



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

**CORRELATOS CONDUCTUALES DE EVALUACIÓN DE LA TOMA
DE DECISIONES PARA EL ESTUDIO DE NEUROADAPTACIONES
INDUCIDAS POR LESIÓN TRIGEMINAL**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

CIRUJANO DENTISTA

PRESENTA

ELIAS PERRUSQUIA HERNÁNDEZ

DIRECTOR: DR. ISAAC OBED PÉREZ MARTÍNEZ

DICTAMINADORES: DRA. ANA LILIA GARCÍA HERNÁNDEZ

DR. ALEJANDRO GARCÍA MUÑOZ



Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla, Estado de México, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A mis abuelos, padres y hermana:

Virginia Pérez Robles

Oscar Hernández Sandoval

Verónica Hernández Pérez

José António Perrusquia Ayala

Ruth Perrusquia Hernández

Agradecimientos.

Al doctor Isaac Obed Pérez Martínez por su apoyo, dirección y confianza brindada durante la realización de este proyecto.

A mis compañeros y amigos del Laboratorio de Neurobiología de las Sensaciones y Movimientos Orales.

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

CONTENIDO

1. Introducción.....	5
2. Marco teórico.....	5
2.1. Dolor.....	5
2.2. Clasificación del dolor.....	5
2.3. Neuroanatomía y neurofisiología del dolor.....	7
2.4. Nociceptores.....	8
2.5. Tipos de nociceptores.....	9
2.6. Neurobiología de la activación de los nociceptores.....	10
2.7. Mecanismos tálamo-corticales.....	14
2.8. Modulación del dolor.....	15
2.9. Sistemas endógenos de control del dolor.....	16
2.10. Desarrollo del dolor crónico.....	18
2.11. Neuroplasticidad	18
2.12. Procesamiento del dolor orofacial.....	22
2.13. Procesamiento de la toma de decisiones.....	25
2.14. Alteraciones cognitivas en presencia de dolor crónico.....	26
3. Justificación y Planteamiento del problema	27
4. Hipótesis.....	27
5. Objetivo general.....	27
6. Objetivos específicos.....	27
7. Metodología.....	28
8. Resultados.....	33
9. Discusión.....	38
10. Conclusiones	40
11. Referencias.....	41
12. Anexos.....	47

1. INTRODUCCIÓN

El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño, el cual tiene una función protectora en el organismo. Sin embargo, cuando hay dolor crónico está función se pierde, convirtiéndose en una patología que implica alteraciones en el sistema nervioso central y periférico. Estas alteraciones tisulares y moleculares muchas veces desencadenan alteraciones cognitivas y emocionales que afectan la calidad de vida de los pacientes.

La presencia de dolor tiene efectos perjudiciales en el desempeño de tareas que requieren atención, memoria y la planeación de la conducta en respuesta a diferentes estímulos (Apkarian, 2009). Se ha encontrado mediante estudios de imagen, una relación entre las regiones cerebrales involucradas en el procesamiento del dolor y las que participan en diferentes procesos cognitivos, como son la atención, aprendizaje- memoria, toma de decisiones y funciones ejecutivas (Attal, 2014).

En el presente trabajo se evaluó el proceso conductual de la toma de decisiones en un modelo de dolor crónico del tipo neuropático. El demostrar la relación entre estos dos procesos, permitirá entender un poco más las alteraciones que puede provocar el dolor crónico en sistema nervioso central (SNC). Si la toma de decisiones se ve afectada en tiempo o precisión entonces se puede pensar en una relación entre el dolor crónico y el proceso cognitivo.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 DOLOR.

El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a un daño tisular real o potencial o descrita en términos de tal daño, lo define la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (Puebla, 2005; Loeser, 2008; Del Arco, 2015; Moreno, 2017;). También es descrito como una sensación no placentera asociada con una parte específica del cuerpo, y son producidas por procesos que dañan o son capaces de dañar el tejido (Zegarra, 2007).

2.2 CLASIFICACIÓN DEL DOLOR.

El dolor se puede clasificar según su duración, origen o patogenia, localización, curso e intensidad (Puebla, 2005; Del Arco 2015).

Duración.

Agudo: Limitado en tiempo, con escaso componente psicológico (Puebla, 2005). Fenómeno de corta duración que generalmente se asocia a un daño tisular y desaparece con la curación de este estímulo. Suele estar claramente localizado y su intensidad se relaciona con el estímulo que lo produce. Se acompaña de reflejos protectores, como la retirada de la extremidad dañada o espasmos musculares y produce un estado de excitación y estrés que conlleva un incremento de la presión arterial. (Del Arco, 2015). Es la consecuencia inmediata de la activación de los sistemas nociceptores por una noxa; es una función protectora biológica (Zegarra 2007).

Crónico: Ilimitado en su duración, se acompaña de componente psicológico (Puebla, 2005). Con una duración mayor de 3 a 6 meses, se prolonga más allá de la curación de la lesión o se asocia a una afección crónica. Tanto la intensidad como la etiología y el patrón de evolución son muy variables (Del Arco, 2015). No posee función protectora es persistente, puede perpetuarse por tiempo prolongado después de una lesión e incluso en ausencia de ella (Zegarra, 2007).

Origen o patogenia.

Neuropático: Se define como un daño en el sistema somatosensorial (Del Arco, 2015). Se describe como punzante, quemante, acompañado de parestesia y disestesia, hiperalgesia, hiperestesia y alodinia (Puebla, 2005; Del Arco, 2015). Es el que aparece luego de una injuria o disfunción del sistema nervioso central, así es como lo define la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (Quijano, 2010). Dolor que surge como una consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta el sistema somatosensorial (Loeser, 2008).

Nociceptivo: Es causado por la activación de nociceptores en una respuesta a un estímulo. Suele haber una relación directa entre su intensidad y la gravedad de la agresión (Del Arco, 2015). Consecuencia de una lesión somática o visceral (Zegarra, 2007). Dolor que surge de la activación de nociceptores (Loeser, 2018),

Psicógeno: Interviene el ambiente psico-social que rodea al individuo (Puebla, 2005). No se debe a una estimulación nociceptiva ni a una alteración neural, sino que tiene una causa psíquica o bien se trata de la intensificación desproporcionada de un dolor orgánico que se debe a factores psicológicos (Del Arco, 2015).

Localización.

Somático: Se produce por la excitación anormal de nociceptores somáticos superficiales o profundos. Es localizado, punzante y se irradia siguiendo trayectos nerviosos (Puebla, 2005; Del Arco, 2015).

Visceral: Se produce por la excitación anormal de nociceptores viscerales. Se localiza mal, es continuo y profundo; asimismo puede irradiarse a zonas alejadas del lugar donde se originó. Se acompaña de síntomas neuronegativos (Puebla, 2005). Se debe a lesiones o disfunciones de órganos internos (Del Arco, 2015).

Curso.

Continuo: Persiste a lo largo del día y no desaparece (Puebla, 2005; Del Arco, 2015).

Irruptivo: Tiene exacerbaciones repentinas y transitorias (Del Arco, 2015).

Intensidad.

Leve: Puede realizar actividades habituales.

Moderado: Interfiere con las actividades habituales.

Severo: Interfiere en el descanso (Puebla, 2005; Del Arco, 2015).

2.3 NEUROANATOMÍA Y NEUROFISIOLOGÍA DEL DOLOR

Una de las funciones vitales del sistema nervioso es informar sobre la existencia o amenaza de una lesión. La sensación de dolor contribuye a esta función por su naturaleza aversiva inherente.

El sistema nervioso periférico responde a estímulos nocivos (perjudiciales o potencialmente perjudiciales) y por tanto, transmite una señal para alertar al organismo de una lesión potencial. Las fibras sensitivas muy especializadas, solas o junto con otras fibras especializadas, informan al sistema nervioso central no sólo sobre el entorno sino también sobre el estado del propio organismo (Meyer, 2007). Las fibras nerviosas pueden clasificarse de acuerdo con su velocidad de conducción y su tamaño (Tabla 1).

Tipo de fibra	Velocidad de conducción (metros por segundo)	Diámetro de la fibra (μm)	Funciones	Mielina
Fibra A alfa (α)	70-120	12-20	Motoras, musculo esquelético	Si
Fibras A beta (β)	40-70	5-12	Sensitivas, tacto, presión, vibración	Si
Fibras A gama (γ)	10-50	3-6	Huso muscular	Si
Fibras A delta (δ)	6-30	2-5	Dolor (agudo, localizado), temperatura y tacto (Meyer, Ringkamp, Campbell, & Raja, 2007)	Si
Fibras B	3-15	<3	Autónomas preganglionares	Si
Fibras C	0.5-2	0.4-1.2	Dolor (difuso, profundo), temperatura, postganglionares	No

Tabla 1 Clasificación de las fibras nerviosas por velocidad de conducción y tamaño (Meyer, 2007)

2.4 NOCICEPTORES

En la mayor parte de los órganos y sistemas del cuerpo existen un grupo especial de receptores sensoriales a los que se conoce como nociceptores. La característica esencial de un nociceptor es su capacidad para diferenciar entre estímulos inocuos y estímulos nocivos. Esto es debido al hecho de que los nociceptores son capaces de codificar la intensidad de un estímulo dentro del rango de intensidades nocivas, mientras que no responden o responden irregularmente a estímulos de intensidad baja. (Cervero, 1999).

2.5 TIPOS DE NOCICEPTORES

En función de su localización y de sus distintas características, se distinguen tres grupos de nociceptores:

- Cutáneos
- Musculares y articulares
- Viscerales

Nociceptores cutáneos

Presentan tres propiedades fundamentales:

- a) Un alto umbral a la estimulación cutánea, es decir se activan sólo frente a estímulos intensos
- b) Capacidad para codificar la intensidad de los estímulos en el rango nocivo
- c) Falta de actividad espontánea en ausencia de un estímulo nocivo previo.

Existen dos tipos fundamentales de nociceptores cutáneos en función de la velocidad de conducción de sus fibras aferentes:

Nociceptores A-d: responden casi exclusivamente a estímulos nocivos de tipo mecánico. Se localizan en las capas superficiales de la dermis, con ramificaciones que se extienden hasta la epidermis.

Nociceptores C: son terminaciones libres en la piel y responden a estímulos nocivos mecánicos, térmicos o químicos. También se activan por sustancias liberadas por el daño tisular, como: bradicinina, histamina, acetilcolina y iones de potasio. Por su capacidad de respuesta a una gran variedad de estímulos nocivos se les ha denominado “nociceptores polimodales” (Cervero,1999) (Figura 1).

Nociceptores musculares y articulares

A nivel muscular los nociceptores son terminaciones de fibras A-d (llamadas fibras del grupo III a nivel muscular) y de fibras C (llamadas fibras del grupo IV también a este nivel). Las fibras del grupo III responden a iones potasio, bradicinina, serotonina y a contracciones sostenidas del músculo. Las fibras del grupo IV responden a estímulos como presión, calor e isquemia muscular (Schaible,1993).

Las articulaciones están inervadas por nociceptores que responden a movimientos articulares nocivos y son las terminaciones de fibras aferentes amielínicas. Se

estimulan en presencia de factores liberados por el daño tisular y pueden ser sensibilizados por la inflamación local de la articulación (Schaible,1993).

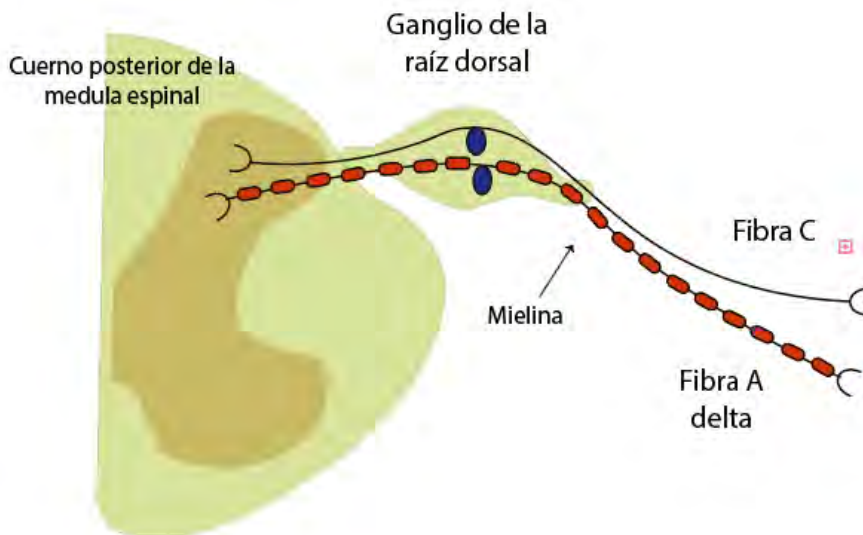


Figura 1. Camino de las Fibras A delta y C en su trayectoria al ganglio de la raíz dorsal y su penetración a la asta dorsal de la medula espinal.

Nociceptores viscerales

Los nociceptores viscerales responden a estímulos capaces de causar dolor visceral, pero solamente a intensidades de estimulación por encima del rango nocivo, mientras que los receptores sensoriales no específicos responden tanto a estímulos nocivos como a intensidades de estímulo inocuas (Cervero,1999).

La mayor parte de los nociceptores viscerales son terminaciones libres de fibras aferentes amielínicas, y se piensa que participan en las sensaciones generadas por la isquemia cardiaca, irritación del árbol traqueobronquial, congestión y embolismo pulmonar, lesiones testiculares, cólicos renales y biliares y en el dolor del trabajo de parto (Cervero,1999).

2.6 NEUROBIOLOGIA DE LA ACTIVACION DE LOS NOCICEPTORES

El daño tisular libera sustancias químicas con capacidad alógena en el entorno inmediato de las terminaciones periféricas de los nociceptores. Estas sustancias son:

Hidrogeniones y potasio

Los hidrogeniones y potasio que aparecen en los exudados inflamatorios originan sobre ciertas neuronas sensoriales una despolarización rápida y mantenida, como consecuencia del aumento de la conductancia a Na⁺ y Ca⁺⁺. En ocasiones activan nociceptores silentes (Schaible, 1993).

Serotonina

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) fue identificada inicialmente en el tracto gastrointestinal y posteriormente en el SNC, donde se observó que tiene un papel importante como neurotransmisor. Actualmente se han identificado tres subtipos principales de receptores serotoninérgicos: 5-HT₁, 5-HT₂ y 5-HT₃, con una distribución anatómica diferente.

