



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO**

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS

MAESTRÍA EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

DISEÑO, OBTENCIÓN Y EVALUACIÓN DE FÁRMACOS Y BIOMOLÉCULAS

TÍTULO DE LA TESIS

**EFFECTO ANTINOCICEPTIVO, ANTIOXIDANTE Y ANTIINFLAMATORIO DEL
TRATAMIENTO CON AMANTADINA EN UN MODELO DE DOLOR
NEUROPÁTICO DEL TRIGÉMINO EN RATAS PROVOCADO POR UNA LESIÓN
POR LIGADURA CRÓNICA DEL NERVIIO INFRAORBITARIO**

IDÓNEA COMUNICACIÓN DE RESULTADOS PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS FARMACÉUTICAS

PRESENTA

C.D. GABRIEL JAVIER MANRIQUE DIAZ

MATRÍCULA: 2221800560

COMITÉ TUTORAL

COTUTOR(a): DR. LUIS CAMILO RÍOS CASTAÑEDA

COTUTOR (a): DR. ALFONSO MATA BERMÚDEZ

ASESOR (a): MTRA. MARÍA DE LOS ÁNGELES MARTÍNEZ CÁRDENAS

CIUDAD DE MÉXICO JULIO DE 2025

**EFFECTO ANTINOCICEPTIVO, ANTIOXIDANTE Y ANTIINFLAMATORIO DEL
TRATAMIENTO CON AMANTADINA EN UN MODELO DE DOLOR
NEUROPÁTICO DEL TRIGÉMINO EN RATAS PROVOCADO POR UNA LESIÓN
POR LIGADURA CRÓNICA DEL NERVO INFRAORBITARIO**

Comité tutorial



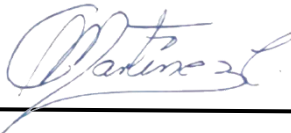
Dr. Luis Camilo Ríos Castañeda

Vo.Bo.



Dr. Alfonso Mata Bermudez

Vo.Bo.



Mtra. María de los Ángeles Martínez Cárdenas

Vo.Bo.



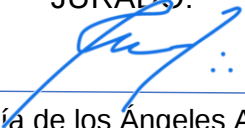
Gabriel Javier Manrique Díaz

MATRÍCULA: 2221800560

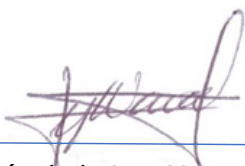
**EFFECTO ANTINOCICEPTIVO, ANTIOXIDANTE Y ANTIINFLAMATORIO DEL
TRATAMIENTO CON AMANTADINA EN UN MODELO DE DOLOR
NEUROPÁTICO DEL TRIGÉMINO EN RATAS PROVOCADO POR UNA LESIÓN
POR LIGADURA CRÓNICA DEL NERVIIO INFRAORBITARIO.**

El jurado designado por La Comisión Académica de la Maestría en Ciencias Farmacéuticas, de la Universidad Autónoma Metropolitana aprobó la tesis que presentó **Gabriel Javier Manrique Díaz**.

JURADO:



Dra. María de los Ángeles Araceli Díaz
Presidente



Dra. María de la Luz Navarro Angulo
Vocal 1



Dr. Alfonso Mata Bermudez
Secretario

RESUMEN

La neuralgia del trigémino es un trastorno caracterizado por episodios de dolor, ya sea espontáneos o provocados por algún estímulo. Esta condición afecta tanto a hombres como a mujeres; si bien esta manifestación dolorosa del nervio trigémino es conocida, su tratamiento no es eficaz. Esta neuropatía resulta de gran relevancia para la salud de la persona que lo padece, pues presenta patrones nocturnos que no permiten conciliar adecuadamente el sueño, altera la alimentación, llegando a afectar incluso el estado de ánimo del paciente y disminuyendo su calidad de vida. Por tal motivo se examinó el efecto antinociceptivo, antioxidante y antiinflamatorio del tratamiento con amantadina en un modelo de dolor neuropático del trigémino en ratas inducido por la lesión crónica del nervio infraorbitario. Para esto se realizó una cirugía intra bucal con la cual se colocó una ligadura en el nervio infraorbitario en el lado derecho del hocico de ratas macho de la cepa Wistar de 200 a 250 g de peso corporal para evaluar los efectos de la sensibilidad estímulo-dependiente causada por el modelo de constricción crónica, haciendo uso de una batería de filamentos de von frey; así mismo evaluar posteriormente el efecto antinociceptivo del tratamiento con una dosis única de amantadina. Tras la realización de los procedimientos quirúrgicos y realizar las evaluaciones de alodinia mecánica utilizando un ensayo de retirada de cara, se observó que el modelo de ligadura infraorbitaria genera alodinia mecánica estímulo- dependiente a los 20 días de haber realizado la cirugía y colocado las ligaduras en el nervio infraorbitario, asimismo se demostró la eficacia de la amantadina como tratamiento antinociceptivo en el modelo de neuralgia trigeminal en rata. El establecimiento de un modelo de neuralgia trigeminal constituye un paso importante en la investigación en el desarrollo y evaluación de nuevas alternativas de tratamiento ante una condición que afecta la salud y calidad de vida de la persona que lo padece como lo es la neuralgia del trigémino; con este estudio se demuestra la eficacia de la amantadina reduciendo los signos de alodinia producida en nuestro modelo a través de la modulación del estrés oxidante, lo cual demuestra que la amantadina podría ser una terapia en diversos padecimientos para mejorar esta condición neuropática.

Palabras clave: Alodinia, Neuralgia, Trigémino, Infraorbitario, Ligadura, Amantadina.

AGRADECIMIENTOS INSTITUCIONALES

Este proyecto de investigación fue desarrollado en el laboratorio del Departamento de Neuroquímica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) "Manuel Velazco Suárez" así como en el laboratorio de Neuroendocrinología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM); bajo la dirección de este proyecto corrió a cargo del Dr. Luis Camilo Ríos Castañeda, el Dr. Alfonso Mata Bermudez y de la Mtra. María de los Ángeles Martínez Cárdenas.

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el apoyo económico durante mis estudios de maestría (número de registro: 1185798).

AGRADECIMIENTOS PERSONALES

Al Dr. Alfonso Mata, al Dr. Luis Camilo Ríos, a la Mtra. Ma de los Ángeles Martínez, a la Dra. Araceli Díaz Ruíz, a la Dra. Perla Ugalde y a la Dra. Roxana Noriega por brindarme la oportunidad de formar parte de su equipo de trabajo, por el tiempo invertido, su apoyo y su confianza a lo largo de estos dos años, ¡gracias!.

A mis compañeros de la Maestría en Ciencias Farmacéuticas, por todo su tiempo, sus enseñanzas, consejos y aportaciones brindadas, durante la estancia en la maestría.

A mis amigos y compañeros: Gustavo, Itzel, Alonso, Andrea, Eduardo, Virginia, Antonio, Diana, Edwin, Cecilia, Yazmin, Karen, Ana, Esther, Adriana, Hazzel, Zelene, Nalleli, Jessica, Blanca, Leslie, Elena, Mayra, Iris, Angeles por haberme brindado su apoyo durante mi estancia en la maestría.

A la Dra. Perla Ugalde, al Dr. Ivan Patraca, y a todo el equipo de trabajo del laboratorio de neuroendocrinología de la facultad de medicina de la UNAM por su apoyo, y recibimiento en su área de trabajo.

A mi familia: Alma Manrique, Ivan Manrique, Geraldine Flores, Danae Flores, Miguen Montenegro. Iker Badillo, Edgar Santiago, por su apoyo, cariño y comprensión que siempre me brindaron; así mismo, aunque no se encuentre presente, a Ma Guadalupe Diaz Hernandez, mi madre quien siempre fue y es un icono para mí, y en su memoria agradezco y dedico este logro más en mi vida.

ÍNDICE

1.0.	INTRODUCCIÓN.....	12
2.0.	ANTECEDENTES	14
2.1.	Neuralgia del trigémino.....	14
2.2.	Epidemiología de la neuralgia del trigémino	17
2.3.	Dolor.....	17
2.4.	Nocicepción	18
2.4.1.	Sistema nociceptivo	21
2.4.2.	Vías ascendentes	22
2.4.3.	Vías descendentes	23
2.5.	Clasificación del dolor.....	23
2.5.1.	Dolor crónico primario.....	24
2.5.2.	Dolor crónico oncológico	24
2.5.3.	Dolor crónico postquirúrgico	24
2.5.4.	Dolor crónico neuropático.....	25
2.5.5.	Dolor orofacial	25
2.5.6.	Dolor crónico visceral.....	25
2.5.7.	Dolor crónico musculo esquelético.....	25
2.6.	Dolor neuropático	26
2.7.	Mecanismos de generación del dolor neuropático	27
2.7.1.	Alteraciones en la periferia	27
2.7.2.	Sensibilización central	29
2.8.	Nervio trigémino.....	31
2.8.1.	Ganglio de gasser.....	33
2.8.2.	Núcleos sensitivos del trigémino	35
2.9.	Fisiopatología del dolor trigéminial.....	36
2.9.1.	Vías trigeminales	37
2.9.2.	Mecanismos periféricos y centrales	37
2.9.2.1.	Mecanismos periféricos.	38

2.9.2.2.	Mecanismos centrales	39
2.10.	Receptores NMDA.....	41
2.11.	Especies reactivas de oxígeno.....	44
2.12.	Fuentes de degeneración	46
2.13.	Peroxidación lipídica.....	48
2.14.	Defensas antioxidantes	51
2.15.	Glutatión reducido.....	53
2.16.	Estrés oxidante y neuralgia del trigémino	55
2.17.	Inflamación.....	56
2.18.	Inflamación y neuralgia del trigémino.....	58
2.19.	Tratamiento para la neuralgia del trigémino.....	59
2.19.1.	Tratamiento farmacológico	60
2.19.2.	Tratamiento quirúrgico.....	60
2.20.	Amantadina.....	61
3.0.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	63
4.0.	HIPÓTESIS.....	63
5.0.	OBJETIVOS.....	64
5.1.	Objetivo general.....	64
5.2.	Objetivos particulares	64
6.0.	MATERIALES Y MÉTODOS	64
6.1.	Animales	64
6.2.	Procedimiento quirúrgico.....	65
6.3.	ligadura del nervio infraorbitario	67
6.4.	Sutura de mucosa bucal.....	68
6.5.	Cuidado post operatorio	69
6.6.	Evaluación de hipersensibilidad estímulo-dependiente	69
6.7.	Determinación del umbral de retiro	70
6.8.	Eutanasia	71
6.9.	Toma de muestras.....	72
6.10.	Diseño experimental	72

6.10.1. Grupo de estandarización del modelo para evaluación de alodinia estímulo dependiente después de una lesión de ligadura crónica del nervio infraorbitario.	72
6.10.2. Grupos de evaluación del efecto de la administración de amantadina como tratamiento preventivo de la alodinia estímulo dependiente como consecuencia de una ligadura crónica del nervio infraorbitario en rata	74
6.10.3. Técnicas bioquímicas	75
7.10.3.1. Técnica de lipoperoxidación	75
7.10.3.2. Técnicas para medición de GSH	76
7.10.3.3. Técnicas para medir los niveles de citocinas.....	76
6.11. Análisis estadístico	76
7.0. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	78
7.1. Discusión.....	86
8.0. CONCLUSIONES	91
9.0. REFERENCIAS	92
10.0. ANEXOS	117
10.1. 2º coloquio de investigación del departamento de fisiología (UNAM)	117
10.2. I congreso Biomateriales y Medicina Regenerativa (UAM-I)	119

