



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

Caracterización de un sistema de
conducta operante para la evaluación de
la percepción térmica orofacial.

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

Cirujano Dentista

PRESENTA

Mariela García Jácome

Director:

Dr. Isaac Obed Pérez Martínez

Dictaminadores:

Dr. Alejandro García Muñoz

Mtro. Guillermo Arturo Cejudo Lugo

Esp. Blanca Rosa Vargas Gutiérrez

Mtro. Manuel Javier Toriz Maldonado



Los Reyes Iztacala, Edo. De México, 21 de agosto 2017



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.

RESUMEN

Palabras clave:

dolor, dolor orofacial, constricción trigeminal, percepción, nocicepción, alodinia e hiperalgesia.

El dolor es un problema recurrente en nuestra sociedad, se produce por muchos mecanismos, afectando el entorno funcional, emocional, social y económico de las personas que lo padecen. El dolor orofacial es causado por varios trastornos, como son: dolor odontogénico, dolor muscular, trastornos en la articulación temporomandibular, neuralgia del trigémino, entre otros.

Evaluar de manera experimental las repuestas nociceptivas nerviosas a la percepción térmica y mecánica en el dolor orofacial crónico e inflamatorio en un modelo animal, estos métodos se evaluarán a través de estímulos nociceptores. Dolor orofacial tiene sintomatologías superpuestas que incluye un aumento de la sensibilidad térmica y tacto en la región facial. Hay una hipersensibilidad o alodinia a estímulos térmicos y mecánicos. (Nolan 2011)

Para este estudio se utilizaron cuarenta y cuatro ratas macho de la cepa Wistar con un peso promedio de 270 gramos, fueron divididas aleatoriamente en 4 grupos, 1 constricción del nervio mentoniano (CxV), 2 cirugía simulada (ShamCxV) 3 lesión periodontal (LP) y 4 cirugía simulada para LP. Para evaluar alodinia mecánica y térmica evocada por la constricción del nervio mentoniano, se utilizaron los filamentos de von Frey y el Dispositivo Operante de Evaluación de Dolor Orofacial (OPAD) (Anderson E.M. Mills R. et al., 2013).

El dolor neuropático orofacial generado por la constricción del nervio mentoniano, genera alodinia e hiperalgesia térmica y mecánica, alterando procesos somatosensoriales ya que cambios a nivel sensorial, hedónico y motivacional. El sistema de percepción operante es una manera óptima para cuantificar el paradigma de conflicto-recompensa, dando resultados certeros del dolor orofacial.

ABSTRACT

Keywords:

pain, orofacial pain, trigeminal constriction, perception, nociception, allodynia and hyperalgesia.

Pain is a recurring problem in our society, is produced by many mechanisms, affecting the functional, emotional, social and economic environment of the people who suffer. Orofacial pain is caused by several disorders, such as: odontogenic pain, muscle pain, temporomandibular joint disorders, trigeminal neuralgia, among others.

To experimentally evaluate nerve nociceptive responses to thermal and mechanical perception in chronic and inflammatory orofacial pain in an animal model, these methods will be evaluated through nociceptive stimuli. Orofacial pain has overlapping symptomatology that includes an increase in the thermal sensitivity and touch in the facial region. There is a hypersensitivity or allodynia to thermal and mechanical stimuli. (Nolan 2011)

Forty-four male Wistar rats with an average weight of 270 grams were randomly divided into 4 groups, 1 constriction of the mental nerve (CxV), 2 sham surgery (ShamCxV) 3 periodontal lesion (LP) and 4 simulated surgery for LP. To evaluate mechanical and thermal allodynia evoked by the constriction of the mental nerve, were used von Frey filaments and the Orofacial Pain Evaluation Operative Device (OPAD) (Anderson E. M. Mills R. et al., 2013).

Orofacial neuropathic pain generated by the constriction of the mental nerve, generates allodynia and thermal and mechanical hyperalgesia, altering somatosensory processes since changes at the sensorial, hedonic and motivational level. The operant perception system is an optimal way to quantify the conflict-reward paradigm, giving accurate results of orofacial pain.

ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS.....	6
INTRODUCCIÓN.....	8
MARCO TEÓRICO.....	9
1. Dolor.....	10
1.1 Clasificación.....	11
1.2 Anatomía del dolor.....	14
1.3 Fisiología del dolor.....	19
2. Dolor Orofacial.....	22
3. Somatosentidos.....	24
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.....	31
Objetivos generales.....	32
Objetivos específicos.....	32
HIPOTESIS.....	32
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....	33
RESULTADOS.....	47
DISCUSIÓN.....	54
CONCLUSIONES.....	56
ANEXOS.....	57
BIBLIOGRAFÍA.....	58

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. Vía del dolor.....	16
FIGURA 2. Vía ascendente y descendente.....	17
FIGURA 3. Fisiología del dolor.....	21
FIGURA 4. Proceso de nocicepción.....	22
FIGURA 5. Anatomía de la rama mentoniana	23
FIGURA 6. Receptores Cutáneos.....	29
FIGURA 7. Modelos de Dolor.....	47
FIGURA 8. Desarrollo de hiperalgesia térmica y mecánica.....	48
FIGURA 9. Desarrollo de hiperalgesia mecánica.....	48
FIGURA 10. Representación grafica de la validación del sistema OPAD.....	51
FIGURA 11. Desarrollo de hiperalgesia térmica	50
FIGURA 12. Evaluación de conducta operante de la percepción de estímulos nociceptivos orofaciales.....	51
FIGURA 13. Piloto, previos resultados de la evaluación de un sistema de percepción operante a estímulos nociceptivos mecánicos.....	53

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mi asesor de tesis, el Doctor Isaac Obed Pérez Martínez, por su dirección, confianza, paciencia y compromiso para la realización de este trabajo.

Mis más sincero agradecimientos a mi respetable Jurado:

Dr. Alejandro García Muñoz

Mtro. Guillermo Arturo Cejudo Lugo

Esp. Blanca Rosa Vargas Gutiérrez

Mtro. Manuel Javier Toriz Maldonado

Gracias a mis compañeros por su tiempo, ideas, ayuda y consejos:

C.D. Mariana Martínez Ordoñez

C.D. Casandra Rebeca Acevedo Roque

C.D. Claudia Daniela Montes Ángeles

C.D. Brayan López Nieto

C,D. Diana Laura Solís Suárez

Y para amigos y maestros que me inspiraron y fueron mis mentores en mi formación profesional.

Gracias, Universidad Nacional Autónoma de México.

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

a mi familia, por ser la guía en mi vida.

Introducción

El dolor es un problema recurrente en nuestra sociedad, se produce por muchos mecanismos, afectando el entorno funcional, emocional, social y económico de las personas que lo padecen. (John K. Neubert)

Cifras proporcionadas por el Instituto Nacional de Estadística, Geográfica e Informática (INEGI) está en las principales causas de mortalidad. Se estima que la manifestación de dolor crónico afecta al 15% de la población en general, por lo que posiblemente, cerca de 16 millones de mexicanos padezcan este síndrome. (Covarrubias-Gomez 2008)

En 1997 es categorizado el dolor orofacial en dolor de cabeza, dolor facial de origen odontogénico, vascular, musculo esquelético, neurogénico y psicogénico. (Richard S. Weiner)

El dolor orofacial es causado por varios trastornos, como son: dolor odontogénico, dolor muscular, trastornos en la articulación temporomandibular, neuralgia del trigémino, entre otros. (Rohrs 2015, Nolan 2011)

El dolor agudo es más fácil de diagnosticar y tratar ya que a menudo existe un evento precipitante identificando y asociando el inicio de los síntomas agudos. El dolor crónico es más difícil de diagnosticar ya que la fuente de la queja puede ser elusiva, siendo el tratamiento más complejo y complicado. (Weiner. 2002)

El dolor ha sido definido por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) como “Una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular existente o potencial, o descrito en términos de ese daño”. (Paeile J, Carlos. Bilbeny L, Norberto.)

En este proyecto se pretende evaluar de manera experimental las repuestas nociceptivas nerviosas a la percepción térmica y mecánica en el dolor orofacial crónico e inflamatorio en un modelo animal, estos métodos se evaluarán a través de estímulos nociceptores.

En la consulta dental se presentan casos de dolor orofacial crónico e inflamatorio y es importante que el Cirujano Dentista sea capaz de identificar el tipo de dolor y los estímulos que lo están provocando para dar un correcto diagnóstico y un óptimo tratamiento.

Marco Teórico

El dolor es un problema recurrente en nuestra sociedad, se produce por muchos mecanismos, afectando el entorno funcional, emocional, psicológico, social, laboral y económico de las personas que lo padecen. El dolor es particular de cada individuo, es subjetivo, cada persona que lo experimentara de maneras distintas y la complejidad de su padecimiento es diferente para cada ser humano, por eso es importante entender e informarnos para poder dar un tratamiento adecuado y oportuno.

En nuestro país la presencia de dolor se encuentra como una de las principales causas de morbilidad. Cifras proporcionadas por el Instituto Nacional de Estadística, Geográfica e Informática (INEGI), está en las principales causas de mortalidad. Se estima que la manifestación de dolor crónico afecta al 15% de la población en general, por lo que posible que cerca de 16 millones de mexicanos padezcan este síndrome. (Covarrubias-Gomez 2008)

El dolor orofacial es causado por varios trastornos, incluyendo dolor miofascial, cefaleas, migrañas, trastornos en la articulación temporomandibular, neuralgia del trigémino, dolores dentales, extracciones de órganos dentarios, dolor asociado a los movimientos ortodónticos, y parálisis facial. (Rohrs 2015, Nolan 2011)

Dolor orofacial tiene sintomatologías superpuestas que incluye un aumento de la sensibilidad térmica y tacto en la región facial. Hay una hipersensibilidad o alodinia a estímulos térmicos y mecánicos. (Nolan 2011)

Se pensó que el dolor facial se debía principalmente a causas dentales o, en algunos casos, se pensaba que eran de origen psicógeno. La ciencia comienza a entender el mecanismos del dolor: transducción, transmisión, modulación y

percepción. Siendo más específico e identificar los factores etiológicos así como las condiciones del dolor. En 1997 es categorizado el dolor orofacial en dolor de cabeza, dolor facial de origen odontogénico, vascular, musculo esquelético, neurogénico y psicogénico. (Weiner. 2002)

El dolor orofacial puede ser agudo y estar relacionado con traumatismos o lesiones dentales, patologías dentales y disfunciones en el sistema masticatorio. El dolor agudo es más fácil de diagnosticar y tratar ya que a menudo existe un evento precipitante identificando y asociando el inicio de los síntomas agudos.

El dolor crónico es más difícil de diagnosticar ya que la fuente de la queja puede ser elusiva, siendo el tratamiento más complejo y complicado. (Weiner. 2002)

1. Dolor

El dolor ha sido definido por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) como “Una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular existente o potencial, o descrito en términos de ese daño”. (Paeile y Del Arco 2015)

El dolor puede clasificarse en:

- Agudo (traumatismos, cirugías, infección, inflamación y quemaduras)
- Crónico (artrosis, cefaleas, fibromialgia y miembro fantasma)
- Nociceptivo (artrosis, lesión muscular, neoplasias e inflamación)
- Neuropático

El dolor solo es percibido por el individuo que lo padece, no podremos medir de manera precisa la intensidad de dolor, por lo tanto la cantidad de síntomas que obtengamos será de gran ayuda para identificar y dar un tratamiento oportuno. (Joëlle A. Dubé)

El dolor involucra factores biológicos, psicológicos y sociales que contribuyen a la experimentación global del dolor: la edad, las lesiones tisulares, el estado de ánimo, trastornos de personalidad, anatomía y sexo.

Funciones de adaptación:

- Identificación y localización de estímulos nocivos.
- Respuesta de retirada y limitar las lesiones tisulares protegiendo de un daño adicional.
- Inhibirá la movilidad para fomentar la curación de la herida y un control de inflamación.
- Respuesta de motivación y afectivas que modificaran el comportamiento futuro del individuo.

Dolor prolongado sin tratamiento:

- Retraso en la recuperación
- Desarrollo del dolor crónico

El dolor puede ser continuo, permanecerá estable en una cierta intensidad durante todo el lapso que dura, también puede ser recurrente, experimentando periodos completos de alivio o agregando momentos de dolor más intenso sobre una basal dolorosa.

El dolor se clasificara según las características somato sensoriales, teniendo esta característica el dolor se describe como epicrítico, este tipo de dolor es superficial, de localización precisa y delimitada, con características punzante, lacerante, lancinante, quemante y opresivo. El dolor protapático es difuso, mal localizado, es un dolor sordo.

1.1 Clasificación:

Para clasificarlo se basa en su duración como aguda y crónica, por su causa y mecanismo en nociceptivo, inflamatoria, neuropático, funcional o disfuncional.

Dolor agudo:

Comprende de un lapso de tiempo corto, su inicio es rápido asociado con daño tisular, existe una relación identificable a la lesión o enfermedad. Esta localizado y la intensidad y la respuesta al estímulo inducido.

Tiene un inicio bien definido, brusco e intenso y está causada por una lesión tisular o una inflamación, con función adaptativa y es de carácter nociceptiva e inflamatoria. Una de las características en las terminaciones periféricas del Nociceptor en el proceso del dolor agudo es que liberan sustancias, por células dañadas K^+ , H^+ , prostaglandinas (PG) y trifosfato de adenosina (ATP), mientras que las células locales (mastocito, fagocitos, leucocitos, plaquetas) liberan bradicina (BK), histamina, citosinas, serotonina, ATP, y factor de crecimiento nervioso. Los neurotransmisores también liberaran, noradrenalina y adrenalina. Todos estos actuaran como activadores y sensibilizadores de los nociceptores.

En los activadores provocan una transducción en los canales iónicos de los receptores en las terminaciones del nociceptor, mientras los sensibilizadores reducirán el umbral de activación de los canales iónicos de los receptores en las terminaciones del nociceptor, amentando la sensibilidad del mecanismo de detección del dolor a nivel periférico.

Esta sensibilización periférica es un aumento a la sensibilidad de las terminaciones periféricas de los nociceptores provocando alodinia e hiperalgesia primaria. Uno de sus mecanismos principales es el descenso del umbral de activación de los canales iónicos de los receptores transductores presente en las terminaciones periféricas de los nociceptores

Dolor crónico (o persistente):

Tiene una duración prolongada de más de tres meses o por las características de origen, sobrepasara el tiempo esperado de la curación de la lesión tisular, traumatismo o una intervención quirúrgica. Este tipo de dolor tiene poco o nulo componente neurovegetativo y va acompañado de un compromiso psicológico. No es adaptativo.

El dolor crónico se atribuye a la sensibilización del asta posterior de la médula espinal y la activación de receptores, un aumento al calcio neuroplásmatico y a una expresión genética alterada. No es necesario que exista lesión tisular para

que el individuo experimenta dolor, y si existe la intensidad no se determina por la magnitud de una lesión.

Dolor nociceptivo:

Es el dolor fisiológico producido por estímulos nocivos que activan a las neuronas nociceptoras de alto umbral. Es transitorio, proporcionado respecto a un estímulo nocivo, El dolor tiene una función adaptativa y este es un medio de protección del organismo

- Sin hipersensibilidad del sistema del dolor
- Sin lesión ni disfunción del sistema nervioso central (SNC).