La serotonina interviene en los mecanismos del dolor por diversas vías. A nivel periférico, la lesión tisular produce liberación de 5-HT, facilitando la activación de nociceptores periféricos, sobre todo a través de la activación de receptores 5-HT₃ en fibras C. Los otros subtipos de receptores potencian la activación de otras fibras nerviosas frente a diversas sustancias químicas (Wood, 2000).

Óxido Nítrico

El óxido nítrico (NO) es un radical libre que actúa como mensajero en la mayoría de los sistemas biológicos (Szabo, 1996) y está implicado en el proceso de la transmisión dolorosa, tanto a nivel periférico como central. A nivel del sistema nervioso central el NO induce la liberación de diversos neurotransmisores (GABA, serotonina, glutamato, acetilcolina, noradrenalina); también está implicado en fenómenos de plasticidad, como la potenciación o inhibición neuronal de larga duración, y en la sensibilización de neuronas espinales (Eisenach, 1997). En sistema nervioso periférico, el NO posee un efecto inflamatorio especialmente en lesiones articulares (Anbar, 1997) y en cambio potencia la analgesia producida por morfina periférica en procesos inflamatorios. El NO en la transmisión dolorosa está implicado en la analgesia que se obtiene con anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs), opiáceos y anestésicos locales (Janicki, 1998).

Noradrenalina

Su acción es nula sobre nociceptores intactos, en cambio, su papel es importante cuando entra en contacto con nociceptores lesionados, que expresan en sus membranas receptores adrenérgicos, cuya activación conduce a la excitación de los

nervios lesionados o a la sensibilización de nociceptores a través de la síntesis de prostaglandina I₂.

Bradicinina (BC)

La BC es un péptido producido por la acción de proteasas tisulares y plasmáticas (calicreinas), tanto a nivel del plasma como de tejidos periféricos. Los efectos más importantes están determinados por la activación de dos tipos distintos de receptores: B₁ y B₂; siendo los B₂ los mejor caracterizados. Su activación del nociceptor sigue la siguiente secuencia: acción sobre receptores B₂ y activación de fosfolipasas C_b y A₂. La activación de la fosfolipasa C moviliza Ca⁺⁺ del retículo endoplásmico y abre canales para cationes, aumentando el Ca⁺⁺ intracelular y despolarizando la membrana del nociceptor.

Prostaglandinas (PG)

Son sustancias derivadas del metabolismo del ácido araquidónico como productos de la actividad enzimática de la ciclooxigenasa (COX). En general no activan directamente los nociceptores, pero juegan un papel importante en la sensibilización de los mismos. Aumentan la liberación de péptidos por los aferentes primarios e incrementan la conductancia al Ca⁺⁺ en los terminales de las fibras C.

Leucotrienos

Los leucotrienos son derivados del metabolismo del ácido araquidónico a través de la vía de la lipooxigenasa, contribuyen de forma indirecta a la sensibilización de nociceptores, al estimular la liberación por otras células de sustancias neuroactivas (Meyer, 2007).

Citocinas

Las citocinas como: las interleucinas (IL), el factor de necrosis tumoral o los interferones, estimulan a los nociceptores de forma directa teniendo como consecuencia una sensación dolorosa (Chiu, 2012).

Factor de crecimiento nervioso (NGF)

Es sintetizado y liberado por los tejidos inervados por el nociceptor. Su producción se eleva en tejidos inflamados, estimulando la liberación de diversos péptidos como la sustancia P y el CGRP, los cuales a su vez a través de la activación de mastocitos y la liberación de interleucina-1 pueden estimular la síntesis de NGF. Además, el

incremento de los niveles de NGF puede conducir a la sensibilización central e hiperalgesia, a través del aumento de la expresión de diversos neuropéptidos (SP y CGRP) en las células de los ganglios de la raíz dorsal y de la facilitación de la transmisión mediada por receptores NMDA en la asta posterior de la médula espinal (Meyer,2007).

Sustancia P

La sustancia P (SP) es un decapeptido. La liberación de SP por las terminales periféricas de los nociceptores activados por estímulos nociceptivos, produce vasodilatación, aumento de la permeabilidad, activación de la actividad fagocítica de neutrófilos y macrófagos, aumento de la producción y liberación de mediadores inflamatorios y liberación de histamina por los mastocitos. Estos efectos contribuyen a la respuesta inflamatoria y a la sensibilización de nociceptores (Dray ,1994).

Algunas de estas sustancias excitan directamente la membrana de los nociceptores, mientras que otras modulan su sensibilidad nociceptiva (Dickenson, 1996) (Figura 2).

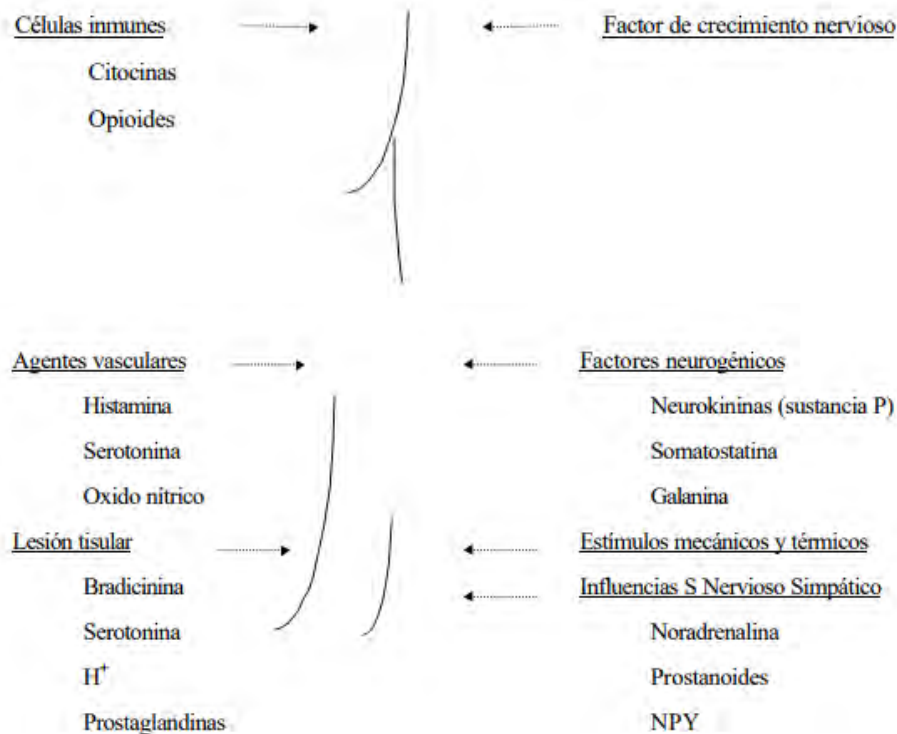


Figura 2. Mediadores químicos y otros factores implicados en la activación de nociceptores periféricos (Dickenson, 1996).

La activación e inactivación de los nociceptores es consecuencia de los flujos iónicos a través de sus membranas e implican cambios en la conductancia al sodio, potasio y calcio, cambios derivados de la apertura de canales asociados a receptores de membrana o al efecto sobre los mismos de la activación de cascadas de segundos mensajeros (Dickenson, 1996).

Existen dos situaciones al estimular un nociceptor: a) la estimulación simple de un nociceptor no sensibilizado previamente, b) y la estimulación de dicho nociceptor inmerso en un “proceso inflamatorio” característica de procesos lesivos más duraderos.

En el primer caso la aplicación de un estímulo (mecánico, térmico o químico) a un subtipo determinado de nociceptor, induce la despolarización de la membrana del nociceptor y la generación de un potencial de acción hacia la asta dorsal y posteriormente hacia centros encefálicos. Si el estímulo es de una intensidad suficiente para causar dolor, pero no claramente lesivo, se producirá la percepción dolorosa, recuperando el nociceptor en breve tiempo su sensibilidad basal. En el segundo caso, de mayor trascendencia clínica, aparecen fenómenos de alodinia que es una respuesta dolorosa a un estímulo no nociceptivo, e hiperalgesia siendo un incremento de la sensibilidad al dolor (Loeser, 2018), que modifican el estado basal del nociceptor, alterando la respuesta habitual frente a un estímulo nociceptivo (Dray,1994).

2.7 MECANISMOS TALAMO-CORTICALES (neurona de tercer orden)

La sensación de dolor comprende tres componentes distintos: el discriminativo-sensorial, el cognitivo y el componente afectivo. Los elementos discriminativo-sensoriales están mediados principalmente por el complejo ventro-basal del tálamo y por la corteza somatosensorial, estas áreas poseen neuronas nociceptivas con características similares a las de la médula espinal (multirreceptoras y nocirreceptoras). El componente afectivo de las sensaciones dolorosas está mediado por núcleos talámicos mediales y por zonas de la corteza que incluyen las regiones prefrontales y especialmente la corteza supraorbital. Respecto al componente discriminativo-sensorial, una de las proyecciones más importantes es la que va desde los núcleos del tálamo ventroposterior lateral (VPL) y ventroposterior inferior (VPI) hasta las áreas corticales S1 y S2, que a su vez están interconectadas con áreas visuales, auditivas, de aprendizaje y memoria; que es el componente cognitivo (Price,2000). (Figura 3).

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

Tálamo ventral. Actúa en los aspectos discriminativos del dolor.

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

Núcleos dorsales. Aseguran la integración de los mensajes dolorosos.

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

2.8 MODULACION DEL DOLOR.

Durante su transmisión el estímulo nociceptivo puede ser modulado por numerosos mecanismos. Existen un gran número de mediadores químicos y sustancias transmisoras implicados en el dolor, tanto a nivel periférico (en el lugar de la lesión) como en el sistema nervioso central (SNC). La sensación final del dolor dependerá por tanto de la interacción entre estas sustancias (Cervero, 1999; Zegarra, 2007).

Algunos receptores son excitatorios y otros inhibitorios, unos producen grandes cambios en la actividad neural mientras que otros producen cambios leves o moderados. La estimulación de receptores excitatorios produce una activación neuronal que incrementa la liberación de transmisores y aumenta la excitabilidad neuronal. Por el contrario, la estimulación de receptores inhibitorios disminuye la actividad neuronal, reduciendo la liberación de transmisores y haciendo las neuronas menos excitables.

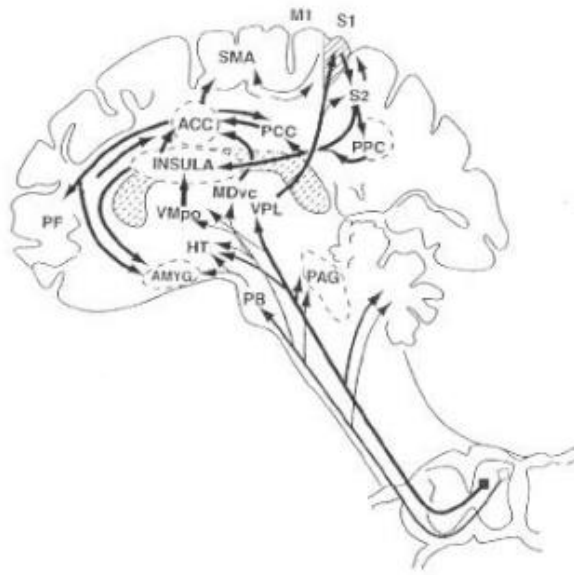


Figura 3. Vías ascendentes y estructuras subcorticales y corticales implicadas en la transmisión del dolor. PAG (sustancia gris periacueductal). PB (núcleo parabraquial). VMpo (parte ventromedial del complejo posterior). MDvc (parte ventrocaudal del núcleo mediodorsal). VPL (núcleo ventro-posterior lateral). ACC (corteza cingulada anterior). PCC (corteza cingulada posterior). HT (hipotalamo). S-1, S-2 (áreas somatosensoriales corticales). SMA (área motor suplementaria). AMYG (amígdala). PF (corteza prefrontal)

Los receptores excitatorios son claves en la generación de dolor y en su transmisión, mientras que la analgesia puede ser producida tanto por activación de sistemas inhibitorios como por el bloqueo de los sistemas excitatorios. Por tanto, actualmente la transmisión del dolor ya no se contempla como un simple proceso de transmisión nerviosa, sino como el resultado de un balance entre numerosos sistemas de transmisores, tanto excitatorios como inhibitorios, tanto a nivel periférico como central, convergiendo especialmente en la médula espinal y en el tallo cerebral (Cervero, 1999; Zegarra, 2007).

2.9 SISTEMAS ENDOGENOS DE CONTROL DEL DOLOR

Son diversos los sistemas endógenos que desde centros supraespinales modulan la información aferente. El sistema de control descendente más estudiado es el que pone en conexión la sustancia gris periacueductal (SGPA) y la formación reticular encefálica con el bulbo rostral ventromedial (BRVM) y el tegmento pontino

dorsolateral; y a estos últimos las láminas superficiales del asta dorsal que contienen neuronas de proyección espino-encefálica. La activación de la SGPA por aminoácidos excitatorios, opioides y péptidos induce la activación de un flujo inhibitorio descendente bulboespinal (Cervero, 1999). Las sustancias implicadas en esta regulación supraespinal son:

Péptidos opioides

La SGPA contiene receptores opioides, contiene las tres familias de péptidos opioides (encefalinas, dinorfinas y beta-endorfinas); por este motivo la estimulación eléctrica o la inyección de opioides en la SGPA produce una intensa analgesia. También el BRVM es muy sensible a la inyección de opioides (Cervero, 1999).

Serotonina

La vía serotoninérgica descendente más importante en relación al control de la nocicepción, nace en el BRVM y termina en las láminas I, II, V, VI y VII del asta dorsal. Aunque en general las influencias serotoninérgicas son inhibitorias, dependiendo del tipo de estímulo nociceptivo y del área considerada, pueden observarse respuestas excitadoras. A nivel supraespinal este efecto inhibitorio se produce por activación de receptores 5-HT₂ (Zegarra, 2007).

Noradrenalina

Es el neurotransmisor del segundo gran sistema descendente. Los cuerpos celulares de las neuronas noradrenérgicas se encuentran en los núcleos pontobulbares, locus coeruleus y núcleo subcoeruleus y terminan en las láminas I, II, IV, VI y X. Sus acciones a nivel espinal son mediadas preferentemente por receptores α -2, mientras que a nivel supraespinal lo son por α -1 y α -2 (Alvarez, 1999).

