2015; Rodríguez, 2015).

Dolor nociceptivo

Resulta del daño a un tejido, inflamación o lesión. Ocurre cuando un estímulo nocivo activa a las neuronas aferentes (Rodríguez, 2015).

Dolor neuropático

Se origina por un estímulo directo del sistema nervioso central o una lesión de nervios periféricos, una alteración o lesión de los sistemas sensitivos o moduladores normales. Es descrito como una sensación ardiente, acompañada de paroxismos del dolor, del tipo corriente eléctrica, asociado a cambios en la sensibilidad en forma de alodinia, hiperalgesia y/o parestesias. Generalmente es desproporcionado para el estímulo que lo produce y puede aparecer sin una causa identificable. Se considera un dolor patológico, sin funciones de alerta o defensa (Del Arco, 2015).

Existen muchos procesos capaces de generar dolor neuropático, incluyendo el desarrollo atípico de los nervios después de la lesión de un nervio periférico, comunicación amplificadas de los canales membranales de sodio, pérdida temporal o inhibición de los procesos moduladores, entre otros (Dubin, 2010; Del Arco, 2015; Rodríguez, 2015).

Dolor psicógeno

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

Dolor somático

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

Dolor visceral

Es un dolor que se debe a lesiones o disfunciones de los órganos internos. Es continuo, profundo y mal localizado, y puede ser irradiado a zonas alejadas del

punto de origen. Suele acompañarse de síntomas vegetativos (náuseas, vómito, sudoración) (Del Arco, 2015).

1. 2 Neuroanatomía del dolor

Receptores del dolor

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

Los estímulos nociceptivos nacen a nivel de las terminaciones nerviosas libres amielínicas, que están constituidas por arborizaciones plexiformes, dispuestas a lo largo de tejidos cutáneos, musculares, articulares y paredes viscerales. Estos estímulos serán vehiculizados por las fibras nerviosas periféricas: las fibras A- δ (mielínicas) y fibras C (amielínicas).

Existen tres tipos de receptores para el dolor:

1. Receptores en las terminaciones nerviosas libres: Asociados con fibras C. Son receptores unimodales que sólo responden al dolor (ej.: En la córnea, en la pulpa dental, en el periostio).
2. Mecanorreceptores de umbral elevado: Responden a presiones lesivas para los tejidos y transmiten a través de fibras A- δ . Responsables del dolor agudo o punzante.

3. Receptores polimodales en la piel: Responden a estímulos como calor, tacto superficial, acción de sustancias químicas y dolor. Corresponden en su mayoría a las fibras C. Generalmente, cuando el estímulo es suave, se percibe como una sensación táctil o de temperatura, pero si este alcanza determinado nivel, la sensación será dolorosa (Raja, 1988; Perena, 2000).

El dolor se puede originar no sólo en los receptores, sino también en los axones que transportarán la información dolorosa hacia los diversos centros.

Nervios periféricos sensitivos

Las fibras nerviosas son un conjunto de axón y células gliales que lo envuelve. Se dividen en tres grupos con base en sus diferencias en estructura y velocidad de conducción del estímulo nervioso (Prados, 1996; Perena, 2000):

1. Fibras A. Subdivididas en términos de velocidad de transmisión en α, β, γ y δ .
2. Fibras B
3. Fibras C

Las fibras A- δ y C son las responsables de la transmisión del dolor como sensación. El 80% de los impulsos es vehiculizado por las fibras C: de diámetro reducido, nervios amielínicos que conducen el dolor a baja velocidad, responsables del dolor difuso y desagradable. El 20% restante es transmitido por fibras A- δ , de diámetro más grande, nervios mielinizados que conducen los impulsos más rápido, responsables del dolor agudo, concreto e inmediato. Las fibras A- δ pueden modular la intensidad y el carácter del impulso nervioso (figura 1) (Perena, 2000; Kopf, 2010).

Axones aferentes primarios

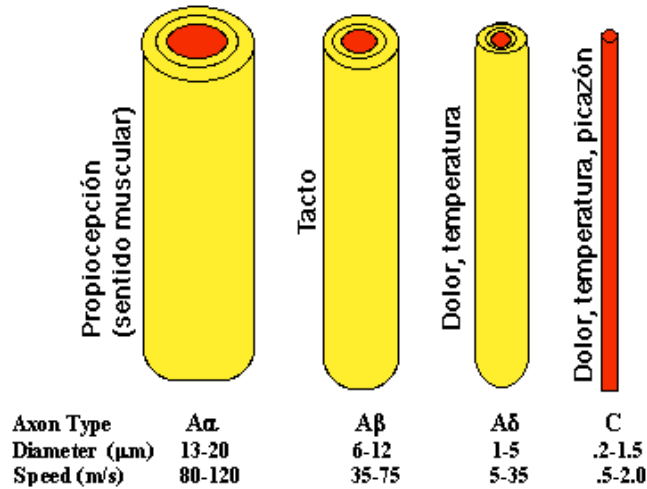


Figura 1. Tipos de fibras aferentes primarias (Pacheco, 2007).

1.3 Neurofisiología del dolor

La nocicepción puede definirse como el proceso neurológico de codificar y procesar los estímulos nocivos (Dubin, 2010).

En su interacción con el medio, los organismos vivos deben reconocer y reaccionar a estímulos dañinos para evitarlos. Es por esto que los nociceptores tienen un alto umbral y responden normalmente sólo a estímulos con la suficiente energía para potencialmente dañar un tejido.

El nociceptor tiene cuatro componentes funcionales mayores: La terminal periférica que transduce los estímulos externos e inicia los potenciales de acción, el cuerpo celular que controla la identidad e integridad de la neurona, y la central terminal que forma el elemento presináptico de la primera sinapsis de la vía sensitiva en el sistema nervioso central (figura2) (Woolf, 2007).



Figura 2. Componentes del nociceptor. Incluyen una terminal periférica que inerva el tejido diana y transduce los estímulos dolorosos, un axón que conduce los potenciales de acción de la periferia al sistema nervioso central, un cuerpo celular en el ganglio de la raíz dorsal y una terminal central (Woolf, 2007).

El proceso de nocicepción ocurre a través de cuatro fases: transducción, transmisión, percepción y modulación (figura 3).

- Fase 1. Transducción. Comienza con los nociceptores localizados en la piel, articulaciones y las paredes de los órganos. Estos nociceptores convierten un estímulo nocivo en una corriente eléctrica mediante la transducción, que comienza cuando las células dañadas liberan sustancias sensibilizantes de los nociceptores. Estas sustancias generan una corriente, el potencial de acción (Dubin, 2010; Rodríguez, 2015).
- Fase 2. Transmisión. El potencial de acción continúa desde donde se genera y se transmite a través de axones nociceptivos a los cuerpos celulares en la médula espinal y luego a las terminales centrales. Un potencial de acción crea un evento de despolarización, que sigue un camino consistente, en el que el potasio sale de la célula y el sodio entra, cambiando la polaridad eléctrica de la célula, resultando en la conducción de la señal. Sólo se requieren microsegundos para que la señal sea conducida desde el sitio de la lesión al cerebro.
- Fase 3. Percepción. Cuando el dolor es percibido, los impulsos eléctricos causan la liberación de neurotransmisores, disparando señales de

retransmisión. El proceso de percepción interpreta después la señal en sensaciones específicas.

- Fase 4. Modulación. Durante el proceso de modulación, los impulsos nociceptivos se transmiten a través de las proyecciones del cuerno dorsal de la médula espinal. Se liberan sustancias como serotonina, opioides endógenos y norepinefrina. Este proceso de modulación, que termina en la liberación de sustancias sirve para disminuir o regular a la baja la respuesta dolorosa. En casos de extremo daño tisular o trauma, la modulación es un mecanismo inadecuado para el control del dolor (Rodríguez, 2015).

El dolor desencadena dos tipos de respuestas en los nociceptores: una fisiológica de activación ante los estímulos y otra de sensibilización que origina la hiperalgesia.

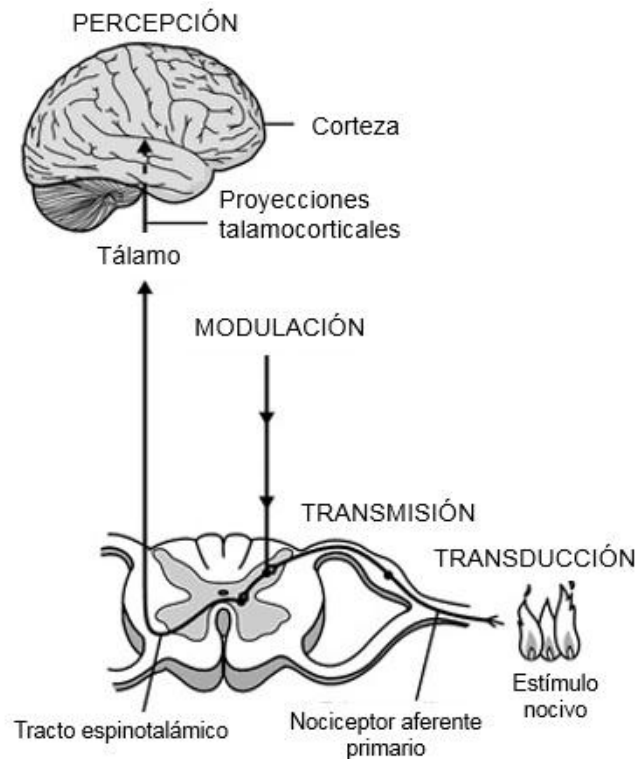


Figura 3. Proceso de nocicepción: transducción, transmisión, percepción y modulación (Ferrante and VadeBoncouer, 1993).

La activación de los nociceptores puede realizarse directamente, pero normalmente se realiza a través de mediadores que ejercen una acción excitatoria en las terminaciones nerviosas aferentes. El resultado de la liberación de estas sustancias será el inicio de los impulsos nerviosos, con el fin de disminuir el umbral de otras fibras nerviosas locales.

Las sustancias liberadas por los tejidos como respuesta al dolor serán las mismas que las que se liberan cuando hay daño tisular (Perena, 2000; Romera, 2000):

- Prostaglandinas, prostaciclina, leucotrienos y tromboxanos. Ellas y los radicales superóxido liberados son productos del dolor, mediadores comunes en la inflamación. Son potenciadores del dolor secundario. Sensibilizan a los receptores y desarrollan hiperalgesia.
- Sustancia P. Se libera por los axones de las neuronas sensitivas a nivel medular. Está asociada también a procesos inflamatorios.
- Histamina y serotonina (5HT). Presente en los tejidos inflamatorios. Puede activar directamente y producir dolor o sensibilizar a los nociceptores. La serotonina activa a nivel periférico a las fibras nociceptivas mientras que a nivel central participa en la modulación inhibitoria del dolor.
- Bradicina. En exudados inflamatorios y en tejido lesionado, tiene gran capacidad de producir dolor. Activa a los nociceptores a través de la fosfolipasa C (aumenta el calcio intracelular y provoca despolarización) y los sensibiliza.
- Hidrogeniones y ATP. Los hidrogeniones aumentan la conductividad iónica al sodio y al calcio, el ATP la aumenta al sodio, calcio y potasio, produciendo dolor agudo.
- Opioides endógenos. Activan los receptores δ y κ presentes en terminaciones de neuronas postganglionares simpáticas, bloquean la síntesis de prostaglandinas, reduciendo la hiperalgesia en áreas con inflamación y tejidos lesionados (Romera, 2000).

2. NERVIO TRIGÉMINO

El nervio trigémino es el más grande de los nervios craneales y el principal del primer arco braquial (Bathla, 2013; Joo, 2014). Es llamado así por sus tres divisiones: oftálmica (V1), maxilar (V2) y mandibular (V3). Al ser un nervio mixto, sirve como un conducto principal de las aferencias sensitivas de la cara, incluyendo tacto, dolor y temperatura, y proporciona inervación motora para los músculos de la masticación. Originado en el tallo cerebral, en la fosa posterior del cráneo, realiza un complejo trayecto hasta llegar a su territorio de distribución (Go, 2001; Sgarbi, 2009; Joo, 2014). Puede ser dividido anatómicamente en cuatro segmentos: segmento del tallo cerebral, cisternal, cavernoso y segmentos periféricos (figura 4) (Borges, 2010).

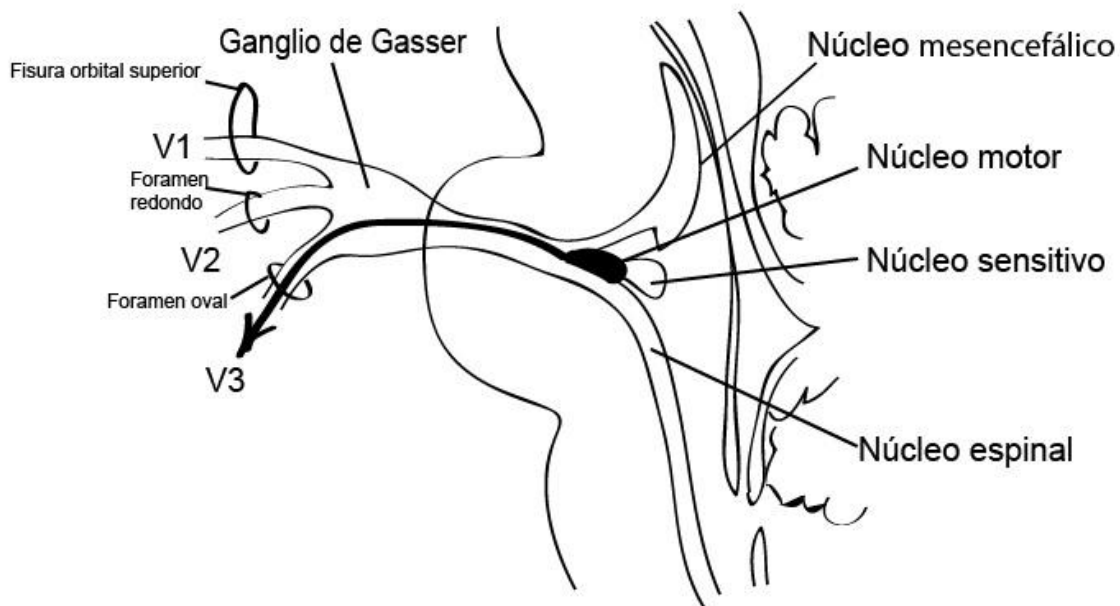


Figura 4. El nervio trigémino emerge de las porciones laterales del Puente. El ganglio de Gasser emite las tres ramas del trigémino para distribuirse en la periferia. La rama V1 sale a través de la fisura orbital superior, la V2 a través del foramen redondo y la rama V3 a través del foramen oval (Go, 2001).

Segmento del tallo cerebral

El origen de las fibras nerviosas está en el tronco encefálico, comprendiendo cuatro núcleos de sustancia gris: los núcleos sensitivo principal, mesencefálico, espinal y motor, siendo los núcleos sensitivos los dominantes (Sgarbi, 2009; Borges, 2010).

El más alto de los núcleos es el mesencefálico (MeN), una extensión superior del núcleo sensitivo principal en la porción inferior del mesencéfalo, y está encargado de transmitir información propioceptiva de los músculos extraoculares y masticatorios, permitiendo la modulación de las fuerzas de la masticación. Sus aferencias transmiten además, sensibilidad mecánica proveniente de los órganos dentarios, periodonto, paladar duro y de la cápsula de la articulación temporomandibular (Go, 2001; Sgarbi, 2009, Borges, 2010; Joo, 2014).

El núcleo sensitivo principal (PSN) transmite impulsos de tacto y presión de las tres ramas del trigémino. Está localizado en la porción lateral del puente, anterior y lateralmente al IV ventrículo. Sus fibras pueden ser tanto ipsilaterales como contralaterales, para terminar en el núcleo ventral posteromedial (VPM) del tálamo (Borges, 2010; Bathla, 2013; Joo, 2014).

El núcleo espinal (SN), una extensión caudal del PSN, junto con el tracto espinal, se extiende de la zona de entrada del trigémino en el puente, al nivel de los segmentos C2-C4 en la médula espinal, y yace anterolateralmente al acueducto de Silvio y al IV ventrículo. Transmite tanto sensibilidad dolorosa como térmica, y forma, en conjunto con el PNS, el complejo nuclear sensitivo del trigémino (TSNC), responsable de la transmisión de las modalidades sensoriales antes mencionadas. Sus fibras tienen una organización topográfica definida: las que llegan de la rama oftálmica son predominantemente ventrales, las de la rama mandibular son en su mayoría dorsales, y las fibras de la rama maxilar son intermedias. EL SN está orientado en un plano longitudinal y puede ser dividido en tres subnúcleos: caudal (CS), interpolar (IS) y oral (OS). Se cree que las fibras

trigeminotalámicas que llegan al CS proveen el sustrato anatómico y fisiológico para la percepción de dolor y temperatura en la región orofacial (Go, 2001; Borges, 2010; Henssen, 2016).

El núcleo motor se encuentra en la porción media del puente, anterior y medial al núcleo sensitivo. Los axones que emergen de este núcleo salen del tallo cerebral, a lo largo del segmento cisternal y llega a la cavidad de Meckel. Con los cuerpos celulares en el núcleo, los axones viajan inferiormente al ganglio de Gasser sin hacer sinapsis en él y se incorporan a la división V3. Los axones del núcleo mesencefálico tienen proyecciones a este núcleo, completando un arco reflejo para la modulación de las fuerzas masticatorias (Go, 2001; Joo, 2014).

Segmento cisternal (cavidad de Meckel)

El nervio trigémino emerge de la porción ventrolateral de la región media del puente (origen aparente del nervio), en forma de dos raíces separadas, una raíz motora pequeña y una sensitiva de mayor tamaño. El nervio se conduce a través de la cisterna prepontina y, pasando por el poro trigeminal penetra en la cavidad de Meckel, una extensión del espacio subaracnoideo limitado por pliegues dures, que contiene líquido cerebroespinal. El ganglio trigeminal se aloja en esta cavidad y emite tres ramas: la oftálmica o V1, la maxilar o V2 y la rama mandibular o V3. La división V3, junto con la rama motora, sale inferiormente a través del foramen oval y se extiende en el espacio masticatorio nasofaríngeo (Go, 2001; Borges, 2010; Joo, 2014).

Segmento cavernoso

Las divisiones oftálmica y maxilar de la raíz sensitiva continúan anteriormente en la pared lateral del seno cavernoso, debajo del nervio craneal IV y lateral al IV y a la arteria carotídea-cavernosa. La división V2 sale del seno cavernoso a través del foramen redondo (Go, 2001, Borges, 2010).

Segmentos periféricos

División oftálmica

La primera y más pequeña rama del nervio trigémino es el nervio oftálmico (V1), que provee sensibilidad al tercio superior de la cara (Marur, 2014). Del ganglio trigeminal, la rama V1 pasa por la parte inferior de la pared lateral del seno cavernoso para alcanzar la fisura supraorbital. Conforme se acerca a ésta, se divide en tres ramas: lagrimal, frontal y nasociliar (Go, 2001; Joo, 2014). Estas ramas participan en la inervación sensitiva de la piel de la frente, párpado superior y la parte superior de la nariz (Marur, 2014).

Nervio lagrimal. Es el más pequeño de la rama V1. Entra a la órbita por la fisura orbital superior y se extiende a lo largo del borde superior del músculo recto lateral y el techo de la órbita, hacia la glándula lagrimal emitiendo sus dos ramas: externa, que lleva información sensitiva desde la porción lateral de del párpado superior, la conjuntiva y la glándula lagrimal; y la rama interna o palpebral, desde la pared lateral del párpado superior y la piel de la región temporal (Go, 2001; Flores, 2011; Joo, 2014).