Dolor Inflamatorio:

Hay una hipersensibilidad al dolor debido a la inflamación de tejidos periféricos; incluye la detección de la inflamación activa por parte de los nociceptores y la sensibilización del sistema nociceptor. Habitualmente agudo y puede convertirse en crónico, ya que sensibiliza la periferia ya que hay una sensibilización central; desinhibición espinal interneuronal.

- Comparte características con el Dolor nociceptivo que son
 - No hay lesión ni daño en el SNC
 - El dolor tiene función adaptativa.
- Diferencias con el dolor nociceptivo
 - Hay hipersensibilidad del sistema de dolor ya que hay un aumento de excitabilidad de terminaciones nerviosas periféricas primarias a estímulo que no son nocivos.
- Promueve la curación de tejido lesionado.

Dolor neuropático:

Es un dolor iniciado o causado por una lesión primaria o una disfunción del sistema nervioso. Se presenta como sensaciones ardientes y a cambios de sensibilidad (alodinia e hiperalgesia). El dolor se vuelve patológico.

- Plasticidad aberrante causada por una lesión o una enfermedad de sistema somato-sensorial, alterando el proceso de la señal nociceptiva, experimentando dolor en ausencia de estímulo, dando respuestas a estímulos inocuos y nocivos.
- Aberrante ya que no protege frente a estímulos nocivos y no estimula a la curación.
- El dolor evoluciona a patológico.

Dolor Funcional o Disfuncional:

Es la amplificación de la señal nociceptiva en ausencia de inflamación y de lesiones neuronales. Es un dolor aberrante y patológico, no hay presencia de lesiones en el SNP y SNC.

1.2 Anatomía del Dolor:

Para percibir dolor es necesario:

- a) Una estructura periférica que actúe como receptor.
- b) Sinapsis en la médula espinal
- c) Una vía de conducción de la médula espinal hasta centros superiores como bulbo, diencefalo y corteza.
- d) Vía descendente de centros superiores (corteza, tálamo y núcleo reticular).

Las estructuras nerviosas participan en la percepción del dolor, en la integración de la información dolorosa se procesa y es sometida a un control. En el sitio dañado hay eventos fisiológicos denominados nocicepción.

Las neuronas periféricas se relacionan con la transducción de impulsos nerviosos que son fibras alfa beta, alfa delta y C.

Las estructuras periféricas de las vías de dolor se constituyen por neuronas T, neurona primaria, neurona de primer orden o nociceptor.

Un nociceptor es útil para diferenciar fibras alfa beta de las alfa delta y C. Una característica de es que su umbral de estimulación es alto, en comparación con

fibras de alto calibre que son de umbral bajo ya que estas transmiten tacto suave o ligero.

Neuronas:

- C: Neurona Nociceptivas específica y Neurona de amplio rango dinámico.
- Alfa Delta: Neurona Nociceptivas específica, Neurona no nociceptiva y de amplio rango dinámico.
- Alfa Beta: Neurona Nociceptivas específica, Neurona no nociceptiva y de amplio rango dinámico.

La neurona periférica o neurona T se presenta en la periferia carente de mielina, no hay especificidad frente a un estímulo nociceptivo, también transmite sensaciones térmicas y de tacto leve y presión.

Los nociceptores tienen un carácter polimodal respecto a estímulos térmicos en todo su rango, táctil y de presión.

Tipos de receptores para el dolor:

1. Receptores en las terminaciones nerviosas libres: Asociados con fibras C. estos receptores son unimodales que solo responden al dolor.
2. Mecanorreceptores de umbral elevado: Responden a presiones lesivas para los tejidos y transmiten a través de fibras alfa-beta, alfa-delta Responsables del dolor agudo o punzante.
3. Receptores polimodales en piel: Responden a estímulos como calor, tacto superficial, acción de sustancias químicas y dolor. En mayoría son fibras C.

Vía Acescente:

Su función principal: impulso nervioso relacionado con el dolor llega desde la periferia hasta el encéfalo.

Inicia en la periferia (piel, hueso, ligamentos, músculos y otras viseras), viajando por el nervio periférico, llegando hasta la asta posterior de la medula espinal,

asciende por la medula llegando al tálamo culminando el viaje en la corteza cerebral.

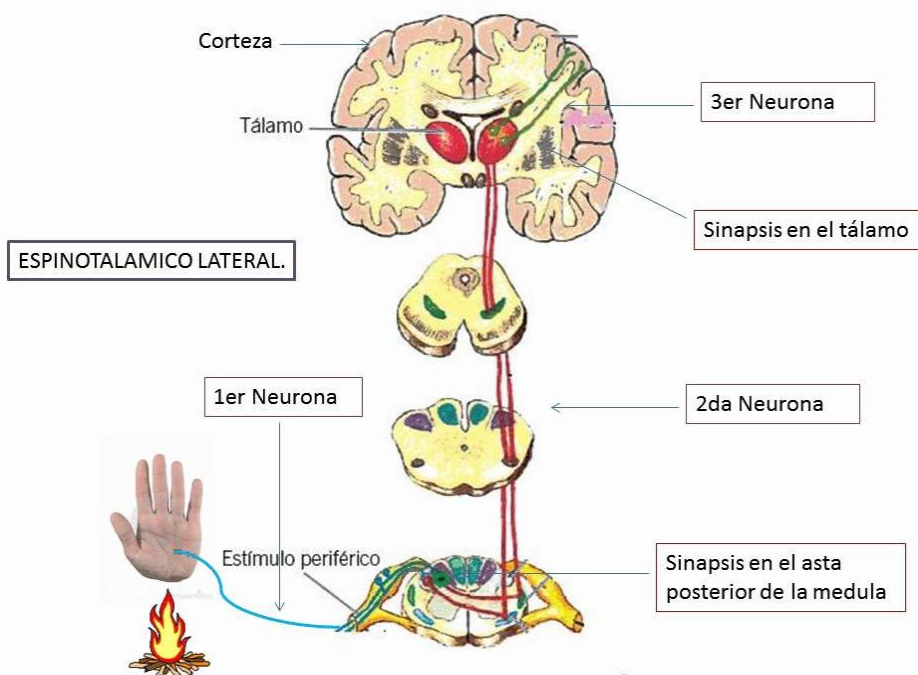


Figura 1: Vía del dolor, el impulso llega desde la periferia hasta el encéfalo.

La *Neurona de primera orden*, (llamada también neurona sensorial primaria periférica, neurona nociceptora). Empieza en la periferia de la terminaciones nerviosas periféricas, el cuerpo celular esta en el ganglio de la raíz dorsal que es la zona exterior de la parte dorsal de la medula espinal. Entra a la medula por medio de de la raíz dorsal. Estableciendo sinapsis a través de sus terminaciones nerviosas contrales con la *neurona de segundo orden* en la lámina superficial del asta posterior de la medula espinal.

La *Neurona de segundo orden*, (llamada neurona secundaria, neurona de proyección, neurona del asta posterior o neurona espinal), inicia en el asta posterior de la medula espinal, cruzando en la zona contra lateral ascendiendo por la medula espinal, terminando en el tálamo o en la zona encefálica como el área parabraquial de la protuberancia dorso lateral.

La *Neurona de tercer orden* (llamada neurona terciaria), parte del tálamo y termina en la corteza cerebral y es la responsable de la localización sensorial y aspectos de discriminación de la percepción del dolor. Inicia en el área parabraquial y termina en el sistema límbico. Y es la responsable de aspectos afectivos del dolor. (Figura 1)

Vía descendente:

Es la encargada y la facilitadora de la percepción, modulación e inhibición del dolor.

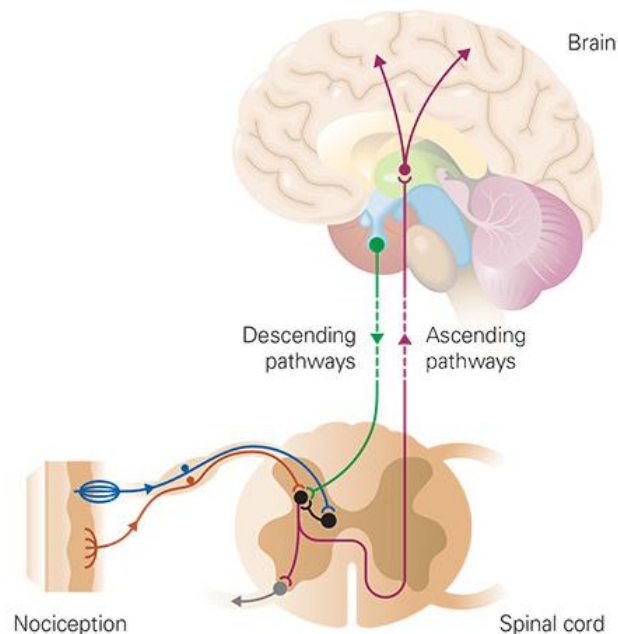


Figura 2. Vía ascendente (rojo) y decendente (verde) del dolor, involucra la corteza cerebral

La vía descendente de la modulación del dolor de las regiones supra medulares de la corteza cerebral (corteza prefrontal, corteza anterior cingulada, corteza insular), estructuras subcorticales (amígdala, hipotálamo) el mesencéfalo (sustancia gris periacueductal (SGP) y el bulbo (bulbo rostro ventromedial BRVM) envían señales a las neuronas presinápticas, postsinápticas y a las interneuronas espinales en el asta posterior de la medula.

Estas señales pueden ser activadoras (exacerban el dolor) o inhibitoras (reducen el dolor). Los neurotransmisores que activan el dolor son: colecistocinina (CCK), glutamato, serotonina (5-HT). Los neurotransmisores que inhiben el dolor: opioides endógenos (encefalinas, endorfinas, dinorfinas), noradrenalina.

Inicia en la zona del encéfalo como el sistema límbico, en el área parabraquial (APB), en el área gris periacudectal (SGP), el nucleó del rafe magnus (NRM) o el bulbo rostral ventromedial (BRVM). Converge en la sinapsis (en zona presináptica como en postsináptica) en neuronas de primer y segundo en el asta posterior de la médula espinal. Modulando la transmisión ascendente de impulsos dolorosos de manera facilitadora o inhibitora. (Figura 2)

Encéfalo:

Tiene áreas interconectadas en la corteza cerebral, perciben aspectos diferentes del dolor a esto se le denomina “**matriz del dolor**” esta es una área de la corteza cerebral en donde terminan las neuronas de tercer orden incluyendo la corteza somatosensorial primaria y secundaria, la corteza insular (CI), la corteza cingulada anterior (CCA) y la corteza prefrontal.

Cuyas áreas están relacionados con diferentes aspectos sensoriales, perceptivo, localizador y discriminador de una experiencia dolorosa: corteza somatosensorial primaria y secundaria.

Aquellas áreas que están relacionadas con aspectos afectivos, emocionales y de conducta del dolor son: CI, CCA, sistema límbico e hipotálamo.

Interneuronas medulares:

Estas conectan las neuronas de primer y segundo orden y el asta posterior de la médula espinal, estas son excitadoras (glutamato) e inhibitoras (GABA o glicina) sensibilizando el dolor neuropático.

Células gliales:

Son los astrocitos y microglías que su función es la sensibilización central de dolor en dolor neuropático.

Sistema nervioso simpático:

Es la liberación de neurotransmisores (adrenalina y noraadrenalina) en zonas de inflamación local.

1.3 Fisiología del dolor

En la 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.

Las etapas del proceso nociceptivo

1. Transducción: Son estímulos nocivos primarios, (mecánicos, térmicos, químicos), convirtiéndolo en un estímulo nocivo terminando con un impulso nervioso o potencial de acción. Actuando en las terminaciones de los nociceptores periféricos, receptores/canales iónicos en las terminaciones de los nociceptores periféricos, la entrada de intracelular de cationes que despolarizaran a la membrana (potenciales generadores), sumando potenciales de acción para la activación de canales de sodio (impulsos nerviosos) para propagar los impulsos al otro extremo.

Los estímulos nocivos primarios es la exposición a temperaturas intensas como: calor ($>42^{\circ}\text{C}$) y un frío ($>-10^{\circ}\text{C}$), una fuerza mecánica traumática con la capacidad de lesionar tejidos.

Es un mecanismo de canales iónicos, de alto umbral activados por estímulos que provocan o tienen potencial de acción para provocar un daño tisular. En los traumatismos o inflamación producirá cambios en la periferia que reducirá el umbral de los transductores. Es en este momento que los estímulos no serán nocivos y son traducidos en impulsos nerviosos.

2. Conducción: El impulso nervioso baja a través de la neurona de primer orden hasta alcanzar la sinapsis con la neurona de segundo orden.

Son potenciales de acción en terminaciones periféricas a las centrales en la neurona sensorial aferente primaria.

Las fibras nerviosas aferentes son:

- A δ y C se encargan de llevar sensaciones de dolor de la periferia al centro 8neuronas de primer orden/nociceptora.
- A β : no trasportan sensación de dolor, pero en el dolor neuropático las interpreta como sensación de dolor (como una sensación desagradable).
- A δ , estas fibras nerviosas están mielinizadas por la trasmitirán el dolor más rápido que una fibra C. La estimulación es rápida, localizada, aguda/punzante y de duración corta denominada como primer dolor.

Alertaran de manera inmediata una lesión real o potencia, y tendrá una respuesta inmediata como protección al organismo.

- C, estas fibras son amieliticas de alto umbral. Responderán a estímulos intensos, térmicos, mecánicos o químicos. Tiene una percepción retardada del dolor, presentándose como una sensación difusa, penetrante y prolongada, denominada el segundo dolor.
- Nociceptores pseudopolares, tendrán movimiento bidireccional en péptidos/proteínas que se produce en el núcleo de la neurona y terminaciones periféricas y centrales. Capaces de recibir señales de ambos extremos.

3. Transmisión: La transferencia sináptica de la información se produce la sinapsis entre las neuronas de primer y segundo orden del asta posterior de la medula espinal. Se alterara las señales del dolor y será una sensibilización central (modulación del dolor en la medula espinal).

- Neuronas de primer orden liberan el neurotransmisor excitador glutamato en la hendidura sináptica.

- Neuronas de segundo orden (nociceptoras específicas y de amplio margen dinámico) tiene receptores glutamatergicos en el cuerpo celular y las dendritas. Tiene otros receptores como, neurocinina, glicina, GABA y encefalina, estos reciben interneuronas espinales excitadoras e inhibitoras y células gliales.

Estas neuronas integraran estímulos y la activación eléctrica resultante será trasmitida por la vía ascendente hasta el tálamo

- a) Neuronas nociceptoras específicas parten de la lamina superficial I del asta posterior que trasportara impulsos nociceptivos de neuronas primarias C y A δ , terminando en el tálamo.
- b) De amplio margen dinámico parten de la lámina profunda V del asta posterior y recibirán impulsos nociceptivos de neuronas primarias C y A δ e impulsos no nociceptivos de A β , responderán en función de frecuencia e intensidad, terminando en el tálamo.

4. Percepción: Experiencia consiente real del dolor, en su aspecto sensorial como afectivo. Las neuronas de tercer orden llegan al tálamo. Procesándose en la región somatosensorial de la corteza cerebral.