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Nocicepción	19
Figura 2. Propagación del dolor por activación de los nociceptores	20
Figura 3. producción del dolor neuropático.....	27
Figura 4. Neuro Inflamación	28
Figura 5. Sensibilización central.....	30
Figura 6. Nervio trigémino.	32
Figura 7. Receptor NMDA	41
Figura 8. Especies reactivas de oxígeno	45
Figura 9. Degeneración walleriana.....	47
Figura 10. Degeneración transináptica	48
Figura 11. Ciclo antioxidante del glutatión	54
Figura 12. Estructura química de amantadina	62
Figura 13. Incisión intrabucal.....	66
Figura 14. Disección de tejidos	66
Figura 15. Ligadura infraorbitaria	67
Figura 16. Sutura de mucosa bucal	68
Figura 17. Estandarización del modelo para evaluación de alodinia estímulo-dependiente	73
Figura 18. Evaluación del efecto de la administración de amantadina como tratamiento preventivo en un modelo de alodinia estímulo-dependiente	75
Figura 19. Curso temporal para determinar el inicio de la alodinia estímulo-dependiente después de la ligadura del nervio trigémino a través de una evaluación curso-temporal.....	79
Figura 20. Efecto del tratamiento con Amantadina sobre hipersensibilidad estímulo-dependiente después de la ligadura crónica del nervio trigémino	80
Figura 21. Evaluar el efecto antiinflamatorio de la Amantadina evaluando los niveles de citocinas proinflamatorias mediante pruebas de ELISA	82

Figura 22. Evaluación del efecto antialodínico evaluando los niveles de lipoperoxidación en tejido de nervio infraorbitario y ganglio trigémino ipsilateral en rata	83
Figura 23. Evaluación del efecto antialodínico evaluando los productos de GSH en tejido de nervio infraorbitario y ganglio trigémino ipsilateral en rata	85

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Propiedades fisicoquímicas del fármaco amantadina.....	61
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

NT: Neuralgia del trigémino
A δ : Fibra nerviosa A delta
SNC: Sistema nervioso central
NMDA: N-metil-D-aspartato
Ca²⁺: Calcio
EROS: Especies reactivas de oxígeno
O₂⁻: Anión superóxido
H₂O₂: Peróxido de hidrogeno
TNF- α : Factor de necrosis tumoral
IL-1 β : Inter leucina 1 beta
IL-2: Interleucina 2
IL-6: Interleucina 6
NGF: Factor de crecimiento nervioso
ATP: Adenosín trifosfato
CGRP: Péptido relacionado con el gen de la calcitonina
AMPA: Receptor del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico
KARs: kainato
NK1R: Receptor de la neuroquinina-1
P2X: Receptores purinérgicos
KCC2: Cotransportador 2 de cloruro de potasio
K⁺: Potasio
Cl⁻: Cloro
GABA: Acido gamma-aminobutírico
CCL2: Ligando de quimiocina 2
AP4: 2-amino-4-fosfonobutirato
TRPV1: El Receptor de potencial transitorio V1
LOO: Radical peroxilo
GPx: Glutación peroxidasas
SNP: Sistema nervioso periférico
SP: Sustancia P
mGluR: Receptores metabotrópicos de glutamato
MDA: Malondialdehido
4-HNE: 4-Hidroxinonenal
GSH: Glutación reducido
TGF- β : Factor de crecimiento transformante beta
ANOVA: Análisis de varianza

1.0. INTRODUCCIÓN

La neuralgia del trigémino (NT) es un trastorno que se distingue por la presencia de un dolor agudo, siendo este el más intenso que se conoce; su incidencia es de 5.5 casos nuevos por cada 100, 000 habitantes (Svedung W. et al., 2023); sin embargo no existe consenso en la literatura sobre la prevalencia real de la NT (De Toledo et al., 2016); se percibe como un dolor paroxístico, recurrente, con una duración que oscila entre 2 y 10 segundos, este trastorno se manifiesta con la sensación característica de "toque o corriente eléctrica", localizada en alguna de las ramas del nervio trigémino (García M. et al., 2012); estudios realizados en países como Estados Unidos reportan la edad como el factor epidemiológico más importante, ya se presenta en pacientes de entre 43 y 53 años de edad, con mayores casos en mujeres del lado derecho hemifacial (Santos J. et al., 2005). Sin embargo, son pocos los estudios publicados sobre su incidencia y epidemiología debido, probablemente, a que es una patología relativamente poco frecuente. En México no hay ninguna investigación epidemiológica registrada sobre la frecuencia con que se manifiesta esta neuralgia (Kassian A. et al., 2004).

La falta de tratamientos eficaces y seguros para el manejo de esta condición demuestra la necesidad de buscar una alternativa en el tratamiento convencional para para este padecimiento, por lo cual el uso de fármacos que disminuyan efectos adversos y que aumente la efectividad del tratamiento, resultan una alternativa terapéutica interviniendo en la fisiopatología del dolor, este es el caso de la Amantadina.

La actividad antiviral del clorhidrato de amantadina se descubrió en 1964 por Davies WL. Más tarde, el clorhidrato de amantadina se aplicó para tratar la sintomatología temprana del Parkinson (Binh Vu et al., 2020).

La utilidad clínica de la amantadina resulta de su acción liberadora de dopamina dependiente de canales de calcio (tipo N), se revela como un antagonista no competitivo de baja afinidad en la cinética de bloqueo/del receptor N-metil-D-aspartato NMDA, según Coffeen (Coffeen U. et al., 2009). Por ende, se ha sometido a pruebas su eficacia en el tratamiento del dolor neuropático crónico, en una dosis

única, sumado a esto la amantadina resulta ser uno de los fármacos bloqueadores del receptor de NMDA de gran utilidad clínica (Mata-Bermudez et al., 2021), ya que, a diferencia de otros fármacos similares como la ketamina y la fenciclidina, no produce comportamientos esquizofrénico ni neurotóxico (Takahashi T. et al., 1996).

Es un medicamento que se administra por la vía oral, absorbiéndose en el tracto gastro-intestinal, pudiéndose administrar con comidas; con una vida media de 10 a 28 horas, su eliminación es por vía renal (Mata-Bermudez et al., 2021). Sin embargo, para su uso en estudios clínicos Snijdelaar et al reportaron uso de amantadina a dosis de 50 mg/Kg i.p (Snijdelaar D. et al., 2005).

La amantadina ha demostrado propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y anti apoptóticas en modelos de lesión de médula espinal en ratas; un estudio ha demostrado que la amantadina disminuye la respuesta nociceptiva de forma dosis-dependiente en la nocicepción inflamatoria (Blanpied T. et al., 2005), partiendo de este hecho, las propiedades que presenta la amantadina, resulta conveniente investigar aun más de las condiciones en las que la amantadina podría ser utilizada, por lo que se ha elegido este medicamento para ser usado en un estudio de NT, en el cual podría ayudar como opción terapéutica de este padecimiento, en el cual podría actuar reduciendo la hiperalgesia que presentan las personas que padecen esta condición y para la cual aún no hay un tratamiento eficaz que pueda ayudar a disminuir su avance , afectando la calidad de vida.

2.0. ANTECEDENTES

2.1. Neuralgia del trigémino

La NT se describió por vez primera en el siglo X por el médico árabe Avicena, a la cual se refirió como “tortura facial” (García G. et al., 2012), en el año de 1688 cuando fue descrita por los doctores Johannes Michael Fehr y Elías Schmidt sin ser confundida con alguna otra entidad; en 1732 el médico francés Nicolaus André, describió varios casos de neuralgia trigeminal acuñando el término de tic douloureux (tic doloroso) (Acevedo y Puerto, 2015). Pero no fue sino hasta 1776 cuando fue definida por John Fotherill como una entidad clínica en la monografía titulada “A Painful Affection of the Face” (García G. et al., 2012), asimismo en 2019 Rushton y Olafson establecieron criterios que consideran clásicos para el diagnóstico de NT, los cuales se mantienen vigentes en la actualidad; mientras Charles Bell la denomina neuralgia Trigeminal distinguiéndola de la neuralgia facial (Tragodara K., 2019).

La NT actualmente es definida como un dolor de aparición brusca, punzante de duración breve, es unilateral y localizada ya sea en una o más ramas del trigémino, generalmente los episodios de dolor son desencadenados por algún estímulo en zonas específicas, las cuales son identificadas como “zonas gatillo”, de esta manera el dolor puede presentarse al masticar, cepillarse los dientes, al tacto, etc. El dolor se caracteriza por no siempre ser continuo, sino por presentarse momentáneamente, o en ocasiones por intervalos irregulares, existiendo periodos de tiempo libres de dolor (Kassian A. et al., 2004).

Los ataques de dolor generan en los pacientes preocupación, miedo a presentar nuevos episodios de dolor, lo cual conlleva a presentar cambios en su estilo de vida procurando evitar cualquier acción que pueda desencadenarlos (Boto G., 2010).

Para la NT se pueden identificar dos tipos: la NT primaria o idiopática, y la secundaria (Alcántara y Sánchez, 2016). Por mucho tiempo se había pensado que la NT primaria (anteriormente denominada idiopática), era producto de un síndrome talámico subsecuente a infarto, o debido a un proceso en el tronco encefálico donde

se presentaba pérdida de mielina (Arce G., 2017); no obstante, gracias a diversos estudios se ha demostrado que existen áreas de desmielinización en la raíz trigémina, lo cual indica que el origen del dolor se debe a la presencia de mecanismo periférico (Boto G., 2010), en el cual se observa un patrón irregular, desorganizada, fragmentada, con aspecto regenerativo de la mielina; de igual manera en el interior, se encuentran irregulares y múltiples plegamientos en los axones; este fenómeno se atribuye a una compresión progresiva del nervio por un vaso. Debido a las áreas de desmielinización, se pueden producir fenómenos de transmisión no sináptica, lo cual explicaría la presencia de los llamados "fenómenos gatillo"; así cualquier estímulo transmitido por estas fibras nerviosas podría ser desviado estimulando otras fibras amielínicas y produciendo dolor (Marín y Gámez-Cárdenas, 2019).

Una irritación crónica produciría potenciales de acción ectópicos, esto causaría alteración del nervio trigémino, afectando los sistemas inhibitorios, y por consecuente una mayor actividad de sus núcleos sensitivos (Alcántara y Sánchez, 2016); las crisis dolorosas son el resultado del aumento en la actividad de las fibras primarias, aunado al deterioro en los núcleos sensitivos y los mecanismos inhibitorios; promoviendo la producción de descargas paroxísticas antes estímulos táctiles, y con ello las crisis (Lahera E. et al., 2023).

Esta patología se describe mayormente en personas de edad avanzada, debido que las células típicas de los ganglios sensitivos tanto raquídeos como craneales, son sustituidas por neuronas atípicas, entre las cuales se encuentran células multipolares, deshilachadas o fenestradas (Arce G., 2017); en consecuencia y debido a múltiples plegamientos en los axones, se podría facilitar el contacto entre fibras, produciendo el síntoma característico de esta patología (Boto G., 2010).

La compresión o lesión en la raíz del nervio trigémino suele ser ocasionada comúnmente por una lesión estructural, como la presencia de un tumor, aneurisma o lesión vascular entre otras, produciendo "neuropatía del trigémino", neuropatía la cual se asocia con un constante dolor, similar al dolor de la lesión periférica nerviosa; denominarse apropiadamente por algunos autores como "dolor

neuropático del trigémino" (Latorre G. et al., 2023), siendo también uno de los síndromes neuropáticos más complicados de tratar; también puede ser desencadenada por alguna patología preexistente, y en este caso se denomina secundaria (Boto G., 2010), motivo por el cual es recomendable sospechar este tipo de neuralgia ante la presencia de dolor atípico en pacientes jóvenes, y realizar una resonancia magnética, ya que podría estar causado por tumores o esclerosis múltiple (Bello L. et al., 2019).