Ácido g aminobutírico (GABA)

Este neurotransmisor tiene una acción inhibitoria mediada por una hiperpolarización de membrana al activar receptores postsinápticos GABA_A y GABA_B, y al disminuir la liberación de neurotransmisores al activar receptores presinápticos GABA_B, jugando un papel crucial en la prevención de la actividad excitadora del glutamato (Alvarez, 1999).

2.10 DESARROLLO DEL DOLOR CRÓNICO

El sistema somatosensorial sirve en condiciones normales de funcionamiento para alertar al individuo frente a un daño real o potencial. Sin embargo, después de una lesión periférica o nerviosa, con frecuencia se desarrolla un estado en el cual aparece una reducción en el umbral del dolor (alodinia), una respuesta aumentada al estímulo nocivo (hiperalgesia), un aumento en la duración de la respuesta frente a una estimulación breve (dolor persistente) y una extensión del dolor y de la hiperalgesia hacia tejidos no lesionados (dolor referido e hiperalgesia secundaria). Todos estos procesos patológicos persisten después de que haya desaparecido la lesión periférica dando lugar al dolor patológico (crónico). La persistencia del dolor patológico después de curar la lesión tisular es debido a cambios en la función del SNC, lo que se ha denominado neuroplasticidad (Coderre,1993).

El dolor crónico es definido usualmente como un dolor con una duración mayor a tres meses y con implicaciones en la sensibilización central. Sin embargo, el dolor crónico es una compleja experiencia sensorial y emocional que varía extensamente entre personas dependiendo en el contexto y el significado del dolor y del estado psicosocial del individuo (Bushnell, 2013).

Los factores cognitivos y emocionales tienen una importante influencia en la percepción del dolor y esta relación se encuentra en las conexiones del cerebro que controlan la percepción del dolor, atención o expectativa, y estados emocionales. Estudios de imágenes han confirmado la actividad de la aferencia y las vías descendentes del dolor son alteradas por el estado atencional, emociones positivas, y negativas entre algunos otros factores que no están relacionados en el estímulo doloroso por sí mismos. La fisiología de la amplificación central del dolor a nivel del cerebro tiene importantes conexiones. Hay numerosos estudios que demuestran que pacientes con dolor crónico tienen alteraciones en las regiones cerebrales debido a mecanismos de neuroplasticidad que están involucradas en la modulación cognitiva y emocional del dolor. (McBeth, 2007; Crofford, 2015).

2.11 NEUROPLASTICIDAD

La plasticidad neuronal consiste en la capacidad de las neuronas para cambiar su función, su estructura o su perfil químico. Esto ocurre tanto a nivel de las neuronas primarias como a nivel de las neuronas del asta posterior, pudiendo distinguirse tres fases o formas distintas de plasticidad: activación, modulación y modificación (Woolf,2000) (Figura 4).



Figura 4. Se ilustran las tres formas de plasticidad neuronal, mostrando las principales modificaciones de cada fase (Woolf, 2000)

Activación

En condiciones que podemos denominar fisiológicas, el dolor se inicia en las terminales periféricas (nociceptores) por la activación de los complejos formados por receptor-canal iónico, lo cual origina una corriente de despolarización en respuesta al estímulo nocivo, que puede ser químico, térmico o mecánico (Reichling, 1999) (Figura 5). Esta despolarización, si es lo suficientemente intensa, origina un potencial de acción, que se propaga hacia el SNC, y origina la liberación de neurotransmisores a nivel del asta posterior de la médula espinal.

Esta primera fase de plasticidad se manifiesta por un aumento progresivo en la respuesta frente a estímulos repetidos. Esto ocurre a dos niveles:

a) A nivel de los nociceptores: se produce una disminución en el umbral de activación, ya sea por cambios en los complejos receptor-canal iónico (fenómeno denominado autosensibilización) o por un aumento en la excitabilidad de la membrana terminal sin activación de los complejos receptor-canal (fenómeno denominado heterosensibilización) (Morissett, 1999).

b) A nivel del asta posterior de la médula espinal: la activación de los nociceptores con estímulos de baja frecuencia origina potenciales de acción post-sinápticos

rápidos (en las neuronas del asta posterior), los cuales tienen como función señalar el inicio, la duración, la intensidad y la localización del estímulo. Mientras que estímulos de alta frecuencia, producidos por agresiones intensas o sostenidas, dan lugar a la co-liberación de neuromoduladores (como glutamato) que originan potenciales de acción lentos (de más de 10 segundos de duración), los cuales se suman en el tiempo, fenómeno que es amplificado por la activación de receptores NMDA. Por otra parte, esta despolarización activa canales de calcio no selectivos, incrementando el Ca^{++} intracelular, la excitabilidad neuronal y la duración del potencial de acción (Morissett, 1999).

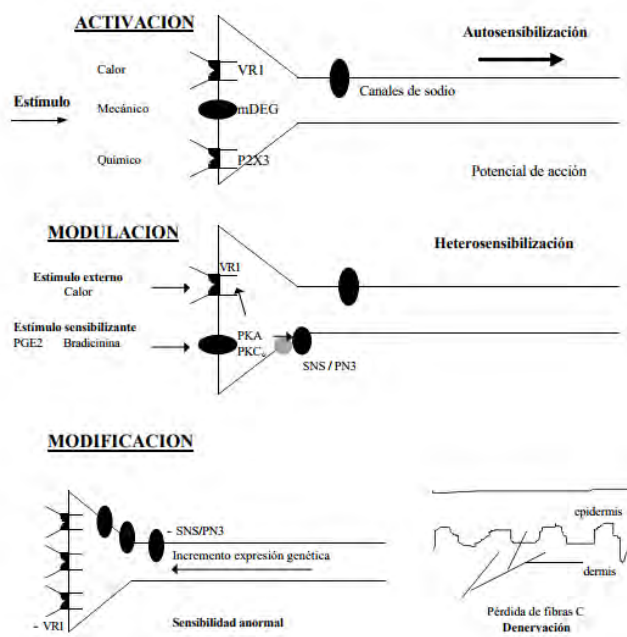


Figura 5. Plasticidad en las neuronas sensoriales primarias. Activación, modulación y modificaciones en los nociceptores periféricos (Woolf, 2000).

Modulación

En esta fase se producen cambios reversibles en la excitabilidad de las aferencias periféricas y en las neuronas de la asta posterior, por la activación de cascadas intracelulares. El principal responsable de este proceso es la fosforilación de los complejos receptor/canal iónico y/o proteínas reguladoras asociadas, que altera las propiedades de los canales tanto en las terminaciones periféricas como en las neuronas de la asta posterior (Stubhaug, 1997).

a) Modulación a nivel de los nociceptores (heterosensibilización): se produce una sensibilización por mediadores de la inflamación (PGE2, 5-HT, bradicinina, noradrenalina, adenosina) y factores neurotróficos (NGFs), liberados por la lesión tisular o por células inflamatorias. Se ha observado que mediadores diferentes actúan en distintos receptores periféricos produciendo el mismo resultado, por lo que la inhibición de un solo tipo de mediador es insuficiente para eliminar de forma completa la sensibilización periférica (Figura 5) (Stubhaug, 1997).

b) Modulación en asta posterior (sensibilización central): se produce también por una activación de las cascadas intracelulares que facilitan la transmisión sináptica excitatoria y disminuyen los fenómenos inhibitorios. Todo ello hace que estímulos habitualmente inocuos sean transmitidos como dolorosos y se produzca el fenómeno de hiperalgesia secundaria (un aumento de la hipersensibilidad en zonas adyacentes a la lesionada) (Ali, 1996).

Modificación

La tercera fase puede ocurrir a dos diferentes niveles, modificando a nivel de sistema nervioso periférico y SNC:

a) Modificaciones a nivel de la primera neurona: existen factores de crecimiento neuronales, que en el adulto tienen un papel importante en el mantenimiento del fenotipo neuronal (Woolf, 1999). Su producción aumenta tras la inflamación y disminuye tras una lesión axonal periférica, dando lugar a alteraciones en la expresión de transmisores, neuromoduladores, canales iónicos, receptores y proteínas G de membrana.

b) Modificaciones a nivel de las neuronas de la asta posterior: tanto la inflamación como la lesión nerviosa producen cambios de transcripción en las neuronas del asta posterior. Estos incluyen cambios en receptores (NK1, GABA-R), transmisores (GABA, dinorfinas, encefalinas) e inducción de la COOX2 en estas neuronas. Se han observado dos patrones de modificaciones centrales, en uno se produce (tras inflamación periférica) un aumento en la expresión de receptores en las neuronas medulares para transmisores incrementados en las neuronas primarias (Woolf, 1999); en el segundo se observa (tras lesión nerviosa) una reducción en la inhibición, por una reducción en los transmisores, en los receptores o por una disminución de neuronas inhibitorias.

2.12 PROCESAMIENTO DEL DOLOR OROFACIAL

El dolor, hablando de la región orofacial, es procesado principalmente por el nervio trigémino. Es llamado así por sus tres ramas en las que se divide: oftálmica, maxilar y mandibular. Posee funciones mixtas: tiene ramas motoras y ramas sensitivas (Figura 6) (Esperanza,2012).

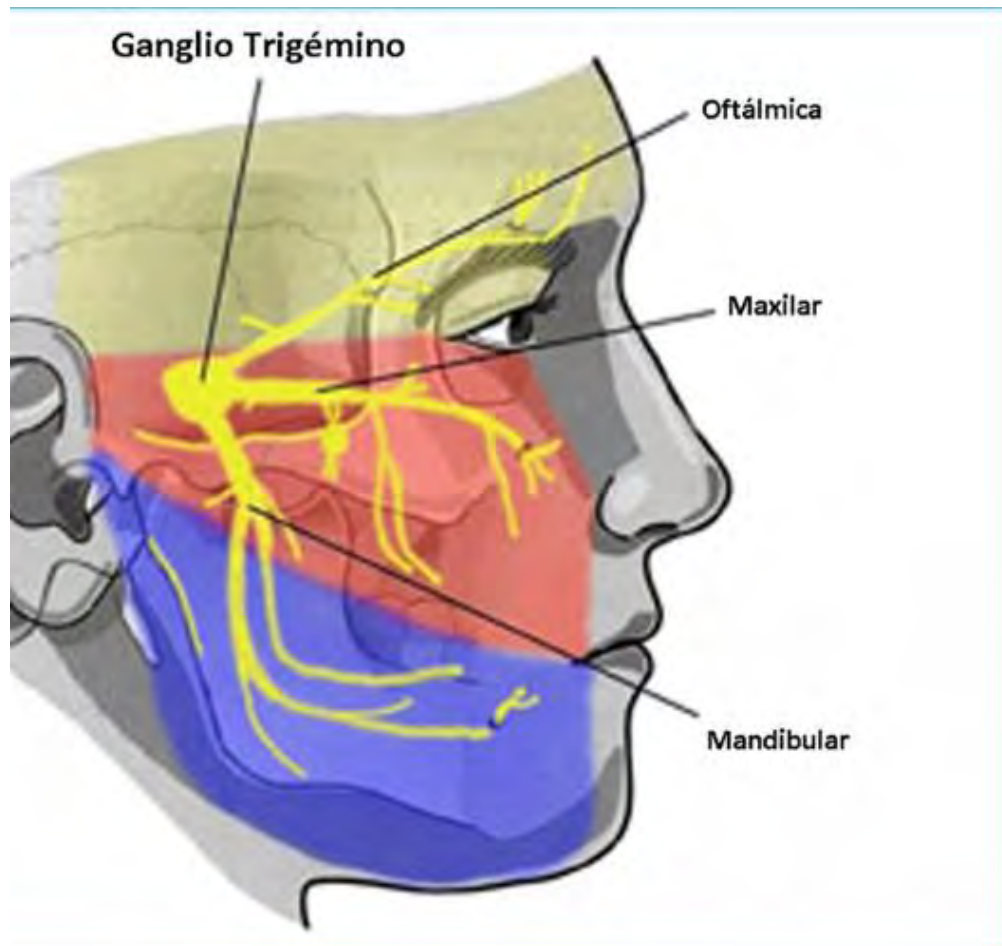


Figura 6. Anatomía del nervio trigémino o quinto par craneal

Las tres ramas del nervio detectan el dolor, temperatura y el tacto de la piel de la cara; mucosa de los senos, nariz y boca; dientes y una porción de la duramadre (Kenneth, 1990). La inervación de las tres ramas es:

1. Oftálmica: Inerva la frente, el párpado superior, cornea, conjuntiva, dorso de la nariz, duramadre de la fosa craneal anterior. Pasa por la órbita a través de la fisura orbital. Procede por la pared lateral de la caverna sinusal muy cerca del tercer, cuarto y sexto par craneal. Se une después a las otras dos para formar el ganglio trigeminal.
2. Maxilar: Inerva el labio superior, la parte posterior y lateral de la nariz, mejilla, mucosa de la nariz, maxila, dientes superiores paladar, y parte de la duramadre de la fosa craneal medial. El nervio deja la fosa pterigoidea media, pasa a través del foramen redondo, atraviesa la parte inferior del seno cavernoso y entra al ganglio trigeminal.
3. Mandibular: Inerva el labio inferior, mentón, mejilla posterior, oído externo, piso de boca, las dos terceras partes anteriores de la lengua, y duramadre de la fosa craneal anterior y medial (Kenneth, 1990).

El camino de las tres ramas del nervio trigémino se une en el ganglio trigeminal. Este contiene células pseudo-unipolares cuyas ramas internas pasan por el puente. Estas ramas internas forman la raíz sensorial del trigémino, que es análoga a la raíz posterior de un nervio espinal. La raíz entra en la porción lateral del tercio medio del puente. Las ramas se bifurcan en brazos ascendente y descendente. Los procesos centrales se distribuyen a tres núcleos sensoriales; siendo estos: el núcleo del tracto espinal, el núcleo sensorial principal y el núcleo mesencefálico (Kenneth, 1990).

El procesamiento del dolor por el nervio trigémino se lleva a cabo por fibras de tipo A-d y fibras C, las cuales procesan la nocicepción. Cuando estos receptores responden a un estímulo nocivo se activan distintos circuitos (Iwata, 2017) como son:

Circuito excitatorio del dolor.

La primera sinapsis, entre la primera y segunda neurona, se lleva a cabo en el tallo cerebral. En donde los principales neurotransmisores que se encuentran en sustancia P y glutamato. El glutamato se acopla al receptor N-metil de aspartato, incrementando la conducción de sodio; transmite la información a la neurona de segundo orden. Las fibras nerviosas de las neuronas de segundo orden terminan en el tálamo donde se hace la segunda sinapsis; el glutamato es el principal neurotransmisor. Las neuronas de tercer orden se distribuyen de varias formas. Unas fibras llegan a corteza cerebral somestésica primaria; otras a corteza somestésica secundaria (S1, S2), al lóbulo límbico, a las circunvoluciones frontales, a la corteza motora, hipotálamo, tálamo y sistema reticular ascendente (Iwata, 2017).