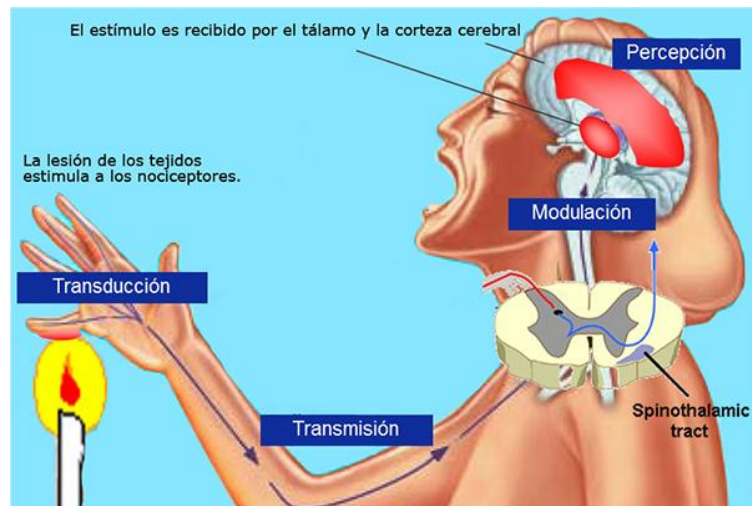


Figura 3. Esquema del proceso nociceptivo.

5. Modulación: Es la experiencia dolorosa, no es una respuesta directa y proporcionada a los estímulos nocivos. Los factores modulan la vía estímulo respuesta, la modulación central puede facilitar o inhibir el dolor. Ocurre a nivel nociceptivo. (Figura 3)

Nocicepción periférica: la nocicepción se refiere a la recepción, transmisión y proceso del estímulo nocivo (daño tisular real o potencial). (Figura 4)

Nociceptores, nuestros «sensores del dolor»

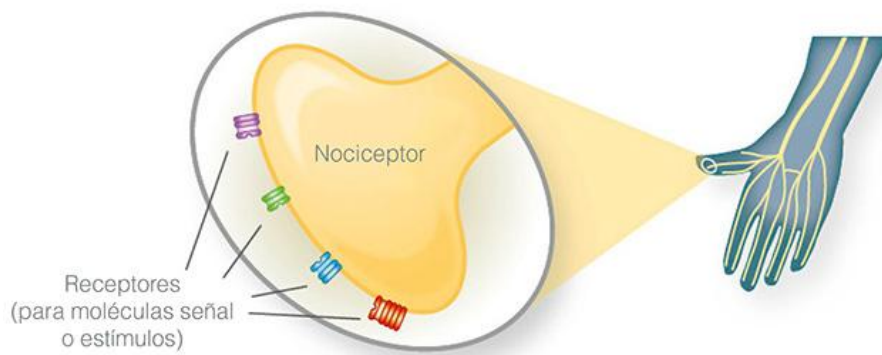


Figura 4. Una estimulación dolorosa nociceptiva va a activar a los receptores específicos del dolor “**Nociceptores**”, estos son terminaciones nerviosas libres que al ser excitadas con estímulos nocivos se activan.

2. Dolor orofacial

El dolor se clasifica de acuerdo por la localización, causa subyacente, frecuencia, intensidad y duración. (Richard S. Weiner.)

La clasificación por su localización (clasificación anatómica) en los sitios de dolor es vista desde una perspectiva regional:

- Musculo esquelética
- Neurológica
- Vascular

Una de las clasificaciones es por el tiempo de curso es el proceso de duración del dolor, el dolor agudo se limita a 30 días y el dolor crónico con una persistencia de tiempo mayor a seis meses.

Dolor orofacial puede ser agudo y relacionado con lesiones traumáticas dentales, patologías dentales y disfunciones agudas del sistema masticatorio.

Neurofisiología

Las fibras aferentes del trigémino-caudales hacen bilateralmente por el tracto bulbotálmico lateral siendo una de las vías principales del dolor facial. El sistema reticular del tronco de encéfalo desempeña un papel importante en la modulación del dolor.

Los impulsos nociceptivos de distintos nervios centrales llegan al núcleo espinal del nervio craneal V.

Las fibras de los núcleos oral e interpolar cruzan la línea media y envían proyecciones al tálamo en el hemisferio colateral.

Signos clínicos de lesión en los nervios craneales:

- **Nervio trigémino:** hay una disminución en la sensibilidad de la cara, alteración del reflejo corneal, alteración del gusto, déficit motor en los músculos masticadores, alteración en el reflejo maceterito, debilidad al abrir la mandíbula.
- Nervio facial, déficit motor de los músculos de la expresión facial (evidente enseñando los dientes o hinchados los carillos) alteración del gusto.
- Nervio Glossofaríngeo: hay una disminución en el reflejo faríngeo y una desviación de la úvula palatina, alterando el sentido del gusto.
- Nervio Vago: alteración del reflejo faríngeo provocando la diafonía.

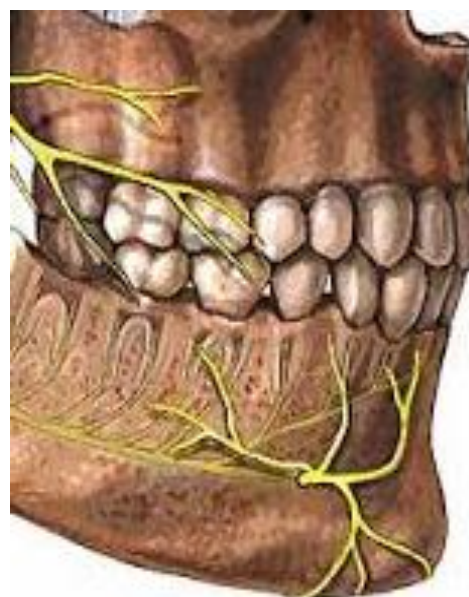


Figura 5: Anatomía del la rama del nervio mentoniano

Para generar dolor neuropático es importante saber las referencias anatómicas para localizar el nervio mentoniano en el roedor, comparten similitudes en las referencias anatómicas con el ser humano, que explicare brevemente. Recordemos que la ubicación del foramen mentoniano el cual puede ser redondo u oval, el agujero suele localizarse por debajo de la zona apical de los dos premolares en la proximidad de la línea oblicua; emergiendo los vasos y el nervio mentoniano, el paquete nervioso pasa por este foramen. En el caso del roedor está ubicado por delante del primer molar inferior y dos milímetros por debajo de del cuello de los dientes.

El nervio Trigémino es un nervio craneal mixto (motor y sensitivo), es el principal nervio sensorial de la cabeza y es el nervio motor de los músculos de la masticación y otros músculos menores. Está compuesto por vías aferentes somáticas generales, eferentes especiales viscerales y aferentes propioceptivas, sus funciones principales como nervio motor es que se encarga de los músculos de la masticación, y la función sensitiva que da sensibilidad en la mucosa nasal, cavidad bucal, dos tercios anteriores de la lengua y dientes y la más importante sensibilidad a la piel de la cara. (Figura 5) El nervio mentoniano está compuesto por 4 ramas nerviosas, una que se dirige a la comisura, dos que se dirigen al labio inferior, y uno que se dirige al mentón. Se divide en tres ramas: oftálmica, maxilar y mandibular.

3.Somatosentidos

Las terminaciones sensoriales están diseminadas por el cuerpo en un plano profundo, siendo transductores biológicos, por este medio los estímulos físicos o químicos crean un potencial de acción en las terminaciones nerviosas, esta descarga eléctrica llega al sistema nervioso central, produciendo respuestas, reflejos o conciencia del estímulo.

Las terminaciones cutáneas, llamadas esteroceptores, son sensibles a estímulos dolorosos, temperatura, tacto y percepción. Los propioceptores que están situados

en músculos, tendones y articulaciones, que nos proporcionan una respuesta mediante de reflejos. (Barr, Murray L. Kiernan, John A.)

Estos impulsos nerviosos son conducidos por esteroceptores y propioceptores, por medio de dirección central por neuronas sensoriales primarias, sus cuerpos neuronales están localizados en los ganglios de la raíz dorsal (ganglio de nervios centrales). Entran a la medula espinal, las fibras de la raíz dorsal se dividen en ramas ascendentes y descendentes las cuales se distribuyen de la manera necesaria para enviar una respuesta. Otra clase de terminaciones sensoriales son los interoceptores.

El recibir una señal es diferente, el proceso periférico tiene otra vía, donde las fibras alcanzan el tronco simpático por una rama comunicante blanda, sin hacer sinapsis y el impulso sin hacer sinapsis continua por el axón posganglionar que sale del tronco simpático, hacia la víscera. Estas conexiones espinales de las neuronas son importantes ya que generan una respuesta reflejo visceral, transmitiendo información de ese origen al encéfalo.

Hay dos categorías de terminaciones sensoriales y de neuronas aferentes:

- 1) Aferente somáticas generales para el cuerpo (soma).
- 2) Aferentes viscerales.

Tipos de neuronas son: eferentes y motoras, las neuronas eferentes situadas en los cuernos o columnas grises ventrales de la medula espinal y núcleos motores de nervios craneales. Sus axones recorren raíces ventrales y nervios espinales, llegando a terminaciones neuromusculares, participando en los miocitos de los músculos.

Los axones eferentes viscerales del sistema autónomo su característica es, que dos neuronas participan en la transmisión del sistema nervioso central hacia las vísceras que son: preganglionar y posganglionar. (Neil R. Carlson)

Terminaciones Sensoriales

Son abastecidas por fibras nerviosas que varían su tamaño, es importante saber ya que hay una correlación entre el diámetro de la neurofibra y la velocidad de conducción.

Neurofibras	Características
Mielinizadas A (α , β y δ)	Neurofibras aferentes somáticas de propiocepción, vibración, tacto presión, dolor y temperatura, de diámetro 1-20 μ m y con una velocidad de impulso de 5-120m/seg.
Mielinizadas B	Neurofibras aferentes viscerales preganglionares con un diámetro de 1-3 μ m y con una velocidad de impulso de 3-15m/seg.
Amielinizadas C	Neurofibras aferentes posganglionares para el dolor y temperatura, con un diámetro de 0.5-1.5 μ m y con una velocidad de impulso de 0.6-2.0 m/seg.

Las neurofibras amielinizadas y de diámetro más pequeño tienen una capacidad de conducción lenta, tanto que las neurofibras mielinizadas tienen una capacidad de conducción y velocidad que va aumentando progresivamente al incrementar el diámetro de las neuronas.

A continuación se presenta otra clasificación de las neurofibras sensoriales (aferentes) somáticas de la raíz dorsal:

- I. a, son terminaciones anuloespirales de husos neuromusculares A α
b, Husos neurotendinosos
- II. Terminaciones nerviosas racimosas de huso neuromuscular; receptores al tacto y presión A β y γ
- III. Receptores de dolor y temperatura A δ
- IV. Receptores de dolor y temperatura C

Terminaciones sensoriales en función a su estructura, *Terminaciones no encapsuladas* son en forma de árbol del nervio que están estrechamente aplicadas a células o que están en espacios intracelulares de tejido conectivo. Las *Terminaciones encapsuladas* sus partes terminales del axón son atrapadas por células no neuronales. (Barr, Murray L. Kiernan, John A.)

Las sensaciones que percibe nuestra piel son llamadas modalidades, se reconocen cinco modalidades; el tacto fino (discriminativo), vibración, toque suave, temperatura (fría o caliente) y dolor. Estas modalidades están inervadas por varios axones. Los receptores cutáneos no se especifican en una modalidad, sino que hay una selectividad para ciertas terminaciones nerviosas. Por ejemplo: los meniscos táctiles y los corpúsculos del tacto responden con mayor preferencia a los estímulos táctiles. Mientras que en las sensaciones como calor/frío y dolor responden a las terminaciones nerviosas libres, llamadas nociceptores, que son estimuladas por sustancias que se libera de las células dañadas. (Diccionario de Medicina)

Los sentidos corporales nos proporcionan información somatosensorial sobre lo que ocurre en nuestro cuerpo y en el interior. Los sentidos de la piel (sentidos cutáneos) involucran modalidades entre ellas el tacto. Las sensaciones de presión son provocadas por deformación mecánica de la piel. Los sentidos somáticos son los mecanismos nerviosos que recogen información sensitiva del organismo. (Richard S. Weiner)

Estímulos

Los sentidos cutáneos son sensibles a distintos tipos de estímulo: presión, vibración, calor y frío y eventos que provocaran daño a los tejidos (dolor). Estas presiones son provocadas en la consulta dental, en una exploración de la cavidad oral. Las sensaciones de temperatura serán por instrumentos que tienen la capacidad de irradiar tanto calor como frío en las mucosas y piel. Estas sensaciones las proporciona el odontólogo cuando se hacen pruebas vitales en órganos dentales, con un instrumento rotatorio, cuando se prescribe terapias térmicas. Estos estímulos generaran sensaciones de dolor ocasionando daño en los tejidos. (Richard S. Weiner)

Clasificación de los sentidos somáticos

Los sentidos somáticos se clasifican tres tipos fisiológicos diferentes:

1. Los sentidos somáticos captados por mecanorreceptores, incluyen la sensación táctil y de posición, estimuladas por el desplazamiento mecánico de algún tejido del organismo. Entre los sentidos táctiles están el tacto, presión, vibración y las cosquillas. Los sentidos de posición incluyen los de posición estática y rapidez del movimiento.
2. Los sentidos captados por termorreceptores, que detectan calor y frío.
3. El sentido de dolor, que es activado por cualquier factor que dañe los tejidos.

Entre otras clasificaciones somáticas están:

- Sensaciones exteroceptivas que provienen de la superficie del cuerpo
- Sensaciones propioceptivas es el estado físico del cuerpo como la posición, presión de la base de los pies, equilibrio.
- Sensaciones viscerales, provienen de las vísceras del organismo, son las sensaciones de los órganos internos.
- Sensaciones profundas provienen de los tejidos profundos, como aponeurosis, músculos, huesos, e incluyen la presión profunda, “dolor y vibración. (D. Urman, Richard. Vaidivelum, Naliny.)

Órganos receptores

La piel es un órgano corporal complejo que participa en la regulación térmica al producir sudor, enfriando el cuerpo o restringir la circulación sanguínea y guardando calor. Cuenta con membranas mucosas, piel con vello, lisa o suave. Consta de tejido subcutáneo: dermis y epidermis que cuentan con receptores.

Receptores cutáneos serán distintos para una piel con vello que una que no lo presenta, la primera contará con terminaciones nerviosas no encapsuladas (libres) y **corpúsculos de Ruffini**, estas responderán a una frecuencia baja de vibraciones. Las terminaciones libres están debajo de la superficie de la piel, en un tejido con forma de canasta rodeando los folículos pilosos. La piel sin pelo (glabra) tiene una compleja terminación de nervios libres y axones que terminan dentro de los órganos especializados, la razón es porque son más especializados y su tarea es más de exploración.

Corpúsculos de Pacini: son los receptores sensoriales más grandes del cuerpo, con un tamaño de 0.5 x 1.0mm, ubicados en toda la piel glabra y genitales externos y órganos internos. Estos receptores tienen un botón terminal de un único axón mielinizado, son sensibles al tacto.