El nervio nasociliar se sitúa más profundo en la órbita que los nervios frontal y lagrimal. Cerca de la pared medial de la órbita continúa como el nervio etmoidal anterior y pasa atrás del foramen etmoidal anterior para inervar la mucosa nasal superior y septal. La rama nasal externa inerva la piel de la punta de la nariz y sus superficies laterales. El nervio nasociliar emite nervios ciliares que inervan al cuerpo ciliar, el iris y la córnea. El nervio infratroclear se ramifica del nervio nasociliar cerca del foramen etmoidal anterior y da sensibilidad a una pequeña área de la superficie medial del párpado superior y el puente de la nariz (Flores, 2011, Marur, 2014).

El nervio frontal entra en la órbita través de la fisura orbital superior, yace sobre el músculo elevador del párpado superior y se bifurca, emitiendo el nervio supraorbitario e infratroclear. Las ramas ascendentes del nervio supraorbitario inervan la piel de la frente y parte de la piel cabelluda; las descendentes dan inervación a la piel y mucosa del párpado superior; y las fibras óseas, el diploe del frontal y mucosa de senos frontales. El nervio supratroclear emite ramas para el

periostio y piel de la frente (frontales), para el párpado superior (palpebrales) y para la piel de la región interiliar (nasales) (Borges, 2010; Flores, 2011).

División maxilar

La división maxilar (V2), la rama intermedia del nervio, tiene funciones puramente sensitivas, llevando las aferencias del tercio medio de la cara, mucosa de la nasofaringe, senos maxilares, paladar duro, encía y órganos dentarios maxilares. Habiendo salido de la cavidad de Meckel a través del foramen redondo, entra a la fosa pterigopalatina y se dirige anteriormente a través de la fisura orbital superior, emitiendo sus ramas, que pueden dividirse en cuatro grupos según su origen: En el cráneo (nervio meníngeo), en la fosa pterigopalatina (nervios ganglionar, cigomático y alveolar superoposterior), en el canal infraorbitario (nervios alveolar superior medio y superoanterior) y en la cara (nervios palpebral, nasal y labial superior).

El nervio meníngeo emerge de la rama V2 de la fosa craneal media a través del foramen redondo. Recibe ramos del plexo simpático de la carótida interna y acompaña a la rama frontal de la arteria meníngeo media para llegar a la duramadre en la fosa craneal media. Sus ramos anteriores llegan a la fosa craneal anterior (Go, 2001; Flores, 2011; Joo, 2014).

Las ramas ganglionares en la fosa conectan la división maxilar del trigémino con el ganglio pterigopalatino. Contienen fibras parasimpáticas que se dirigen hacia las glándulas lagrimales, así como fibras sensitivas del periostio de la órbita y de la mucosa de la órbita, paladar y faringe.

El nervio cigomático se origina en la fosa pterigopalatina, entra en la órbita a través de la fisura orbital inferior. Está dividido en dos ramas: la cigomaticotemporal, que da inervación parasimpática a la glándula lagrimal e inervación sensitiva a la piel de la sien y al ángulo lateral de la órbita; y la rama cigomaticofacial, que sale hacia la cara atravesando el foramen cigomático y perfora al músculo orbicular de los párpados para inervar la piel del pómulo y

formar un plexo con las ramas cigomáticas del nervio facial y con las palpebrales del nervio maxilar (Flores, 2011).

El nervio alveolar superoposterior tiene su origen en la fosa pterigomaxilar, da sensibilidad a la mucosa del seno maxilar, y la encía superior en su unión con el carrillo, inerva los molares superiores después de atravesar los forámenes alveolares superoposteriores de la maxila y llegan a las raíces de los molares, en donde se dividen en cuatro porciones terminales: dentarios, alveolares, mucosos y óseos.

El nervio alveolar superior medio se origina del nervio infraorbitario. Al pasar por el canal infraorbitario, este nervio llega al seno maxilar y lo inerva, termina en los alvéolos y premolares superiores.

El nervio alveolar superoanterior se origina del nervio infraorbitario, que después de pasar por el seno maxilar se dirige oblicuamente hacia los incisivos y termina por arriba de ellos, emitiendo cuatro nervios que se anastomosan con el plexo posterior: los nervios nasales, dentarios, alveolares y óseos.

La rama terminal de la división maxilar es el nervio infraorbitario, que al emerger del foramen del mismo nombre se divide en tres ramas: las palpebrales, nasales, que inervan la piel lateral de la nariz y el septum nasal; y las ramas labiales superiores o descendentes, que inervan la piel de la parte anterior del carrillo y piel, mucosa y glándulas del labio superior (Flores, 2011).

División mandibular

La división mandibular (V3) es la división más grande del nervio trigémino. Inerva los órganos dentarios y encía mandibular, la piel de la región temporal, el labio inferior y el tercio inferior de la cara. A diferencia de las ramas V1 y V2, que son puramente sensitivas, la rama V3 contiene también fibras eferentes motoras que inervan los músculos adjuntos a la mandíbula, incluyendo a los músculos de la masticación, milohioideo, el vientre anterior del digástrico, el tensor del velo del paladar y el tensor del tímpano.

La división V3 está constituida por dos raíces: una raíz sensitiva grande, procedente de la parte lateral del ganglio trigeminal y emerge del foramen oval; y una raíz motora de menor tamaño que pasa por bajo el ganglio trigeminal y se une a la raíz sensitiva justo afuera del foramen oval. Entra en la fosa infratemporal y al músculo pterigoideo lateral, envía una rama meníngea y el nervio pterigoideo medial, para después dividirse en un tronco anterior pequeño y uno posterior grande.

La rama meníngea media emerge cerca del ganglio ótico y asciende a través del foramen espinoso con la arteria meníngea media para inervar la duramadre de la fosa craneal media. Se divide en una rama anterior y una posterior.

El nervio del músculo pterigoideo medial se desprende del nervio mandibular cerca del ganglio ótico y desciende para inervar al músculo pterigoideo medial. Contiene fibras sensitivas, motoras y propioceptivas de dicho músculo.

El tronco anterior es principalmente motor y da origen a los nervios bucal, maseterino y pterigoideo lateral. El nervio bucal es sensitivo e inerva la piel que cubre la parte anterior del músculo buccinador y la mucosa que lo reviste, así como la superficie bucal de las encías posteriores. El nervio maseterino forma parte de la rama motora e inerva al músculo masetero y manda un filamento a la articulación temporomandibular. El nervio temporal profundo, que también forma parte de la rama motora, se divide en dos: una rama anterior y otra posterior, que inervan el músculo temporal. El nervio pterigoideo, de la rama motora, inerva al músculo pterigoideo lateral.

El tronco posterior del nervio mandibular es principalmente sensitivo y origina a los nervios auriculotemporal, lingual y alveolar inferior. El nervio auriculotemporal se divide en las ramas temporal superficial, auricular anterior, del meato acústico externo, auricular y parotídea. La rama temporal superficial inerva la piel de la región temporal; las ramas auriculares anteriores inervan la piel del tragus y una porción adyacente al hélix; las ramas del meato acústico inervan a la piel del mismo y envían fibras a la membrana interna del tímpano; las ramas

articulares inervan la articulación temporomandibular; y la rama parotídea lleva fibras secretomotoras a la glándula parótida. El nervio lingual se une a la cuerda del tímpano del facial, desciende en la rama mandibular e inerva los dos tercios anteriores de la lengua y las encías de los molares inferiores. Sus ramas inervan además, la mucosa del piso de la boca y las glándulas submandibular y sublingual. El nervio alveolar inferior entra en el foramen mandibular o alveolar inferior, pasa por este conducto y se posiciona por debajo de los dientes, inervándolos hasta salir por el foramen mentoniano, originando al nervio del mismo nombre y dividiéndose en tres ramas: una que se dirige a la piel del mentón, y dos que ascienden a la piel y mucosa del labio inferior; estas ramas se comunican con la rama mandibular del nervio facial (figura 5) (Flores, 2011; Joo, 2014).

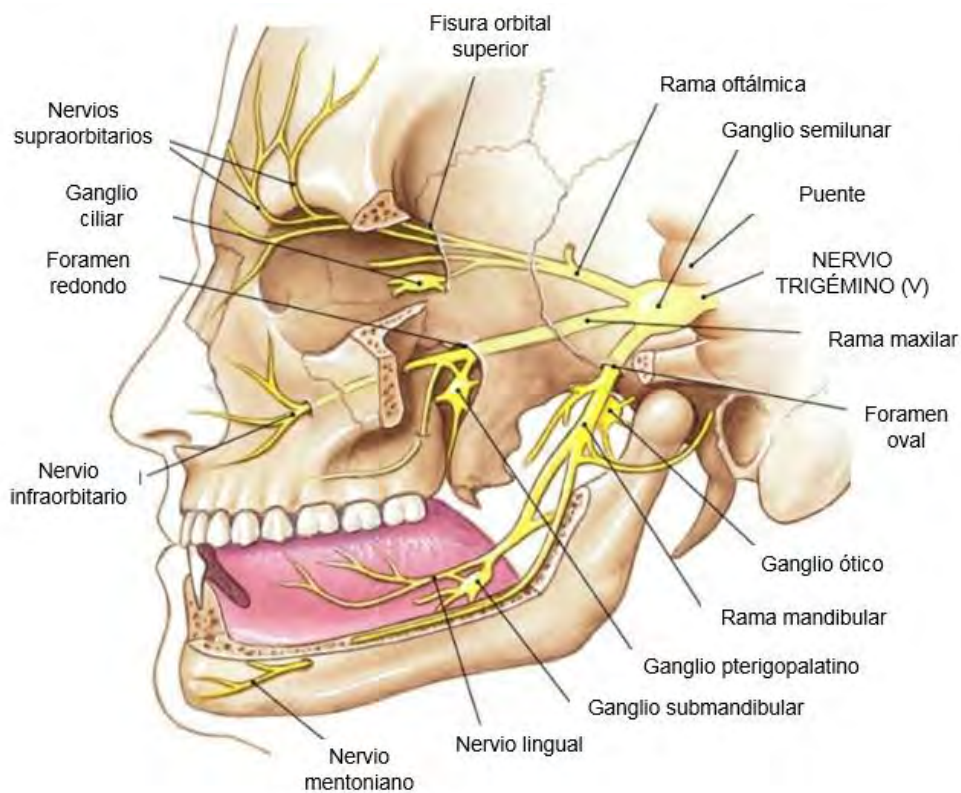


Figura 5. Distribución periférica del nervio trigémino (Cunnings, 2004).

3. PROCESAMIENTO NOCICEPTIVO Y DOLOR CRÓNICO OROFACIAL

3.1 Vías centrales del dolor

Las rutas espinotalámica y la trigeminal son las mayores rutas nerviosas para la transmisión de dolor e información de la temperatura normal del cuerpo y cara al cerebro (Perena, 2000).

La vía espinotalámica es la mayor vía nociceptiva. La estimulación nociceptiva mecánica, química o térmica abordará los nociceptores periféricos que conducen la señal nociceptiva de las neuronas somatosensoriales de primer orden en el cuerno dorsal de la médula espinal. En el cuerno dorsal, la neurona de primer orden hará sinapsis con las neuronas de segundo orden o neuronas de proyección. Las neuronas de segundo orden que forman los tractos espinotalámico (lateral) y espinoreticular (medial) se cruzarán inmediatamente en la médula espinal y conducen al núcleo ventral posteromedial (VPM) del tálamo, donde hacen su segunda sinapsis con las neuronas del tercer orden. Estas neuronas se proyectan finalmente a la corteza somatosensorial para el componente sensorial-discriminativo del dolor, y a las estructuras límbicas (corteza cingulada anterior e insular) para el componente motivacional del dolor (figura 6) (Perena, 2000; Guerrero, 2004; Marchand, 2008).

Los estímulos nocivos del área de la cara son transmitidos por las fibras nerviosas que provienen de las neuronas en el ganglio trigeminal a través de la vía trigeminal o circuito trigémino-talámico. Las fibras nerviosas entran en el tallo cerebral y descienden a la médula, donde inervan una subdivisión del complejo nuclear trigeminal. De aquí, las fibras nerviosas cruzan la línea media neural y suben a inervar las células en el lado contrario (figura 7).

El área del tálamo que recibe la información del dolor de la médula espinal y el núcleo trigeminal también recibe la información sobre estímulos sensoriales normales, como tacto y presión. De esta área, las fibras nerviosas son enviadas a las áreas corticales asociadas con la información sensorial (Kopf, 2010).

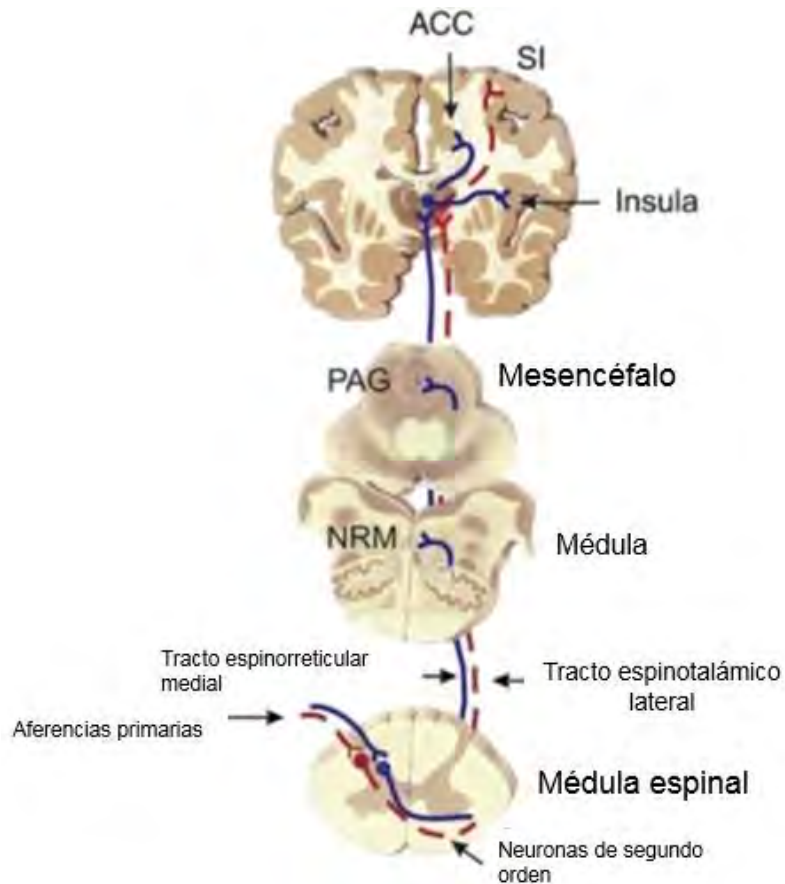


Figura 6. Vía espinotalámica. Las fibras A- δ y C hacen su primera sinapsis con las neuronas de proyección en el asta dorsal de la médula espinal. Las neuronas de segundo orden se cruzan en la médula y conducen al núcleo talámico, donde hacen su segunda sinapsis. Las neuronas de tercer orden se proyectan a la corteza somatosensorial y a las estructuras límbicas. ACC, corteza cingulada anterior; SI, corteza somatosensorial primaria; PAG, sustancia gris periacueductal; NRM, núcleo del rafe magno (Marchand, 2008)

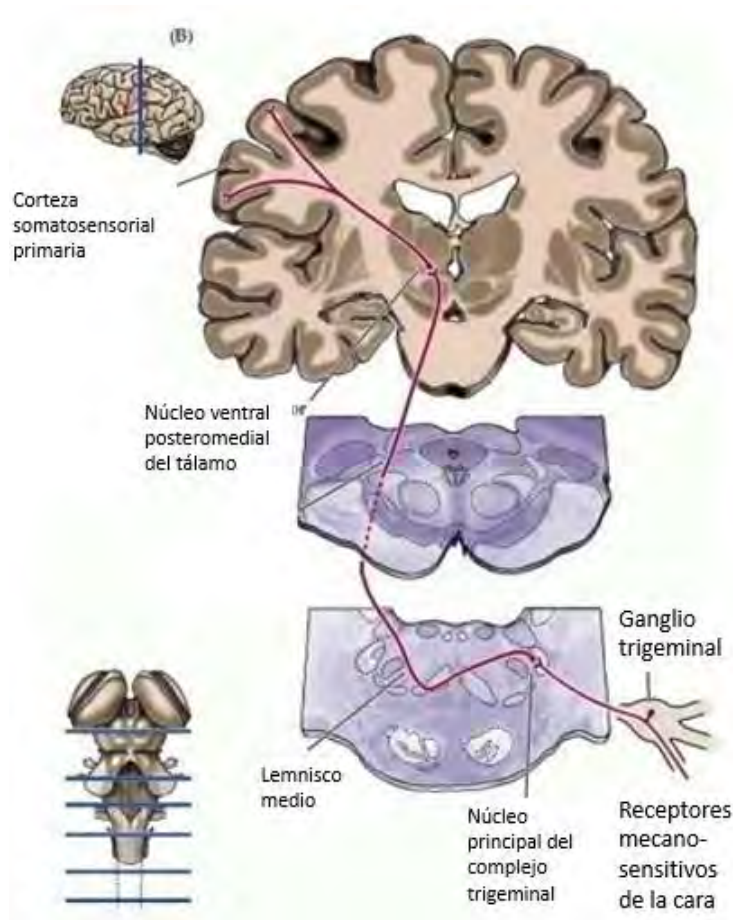


Figura 7. Vía trigeminal. A partir de la estimulación de los receptores de las ramas del nervio trigémino, se envían fibras al ganglio trigeminal y descienden a la médula, cruzan al lado opuesto y ascienden hasta llegar al núcleo ventral postero medial del tálamo, para proyectarse hacia la corteza mediante las radiaciones tálamo corticales.

La contribución talámica y de las áreas frontales anteriores de la corteza cerebral le dan a la reacción dolorosa un gran número de aspectos emocionales y de carácter discriminativo. El tálamo da lugar a mayores activaciones del sistema límbico y la corteza cerebral permite que se discrimine el patrón total de cambios fisiológicos en el organismo. Los grupos nucleares del tálamo a los que llegan los estímulos nociceptivos son el complejo ventrobasal y los núcleos intralaminares. En el complejo ventrobasal se recibe la estimulación de la piel. El tálamo proyecta a partir de sus núcleos intralaminares en forma difusa hacia la corteza, sobre todo

a la región orbitofrontal. La integración talamocortical toma en cuenta la naturaleza nociceptiva del estímulo, así como sus funciones activadoras de respuestas límbicas y corticales (Alcaraz, 2001).

3.2 Desarrollo del dolor crónico

El dolor es un mecanismo de defensa natural y evolutivo, que permite la supervivencia de un individuo. Sin embargo, cuando el dolor pierde su condición protectora, los cambios en el sistema nervioso central y periférico resultan en el desarrollo de estadios de dolor crónico (Romero, 2007).

Para hablar de un dolor que se ha convertido en crónico, algunos autores han fijado períodos de tiempo, por ejemplo, seis meses. Sin embargo, el establecimiento de estos períodos ha sido arbitrario, ya que no se cumplen en diferentes enfermedades, como el herpes zoster. Existen estudios que han apoyado la idea de que mecanismos periféricos, centrales e inmunes son los causantes del dolor crónico (Guerrero, 2004).

La persistencia de algunos tipos de dolor puede inducir a cambios en la función neuronal, que pueden fijar patrones de facilitación, sensibilización o de memoria, responsables del paso a la cronicidad (Guerrero, 2004). Estos cambios ocurren a nivel del sistema nervioso central y periférico (Julius, 2001; Wilcox, 2015).

A nivel del sistema nervioso periférico, los nociceptores, gracias a su capacidad de ser modulados, participan en el dolor persistente y sus condiciones patológicas. Una de estas condiciones es la alodinia, una respuesta aumentada de las neuronas a la transmisión dolorosa en la médula espinal (sensibilización central), o la disminución del umbral de activación de los nociceptores (sensibilización periférica) (Julius, 2001).