2.13 PROCESAMIENTO DE LA TOMA DE DECISIONES

La toma de decisiones es el proceso mediante el cual se realiza una elección entre las alternativas o formas para resolver diferentes situaciones de la vida, estas se pueden presentar en diferentes contextos: a nivel laboral, familiar, sentimental, empresarial, etc., es decir, en todo momento se toman decisiones, la diferencia entre cada una de estas es el proceso o la forma en la cual se llega a ellas (Díaz, 2005).

La selección motora apropiada en una acción de toma de decisión ante un estímulo sorpresivo en respuesta a su medio externo es crucial para la supervivencia y mantenimiento del individuo (Kato, 2018). Una de las regiones cerebrales involucrada en la toma de decisiones es el tálamo intralaminar, cuyos núcleos están involucrados de la siguiente manera:

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

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

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

En resumen, los núcleos encargados de procesar la información ante un estímulo que requiere un cambio de acción son PF y CL los cuales mandarían su información al núcleo DS el cual planeará la respuesta la cual se dirige a la corteza frontal y núcleos motores del tallo cerebral, esta información será codificada y expresada como una acción (Figura 8) (Kato, 2018).

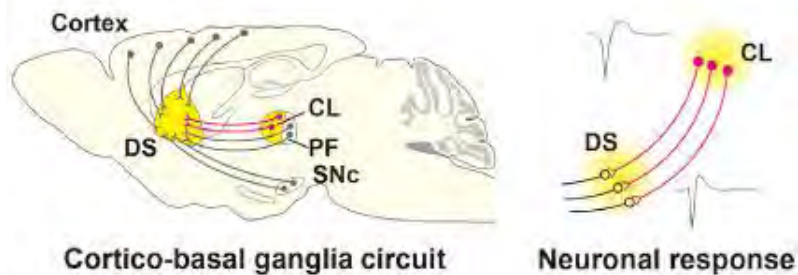


Figura 8. Circuito de la toma de decisiones. DS (núcleo dorsal estriado). CL (núcleo centro lateral). PF (núcleo parafascicular). SNc (sustancia nigra). Cortex (corteza) (Kato, 2018).

2.14 ALTERACIONES COGNITIVAS EN PRESENCIA DE DOLOR CRÓNICO

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

Estudios no invasivos de imágenes cerebrales en humanos demuestran cómo actúa el dolor crónico en SNC, cambiando la actividad neuronal de diferentes regiones y núcleos. En el componente afectivo del dolor se ve ha asociado la amígdala y la corteza medial prefrontal. El componente cognitivo con el hipocampo, corteza prefrontal, núcleo accumbens, hipotálamo, tálamo y núcleo ventral tegmental. En el caso del componente sensitivo se activa la cingulada anterior, tálamo, sustancia gris peri-acueductal e ínsula. (Apkarian, 2011; Mansour, 2014).

El dolor crónico genera cambios plásticos a nivel de sistema nervioso central; encontrando una disminución en la densidad de la materia gris del tálamo, el cual tiene conexiones nociceptivas importantes hacia la corteza (Apkarian, 2004). Se ha demostrado que los núcleos del tálamo intralaminar están íntimamente relacionados con aprendizaje, memoria, discriminación sensorial y toma de decisiones. Y se ha visto que pacientes con presencia de dolor crónico en espalda, y síndrome de dolor crónico se ha encontrado una alteración en la capacidad de tomar elecciones correctamente (Apkarian, 2004).

3. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El dolor crónico ya es considerado como un problema de salud pública, el cual únicamente se ha logrado controlar. Estadísticas a nivel mundial aseguran que entre un 25 a 29% de la población lo presentan; además, un 5% de los pacientes que se presentan a consulta en sector público en la entidad mexicana presentan dolor crónico (Covarrubias, 2010).

La presencia de dolor crónico en un individuo no se limita a su sintomatología, sino que involucra alteraciones cognitivas que, al verse reflejadas en la conducta, afectan la vida cotidiana de quien lo presenta. Uno de los procesos cognitivos que se ven afectados es la toma de decisiones, dicha alteración influye en la capacidad de adaptación, de quien lo padece, a las exigencias de su entorno; sin embargo, se desconoce cómo afecta el dolor crónico a este proceso cognitivo. Se sugiere que una de las estructuras neuronales afectadas es el tálamo; en específico el núcleo parafascicular y central lateral, los cuales están involucrados en el procesamiento de la toma de decisiones (Kato, 2018).

Actualmente no existen suficientes estudios que evalúen la toma de decisiones en presencia de dolor crónico. Al demostrar la relación entre la presencia del dolor crónico y un proceso cognitivo (toma de decisiones), se podrá disecar electrofisiológicamente neuronas específicas del núcleo parafascicular y centro lateral que estén relacionadas con esta conducta, permitiendo un mejor entendimiento del procesamiento del dolor crónico a nivel de sistema nervioso central, para poder proponer una mejor alternativa terapéutica a quienes lo padecen.

4. HIPÓTESIS

La lesión del nervio trigeminal, induce alteraciones en la capacidad de tomar decisiones cuando se presentan estímulos sorpresivos que indican la necesidad de cambiar una conducta en curso.

5. OBJETIVO GENERAL

Evaluar conductualmente cambios en el tiempo requerido para la toma de decisiones en ratones con dolor crónico inducido por lesión trigeminal.

6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la presencia de dolor en un modelo de constricción de nervio mentoniano.

- Evaluar el tiempo requerido para la toma de decisiones en presencia de dolor crónico.
- Evaluar los cambios conductuales provocado por el dolor crónico en la toma de decisiones.

7. METODOLOGÍA

1. Animales

Todos los procedimientos se llevaron a cabo de acuerdo con las normas del comité de ética de la Facultad de Estudios Superiores Iztacala de la Universidad Autónoma de México (Oficio: CE/FESI/02201771105). Los estudios conductuales se realizaron apegados a la guía de estándar ético para investigación del dolor en animales conscientes.

Se utilizaron 4 ratones macho de la cepa C57/BL6, con un peso inicial de 18 a 26 gramos, con aproximadamente 8 semanas de edad. Fueron albergados en cajas de policarbonato con filtros de aire en un cuarto a aproximadamente 21°, bajo un ciclo de luz natural- oscuridad de 12-12 horas. Se dividieron en dos grupos aleatoriamente: el grupo control (cirugía aparente), y el grupo experimental (constricción de nervio mentoniano). Los sujetos fueron privados por 20 horas por los días en que se llevaron a cabo los experimentos, con alimento *ad libitum*.

2. Modelo quirúrgico

Para la realización de la constricción del nervio mentoniano, los animales fueron anestesiados con Ketamina-Xilazina (50-150/5-10 mg, i.p). La cirugía se realizó con control visual directo con luz artificial. Se realizó una incisión en la piel facial de ratón un milímetro por arriba del borde inferior mandibular, exponiendo el nervio mentoniano. Una vez localizado el nervio, se realiza la constricción con un punto de sutura (catgut 5-0) comprimiendo el nervio. Finalmente, la incisión fue suturada reacomodando los tejidos. En el caso del grupo de cirugía aparente se llevó a cabo el mismo procedimiento, sin la constricción del nervio. La cirugía de los dos grupos fue hecha del lado derecho, dejando el lado izquierdo intacto. (Figura 9)

3. Prueba de evitación y escape.

Para la evaluación del dolor crónico, y que sus afecciones se encuentran a nivel de sistema nervioso central, se realizó una tarea de evitación y escape; llevada a cabo en una caja de policarbonato dividida en dos secciones, una blanca e iluminada y otra oscura, comunicadas entre sí por una puerta de 8x8 cm. La tarea consistió en colocar al ratón en la parte oscura, en donde por naturaleza los ratones sienten comodidad. Mientras el ratón permanecía en el lado oscuro, se aplica un estímulo mecánico en la zona de la cirugía con filamento de vonFrey (1.4g de fuerza); en el caso de estar en el lado iluminado, se aplica el mismo estímulo mecánico, pero al lado donde no se realizó la cirugía (Figura 10). Esta tarea se aplicó al grupo control, como al experimental a los 4 meses de la lesión; además se agregó un grupo control positivo el cual se le realizó la constricción del nervio mentoniano y fue sometido a esta tarea después de tres días (Anexo1).

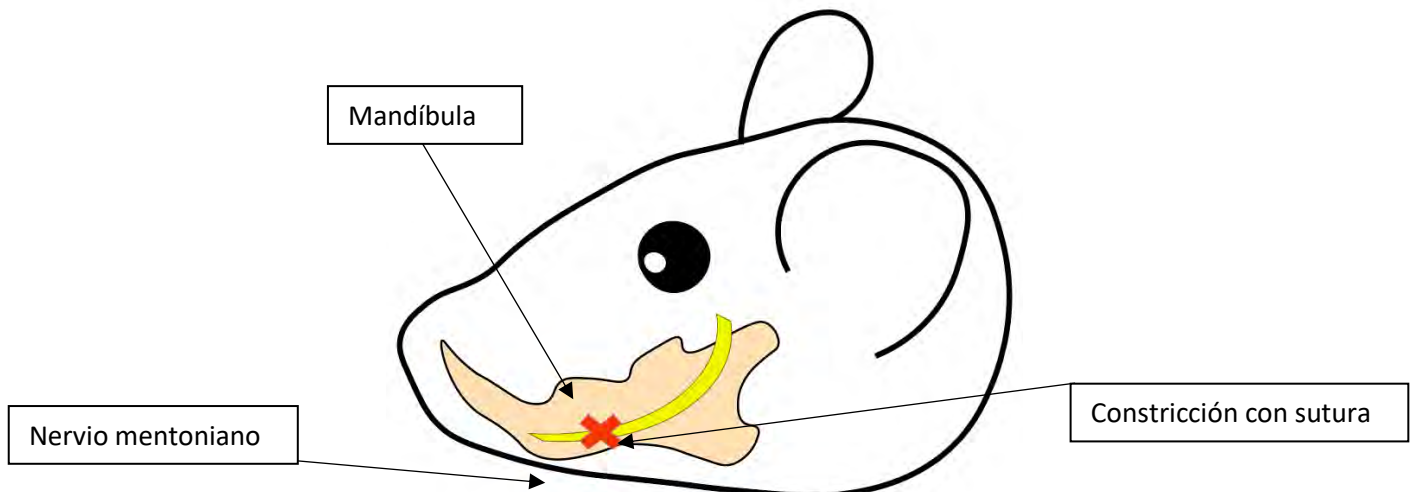


Figura 9. Modelo quirúrgico de lesión del nervio mentoniano

4. Tareas conductuales.

Se llevó a cabo en una caja conductual de policarbonato con suelo de rejilla metálica. Tiene dos aberturas circulares en la pared posterior separadas cuatro centímetros una de la otra, dos cm por arriba del piso, donde se localizan un sensor infrarrojo por cada abertura para detectar el momento en el que el ratón

introduce la nariz en dichas aberturas (puertos de respuesta). En la pared anterior se encuentra una abertura cuadrada, dos centímetros por arriba del suelo; en donde se encuentra un plato metálico donde se vierte la recompensa y un sensor infrarrojo el cual detecta al ratón mientras consume. Cuenta con dos luces frontales en la pared posterior, cada una cinco centímetros por arriba de los puertos de respuesta. Por arriba de la luz izquierda se encuentra una bocina circular (Figura 11).

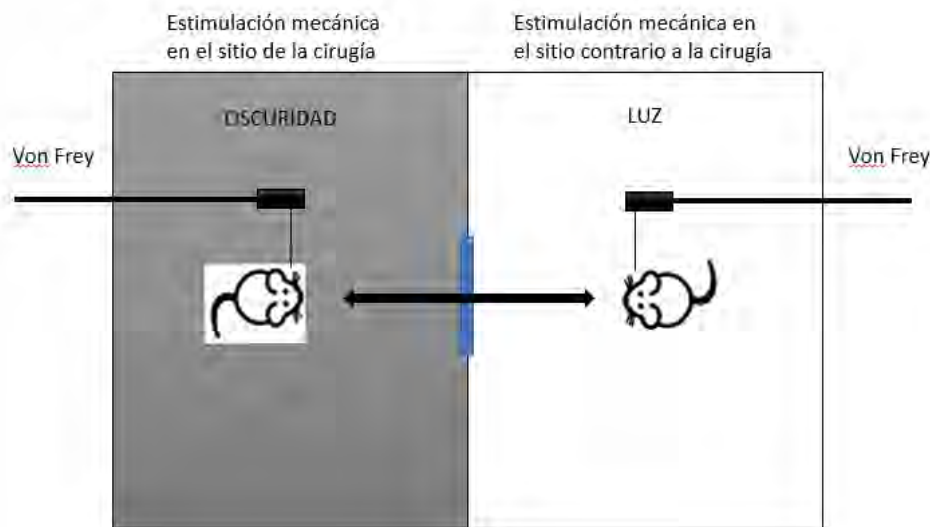


Figura 10. Caja conductual para tarea de evitación y escape

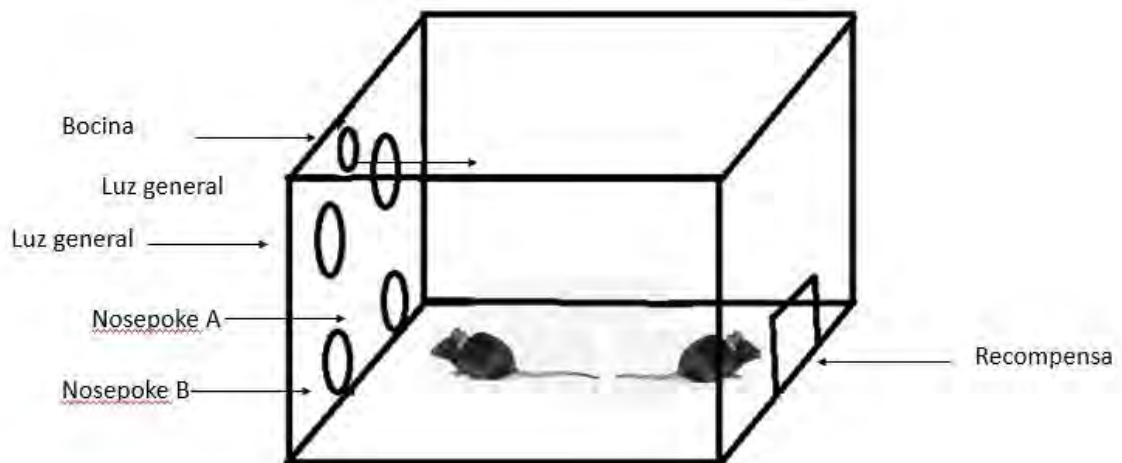


Figura 11. Caja conductual de Skinner para tarea Switch

4.1. Condicionamiento

Los ratones fueron privados durante todos los experimentos. Se colocaron en la caja conductual por 10 minutos al día (una sesión). El ratón debía introducir su nariz en cualquiera de los dos puertos de respuesta, lo cual liberaba una recompensa (sacarosa 5%); después debía ir al puerto de recompensa e ingerir la misma; una vez que el infrarrojo de la recompensa deja de detectar al ratón termina un ensayo e inmediatamente inicia el siguiente (Figura 12). Cuando el ratón realizaba más de 10 ensayos en una sesión al día siguiente comenzaba con la tarea de cambio (Anexo2).