Corpúsculos de Meissner: están ubicados en las papilas, que son pequeñas protuberancias de la dermis que se proyectan hacia la epidermis, están innervados con dos o seis axones y son sensibles al tacto.

Discos de Merkel: son sensibles al tacto, ubicados en la base de la epidermis comparte lugar con los corpúsculos de Meissner y ductos sudoríparos. (Neil R. Carlson.) (Figura 6.)

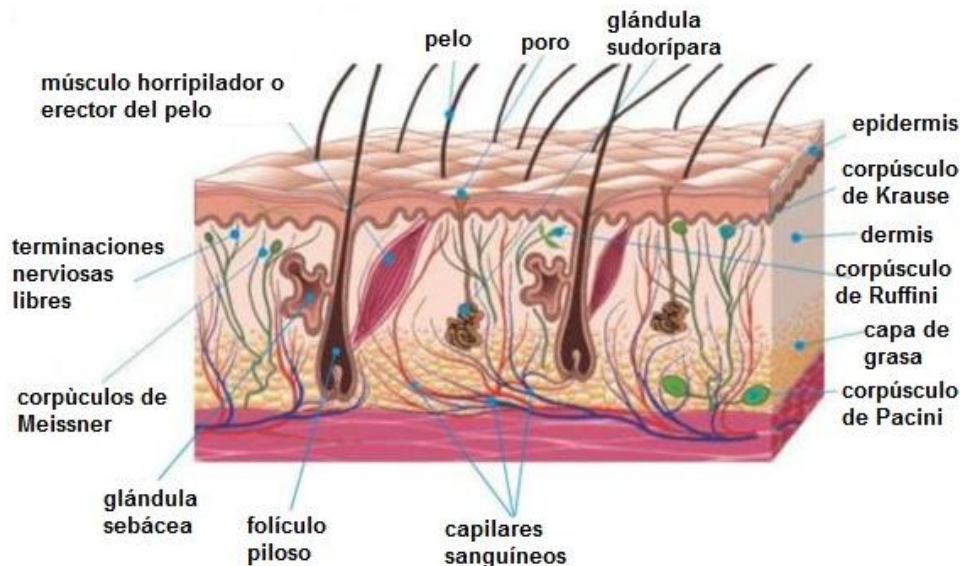


Figura 6. Corte transversal de la piel, donde se observan los receptores cutáneos

Detección y Estimulación cutánea

La estimulación cutánea consta de tres cualidades:

- 1. Tacto:** es la sensibilidad a la presión y vibración provocada por el movimiento en la piel. El corpúsculo de Pacini al doblarse con relación con el axón la membrana se despolariza. Si sobrepasa el umbral de excitación, se producirá un potencial de acción en el primer nodo de Ranvier. En 1965 Leowenstein y Mendelson demuestran que las capas de los corpúsculos alteran características mecánicas del órgano. El axón responderá brevemente. Es sensible a la vibración pero no a la presión constante.

La flexión de esta terminación nerviosa genera un potencial receptor al abrir canales iónicos en la membrana. Y estos canales poseen cadenas largas de carbohidratos unidos a ellos proteínas bajo la membrana. Un estímulo mecánico cambia la forma de la terminación nerviosa, ejerciendo tensión en las cadenas de carbohidratos que abrirán el canal. Se llega a la conclusión que las terminaciones encapsuladas modifican estímulos por los axones que lo inervan.

- **Adaptación:** se ha concluido que si se expone a un estímulo por un tiempo prolongado dejara de producir una sensación. Se demuestra que esta carencia de sensación es por la ausencia de un disparo en los receptores, estos receptores se adaptan a un estímulo constante. La adaptación es por la composición física de la piel y órganos sensoriales cutáneos.
- **Respuesta a estímulos en movimiento:** la adaptación a estímulos moderados, constantes e inofensivos. Los sentidos cutáneos cumplen una función que analiza formas y texturas de estímulos que está en la superficie de la piel.

2. **Temperatura:** Sensaciones de calor y frío serán relativas a menos que el estímulo sea extremo o aberrante para el individuo. *Un aumento de temperatura reduce la sensibilidad de los receptores de calor e incrementara la de los receptores e frío.*

Los receptores térmicos son difíciles de estudiar ya que los cambios en la temperatura alteran la actividad metabólica, así como la tasa de disparo axonal de diversas células. Ya que un receptor sensible a la presión generara diferentes repuestas a los mismos estímulos. Cambios en la temperatura serán detectados por terminaciones nerviosas libres, y *cambios de temperatura por diferentes receptores.*

3. **Dolor:** será identificado por la redes de terminaciones libres en la piel. Un estímulo doloroso, mecánico o térmico provocaran un daño en los tejidos esta respuesta dolorosa es provocado por células que al ser expuestas a un estímulo aberrante liberan sustancias químicas, al dañarse estas células

sintetizaran de manera rápida a las prostaglandinas, que actúa en terminaciones nerviosas libres y se sensibilizaran.

Las terminaciones libres transmitirán el dolor al SNC, inhibirán la liberación de prostaglandinas. (Meza Ruiz, Graciela.)

Trayectoria somatosensorial

Los estímulos provocados en la piel, músculos u órganos internos viajan por axones somatosensoriales y entran al SNC por nervios espinales. Estímulos provocados en cabeza y cara su pase de entrada será por el nervio trigémino (V par craneal).

Los cuerpos celulares de neuronas unipolares están ubicados en las raíces ganglionares dorsales y nervios ganglionares craneales. Aquellos axones que transmitirán información localizada como tacto fino ascenderán por las columnas dorsales de la materia blanca de la medula espinal al núcleo de la medula oblongada inferior. Los axones cruzarán el cerebelo y ascenderán por el lemnisco medial a núcleos ventrales posteriores del tálamo, estos son núcleos de relevo en las sensaciones somáticas. Los axones del tálamo se proyectarán a la corteza somatosensorial primaria, y enviarán axones a la corteza somatosensorial secundaria. Aquellos axones que transmiten una información mal localizada como el dolor o la temperatura forman sinapsis con otras neuronas entrando a la medula espinal. Estos axones de las neuronas cruzarán el extremo de la medula espinal y ascenderán por el tracto espinotalámico a núcleos ventrales posteriores del tálamo. Las neuronas de cada columna responderán a un estímulo específico en este caso a la temperatura o presión que se determina en una parte del cuerpo. (D. Urman, Richard. Vadivelum, Naliny)

Planteamiento del problema y justificación:

El dolor orofacial es un problema complejo y que aqueja al individuo que lo padece, alterando aspectos sociales, psicológicos y biológicos, afectando el entorno del individuo.

Una característica del dolor orofacial es que tiene sintomatologías superpuestas, afectando la recepción de los sentidos somáticos alterando la percepción de estímulos térmica y mecánica. Puede potencializar o inhibir estímulos nociceptivos, que afectaría la capacidad de una respuesta.

Como profesionales el cirujano dentista debe tener los conocimientos necesarios para conocer los riesgos que implica cada tratamiento dental, debido al riesgo de lesiones musculares, óseas y nerviosas. Es de suma importancia ser conscientes de que el dolor orofacial desencadena alteraciones que afectan la fisiología del dolor por tanto la respuesta a un tratamiento será menos eficaz e inclusive nula.

Existen diversos estudios que evalúan la percepción térmica y mecánica, pero no evalúan la adaptación nociceptiva del dolor en pruebas de percepción térmica y mecánica, por tal motivo se decide estudiar la adaptación de dolor neuropático a nivel nociceptivo. Y así buscar terapias alternativas para el tratamiento o un control del dolor crónico, que la percepción sea mínima o no tan intensa.

Objetivos Generales:

- Evaluación de la conducta en la percepción térmica de un modelo de dolor orofacial.

Objetivos Específicos:

- Crear un sistema de percepción operante por estímulos térmicos.
- Crear un sistema de percepción operante por estímulos mecánicos.
- Evaluar la relación ingesta-percepción en el sistema de control operante.
- Evaluar la persistencia al acceso a la recompensa dulce por contacto térmico.
- Evaluar la motivación en presencia de dolor orofacial.

Hipótesis:

Existe una relación entre consumo y percepción nociceptiva, de tal forma que a mayor estímulo aversivo menor es la recompensa. La respuesta por obtener una recompensa dulce será deficiente en presencia de dolor neuropático ya que el aumento de temperatura aumentara la sensibilidad térmica alterando la conducta, persistencia y motivación del roedor.

Metodología de la investigación:

Animales

Los experimentos se llevaron a cabo de acuerdo con la Comisión de Ética sobre el uso de animales de laboratorio de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala de la Universidad Nacional Autónoma de México, aprobando todos los procedimientos experimentales (Oficio: CE/FESI/022017/1105). Los animales que participaron en el estudio se les fueron tratados con respeto y Ética. Todos los experimentos se llevarán a cabo en la Clínica Universitaria de Salud Integral Almaráz, en el Laboratorio de Investigación Odontológica, manteniendo las medidas necesarias de Ética y bioseguridad.

Para este estudio se utilizaron 44 ratas macho de la cepa Wistar con un peso promedio de 270 gramos, procedente del Bioterio de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala. Se permitió a las ratas habituarse a las instalaciones, se alojaron aleatoriamente en grupos de cinco, en jaulas de acrílico con malla de alambre. Manteniendo temperatura ambiente de 20 a 22°C, bajo ciclos de 12:12h luz-oscuridad. Agua y alimento estándar de laboratorio (Labdiet 5010) estaban disponibles *ad libitum*.

Modelo de dolor neuropático

Se realiza en Ratas para daño directo al nervio, en esta investigación se realizo al nervio trigémino, ligando con sutura en la rama mentoniana y generar un dolor neuropático por lesión por constricción. (Quinn Hogan) Teniendo cuidado que la ligadura no debe estar demasiado floja ya que no generara ningún dolor, tampoco

debe estar demasiado apretado ya que si lo está generara una anestesia, se colocara de manera que genere las características necesarias para el estudio. (Kristof R. Deseure)

Se realiza la intervención quirúrgica con las medidas asépticas, uso de guantes cubre bocas, instrumentos y un campo quirúrgico estéril. Se preparo la mesa de operación con las herramientas necesarias para iniciar con el acto quirúrgico.

Se prepara la mesa de de trabajo con: tijeras de encía, mango y hoja de bisturí, pinzas de disección, pinzas porta agujas, sutura de seda 4-0 y sutura catgut para la incisión exterior 4-0, gasas e hisopos.

Anestesia.

1. Se pesa a cada rata y se registra del peso en la bitácora, para preparar la dosis de anestésico, para cada roedor.
2. Se prepara el anestésico, ketamina (0.075mg/kg) y xylacina, una vez preparada la solución anestésica, se infiltra el anestésico por vía intraperitoneal en la cavidad abdominal, lateral a la línea media. Con jeringas de insulina de 1 mililitro.
3. Se regresa al roedor a su jaula de acrílico, donde será monitoreado constantemente y evitar que no se bronco aspire con el aserrín.
4. una vez que el roedor queda totalmente inconsciente se coloca en la mesa de cirugía, donde será colocado de costado izquierdo y dejar visible el lado derecho para la cirugía.

Cirugía.

1. Una vez que se tenga un acceso visible del costado derecho de su cara, se ajusta la iluminación para seguir con una adecuada incisión.
2. Como referencias anatómicas se toman los órganos dentarios inferiores, los dientes anteriores dos a tres milímetros por detrás de estos y tres milímetros debajo del primer molar inferior, en esa zona se encuentra el agujero mentoniano, donde pasa el paquete nervioso.

3. Se rasura la zona quirúrgica con una rasuradora para dejar aun más visible la zona de incisión, teniendo cuidado de no lesionar ninguna de la vibras del roedor. Se limpia el área de trabajo con alcohol, de una sola intención en forma de barrido. Una vez limpia la zona, se realiza una incisión en la piel, paralela a las referencias anatómicas ya mencionadas, la incisión se realizara de una sola intención.
4. Se realiza la disección roma con pinzas de disección, hasta separar planos; piel, grasan subcutánea y músculos, evitando hacer un corte innecesario en alguna otra zona.
5. Si se produce algún sangrado, se aplicara presión en la zona quirúrgica con un hisopo estéril durante 30 segundos. Si el sangrado continua y hay perdida de fluidos se administrara una dosis de solución salina estéril al 0.9%.
6. Para la constricción del nervio mentoniano, se prepara la sutura de cuatro 0's y se hidrata con solución salina. Una vez visualizado el nervio mentoniano se rastrea para encontrar su origen a partir el foramen mentoniano por medio de la disección roma. Usando unas pinzas mosco curvas se mantendrá el sitio quirúrgico abierto, se fija la aguja en el porta agujas y asegurarnos que en acto de ligar no lesionemos ningún plano profundo. Se ligara el nervio con un nudo doble, para que la ligadura no se deslice, se comienza con un solo lazo suelto y luego se sujetara los dos extremos y se aprieta la ligadura, se repite la acción para el segundo nudo, se cortan los excedentes de sutura.(Hye J. Jeon)

Cierre y Recuperación

1. Se recolocan los planos, músculos, grasa subcutánea y piel.
2. Se aproximan bordes de la incisión para cerrar la herida, se sutura con catgut, acercando los extremos de la incisión con un o dos puntos simples, dependiendo el tamaño de la incisión.
3. Se coloca a la rata en una jaula vacía y se tiene en observación durante el periodo de recuperación, monitoreando sus signos vitales, hasta que el roedor este completamente consiente.

4. Se realiza el mismo procedimiento con cada una de las ratas restantes; sin embargo a las ratas con cirugía falsa (sham) se realiza todo el procedimiento ya mencionado pero sin ligar el nervio, solo se localiza y se aproximan los bordes de la herida para ser cerrados con sutura cutgut. Se mantiene en observación durante el periodo de recuperación monitoreando signos vitales.
5. Una vez que los roedores hayan recuperado se reagrupan en sus jaulas, dejando agua y alimento.
6. Las ratas serán supervisadas una vez al día durante siete días para asegurarnos que no hay infección o alguna otra complicación que se produzca después de la cirugía.
7. Se deja una semana para su habituación a las pruebas y sus jaulas, con un entorno tranquilo y controlado, con niveles de temperatura y humedad adecuados en el pos operatorio.(Wan-Ting Tseng)

Modelo de dolor inflamatorio

Para inducir la pérdida de masa ósea, se realiza una ligadura de seda 4-0, se atan en el segundo molar superior derecho. La sutura es atada con cuidado para evitar daños en el tejido periodontal.

Se realiza la intervención quirúrgica con las medidas asépticas, uso de guantes cubre bocas, instrumentos y un campo quirúrgico estéril. Se preparo la mesa de operación con las herramientas necesarias para iniciar con el acto quirúrgico.

Se prepara la mesa de de trabajo con: tijeras de encía, explorador, pinza porta agujas, pinzas mosco rectas y curvas, sutura de seda 4-0, gasas o hisopos.

Anestesia.

1. Se pesa a cada rata y se registra del peso en la bitácora, para preparar la dosis de anestésico, para cada roedor.
2. Se prepara el anestésico, ketamina (0.075mg/kg) y xylacina, una vez preparada la solución anestésica, se infiltra el anestésico por vía

intraperitoneal en la cavidad abdominal, lateral a la línea media. Con jeringas de insulina de 1 mililitro.