En la sensibilización central, el dolor puede producirse por la actividad en las fibras no nociceptivas (Julius, 2001). El estímulo constante y repetitivo en fibras C puede inducir al fenómeno de wind-up, que consiste en un aumento progresivo

del número de potenciales de acción. Los episodios repetitivos de este fenómeno desencadenan fenómenos de potenciación a largo plazo (LTP) y de depresión a largo plazo (LTD), las cuales también participan en procesos de aprendizaje y fijación de la memoria del dolor (Guerrero, 2004). La activación de LTP favorece el transporte de neurotransmisores a terminales centrales, estableciendo la sensibilización central a través de mejorar la transmisión sináptica y disminuir la inhibición en el asta dorsal de la médula espinal y en el subnúcleo caudal trigeminal, en el caso del dolor orofacial. Estos cambios plásticos maladaptativos provocan, por tanto, que los estímulos no dolorosos produzcan dolor (Bereiter, 2000; Woolf, 2000; Ji, 2001; Romero, 2007).

La sensibilización periférica es producida cuando los nociceptores son expuestos a los productos del daño tisular e inflamación, referidos como la “sopa inflamatoria”: protones extracelulares, ácido araquidónico y otros metabolitos lipídicos, serotonina, bradicinina, nucleótidos, entre otros, que actúan sobre los canales iónicos en las terminaciones nerviosas. Como los nociceptores pueden liberar péptidos y neurotransmisores, como el CGRP, sustancia P y ATP, de sus terminaciones al ser activadas por un estímulo nocivo, pueden facilitar la formación de la sopa inflamatoria, promoviendo la liberación de estos factores de células no neuronales y tejido vascular, fenómeno denominado como inflamación neurogénica (Julius, 2001).

3.3 Regiones cerebrales involucradas en el procesamiento nociceptivo

Existen diversas estructuras corticales y subcorticales que participan en la experiencia dolorosa, incluyendo regiones sensitivas, límbicas y de asociación. Las áreas más comúnmente activadas en estudios de neuroimagen en presencia de dolor son la corteza somatosensitiva primaria y secundaria (S1 y S2), la corteza anterior cingulada (ACC), la ínsula, la corteza prefrontal (CPF), tálamo y cerebelo, las cuales tienen conexión con proyecciones que reciben información nociceptiva, así como el núcleo accumbens (NAc), la amígdala, y la sustancia gris periacueductal (PAG), que recibe aferencias de vías espinoreticulares (Apkarian, 2005; Bushnell, 2013).

Se ha sugerido que los componentes sensorial-discriminativo y afectivo-motivacional del dolor son procesados de forma paralela. S1 y S2 codifican información de aspectos sensitivos, mientras que la ACC e ínsula realizan la labor de codificar sus aspectos motivacionales (Hart, 2003; Bushnell, 2013).

3.4 Dolor orofacial

Algunas de las condiciones más debilitantes y de mayor prevalencia provienen de estructuras inervadas por el nervio trigémino, como la cabeza, cara, músculos masticatorios, articulación temporomandibular (ATM), etcétera (Romero, 2014).

El dolor orofacial puede surgir de diferentes regiones y etiologías. Es por eso que Okeson lo clasificó siguiendo dos ejes principales: de condiciones físicas y psicológicas. Entre las condiciones físicas incluye al dolor originado de estructuras musculoesqueléticas, como los desórdenes de la ATM; el dolor neuropático, clasificándolo como episódico, entre los que están las neuralgias y continuo; y al dolor neurovascular, como es el caso de las migrañas. Las condiciones psicológicas incluyen a todas aquellas que produzcan o influyeran en la experiencia dolorosa, por ejemplo, estados de estrés o trastornos por ansiedad (Romero, 2007; Sarlani, 2006; Okeson, 2008).

En el caso del dolor neuropático trigeminal, puede manifestarse como resultado de una lesión traumática del nervio, lo que puede derivar en dolor crónico en el sitio de la lesión (Romero, 2014).

4. COGNICIÓN

La cognición es definida como la capacidad de un sujeto para prestar atención, identificar un estímulo y planificar respuestas significativas y adecuadas a éstos estímulos, sean externos o internos.

La corteza de asociación, que constituye aproximadamente el 75% de la totalidad de esta, es la estructura responsable de dar lugar a la cognición, pues procesa el ingreso de la información y planea una respuesta a ello. La corteza de asociación se distingue de la motora y sensitiva, que representan el 25% restante

de la totalidad de la corteza, por las aferencias que recibe. Una de las principales estructuras que envían proyecciones a la corteza es el tálamo. La corteza sensitiva primaria recibe aferencias de áreas talámicas que reciben proyecciones de los órganos de los sentidos. Por el contrario, la corteza de asociación recibe sus proyecciones de regiones del tálamo que, a su vez, las reciben de otras regiones de la corteza.

Son tres núcleos en el tálamo los que tienen proyecciones recíprocas con las áreas de la corteza asociativa, que a su vez, se clasifica en tres. Las proyecciones del núcleo pulvinar del tálamo se dirige a la corteza del lóbulo parietal, las de los núcleos talámicos laterales posteriores se dirigen hacia la corteza del lóbulo temporal, y las proyecciones de los núcleos dorsales mediales del tálamo se dirigen hacia el lóbulo frontal. El hecho de que las proyecciones del tálamo provengan a su vez de otras áreas de la corteza implica que toda la información que llega a la corteza de asociación es procesada en profundidad.

Como ya se mencionó, la corteza de asociación puede dividirse en tres regiones relacionadas a los lóbulos en los que se encuentran: la corteza de la región parietal, la de la región temporal y la de la región frontal. Cada una de estas regiones da lugar a cada uno de los tres procesos elementales en la cognición: atención, identificación y planificación. Así, la región parietal es esencial para atender a estímulos complejos, la región temporal para la identificación de estos estímulos, y la región frontal para la planeación de la respuesta conductual, en donde es necesario elegir una de entre múltiples opciones e ignorar los estímulos irrelevantes para que esta respuesta sea la más adecuada (Kolb, 2002; Purves, 2004).

Entre las funciones desarrolladas por el lóbulo frontal, más específicamente, la corteza prefrontal (PFC), se encuentran las funciones ejecutivas. Las funciones ejecutivas son un conjunto de habilidades interrelacionadas que permiten a un sujeto modificar sus pensamientos y acciones. Estas tareas involucran el control de la atención, la memoria de trabajo, solución de problemas, toma de decisiones,

flexibilidad mental, planificación de la conducta y autorregulación (Schmeichel, 2007; Solberg, 2009).

La conducta de autorregulación, asociada a funciones ejecutivas, consiste en la capacidad de un sujeto para suprimir una respuesta en favor de otra, menos esperada, pero más deseada. Se ha sugerido que esta función es un recurso limitado que puede ser fatigado e, incluso, depletado. Se ha encontrado que una tarea de autorregulación, seguida de otra tarea que requiera el uso de otros elementos cognitivos, como son el control de la atención o la persistencia, puede alterar el desempeño del sujeto en la segunda tarea, como consecuencia de la primera. Este efecto, sería el resultado de que los recursos disponibles se vean disminuidos, por lo que, a pesar de que exista variación entre cada individuo, puede decirse que es limitado, ya que pueden existir “cuellos de botella” en los procesos asociados al circuito neuronal frontoparietal, que regula funciones ejecutivas (Muraven, 1998; Marios, 2005; Solberg, 2009; Kniffin, 2015).

4.1 Aprendizaje- memoria

El aprendizaje se define como un cambio relativamente permanente en la conducta de un organismo como resultado de una experiencia. La memoria consiste en la capacidad de recordar o reconocer la experiencia previa. Así, mientras que el aprendizaje se refiere más a un proceso cuyo resultado se manifiesta en el comportamiento, la memoria implica una representación mental que refleja algún tipo de cambio en el encéfalo (Kolb, 2002; Bacigalupe, 2012).

La memoria puede clasificarse de acuerdo con diferentes criterios, como el tiempo, dividiéndola en memoria a corto plazo y memoria a largo plazo; o de acuerdo con su función, separándose en memoria declarativa y procedimental. La memoria declarativa es aquella que se refiere a contenidos específicos de experiencias específicas, es el “qué hacer”. Por otra parte, la memoria procedimental es aquella cuyo recuerdo no requiere el uso de la vía consciente. Es, en general, el saber “cómo hacer las cosas”.

En el caso de la memoria declarativa y procedimental, al ser procesos diferentes, involucran estructuras cerebrales distintas. En la memoria declarativa, el hipocampo, así como tres regiones corticales mediales (la corteza entorrinal, parahipocampal y perirrinal) y la amígdala, desempeñan un rol muy importante. Ellas, las conexiones están organizadas secuencialmente, de forma que otras regiones corticales proyectan a la corteza perirrinal y a la parahipocampal, las cuales a su vez proyectan a la corteza entorrinal. El circuito entre la neocorteza y la corteza entorrinal tiene proyecciones recíprocas, lo que explicaría el carácter consciente de la memoria declarativa.

Para la memoria procedimental se ha descrito un circuito diferente. En este circuito, los ganglios basales son fundamentales.

Es importante resaltar que no puede encontrarse en el sistema nervioso un único lugar que sea la sede del aprendizaje o la memoria. Así, al retirar diferentes partes del cerebro de una rata, como lo hizo Lashley en 1950 (Lashley, 1950; Morris, 2005), los recuerdos se debilitan, pero no se eliminan por completo. Prácticamente todo el sistema nervioso puede cambiar con la experiencia, pero diferentes experiencias cambian diferentes partes (Kolb, 2002). Para fines del presente trabajo, se hará énfasis en la participación del circuito de los ganglios basales, uno de los circuitos neuronales de mayor importancia para el aprendizaje asociativo y la memoria procedimental, así como para otros procesos cognitivos.

4.1.1 Plasticidad cerebral y aprendizaje-memoria

El aprendizaje requiere de la descarga de las neuronas, que causan cambios morfológicos y fisiológicos en la eficacia de sus sinapsis. Esta capacidad del encéfalo y sus neuronas para modificar su estructura en respuesta a la experiencia o a diversos estímulos se conoce como plasticidad. Las nuevas sinapsis que se forman pueden ser adicionales entre neuronas ya conectadas, o bien, entre neuronas que no lo estaban previamente. Este fenómeno es necesario para que ocurra el aprendizaje asociativo, en donde dos o más estímulos no

relacionados se asocian para provocar una respuesta conductual (Kolb, 2002; Da Cunha, 2009).

Las experiencias pueden modular la actividad neuronal, resultando en modificaciones de larga duración en los circuitos neuronales, teniendo influencia también en pensamientos, sentimientos y conductas (Citri, 2008; Di Filippo, 2009). Dos de estas formas principales de plasticidad de larga duración, son los fenómenos de potenciación a largo plazo y depresión a largo plazo.

La depresión a largo plazo (LTD) consiste en la debilitación selectiva de conjuntos específicos de sinapsis, a través de estímulos de baja frecuencia por períodos prolongados; mientras que la potenciación a largo plazo (LTP) es un cambio en el potencial excitatorio postsináptico, que puede durar horas, días o semanas en respuesta a la estimulación de una sinapsis, de ahí que sea ampliamente relacionado con el aprendizaje y la memoria. Para este último tipo de plasticidad, es necesaria la participación del glutamato, el principal neurotransmisor excitatorio en el encéfalo, y dos de sus receptores, el N- metil-D- aspartato (NMDA) y el ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metilisoazol-4-propiónico (AMPA). De acuerdo con la propuesta de Donald Hebb, para que la potenciación a largo plazo ocurra, tanto la neurona presináptica como la postsináptica deben ser activadas al mismo tiempo (Abbott, 2000; Kolb, 2002; Purves, 2004).

4.2 Procesamiento en los ganglios basales: Participación del cuerpo estriado

Los ganglios basales son un conjunto de núcleos que se localizan en el prosencéfalo, debajo de la sustancia blanca de la corteza. Junto con el tálamo y otras estructuras estrechamente asociadas, forman un sistema que desempeña un rol muy importante en las funciones sensoriomotoras, hedónicas y cognitivas, particularmente el estriado en sus dos porciones: dorsal y ventral o núcleo accumbens (Kolb, 2002; Da Cunha, 2009; Di Filippo, 2009).

4.2.1 Circuito de los ganglios basales

Los componentes centrales de los ganglios basales son el estriado dorsal y ventral y el globo pálido (GP). El estriado dorsal está formado por el núcleo caudado y el putamen, mientras que diversos autores se refieren al estriado ventral como el núcleo accumbens (NAc), siendo este su parte principal (figura 8). El globo pálido consta de una porción interna (GPi) y una externa (GPe) y del pálido ventral. Debido a sus conexiones recíprocas con estas estructuras nucleares, la sustancia negra (SN), el área tegmental ventral (VTA), y los núcleos subtalámicos (STN) son considerados asociados a las estructuras de los ganglios basales. La sustancia negra se compone de dos partes: la sustancia negra pars reticulada (SNr) y la sustancia negra pars compacta (SNc). (Parent, 1995; Da Cunha, 2009).

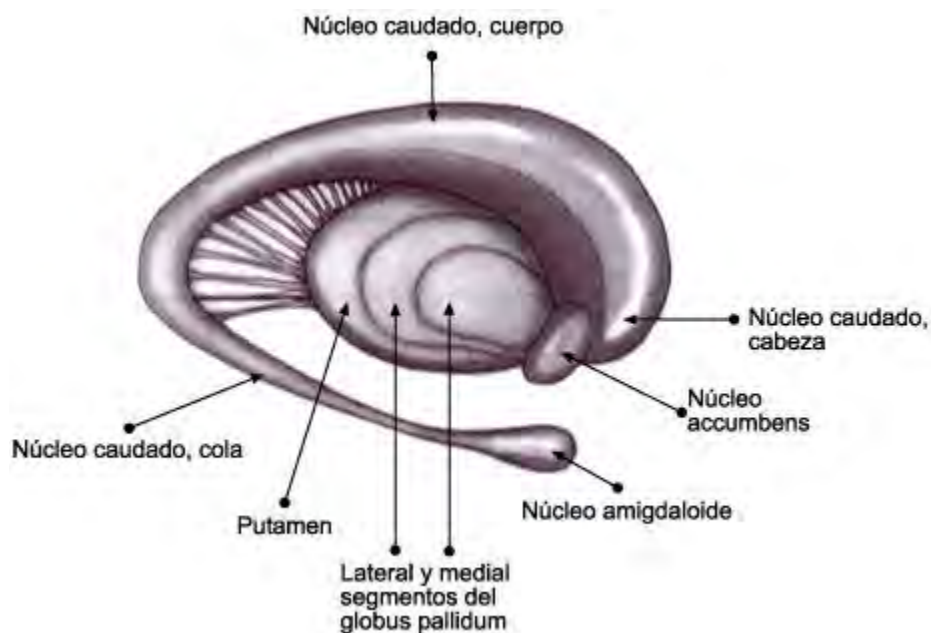


Figura 8. Componentes de los ganglios basales (Peñaloza, 2007)

Los núcleos de los ganglios basales forman circuitos parcialmente cerrados con la neocorteza y el tálamo. Las neuronas de la mayoría de la neocorteza proyectan al estriado, el lugar de entrada de las aferencias a los ganglios basales. Las neuronas estriatales proyectan, a su vez, al globo pálido (GP) o a la sustancia negra reticulada (SNr), ambos considerados los núcleos de salida de los ganglios basales, cuyas proyecciones se dirigen a núcleos talámicos específicos que

proyectan de vuelta a la corteza frontal (McHaffie, 2005; DeLong, 2007; Di Filippo, 2009).

Las aferencias provenientes de la neocorteza que llegan al estriado son excitatorias (glutamatérgicas), mientras que las proyecciones que emergen de él y que se dirigen hacia GP y SNr son inhibitorias (GABAérgicas). Es por esto que la actividad de la neocorteza afecta la actividad de los ganglios basales que, de vuelta, modulan actividades motoras y cognitivas de la corteza frontal. La modulación que ejecutan las neuronas talámicas en la corteza frontal está bajo el control inhibitorio del GPi y la SNr. Este control inhibitorio está regulado por dos vías. La vía directa consiste en una conexión entre el estriado y los núcleos de salida de los ganglios basales (GPi, SNr), que produce un efecto de activación al bloquear los impulsos GABAérgicos. La vía indirecta la constituyen las eferencias del estriado, que se dirigen al segmento externo del GP (GPe) y a los núcleos subtalámicos (STN). Estos envían proyecciones al GPi y a la SNr que, al igual que en la vía directa, se dirigen al tálamo y este a su vez, tiene eferencias que completan el circuito. La vía indirecta produce un efecto de inhibición de la conducta, al incrementar la actividad de neuronas glutamatérgicas excitatorias en los núcleos subtalámicos, induciendo la excitación de SNr y GPi (neuronas GABAérgicas) (figura 9) (Parent, 1995; DeLong, 2007; Di Filippo, 2009; Kravitz, 2012; Fields, 2014).

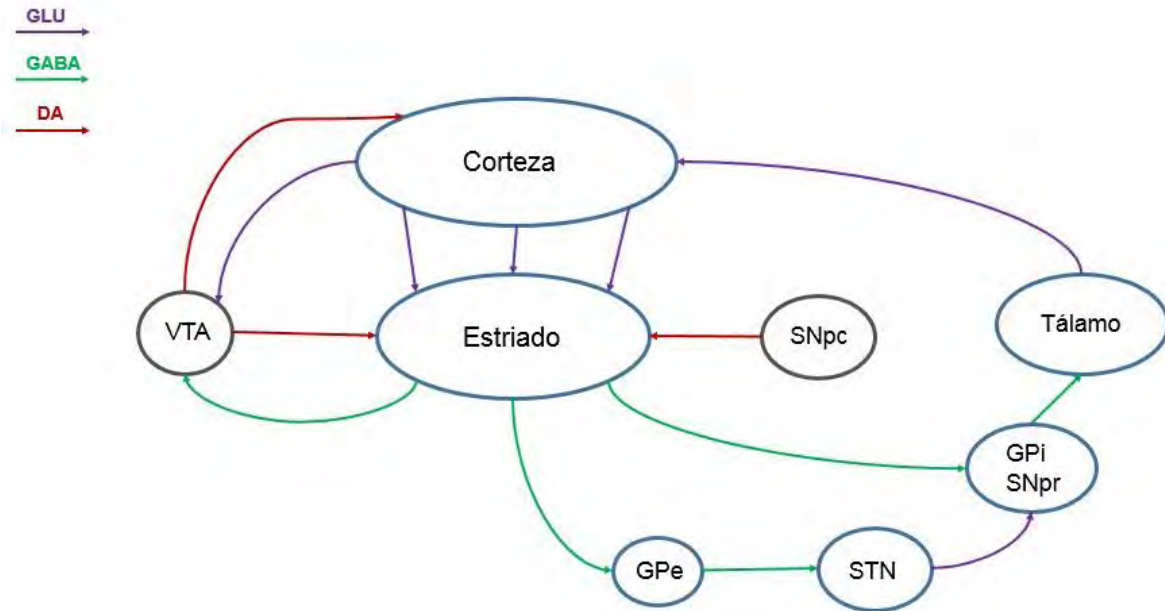


Figura 9. Circuito de los ganglios basales (Di Filippo, 2009).