La lesión de un nervio en etapa temprana producirá síntomas negativos, como anestesia, hipoestesia o hipoalgesia. Posteriormente, presenta síntomas positivos como parestesia hormigueo, propios de una actividad anormal de las fibras A delta ($A\delta$), produciendo dolor, este puede ser espontáneo o provocado, que puede ser de carácter quemante, que sugiere descargas de nociceptores tipo C, o lancinante, que sugiere descargas ectópicas con origen en el axón de la $A\delta$ (Droguett T. et al., 2021).

Su diagnóstico fundamentalmente es clínico y este está basado principalmente en una anamnesis en la cual su localización, intervalo (Marín y Gámez-Cárdenas, 2019), los puntos gatillo, entre otros, sirven como orientación (García M. et al., 2012). Durante una exploración clínica es importante considerar la distribución de las ramas del trigémino, para poder realizar su adecuada evaluación sensitiva tanto de forma extra bucal como intrabucal; sin embargo, cuando existe la duda, es recomendable realizar una resonancia magnética como examen complementario, la cual ayudará en la valoración del estado del nervio trigémino, pues se mostrará si existe compresión de este o no (Sgarbi N. et al., 2011).

De acuerdo a la Internacional Headache Society Clínicamente la NT puede identificarse si cumple con la existencia de sus criterios establecidos, los cuales son: (Buckcanan A. et al., 2020)

- A. Paroxismos recurrentes, de forma unilateral en las ramas del nervio trigémino.
- B. El dolor se asemeja a una descarga eléctrica punzante de naturaleza aguda, persistiendo hasta por 2 minutos con una intensidad severa.

C. Precipitado por estímulos dentro de la distribución del nervio trigémino (International Headache Society, 2020).

2.2. Epidemiología de la neuralgia del trigémino

La NT es una patología de sintomatología dolorosa del V par craneal, presenta episodios de dolor caracterizados por ser intensos, paroxístico, lancinantes, con característica de "toque o corriente eléctrica" (Kassian A. et al., 2004); la edad representa su factor epidemiológico más importante, de acuerdo a estudios realizados en países como Estados Unidos se presenta en personas de entre los 43 a 53 años de edad, habiendo mayor número de casos en mujeres del lado derecho hemifacial (Santos J. et al., 2005). Se estima una incidencia de 4 a 5 por 100.000 habitantes; en el año 2017, un estudio llevado a cabo en Suecia reveló una incidencia de 5.5 casos nuevos por cada 100,000 habitantes (Svedung W. et al., 2023). Por otro lado, un estudio realizado en Corea en 2018 mostró una incidencia de 100.21 por 100,000 personas al año (Lee C.-H. et al., 2021); sin embargo, esto puede variar, ya que en 2016 se realizó una revisión para determinar la prevalencia general de la NT, sin embargo los resultados que obtuvieron indicaron que no existe consenso en la literatura sobre la prevalencia real de la NT (De Toledo I. et al., 2016); esto, debido al hecho de que en diversos países no existe estudios recientes sobre su incidencia y epidemiología, debido, probablemente, a que es una patología relativamente poco común; en México no hay ninguna investigación epidemiológica registrada reciente sobre la frecuencia con que se manifiesta esta neuralgia (Kassian A. et al., 2004).

2.3. Dolor

El dolor ha sido definido por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor como "una experiencia sensitiva y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular real o potencial" (IASP, 1979) la cual, su percepción consta de un complejo sistema neuronal (Buckcanan A. et al., 2020). En primera instancia, aunque el dolor es una experiencia indeseable, este representa una estrategia que nos permite

protegernos, pues es un mecanismo de defensa que opera para detectar y localizar los procesos que causan daño corporal (Gomezese y González, 2001).

Los síntomas que puede describir un paciente con dolor se relacionan con interacciones de factores biológicos, fisiológicos, psicológicos y sociales (Vernaza-Pinzón et al., 2019); se puede entender al dolor como un complejo integrado por tres principales factores; un factor sensitivo, referente al impulso de los receptores periféricos de dolor; un factor cognitivo, vinculado a nuestro aprendizaje cultural respecto al dolor, así como con las reacciones ante éste; y por ultimo un factor emotivo-afectivo, correspondiente a nuestras emociones ante un impulso doloroso (Gomezese y González, 2001). Así la presencia de dolor implica reordenar las prioridades y demostrar aquello que verdaderamente le importa, afectando así estas situaciones su calidad y bienestar (Vernaza-Pinzón et al., 2019); sin la presencia de estas respuestas, se tendría una desventaja ante la supervivencia y los procesos de recuperación, teniendo así el dolor un papel benéfico para el organismo (Gomezese y González, 2001).

El dolor además de ser dinámico, con la finalidad de protección, restringido al tiempo de curación; puede cambiar, de ser un evento fisiológico, a convertirse en un cuadro persistente y sin propósito (Raja S. et al., 2020).

2.4. Nocicepción

La percepción de dolor se encontrará constituida por un complejo sistema sensitivo (nociceptores), así como de vías nerviosas nociceptivas (Buckcanan A. et al., 2020). Con respecto a la nocicepción, esta se presenta ante un estímulo nocivo que pueda producir dolor, para esto, existen estructuras especializadas llamadas nociceptores las cuales son sensibles a estos estímulos, se trata de terminaciones nerviosas, que cuentan con diversas proteínas especializadas (Goicoechea y Martín, 2006), representan la parte más distal de una neurona aferente de primer orden constituida por fibras de pequeño diámetro, poco o nada mielinizadas (Quirós P. et al., 2000), actúan transmitiendo al sistema nervioso central (SNC) información nociceptiva a través de fibras nerviosas A δ y C (Goicoechea y Martín, 2006). Las fibras tipo A δ ;

son delgadas fibras con mielina capaces de conducir a 20 m/segundo; estas fibras son capaces de responder a estímulos mecánicos, por lo cual reciben el nombre de mecanorreceptores de alto umbral; aunque también pueden responder a estímulos térmicos (Zegarra J., 2007). Las fibras tipo C representan al 80% de todos los nociceptores periféricos, son llamadas nociceptores polimodales C; estas fibras son no mielinizadas por lo cual conducen a 0,52 m/segundo, transmitiendo información nociceptiva mecánica, térmica y química (Gutiérrez J., 2002).

La propagación del dolor se verá iniciada con la activación de los nociceptores, los cuales se encuentran en la piel, mucosas, fascias profundas, tejidos conectivos, ligamentos, periostio, músculos y vasos arteriales (Zegarra J., 2007). El proceso de transmisión nociceptiva implica la segregación de diversos neurotransmisores desde las terminaciones centrales de las aferencias anormalmente hiperexcitables que pueden producir cambios neuroplásticos que se expresan como una mayor excitabilidad de las neuronas nociceptivas (Sessle B., 2021) (Figura 1); así cuando los nociceptores se sensibilizan, se desencadena una respuesta de mayor intensidad, resultando en hiperalgesia. Además, la nocicepción comprende cuatro procesos neurofisiológicos: transducción, transmisión, modulación y percepción (Pérez A. et al., 2018) (Figura 2).

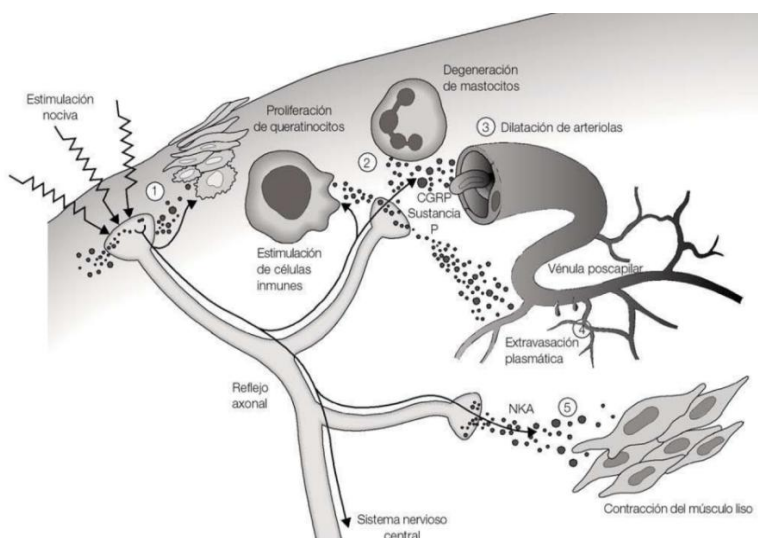


Figura 1. Nocicepción.

Ante un estímulo nocivo, el organismo pone en marcha una serie de respuestas diseñadas para contrarrestar sus efectos. En primera instancia, se producen potenciales de acción que se propagan a través de las fibras nociceptivas hasta llegar al SNC. Este proceso desencadena la liberación de neuropéptidos, entre ellos la SP, los cuales actúan sobre las células epidérmicas (1) y las células del sistema inmunitario (2). Estas respuestas desencadenan una serie de efectos, incluida la vasodilatación (3), la extravasación (4) y la contracción del músculo liso (5). Modificado de McMahon y Koltzenburg et al., 2006.

Transducción: es el proceso en el que participa el nociceptor periférico (Pérez A. et al., 2018) ya que los estímulos detectados son transformados en impulso eléctrico (potencial de acción), este proceso ocurre en los nociceptores, que diferencian entre estímulos nocivos y estímulos inocuos (Zegarra J., 2007).

Transmisión: Los impulsos nerviosos son propagados como potencial de acción al sistema nervioso sensorial nociceptivo (Pérez A. et al., 2018).

Modulación: Es el proceso que modifica la transmisión por medio de sinapsis; intrínsecos de la dimensión sensorial discriminativa del dolor (Pérez A. et al., 2018).

Percepción: Es el proceso final, los procesos anteriores interactúan con la psicología propia, generando la experiencia emocional y subjetiva final: el dolor (Medina Y. et al., 2022).

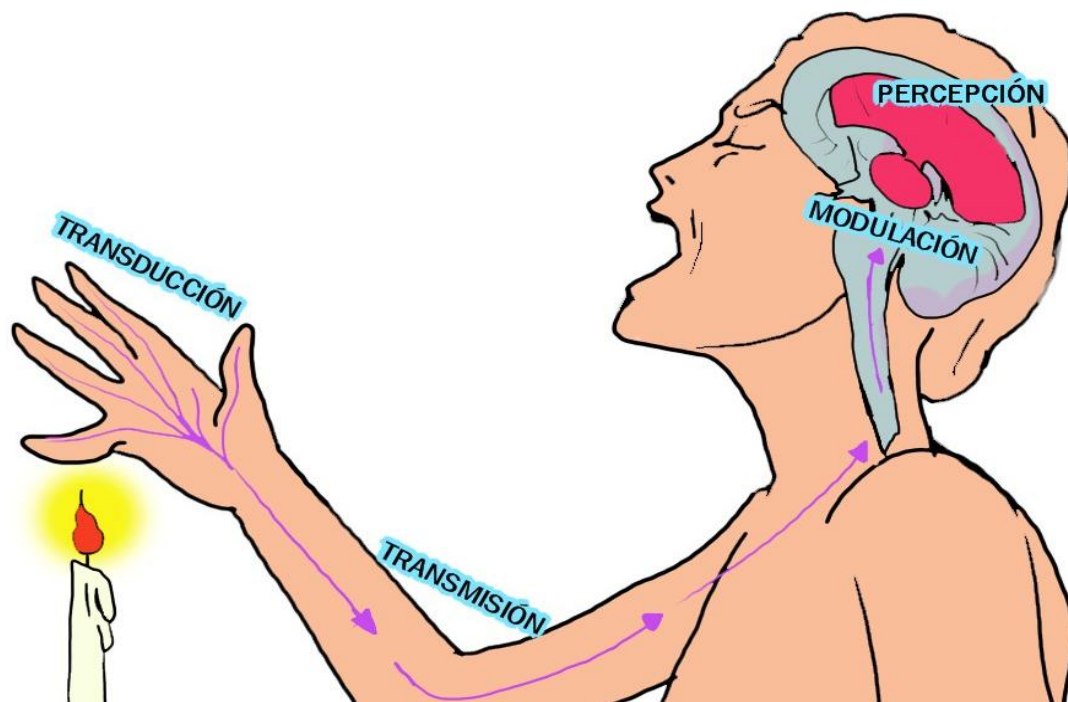


Figura 2. Propagación del dolor.