3. Se regresa al roedor a su jaula de acrílico, donde será monitoreado constantemente y evitar que no se bronco aspire con el aserrín.
4. Una vez que el roedor queda totalmente inconsciente se coloca en la mesa de cirugía, donde será colocado en la mesa de cirugía.
5. Es se atan las extremidades de roedor para evitar movimientos durante la intervención quirúrgica y proporcionar una mejor visibilidad y acceso a la cavidad bucal.

Cirugía

1. Con el explorador se pasa en la zona interdental del segundo molar superior, tanto en distal como en mesial.
2. La sutura seda 5-0 es sujeta ambos extremos con pinzas de disección, se paso interdentalmente entre la cara distal del primer molar y la cara mesial del segundo molar superior.
3. Después, esta misma sutura se sujeta con pinzas de disección para pasar interdentalmente entre la cara dista del segundo molar y la cara mesial del tercer molar.
4. De esta manera la sutura quedara alrededor del segundo molar, evitando las holgaduras y tener al segundo molar sujetado en todo el cuello.
5. La sutura entonces estará colocada segundo molar superior, será atado firmemente con un nudo triple en el área palatina, teniendo mucho cuidado de dañar las mucosas y en el tejido periodontal. Es de suma importancia tener cuidado al hacer el triple nudo y evitar las holgaduras que se puedan presentar en la sutura.
6. Se corta los excesos de sutura con unas tijeras de encía. (Antje Bast)

Recuperación

1. Se libera a la rata de las ataduras que se hicieron.

2. La rata será colocada para su recuperación en una jaula vacía y se tiene en observación durante el periodo de recuperación, monitoreando sus signos vitales, hasta que el roedor este completamente consiente.
3. Se realiza el mismo procedimiento con cada una de las ratas restantes; sin embargo a las ratas con cirugía falsa (sham) se realiza todo el procedimiento ya mencionado pero sin ligar el segundo molar, solo se realizara la separación con el explorador, se pasa en la zona interdental del segundo molar superior, tanto en distal como en mesial.
4. Una vez que los roedores hayan recuperado se reagrupan en sus jaulas, dejando agua y alimento.
5. Las ratas serán supervisadas una vez al día durante siete días para evitar alguna otra complicación que se produzca después de la cirugía o la anestesia.
6. Se deja una semana para su habituación a las pruebas y sus jaulas, con un entorno tranquilo y controlado, con niveles de temperatura y humedad adecuados en el pos operatorio.

Modelo de evaluación de hiperalgesia mecánica Von Frey:

El modelo dolor mecánico se ha utilizado en innumerables ocasiones, donde se llevan a cabo estímulos de Nocicepción, que son pruebas realizadas para la detección de estímulos mecánicos, a estos estímulos se le otorga una calificación subjetiva y llevar un control a las respuestas de dolor que se perciba de estímulos específico, como se menciona será de tipo mecánico con filamentos Von Frey. (Agnieszka Krzyzanowska.)

Estos filamentos serán aplicados para la evaluación de dolor orofacial con lesión neuropática. La ratas se someterán a estímulo mecánico para la valoración de dolor, donde se inducirá una fuerza específica cuando sea aplicada, las zonas donde se aplica este estímulo nociceptivo será en el ángulo de la mandíbula y la zona fácil superior de la rata. Cada filamento ejerce una fuerza 12 a 92 gramos, según sea el filamento, la respuesta de la rata a estos estímulos serán valorados

subjetivamente con una escala del 0 al 4 y se registra el estímulo de dolor causado con distintas fuerzas.

1. Se registra el umbral de retirada mecánica de ambos lados de la cara del animal, área lesionada o no lesionada en orden aleatorio.
2. Con este dispositivo se aplica la presión en las zonas lesionadas, en el caso de lesión periodontal es en la zona facial a la altura de los molares, donde se realizó la lesión periodontal, mientras que el test en dolor neuropático la estimulación mecánica se realiza en la zona mandíbula.
3. Después de aplicada la presión se recibirá una respuesta al estímulo, acción de retirada, se registrarán datos acordes a una señal de dolor. (Shun Watanabe, Eric L. Rohrs)

Soluciones Dulces:

Para la prueba facial térmica la sustancia de recompensa se utilizó (1:1 con agua y leche con chocolate) endulzado con leche saborizada a una temperatura de 4°C (alpura de sabor Chocolate) agua purificada baja en sodio. (10mg/20L)¹¹

Sistema de percepción operante por estímulos Térmicos:

Varios modelos nociceptivos se han desarrollado como ensayo de comportamiento del dolor y se dividen principalmente en dos categorías: las que emplean un estímulo nociceptivo agudo y que se ocupan de las respuestas nociceptivas a corto plazo y las que están más preocupadas con las respuestas asociadas con inflamación. La prueba aguda nociceptiva ha sido el medio predominante de ensayo de dolor; sin embargo, el creciente interés en las respuestas periféricas y centrales a largo plazo inflamatorias y la importancia de estos procesos en la comprensión del dolor crónico ha llevado a un aumento de los modelos inflamatorios. (John K. Neubert)

La prueba de la placa caliente se describió inicialmente en 1994, sigue siendo una de las pruebas más comúnmente utilizada para un test de nocicepción aguda. La prueba se ha modificado para que el animal se coloque en la placa caliente que se

mantiene usualmente a 50° o 55°. El tiempo de latencia como respuesta conductual, incluye acicalarse en la zona afectada, se miden como indicadores de la nocicepción. (J-Y Guo)

En este sistema de prueba facial térmica nos permite evaluar el comportamiento de dolor orofacial y la percepción térmica, el animal decidirá si es capaz de recibir una recompensa dulce o escapar al estímulo aversivo. Se realiza un contacto con el Sistema operante de evaluación en el dolor orofacial (OPAD, Orofacial Pain Assessment Device) que es un sistema conductual y consiste en una caja de acrílico, en el centro hay una ranura ajustable para la apertura y cierre, en esta ranura se encuentra la recompensa dulce, la rata tendrá que estar en contacto íntimo con el dispositivo térmico, ajustándose a distintas temperaturas para recibir una recompensa dulce. (Shih-Ping Dai, Heather L. Rossi)

Con varios ensayos y experimentos que se basan en la recompensa de un conflicto, es factible cuantificar la nocicepción que se aproxime a un estado de dolor complejo, sensorial y emocional, en el dolor orofacial.

Anestesia

La rata deben tener afeitado el vello facial (no vibrisas/bigotes, ya que estos le sirven para la propiocepción). El vello será eliminado un día antes de la prueba de nocicepción, ya que el bello es un aislante de temperatura lo cual perturbará los datos que arroje esta prueba.

1. Se prepara los materiales necesarios para este procedimiento; en la mesa de trabajo se coloca el anestésico (isoflurano), gasas, capsula para dormir a la rata, maquina de cortar, lámpara de luz halógena.}
2. Para la eliminación del vello, se anestesiaron a las ratas (1-2,5% inhalación de isoflurano), se empapa una gasa con isoflurano y se coloca en la capsula, se mete a la rata teniendo cuidado de no lastimarla.
3. En todo momento se estará monitoreando el roedor hasta que esté completamente anestesiado.

4. Se tendrá que ser lo suficientemente hábil y rápido para rasura el pelo de ambas mejillas con la máquina de cortar, debe ser muy cuidadoso de no cortar las vibrisas del roedor.
5. La rata se coloca para su recuperación en una jaula vacía y se tiene en observación durante el periodo de recuperación, monitoreando sus signos vitales, hasta que el roedor este completamente consiente.
6. Se realiza el mismo procedimiento con cada una de las ratas restantes, hasta tener a todas las ratas rasuras en la zona fácil de las mejillas.
7. Una vez que los roedores hayan recuperado se reagrupan en sus jaulas, dejando agua y alimento.

Entrenamiento

La temperatura ambiente se mantuvo a lo largo del experimento fue de 22 ± 1 ° C para todas las pruebas de comportamiento. En un horario de 8:30 am a 1:30 pm.

1. Se prepara la recompensa dulce (1:1), se registra el peso de la solución y es montada en el sistema de temperaturas (OPAD), en función de recompensar a la rata.
2. Los roedores serán pesados, el peso se registra en la bitácora aquellos días en los que son sometidos a las pruebas.
3. Los roedores son sometidos a su primer entrenamiento, a una temperatura en el OPAD $38^{\circ} \pm 1$, el entrenamiento se considera exitoso cuando el consumo oscila entre 2 a 10gr de la solución, en nuestro caso se deja al roedor 16 minutos. El roedor no debe ser sometido a una exposición no mayor 20 minutos ya que después de este tiempo la rata queda satisfecha y no es capaz de trabajar por la recompensa.
4. Al siguiente día se conecta el OPAD a una fuente de corriente eléctrica, una vez que está encendida se programa a una temperatura de 38°C , ya alcanzada la temperatura programada se mete al roedor.
5. Los roedores se colocaron individualmente en la caja de acrílico, se coloca al roedor en el OPAD y se empieza a contar los primeros ocho minutos que esta interactuando con la recompensa y la prueba de nocicepción.

6. Son 16 minutos en dos periodos de 8 minutos con 1 minuto entre cada periodo, se registra el peso de la botella de cada periodo y se anota en la bitácora, llevando un registro del peso que consumió por periodo para cada roedor.
7. Entre cada ratón el OPAD se desprograma temperatura 0° centígrados, cuando la temperatura descienda de 20° a 25° centígrados se apaga para evitar un sobrecalentamiento del material. Y se reprogramara para que la temperatura ascienda a 38° +/-.
8. En este tiempo, cuando el OPAD es desprogramado se limpia la caja de acrílico con sanitas y lysol en aerosol, esto es para alojar a la siguiente rata en un ambiente agradable y limpio.
9. En el primer entrenamiento la recompensa estará a la distancia más cercana al punto de inicio de las platinas, de esta manera al roedor se le facilitara y será más estimulante encontrar y tener acceso a la recompensa.
10. Se analiza los datos del consumo de este día, si el consumo no es mayor a 2 gramos por los dos periodos, se “estimula” para el día dos de entrenamiento. Se privan de alimento y agua antes de la siguiente sesión.
11. Los roedores son sometidos a una segunda sesión, su consumo es mayor a 2gr se inicia con el entrenamiento a una temperatura constante 38° +/-1, se inicia una línea base, en el que los roedores consuman un promedio constante por día.
12. Después de esa “estimulación” los animales no fueron privados de alimento y liquido. Fueron entrenados con una temperatura no nociva.
13. Los siguientes días de entrenamiento la recompensa fue alejándose gradualmente, para que el roedor trabaje por ella y se exponga más a las platinas térmicas.
14. Si es necesario afeitar el pelo de las mejillas de los roedores se realizara para que la exposición a las platinas se a intima con la piel.
15. Después de las primeras seis sesiones de entrenamiento o que los roedores tuvieran una línea base de consumo constante, se deja que descansen dos días.

Test de Nocicepción

1. En este punto del experimento se necesita hacer un afeitado del pelo en la zona facial de las mejillas de las ratas ya que es el Test de Nocicepción y tiene que haber un contacto íntimo entre las platinas y la piel.
2. Los animales fueron sometidos a una última sesión (Test de Nocicepción).
3. Se conecta el OPAD a una fuente de corriente eléctrica, una vez que está encendida se programa a una temperatura de 38°C, ya alcanzada la temperatura programada se mete al roedor, al primer periodo de 8 minutos, donde será expuesto a una temperatura de 38°
4. En el segundo periodo de 8 minutos se realiza el Test de Nocicepción, el OPAD es reprogramado a una temperatura aversiva de 48° centígrados. (Ethan M. Anderson)
5. Este procedimiento se realiza con cada uno de los grupos.
6. El OPAD es desprogramado y una vez que la temperatura oscile entre 20 – 24 ° se apaga y se desconecta de la corriente eléctrica
7. Se limpia por cualquier desecho que dejó la rata (Ethan M. Anderson)

Sistema de percepción operante por estímulos mecánicos:

Para este estudio se utilizaron 6 ratones macho de la cepa C57BL/6 con un peso promedio de 22 a 29 gramos, procedente del Bioterio de la Facultad de Estudios Supiores Iztacala. Se permitió a las ratones habituarse a las instalaciones, se alojaron en una jaula de acrílico con malla de alambre. Manteniendo temperatura ambiente de 20 a 22°C, bajo ciclos de 12:12h luz-oscuridad. Agua y alimento estándar de laboratorio (Labdiet 5010) estaban disponibles *ad libitum*.

Para la prueba facial mecánica, la recompensa fue leche con chocolate endulzado con leche saborizada a una temperatura de 4°C (alpura de sabor Chocolate), sin diluir.

Un sistema de percepción operante por estímulos térmicos, y de esta manera hacer una detección de sensibilidad mecánica en la región orofacial de ratones. Al igual que el sistema operante por estímulos térmicos es un dispositivo permite a

los animales participan de manera independiente del experimentador, donde el roedor será capaz de decidir el paradigma de conflicto-recompensa (Neubert y col., 2005).

Se realiza una modificación al sistema de prueba operante original agregando un componente mecánico simple. Esta modificación proporciona una evaluación similar tanto en pruebas mecánicas y térmicas de la alodinia facial, hiperalgesia y dolor utilizando el mismo sistema operante. Este sistema de evaluación del comportamiento mecánico del dolor orofacial proporcionara la capacidad de evaluar y comparar mecánica contra el dolor térmico utilizando los mismos resultados directamente.

Para esta prueba se modificaron alambres ortodonticos de acero de diámetro 0.012 y 0.015 se eligió estos alambres por su memoria y fuerza, permitiendo estandarizar la tarea, además que son conductores de electricidad, para poder registrar los contactos faciales reales con los alambres, así también que en otros estudios se manden estímulos eléctricos, en esta tarea de recompensa/conflicto.

Se elaboro una placa de acrílico, donde los alabares estuvieran sujetos con una separación de 0.2 milímetros entre alambre y alambre, se recorto el exceso de acrílico y se pulió.

Pre-entrenamiento

El ambiente se mantuvo a lo largo del experimento fue de 22 ± 1 ° C para todas las pruebas de comportamiento. En un horario de 9:30 am a 11:30 am.

1. Se prepara la recompensa dulce, se registra el peso de la solución y es montada en el nuevo sistema de estímulos térmicos, en función de recompensar del ratón.
2. Los roedores serán pesados, el peso se registra en la bitácora aquellos días en los que son sometidos a las pruebas.
3. El primer pre-entrenamiento, se realiza con platinas sin estímulo mecánico para enseñar a beber al ratón, el entrenamiento se considera exitoso cuando el consumo oscila entre 1 a 4gr de la solución, en

nuestro caso se deja al roedor 15 minutos. El roedor no debe ser sometido a una exposición no mayor 20 minutos ya que después de este tiempo la rata queda satisfecha y no es capaz de trabajar por la recompensa.