La importancia del cuerpo estriado radica en que se cree que es un sustrato primario para numerosas formas de aprendizaje y memoria, así como para el control de respuestas conductuales. El estriado dorsal parece estar inervado por áreas asociativas y sensoriomotoras de la corteza, recibe aferencias dopaminérgicas de la SNc y parece participar principalmente en la generación del movimiento y el aprendizaje. Sin embargo, muchas partes del estriado están involucradas en varias formas de aprendizaje, como la parte ventral del estriado o núcleo accumbens (NAc). El NAc recibe aferencias dopaminérgicas del área tegmental ventral (VTA) y constituye un componente principal de la vía mesolímbica, desempeñando también un rol elemental en los procesos de recompensa y motivación, en donde un reforzamiento, positivo o negativo, es de gran importancia para que el aprendizaje ocurra. Hay un mayor involucramiento del NAc en el aprendizaje por asociación acción-resultado y del estriado dorsolateral en la formación de hábitos (Nicola, 2007; Da Cunha, 2009; Di Filippo, 2009; Kravitz, 2012).

4.3 El sistema corticoestriatal y los procesos de cognición y aprendizaje-memoria

El papel del estriado en la memoria y en diferentes formas de aprendizaje parece estar basado en cambios en la actividad neuronal que ocurren cuando una tarea conductual específica está siendo aprendida. Los ganglios basales, en especial el estriado, son capaces de seleccionar y amplificar de forma diferencial las señales neuronales (plasticidad). Es así como el fenómeno de plasticidad, con sus variaciones de potenciación y depresión a largo plazo (LTP y LTD) es necesario para el control motor y cognitivo, ya que puede influenciar el tamaño de las sinapsis y estabilizar las redes neuronales (Hikosaka, 1999; Schultz, 2003; Pisani, 2005; Di Filippo, 2009).

La potenciación a largo plazo puede ser inducida en el estriado mediante la activación repetida de terminaciones corticales. Por lo tanto, las sinapsis corticoestriatales son los elementos de unión de la información de asociación que llega de diferentes regiones de la corteza (Da Cunha, 2009).

El reforzamiento positivo y el castigo son procesos elementales para modelar el aprendizaje en un animal. Mientras que el reforzamiento mantiene o aumenta la probabilidad de que una conducta ocurra, el castigo la disminuye. El estriado está involucrado en ambos procesos a través de dos poblaciones neuronales específicas: las neuronas espinosas medianas (MSNs) que expresan el receptor a dopamina D1 y las MSNs que expresan el receptor a dopamina D2. La activación de estos receptores es necesaria para la inducción de LTD o LTP. La potenciación a largo plazo (LTP) requiere de la activación de los receptores D1 y es inhibida por la activación de los receptores D2, mientras que la depresión a largo plazo (LTD) ocurre con la activación de los receptores D2. Se ha encontrado que las MSNs que expresan el receptor D1 pertenecen principalmente a la vía directa (aquella que proyecta al GPi y a la SNr) y las MSNs que presentan el receptor D2 a la indirecta (que proyecta hacia el GPe). Por tanto, en presencia de dopamina, es más probable que la LTP ocurra en la vía directa, promoviendo una conducta de activación y de búsqueda de recompensas, mientras que en la vía indirecta ocurra LTD, produciendo una conducta de inhibición o aversiva, como

respuesta a un castigo (Gerfen, 1990; Calabresi, 1997; Centonze, 2003; Gerfen, 2006, Da Cunha, 2009; Kravitz, 2012).

Ya que estos procesos de activación-inhibición afectan casi de forma exclusiva a la corteza frontal a través de las proyecciones corticales antes mencionadas, y a áreas subcorticales motoras, resulta en la inducción/represión de actos, planeación de acciones y otras funciones ejecutivas (Da Cunha, 2009).

La dopamina desempeña un papel central en los procesos cognitivos y de aprendizaje memoria, ya que es necesaria tanto para los LTP como para los LTD en las sinapsis corticoestriatales. Los estímulos aversivos, por ejemplo, dolor, inducen una pausa en la liberación de dopamina por la duración del evento, seguida por una respuesta aversiva. La porción dorsal del estriado recibe aferencias dopaminérgicas de la sustancia negra pars compacta (SNc), mientras que el NAc (porción ventral del estriado) recibe aferencias dopaminérgicas del área tegmental ventral (VTA) (Coizet, 2006; Yin, 2006; Di Filippo, 2009; Kravitz, 2012).

El circuito de los ganglios basales, particularmente el estriado, seleccionan acciones basadas en estímulos ambientales y almacenan asociaciones adaptativas. En este contexto, la memoria procedimental es el producto del procesamiento en los ganglios basales, así como el aprendizaje asociativo y otras funciones cognitivas, como la planeación de respuestas. De acuerdo con Da Cunha (2009), los recuerdos están formados por asociaciones de fragmentos de información sobre el ambiente y acciones específicas y, ya que las eferencias de los ganglios basales se dirigen a la corteza frontal y a los núcleos motores del tallo cerebral, los recuerdos codificados en este sistema deben ser expresados como acciones, lo cual explicaría su naturaleza procedimental.

5. ALTERACIONES COGNITIVAS EN PRESENCIA DE DOLOR CRÓNICO

El dolor a menudo es acompañado por diferentes emociones. La asociación entre el dolor y la connotación emocional negativa es evolutiva. La aversión de los organismos al dolor les ayuda a aprender rápida y eficazmente a evitar situaciones

peligrosas y desarrollan comportamientos que disminuyen la probabilidad de dolor y de daño físico. Un individuo acumula un conjunto de experiencias a las que el dolor está asociado, y adquiere un significado del contexto en el que ocurrió. En el caso del dolor agudo, esta condición es de gran importancia, ya que la conducta de evitación aprendida reduce los riesgos para la salud del sujeto. Sin embargo, cuando existe dolor crónico, evitar actividades y contacto social afecta al paciente, involucrando menos actividad, miedo, depresión y más dolor (Hadjistavropoulos, 2004; Kopf, 2010).

Las disfunciones cognitivas son un componente importante en los cambios conductuales que pueden ocurrir en condiciones de dolor crónico. Se ha encontrado que el dolor agudo está asociado a un patrón de respuestas fisiológicas observadas en ataques de ansiedad, mientras que el dolor crónico es caracterizado más efectivamente por las respuestas autónomas y por un patrón de signos vegetativos similares a los vistos en desórdenes depresivos (Sushma, 2014; Hart, 2003).

Entre las concomitantes del dolor crónico se encuentran los cambios de humor, fatiga, alteración de los patrones de sueño, en la memoria, cambios en la motivación, en los procesos de atención y en el desempeño de diversas tareas (Hart, 2003; Kniffin, 2015).

La experiencia del dolor es un fenómeno que involucra la interacción de muchos factores, incluyendo las funciones cognitivas. Su presencia, junto con la interacción de estos componentes cognitivos, emocionales, conductuales y fisiológicos, resulta desafiante para que quien lo sufre, pueda llevar a cabo sus actividades cotidianas (Apkarian, 2009; Solberg, 2009; Attal, 2014).

Cada una de las alteraciones inducidas por dolor crónico, requiere que el individuo que lo padece realice un esfuerzo para regular su comportamiento en diferentes situaciones, mientras debe lidiar con las condiciones del dolor. Las conductas de evitación y los niveles de actividad reducidos pueden perpetuar un patrón cíclico que produzca estrés emocional asociado (Nicholson, 2000; Solberg, 2009; Kniffin, 2015).

En diferentes estudios se ha concluido que el dolor crónico está asociado al daño neuropsicológico. El daño es más evidente en las pruebas de velocidad de procesamiento psicomotor, memoria, concentración y capacidad de atención, siendo esta última un aspecto de gran importancia en la cognición, ya que, al demandar atención, el dolor reduce la capacidad del individuo para concentrarse en otras actividades, e incrementando la percepción del mismo (Nicholson, 2000; Hart, 2003; Sushma, 2014).

Los modelos animales de dolor persistente neuropático e inflamatorio sugieren que los circuitos a nivel del sistema nervioso central y periférico alteran la transmisión de impulsos nociceptivos, y que estos circuitos sufren una reorganización dramática (Woolf, 2000).

Así mismo, en estudios de neuroimagen se han encontrado superposiciones entre las regiones cerebrales involucradas en procesos cognitivos y en la modulación del dolor, como son la corteza prefrontal (PFC), involucrada en funciones ejecutivas, y la corteza anterior cingulada (ACC), involucrada en los procesos de atención y memoria (Miller, 2001). Se ha encontrado también, que en presencia de dolor crónico, existe una disminución en la densidad de la sustancia gris de la corteza prefrontal y del tálamo, lo que sugiere una posible conexión con el procesamiento cognitivo (Apkarian, 2004); además de una reorganización morfológica y funcional de la PFC en presencia de dolor neuropático (Metz, 2009). Se ha encontrado también, que existen cambios en la ACC. La subdivisión afectiva de la ACC tiene conexiones con estructuras como la amígdala, la ínsula y la corteza orbitofrontal. A diferencia de ella, la subdivisión cognitiva de la ACC tiene conexiones con estructuras como la PFC, corteza parietal y áreas premotoras, implicadas en el control de la atención, procesamiento de la información y planeación de la respuesta (Hart, 2003).

Se ha demostrado que en la transición del dolor a ser crónico, el sistema corticoestriatal está implicado, ya que en condiciones de dolor persistente, la sustancia gris se ve disminuida. Así mismo, una mayor conectividad funcional en el NAc predijo la persistencia del dolor (Baliki, 2012). Esta relación puede explicar

las deficiencias en elementos cognitivos como el aprendizaje y la memoria. Attal y cols. han propuesto también, que deficiencias en las funciones ejecutivas y de memoria tienen un mayor riesgo de desarrollar dolor crónico, lo que hace más notoria la relación entre los procesos cognitivos y el dolor persistente, así como las estructuras cerebrales implicadas (Attal, 2014).

Cada una de las alteraciones inducidas por dolor crónico requiere que el individuo que lo padece realice un esfuerzo para regular su comportamiento en diferentes situaciones, mientras debe lidiar con las condiciones del dolor. Las conductas de evitación y los niveles de actividad reducidos pueden perpetuar un patrón cíclico que produzca estrés emocional asociado (Nicholson, 2000; Solberg, 2009; Kniffin, 2015).

El daño cognitivo que reportan los pacientes con dolor crónico está asociado a cambios motivacionales, como un deseo reducido por realizar sus actividades cotidianas, además de alteraciones en la memoria y velocidad de procesamiento (Hart, 2003). En un proyecto anterior del laboratorio, se demostró que en presencia de dolor crónico orofacial en un modelo animal, la motivación para obtener una recompensa con sacarosa se ve disminuida (Gutiérrez, 2016)

El manejo exitoso del dolor crónico mediado por el nervio trigémino es el objetivo tanto de los pacientes como de los clínicos del dolor orofacial. El dolor orofacial persistente agota todos los recursos personales de un individuo, y se ha asociado a las conductas de autorregulación. El dolor persistente puede interferir con las habilidades de autorregulación en un individuo (Solberg, 2009; Kniffin, 2015).

Se ha demostrado también, que el desempeño de una tarea de autorregulación puede causar fatiga, que resulta en un posterior desempeño deficiente en tareas que involucran funciones ejecutivas (Kniffin, 2015).

Una de dichas tareas, es la que evalúa las conductas de persistencia. Para los fines de este proyecto, es posible definir la persistencia como los esfuerzos

repetitivos que realiza un sujeto por un tiempo prolongado para obtener una recompensa.

En un estudio realizado en humanos, se observó que las personas que presentaban condiciones de dolor crónico tenían menor capacidad de persistir en una tarea de persistencia antecedida por una tarea de autorregulación, en comparación con las personas que no presentaban dolor. Esto sugiere que el dolor crónico deja a los sujetos que lo presentan vulnerables a la fatiga por autorregulación, debido a las demandas que supone lidiar con el dolor crónico (Solberg, 2010; Kniffin, 2015).

OBJETIVO GENERAL

Caracterizar conductualmente los efectos del dolor orofacial neuropático crónico sobre los procesos cognitivos de autorregulación, aprendizaje-memoria, persistencia y adaptación en un modelo animal.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Proponer un modelo de estudio para el dolor neuropático crónico orofacial a partir de la lesión de constricción del nervio mentoniano.
- Determinar la presencia de hipersensibilidad mecánica posterior a la constricción del nervio mentoniano.
- Obtener una conducta de aprendizaje en una tarea de tipo <<go/no-go>> en roedores para la evaluación del proceso de autorregulación.
- Evaluar la capacidad de adaptación mediante la persistencia por la obtención de una recompensa dulce después de una tarea inicial que involucra habilidades de autorregulación.
- Evaluar la capacidad de aprendizaje de una nueva regla en presencia de dolor neuropático crónico orofacial.

HIPÓTESIS

La lesión de constricción del nervio mentoniano produce dolor neuropático crónico en un modelo roedor. Este dolor induce alteraciones en los procesos de autorregulación, aprendizaje-memoria y adaptación, como la manifestación de cambios plásticos a nivel del sistema nervioso central. El desempeño de los animales con dolor neuropático crónico en las tareas de autorregulación y persistencia, así como en la tarea de aprendizaje en reversa, será deficiente e comparación con los animales que no serán sometidos a la lesión y que no presentarán dolor.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

La presencia de dolor persistente en un individuo no se limita a su sintomatología, también involucra alteraciones emocionales y cognitivas que, al verse reflejadas en la conducta, afectan las actividades cotidianas de quien lo presenta, con la capacidad incluso de imposibilitarlas. Entre los procesos cognitivos que se ven afectados se encuentran el de aprendizaje-memoria y de persistencia, cuya alteración supone una falla en la capacidad por parte del sujeto para adaptarse a las exigencias que su entorno le demanda.

De acuerdo con el Instituto de Neurobiología de la Universidad Nacional Autónoma de México, el dolor como síntoma es la causa número uno de asistencia a consulta médica en la población. De igual modo, en la práctica clínica del odontólogo no es extraño que los pacientes acudan a consulta refiriéndolo, por lo que es importante que el primero tenga los conocimientos necesarios sobre el dolor y su manejo, así como de sus implicaciones tanto a nivel sensorial como afectivo y cognitivo.

El dolor neuropático crónico puede derivar no sólo de procesos infecciosos o neoplásicos, sino también de lesiones ocasionadas accidentalmente en

procedimientos comunes en el consultorio dental (Romero, 2014). Estas condiciones pueden traer como consecuencia cambios en la conducta del paciente, y la consecuente disminución de su calidad de vida.

En la actualidad, el estudio del dolor neuropático trigeminal y su tratamiento continúa siendo limitado, ya que la información disponible y el manejo de este tipo de dolor están basados en la evidencia asociada al manejo del dolor en otras partes del cuerpo. Así mismo, es necesario identificar los sustratos neuronales involucrados en el dolor neuropático crónico y en sus efectos adversos para proponer alternativas terapéuticas efectivas, ya que muy pocas pacientes obtienen un completo alivio. Es por eso que se decidió estudiar conductualmente los efectos del dolor persistente en procesos cognitivos específicos, pues su evaluación permite continuar una línea de investigación para determinar los circuitos cerebrales involucrados. De esta manera, será posible buscar alternativas para el tratamiento del dolor y abordarlo no sólo desde el aspecto sensorial, sino también afectivo y cognitivo, previniendo su daño y la disminución de la calidad de vida de los pacientes.

METODOLOGÍA

1. Animales

Todos los procedimientos se llevaron a cabo de acuerdo con las normas del comité de ética de la Facultad de Estudios Superiores 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 se utilizó el menor número posible de animales por grupo.

Se utilizaron 17 ratas macho de la cepa Wistar, con un peso inicial de 200 a 250g, de aproximadamente ocho semanas de edad. Fueron alojadas en cajas de policarbonato en un cuarto con temperatura de 21°, bajo un ciclo de luz- oscuridad de 12-12 horas (iniciando a las 12:00 pm). Se dividieron aleatoriamente en dos grupos: el grupo experimental (cirugía de constricción del nervio mentoniano) y el grupo control (cirugía sham), Los sujetos estuvieron privados de agua durante los días en los que se efectuó el experimento, con alimento ad libitum. Durante la evaluación de preferencia de dos botellas y la evaluación de hiperalgesia mecánica los sujetos tuvieron agua y alimento ad libitum.

2. Modelo quirúrgico

Para la lesión de constricción crónica, los animales fueron anestesiados con Ketamina xilazina (40-90mg/kg; 5-15mg/kg i.p). La cirugía se realizó con control visual directo. Se realizó una incisión en la piel facial sobre la mandíbula para la exposición del nervio mentoniano. Una vez localizado, su constricción fue hecha con una ligadura con sutura catgut 5-0, pasando la sutura por debajo del nervio y realizando un nudo estrecho. Posteriormente, la incisión fue suturada y no hubo tratamiento antibiótico post operatorio. Para el grupo control, en la cirugía sham se realizó la misma incisión, se observó el nervio mentoniano sin ligarlo, y la incisión fue suturada. Ambas cirugías, de constricción del nervio mentoniano y aparente

(sham), fueron hechas del lado derecho, dejando el lado izquierdo intacto (figura 10).

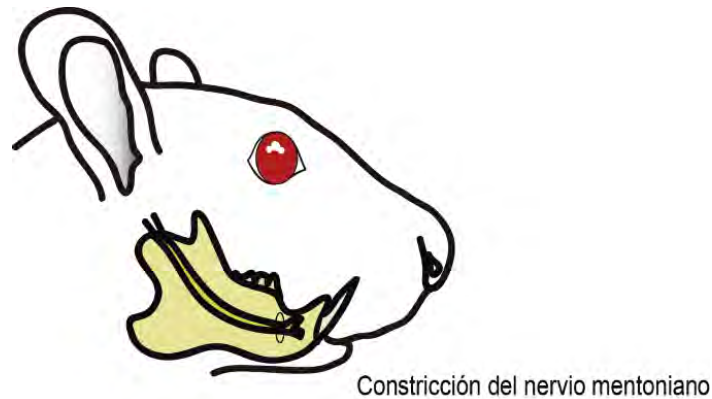


Figura 10. Modelo de lesión de constrictión del nervio mentoniano.

3. Prueba de hipersensibilidad mecánica

Para evaluar los efectos de la cirugía se utilizaron los filamentos de von Frey, un tipo de estesiómetro que consiste en un dispositivo hecho de nylon, sostenido perpendicularmente en una base. Estos filamentos fueron previamente confeccionados (Pires de Sousa, 2014) y la evaluación fue estandarizada en un proyecto alterno del laboratorio.

Las ratas fueron colocadas individualmente en cajas plásticas transparentes y habituadas a la observación y a los movimientos realizados al efectuar la prueba. Una vez habituadas, se procedió a aplicar 5 filamentos de von Frey: 10, 15, 26, 60 y 100gf (gramos-fuerza) en las zonas inervadas por el nervio mentoniano (figura 11). En cada animal, los estímulos fueron aplicados bilateralmente y en forma ascendente.

La respuesta a cada filamento fue categorizada con un puntaje en una escala nociceptiva:

- 0 para una respuesta nula
- 1 para la detección del estímulo

- 2 para una reacción de retirada
- 3 para una respuesta de ataque o escape
- 4 para una respuesta de acicalamiento facial prolongado

Esta evaluación fue realizada 3 y 21 días posteriores a la cirugía de constricción del nervio mentoniano.

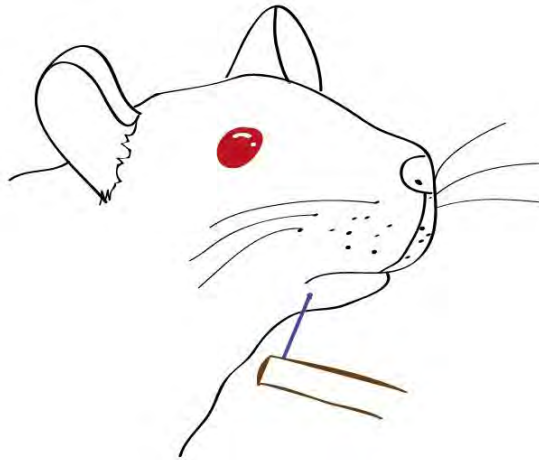


Figura 11. Aplicación de la prueba de hipersensibilidad mecánica con filamentos de von Frey.