Además de los nociceptores, también intervienen estructuras como la médula espinal, el cerebro, el tálamo y la corteza cerebral, desempeñando un papel crucial en la percepción consciente del dolor. Modificado de Zucca M. 2022.

2.4.1. Sistema nociceptivo

El sistema nociceptivo se activa con estímulos capaces de generar daño tisular (Mario C., 2014); este sistema se compone de tres elementos fundamentales: receptores periféricos o nociceptores, vías ascendentes y descendentes, en conjunto con los centros de integración (corteza), y un elemento funcional: neurotransmisores y moduladores (Cobo R., 2006).

Los nociceptores se extienden en ramificaciones tanto en la epidermis como en estructuras profundas sensibles, según Mario Campero (Mario C., 2014). Entre ellos destacan los nociceptores polimodales, que son capaces de responder a una amplia gama de estímulos, como los mecánicos, térmicos y químicos. Por otro lado, están los nociceptores silentes, que se activan de manera específica ante procesos inflamatorios.

La señal nociceptiva es transmitida por medio de nociceptores silentes hacia el SNC; sólo se encuentran en tejidos profundos, presentan delgados axones mielínicos A δ , tienen 4 μ de diámetro y una conducción de 15 m/s; también los hay con axones amielínicos, los cuales poseen < 2 m/s de conducción (Romera E. et al., 2000).

Desde la periferia los nociceptores transmiten la señal a través de neurotransmisores especializados para dolor como lo son: glutamato y sustancia P (SP), siendo el primero de gran relevancia, ya que interactúa con los receptores NMDA, mientras que la SP se une a receptores acoplados a proteína G (Zegarra J., 2007).

La sinapsis de las fibras nerviosas primarias se lleva a cabo con las neuronas de segundo orden, esto se lleva a cabo en la asta dorsal espinal (Pedrajas y Molino, 2008). La médula espinal está anatómicamente dividida en seis láminas (lámina I, II, III, IV, V, VI), y cada lámina recibe tipos específicos de fibras nerviosas. Estas fibras viajan a través del tracto de Lissauer, que se encuentra en la sustancia gris de la asta dorsal espinal (Zegarra J., 2007).

A nivel medular se consideran tres tipos de neuronas, las cuales se clasifican de acuerdo a su grado de sensibilidad y especificidad, estas son:

Clase I: Son neuronas denominadas mecanorreceptoras, se activan únicamente por receptores de bajo umbral (Cobo R., 2006).

Clase II: Estas neuronas, también conocidas como multirreceptoras de amplio rango dinámico, se encuentran ubicadas en las capas IV y V, así como en la asta posterior (Pedrajas y Molino, 2008). Se activan en respuesta a aferentes nociceptivos de bajo umbral provenientes de receptores viscerales, cutáneos y musculares las cuales no son capaces de distinguir entre estímulos inocuos o nocivos (Cobo R., 2006).

Clase III: Son neuronas nocirreceptoras, situadas principalmente en la lámina I y en menos cantidad en la lámina V; capaces de responder a aferencias nociceptivas, capaces de localizar estímulos nocivos gracias a que poseen pequeños campos receptores de localización fina (Cobo R., 2006).

2.4.2. Vías ascendentes

La información sensorial abarca la transmisión de señales dolorosas y térmicas provenientes tanto de la piel como de los músculos y las articulaciones. Estas señales son canalizadas a través del sistema espinotalámico, según Bernal (Bernal C. et al., 2006). Este sistema está constituido por neuronas de segundo orden situadas en las láminas I, II y V del asta dorsal. Las neuronas primarias establecen sinapsis con estas, que posteriormente ascienden a través de los tractos anterolaterales de la sustancia blanca, integrándose en los funículos laterales. (Pedrajas y Molino, 2008). Estas neuronas de segundo orden se dirigen hacia los núcleos talámicos ventroposterolaterales, donde se proyectan hacia la parte medial del tálamo posterior, haciendo sinapsis con las neuronas talámicas (neuronas de tercer orden). Finalmente, estas últimas se proyectan hacia la corteza somatosensorial (Vargas R. et al., 2020).

Por otra parte, la transmisión de información táctil, considerada inofensiva, se lleva a cabo a través del sistema de columnas dorsales (Fukuoka y Noguchi, 2002) el sistema se compone de los axones de las neuronas de segundo orden situadas en las láminas IV a IX y la lámina X. Este sistema se extiende hasta los núcleos

dorsales del bulbo raquídeo (Cabeza M. et al., 2018), donde atraviesan hacia el lado contralateral y ascienden para conectarse con las estructuras talámicas ventroposterolaterales (Bernal C. et al., 2006).

2.4.3. Vías descendentes (moduladoras)

Las vías descendentes son cruciales para regular la transmisión de señales de dolor. Estas vías se originan en diversas áreas del cerebro, como la corteza del lóbulo frontal, el hipotálamo y varias regiones del sistema límbico, entre ellas la amígdala y el núcleo accumbens. Desde estas regiones, las vías descienden hacia la médula rostral ventromedial, donde se encuentra un complejo de neuronas en el bulbo espinal, que incluye los núcleos del rafe magno y sus estructuras cercanas (Cobo R., 2006).

La médula rostral ventromedial influye en la transmisión de señales nociceptivas mediante mecanismos tanto excitatorios como inhibitorios. Este control se ejerce a través de la proyección de fibras descendentes que parten del asta posterior de la médula espinal, tal como indicó Wen (Wen S. et al., 2020). Las vías excitatorias estimulan las neuronas de la lámina I, mientras que las vías inhibitorias se dirigen a través del funículo dorsolateral, tal como ha sido indicado por Julius y Basbaum (Julius y Basbaum, 2001). En condiciones fisiológicas normales, prevalece la influencia inhibitoria. No obstante, este equilibrio se ve alterado en los estados de dolor neuropático, como se ha observado en investigaciones previas (Fukuoka y Noguchi, 2002).

2.5. Clasificación del dolor

El dolor es una experiencia desagradable que impacta tanto en el ámbito emocional como en el sensorial, manifestándose de maneras diversas y con una amplia variedad de causas. Su origen puede variar considerablemente, como indican Raja et al (Raja S. et al., 2020), y su clasificación se realiza atendiendo a distintos criterios. Entre estos se encuentran la duración, distinguiendo entre dolor agudo y crónico; el origen, considerando nociceptivo, neuropático y psicógeno; la

localización, dividiendo entre somático y visceral; y la intensidad, clasificando como leve, moderado o intenso (Puebla F., 2005).

Otros enfoques, propuestos por Mario Campero (Mario C., 2014), incluyen cuatro tipos de dolor clasificados según el mecanismo generador: dolor nociceptivo o fisiológico, dolor neuropático, dolor centralizado (CRPS-I o Síndrome de Dolor Regional Complejo tipo I y el dolor con características somatomorfas son ejemplos destacados. Sin embargo, en 2019, la Organización Mundial de la Salud (OMS) presentó la CIE-11, una nueva clasificación internacional de enfermedades, que categoriza el dolor crónico en siete tipos distintos (Margarit C., 2019). Estos grupos abarcan el dolor primario, por cáncer, postquirúrgico, neuropático, orofacial y cefalea, visceral crónico, y músculo-esquelético (IASP, 2022).

2.5.1. Dolor crónico primario

Se caracterizará por una alteración funcional o estrés emocional, en una o más regiones anatómicas; es multifactorial, puede ser causado por diversos factores como biológicos, psicológicos o sociales y a su vez puede subdividirse en: Dolor crónico primario visceral, músculo-esquelético, generalizado, orofacial y cefalea (Smith B. et al., 2019).

2.5.2. Dolor crónico oncológico

Se refiere a una manifestación dolorosa originada por la presencia de cáncer, así como por los procedimientos destinados a su tratamiento, tales como intervenciones quirúrgicas, quimioterapia, radioterapia, entre otros (Treede R. et al., 2015). Este tipo de dolor puede ser clasificado en diversas categorías, que incluyen el dolor crónico relacionado con el cáncer o las metástasis, así como el dolor resultante de tratamientos subsiguientes, como la polineuropatía crónica asociada a la quimioterapia (Smith B. et al., 2019).

2.5.3. Dolor crónico postquirúrgico o postraumático

Este es un dolor generado después de un acto quirúrgico o algunos tipos de lesiones (Treede R. et al., 2015), persistiendo más allá del proceso fisiológico de curación;

pueden identificarse dos tipos: Dolor postraumático y postquirúrgico (Smith B. et al., 2019).

2.5.4. Dolor crónico neuropático

Este tipo de dolor surge a raíz de una lesión o enfermedad en el sistema nervioso somatosensorial, el cual se encarga de proporcionar información sobre diversas áreas del cuerpo, incluyendo los órganos de la piel, el sistema musculoesquelético y los órganos viscerales. Puede manifestarse de manera espontánea o provocada, dando lugar a fenómenos como la hiperalgesia, caracterizada por una respuesta amplificada ante un estímulo doloroso, o la alodinia, que se define como una reacción dolorosa ante un estímulo que normalmente no causa dolor (Treede R. et al., 2015).

2.5.5. Dolor orofacial secundario y cefalea

Incluye trastornos orofaciales y cefaleas subyacentes con una duración mínima de tres meses (Treede R. et al., 2015). Incluye condiciones como la cefalea o el dolor orofacial relacionado con trastornos temporomandibulares, así como el dolor dental crónico y el dolor orofacial crónico (Smith B. et al., 2019).

2.5.6. Dolor crónico visceral secundario

Resultante de inflamación prolongada, influencias mecánicas y mecanismos vasculares (Smith B. et al., 2019), este tipo de dolor se origina en la cabeza, el cuello, así como en las cavidades torácica, abdominal y pélvica. Se puede percibir en los tejidos de la piel y los músculos, en áreas con la misma inervación sensorial que el órgano generador del síntoma. Frecuentemente, se asocia con hiperalgesia (Treede R. et al., 2015).

2.5.7. Dolor crónico músculo-esquelético secundario

Parte de un proceso patológico que afecta a los huesos, columna vertebral, las articulaciones, músculos, tendones o los tejidos blandos relacionados (Velasco M., 2019); pero no incluye el dolor que puede percibirse en los tejidos

musculoesqueléticos pero que no surge de ellos (Treede R. et al., 2015). Dentro de esta categoría se incluyen Cambios estructurales (Smith B. et al., 2019).