4. Los roedores se colocaron individualmente en la caja de acrílico, se coloca al roedor en el OPAD y se empieza a contar los sets de pre-entrenamiento.
5. Se registra el peso de la botella de cada periodo y se anota en la bitácora, llevando un registro del peso que consumió por periodo para cada roedor.
6. Se limpia la caja de acrílico con sanitas y lysol en aerosol, esto es para alojar a la siguiente ratón en un ambiente agradable y limpio.
7. En el primer entrenamiento la recompensa estará a la distancia más cercana al punto de inicio de las platinas, de esta manera al roedor se le facilitara y será más estimulante encontrar y tener acceso a la recompensa.
8. Se analiza los datos del consumo de este día, si el consumo no es mayor a 0.5 gramos por los dos periodos, se “estimula” para el día dos del pre-entrenamiento. Se privan de alimento antes de la siguiente sesión.
9. Los roedores son sometidos a una segunda sesión, su consumo es mayor a 1gr se continua con el pre-entrenamiento hasta alcanzar una línea base, en el que los roedores consuman un promedio constante por día.
10. Después de esa “estimulación” los animales no fueron privados de alimento y líquido. Fueron pre-entrenados sin ningún estímulo nocivo.
11. Al sexto día de pre-entrenamiento la recompensa fue alejándose gradualmente en tres momentos de cinco minutos cada uno (1.5, 1.0 y 0.5 centímetros), para que el roedor trabaje por ella y exponga más su rostro. (John C. Dolan)

Entrenamiento

1. Al séptimo día se inicia con el entrenamiento Después de las primeras seis sesiones de pre-entrenamiento o que los roedores tuvieran una línea base de consumo constante y aprendieran a beber se deja que descansen dos días.
2. Se realizara una línea base con los alambres de acerp 0.012 y las tres distancias ya mencionadas.

Test de Nocicepción

1. Los animales fueron sometidos a una última sesión (Test de Nocicepción), después de una línea base con los alambres de 0.12, para dar paso a la colocación del siguiente diámetro 0.015
2. Una vez colocados los nuevos alambres se inicia con la tarea, con los intervalos de los 3 momentos (1; con distancia de 1.5 cm, 2; distancia de 1.0 cm y 3; distancia de 0.5 cm) registrando el peso de la botella en cada momento
3. Se limpia por cualquier desecho que dejo la rata

Resultados:

Figura 7. Esquemas de los modelos de dolor. A) Modelo de dolor Neuropatico, la cruz en rojo es la zona donde se realizo la constricción del nervio mentoniano. **B)** Modelo de dolor inflamatorio, donde se muestra la realización de de la lesión ligando del segundo molar superior derecho.

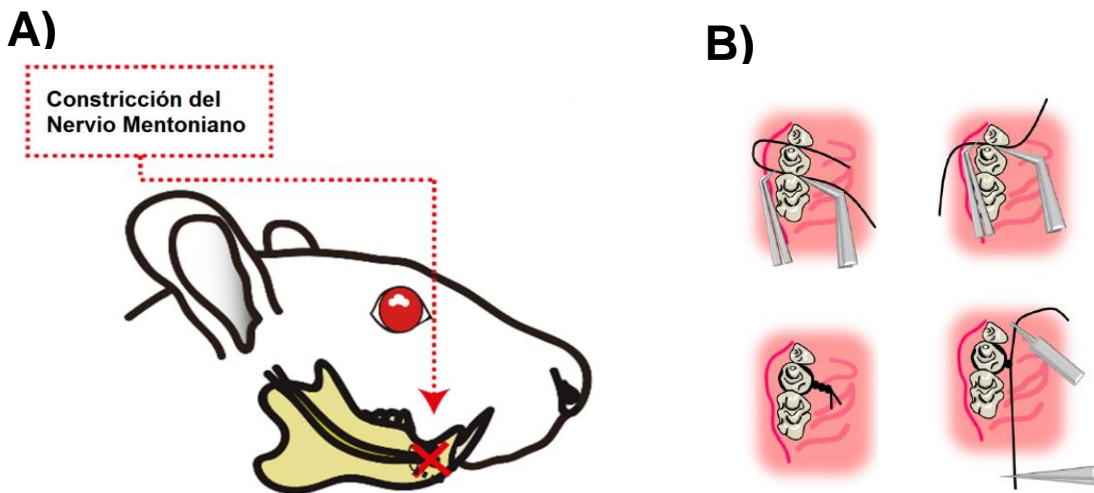
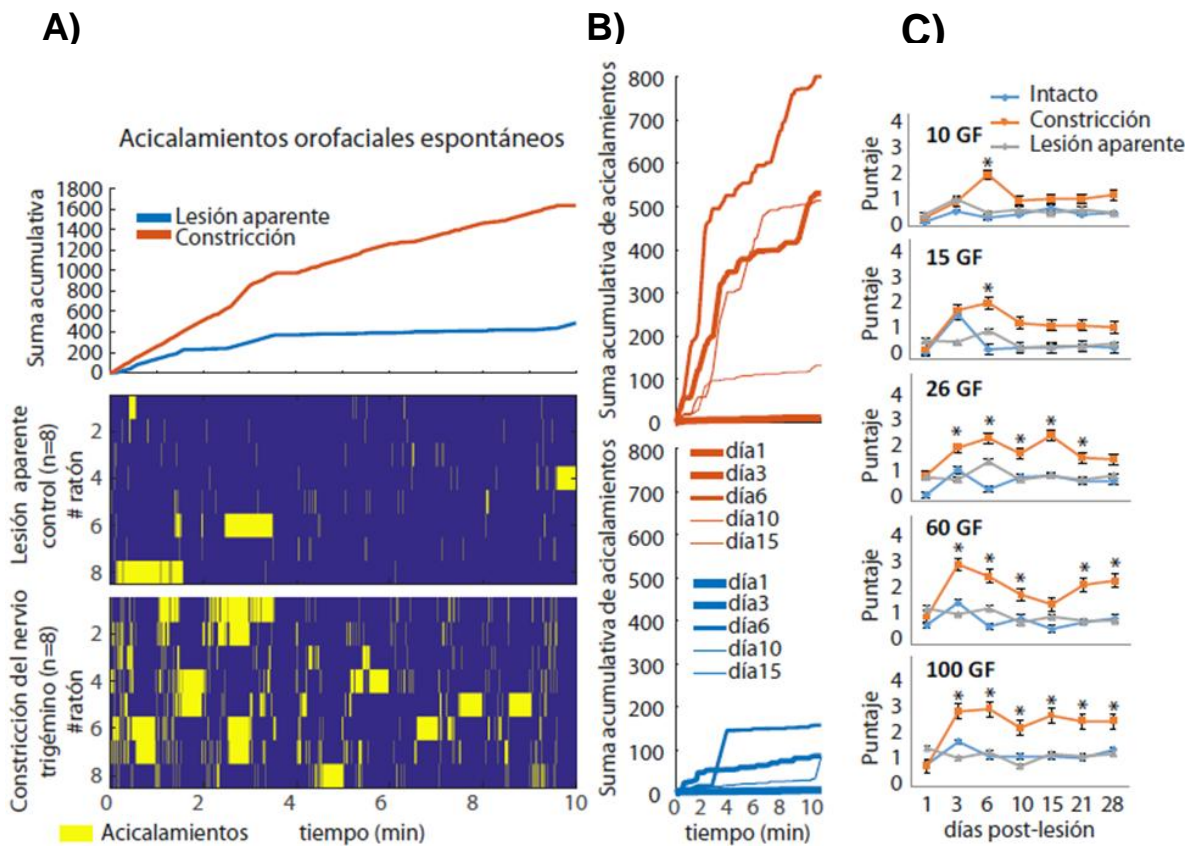


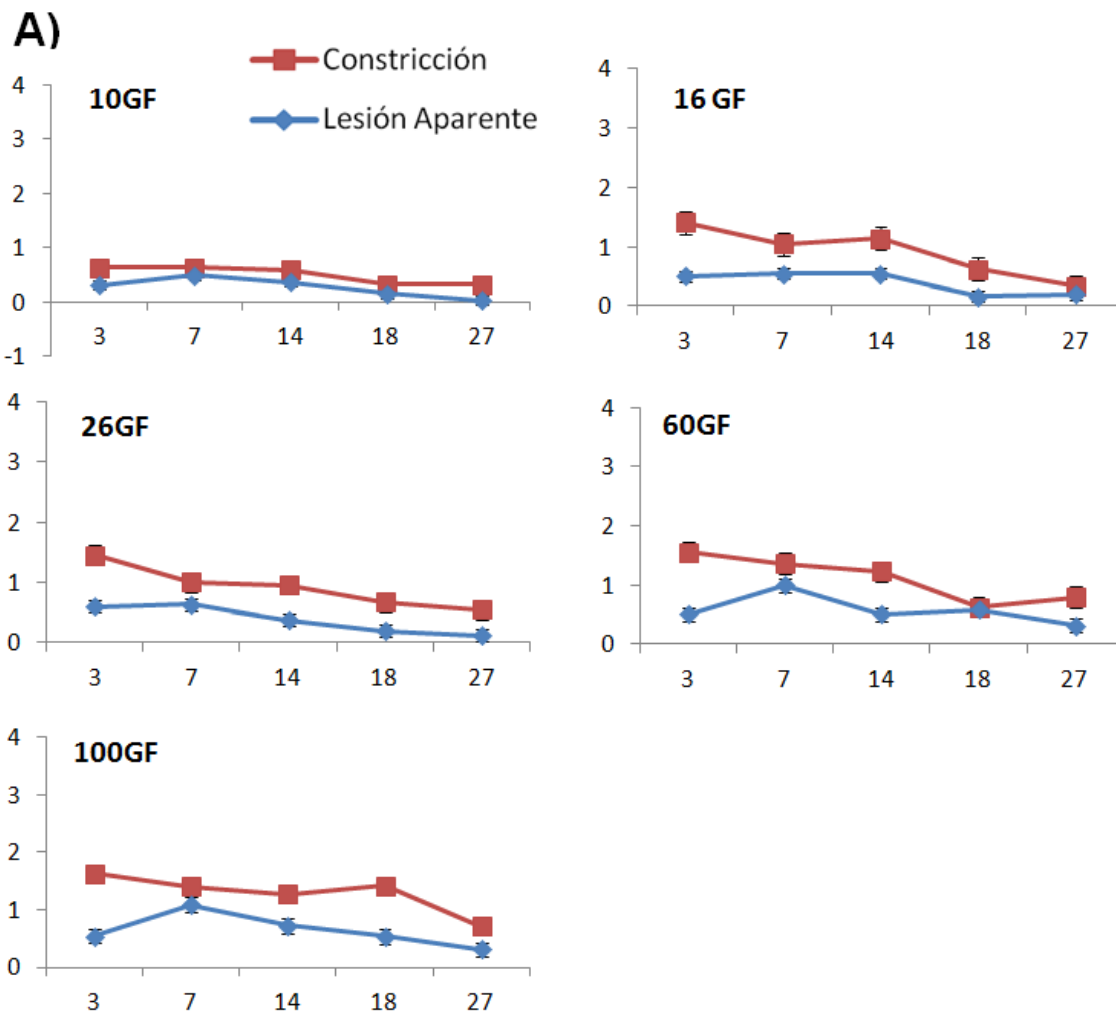
Figura 8. Desarrollo de hiperalgesia térmica y mecánica después de la constricción del nervio mentoniano. A) Suma acumulativa de acicalamientos en el grupo control y en el grupo con lesión del día seis en una sesión 10 min, La grafica de los acicalamientos espontáneos no asociados al acicalamiento corporal. Se observa que los animales con lesión por constricción (línea naranja) hay un aumento en los acicalamientos, y los que tienen una lesión aparente (línea azul) en una sesión de 10 minutos donde se ve claramente que sus acicalamientos son menor a 300. En el panel inferior es una gráfica tipo raster de los acicalamientos espontáneos no asociados al acicalamiento corporal (líneas amarillas). En una sesión de 10 minutos las ratas fueron grabadas, después se analizaron los videos registrando los acicalamientos espontáneos orofaciales, estos se les otorga el valor de 1, aquellos acicalamientos corporales y al no acicalamientos se otorga el valor de 0. Se observa una hipersensibilidad primaria, donde activadores provocan una transducción en canales iónicos de receptores en terminaciones de nociceptores, estos serán sensibilizados y reducirán el umbral de activación de

canales iónicos aumentando la sensibilización de los mecanismos de detección de dolor a nivel periférico. **B)** Suma acumulativa de acicalamientos en el día 1, 3, 6, 10 y 15 después de la constricción del nervio mentoniano. Es más evidente la presencia de dolor a nivel periférico en el día 6 donde se alcanza una hipersensibilidad primara, que es la sensibilidad periférica, donde hay un aumento sen la sensibilidad en terminaciones nerviosas periféricas, generando hiperalgesia y alodinia primaria. **C)** Desarrollo de alodinia y respuesta hiperalgésica asociada a la estimulación con filamentos de VonFrey en función de los días posteriores a la constricción del nervio mentoniano, se observan diferencias significativas en el grupo experimental en comparación con el grupo con lesión aparente y el grupo intacto.



El estudiar el dolor a nivel sensorial, donde el roedor sea capaz de localizar y ver la intensidad del estímulo doloroso nos da más herramientas para estudiar el dolor a nivel sensorial por cuantos acicalamientos realiza en un periodo

Figura 9. Desarrollo de hiperalgesia mecánica, después de la constricción del nervio mentoniano y lesión periodontal. A) Modelo de dolor neuropatico, se desarrollo de la respuesta de hiperalgesia, asociada a la estimulación de filamentos, los días posteriores a la constricción del nervio mentoniano, después del día 27 se presenta una analgesia. (t student, $p < 0.003$). **B)** Modelo de dolor inflamatorio, se desarrollo de la misma respuesta de alodinia e hiperalgesia, asociada a la estimulación de filamentos, los días posteriores a la lesión periodontal, una diferencia significativa en 100GF en los días 15 y 22, en el resto de los filamentos y días hay una marcada analgesia. (t student, $p < 0.14$).