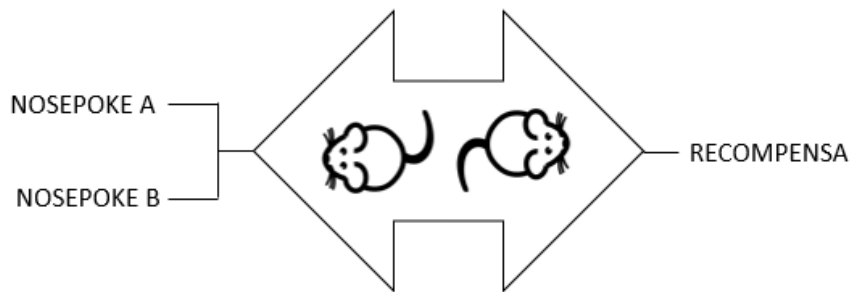


Figura 12. Modelo conductual para asociación de los puertos con la recompensa

4.2. Tarea de cambio (Switch)

Para la evaluación de la toma de decisiones ante estímulos sorprendidos se elaboró una tarea conductual de Switch o cambio, donde los ratones deben tomar la decisión correcta para recibir una recompensa. La tarea de cambio fue realizada en la misma caja conductual que se describe anteriormente. Se realizó bajo monitoreo con una cámara web para evitar que el ratón tuviera distracciones. Primero encendían las luces frontales que indicaban el inicio de un ensayo, después se dejó un intervalo de 5 segundos, posterior a este se manda un tono por un segundo, el cual es elegido al azar por el programa para evitar la predicción de los eventos por parte del ratón; los tonos fueron uno agudo (200 KHz) y uno grave (100 KHz), el ratón debía contestar a los puertos de respuesta izquierdo y derecho respectivamente para cada tono; si se realizaba una respuesta correcta (el ratón se dirige al puerto de respuesta correspondiente a su tono) se apagaban las luces frontales y se liberaba una recompensa de glucosa al 5% la cual el ratón iba a consumir y al alejarse del puerto de recompensa terminaba el ensayo e iniciaba inmediatamente el siguiente, en el

caso de una respuesta incorrecta (el ratón iba al puerto de respuesta que no corresponde al tono) se penalizaba con 5 segundos con lo cual terminaba el ensayo e iniciaba el siguiente (Anexo3) (figura 13).

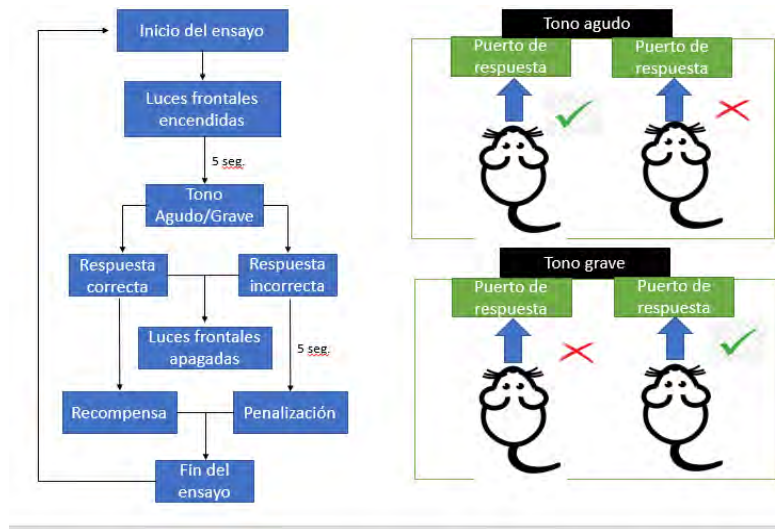


Figura 13. Modelo de sucesión de eventos en la tarea de cambio

La tarea fue diseñada en bloques de 4 ensayos. Un bloque inicia en el momento que hay una respuesta correcta; los bloques se dividen en dos partes: la primera es definida por dos respuestas correctas continuas a un mismo estímulo (tono agudo o tono grave), y la segunda por el cambio sorpresivo del estímulo (estímulo de cambio o Switch). El programa al azar escoge entre los ensayos tres y cuatro del bloque, el cual será nuestro estímulo de cambio (el tono agudo cambiará por el tono grave y viceversa). Sí existe un error dentro del bloque antes de que se presente el estímulo de cambio, el bloque reinicia con las mismas condiciones anteriores (figura 14).

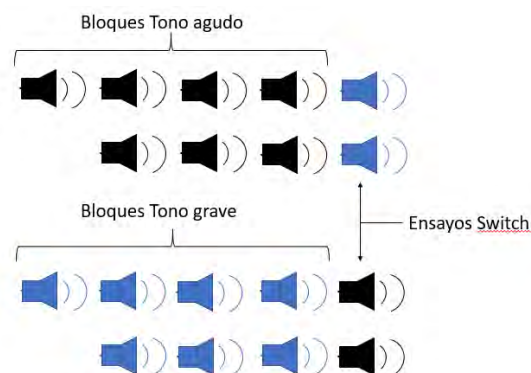


Figura 14. Ejemplo de bloques de sesiones en la tarea de cambio

8. RESULTADOS

- a) La constricción del nervio mentoniano induce signos de dolor neuropático crónico que desaparecen después de 4 meses.

Se llevo a cabo una tarea de evitación y escape en donde se aplicó un estímulo mecánico (1.4 GF) en el lado ipsilateral, si el ratón se mantenía en el lado oscuro; y contralateral, si estaba en el lado con luz (ver métodos para más detalles).

Se tomó en cuenta el tiempo que tardan los grupos en cruzar del lado oscuro hacia el lado con luz. Preferencia por el lado oscuro se define como el tiempo de permanencia antes de cruzar hacia el lado iluminado.

El grupo control positivo tarda 4 segundos en promedio en cumplir este cruce, lo cual indica presencia de alodinia; esto indica que la lesión del nervio mentoniano provoca dolor del tipo crónico neuropático.

El grupo control y el grupo con constricción del nervio mentoniano tardan en promedio 7 segundos aproximadamente para cruzar de sitio (Figura 15). Esto indica que a los 4 meses después de la lesión trigeminal los signos de alodinia desaparecen y en el caso de dolor desaparecen. Por lo tanto, podemos concluir que los cambios en el tiempo de decisión no se deben a alodinia mecánica.

- b) La lesión trigeminal aumenta el tiempo de adaptación de una respuesta a un estímulo inesperado (estímulo switch).

Los ratones con constricción del nervio mentoniano y grupo control realizaron 120 sesiones en la tarea de cambio. Se tomaron en cuenta los ensayos con estímulos inesperados y el tiempo que tardaron los sujetos en responder correctamente a dichos estímulos. El tiempo que tardan los ratones en cambiar su respuesta a partir del tono (estímulo inesperado) se denomina "Latencia" y nos refleja el proceso de adaptación del ratón para cambiar la conducta.

El grupo con constricción del nervio mentoniano presenta una latencia de respuesta aumentada en comparación con el grupo control. El promedio de esta latencia es de aproximadamente 5 segundos para el grupo control, mientras que el grupo con constricción es mayor a 7 segundos. En la sesión número 120 de la tarea de cambio el tiempo máximo que requiere el grupo control para contestar correctamente al estímulo inesperado es de 60 segundos, mientras que el grupo con constricción del nervio mentoniano es cerca de 100 segundos (Figura 16). Esto indica una

incapacidad para adaptarse a una conducta diferente cuando hubo dolor neuropático crónico.

c) El dolor crónico altera la elección de respuestas correctas

De el total de respuestas durante cada sesión, se obtuvo el porcentaje de aciertos que tenían los grupos control y constricción del nervio mentoniano, en bloques de sesiones (8 sesiones por bloque).

En el grupo control se observa como aumenta exponencialmente su adaptación a la tarea de cambio, ya que el porcentaje de respuestas correctas al paso de las sesiones aumento considerablemente hasta superar el 70%. En el caso del grupo con lesión del nervio mentoniano antes del bloque 13 de sesiones no logran adaptarse a las reglas de la tarea de cambio; sin embargo, en los ultimos 3 bloques de sesiones el grupo con lesión logra tener un porcentaje de respuestas correctas mayor al 65%, comparandose con el grupo control ($p > .05$)(Figura 17). Probablemente también el proceso de aprendizaje-memoria se vea disminuido.

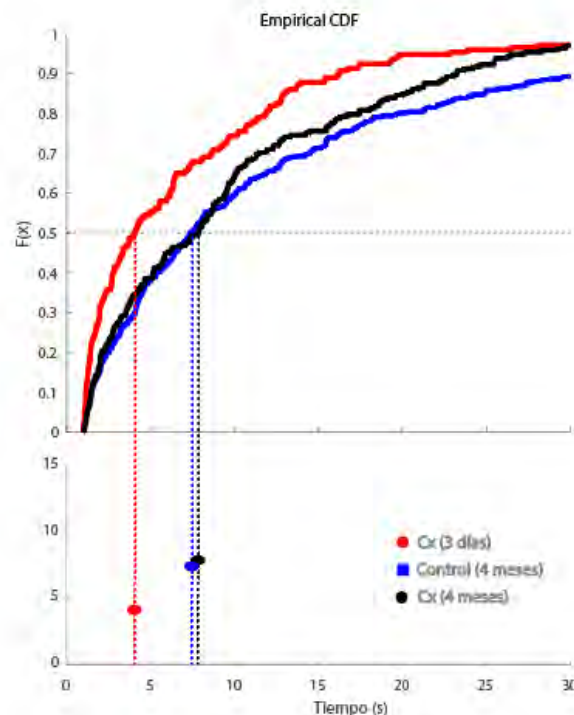


Figura 15. Tiempo de permanencia en el lado oscuro en la tarea de evitación escape. En el panel superior: Probabilidad de cruce hacia el lado iluminado, desde el lado obscuro. Panel inferior: Latencia de estancia en el lado oscuro del grupo control positivo, control y con constricción del nervio mentoniano.

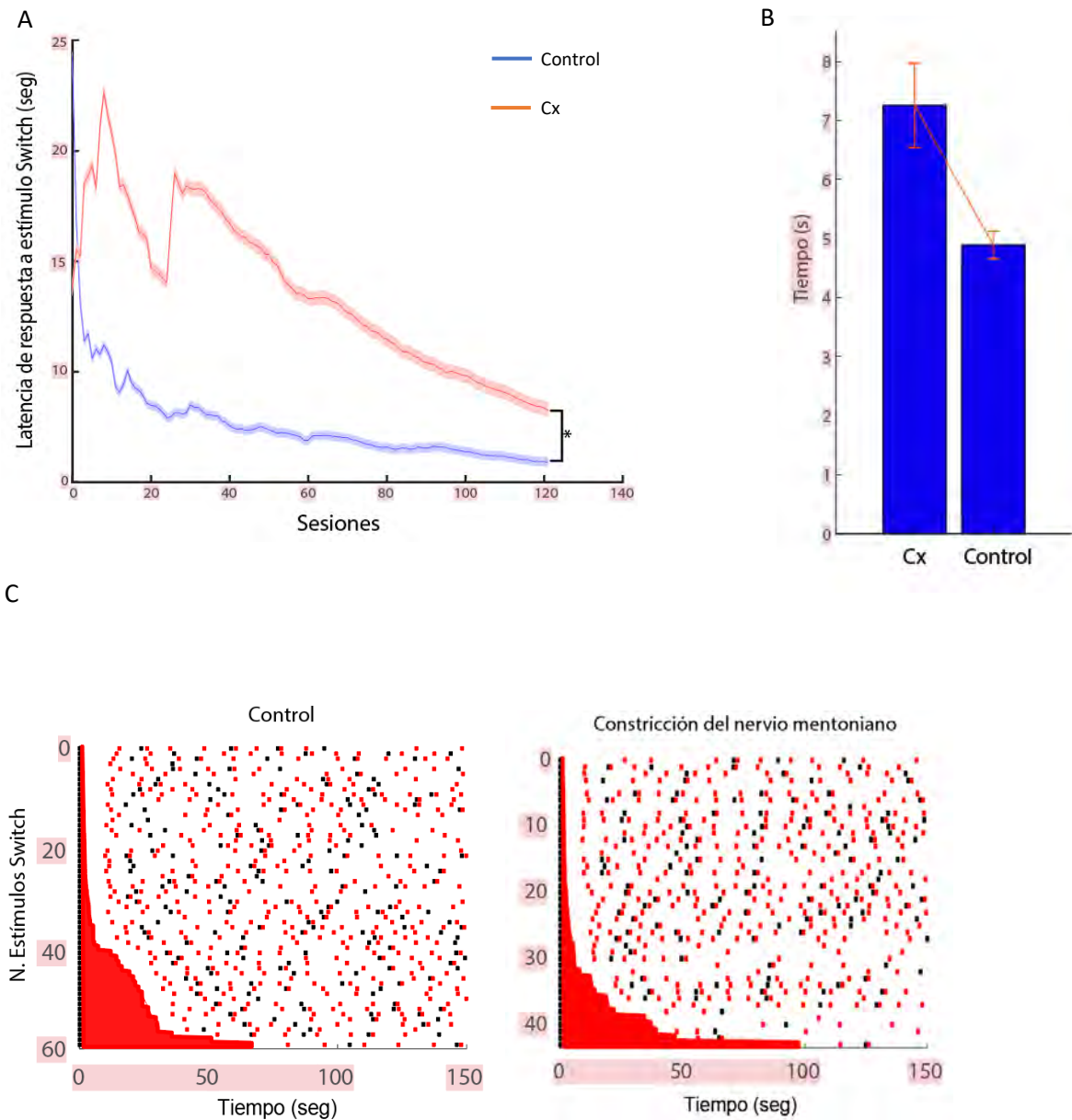


Figura 16. Latencia de respuesta a estímulos inesperados en la tarea de cambio. A) Tiempo en que se lleva a cabo una respuesta correcta a un estímulo sorpresivo que requiere un cambio en la toma de decisiones; *wilcoxon test $p < .001$. B) Promedio de latencia de respuesta a estímulos inesperados comparando al grupo control con el grupo de constricción del nervio mentoniano, #t- test $p < .001$. C) Ejemplo, de la última sesión, del tiempo requerido por, panel izquierdo grupo control, e izquierdo grupo experimental para contestar correctamente a estímulos inesperados.