2.6. Dolor neuropático

En este estudio nos centraremos específicamente en el dolor neuropático, definido como una condición de dolor crónico que surge a raíz de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial. Es desencadenado por lesiones que alteran la estructura y función del sistema nervioso somatosensorial, esto produce impulsos nerviosos anormales ante la estimulación nociva e inocua (Barragán P. et al., 2011); Este dolor se identifica porque el paciente, presenta una zona de adormecimiento, debilidad, o pérdida de la función; La sensación de dolor comienza con la activación periférica de nociceptores, que incluyen fibras nerviosas de tipo C amielínicas, así como receptores de inflamación y capsaicina (García R., 2011).

Después de un traumatismo nervioso periférico, las células no neuronales en el sitio de la lesión comienzan a secretar un exceso de mediadores proinflamatorios que pueden modular la función nociceptiva (Malcangio M. et al., 2013), esta producirá una alteración de la homeostasis, que provocará en las células gliales (microglía y astrocitos) una transición a estados de respuesta mejorada relacionados con el dolor, la cual será caracterizada por cambios morfológicos así como en la síntesis y liberación de sustancias algogénicas (Guillamón-Vivancos et al., 2015). Una lesión de la vía nociceptiva determinará si se genera multiplicación de impulsos ante la presencia de un potencial de acción, ante este suceso cualquier estímulo nociceptivo se percibirá con mayor intensidad (Mario C., 2014).

Una lesión nerviosa en la periferia también da como resultado una alteración inmediata y transitoria en la barrera hematoencefálica de la médula espinal, en el agrandamiento lumbar donde terminan las fibras lesionadas y, la infiltración de células inmunitarias periféricas, como los macrófagos, y linfocitos T, ocurre en el asta dorsal (Malcangio M. et al., 2013); para su comprensión, se pueden considerar las vías del dolor periférica y del SNC (García R., 2011); Se observará una reducción en el umbral del dolor debido a la sensibilización periférica, lo que

consecuentemente intensificará la respuesta de los receptores. Por otro lado, la sensibilización central implicará alteraciones en el procesamiento sensorial cerebral, un incremento en las sinapsis neuronales, así como una disminución o pérdida de las vías inhibitorias descendentes (Vázquez, X y Navarro, 2018).

2.7. Mecanismos de producción del dolor neuropático

Un incremento en la respuesta de las neuronas nociceptivas producirá el dolor neuropático (Pedrajas y Molino, 2008), ante esta premisa, Gómez-Barrios y Tortorici sugieren que todo dolor neuropático comparte un mecanismo fisiopatológico común, los cuales se pueden clasificar en periféricos y centrales (Gómez-Barrios y Tortorici, 2009) (Figura 3).

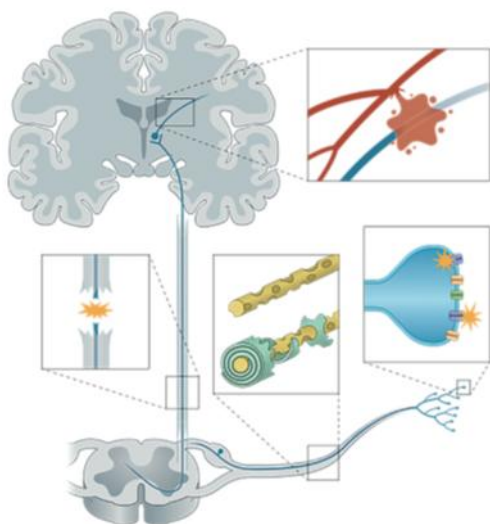


Figura 3. Producción del dolor neuropático.

El dolor neuropático puede manifestarse en dos formas: periférica o central. La variante periférica surge a raíz de lesiones en los nervios periféricos, mientras que la de origen central se origina a partir de lesiones en la médula espinal y/o cerebro. Modificado de Soler y Lopez Marquez. 2023

2.7.1. Alteraciones en la periferia

En presencia de dolor crónico, ya sea de origen inflamatorio o neuropático, se establece una transmisión persistente de información nociceptiva desde la periferia hasta el asta dorsal de la médula espinal (Goicoechea y Martín, 2006). Los mecanismos periféricos involucrados en este proceso comprenden la reducción del umbral de activación de los nociceptores, la interacción entre las fibras de transmisión, la hiperactividad de los canales de sodio en los nervios periféricos y la inflamación del nervio afectado (Juárez y Dorado, 2020).

Adicionalmente, la hipersensibilidad de las neuronas periféricas se revela mediante tres procesos diferenciados: una respuesta inflamatoria e inmunológica, neurogénesis anormal y cambios en las neuronas primarias nociceptivas (García R., 2011).

La sensibilización periférica, según lo descrito por Mario Campero en 2014, se desarrolla a través de una interacción compleja de diversos mecanismos que, al vincularse entre sí, perpetúan la sensación dolorosa (Mario C., 2014). Tras la ocurrencia de una lesión nerviosa, se desencadena una respuesta inflamatoria e inmunológica, según lo señalado por López (López-Bago et al., 2018). Este proceso involucra la degranulación de mastocitos, la infiltración de neutrófilos y la activación de las células de Schwann conducen a la liberación de mediadores inflamatorios, como la histamina, el factor de necrosis tumoral (TNF- α), las prostaglandinas y diversas interleucinas (IL-1 β , IL-2 e IL-6). Estos mediadores incrementan la sensibilidad al dolor. Por lo tanto, se sugiere la posibilidad de considerar este tipo de dolor como un trastorno de naturaleza neuro inmune (Sommer y Kress, 2004) (Figura 4). Esta perspectiva se fundamenta en la asociación observada en diversos casos de dolor neuropático con procesos infecciosos o inflamatorios en nervios periféricos, activando así la

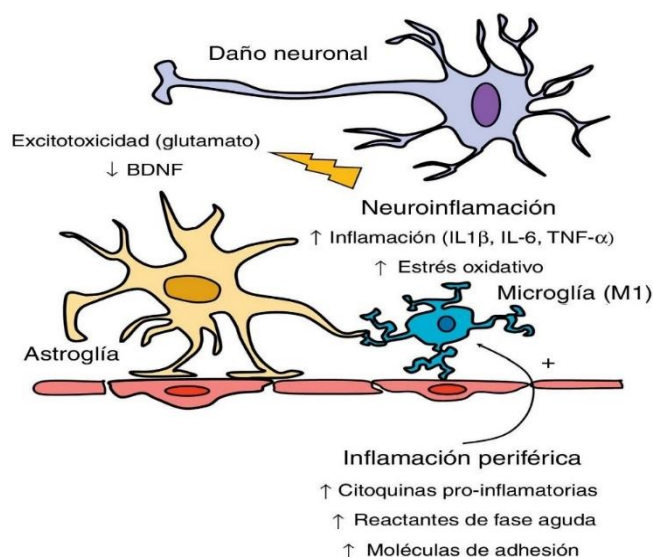


Figura 4. Neuro Inflamación.

La exposición a estímulos físicos y psicológicos estresantes desencadena la liberación de la hormona liberadora de corticotropina por parte del hipotálamo, provocando una estimulación inflamatoria. Los productos resultantes de esta inflamación periférica pueden desencadenar una reacción neuroinflamatoria, activando la microglía M1. Este proceso inicia una cascada inflamatoria al liberar citoquinas y especies reactivas de nitrógeno y oxígeno, lo que amplifica las señales inflamatorias dentro del SNC. Modificado de Soria V et al. 2018.

respuesta del sistema inmunológico. Este fenómeno, a su vez, estimula la activación

del sistema de complemento y la participación de diversas células, como neutrófilos, macrófagos, linfocitos, células endoteliales, mastocitos y células de Schwann, como señala Jonge (Jonge R., 2003).

Los neutrófilos que se encuentran en el área lesionada desempeñan un papel fundamental al generar radicales superóxido y especies reactivas de oxígeno (EROS). Al mismo tiempo, las células de Schwann liberan mediadores adicionales, como el factor de crecimiento nervioso (NGF) y el factor neurotrófico derivado de la glía, que juegan un papel crucial en el proceso de degeneración walleriana (Perez-Gonzalez et al., 2008). Durante este proceso, las fibras nerviosas lesionadas son infiltradas por linfocitos durante los días posteriores a la lesión. Esta secuencia persiste por varias semanas, lo que sugiere su papel fundamental en la cronificación del dolor neuropático. Los nociceptores sensibilizados periféricamente experimentan una disminución en su umbral de activación. Como consecuencia de la hiperactividad de estos nociceptores, pueden producirse cambios secundarios en el asta dorsal de la médula espinal, lo que da lugar a la sensibilización central (Pedrajas y Molino, 2008).

2.7.2. Sensibilización central

El dolor neuropático se desarrolla debido a una mayor excitabilidad neuronal, una potenciación de la eficacia sináptica y/o una disminución de los mecanismos inhibitorios (Herren-Gerber et al., 2004) (ver Figura 5). Como resultado, se produce el reclutamiento de señales nociceptivas inocuas junto con la generación de una señal amplificada. Cuando esta señal amplificada proviene de la periferia, se observa un aumento en la liberación de glutamato, el cual se une primero a los receptores ionotrópicos NMDA y luego al receptor metabotrópico del glutamato (mGluR) (Goicoechea y Martín, 2006).

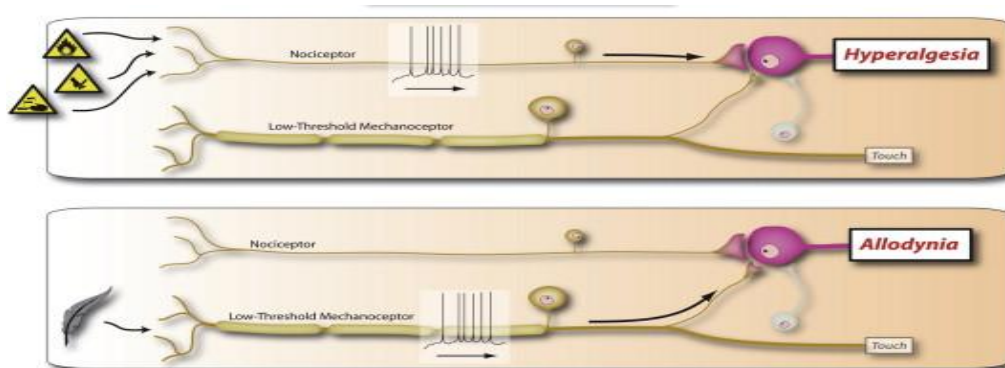


Figura 5. Sensibilización central

- 1) La mayor liberación de neurotransmisores produce remoción del magnesio que bloquea el receptor de glutamato NMDA e incrementa la actividad postsináptica.
 - 2) Hay cambios postransducción de receptores metabotrópicos
 - 3) Se produce modulación negativa de la subunidad del canal de potasio Kv4.2.
- Modificado de Woolf, C. J., 2011.

Un rasgo característico de la sensibilización central es que puede iniciarse tanto en el momento de la lesión como de manera diferida y distante respecto al evento inicial (Buonanotte y Barral, 2018). Este proceso implica la liberación de neurotransmisores como el glutamato, la SP y el óxido nítrico (NO), así como posibles modificaciones en la estructura neuronal (neuroplasticidad). Tales eventos pueden conducir a un estado patológico en las neuronas nociceptivas centrales, donde estímulos que normalmente serían inofensivos pueden activar las vías del dolor, resultando en respuestas exageradas, prolongadas y con una extensión territorial ampliada (Vázquez X. y Navarro, 2018). Esto crea un estado de hiperexcitabilidad en el SNC (Latremoliere y Woolf, 2009).