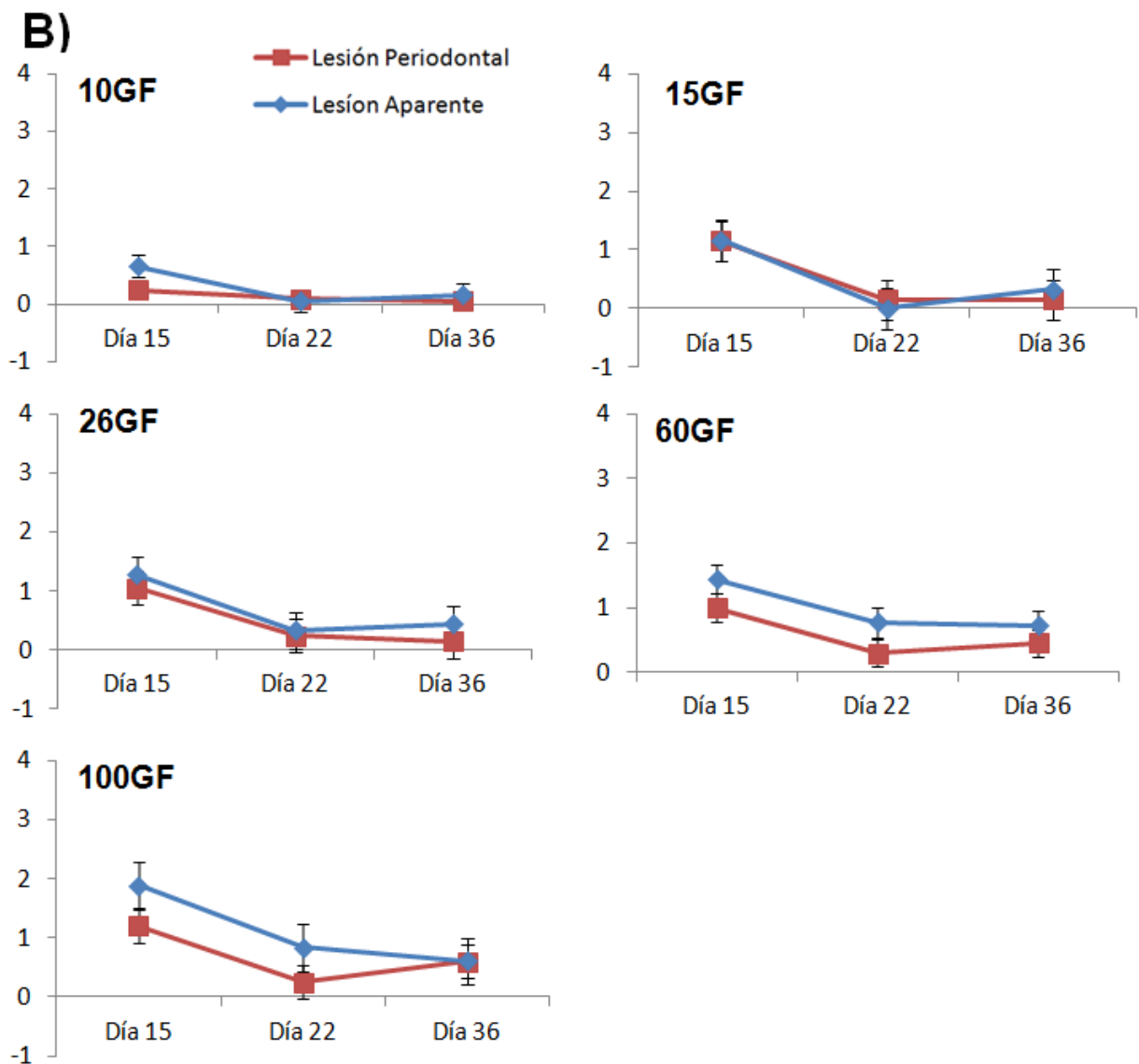


Figura 10. Representación gráfica de la validación del sistema OPAD utilizado en el Laboratorio de Investigación odontológica. Se observan las variables cualitativas que corresponden al tiempo de contacto facial (percepción térmica) y el tiempo de lengüeteo (ingesta de ensure con chocolate), variables que cambian en función de la aversión que tenga el roedor a la temperatura como puede apreciarse en el panel derecho, en el que una alta temperatura (>48 grados centígrados) reduce significativamente la ingesta (t de student, $p < 0.05$).

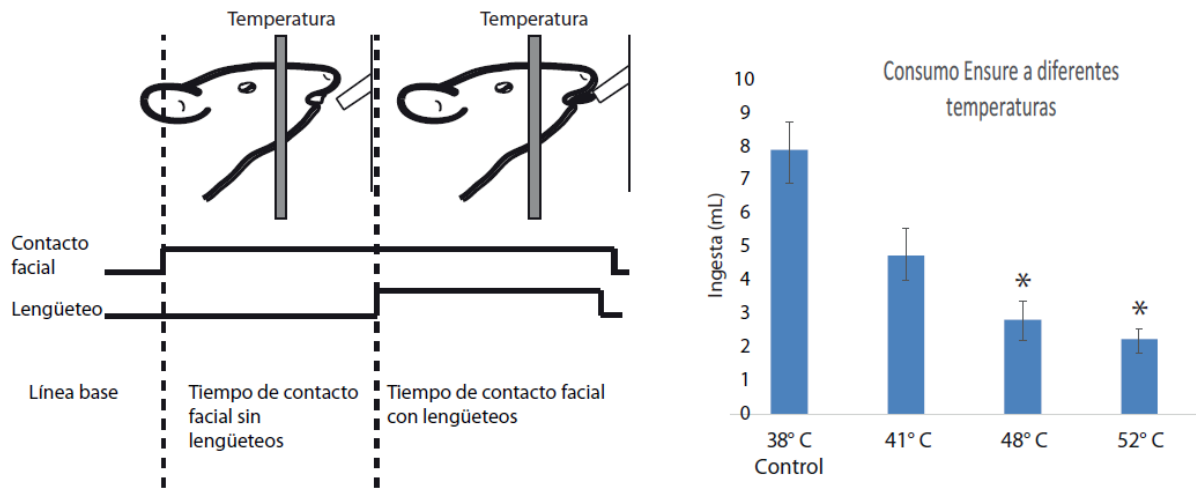


Figura 11. Desarrollo de hiperalgesia térmica después de la constricción del nervio mentoniano, una rama del nervio trigémino y lesión periodontal. Los resultados ilustran el comportamiento del roedor que tiene mediante el sistema operante de evaluación en el dolor orofacial (OPAD, Orofacial Pain Assessment Device) A) Representación del desarrollo de hiperalgesia térmica en el grupo experimental (t de student, $p < 0.05$) usando el sistema OPAD representado en la figura B

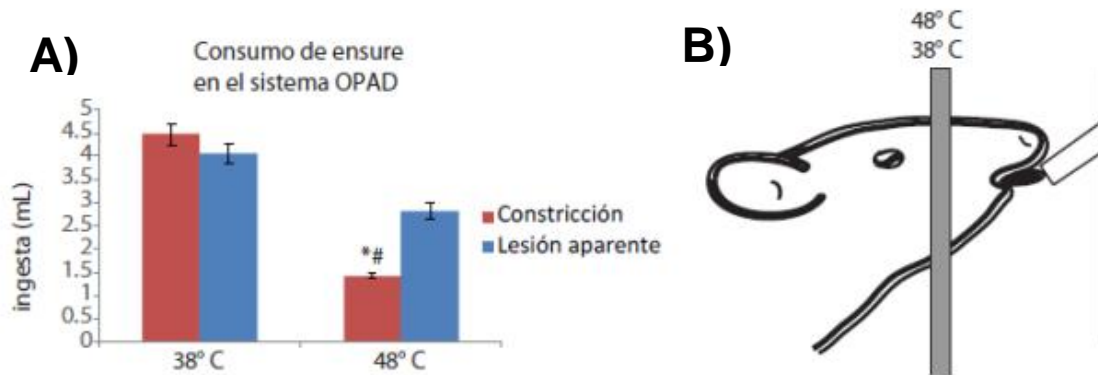


Figura 12. Evaluación conductual operante de la percepción de estímulos nociceptivos orofaciales, A) muestra resultados de un experimento en el que se le presentan diferentes temperaturas al roedor, la temperatura más alta (45°C) genera menor número de lengüeteos y de contacto facial por lo que se consideran aversiva. B) Se muestra un gráfico que representa el momento en el que el roedor hace contacto con los termodos para tener acceso a leche sabor chocolate, el

roedor no está privado de agua ni alimento, por lo que la respuesta esta modulada por el deseo del animal. c) comparación de los resultados conductuales para dos temperaturas, nótese que la razón lengüeteos/tiempo de contacto facial es menor para la temperatura más alta del experimento (t student, $p < 0.001$).

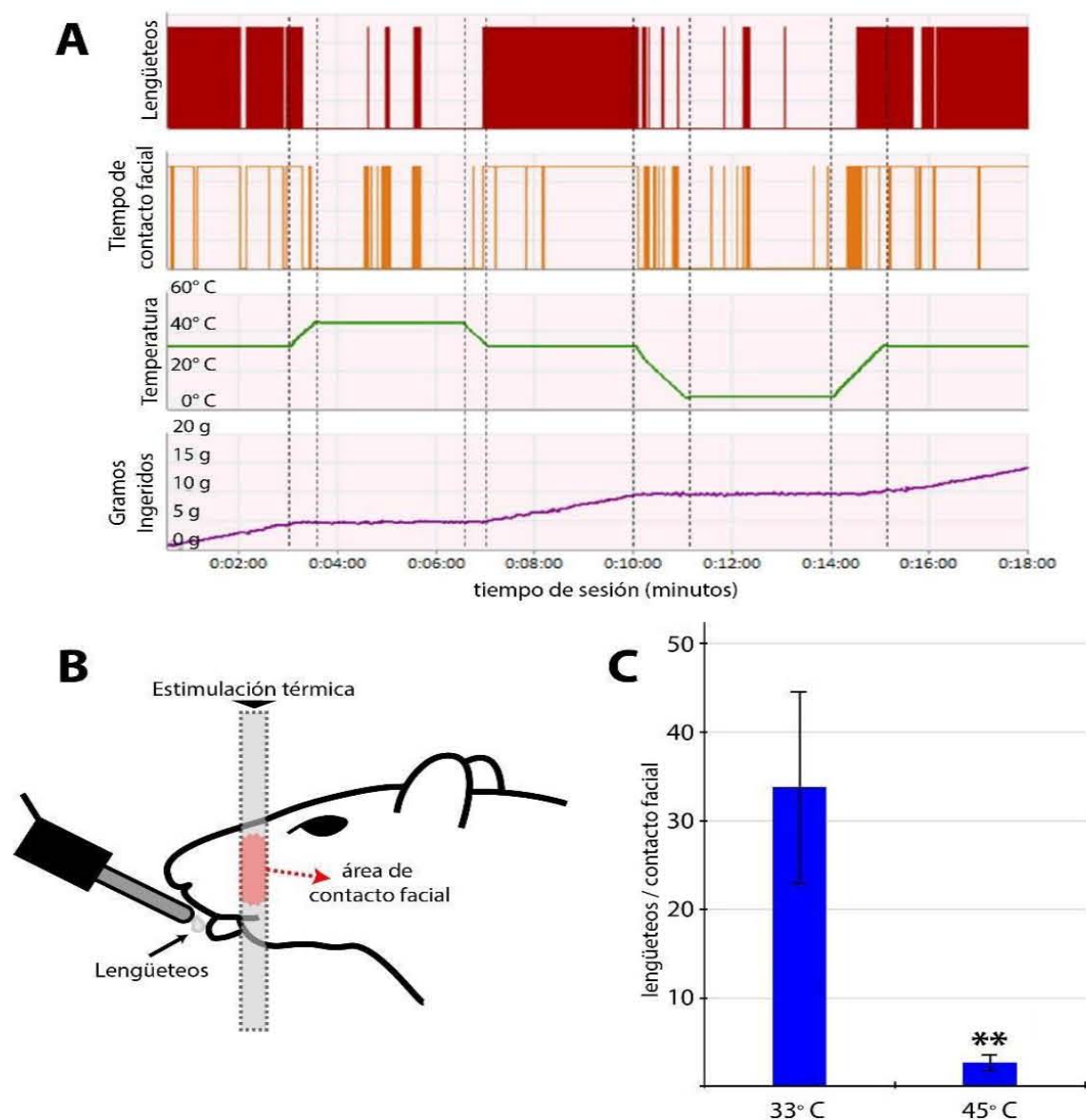
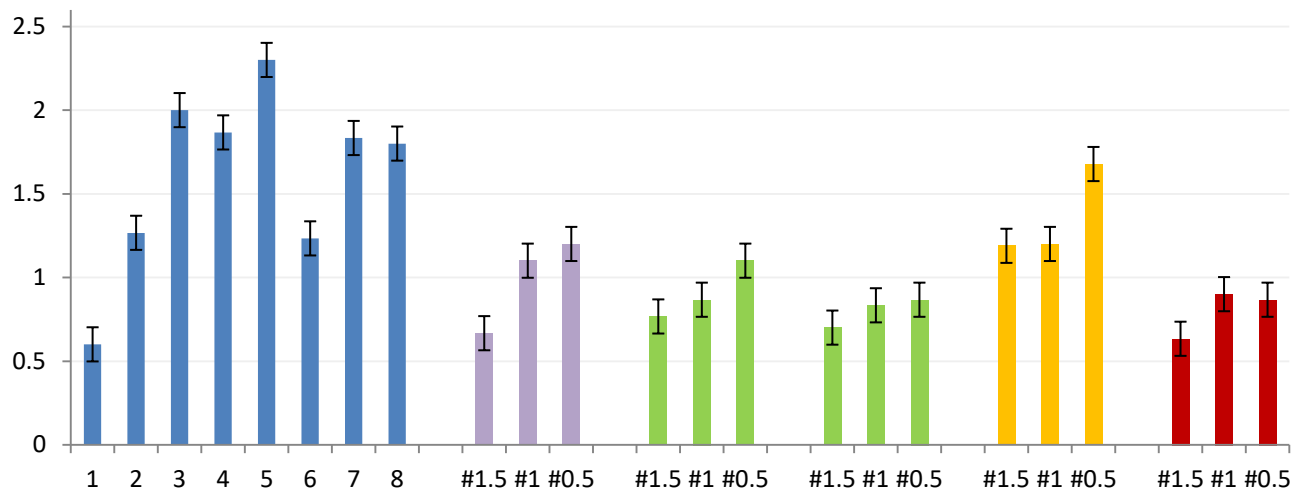


Figura 13. Piloto para Evaluación de un sistema de percepción operante con estímulos nociceptivos mecánicos. A) Datos preliminares del sistema de percepción mecánica en ratones, se realizó un entrenamiento (azul) donde los primero 8 días se le enseñó al ratón a beber, con una diferencia significativa del

día 1 al 8. (t student, $p < 0.02$). El consumo de un día a con tres tipos de distancia al punto basal del entrenamiento (morado), donde el roedor disminuye el consumo a una distancia mayor. Se coloca los alambres en el Dispositivo de Evaluación del Dolor Orofacial, hay una disminución del consumo a una distancia cercana a la basal (verde). Para el día 14 se quitan los alambres del sistema, y recupera el consumo a una distancia mayor (amarillo), en el día 15 se colocan los alambres en el dispositivo y se coloca al ratón para que realice la tarea, y hay una disminución en los consumos a diferentes distancias (rojo). Lo que nos dice que a mayor presión de un estímulo mecánico, hay una disminución en el consumo y la motivación.

A)

Entrenamiento



Discusión:

Se estandarizo la tarea con el sistema operante de evaluación en el dolor orofacial (OPAD, Orofacial Pain Assessment Device) tanto la prueba térmica y mecánica, donde en ellos se observo que en los periodos de entrenamiento donde se maneja un estímulo no nocivo los periodos del contacto y de consumo son más largos. Mientras que estímulos aversivos 48°C los episodios y el contacto con las platinas son más cortos ya que la nocicepción controla la conducta y no puede mantener que los contactos largos las terminaciones nerviosas aferentes, que excitan los nociceptores de la fibra C que causan una sensación de dolor, hiperalgesia mecánica y hiperalgesia térmica.