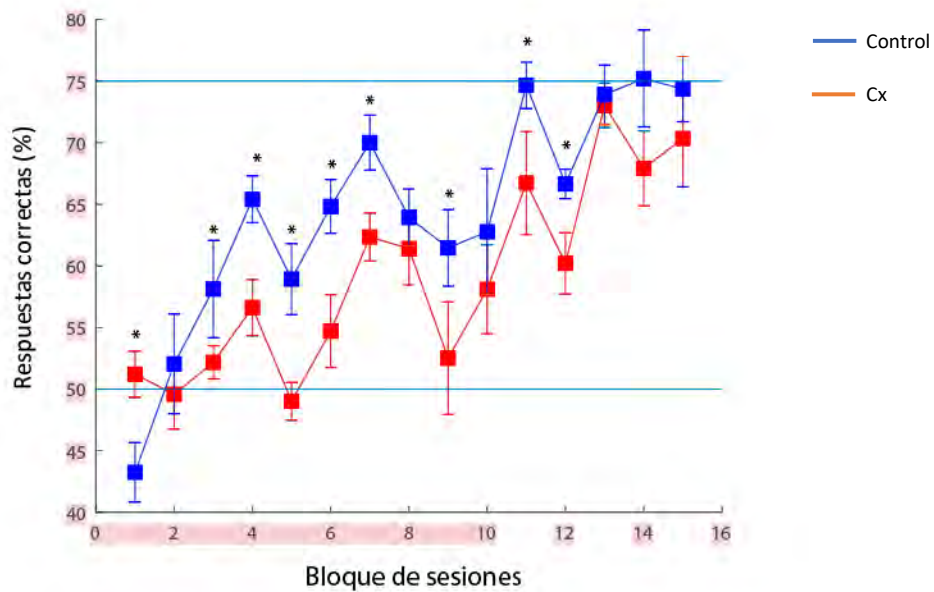


Figura 17. Fracción de respuestas correctas en la tarea de cambio. Se encuentran diferencias significativas en los primeros 13 bloques de sesiones, $*p < .001$; sin embargo, en los últimos tres bloques no existen dichas diferencias, $p > .05$.

d) El dolor crónico neuropático disminuye la capacidad de adaptarse a nuevas reglas de aprendizaje

Se llevó a cabo una segunda tarea de cambio, donde la regla de respuesta correcta se invierte. En el caso de la primera tarea de cambio el puerto de respuesta izquierdo indica una respuesta correcta al tono agudo y el derecho al tono grave; en cuanto a la segunda tarea de cambio el puerto de respuesta derecho indica una respuesta correcta al tono agudo y el izquierdo al grave (Figura 18)

Se tomó en cuenta el porcentaje de respuestas correctas de la segunda tarea de cambio. El grupo con constricción del nervio mentoniano logra una adaptación a esta nueva regla posterior a los primeros tres bloques de sesiones (bloques de 2 sesiones). Sin embargo, el grupo control es el único que logra sesiones con un porcentaje de respuestas correctas mayor al 50% en el bloque 15 de sesiones ($p < .05$). Entre los bloques de sesiones número 4 al 14 el porcentaje de respuestas entre grupos es similar ($p > .05$).

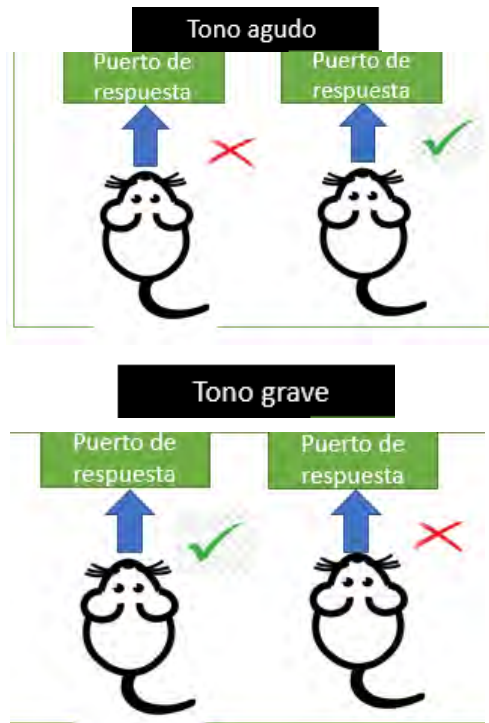


Figura 18. Tarea de cambio con respuestas correctas inversas

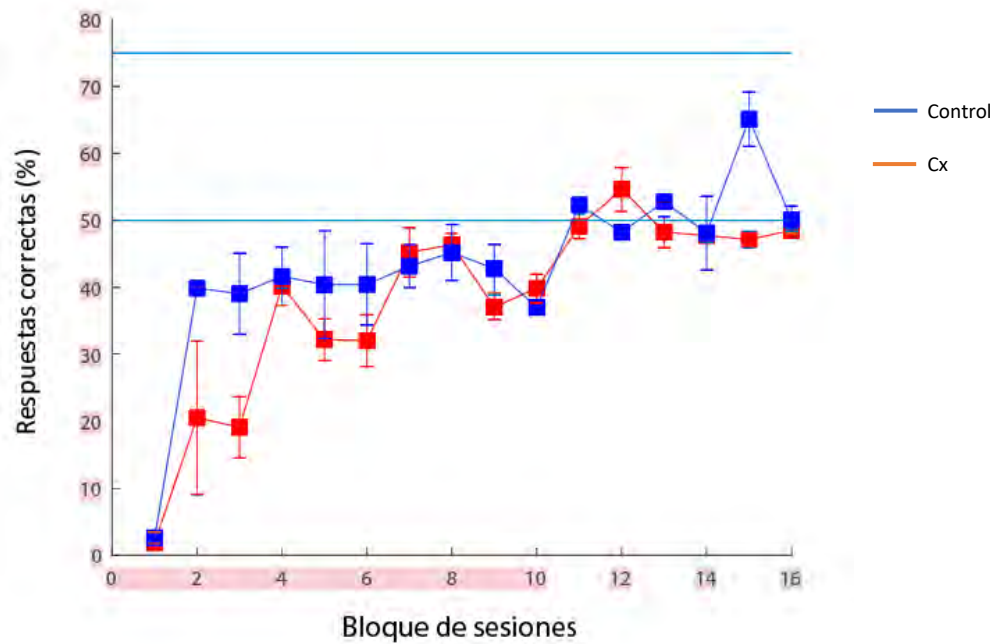


Figura 19. La fracción de respuestas correctas en aprendizaje en reversa de la tarea Switch. Presenta diferencias significativas, t-test $p < .05$. Sin embargo, en los siguientes bloques de sesiones la diferencia significativa ya no es notoria, t-test $p > .0$

e) El dolor crónico no altera el movimiento.

Se tomo en cuenta el tiempo que les tomaba a los ratones ir de los puertos de respuesta a el puerto de recompensa. El tiempo que tardaba el grupo con constricción del nervio mentoniano en realizar esta acción es de aproximadamente 550 milisegundos, que es similar al del grupo control, 540 milisegundos ($p > .05$). Por lo cual el dolor crónico provocado por lesión del nervio mentoniano no altera el movimiento.

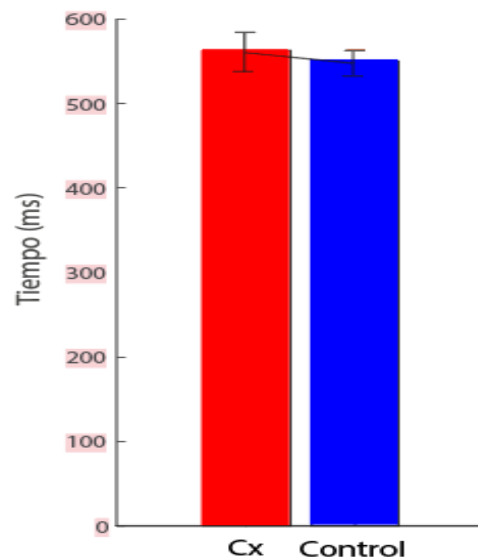


Figura 20. No hay alteraciones en el movimiento en presencia de dolor crónico $p > .05$

9. DISCUSIÓN

La discapacidad cognitiva es una complicación común en pacientes con dolor crónico (Zhang, 2018). Pacientes con dolor crónico presentaron alteraciones en el componente atencional, percepción espacial y memoria (Moriarty, 2017). También pacientes con dolor crónico en espalda, y síndrome de dolor crónico se ha encontrado una alteración en la capacidad de tomar elecciones correctamente (Apkarian, 2004). El presente estudio demuestra que el dolor crónico, a partir de una constricción de nervio mentoniano, provoca cambios en una tarea que requiere toma de decisiones. Se muestra un aumento en el tiempo requerido (latencia) para tomar la decisión correcta.

Es probable que el aumento en el tiempo de latencia se deba a que los ratones con lesión trigeminal no ponen atención al estímulo auditivo. En roedores con dolor crónico la capacidad de contestar correctamente disminuye atribuido a que el dolor crónico está afectando el componente atencional (Moriarty,2011). En caso de dolor agudo se ve un comportamiento similar; sin embargo, el componente atencional se restaura con medicamentos analgésicos, caso que no pasa con el dolor crónico (Moriarty, 2011; Low, 2013). Se propone una tarea de cinco elecciones, la cual nos permitirá descartar que los resultados obtenidos son por causa de falta de atención provocado por el dolor crónico. También se evaluará como se lleva a cabo la toma de decisiones con dolor crónico, cuando se administran analgésicos; lo cual atribuirá que las alteraciones en la toma de decisiones son por cambios en SNC y no en por alguna sensación dolorosa.

Se ha observado que en modelos de dolor crónico se pierde la capacidad de adaptación, memoria y aprendizaje (Kodoma,2011; Montes, 2017). En este estudio se demuestra que existe aprendizaje con presencia de dolor crónico; sin embargo, se requiere de mayor tiempo de adaptación para lograr dicho aprendizaje. Pero podemos descartar que la adaptación y el aprendizaje alteran la toma de decisiones, ya que hay un aumento en el tiempo requerido para tomar una elección correcta, en ratones con dolor crónico, durante las sesiones donde ya existe aprendizaje, y por tanto una adaptación, a la tarea conductual de cambio. Analizar electrofisiológicamente el comportamiento neuronal de las regiones y núcleos involucrados en la toma de decisiones y aprendizaje nos ayudará a comprobar si existe una relación fisiológica entre estos dos procesos cognitivos en presencia de dolor crónico neuropático.

Se ha relacionado al tálamo con el procesamiento del dolor (Yen, 2013), específicamente en el núcleo parafascicular (Gao, 2012; Tamaddonfard, 2017) que está íntimamente relacionado con el procesamiento doloroso; del mismo modo este núcleo junto con los demás núcleos del tálamo intralaminar se relacionan con procesos cognitivos, como es la atención, memoria y toma de decisiones (Kato, 2018). Teniendo en cuenta que los resultados indican una deficiencia en la toma de decisiones y adaptación a nuevas reglas conductuales, se sugiere que las alteraciones plásticas en sistema nervioso central se encuentran en los núcleos del tálamo intralaminar. Para lo cual será necesario un número mayor de sujetos de estudio y el análisis del comportamiento neuronal de dichas estructuras en presencia del dolor crónico, mientras realizan una tarea que requiera la toma de decisiones.

Se ha encontrado que el dolor crónico neuropático disminuye el movimiento realizado por ratones con constricción del nervio ciático (Llorca, 2018); al contrario,

con lo que se encontró en este estudio, donde no hay diferencia entre el tiempo que se mantienen en movimiento el grupo control y el grupo con dolor crónico. Por lo cual el aumento en el tiempo requerido para tomar una elección correcta en presencia de dolor crónico es causado por alteraciones en SNC y no por una incapacidad motriz.

El dolor crónico puede distorsionar experiencias perceptuales en diferentes modalidades sensoriales, incluyendo la audición (Suhnan, 2017). Es probable que el aumento en el tiempo requerido para tomar una decisión correcta sea consecuencia de alteraciones en la percepción auditiva del grupo con constricción del nervio mentoniano. Por lo cual, se requiere una serie de experimentos que evalúen si el dolor crónico afecta la percepción auditiva. El resultado de dicho estudio nos permitirá confirmar si el dolor crónico afecta directamente en el proceso cognitivo de la toma de decisiones; en caso contrario, se deberán buscar tareas conductuales que permitan estudiar la toma de decisiones sin estímulos auditivos como pista.

10. CONCLUSIONES

La constricción del nervio mentoniano provoca dolor crónico del tipo neuropático. Después de 4 meses post-quirúrgico no existen alteraciones periféricas sensoriales por lo tanto los resultados conductuales no están asociados al desarrollo de dolor crónico, pero sí a las neuroadaptaciones en SNC que causa.

La presencia de dolor crónico ocasiona cambios conductuales en una tarea de cambio aumentando el tiempo requerido para tomar una decisión correcta.