4. Evaluación conductual

Las pruebas conductuales fueron llevadas a cabo en una cámara modular operante (Med Associates Inc®) con el software automatizado MedPC. La cámara está equipada con dos palancas retráctiles, cada una con una luz frontal y, al centro, un puerto dispensador de recompensas (figura 12). La recompensa consistió en una gota de 10 microlitros de una solución de sacarosa al 10%.

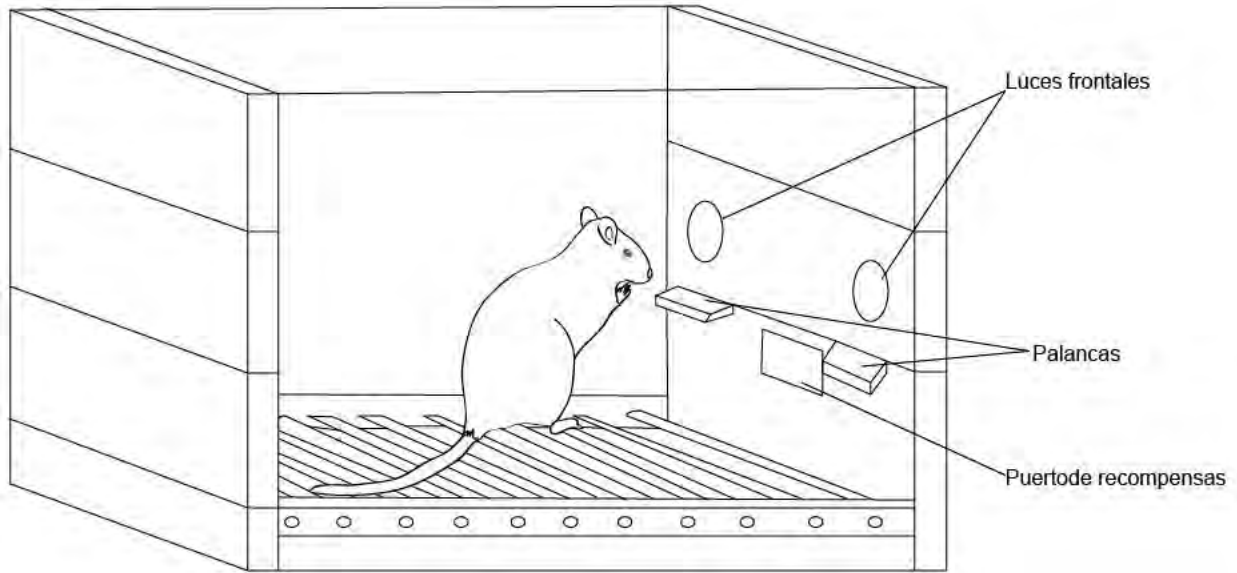


Figura 12. Cámara modular operante. Cuenta con dos palancas retráctiles, luces frontales y un puerto dispensador de recompensas, con los cuáles es posible establecer las condiciones del experimento.

4.1 Condicionamiento

Los animales estuvieron privados de agua durante los experimentos. Fueron colocados en las cajas operantes durante una hora bajo un programa de razón fija en relación 1:1, en donde presionar una vez la palanca equivalía a obtener una recompensa. Una vez obtenida la conducta de estímulo-recompensa y el número de palanqueos era mayor a 100, los animales podían ser sujetos a las siguientes tareas de condicionamiento.

4.2 Modelo de autorregulación y persistencia

El modelo de autorregulación y persistencia está basado en evaluaciones conductuales utilizadas en estudios previos.

Las ratas fueron sujetas a dos tareas: la primera involucra la autorregulación, denominada go/no go mientras que la segunda involucra una actividad en la que no era obtenida ninguna recompensa y se evaluó la persistencia de los animales por obtenerla.

Los sujetos fueron colocados en las cajas operantes y expuestos a dos tareas. La parte correspondiente a la autorregulación consistió en una tarea de tipo go/no-go. Esta tarea tenía una duración de 24 minutos, divididos en ocho ciclos de tres minutos en los que la luz frontal de la caja estaba encendida (ciclos “on”), alternados con ciclos de la misma duración en los que dicha luz era apagada (ciclos “off”), comenzando con la luz encendida. Los animales recibían una recompensa (una gota de solución de sacarosa al 10%) por cada cuatro palanqueos. Las ratas eran recompensadas únicamente cuando la luz frontal de la caja estaba encendida.

La segunda parte de la prueba comenzaba inmediatamente después de terminar el último ciclo de la tarea go/no-go. Durante esta tarea de persistencia, la luz permanecía encendida durante 10 minutos. Sin embargo, las ratas no recibían ninguna recompensa durante este período. El tiempo total de la prueba era de 24 minutos (figura 13).

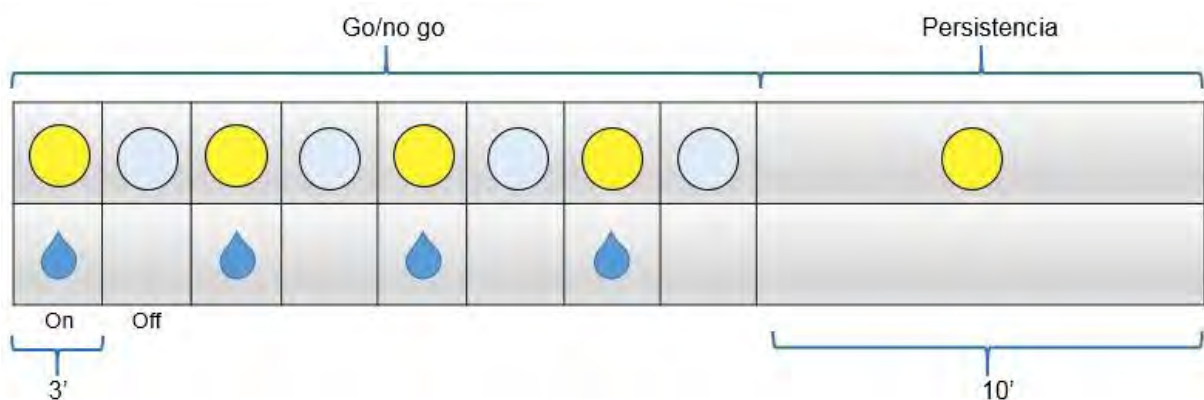


Figura 13. Diseño de la tarea Go/no go y persistencia.

En el software MedPC se registraron automáticamente el número de palanqueos, tanto en la tarea go/no-go, diferenciando los ciclos de encendido y los de apagado, como en la tarea de persistencia, en la que también se registró el tiempo que pasaba la rata presionando la palanca. El tiempo que cada rata pasó presionando la palanca durante la tarea de persistencia fue usado para calcular el tiempo que cada animal pasó intentando obtener una recompensa. Así, si una rata

presionaba la palanca durante 6 minutos en la tarea de persistencia, se dice que pasó 6 minutos persistiendo en el intento de obtener una recompensa.

Los animales pasaron por un período de entrenamiento, en el que únicamente estuvieron sometidos a la tarea go/no-go de 24 minutos. Una vez obtenida dicha conducta y con un número de recompensas obtenidas mayor a 100, se pasó al período de experimentación. Durante el período de experimentación, las ratas pasaron por un día de entrenamiento (Tarea go/no-go) y un día de prueba con la tarea de 24 minutos seguida inmediatamente por la tarea de 10 minutos de persistencia (34 minutos en total).

4.3 Aprendizaje en reversa

Para evaluar el aprendizaje, las ratas fueron sometidas a una tarea denominada aprendizaje en reversa, que constaba de los mismos elementos que la tarea go/no-go. Sin embargo, en esta tarea las ratas sólo eran recompensadas cuando la luz frontal estaba apagada, y no cuando estaba encendida. Esta prueba se realizó en 5 sesiones posteriores a la cirugía de constricción trigeminal (figura 14, 15).

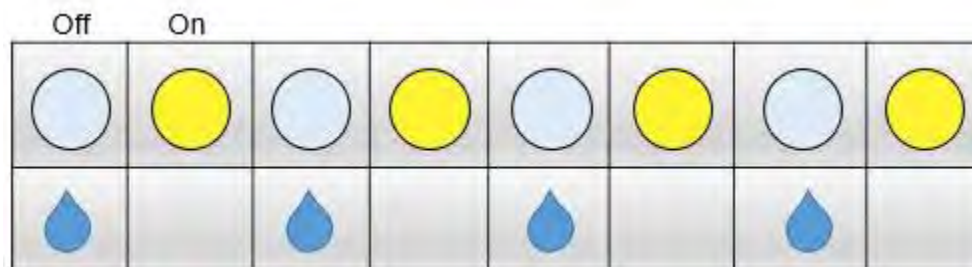


Figura 14. Tarea de aprendizaje en reversa. La duración de la tarea fue la misma que la de la tarea go/no go, sin embargo, los ciclos de luz recompensados fueron invertidos para evaluar la capacidad de aprendizaje y memoria.

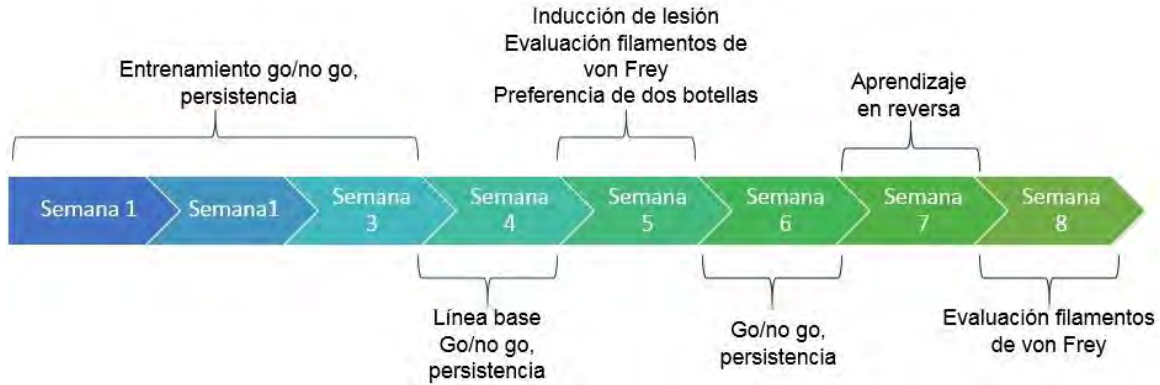


Figura 15. Diseño experimental del proyecto.

5. Análisis estadístico

Se utilizó MATLAB 2014 y R statistics para analizar los datos arrojados del sistema en matrices. Las pruebas estadísticas que se utilizaron para analizar la conducta fueron t de student y Kolmogorov Smirnof.

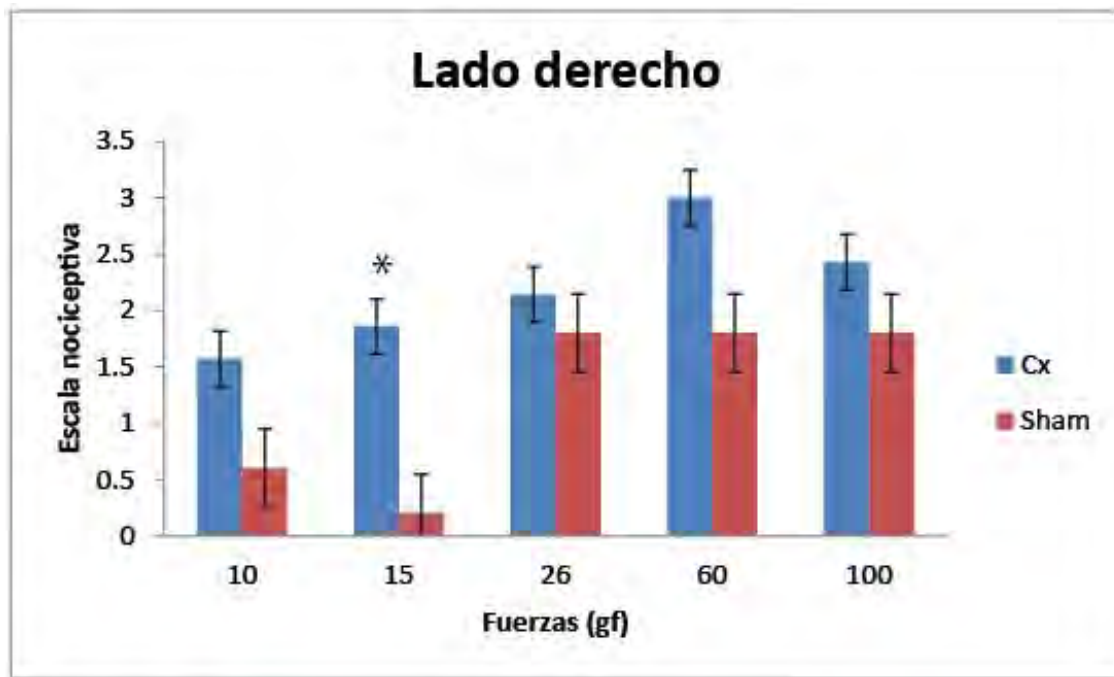
RESULTADOS

a) La lesión de constricción del nervio mentoniano produce dolor

La prueba de hipersensibilidad mecánica fue llevada a cabo con los filamentos de von Frey. Las ratas con la lesión constricción del nervio mentoniano presentaron diferencias significativas, comparadas con el grupo sham.

Los animales a los que se les realizó la lesión de constricción del nervio mentoniano presentaron una respuesta de retirada e incluso de ataque, cada una con su respectivo puntaje, a la aplicación de los filamentos en la zona de la cirugía. Se encontró también, que en el mismo grupo, hubo una respuesta aumentada a la aplicación del filamento que ejerce 15gf en la zona contralateral a la cirugía. No así con el grupo de la cirugía sham, en el cual el puntaje de respuesta a la aplicación de los filamentos, tanto ipsilateral como contralateral, fue bajo. El efecto hiperalgésico de la lesión de constricción del nervio mentoniano se observa en la sensibilidad aumentada a estímulos de poca fuerza, los cuales

produjeron reacciones de bajo puntaje en la escala al aplicarse en el grupo sham. Al evaluar el filamento que ejerce 26gf del lado derecho (lado de la cirugía), se observaron similitudes en los puntajes obtenidos en ambos grupos, esto pudo deberse a la sensibilidad por parte del grupo sham después del proceso quirúrgico. Sin embargo, en todos los filamentos aplicados, el puntaje en la escala nociceptiva obtenido por el grupo experimental fue mayor que el del grupo control para ambos lados (*t-test, $p < 0.05$) (figura 16).



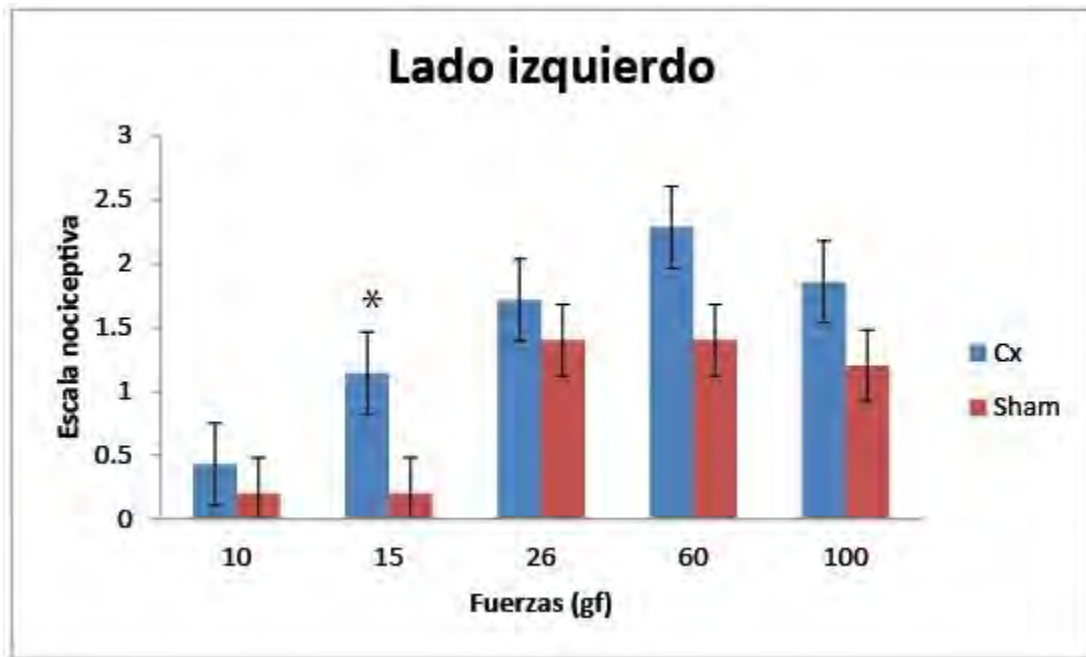


Figura 16. Hipersensibilidad mecánica inducida por la constricción del nervio mentoniano. Se observan en el puntaje obtenido a la aplicación de los filamentos de von Frey. Las ratas del grupo de constricción del nervio mentoniano presentaron un mayor puntaje como respuesta a las mismas fuerzas aplicadas al grupo control (sham) (t-test, $p < 0.05$).

Para comparar los resultados de las mediciones hechas a los 4 y 21 días después de la lesión se realizó la resta del puntaje en la escala nociceptiva de los animales con cirugía menos el puntaje del grupo control ($\Delta Cx-Sham$) para el lado en el que se practicó la lesión (derecho) y el lado izquierdo. Se encontró que, en el lado de la lesión de constricción el puntaje en la escala nociceptiva disminuyó considerablemente a los 21 días de realizar la lesión, en comparación con los resultados obtenidos a los 4 días. En la evaluación contralateral esta relación se pierde, ya que en el lado izquierdo no se practicó, para ningún grupo, la lesión de constricción (figura 17).