En la médula espinal, se produce una interacción compleja entre neurotransmisores y neuropéptidos liberados, como glutamato, adenosín trifosfato (ATP), SP y péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Estos compuestos interactúan con diversos tipos de receptores, tales como el receptor del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA), los receptores de kainato (KARs), los mGluR, el receptor de neuroquinina-1 (NK1R) y los receptores purinérgicos (P2X), presentes en las neuronas de segundo orden (Valdés T., 2016) Esta interacción genera la entrada de iones de calcio en las neuronas nociceptivas de segundo orden en la

médula espinal, lo que activa cascadas intracelulares dependientes del calcio y provoca la sobreexpresión de receptores en la membrana (San Segundo, 2019).

Las interneuronas inhibitorias GABAérgicas y glicinérgicas están ampliamente distribuidas en la médula espinal. No obstante, una disminución en su número provoca una mayor despolarización y excitación de las neuronas que se proyectan hacia los centros superiores (Valdés T., 2016). Este efecto está relacionado con cambios en la expresión del cotransportador KCC2 de iones de potasio (K^+) y cloro (Cl^-) en las neuronas de la lámina I. La disfunción de este cotransportador altera el gradiente de iones cloruro, lo que provoca una despolarización al activar los receptores GABA_A. En lugar de hiperpolarizar las neuronas de la lámina I, este proceso aumenta su excitabilidad y refuerza la transmisión de señales nociceptivas (Alles y Smith, 2018).

La microglía y los astrocitos juegan un papel crucial en la sensibilización central, especialmente después de una lesión en un nervio periférico. Tras la lesión, la microglía tiende a acumularse en la zona superficial de la médula espinal, donde produce y libera diversas moléculas, como citoquinas (IL-1, IL-6 y TNF- α), prostaglandinas, quimiocinas (como la CCL2) y ON. Estas sustancias contribuyen a incrementar la sensibilización neuronal central, prolongando así la persistencia del dolor generado por la lesión nerviosa (Zhao H. et al., 2017).

2.8. Nervio trigémino

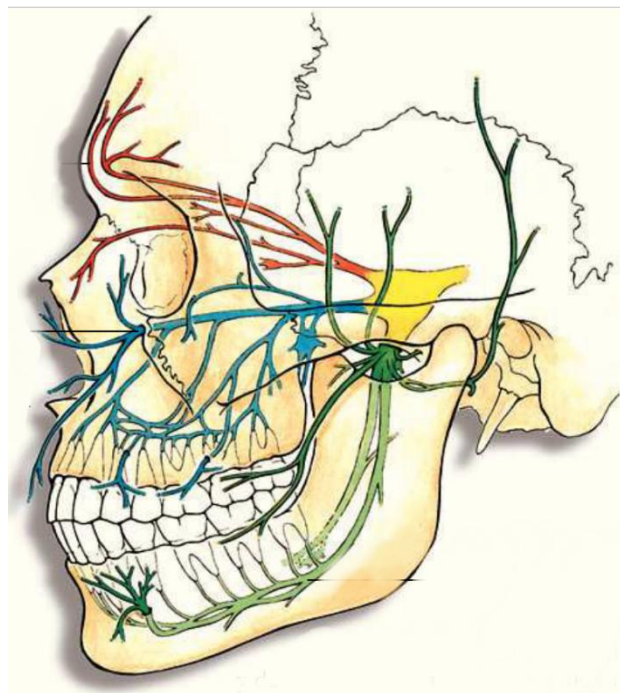
El nervio trigémino recibe su nombre debido a sus tres ramas: oftálmica, maxilar y mandibular. Esta denominación proviene de los términos griegos "tri", que significa tres, y "gémini", que hace referencia a raíces o ramas. Este nervio es mixto, ya que está compuesto por fibras tanto sensitivas como motoras, las cuales se distribuyen por la cara (Suazo y Coronado, 2021); sus fibras motoras inervan a los músculos mandibulares, (masticadores y depresores de la mandíbula), y por su parte sensitiva, inerva la mitad anterior del cráneo, la cara, las cavidades orbitarias, nasal y bucal (Woolfall y Coulthard, 2001) (Figura 6).

Figura 6. Nervio trigémino.

Primera rama (en color anaranjado): Encargada de regular la sensibilidad en el ojo, el párpado superior y la frente.

Segunda rama (en color azul): Responsable de la sensibilidad en el párpado inferior, la mejilla, el ala de la nariz, el labio superior y las encías superiores.

Tercera rama (en color verde): Encargada de controlar la sensibilidad en la mandíbula, el labio inferior, las encías inferiores y algunos de los músculos masticadores. Modificado de Alexander, D. M. 2008.



Este es el quinto par craneal (V), responsable de la innervación del tacto, dolor, temperatura y propiocepción, además de proporcionar innervación motora al aparato estomatognático (Suazo y Coronado, 2021). Por esta razón, se clasifica como un nervio mixto (Rivera G., 2017). Además, desempeña la función de innervar dos estructuras que cuentan con receptores sensoriales especializados: la córnea y las encías. La innervación de la córnea depende de fibras aferentes A δ , mientras que la de las encías involucra fibras aferentes A δ y fibras C (Boto G., 2010). Ambas estructuras transmiten principalmente información nociceptiva. Por otra parte, las fibras aferentes de los receptores sensitivos se distribuyen periféricamente en sus tres ramas (Suazo y Coronado, 2021).

Este nervio se origina en la cara anterior de la protuberancia, cerca del pedúnculo cerebeloso medio (origen aparente). Después de un trayecto intracraneal a través del plexo triangularis, se forma el ganglio semilunar o de Gasser. Este ganglio está ubicado en una cavidad de la fosa craneal media conocida como cavidad de Meckel (Pérez-Cajaraville et al., 2013).

2.8.1. Ganglio de Gasser

Es una masa de sustancia nerviosa con forma de un frijol aplanado, su borde cóncavo mira hacia arriba y atrás en el cual se alberga a la raíz sensitiva del trigémino que se observa como un delgado hilo; Su borde convexo el cual se orienta adelante, se interrumpe pues de esta zona se proyectan las tres ramas del nervio (Martínez S., 2018).

Se encuentra ubicado en el peñasco, específicamente en su cara ántero-superior, se encuentra separado del piso por su cara inferior, separación por la cual corre la raíz motora que se une con el nervio mandibular para alcanzar su distribución final. El compartimento donde se aloja este ganglio, es formado por el cavum de Meckel presenta en su porción posterior una abertura donde entran las tres raíces del nervio trigémino, y se proyectan hasta sus orificios óseos de salida del cráneo (Ajayi N. et al., 2013).

Los núcleos sensoriales y motores se encuentran distribuidos en distintos niveles del tronco del encéfalo, y sus ramificaciones utilizan aberturas en el cráneo para emerger del mismo (Sgarbi N. et al., 2011). En este contexto, la rama V1 (nervio oftálmico) atraviesa la hendidura del hueso esfenoides, penetrando así en la órbita del ojo. Por su parte, la rama V2 (nervio maxilar) cruza el agujero redondo mayor del esfenoides para alcanzar la fosa pterigopalatina. Finalmente, la rama V3 (nervio mandibular) utiliza el agujero oval para acceder a la fosa infratemporal (Chávez-Barba et al., 2011).

El nervio oftálmico, también conocido como rama V1, constituye la primera derivación del nervio trigémino, siendo exclusivamente sensitivo. Desde el ganglio de Gasser, sigue una trayectoria anterior adentrándose en el seno cavernoso, donde se divide en tres ramas terminales: los nervios frontales, nasociliar y lagrimal. Estas ramas penetran en la cavidad orbitaria a través de la fisura orbitaria superior. El nervio nasociliar, en particular, cruza el anillo tendinoso común, mientras que los nervios frontal y lagrimal lo hacen externamente a este (Waxman S., 2011).

La rama V1 recopila información sensorial de diversas áreas, como el cuero cabelludo, la frente, el párpado superior, la córnea, la nariz, la mucosa nasal, los senos frontales y partes de las meninges.

Por otro lado, el nervio maxilar o V2, segunda rama del nervio trigémino, comparte la naturaleza exclusivamente sensitiva con V1. Originado en el ganglio de Gasser, se desplaza en dirección anterior a través de la fosa craneal media, transcurre justo debajo de la duramadre, y pasa por la fosa craneal media, precisamente bajo la unión de las paredes del seno cavernoso (Martínez S., 2018). Penetra a través del agujero redondo para llegar a la fosa pterigopalatina, donde emite diversas ramas colaterales. Posteriormente, cruza la fisura orbitaria inferior para ingresar a la órbita, siguiendo el surco infraorbitario hasta llegar a su rama terminal, el nervio infraorbitario (Sgarbi N. et al., 2009). Esta rama V2 recoge información sensitiva del párpado inferior, el dorso y punta de la nariz, el labio superior, los órganos dentarios superiores, la mucosa nasal y bucal, el techo de la faringe, y los senos maxilares (Ajayi N. et al., 2013).

El nervio mandibular, también denominado V3, constituye la tercera rama del nervio trigémino, a diferencia de V1 y V2, este nervio es mixto, desempeñando funciones tanto sensitivas como motoras. Su raíz sensitiva se origina posterior a la rama maxilar, mientras que la raíz motora surge inferior a la anterior (Sgarbi N. et al., 2009). Su trayecto lo lleva a atravesar la fosa craneal media en dirección inferior y lateral, para luego cruzar el agujero oval e ingresar a la fosa infratemporal (Martínez S., 2018).

En la fosa infratemporal, el nervio mandibular se divide en sus ramas terminales: el nervio alveolar inferior, un nervio mixto, y el nervio lingual y dentario inferior, que es exclusivamente sensitivo (Woolfall y Coulthard, 2001). Esta rama transmite información sensitiva desde el labio inferior, los dientes inferiores, los dos tercios anteriores de la lengua y la barbilla (Alcántara y Sánchez, 2016).

2.8.2. Núcleos sensitivos del nervio trigémino

Las fibras sensitivas del nervio trigémino tienen su terminación en tres núcleos ubicados a lo largo de médula, bulbo y protuberancia (Suazo y Coronado, 2021), dispuestas en sentido rostrocaudal, formada por una columna que se extiende del mesencéfalo en su porción rostral hasta el tercer segmento cervical (Freddi T. et al., 2022); estos son:

a) Núcleo mesencefálico del trigémino: Se extiende desde la parte más anterior del mesencéfalo hasta el puente rostral.

- Está compuesto por neuronas pseudounipolares y ganglionares típicas, aunque se encuentran dentro del SNC.
- La prolongación periférica del nervio forma parte de su raíz motora y, luego, asciende para originar un fascículo trigémino-mesencefálico (Suazo y Coronado, 2021).
- La prolongación central establece reflejos con núcleos adyacentes, que incluyen:
 1. Núcleo motor del trigémino (controla los músculos masticadores).
 2. Núcleos del nervio facial (inervan los músculos faciales).
 3. Núcleos motores del hipogloso (responsables de los músculos de la lengua).
 4. Conexiones con el cerebelo (Suazo y Coronado, 2021).

b) Núcleo sensitivo principal: Se extiende desde el núcleo mesencefálico y se encuentra exclusivamente en la región pontina, al nivel de la emergencia del nervio trigémino (Suazo y Coronado, 2021).