El dolor crónico disminuye la capacidad de adaptación nuevas reglas y condiciones de trabajo

El dolor crónico provocado por constricción del nervio mentoniano no afecta el movimiento en ratón C57/BL6

11. REFERENCIAS

1. Alexander, G., & Crutcher, M. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substates of parallel processing. *Trends Neuroscience*, 266-271.
2. Ali, Z., Meye, A., & Campbell, J. (1996). Secondary hyperalgesia to mechanical but not heat stimuli following a capsaicin injection in hairy skin. *Pain*, 401-4011.
3. Alvarez, D., & Fitzgerald, M. (1999). Building blocks of pain: the regulation of key molecules in spinal sensory neurones during development and following peripheral axotomy. *Pain*, 71-85.
4. Anbar, M., & Gratt, B. (1997). The role of nitric oxide in the physiopathology. *Pain Sytom Manage*, 225-254.
5. Apkarian, A. (2011). The brain in chronic pain: clinical implications. *Pain*, 577-586.
6. Apkarian, A., Baliki, M., & Geha, P. (2009). Towards a theory of chronic pain. *Elsevier*, 81-97.
7. Arranz, A., Tricás, J., Lucha, O., Jiménez, A., & Domínguez, P. (1999). Neurofisiología del dolor: fundamentación teórica de los procesos fisioterápicos. *Elsevier*, 73-87.
8. Attal, N., Masselin, A., Martínez, V., Jayr, C., Albi, A., Fermanian, J., . . . Baudic, S. (2014). Does cognitive functioning predict chronic pain? Results from a prospective surgical cohort. *Brain*, 904-917.
9. Bushnell, M., Ceko, M., & Law, L. (2013). Cognitive and emotional control of pain and disruption in chronic pain. *Nature Neurosciencie*, 502-511.
10. Catherine, M., Ceko, M., & Low, L. (2015). Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain. *Nature Neuroscience*, 502-511.
11. Cervero, F., & Laird, M. (1999). Visceral Pain. *Lancet*.
12. Coderre, T., Katz, J., Vaccarino, A., & Melzack, R. (1993). Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain*, 259.285.

13. Covarrubias, A., Guevara, U., Gutiérrez, C., Betancourt, J., & Córdova, J. (2010). Epidemiología del dolor crónico en México. *Anestesiología*, 207-214.
14. Crofford, L. (2015). Chronic Pain: Where the body meets the brain. *American clinical and climatological association*, 167-183.
15. Del Arco, J. (2015). Fisiopatología, clasificación y tratamiento farmacológico. *Elsevier*, 36-43.
16. Díaz, D. (2005). Toma de decisiones: el imperativo diario de la vida en la organización moderna. *ACIMED*.
17. Dickenson, A. (1996). Pharmacology of pain transmission and control. *Progress in Pain Research and Management*.
18. Dray, A., Urban, L., & Dickenson, A. (1994). Pharmacology of chronic pain. *Trends Pharmacol Sci*.
19. Eisenach, J. (1997). Update on spinal cord pharmacology of pain. *Acta Anesthesiol Scand Suppl*, 124-126.
20. Esperanza, G., Slazar, J., & Suárez, E. (2012). Descripción anatómica, fisiológica y embriológica del nervio trigémino en el marco conceptual de la terapia neural, como sustrato frecuente de campo interferente. *Publicaciones científicas en ciencias biomédicas*, 83-100.
21. Gao, H., Shi, T., Yang, C., Zhang, G., Zhang, D., Jiao, R., . . . Zhu, H. (2012). Dopamine involved in the nociceptive modulation in the parascicular nucleus of morphine dependent rat. *Neurochem*, 428-435.
22. Garland, E. (2014). Treating chronic pain: the need for non-opioid options. *Clinical Pharmacology*, 545-550.
23. Iwata, K., Takeda, M., Bae, T., & Shinoda, M. (2017). Neurophysiology of orofacial pain. *Contemporary Oral Medicine*, 1-23.
24. Janicki, P., & Jeske-Janicka, M. (1998). Relevance of nitric oxide in pain mechanisms and pain management. *Current Review of Pain*, 211-216.
25. Jensen, K., Kosek, E., Kemani, M., Olsson, G., Merle, J., Kadetoff, D., & Ingvar, M. (2012). Cognitive behavioral therapy increases pain-evoked activation of prefrontal cortex in patients with fibromyalgia. *Pain*, 1495-1503.
26. Kato, S., Kuramochi, M., Kobayashi, K., Fukabori, R., Okada, K., Ukigashima, M., . . . Kobayashi, K. (2011). Selective neural pathway targeting reveals

- roles of thalamostriatal projection in the control of visual discrimination. *Journal Neuroscience*, 169-179.
27. Kato, S., Nishizawa, K., Kukabori, R., Okamoto, M., Eifuku, S., & Kobayashi, K. (2018). Action selection and flexible switching controlled by the intralaminar thalamic neurons. *Cell*, 2369- 2382.
28. Kenneth, H. (1990). Cranial Nerve V: The trigeminal nerve. En H. Walker, W. Hall, & J. Hurst, *Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations*. Boston: Butterworths.
29. Kenneth, H. (s.f.). Cranial Nerve V: The trigeminal nerve.
30. Kodama, D., Ono, H., & Tanabe, M. (2011). Increased hippocampal glycine uptake and cognitive dysfunction after peripheral nerve injury. *Pain*, 809-817.
31. Lee, M., Manders, T., Eberle, S., Su, C., D'amour, J., Yang, R., . . . Wang, J. (2015). Activation of corticostriatal circuitry relieves chronic neuropathic pain. *Journal Neuroscience*, 247-259.
32. Llorca, M., Mico, J., & Berrocoso, E. (2018). Behavioral effects of combined morphine and MK-801 administration to the locus coeruleus of a rat neuropathic pain model. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 257-266.
33. Loeser, J., & Treede, R. (2008). The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain*, 473-477.
34. Mansour, A., Farmer, M., Baliki, M., & Apkarian, A. (2014). Chronic pain: the role of learning and brain plasticity. *Neuroscience* , 129-139.
35. McBeth, J., & Jones , K. (2007). Epidemiology of chronic muculoeskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 403-425.
36. McDonough, P., McKenna, J., McCreary, C., & Downer, E. (2014). Neuropathic orofacial pain: Cannabinoids as a therapeutic avenue. *Elsevier*, 72-78.
37. Meyer, R., Ringkamp, M., Campbell, J., & Raja, S. (2007). Mecanismos periféricos de la nocicepción cutánea. En S. McMahon, M. Koltzenburg, I. Tracey, & D. Turk, *Wall and melzack's textbook of pain* (págs. 3-34). España: Elsevier.

38. Montes, C., Gutierrez, N., Sosa, C., Jiménez, J., Miranda, F., & Pérez, O. (s.f.). Multidimensional study of orofacial chronic neuropathic pain: An experimental study in rats.
39. Moreno, M., Fonseca, E., & Interrial, M. (2017). Factores asociados con la intensidad del dolor en pacientes mexicanos hospitalizados en periodo postoperatorio. *Sociedad Española del Dolor*, 4-10.
40. Moriarty, O., McGuire, B., & Finn, D. (2011). The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. *Neurobiology*, 385-404.
41. Moriarty, O., Ruane, N., O'Gorman, D., Maharaj, C., Mitchell, C., Sarma, K., . . . McGuire, B. (2017). Cognitive impairment in patients with chronic neuropathic or radicular pain: an interaction of pain and age. *Behavior neuroscience*.
42. Moriarty, O., Gorman, C., McGowan, F., Ford, G., Roche, M., Thompson, K., . . . Finn, D. (2016). Impaired recognition memory and cognitive flexibility in rat L5-L6 spinal nerve ligation model of neuropathic pain. *Elsevier*, 61-73.
43. Mosirett, V., & Nagy . (1999). Ionic basis for plateau potentials in deep dorsal horn neurons of the rat spinal cord. *Journal Neuroscience*, 309-316.
44. Pascal, A. (1988). Dolor u estimulación eléctrica transcutánea. *Kinesitherapie*, 268.
45. Price, D. (2000). Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*, 1769-1772.
46. Puebla Díaz, F. (2005). Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S. Dolor iatrogénico. *Oncología*, 139-143.
47. Quiajano, A., Montes, M., & Retamoso, I. (2010). Tratamiento del dolor neuropático. *Archivo de Medicina Interna*, 17-21.
48. Reichling, D., & Levine, J. (1999). The primary afferent nociceptor as pattern generator. *Pain*, 103-109.
49. Schaible, H., & Grubb, B. (1993). Afferent and spinal mechanisms of joint pain. *Pain*.
50. Sorkin, L. (1997). Basic pharmacology and physiology of acute pain processing. *Anesthesiology Clinics of North America*.

51. Stubhaug, A., Breivik, H., Eide, P., Kreunen, J., & Foss, A. (1997). Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1124-1132.
52. Stubhaug, A., Breivink, H., Eide, P., Kreunem, M., & Foss, A. (s.f.). Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitizaion to pain following sergery.
53. Suhnan, A., Finch, P., & Drummond, P. (2017). Hyperacusis in chronic pain: neural interactions between the auditory and nociceptive systems. *Journal of audiology*, 801-809.
54. Szabo, C. (1996). Physiological and pathophysiological rols of nitric oxide in the central nervous system. *Brain Res Bull*, 131-141.
55. Tamaddonfard, E., & Erfanparast, A. (2017). Role of u-opiod receptro in parafascicular nucleus of thalamus on morphine induced antinociception in a rat model of acute trigeminal pain. *Veterinary Research*, 29-34.
56. Tomoyasu, Y., Higushi, H., Mori, M., Takaya, K., Honda, Y., Yamane, A., . . . Miyawaki, T. (2014). Crhonic orofacial pain in dental patients: retrospective investigation over 12 years. *Act. Medic Okayama*, 269-275.
57. Villanueva, L., & Nathan, P. (2000). Multiple pain pathways. *Progress in Pain Research and Management*.
58. Wood, J., Akopian, A., Cesare, P., Garcia, R., Heath, M., Liapi, A., . . . Sukumanran, M. (2000). The primary nociceptor: special functions, special receptors. En M. Devro, M. Rowbotham, & Z. Wiesenfeld-Hallin, *Progress in Pain Research and Management* (págs. 47-62). Seattle: IASP Press.
59. Woolf, C., & Costigan, M. (1999). Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci*, 7723-7730.
60. Woolf, C., & Salter, M. (2000). Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science*, 1765-1768.
61. Yen, C., & Lu, P. (2013). Thalamus and pain. *Anaesthesiol Taiwan*, 73-80.
62. Zegarra, J. (2007). Bases fisiopatológicas del dolor. *Acta Medica Peruana*, 105-108.

63. Zhang, L., Ding, X., Wang, M., & Tian, M. (2018). Curcumin alleviates pain and improves cognitive impairment in a rat model of cobra venom-induced trigeminal neuralgia. *Pain*, 1095-1104.

12. ANEXOS

Anexo 1 “Script Matlab vinculado con Arduino para la tarea conductual Evitación y escape”

```
clc
clear all
close all
delete(instrfind({'Port'}, {'COM5'}))
% Global arduino de entreda
a=arduino('COM5');

a.pinMode(2, 'input')

a.pinMode(3, 'input')
for x=1:30000
    f=0

    e=tic
    while true
        q=tic
        while a.digitalRead(2)==0
            r(x)=toc(e)
            s(x)=toc(q)
            f=1
        end

        if f==1
            break
        end

        end
        if f==1
            y(x)=1
        end
        if a.digitalRead(3)==0
            y(x)=2
        end
        end
        n=sum(r)
    end

    concatenacion=[r;y]
    concatenacion=concatenacion'
    xlswrite('r10aff100818.xls', concatenacion)
```


Anexo 2 “Script Matlab vinculado con Arduino para la tarea conductual Condicionamiento”

```
%%
clc, clear all, close all

delete(instrfind({'Port'}, {'COM5'}))
% Global arduino de entreda
a=arduino('COM5');

a.pinMode(2, 'input')%nosepoke derecho/19
a.pinMode(3, 'input')%nosepoke izquierdo/16
a.pinMode(18, 'output')%luz derecha
a.pinMode(17, 'output')%luz izquierda
a.pinMode(14, 'output')%valvula
a.pinMode(13, 'output')%luz nosepoke
a.pinMode(10, 'input')%sensor valvula
a.pinMode(7, 'output')%luz verde derecha/
a.pinMode(6, 'output')%luz verde izquierda/5
a.pinMode(4, 'input')%sensorde tacto
a.pinMode(9, 'output')%soundalert/3
%%
r = 1 % para cumplir la condición nosepoke
    y=[]
    x=1
    u=[]
    z=[]
    t=[]

for u=1:300%numero de ensayos máximos
    f=0
    b=0

    if r==1 %tarea única
a.digitalWrite(18,1) %luz derecha prendida
a.digitalWrite(17,1)%luz izquierda prendida
a.digitalWrite(13,1)%luz nosepoke encendidas
% pause(5) %intervalo de tiempo para iniciar con el estímulo de sonido
```

```

tic%inicia cronómetro
% a.analogWrite(9,200)%sound alert sonido agudo prendio
% pause(1)%tiempo de sound alert
% a.analogWrite(9,0)%sound alert apagada

while true
    %respuesta correcta derecha

while a.digitalRead(2)==0%si existe respesta correcta derecha
    a.digitalWrite(18,0)%luzderecha apgada
    a.digitalWrite(17,0)%luz izquierda apagada
a.digitalWrite(13,0)% nosepoke apagados
l(u)=toc;%cronómetro se detiene y se guarda en la matriz "l"
if l>0
    a.digitalWrite(14,1)%valvula encendida
a.digitalWrite(14,1)%valvula encendida
a.digitalWrite(14,1)%valvula encendida
a.digitalWrite(14,1)%valvula encendida
a.digitalWrite(14,1)%valvula encendida
a.digitalWrite(14,1)%valvula encendida
a.digitalWrite(14,1)%valvula encendida
a.digitalWrite(14,1)%valvula encendida
a.digitalWrite(14,1)%valvula encendida
end
    a.digitalWrite(14,0) %valvula apagada

e=tic%inicio de cronómetro despues de la respuesta
while true
tic%inicio de cronómetro para el tiempo de consumo de recompensa
while a.digitalRead(10)==0%cuando se active sensor de recompensa:
    q(u)=toc%q=tiempo total del consumo de la recompensa
    c(u)=toc(e)%c= tiempo total desde que se contesta correctamente + en
tiempo de consumo
    f=5
end

if f==5%cuabdo f=5 se acaba este loop

    break
end

end

f=1 %l=a respuesta correcta del estpimulo l

end
%mientras no se cumple la condición anterior :