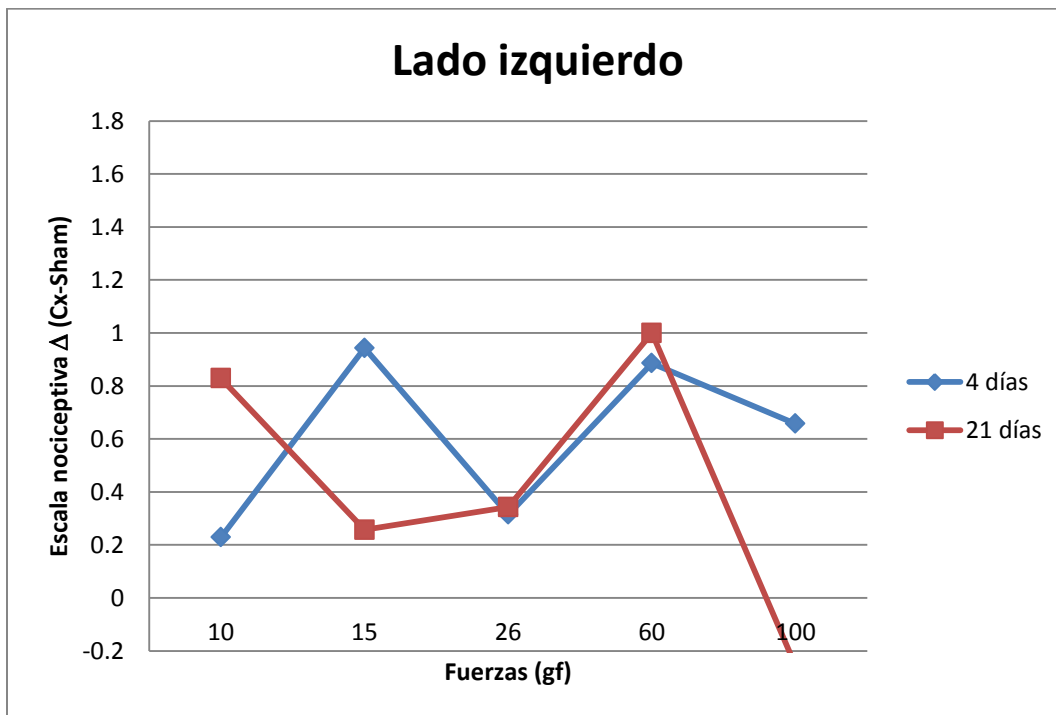
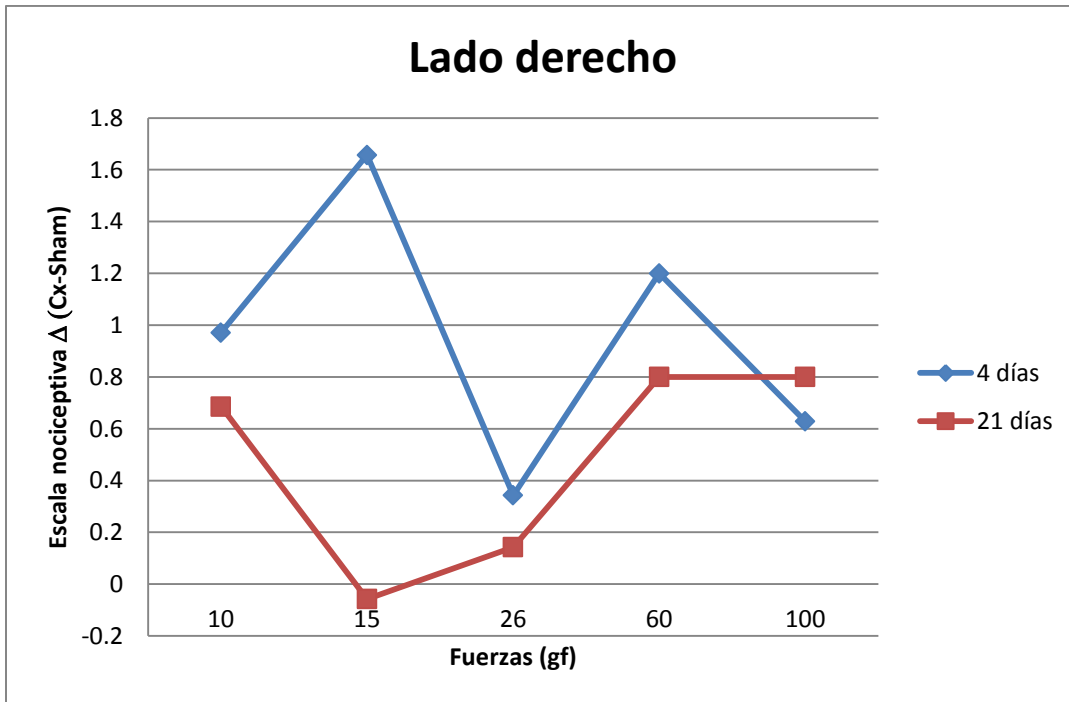


Figura 17. Comparación de los puntajes obtenidos en la escala nociceptiva a los 4 y 21 días después de la cirugía de constricción del nervio mentoniano.

b) El dolor crónico no afecta significativamente una tarea que involucra autorregulación

1. Ensayo prequirúrgico

Durante la tarea go/no go, los animales debían discriminar los períodos de luz (on) de los de oscuridad (off) para obtener una recompensa de sacarosa después de 4 palanqueos, y realizar dicho trabajo únicamente cuando era deseado, es decir, durante los ciclos on. De esta manera, fue posible evaluar la conducta de autorregulación, a través de suprimir la conducta de realizar palanqueos durante toda la tarea, en favor de trabajar únicamente cuando les era requerido. El rendimiento en la tarea go/no go se analizó comparando el número de palanqueos registrados con la luz encendida, en relación a los palanqueos no recompensados, es decir, los registrados con la luz apagada. Como se observa en la figura 18, los animales presentaron una alta frecuencia (Hz) de palanqueos durante los ciclos “on”, y no durante los ciclos “off” (t-test, $p > 0.05$), indicando que la conducta de autorregulación fue adecuada, y sin mostrar diferencias significativas entre un grupo y otro.

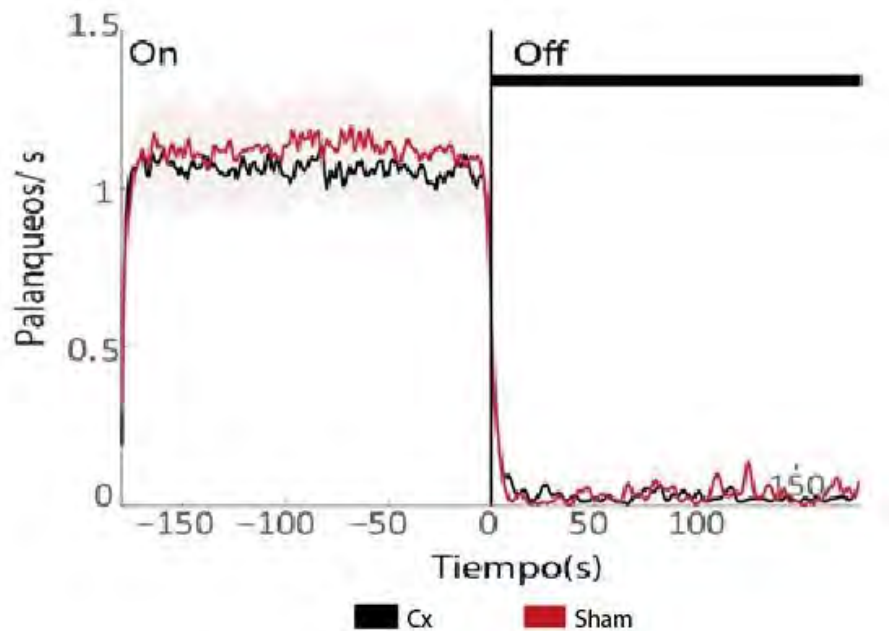


Figura 19. Una frecuencia alta de palanqueos durante los ciclos “on” y no en los “off” indica una adecuada conducta de autorregulación por parte de los roedores.

2. Ensayo postquirúrgico

Como se observa en la figura 19, el rendimiento de ambos grupos, el de la cirugía sham (rojo) y el de la constricción del nervio mentoniano (negro), se vio disminuido después de la cirugía. Sin embargo, la frecuencia de palanqueos durante los ciclos de encendido continúa siendo mayor que la obtenida durante los ciclos de apagado de la tarea (t-test, $p > 0.05$), lo que sugiere que la función de autorregulación no fue afectada significativamente por el dolor crónico neuropático.

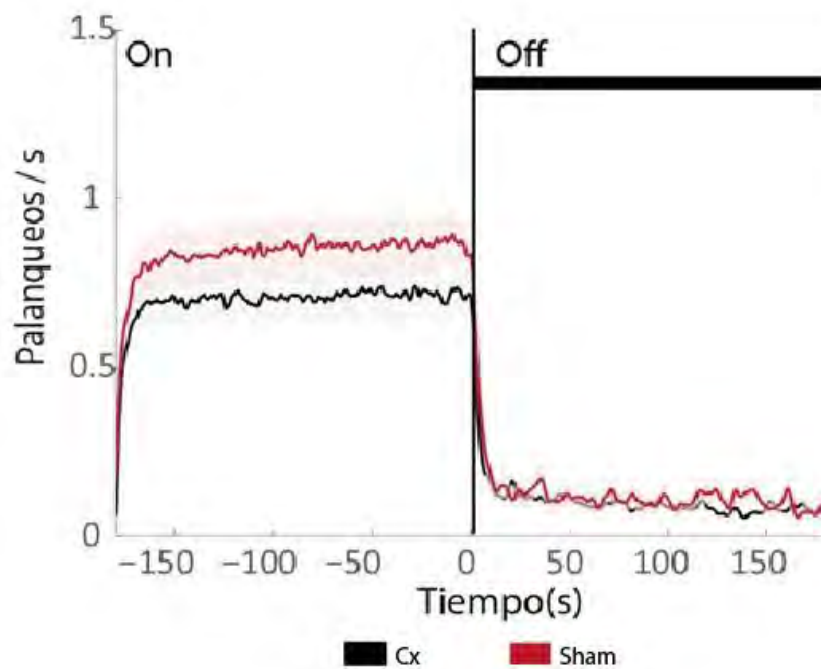


Figura 19. Ensayo postquirúrgico de la tarea go/no go. A pesar de que para ambos grupos el rendimiento en la tarea disminuyó, se sigue observando un patrón similar de palanqueos al del ensayo prequirúrgico.

c) La persistencia por una recompensa de sacarosa y la adaptación son afectadas por el dolor crónico neuropático orofacial.

En la figura 20 se observa la suma acumulativa de palanqueos durante los 10 minutos de persistencia, en donde la luz permanecía encendida, pero los roedores no eran recompensados por ningún palanqueo. Esta suma se obtuvo agregando las respuestas en función del tiempo en un rango de 0,05 segundos, es decir, durante los primeros 500ms se obtuvo el promedio de los palanqueos; a éste, se sumó el promedio de los siguientes 500ms y así sucesivamente hasta concluir con los 10 minutos de esta fase de la tarea. La suma aquí presentada es representativa de todas las sesiones, pre y postquirúrgicas y, al ser acumulativa, un incremento menor de palanqueos es indicador de una adecuada adaptación, ya que el roedor comprende que la conducta no será recompensada y modifica su comportamiento, dejando de presionar la palanca. En dicha gráfica pueden observarse cambios significativos antes y después de la cirugía únicamente para el grupo sham, sugiriendo una mejor adaptación que la del grupo de constricción del nervio mentoniano, ya que, en el grupo sham, la suma de los palanqueos después de la cirugía es menor, es decir, persiste cada vez menos por la recompensa. Esta disminución de los palanqueos en los roedores que no experimentaban dolor crónico y que no ocurrió en el grupo de constricción del nervio mentoniano sugiere que el dolor crónico obstaculizó el proceso de comprensión en dichos roedores, impidiendo la adaptación y modificación de su comportamiento, mostrando un trabajo forma similar al ensayo prequirúrgico (línea base).

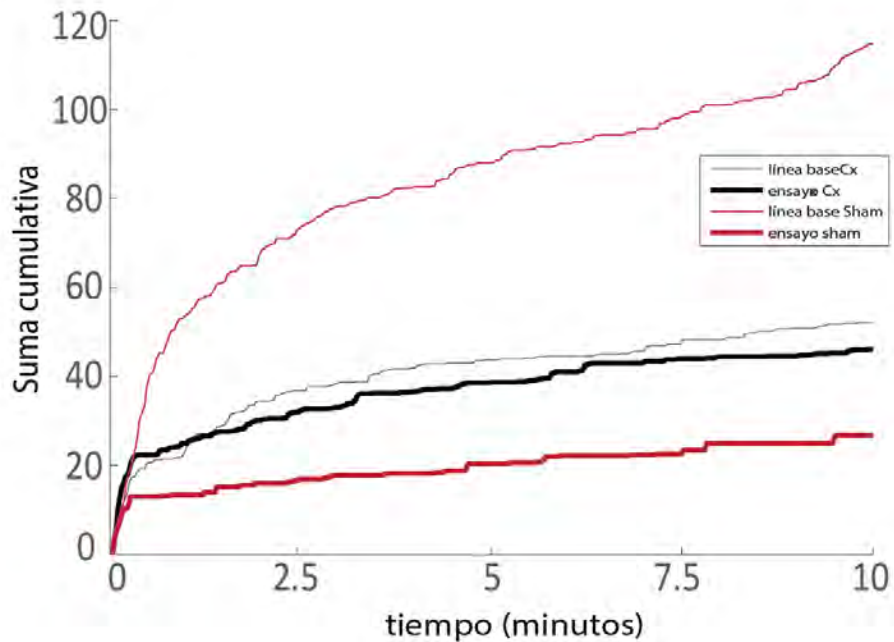


Figura 20. Suma acumulativa durante la tarea de persistencia. Las diferencias entre el ensayo pre y postquirúrgico sólo son observables en el grupo sham, sugiriendo una mejor adaptación que en el grupo de la constricción del nervio mentoniano.

La figura 21 representa la tasa de palanqueos en la misma tarea de persistencia. En ella, se puede observar que el grupo de ratas sham presenta una disminución significativa de palanqueos desde la línea base hasta los ensayos postquirúrgicos, comparada con los palanqueos de las ratas con cirugía, en los que no se observó disminución (#, $P < .05$), sugiriendo de nuevo una mejor adaptación por parte del grupo sham al disminuir su persistencia.

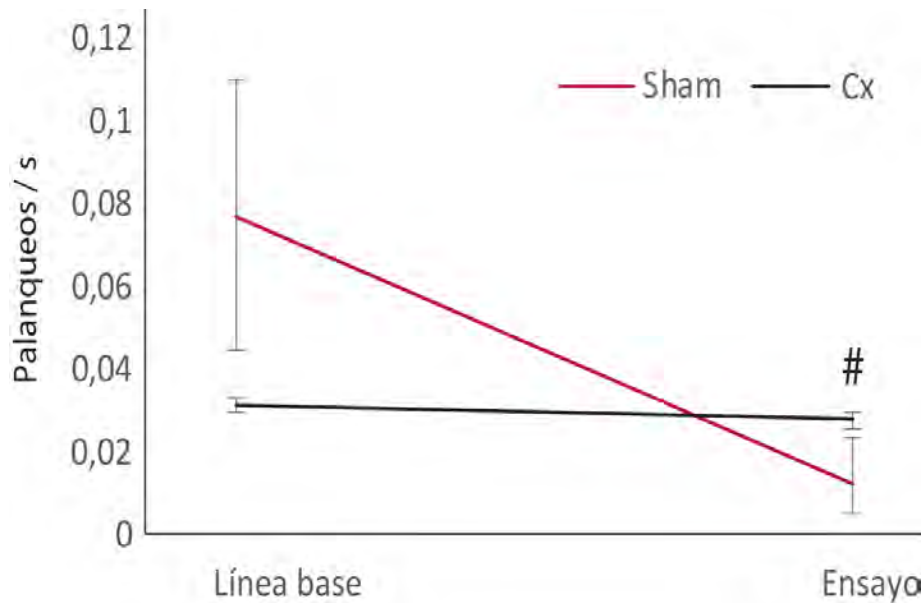


Figura 21. Tasa de palanqueos durante la tarea de persistencia. El grupo sham mostró una mayor disminución de palanqueos de la línea base al ensayo postquirúrgico, comparado con el grupo de constricción del nervio mentoniano, sugiriendo que se adaptaron mejor a la tarea (#, $P < .05$).

d) El dolor crónico neuropático orofacial puede afectar el aprendizaje

Con la tarea de “reversal learning” fue evaluada la capacidad de los animales para aprender una nueva regla a partir de otra establecida previamente. Los roedores fueron sujetos a la tarea go/no go ya descrita, sin embargo, los ciclos de luz/oscuridad fueron invertidos, es decir, la tarea comenzaba con un ciclo off, y los animales eran recompensados únicamente cuando la luz frontal estaba apagada, y no en los ciclos de encendido.

En la figura 22 pueden observarse los resultados de 5 sesiones, en donde se observa una disminución gradual en la frecuencia de palanqueos en los ciclos “on”. Las primeras 4 sesiones no muestran diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, en el día 5, se observa que el grupo sham incrementó la frecuencia de palanqueos en los ciclos “off”, contrario al grupo de constricción (*t-test, $p < 0.05$, día 5), por lo que es posible sugerir que el dolor impide que las ratas del grupo de constricción del nervio mentoniano aprendan de la misma manera en la que lo hicieron las del grupo sham. No obstante, es necesario tomar en cuenta

que, durante la tarea de autorregulación, el grupo de la constricción del nervio mentoniano disminuyó su rendimiento, por lo que estos resultados deben interpretarse con precaución y, posteriormente, realizar más análisis y proponer nuevas tareas para evaluar el aprendizaje.

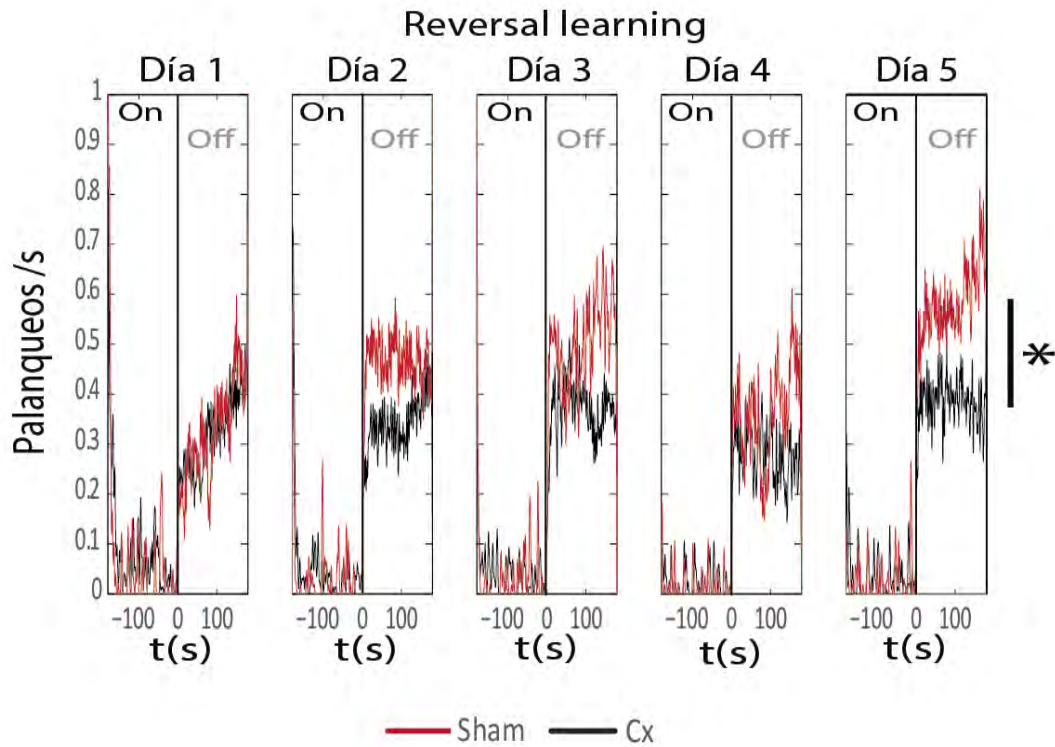


Figura 22. Tarea “reversal learning” para evaluar el aprendizaje de una nueva regla. Las diferencias significativas entre los grupos se observan en el día 5, en donde el grupo sham aumentó la frecuencia de palanqueos en los ciclos “off”, sugiriendo que su aprendizaje fue mejor que el del grupo de constricción del nervio mentoniano.

DISCUSIÓN

El dolor crónico es un problema de salud pública a nivel mundial, afectando a un cuarto de la población. A pesar de que en México no existen estadísticas precisas sobre su prevalencia, se considera que aproximadamente 28 millones de personas en el país sufren de dolor crónico. De acuerdo con un estudio basado en información de las clínicas del dolor de la Ciudad de México, 60% de los pacientes padecen dolor neuropático (Covarrubias, 2010, 2015).

Por sus implicaciones, el dolor crónico convierte las actividades cotidianas de quien lo sufre en un desafío, demandando atención y otros recursos cognitivos que se ven afectados en su presencia (Hart, 2003; Solberg, 2009; Bushnell, 2013). Sin embargo, y a pesar de que el dolor ha sido una condición ampliamente estudiada, muchos de sus mecanismos son aún desconocidos.

En el presente trabajo se evaluaron las modificaciones cognitivas después de inducir un modelo de dolor neuropático crónico orofacial. Ya que la cognición es el resultado de la actividad neurofisiológica, es posible suponer que estas alteraciones son el resultado de cambios a nivel neuronal causadas por dolor (figura 23).