Los ensayos tradicionales para el estudio de dolor en son basado en la retirada de la zona a estudiar y muchas de la veces puede ser un simple reflejo, donde el roedor trata de escapar por lo tanto, los datos observados por el investigador no son del fiable. Ya que se evalúa el aspecto afectivo del dolor, el estrés generado en estas pruebas confundiendo aun más la interpretación de los datos y resultados arrojados, ya que hay una restricción del área, y se busca una respuesta positiva a la hora de la evaluación. (Subodh Nag, Sukhbir S. Mokha)

En varios artículos se presenta un sistema para medir el dolor (Von Frey), pero muchas veces en esos modelos de estudio, los animales son restringidos para la prueba, donde son incomodo y estresantes para el animal. En este modelo de estudio el animal se le permite el libre movimiento de todo su cuerpo, donde estaban tranquilos y explorando la caja, para localizar la recompensa y tomar la decisión de recibir estímulos doloroso por ella.

El estudio del área de dolor orofacial en ratón incluye la ya mencionada prueba de Von Frey, donde se estimula con el filamento la zona pero muchas de la veces el pelo del animal entorpece el estímulo y la respuesta esperada. Y averiguar donde exactamente toco el filamento es más trabajo para el experimentado y un estrés mayor al ratón. En el Dispositivo de Evaluación del Dolor Orofacial proporciona resultados más exactos, además que este dispositivo puede ser adaptado a

generar otros estímulos (mecánico, térmico y un puf de aire). Estos filamentos en el área facial, dan respuestas a estímulos mecánicos que varían el comportamiento, donde puede parpadear, hacer muecas, o incluso mordedura estereotipada de la sonda. Una vista clara del contacto del filamento von Frey con la piel es obligatorio. (Agnieszka Krzyzanowska)

El sistema de percepción operante para estímulos térmicos y mecánicos en un modelo de dolor, es una manera óptima para cuantificar el paradigma de conflicto-recompensa, dando resultados certeros del dolor orofacial, ya que es el animal que decide cuánto dolor puede soportar por una recompensa. La relación del consumo y la conducta del roedor en esta tarea nos demuestra que las terminaciones nerviosas libres se potencializan en cualquier tipo de dolor, cambiando la conducta del roedor y disminuyendo la motivación para trabajar, al recibir un estímulo nociceptivo. Este sistema también es sencillo de usar, y es capaz de detectar cambios en la percepción del dolor en roedores. Por lo tanto puedo decir que mi hipótesis es cierta, que a mayor estímulo térmico las terminaciones nerviosas libres se potencializa enviando un respuesta al estímulo doloroso y modular una respuesta. El comportamiento de los roedores se ve alterado en una temperatura nociva ya que hay un menor consumo de la recompensa.

La ventaja con este sistema operante es que el roedor es libre de elegir si desea o no llevar a cabo la tarea, permitiendo que escape o se arriesgue al estímulo nocivo. Esta toma de decisiones cortical para controlar la percepción nociceptiva del roedor.

La respuesta a estímulos nociceptivos es muy poco controlable ya que sus terminaciones están localizadas en la medula espinal. Pero con este sistema el animal está sujeto a decidir durante un estímulo doloroso, si reduce el número de intentos, la duración de los contactos y la exposición a estos contactos. Además que este sistema es menos estresante para el roedor en comparación con otros test basados en reflejos. El huir de algo que nos daña es una necesidad que en

este sistema de conducta está presente, y el roedor es libre de alejarse o soportar estos estímulos nocivos.

Conclusión:

El dolor crónico no controlado es un problema de salud pública debido a las deficiencias en el tratamiento efectivo, detrás de este problema está la ineficacia en estudios conductuales, pues la mayoría de modelos de estudio miden sólo los reflejos motores causados por la sensación dolorosa, lo cual no representa completamente el procesamiento de dolor en humanos. La sensación dolorosa debe ser vista desde tres perspectivas: sensorial, hedónica y motivacional.

El sistema de percepción operante mecánico y térmico permite una medición cuantitativa de nocicepción en el dolor orofacial, datos contenidos en los experimentos demuestran la percepción de estímulos no nocivos y estímulos nocivos, que está libre de un sesgo del experimentador. Este tipo de sistemas nos proporciona un análisis de comportamiento en otros trastornos clínicos que presenten síntomas de dolor orofacial, y analizar las respuestas de comportamientos basados en otros sistemas operantes que se integren a estudios pre-clínico para el diagnóstico y la terapéutica del dolor orofacial.

El sistema operante es sencillo realizar las tareas de nocicepción con una evaluación no subjetiva tal es el caso de los Filamentos Von frey, donde los resultados son subjetivos y variables ya que va a depender del experimentador. Este sistema Operante se puede mejorar haciendo conteos de lengüeteos, un registro del tiempo que dura el contacto de el roedor y las platinas y/o alambres. También da paso para analizar la nocicepción en la sensación de frío, si es que se pierde la sensación en una disminución de temperatura, en qué punto se deja de transmitir la nocicepción del estímulo. Y entender otros mecanismos de regulación en la alodiasia referente al frío.

Anexos:

Alodinia: Dolor causado por un estímulo, que normalmente no provoca dolor

Hiperalgnesia: es aquella respuesta aumentada a un estímulo que normalmente es doloroso.

Analgesia: Es la ausencia del dolor en respuesta a un estímulo que normalmente es doloroso.

Anestesia: Falta o privación general o parcial de la sensibilidad, ya por efecto de un padecimiento, ya artificialmente producida.

Hiperalgnesia primaria: es la sensibilidad aumenta al dolor en el lugar de la lesión, pero los causantes son mecanismos periféricos

Hiperalgnesia secundaria: la sensibilidad aumentada al dolor pero en lugares adyacentes, aquellas zonas donde no presentan una lesión y los mecanismos centrales son responsables.

Hiperestesia: Sensibilidad aumentada a la estimulación excluyendo los sentidos especiales.

Hipoalgnesia: Respuesta disminuida al dolor ante estímulos normalmente dolorosos.

Hipoestesia: Sensibilidad disminuida a la estimulación excluyendo los sentidos especiales.

Nociceptor: Es un receptor especialmente sensible a estímulos nociceptivos, o a estímulos que lo serían si se prolonga el tiempo.

Tolerancia: Estado Fisiológico en el cual una persona incrementa la dosis de las sustancias psicoactiva para mantener el efecto deseado.

Umbral Doloroso: Es la mínima sensación que el sujeto reconoce como dolorosa.

Bibliografía

Agnieszka Krzyzanowskaa, Silvia Pittolo, Marina Cabrerizo, Jorge Sánchez López, Senthil Krishnasamya, César Veneroc, Carlos Avendañoa. Assessing nociceptive sensitivity in mouse models of inflammatory and neuropathic trigeminal pain. Journal of Neuroscience Methods 201 (2011) 46– 54.

Antje Bast, Helen Kubis, Birte Holtfreter, Silvia Ribback, Heiner Martin, Helen C. Schreiner, Malte J. Dominik, Katrin Breitbach, Frank Dombrowski, Thomas Kocher, Ivo Steinmetza, NADPH Oxidase Contributes to Resistance against *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*-Induced Periodontitis in Mice. Infect Immun. 2017 26 de enero; 85 (2). Pii: e00849-16. Doi: 10.1128 / IAI.00849-16. Imprimir 2017 Feb.

Barr, Murray L. Kiernan, John A. EL SISTEMA NERVIOSO HUMANO Un punto de vista anatómico quinta edición, Editorial Harla.

Covarrubias-Gomez, Alfredo. Las clínicas del dolor en México. HISTORIA Vol. 31. No. 1 Enero-Marzo 2008 pp 66-70

D. Urman, Richard. Vadivelum, Naliny. Medicina del dolor *de bolsillo*. Ed Wolters kluwer|Lippincott Williams & Wilkins.

Del Arco, Juan. Curso básico sobre el dolor. Farmacia Profesional. 29 (1), 36-43 (2015).

Eric L. Rohrs, Heidi E. Kloefkorn, Emily H. Lakes, Brittany Y. Jacobs, John K. Neubert, Robert M. Caudle, and Kyle D. Allena. A Novel Operant-based Behavioral Assay of Mechanical Allodynia in the Orofacial Region of Rats. J Neurosci Methods. 2015 Jun 15; 248: 1–6.

Ethan M. Anderson, Alan C. Jenkins, Robert M. Caudle, John K. Neubert. The Effects of a Co-Application of Menthol and Capsaicin on Nociceptive Behaviors of the Rat on the Operant Orofacial Pain Assessment Device. PLOS ONE. February 2014 | Volume 9 | Issue 2 | e89137.

Ethan M. Anderson, Richard Mills, Todd A. Nolan, Alan C. Jenkins, Golam Mustafa, Chris Lloyd, Robert M. Caudle, John K. Neubert. Use of the Operant Orofacial Pain Assessment Device (OPAD) to Measure Changes in Nociceptive Behavior. Journal of Visualized Experiments June 2013 | 76 | e50336 | Page 1 of 6.

Facultad de Medicina de la Universidad de Navarra. Diccionario de Medicina. Espasa siglo XXL.

Heather L Rossi, Charles J Vierck Jr, Robert M Caudle and John K Neubert. Characterization of cold sensitivity and thermal preference using an operant orofacial assay. Molecular Pain 2006, 2:37 doi:10.1186/1744-8069-2-37.

Heather L. Rossi, Alan C. Jenkins, Jean Kaufman, Indraneel Bhattacharyya, Robert M. Caudle, and John K. Neubert. Characterization of Bilateral Trigeminal Constriction Injury Using an Operant Facial Pain Assay. Neuroscience. 2012 November 8; 224C: 294–306. doi:10.1016/j.neuroscience.2012.08.015.

Hye J. Jeon, Seung R. Han, Min K. Park, Kui Y. Yang, Yong C. Bae, Dong K. Ahn. A novel trigeminal neuropathic pain model: Compression of the trigeminal nerve root produces prolonged nociception in rats. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 38 (2012) 149–158.

Joëlle A. Dubé, Catherine Mercier. Effect of pain and pain expectation on primary motor cortex excitability. Clinical Neurophysiology 122 (2011) 2318–2323.

John C. Dolan, David K. Lam, Stacy H. Achdjian, and Brian L. Schmidt. The Dolognawmeter: A Novel Instrument and Assay to Quantify Nociception in Rodent Models of Orofacial Pain. J Neurosci Methods. 2010 March 30; 187(2): 207–215. doi:10.1016/j.jneumeth.2010.01.012.

John K. Neubert, Charles G. Widmer, Wendi Malphurs, Heather L. Rossi, Charles J. Vierck Jr., Robert M. Caudle. Use of a novel thermal operant behavioral assay for characterization of orofacial pain sensitivity. Pain 116 (2005) 386–395.

John K. Neubert, Heather L. Rossi, Wendi Malphurs, Charles J. Vierck Jr., Robert M. Caudle. Differentiation between capsaicin-induced allodynia and hyperalgesia using a thermal operant assay. Behavioural Brain Research 170 (2006) 308–315.

John K. Neubert; Charles G. Widmer; Wendi Malphurs; Heather L. Rossi; Charles J. Vierck; Robert M. Caudle. Use of a novel thermal operant behavioral assay for characterization of orofacial pain sensitivity. Pain 116 (2005) 386–395

J-Y Guo, J-Y Wang and F Luo. Dissection of placebo analgesia in mice: the conditions for activation of opioid and non-opioid systems. Journal of Psychopharmacology 24(10) (2010) 1561–1567.

Kristof R. Deseure, and Hugo F. Adriaensen, MD, PhD. Comparison Between Two Types of Behavioral Variables of Non-Evoked Facial Pain after Chronic Constriction Injury to the Rat Infraorbital Nerve. American Association for Laboratory Animal Science Vol 52, No 1, February 2002, Pages 44-49.

Marcelo Victor Pires de Sousa, Cleber Ferraresi, Ana Carolina de Magalhães, Elisabeth Mateus Yoshimura, Michael R. Hamblin. Building, testing and validating a set of home-made von Frey filaments: a precise, accurate and cost effective alternative for nociception assessment. J Neurosci Methods. 2014 Jul 30; 232: 1–5.

Meza Ruiz, Graciela. Neurobiología de los sistemas sensoriales. Editorial COORD.

Neil R. Carlson. Fundamentos de psicología fisiología Tercera edición. Editorial Pearson.

Neubert JK, Widmer CG, Malphurs W, Rossi HL, Vierck CJ, Caudle RM. Use of a novel thermal operant behavioral assay for characterization of orofacial pain sensitivity. Pain. 2005;116:386–95.

P. Papadakou, A. Bletsas, M.A. Yassin, T.V. Karlsen, H. Wiig, and E. Berggreen. Role of Hyperplasia of Gingival Lymphatics in Periodontal Inflammation. Journal of Dental Research January 12, 2017.

Paeile J, Carlos. Bilbeny L, Norberto. El Dolor de lo molecular a lo clínico. Tercera edición Mediterráneo.

Paul J. Austin, Ann Wu, and Gila Moalem-Taylo. Chronic Constriction of the Sciatic Nerve and Pain Hypersensitivity Testing in Rats. J Vis Exp. 2012; (61): 3393.

Quinn Hogan, M.D., Damir Sapunar, M.D., Ph.D., Ksenija Modric-Jednacak, M.D., J. Bruce McCallum, Ph.D. Detection of Neuropathic Pain in a Rat Model of Peripheral Nerve Injury Anesthesiology 2004; 101:476–87.

Richard S. Weiner. American Academy of pain management Pain Management a practical guide for clinicians. 2002.

S.Nag, S.S.Mokha Activation of α_2 -adrenoceptors in the trigeminal region produces sex-specific modulation of nociception in the rat. Neuroscience Volume 142, Issue 4, 3 November 2006, Pages 1255-1262.

Shih-Ping Dai, Ya-Han Huang, Chung-Jen Chang, Yu-Fen Huang, Wei-Shan Hsieh, Yasuhiko Tabata, Satoshi Ishii, and Wei-Hsin Sun. TDAG8 involved in initiating inflammatory hyperalgesia and establishing hyperalgesic priming in mice. Scientific Reports. 2017; 7: 41415.

Shun Watanabe, Takashi Iwai, Mitsuo Tanabe. Intraplantar injection of sialidase reduces mechanical allodynia during inflammatory pain. Journal of Pharmacological Sciences xxx (2017) 1e4.

Subodh Nag, Sukhbir S. Mokha. Activation of the trigeminal α_2 -adrenoceptor produces sex-specific, estrogen dependent thermal antinociception and antihyperalgesia using an operant pain assay in the rat. Behavioural Brain Research 314 (2016) 152–158.

Todd A. Nolan, Donald D. Price, Robert Caudle, Niall P. Murphy, and John K. Neubert. Placebo-induced analgesia in an operant pain model in rats. Pain. 2012 Oct; 153(10): 2009–2016.

Todd A. Nolan, Jordan Hester, Yvonne Bokrand-Donatelli, Robert M. Caudle, and John K. Neubert. Adaptation of a novel operant orofacial testing system

to characterize both mechanical and thermal pain. Behav Brain Res. 2011 Mar 1; 217(2): 477–480.

Toshiharu Abe, George Hajishengallis. Optimization of the ligature-induced periodontitis model in mice. J Immunol Methods. 2013 Aug 30; 394(0): 49–54.

Wan-Ting Tseng, Meng-Li Tsai, Koichi Iwata, and Chen-Tung Yen. Long-Term Changes in Trigeminal Ganglionic and Thalamic Neuronal Activities following Inferior Alveolar Nerve Transection in Behaving Rats. The Journal of Neuroscience, November 7, 2012 • 32(45):16051–16063 • 16051.