```

```

a.digitalWrite(14,0)%valvula apagada
a.digitalWrite(18,1)%luz derecha prendida
a.digitalWrite(17,1)%luz izquierda prendida
a.digitalWrite(13,1)%nosepoke prendidos

if f==1
    x=x+1 %si existe respuesta correcta se suman el valor de "x" +1, para
llegar a 5 y hacer el random
    break
end
%respuesta correcta derecha
while a.digitalRead(3)==0%si existe respuesta incorrecta derecha
    a.digitalWrite(18,0)%luz derecha apagada
    a.digitalWrite(17,0)%luz izquierda apagada
a.digitalWrite(13,0)%nosepoke apagados
l(u)=toc%se detiene cronometro y se guarda en matriz "l"
if l>0
    a.digitalWrite(14,1)%valvula encendida
a.digitalWrite(14,1)%valvula encendida
a.digitalWrite(14,1)%valvula encendida
a.digitalWrite(14,1)%valvula encendida
a.digitalWrite(14,1)%valvula encendida
a.digitalWrite(14,1)%valvula encendida
a.digitalWrite(14,1)%valvula encendida
a.digitalWrite(14,1)%valvula encendida
a.digitalWrite(14,1)%valvula encendida
a.digitalWrite(14,1)%valvula encendida
end
    a.digitalWrite(14,0) %valvula apagada

e=tic%inicio de cronometro despues de la respuesta
while true
tic%inicio de cronometro para el tiempo de consumo de recompensa
while a.digitalRead(10)==0%cuando se active sensor de recompensa:
    q(u)=toc%q=tiempo total del consumo de la recompensa
    c(u)=toc(e)%c= tiempo total desde que se contesta correctamente + en
tiempo de consumo
    f=5
end
if f==5%cuabdo f=5 se acaba este loop

    break
end

end
f=2 %2= a respuesta incorrecta del estímulo 1

```

```

end
%mientras no se cumpla la conicion anterior:
    a.digitalWrite(14,0)%valvula apagada
    a.digitalWrite(18,1)%luz derecha prendida
    a.digitalWrite(17,1)%luz izquierda prendida
    a.digitalWrite(13,1)%nosepoke prendidos

    if f==2
        x=x+1 %cuando existe error "x" regresa siempre a ser 1

        break
    end

r=1;%se repite el estímulo hasta cumplir la condición de switch

end

if f== 1

    j(u)=1%1=valores correctos (raster de ensayos switch)
elseif f==2

    j(u)=2%2=valores incorrecots(raster de ensayos switch)
end
end

end
n=c-q%tiempo en que se llega a el puerto de recompensa
m=c+q%tiempo total de ensayo
w=[m' l' n' q' j']%concatenación en "w" de el
['tiempo','binarización','valores de f']
xlswrite('r4A.xls',w,'Hojal','A1')%guardar "w" ecccccn un archivo excel
(solo cambiar nombre del archivo)e aprendizaje

```

Anexo 3 “Script Matlab vinculado con Arduino para la tarea conductual Switch”

```

clc, clear all, close all

delete(instrfind({'Port'},{'COM5'}))
% Global arduino de entreda
a=arduino('COM5');

```

```

a.pinMode(2, 'input')%nosepoke derecho/19
a.pinMode(3, 'input')%nosepoke izquierdo/16
a.pinMode(18, 'output')%luz derecha
a.pinMode(17, 'output')%luz izquierda
a.pinMode(14, 'output')%valvula
a.pinMode(13, 'output')%luz nosepoke
a.pinMode(10, 'input')%sensor valvula
a.pinMode(7, 'output')%luz verde derecha/
a.pinMode(6, 'output')%luz verde izquierda/5
a.pinMode(4, 'input')%sensorde tacto
a.pinMode(9, 'output')%soundalert/3
%%
r = randi([1 2]);%random elección aleatoria de la tarea 1 y 2

y=[]
x=1
u=[]
z=[]
t=[]

for u=1:300000%numero de ensayos máximos
    f=0
    b=0

    if x==3 %ondición para realizar tarea switch
        y = randi([4 6]);%random, elección aleatoria del ensayo switch del 6-10
    end
    if x==y%conicion de tarea switch
        a.digitalWrite(18,0)%luz derecha apagada
        a.digitalWrite(17,0)%luz izquierda apagada
        a.digitalWrite(13,0)%luz nosepoke apagada

    if r==1%si la tarea es la 1 se cambia a la numero 2
        r=2
    else
        r=1%si la tarea es la 2 se cambia a la numero 1
    end
    x=1 %"x" regresa a su valor de 1
end

if r==1 %tarea 1
    N=tic%Inicio de cronómetro de luz
    a.digitalWrite(18,1) %luz derecha prendida
    a.digitalWrite(17,1)%luz izquierda prendida
    a.digitalWrite(13,1)%luz nosepoke encendidas
    S(u)=toc(N)%Fin de cronómetro de luz guardado en variable S
    E(u)=5 % Etiqueta de luz encendida

```

```

Q=tic%Inicio de cronómetro de Sound alert
pause(5) %intervalo de tiempo para iniciar con el estímulo de sonido
a.analogWrite(9,200)%sound alert sonido agudo prendio
S(u)=toc(Q)%Termino de crónometro de Sound alert guardado en variable S
E(u)=6% Etiqueta de Sound alert activada
R=tic%Inicio de cronómetro de nosepoke
pause(1)%tiempo de sound alert
a.analogWrite(9,0)%sound alert apagada
S(u)=toc(R)%Termino de cronómetro de nosepoke guardado en variable S
E(u)=7 %Etiqueta de noseopke disponible
W=tic%Inicio de cronómetro de respuestas
while true
    %respuesta correcta derecha

while a.digitalRead(2)==0%si existe respesta correcta derecha
    a.digitalWrite(14,1)%valvula encendida
    pause(0.01)%tiempo de activación de valvula
    a.digitalWrite(14,0) %valvula apagada
    a.digitalWrite(18,0)%luzderecha apgada
    a.digitalWrite(17,0)%luz izquierda apagada
a.digitalWrite(13,0)% nosepoke apagados
l(u)=toc(W)%cronómetro se detiene y se guarda en la variable "l"
S(u)=toc(W)%cronómetro se detiene y se guarda en la variable "S"
E(u)=8
e=tic%inicio de cronómetro despues de la respuesta
while true
F=tic%inicio de cronómetro para el tiempo de consumo de recompensa
while a.digitalRead(10)==0%cuando se active sensor de recompensa:
    q(u)=toc(F)%q=tiempo total del consumo de la recompensa
    c(u)=toc(e)%c= tiempo total desde que se contesta correctamente + en
tiempo de consumo
    S(u)= c-q % Termino de cronómetro de el inicio de consumo de
recompensa.
    E(u)= 9% Etiqueta de inicio de consumo de recompensa
    S(u)=toc(F)%Termino de cronómetro de termino de consumo de recompensa
    E(u)=10 %Etiqueta de termino de consumo de recompensa
    f=5
end

if f==5%cuabdo f=5 se acaba este loop

    break
end

end

f=1 %l=a respuesta correcta del estpimulo 1
S(u)=toc (F) % Termino de cronómetro que indica el fin de la ensayo
E(u)= 12 % Etiqueta de fin de la ensayo

```

```

end
%mientras no se cumple la condición anterior :
    a.digitalWrite(14,0)%valvula apagada
    a.digitalWrite(18,1)%luz derecha prendida
    a.digitalWrite(17,1)%luz izquierda prendida
    a.digitalWrite(13,1)%nosepoke prendidos

    if f==1
        x=x+1 %si existe respuesta correcta se suman el valor de "x" +1, para
llegar a 5 y hacer el random
        break
    end
%respuesta incorrecta derecha
while a.digitalRead(3)==0%si existe respuesta incorrecta derecha
    a.digitalWrite(14,0)%lavalula permanece apagada
    a.digitalWrite(18,0)%luz derecha apagada
    a.digitalWrite(17,0)%luz zquierda apagada
a.digitalWrite(13,0)%nosepoke apagados
l(u)=toc(W)%se detiene crónometro y se guarda en matriz "l"
S(u)=toc(W)%cronómetro se detiene y se guarda en la variable "S"
E(u)=11% Etiqueta de Time out
B=tic% Inicio de cronómetro de Time out
    pause(15)%intervalo de castigo en segundos
    f=2 %2= a respuesta incorrecta del estímulo 1
    S(u)=toc(B)% Termino de cronómetro de time out
    E(u)= 12% Etiqueta de termino de la ensayo
    q(u)=1%1=valor asignado para detectar error en el tiempo de consumo
    c(u)=1%1= valor asignado para detectar error en la respuesta mas el
tiempo de consumo

end
%mientras no se cumpla la coniccion anterior:
    a.digitalWrite(14,0)%valvula apagada
    a.digitalWrite(18,1)%luz derecha prendida
    a.digitalWrite(17,1)%luz izquierda prendida
    a.digitalWrite(13,1)%nosepoke prendidos

    if f==2
        x=1 %cuando existe error "x" regresa siempre a ser 1

        break
    end

r=1;%se repite el estímulo hasta cumplir la condición de switch

end

```

```

if f== 1
    z(u)=1%1=valores binarios correctos(curva de aprendizaje)
    j(u)=1%1=valores correctos (raster de ensayos switch)
elseif f==2
    z(u)=0%0=valores binarios incorrectos(curva de aprendizaje)
    j(u)=2%2=valores incorrectos(raster de ensayos switch)
end
end

if r==2 %tarea 2
    N=tic%Inicio de cronómetro de luz
    a.digitalWrite(18,1) %luz derecha prendida
    a.digitalWrite(17,1)%luz izquierda prendida
    a.digitalWrite(13,1)%luz nosepoke encendidas
    S(u)=toc(N)%Fin de cronómetro de luz guardado en variable S
    E(u)=5 % Etiqueta de luz encendida
    Q=tic%Inicio de cronómetro de Sound alert
    pause(5) %intervalo de tiempo para iniciar con el estímulo de sonido
    a.analogWrite(9,100)%sound alert sonido agudo prendio
    S(u)=toc(Q)%Termino de crónometro de Sound alert guardado en variable S
    E(u)=6% Etiqueta de Sound alert activada
    R=tic%Inicio de cronómetro de nosepoke
    pause(1)%tiempo de sound alert
    a.analogWrite(9,0)%sound alert apagada
    S(u)=toc(R)%Termino de cronómetro de nosepoke guardado en variable S
    E(u)=7 %Etiqueta de noseopke disponible
    W=tic%Inicio de cronómetro de respuestas
    while true
        %respues correcta izquierda
        while a.digitalRead(3)==0%si existe respesta correcta izquierda
            a.digitalWrite(14,1)%valvula encendida
            pause(0.01)%tiempo de activación de valvula
            a.digitalWrite(14,0) %valvula apagada
            a.digitalWrite(18,0)%luzderecha apgada
            a.digitalWrite(17,0)%luz izquierda apagada
        a.digitalWrite(13,0)% nosepoke apagados
        l(u)=toc(W)%cronómetro se detiene y se guarda en la variable "l"
        S(u)=toc(W)%cronómetro se detiene y se guarda en la variable "S"
        E(u)=8
        e=tic%inicio de cronómetro despues de la respuesta
        while true
            F=tic%inicio de cronómetro para el tiempo de consumo de recompensa
            while a.digitalRead(10)==0%cuando se active sensor de recompensa:
                q(u)=toc(F)%q=tiempo total del consumo de la recompensa
                c(u)=toc(e)%c= tiempo total desde que se contesta correctamente + en
                tiempo de consumo
                S(u)= c-q % Termino de cronómetro de el inicio de consumo de
                recompensa.
                E(u)= 9% Etiqueta de inicio de consumo de recompensa

```



```

    S(u)=toc(F)%Termino de cronómetro de termino de consumo de recompensa
    E(u)=10 %Etiqueta de termino de consumo de recompensa
    f=5
end

if f==5%cuabdo f=5 se acaba este loop

    break
end

end

f=3 %l=a respuesta correcta del estpimulo 3
S(u)=toc (F) % Termino de cronómetro que indica el fin de la ensayo
E(u)= 12 % Etiqueta de fin de la ensayo

end
%mientras no se cumple la condición anterior :
    a.digitalWrite(14,0)%valvula apagada
    a.digitalWrite(18,1)%luz derecha preñida
    a.digitalWrite(17,1)%luz izquierda preñida
    a.digitalWrite(13,1)%nosepoke preñidos

if f==3
    x=x+1 %si existe respuesta correcta se suman el valor de "x" +1, para
llegar a 5 y hacer el random
    break
end

%respuesta incorrecta izquierda
while a.digitalRead(2)==0%si existe respuesta incorrecta izquierda
    a.digitalWrite(14,0)%lavalula permanece apagada
    a.digitalWrite(18,0)%luz derecha apagada
    a.digitalWrite(17,0)%luz zquierda apagada
a.digitalWrite(13,0)%nosepoke apagados
l(u)=toc(W)%se detiene cronómetro y se guarda en matriz "l"
S(u)=toc(W)%cronómetro se detiene y se guarda en la variable "S"
E(u)=11% Etiqueta de Time out
B=tic% Inicio de cronómetro de Time out
    pause(15)%intervalo de castigo en segundos
    f=4 %2= a respuesta incorrecta del estímulo 1
    S(u)=toc(B)% Termino de cronómetro de time out
    E(u)= 12% Etiqueta de termino de la ensayo
    q(u)=1%l=valor asignado para detectar error en el tiempo de consumo
    c(u)=1%l= valor asignado para detectar error en la respuesta mas el
tiempo de consumo

end

```

```

%ientras no exista respuesta:
    a.digitalWrite(14,0)%valvula apagada
    a.digitalWrite(18,1)%luz derecha prendida
    a.digitalWrite(17,1)%luz izquierda prendida
    a.digitalWrite(13,1)%nosepoke prendidos

if f==4

x=1%cuando existe erro "x" regresa siempre a ser 1
    break

end
r=2;%se repite estímulo hasta cumplir la condición de switch

end
if f== 3
    z(u)=1%1=respuesta binaria correcta (curva de aprendizaje)
    j(u)=3%3= respuesta correcta (raster de tareas switch)
elseif f==4
    z(u)=0%0=respuesta binaria incorrecta(curva de aprendizaje)
    j(u)=4%4= respuesta incorrecta (raster de tareas switch)
end
end
end

[LCResult,t,pmatrix,cback]=AnneSmithLC(z')%función para curva de
aprendizaje
w=[m' l' n' q' z' j']%concatenación en "w" de el
['tiempo','binarización','valores de f']
n=c-q%tiempo en que se llega a el puerto de recompensa
m=c+q%tiempo total de ensayo

xlswrite('r1.xls',w,'Hojal','A1')%guardar "w" ecccccn un archivo excel
(solo cambiar nombre del archivo)

```