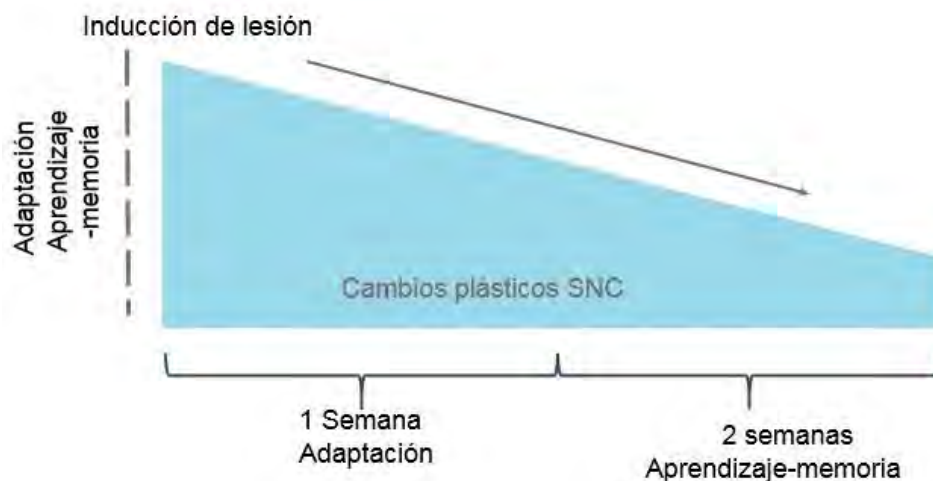


Figura 23. Desarrollo del experimento. El grupo experimental, posteriormente a la lesión de constricción del nervio mentoniano, sufrió una disminución en sus capacidades de adaptación, además de alteraciones en el proceso de aprendizaje-memoria, como posible reflejo de cambios plásticos en el sistema nervioso central inducidos por dolor crónico.

Se demostró que la constricción del nervio mentoniano produce dolor neuropático crónico, con lo cual se propone como una alternativa funcional al modelo de dolor inducido por la constricción del nervio infraorbitario (Deseure, 2015), ya que la cirugía del nervio mentoniano es un procedimiento menos invasivo para los animales, y más sencillo de realizar para el operador, produciendo los resultados deseados para generar un modelo de estudio de dolor orofacial.

Al analizar las respuestas en la prueba de hipersensibilidad mecánica a los 4 y a los 21 días se encontró que hacia los 21 días, esta disminuyó en el lado en el que se practicó la cirugía. Sin embargo, hacia este tiempo, las alteraciones en el proceso de aprendizaje-memoria también se vieron afectadas. Que la respuesta dolorosa haya disminuido al tiempo que se presentaban las alteraciones cognitivas es consistente con la hipótesis de que el dolor produce cambios plásticos a largo plazo en el sistema nervioso central, alterando los procesos cognitivos y la conducta, incluso después de los episodios de dolor.

Se evaluaron diferentes elementos cognitivos, de los cuales se han establecido asociaciones con el dolor crónico a nivel de circuitos neuronales. En el caso de la tarea go/no go, para evaluar la autorregulación, se encontró que ambos grupos de animales eran capaces de distinguir los ciclos de luz contra los de la oscuridad, y trabajar sólo en los períodos de luz, es decir, ambos grupos fueron capaces de autorregular su conducta, antes y después de la cirugía, a pesar de que en ambos grupos el rendimiento disminuyó, siendo el grupo experimental aquel en el que la disminución en los palanqueos fue más notoria. Con respecto a esta disminución observada en el grupo experimental, es posible que esté asociado a una disminución en la motivación, ya que se ha demostrado que el dolor crónico tiene efectos perjudiciales en la motivación por el consumo de sacarosa (Schwartz, 2014; Gutiérrez, 2016). Una posible explicación para haber obtenido dichos resultados, es que el dolor orofacial afecte a procesos cognitivos específicos. Por otra parte, se considera que sería de gran utilidad implementar otras tareas que evalúen la conducta de autorregulación, para estudiar a mayor profundidad este proceso.

Aunado a la evidencia antes mencionada, se ha encontrado también que, al ser la autorregulación un recurso limitado, en la aplicación de dos tareas consecutivas, siendo la primera una que involucre este proceso, el desempeño cognitivo en la segunda se vería afectado (Baumeister, 1998, 2002; Schmeichel, 2007; Solberg, 2009; Kniffin, 2015). La tarea de persistencia comenzaba inmediatamente después de la tarea de autorregulación. En ella, en el entendido de que serían recompensados en los períodos de luz, los roedores debían comprender que no obtendrían ninguna recompensa, demostrando así un adecuado proceso de adaptación a los requerimientos de su ambiente. Esta adaptación fue lograda por el grupo de la cirugía sham (grupo control), ya que presentaban un decaimiento gradual del número de palanqueos conforme los días de experimentación avanzaban, mejorando por tanto su desempeño. Por otra parte, en el grupo experimental, la frecuencia de palanqueos no disminuyó durante la tarea. Una mayor persistencia por parte de los animales que presentaban dolor crónico indica que, al no ser capaces de comprender las demandas de su ambiente, no eran capaces tampoco de ajustar su conducta a ellos, por lo que no presentaron una mejora en su desempeño. Esto puede estar asociado también a una falla en el proceso de aprendizaje y de fallas en la flexibilidad cognitiva. Se ha sugerido que, debido a que las funciones ejecutivas sufren después de un esfuerzo de autorregulación, la autorregulación y las funciones cognitivas están relacionadas (Schmeichel, 2003).

Para evaluar la capacidad para aprender una nueva regla, la tarea Go/no go fue invertida, siendo recompensados los palanqueos en los ciclos de oscuridad y no de luz. Se encontró que, mientras que los animales del grupo control eran capaces de recordar la regla y, por tanto, aprenderla, los del grupo experimental no lo hacían, por lo que el dolor crónico podría interferir con el proceso de aprendizaje- memoria.

Las condiciones de dolor crónico se presentan en interacciones de componentes cognitivos, emocionales, conductuales y fisiológicos (Solberg, 2009). Se ha demostrado que la inducción de dolor en humanos afecta su desempeño en tareas cognitivas, en especial, aquellas que requieren de atención y memoria

(Crombez, 1996); y que el dolor crónico está asociado a un detrimento en la atención, velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas y el proceso de aprendizaje y memoria ya que el dolor compite con estas habilidades, especialmente aquellas usadas en el circuito cortical. Esto se ha demostrado a través de estudios de imagen, en donde se observa una superposición con los circuitos que procesan el dolor crónico, especialmente en las regiones como la corteza orbitofrontal, la corteza prefrontal (PFC) y la corteza anterior cingulada (AAC) (Damasio, 1996; Apkarian, 2003; Attal, 2014).

Como se ha mencionado previamente, las estructuras corticales tienen un papel importante tanto en las funciones cognitivas como en el procesamiento del dolor. La corteza anterior cingulada (ACC) forma parte de un circuito cortico-tálamo mesencefálico, que participa en la atención selectiva al dolor, además de tener un rol en el control inhibitorio de la conducta (autorregulación), el procesamiento de nuevos estímulos y la concentración de los recursos de atención. Se ha propuesto que el dolor produce interferencias en el desempeño cognitivo en las áreas involucradas porque existe una demanda competitiva por parte del primero en los recursos de atención, lo cual es consistente con la teoría de la atención propuesta por Lavie (2005), que propone que el daño cognitivo resulta, en su mayoría, de una hipervigilancia al dolor, en donde los sujetos concentran sus recursos de atención en manejar el dolor o lidiar con él, reduciendo su habilidad para desarrollar tareas cognitivas complejas (Legrain, 2009). Estas alteraciones también pueden ocurrir en regiones prefrontales (Passingham, 1996).

La ACC también participa en el sistema de memoria, por lo que también se ha sugerido que este proceso, junto con el aprendizaje se ve perjudicado en presencia del dolor mediante los mecanismos de demanda competitiva de los recursos cognitivos (Grasby, 1993; Heun, 1999; Hart, 2003).

Recientemente, Schwartz y cols. (2014) encontraron que el dolor crónico induce una disminución en la motivación mediante cambios sinápticos en las neuronas espinosas medianas que expresan el receptor a dopamina D2 en el estriado, particularmente en el núcleo accumbens, induciendo fenómenos de

depresión a largo plazo (LTD), afectando la vía indirecta, mencionada anteriormente. Sin embargo, se desconoce la procedencia de las proyecciones afectadas, ya que el estriado integra proyecciones de múltiples estructuras cerebrales.

Al tener el estriado una amplia participación en los procesos cognitivos y de aprendizaje y memoria procedimental, es posible que las alteraciones plásticas descritas por Schwartz tengan implicaciones en las alteraciones en los procesos de adaptación y en la incapacidad de los roedores para aprender y recordar una nueva regla.

Con este precedente, determinar de forma precisa mediante procedimientos de disección fisiológica cuáles son los sustratos neuronales involucrados en el dolor crónico y sus efectos en el desempeño cognitivo permitirá no sólo profundizar en el conocimiento de la fisiopatología del dolor, sino también proponer estos sustratos como blancos terapéuticos para su tratamiento.

En el caso del dolor orofacial, la neuralgia trigeminal es la condición más ampliamente conocida. Es descrita como un dolor repentino, de corta duración, severo, generalmente unilateral (Merskey, 1994; Zakrzewska, 2010). Estas condiciones resultan debilitantes para los pacientes, y el actual manejo del dolor trigeminal continúa siendo limitado ya que, además de estar basado en la evidencia asociada al manejo del dolor en otras partes del cuerpo, son muy pocos los pacientes que obtienen un completo alivio de esta condición. Aunado a estas limitaciones, los tratamientos disponibles para el manejo del dolor orofacial, tanto farmacológicos como quirúrgicos, presentan efectos colaterales para los pacientes, que también traen consecuencias perjudiciales para su calidad de vida (Zakrzewska, 2010; Romero, 2014). Es por esto que es necesario buscar alternativas terapéuticas que puedan ser específicas, con la menor cantidad de efectos adversos, o que éstos sean nulos.

Una alternativa novedosa es la optogenética, una técnica que combina métodos ópticos y genómicos para la manipulación de la actividad de una población celular específica. En el campo de las neurociencias, esta técnica consiste en modificar genéticamente una población neuronal determinada, para

que estas neuronas expresen una proteína denominada opsina, que modifica su membrana y las vuelve sensibles a la luz de cierta longitud de onda. Una vez que las neuronas se han modificado, son estimuladas mediante una fibra óptica o incluso mediante una luz transdérmica que puede producir un efecto tanto excitatorio como inhibitorio.

Recientemente, se encontró que la estimulación del circuito corticoestriatal con luz a través de una fibra óptica tiene efectos moduladores del dolor frente a una lesión inducida en el nervio ciático (Lee, 2015).

La modulación del dolor mediante optogenética no sólo es posible a nivel central, sino también a nivel periférico. En un estudio realizado en la Universidad de Stanford se obtuvieron dichos efectos sobre las terminaciones nerviosas mediante una luz transdérmica en un modelo de dolor neuropático del nervio ciático (Mohan, 2014).

Sin dejar de lado la práctica clínica, la posibilidad de aplicar estos métodos a nivel orofacial supone una alternativa prometedora para el tratamiento de enfermedades como la neuralgia del trigémino, ya que sería un método muy específico y no invasivo, con efectos colaterales mínimos o nulos.

Así mismo, es necesario que el odontólogo tenga los conocimientos y las habilidades necesarias para la prevención y el manejo del dolor, pues está en constante contacto con pacientes que presentan, en la mayoría de los casos, algún tipo de dolor, sea dental, periodontal, de tejidos blandos o de cualquier otra índole. El clínico debe ser consciente del riesgo de su práctica, ya que la manipulación de los tejidos y estructuras orofaciales también puede involucrar su daño. Es importante también, tener presentes las implicaciones del dolor que, en muchas ocasiones puede derivar no sólo de procesos infecciosos o traumáticos por causas ajenas al odontólogo, sino también como consecuencia de lesiones accidentales ocasionadas en procedimientos rutinarios durante la consulta, ya que los efectos de estas lesiones, al volverse crónicas, trascienden su sintomatología y tienen impacto en aspectos cognitivos y emocionales en los pacientes, alterando su comportamiento y, en consecuencia, repercutiendo en su calidad de vida.

CONCLUSIONES

- La lesión de constricción del nervio produce dolor neuropático crónico, por lo que es una alternativa funcional al modelo de constricción del nervio infraorbitario para el estudio del dolor orofacial.
- El dolor orofacial no altera significativamente la conducta de autorregulación. Sin embargo, una tarea de persistencia subsecuente sí se ve afectada, en donde los animales que presentaron dolor neuropático crónico fueron incapaces de comprender las demandas de su ambiente y adaptar su conducta a ellas.
- El dolor neuropático crónico orofacial puede alterar el proceso de aprendizaje-memoria, ya que los sujetos que lo presentaron, no fueron capaces de aprender una nueva regla conductual y recordarla con el paso de los días.
- Las alteraciones cognitivas son el reflejo de los cambios que existen a nivel neuronal en presencia de dolor neuropático crónico orofacial. La evidencia experimental de estas alteraciones permite continuar con una línea de investigación para la determinación precisa de los circuitos neuronales involucrados y, de esta forma, buscar alternativas terapéuticas para su tratamiento.

GLOSARIO

Alodinia. Dolor causado por un estímulo que normalmente no es doloroso. Implica un cambio en la calidad de una sensación. La modalidad normalmente no es dolorosa, pero la respuesta es de dolor.

Aprendizaje. Cambio relativamente permanente en la conducta de un sujeto como resultado de la experiencia.

Autorregulación. Consiste en supresión de una conducta en favor de otra, menos esperada, pero más deseada.

Cognición. Capacidad para prestar atención, identificar y planificar repuestas significativas a los estímulos externos o internos

Hiperalgnesia. Una respuesta aumentada a un estímulo que normalmente es doloroso.

Memoria. Capacidad de recordar o reconocer la experiencia previa.

Parestesia. Sensación anormal, provocada o espontánea, no necesariamente desagradable.

Persistencia. Conducta que consiste en los esfuerzos repetitivos durante un tiempo prolongado para alcanzar un objetivo determinado.

Plasticidad. Cambios en la eficacia sináptica, ya sea por la alteración en la fuerza de las sinapsis, o por su cambio en número.

REFERENCIAS

- Abbott, L., Nelson, S. (2000). Synaptic plasticity: taming the beast. *Nat Neurosci.* 3:1178–1183.
- Alcaraz, V. (2001). Estructura y función del sistema nervioso: Recepción sensorial y estados del organismo. *El Manual Moderno.* 207-216.
- Apkarian, A., Baliki, M., Geha P. (2009). Towards a theory of chronic pain. *Prog Neurobiol.* 87: 81–97.
- Apkarian, A., Bushnell, M., Treede, R., Zubieta, J. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain.* 9:463–484.
- Apkarian, A., Sosa, Y., Santy, S., Levy, R., Harden, R., Parrish, T., Gitelman, D. (2004). Chronic Pain Is Associated with Decreased Prefrontal and Thalamic Gray Matter Density. *The Journal of Neuroscience.* 24 (46): 10410-10415.
- Apkarian, V., Sosa, Y., Krauss, B., Thomas, S. Fredrickson, B. Levy, R., Harden, R., Chialvo, D. (2003). Chronic pain patients are impaired on an emotional decision-making task. *Pain.* 108:129-136.
- Attal, N. Masselin-Dubois, Jayr, C., Albi, A., Fermanian, J., Bouhassira, D., Baudic, S. (2014). Does cognitive functioning predict chronic pain? Results form a prospective surgical cohort. *Brain.* 137: 904-917.
- Bacigalupe, M. (2012). Neurobiología del aprendizaje. Enfoque transdisciplinario de la relación sujeto-medio. Editorial Polemos. Buenos Aires.
- Bathla,G., Hegde, A.N. (2013) The trigeminal nerve: An illustrated review of its imaging anatomy and pathology. *Clinical Radiology.* 68, 203-213.
- Baumeister, R. (1998). Ego depletion: Is the active self a limited resource? *Journal of Personality and Social Psychology.* 74: 1252-1265.
- Baumeister, R. (2002). Ego depletion and Self-Control Failure: An Energy Model to the Self's Executive Function. *Self and Identity.* 1: 129-136.
- Bereiter, D., Hirata, H., Hu, J. (2000). Trigeminal subnucleus caudalis: beyond homologies with the spinal dorsal horn. *Pain.* 88 (3):221-224.
- Borges, A.,Casselmann, J. (2010). Imaging the trigeminal nerve. *Journal of Radiology.* 74, 323-340.
- Bushnell, M., Ceko, M., Law, L. (2013). Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nat Rev Neurosci.* 14 (7):502-511.
- Calabresi, P., Saiardi, A., Pisani, A., Baik, J., Centonze, D., Mercuri, N. (1997). Abnormal synaptic plasticity in the striatum of mice lacking dopamine D2 receptors. *J Neurosci* 17:4536–4544.

- Centonze, D., Grande, C., Saulle, E., Martin, A., Gubellini, P., Pavon, N. (2003). Distinct roles of D1 and D5 dopamine receptors in motor activity and striatal synaptic plasticity. *J Neurosci.* 23:8506–8512.
- Citri, M. (2008) Synaptic plasticity: multiple forms, functions, and mechanisms. *Neuropsychopharmacology.* 33(1):18–41.
- Coizet, V., Dommett, E., Redgrave, P., Overton, P. (2006). Nociceptive responses of midbrain dopaminergic neurones are modulated by the superior colliculus in the rat. *Neuroscience.* 139:1479–1493.
- Covarrubias, A., Guevara, U., Cantú, C., Nuche, E., Guajardo, J. (2015). Recomendaciones de práctica clínica para el manejo del dolor neuropático: Grupo de interés en dolor neuropático de la Asociación Mexicana para el Estudio y Tratamiento del Dolor. *Revista Mexicana de Anestesiología.* 138 (4):264-276.
- Covarrubias, A., Guevara, U., Gutiérrez, C., Betancourt, J., Córdova, J. (2010). Epidemiología del dolor crónico en México. *Revista Mexicana de Anestesiología.* 33:207-213.
- Crombez, G., Eccleston, C., Baeyens, F., Eelen, P. (1996). The disruptive nature of pain: an experimental investigation. *Behav Res Ther.* 34: 911–918.
- Da Cunha, C., Wietzikoski, E., Dombrowski, P., Bortolanza, M., Mendes, L., Miyoshi, E. (2009). Learning processing in the basal ganglia: A mosaic of broken mirrors. *Behavioural Brain Research.* 199, 157-170.
- Damasio, A. (1996). The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 351:1413–1420.
- Del Arco, Juan. (2015). Curso básico sobre el dolor. *Farmacia Profesional.* 29 (1), 36-43.
- DeLong, M., Wichmann, T. (2007). Circuits and circuit disorders of the basal ganglia. *Arch Neurol.* 64:20–24.
- Deseure, K., Hans, G. (2015). Chronic Constriction Injury of the Rat's Infraorbital Nerve (IoN-CCI) to Study Trigeminal Neuropathic Pain. *Journal of Visualized Experiments.* (103):1-6.
- Di Filippo, M., Picconi, B., Tantucci, M., Ghiglieri, V., Bagetta, V., Sgobio, C., Tozzi, A., Parnetti, L., Calabresi, P. (2009). Short-term and long-term plasticity at corticostriatal synapses: Implications for learning and memory. *Behavioural Brain Research.* (199) 108-118.
- Dubin, A., Patapoutian, A. (2010). Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *J Clin Invest.* 120 (11), 3760-3772.
- Fields, H (2014). More pain; less gain. *Science.* 345: 513-514.
- Flores, A., Cadena, J. (2011). Sistema Estomatognático. *Fundamentos Morfofisiológicos. FES Iztacala UNAM.* 80-86.