Recibe a las neuronas aferentes primarias, que son gruesas y están fuertemente mielinizadas del tipo A β . Estas neuronas transmiten información desde los mecanorreceptores responsables del tacto discriminativo y la presión. Estas aferencias proyectan su información a través de neuronas aferentes primarias gruesas y fuertemente mielinizadas, cuyos cuerpos celulares se encuentran en el

ganglio trigeminal. Estas neuronas proyectan una prolongación central que constituye la raíz sensitiva del trigémino (Ramón y Cajal, 2007).

c) Núcleo espinal de trigémino: Esta porción remanente se extiende a lo largo de un segmento en el puente caudal, atravesando completamente el bulbo raquídeo hasta llegar al segundo o tercer segmento cervical, donde se une con la sustancia gelatinosa del asta posterior de la médula (Suazo y Coronado, 2021). Esta región se divide gradualmente en tres partes de adelante hacia atrás: la parte oral, interpolar y caudal (Sgarbi N. et al., 2009).

- **Subnúcleo oral (la sección más rostral del núcleo espinal del trigémino):** Localizado en el puente caudal, este subnúcleo se encarga del procesamiento de información relacionada con el tacto, la presión y el dolor (Suazo y Coronado, 2021).

- **Porción interpolar (intermedia):** Localizada en el bulbo rostral y medio, esta sección del núcleo espinal de trigémino se encarga de recibir estímulos de termoalgesia (Suazo y Cantín, 2008).

- **Porción inferior o caudal:** Esta sección del núcleo espinal del trigémino, que se extiende desde el obex hasta el segundo segmento cervical, se fusiona con la zona gelatinosa del asta posterior de la médula y está especializada en la recepción de la sensibilidad térmica y dolorosa (Suazo y Cantín, 2008).

2.9. Fisiopatología del dolor trigeminal

El sistema sensorial del trigémino presenta la peculiaridad de desencadenar una amplia variedad de dolores, lo que otorga al nervio trigémino una significativa relevancia en la investigación del dolor neuropático, el complejo nuclear sensorial trigeminal se compone del núcleo trigeminal principal y el núcleo espinal. Este último se divide en las porciones oralis, interpolaris y caudal. Estas subdivisiones mantienen comunicación con la corteza a través de los tractos trigéminotalámicos anterior y posterior (López G. et al., 2012).

Las raíces propioceptivas del trigémino llevan información asociada con la presión, el movimiento y el estiramiento. Estas fibras se extienden desde el núcleo hacia

varias regiones, como el cerebelo, el tálamo, los núcleos motores y la formación reticular del tallo cerebral (UNNE, 2012).

2.9.1. Las vías trigéminales

2.9.2. Mecanismos periféricos y centrales

Varios factores contribuyen para el establecimiento del dolor neuropático sin una etiología específica; la fisiopatología de la NT involucra diferentes mecanismos neurofisiológicos, tanto en el SNC y SNP, como la activación de receptores, la proyección y transmisión de información nociceptiva y la convergencia de aferentes nociceptivos a las neuronas centrales, además de interacciones entre neurotransmisores y neuromoduladores (Lahera E. et al., 2023).

Una hipótesis fisiopatológica es la convergencia/proyección del trigémino. Esta teoría propone que las entradas nociceptivas recurrentes desde la cabeza y el cuello convergen hacia el núcleo espinal del trigémino (subnúcleo caudal), lo que lleva a la liberación de neurotransmisores y sustancias vasoactivas (Costa y Leite, 2015).

Estos mediadores contribuyen a la disminución del umbral de activación de las neuronas de segundo orden, que también reciben impulsos de fibras no nociceptivas, generando en aumento del flujo de información transmitida a los centros superiores que interpretan el dolor (Costa y Leite, 2015), también puede ser inducida por distrofia progresiva de ramas periféricas del nervio trigémino que a su vez, puede ser provocada por síndrome de compresión y/o reacciones inmunoalérgicas (Sabalys G. et al., 2012).

La lesión nerviosa y tisular causada por estos procesos conduce a la secreción de mediadores sensibilizantes de las terminaciones nerviosas periféricas (sensibilización periférica), lo que provoca cambios neuroquímicos y fenotípicos y una mayor excitabilidad de las aferentes del trigémino y los núcleos del trigémino (sensibilización central). Además, hay cambios en las vías moduladoras descendentes que modifican los umbrales y la percepción del dolor (Boyce-Rustay y Jarvis, 2009).

Todas las teorías propuestas para la etiología de la TN se basan en mecanismos celulares, moleculares y electrofisiológicos centrales y periféricos; Estos mecanismos fueron, en su mayoría, demostrados a través de modelos experimentales de dolor neuropático del nervio trigémino, debido a la dificultad de estudiar dichos mecanismos en humanos (Gómez-Barrios y Tortorici, 2009).

2.9.2.1. Mecanismos periféricos

Después de la lesión de una rama del nervio trigémino, así como de otros nervios, el proceso inflamatorio provoca la liberación de citocinas proinflamatorias, enzimas hidrolíticas y óxido nítrico. Esto resulta en una disminución del punto en el cual los nociceptores se activan y en un aumento en la excitabilidad de las fibras nerviosas (Bista y Imlach, 2019).

Además de producir inflamación y liberar mediadores inflamatorios, los neuropéptidos y los factores neutróficos, los cambios degenerativos de las fibras nerviosas causados por daño directo, como la lesión axonal y la desmielinización, también son mecanismos periféricos relevantes del dolor neuropático (Park S. et al., 2023). Así mismo el TNF- α , las IL-1 β y IL-6 se han implicado tanto en la sensibilización central como periférica (Costa y Leite, 2015).

El TNF- α es liberado por células del sistema inmune y por las células gliales y provoca cambios metabólicos y hemodinámicos, además de activar distalmente otras citoquinas; es capaz de promover la hiperexcitabilidad neuronal, aumentar la transmisión excitatoria y promover la inflamación en varios niveles del sistema nervioso, convirtiéndose en un importante mediador del dolor neuropático crónico (Austin y Moalem-Taylor, 2010).

La IL-1 β provoca inflamación sistémica, estimula la producción de sustancia P y óxido nítrico, y refuerza la transmisión sináptica junto con la actividad neuronal en diversas áreas del sistema nervioso. Juega un papel clave en el origen y mantenimiento del dolor (Austin y Moalem-Taylor, 2010).

La IL6, a su vez, promueve la maduración y activación de los neutrófilos, maduración de los macrófagos, diferenciación de linfocitos T citotóxicos y natural

killer (Costa y Leite, 2015), es predominantemente proinflamatoria en el dolor neuropático, promoviendo la exacerbación de la inflamación a través de la activación de células gliales en el SNC (Austin y Moalem-Taylor, 2010).

Además de los mediadores inflamatorios, los neuropéptidos también han sido vinculados con el dolor neuropático (Wen S. et al., 2020). La lesión nerviosa en algunas ramas del nervio trigémino ha desencadenado modificaciones en neuropéptidos tales como la SP, el CGRP y el polipéptido vasoactivo intestinal y el neuropéptido Y, contribuyendo así a la perpetuación de la inflamación (inflamación neurógena) y la sensibilización periférica (Costa y Leite, 2015).

Otro mecanismo fisiopatológico periférico descrito como relevante es la transmisión efáptica o la excitación cruzada de fibras nerviosas, este fenómeno implica la transmisión de potenciales de acción de fibras sensoriales periféricas aferentes lesionadas e hiperexcitables a fibras sensoriales adyacentes no estimuladas o lesionadas, con expansión del área donde se percibe el dolor, lo que provoca una excitación cruzada y contribuye a la alodinia y la hiperalgesia (Latorre G. et al., 2023).

2.9.2.2. Mecanismos centrales

La activación aumentada de las neuronas nociceptivas primarias en el centro se conoce como sensibilización central. Este estado se identifica por una reestructuración anatómica (neuroplasticidad), modificaciones en las propiedades electrofisiológicas que conducen a una mayor excitabilidad, y perturbaciones en los sistemas que regulan la sensación dolorosa. Los cambios moleculares y celulares conducen al cambio del fenotipo de las neuronas de amplio espectro en neuronas nociceptivas (Latréolière A. et al., 2009).

Esto produce alodinia, porque los cambios en las vías de los estímulos no nociceptivos activan la vía nociceptiva, desencadenando el dolor (Pedrajas y Molino, 2008). Además de la alodinia mecánica, los cambios centrales conducen a cambios en los controles de modulación y resultan en la amplificación del dolor, aumentando el campo donde se percibe y prolongando la respuesta a los impulsos

dolorosos; con esto se facilita la potenciación y amplificación de las respuestas centrales disminuyendo las vías inhibitorias y activando permanente las vías excitatorias, incluso en ausencia de estímulos nociceptivos produciendo hiperexcitabilidad neuronal (Costa y Leite, 2015).

La hiperexcitabilidad neuronal se manifiesta como respuesta a la remodelación de ciertos canales iónicos transmembrana, esenciales en la generación de potenciales de acción en la membrana neuronal de la célula lesionada. Este fenómeno implica un aumento en la densidad de los canales de sodio, una reducción en la expresión de los canales de potasio y un incremento en la expresión de la subunidad auxiliar de los canales de calcio dependientes de voltaje. Estas alteraciones provocan la despolarización de la membrana, lo que facilita la entrada de calcio y desencadena el potencial de acción (Frizzo H. et al., 2004).

La alteración en la densidad de los canales aumenta el período de despolarización neuronal y descarga repetitiva e inician la sensibilización central por varios mecanismos, entre ellos los receptores de NMDA (Dieb y Hafidi, 2013).

Los mecanismos de sensibilización central presentes en el dolor neuropático aún no se han probado completamente para el dolor neuropático del trigémino, esto toma gran relevancia ya que el dolor en los segmentos del cerebro tiene mecanismos diferentes al dolor fuera del cerebro (Costa y Leite, 2015); sin embargo las estimulaciones dolorosas se asociaron con una mayor actividad del núcleo del tracto espinal del trigémino, tálamo, corteza somatosensorial primaria y secundaria, entre otras áreas centrales (Moissetl X. et al., 2011).

Asi mismo, se ha observado la activación de astrocitos, los cuales están implicados en el aumento de la expresión de IL-1 β y en las modificaciones de los receptores de glutamato NMDA, elementos importantes para la sensibilización central del nervio trigémino, mediante la liberación del aminoácido neuromodulador D-serina (Dieb y Hafidi, 2013).

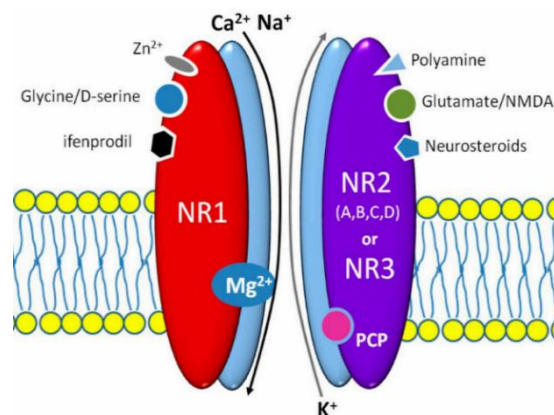
2.10. Receptor glutamatérgico n-metil- d-aspartato (NMDA)

Los receptores de NMDA desempeñan un papel central como mediadores fundamentales en la rápida transmisión excitatoria del SNC. Además, juegan un papel importante en procesos como el fortalecimiento y debilitamiento a largo plazo de las conexiones entre neuronas, la creación de nuevas conexiones sinápticas, la capacidad de adaptación de las conexiones sinápticas y la pérdida de neuronas (Jeon H. et al., 2011). Estos receptores se encuentran ubicados en la médula espinal, específicamente en la asta posterior. Después de la sinapsis, desempeñan un papel crucial al mediar la compleja respuesta polisináptica de las fibras aferentes primarias nociceptivas, y su activación guarda una relación directa con la transmisión en las fibras nociceptivas aferentes (Suazo I. et al., 2008).