- Frank, M. (2005). Dynamic dopamine modulation in the basal ganglia: a neurocomputational account of cognitive deficits in medicated and nonmedicated parkinsonism. *J Cogn Neurosci*. 17:51–72.
- Gerfen, C. (2006) Indirect-pathway neurons lose their spines in Parkinson disease. *Nat Neurosci*. 9:157–158.
- Gerfen, C., Engber, T., Mahan, L., Susel, Z., Chase, T., Monsma, F. (1990). D1 and D2 dopamine receptor regulated gene-expression of striatonigral and striatopallidal neurons. *Science*. 250:1429–1432.
- Go, J., Kim, P., Zee, C. (2001). The Trigeminal Nerve. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. (6) 22:502-520.
- Grasby, P., Frith, C., Friston, K. (1993): Functional mapping of brain areas implicated in auditory-verbal memory function. *Brain*. 116:1–20.
- Guerrero, M., González, J., Lacassie, H. (2004). Dolor. Aspectos básicos y clínicos. Universidad Católica de Chile.
- Gutiérrez, N. (2016). Dolor-motivación: efecto del dolor neuropático en la motivación por el consumo de sacarosa (Tesis de pregrado). UNAM.
- Hadjistavropoulos, T. Craig, K. (2004). Pain. Psychological perspectives. *Biopsychosocial Approaches to Pain*. Lawrence Erlbaum Associates. 35-54.
- Hart, R et al. (2003). Cognitive Impairment in patients with chronic pain: The significance of stress. *Current Pain and Headache Reports*. 7, 116-226.
- Henssen, D., Kurt, E. Kozicz, T., van Dongen, R., Bartels, R., van Cappellen, A. (2016). New Insights in Trigeminal Anatomy: A Double Orofacial Tract for Nociceptive Input. *Frontier in Neuroanatomy*. (53) 10: 1-14.
- Heun, R., Klose, U., Jessen F. (1999). Functional MRI of cerebral activation during encoding and retrieval of words. *Hum Brain Mapp*. 8:157–169.
- Hikosaka, O., Nakahara, H., Rand, M., Sakai, K., Lu, X., Nakamura, K. (1999). Parallel neural networks for learning sequential procedures. *Trends Neurosci*. 22(10):464–471.
- Ji, R., Woolf, C. (2001). Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: Implications for the initiation and maintenance of pathological pain. *Neurobiol Dis* 8 (1):1-10.
- Joo, W., Yoshioka, F., Funaki, T., Mizokami, K., Rhoton, A.L.Jr. (2014).
- Julius, D., Basbaum, A., (2001). Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. (413) 203-210.
- Kniffin, T. et al. (2015). Persistent Neuropathic Pain Influences Persistence Behavior in Rats. *Journal of Oral & Facial Pain and Headache*. 29 (2), 183-190.
- Kolb, B. Whishaw, I. (2002). Cerebro y conducta. Una introducción. McGraw Hill. Madrid.

- Kopf, A., Patel, N (2010). Guide to Pain Management in Low-Resource Settings. International Association for the Study of Pain.
- Kravitz, A., Tye, L., Kreitzer, A. (2012). Distinct roles for direct and indirect pathway striatal neurons in reinforcement. *Nat. Neurosci.* 15, 816-818.
- Lashley, K. (1950). In search for the engram. *Symposia of the Society for Experimental Biology.* 4, 454-482.
- Lavie N. (2005). Distracted and confused? Selective attention under load. *Trends Cogn Sci;* 9: 75–82.
- Lee, M., Linn Hau Yueh, Manders, T.(2015) Activation of Corticostriatal Circuitry Relieves Chronic Neuropathic Pain, *The Journal of Neuroscience,* 35: 5247-5259.
- Legrain V, Damme SV, Eccleston C, Davis KD, Seminowicz DA, Crombez G. (2009). A neurocognitive model of attention to pain: behavioral and neuroimaging evidence. *Pain;* 144: 230–2.
- López, G., Salazar, J., Osuna, E. (2012). Descripción anatómica, fisiológica y embriológica del nervio trigémino en el marco conceptual de la terapia neural como sustrato frecuente del campo interferente. *Nova. Publicación científica en ciencias Biomédicas.* (10) 7: 83-100.
- Marios, R., Ivanhoff, J. (2005). Capacity limits of information processing in the brain. *Trends Cogn Sci.* 9: 296–305.
- Marur, T., Tuna, Y., Demirci, S. (2014). Facial anatomy. *Clinics in Dermatology.* 32, 14-23.
- McHaffie, J., Stanford, T., Stein, B., Coizet, V., Redgrave, P. (2005). Subcortical loops through the basal ganglia. *Trends Neurosci.* 28:401–407.
- Merchand, S. (2008). The Physiology of Pain Mechanisms. *Rheum Dis Clin N Am.* 34, 285–309.
- Merskey, H., Bogduk, N. (1994). Classification of chronic pain. Descriptors of chronic pain syndromes and definitions of pain terms., 2nd Edition. IASP Press. Pp. 59.
- Metz, A., Yau, H., Centeno, M., Apkarian, A., Martina, M. (2009). Morphological and functional reorganization of rat medial prefrontal cortex in neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci.* 106: 2423–2428.
- Microsurgical anatomy of the trigeminal nerve. *Clin. Anat.* 27, 61–88.
- Miller, E., Cohen, J. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci.* 24: 167–202.
- Mohan, S., Montgomery, K., Towne, C., Yeun Lee, S., Ramakrishnan, C., Deisseroth, K., Delp, S. (2014). Virally mediated optogenetic excitation and inhibition of pain in freely moving nontransgenic mice. *Nature Biotechnology.* 32 (3):274-278.
- Morris, C., Maisto, A. (2005). *Introducción a la psicología.* Pearson. 12a ed.
- Muraven, M., Tice, D., Baumeister, R. (1998). Self-control as a limited resource: Regulatory depletion patterns. *J Pers Soc Psychol.* 74: 774–789.

- Nicholson, K. (2000). Pain, cognition, and traumatic brain injury. *Neurorehabilitation*. 14, 95-103.
- Nicola, S. (2007). The nucleus accumbens as part of a basal ganglia action selection circuit. *Psychopharmacology*. 191:521–550.
- Okeson, J. (2008). The Classification of Orofacial Pains. *Oral Maxillofac. Surg Clin North Am*. 20 (2) 133-144.
- Parent, A., Hazrati, LN. (1995). Functional anatomy of the basal ganglia. I. The corticobasal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Rev*;20:91–127.
- Passingham, R. (1996). Attention to action. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* . 351:1473–1479.
- Perena, M et al. (2000). Neuroanatomía Del dolor. *Rev. Soc. Esp. del Dolor*. 7, Suplemento II, 5-10.
- Pires de Sousa, M., Ferraresi, C., Magalhaes, A., Yoshimura, E., Hamblin, M. (2014). Building, testing and validating a set of home-made von Frey filaments: A precise, accurate and cost effective alternative for nociception assessment. *Journal of Neuroscience Methods*. 232:1-5.
- Pisani, A., Centonze, D., Bernardi, G., Calabresi, P. (2005). Striatal synaptic plasticity: implications for motor learning and Parkinson's disease. *Mov Disord* 20(4):395–402.
- Prados, J., Vázquez, M. (1996). Bases anatómicas del dolor. Servicio de Publicaciones. Universidad Complutense de Madrid. 4- 13-34.
- Purves, D., Augustine, G., Fitzpatrick, D., Katz, L., La Mantia, A., McNamara, J. (2004). *Invitación a la Neurociencia*. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires.
- Raja S, Meyer JN, Meyer RA. (1988). Peripheral mechanisms of somatic pain. *Anaesthesiology*. 68, 571-90.
- Rodríguez, L. (2015). Pathophysiology of Pain: Implications for Perioperative Nursing. *AORN Journal*. 101 (31), 338- 344.
- Romera, E. et al. (2000). Neurofisiología del dolor. *Rev Soc Esp Dolor*. 7: Supl. II, 11-17.
- Romero, M., Graff, S. (2007). Is There Hope for Chronic Pain and Headache? *Headache*. 1262-1271.
- Romero, M., Uyanik, J. (2014). Orofacial Pain Management: Current perspectives. *Journal of pain research*. (7) 99-115.
- Sarlani, E., Balciunas, B., Grace, E. (2005). Orofacial Pain-Part I. Assessment and management of musculoskeletal and neuropathic causes. *ACCN Clinical Issues*. 16 (3) 333-346.
- Schmeichel, B. (2007). Attention Control, Memory Updating and Emotion Regulation Temporarily Reduce the Capacity for Executive Control. *Journal of Experimental Psychology*. 136 (2): 241-255.

- Schmeichel, B., Vohs, K., Baumeister, R. (2003). Intellectual performance and ego ion: Role of the self in logical reasoning and other information processing. *Journal of Personality and Social Psychology*. 85: 33–46.
- Schultz, W. (2002) Getting formal with dopamine and reward. *Neuron* 36(2):241–263.
- Schwartz, N., Temkin, P., Jurado, S., Lim, B., Heifets, B., Polepalli, S., Malenka, R. (2014). Decreased motivation during chronic pain requires long-term depression in the nucleus accumbens. *Science*. 345 (6196):535-542.
- Sgarbi, N., Saibene, A., Telis, O., Doassans, I., Boschi, J., Soria, V. (2009). Anatomy of the Trigeminal Nerve. Key Anatomical Facts for MRI Examination of Trigeminal Neuralgia. *Rev Imaginol*. 12 (2):28-33.
- Solberg, L. et al. (2010). Self-regulatory deficits in fibromyalgia and temporomandibular disorders. *Pain*. 151, 37-44.
- Solberg, L. Roach, A., Segerstrom, S. (2009). Executive functions, self-regulation and chronic pain. A review. *Am Behav Med*. 37, 173-183.
- Solberg, L., Roach, A., Segerstrom, S. (2009). Executive functions, self-regulation, and chronic pain: A review. *Ann Behav Med*. 37, 173-183.
- Sushma, Pradeep, K. (2014) Psychosocial Aspects of Pain Disorders. *Delhi Psychiatry Journal*. 17 (2), 237-242.
- Wilcox, S., Gustin, S., Macey, P., Peck, C., Murray, G., Henderson, L. (2015). Anatomical Changes at the Level of the Primary Synapse in Neuropathic Pain: Evidence from the Spinal Trigeminal Nucleus. *The Journal of Neuroscience*. 35 (6) 2508-2515.
- Woolf, C., Ma, Q. (2007). Nociceptors: Noxious Stimulus Detectors. *Neuron*. 55, 353-364.
- Woolf, C., Salter, M. (2000). Neuronal Plasticity: increasing the gain in pain. *Science*. 288 (5472): 1765-1769.
- Woolf, C., Salter, M., (2000). Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 288, 1765–1769.
- Yin, H., Knowlton, B. (2006). The role of the basal ganglia in habit formation. *Nat Rev Neurosci*. 7:464–476.
- Zakrzewska, J. (2010). Medical management of trigeminal neuropathic pains. *Expert Opin Pharmacother*. 11(8):1239–1254.

ANEXO 1. Programación de las tareas conductuales

Tarea Go/no go

```
\go no go task, DANIELA 07/15
\define dims to save data in a matrix
DIM A=20000\ lever press
DIM B=20000\ light
DIM C=20000\ light house
DIM D=20000\ reward
DIM E=20000\ LEVER OUT
DIM I=20000\ lightOff
\INPUTS
^LeverPressR=3
\OUTPUTS
^lighthouse=7
^Llever=1
^Rlever=2
^leftlight=4
^rightlight=5
^sound=8
^reward=6
\define a timer
S.S.1
S1,
#Start: ---> S2
S2,
0.01": SET T=T+0.01; show 9,TimeSession,T ---> SX
\define a timer (seconds)
S.S.2
S1,
#Start: ---> S2
S2,
```

```

1": SET X=X+1; show 6,timeCycle,X ---> SX
S.S.3
S1,
#Start:SET J=0--->S2
S2,
0.01":On^lighthouse--->S3
S3,
3":On^leftlight;On^rightlight;On^Rlever;Add F; SET B(F)=T;show 7,cycleOn,F--->S4
S4,
4#R^LeverPressR:On^reward;Off^Rlever;Add G; SET D(G)=T;show 8,reward,G--->S5
2":IF X>180 [@stop,@continue]
    @stop:SET X=0--->S6
    @continue:--->Sx
S5,
1":On^Rlever;Off^reward;IF X>180 [@stop,@continue]
    @stop:SET X=0--->S6
    @continue:--->S4
S6,
0.01":SET J=J+1;Off^leftlight;Off^rightlight;Add H; SET I(H)=T;show 17,cycleOff,H--->S7
S7,
0.01":IF X>180 [@stop,@continue]
    @stop:IF J=4 [@stop,@continue]
        @stop:SET X=0--->STOPABORTFLUSH
        @continue:SET X=0--->S3
    @continue:--->SX

```

\save lever press

```

S.S.4
S1,
#Start: ---> S2
S2,
#R^LeverPressR:Add M; SET A(M)=T---> SX

```

Tarea Persistencia

\Persistence task, DANIELA 07/15

\define dims to save data in a matrix

DIM A=20000\ lever press

DIM B=20000\ light

DIM C=20000\ light house

DIM D=20000\ reward

DIM E=20000\ LEVER OUT

DIM I=20000\ lightOff

\INPUTS

^LeverPressR=3

\OUTPUTS

^lighthouse=7

^Llever=1

^Rlever=2

^leftlight=4

^rightlight=5

^sound=8

^reward=6

\define a timer

S.S.1

S1,

#Start: ---> S2

S2,

0.01": SET T=T+0.01; show 9,TimeSession,T ---> SX

\define a timer (seconds)

S.S.2

S1,

#Start: ---> S2

S2,

1": SET X=X+1; show 6,timeCycle,X ---> SX

S.S.3

S1,

#Start:SET J=0--->S2

S2,

0.01":On^lighthouse--->S3

S3,

3":On^leftlight;On^rightlight;On^Rlever;Add F; SET B(F)=T;show 7,cycleOn,F--->S4

S4,

4#R^LeverPressR:On^reward;Off^Rlever;Add G; SET D(G)=T;show 8,reward,G--->S5

2":IF X>180 [@stop,@continue]

 @stop:SET X=0--->S6

 @continue:--->Sx

S5,

1":On^Rlever;Off^reward;IF X>180 [@stop,@continue]

 @stop:SET X=0--->S6

 @continue:--->S4

S6,

0.01":SET J=J+1;Off^leftlight;Off^rightlight;Add H; SET I(H)=T;show 17,cycleOff,H--->S7

S7,

0.01":IF X>180 [@stop,@continue]

 @stop:IF J=4 [@stop,@continue]

 @stop:SET X=0--->S8

 @continue:SET X=0--->S3

 @continue:--->SX

S8,

0.01":On^leftlight;On^rightlight;On^Rlever;Add L; SET K(L)=T;show 27,persistence,L--->S9

S9,

0.01": IF X>600 [@stop,@continue]

 @stop:--->STOPABORTFLUSH

 @continue:--->SX

\save lever press

S.S.4

S1,

#Start: ---> S2

S2,

#R^LeverPressR:Add M; SET A(M)=T---> SX

ANEXO 2. Análisis estadístico para la prueba de hipersensibilidad mecánica

Comparación Cx vs Sham por filamento

Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales

vF1 (10gf)

	<i>Cx (der)</i>	<i>Sham (der)</i>
Media	1.833333333	0.75
Varianza	0.966666667	0.916666667
Observaciones	6	4
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	7	
Estadístico t	1.734104218	
P(T<=t) una cola	0.063245643	
Valor crítico de t (una cola)	1.894578605	
P(T<=t) dos colas	0.126491287	
Valor crítico de t (dos colas)	2.364624252	

Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales

vF2 (15gf)

	<i>Cx (der)</i>	<i>Sham (der)</i>
Media	1.833333333	0.25
Varianza	0.566666667	0.25
Observaciones	6	4
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	8	
Estadístico t	3.99668004	
P(T<=t) una cola	0.00198406	
Valor crítico de t (una cola)	1.85954804	
P(T<=t) dos colas	0.00396812	
Valor crítico de t (dos colas)	2.30600414	

Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales

vF3 (26gf)

	<i>Cx (der)</i>	<i>Sham (der)</i>
--	-----------------	-------------------

Media	2	1.75
Varianza	0	1.58333333
Observaciones	6	4
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	3	
Estadístico t	0.39735971	
P(T<=t) una cola	0.35884282	
Valor crítico de t (una cola)	2.35336343	
P(T<=t) dos colas	0.71768564	
Valor crítico de t (dos colas)	3.18244631	

Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales

vF4 (60gf)

	<i>Cx (der)</i>	<i>Sham (der)</i>
Media	2.833333333	1.75
Varianza	0.566666667	1.583333333
Observaciones	6	4
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	4	
Estadístico t	1.547180567	
P(T<=t) una cola	0.098363964	
Valor crítico de t (una cola)	2.131846786	
P(T<=t) dos colas	0.196727929	
Valor crítico de t (dos colas)	2.776445105	

Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales

vF5 (100gf)

	<i>Cx (der)</i>	<i>Sham (der)</i>
Media	2.33333333	2.16666667
Varianza	0.26666667	0.56666667
Observaciones	6	6
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	9	
Estadístico t	0.4472136	
P(T<=t) una cola	0.33264483	
Valor crítico de t (una cola)	1.83311293	
P(T<=t) dos colas	0.66528966	
Valor crítico de t (dos colas)	2.26215716	

Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales

vF1 (10gf)

	<i>Cx (izq)</i>	<i>Sham (izq)</i>
Media	0.5	0.25
Varianza	0.7	0.25
Observaciones	6	4
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	8	
Estadístico t	0.590624423	
P(T<=t) una cola	0.285538056	
Valor crítico de t (una cola)	1.859548038	
P(T<=t) dos colas	0.571076112	
Valor crítico de t (dos colas)	2.306004135	

Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales

vF2 (15gf)

	<i>Cx (izq)</i>	<i>Sham (izq)</i>
Media	1.333333333	0.25
Varianza	0.666666667	0.25
Observaciones	6	4
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	8	
Estadístico t	2.6	
P(T<=t) una cola	0.01580891	
Valor crítico de t (una cola)	1.85954804	
P(T<=t) dos colas	0.03161781	
Valor crítico de t (dos colas)	2.30600414	

Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales

vF3 (26gf)

	<i>Cx (izq)</i>	<i>Sham (izq)</i>
Media	1.666666667	1.25
Varianza	0.666666667	2.25
Observaciones	6	4
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	4	
Estadístico t	0.50767308	
P(T<=t) una cola	0.31919784	
Valor crítico de t (una cola)	2.13184679	
P(T<=t) dos colas	0.63839567	
Valor crítico de t (dos colas)	2.77644511	

Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales

vF4 (60gf)

	<i>Cx (izq)</i>	<i>Sham (izq)</i>
Media	2.333333333	1.75
Varianza	0.266666667	1.583333333
Observaciones	6	4
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	4	
Estadístico t	0.879130629	
P(T<=t) una cola	0.214486466	
Valor crítico de t (una cola)	2.131846786	
P(T<=t) dos colas	0.428972933	
Valor crítico de t (dos colas)	2.776445105	

Prueba t para dos muestras suponiendo varianzas desiguales

vF5 (100gf)

	<i>Cx (izq)</i>	<i>Sham (izq)</i>
Media	2.166666667	1.5
Varianza	0.566666667	1.666666667
Observaciones	6	4
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	4	
Estadístico t	0.93250481	
P(T<=t) una cola	0.2019322	
Valor crítico de t (una cola)	2.13184679	
P(T<=t) dos colas	0.40386441	
Valor crítico de t (dos colas)	2.77644511	