La familia de receptores NMDA (NR) está compuesta por siete subunidades NR1, cuatro subunidades NR2 A - D y dos NR3 A y B, que son productos de genes separados; se sugiere la subunidad NR2 presentan una participación importante en la transmisión del dolor, sin embargo, existen datos limitados disponibles sobre el papel de los receptores NR2 centrales en la hipersensibilidad mecánica de la NT (Jeon H. et al., 2011) (Figura 7).

Figura 7. Receptor NMDA.

Representación estructural de un receptor NMDA y sus principales sitios de unión agonista/antagonista. Modificado de Krzystanek y Palasz, 2019.



Los receptores NMDA son fundamentales en los procesos de formación de memoria y aprendizaje, así como en la plasticidad de las células nerviosas y el control del dolor, tanto en su forma aguda como crónica. Son esenciales en el inicio y la persistencia de la sensibilización central, que está asociada con los tejidos

periféricos (Neira y Ortega, 2004). Cuando las fibras C son estimuladas repetidamente, hay un aumento en el tamaño de los campos receptivos y en la respuesta de las neuronas nociceptivas espinales. Este fenómeno, llamado "wind-up", su evaluación se realiza mediante la liberación de glutamato y SP, las cuales afectan a los receptores NMDA y NK1, incrementando los niveles de calcio dentro de la célula y provocando una excitabilidad neuronal prolongada (Rubio M., 2013).

Como se ha mencionado anteriormente, el glutamato desempeña un papel crucial en el proceso de percepción del dolor, siendo un aminoácido con diversas funciones fisiológicas, como la memoria y el aprendizaje. Puede interactuar con varios tipos de receptores, entre ellos los receptores AMPA, NMDA, KARs y AP4, siendo el principal neurotransmisor excitatorio en el SNC y actuando como el principal mediador de la transmisión rápida del dolor a nivel sináptico (Chen L. et al., 2018; Deng M. et al., 2019). Su influencia en las vías del dolor se debe principalmente a receptores ionotrópicos (AMPA, NMDA y KARs) que están asociados a canales de calcio, y en menor medida a receptores metabotrópicos (grupos I, II y III), que están acoplados a proteínas G (Neira y Ortega, 2004).

Aunque la activación inicial de los receptores NMDA pone en marcha la vía tradicional del dolor, su activación repetida provoca un aumento en la excitabilidad de las neuronas en el subnúcleo caudal trigeminal, generando descargas que dan lugar a episodios de dolor intenso. Este fenómeno contribuye al desarrollo y mantenimiento de la sensibilización central, ya sea por lesión o inflamación de los tejidos periféricos (Suazo I. et al., 2008). En este contexto, la activación repetida de los receptores NMDA emerge como el factor clave en los mecanismos del dolor neurogénico, la hiperalgesia y la neuralgia, al promover la neuroplasticidad en el subnúcleo caudal trigeminal y ocasionar cambios en la actividad espontánea a nivel del campo mecanorreceptivo de las neuronas de amplio rango dinámico (Deng M. et al., 2019).

Los cambios neuroplásticos resultantes involucran un aumento transitorio de las descargas espontáneas, acompañado de una disminución en su umbral mecánico (Garcés y Suárez, 2014). En consecuencia, la sensibilización reflejada puede ser

desencadenada por impulsos aferentes situados en el subnúcleo trigeminal (Suazo I. et al., 2008).

Investigaciones realizadas mediante microdiálisis han evidenciado que la estimulación dolorosa facial puede activar las fibras-C trigeminales, lo que conlleva a la liberación inmediata de glutamato y aspartato en el núcleo caudal del trigémino (Neira y Ortega, 2004). Esto, a su vez, activaría los receptores NMDA en el núcleo espinal, sugiriendo su participación en la transmisión del dolor en el área maxilofacial (Suazo I. et al., 2008).

Los astrocitos son cruciales para mantener la homeostasis en condiciones patológicas (Mishra S. et al., 2021), ya que actúan como células gliales o de soporte neuronal cuando hay daño, expresan receptores funcionales de NMDA activados por glutamato (Deng M. et al., 2019). Sin embargo, en condiciones patológicas, al activarse los receptores NMDA, se permite la salida de K^+ y entrada tanto de Na^+ como de Ca^{2+} , siendo esta última responsable de la transducción sináptica eléctrica a una señal bioquímica (Martínez V. et al., 2020), además un aumento persistente en Ca^{2+} intracelular da como resultado neuroinflamación, siendo este un factor principal de la patogénesis en varias enfermedades neurodegenerativas, es decir que en alteraciones nociceptivas, la respuesta inflamatoria es un mecanismo de daño que puede ser blanco terapéutico (Mishra S. et al., 2021).

La sobrecarga de iones Ca^{2+} intracelular ocasiona disfunción mitocondrial, resultando en una producción excesiva de EROS en las células neuronales (Carvajal C., 2019). La activación del receptor de potencial transitorio V1 (TRPV1) está asociada con el incremento del estrés oxidativo en las neuronas (Övey y Nazıroğlu, 2021), un receptor involucrado en la fisiología sensorial en neuronas sensitivas, generando y enviando señales al SNC, donde son interpretadas como dolor (Lee J. et al., 2020).

La liberación de mediadores proinflamatorios como $TNF-\alpha$, $IL-1\beta$, $IL-6$; así como TRPV1, receptores del NGF, $P2x$, $P2y$, $NK1R$, SP , receptores de cannabinoides ($CB2$) y receptores glutamatérgicos (NMDA, metabotrópicos), así como Ca^{2+} , Na^+ y canales de K^+ ; facilitan la comunicación de las células neuronales contribuyendo a

la hiperexcitabilidad de las aferentes y el complejo nuclear sensorial del tronco encefálico del trigémino, contribuyendo así a la sensibilización periférica (Sessle B., 2021).

Las lesiones del nervio trigémino no solo provocan la activación de las células gliales satélite, sino que también pueden generar la acumulación de macrófagos. Esta acumulación favorece una comunicación más efectiva entre estas células y las neuronas hiperactivas. Este proceso implica una variedad de mediadores, receptores y vías de señalización, lo que resulta en un incremento en la excitabilidad de las neuronas aferentes trigeminales; esto puede provocar excitabilidad neuronal en las otras divisiones trigeminales, conduciendo al desarrollo de hiperalgesia secundaria extraterritorial (Sessle B., 2021). Esta sobre excitabilidad dada por la excesiva cantidad de glutamato en la sinápsis y la sobre activación de los receptores se conoce como daño por excitotoxicidad.

El papel de los astrocitos y microglía en la sensibilización central del trigémino se ejemplifica mediante cambios inmunohistoquímicos, lo cual refleja que tanto la sensibilización central como el comportamiento nociceptivo pueden superarse mediante inhibidores de células gliales; sin embargo la hiperexcitabilidad neuronal puede no ser fácilmente reversible y, como resultado, la sensibilización central puede volverse sostenida, dando como resultado un estado crónico de hiperexcitabilidad neuronal nociceptiva (Sessle B., 2021).

2.11. Especies reactivas de oxígeno

Cuando las neuronas nociceptivas primarias sufren daño, se desencadenan respuestas de naturaleza diversa, lo que da lugar a la generación anómala del dolor. Estas alteraciones son particularmente evidentes en las neuronas de tipo C (García R., 2011).

Para numerosas especies, el oxígeno es una molécula esencial para sostener la vida, ya que actúa como aceptor de 4 electrones durante el proceso de respiración mitocondrial, generando así 2 moléculas de agua y ATP. No obstante, en situaciones de reducción parcial en la disponibilidad de oxígeno, se generan EROS

y radicales libres (Bartosz G., 2009). En este contexto, cuando el oxígeno capta un electrón, da lugar a la creación del radical anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$), el cual a su vez produce peróxido de hidrógeno (H_2O_2) como radical hidroxilo ($OH^{\cdot}$) (Hernández E. et al., 2019) (Figura 8).

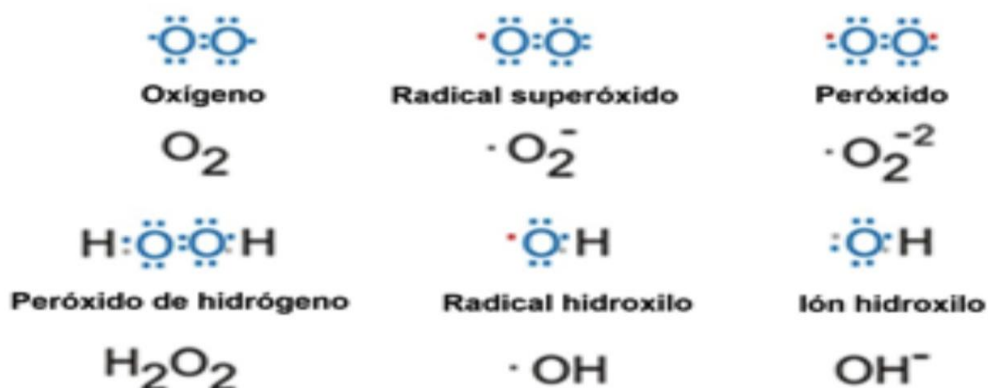


Figura 8. Especies reactivas de oxígeno.

Las ERO son pequeñas moléculas reactivas ya que poseen una capa de electrones de valencia no apareada. Modificado de Lozano-Picazo y Fernández-Belda. 2020

Otro radical de importancia es el NO, que reacciona con el $O_2^{\cdot-}$ formando especies reactivas de nitrógeno y oxígeno, como el anhídrido nitroso y el peroxinitrito ($ONOO^-$) (Hernández E. et al., 2019). La desregulación de productos metabólicos y sus funciones se asocia con la actividad de células inmunes, lo cual conduce a una inflamación local que puede evolucionar hacia una inflamación sistémica, generando EROS (Aranda-Rivera et al., 2022). La alteración en el equilibrio de la red de oxidación-reducción conduce a un estado de estrés oxidativo, marcado por un incremento en especies reactivas como el oxígeno (ERO), hierro (ERH), cobre (ERC), nitrógeno (ERN) y radicales libres. Este desequilibrio ocasiona daño y muerte celular (Pizzino G. et al., 2017).

Las especies reactivas son productos generados a partir del metabolismo de los radicales libres. Estas moléculas oxidantes tienen la capacidad de transformarse en

radicales libres, lo que las convierte en compuestos altamente perjudiciales para las células (Hernández E. et al., 2019) esto último debido a que se produce oxidación de proteínas, lípidos, carbohidratos y nucleótidos, que a su vez produce agregados intracelulares acumulados, disfunción mitocondrial, excitotoxicidad y apoptosis; características comunes en enfermedades neurodegenerativas (Golpich M. et al., 2017).

El incremento de EROS favorece un aumento sostenido del calcio intracelular, siendo componentes fundamentales en diversos tipos de neuropatologías (Moreno y Moreno, 2005); este aumento promueve la liberación de neuro transmisores, cuanto mayor sea su concentración, se activarán lipasas, proteasas y endonucleasas; estas pueden dañar tanto las proteínas de membrana citoesqueleto celular (Bartosz G., 2009).

La entrada de Ca^{2+} a la mitondria conlleva a un colapso del potencial electroquímico, disminuyendo la producción de ATP y por consiguiente aumentando ERO, a su vez se produce la despolarización de la membrana plasmática facilitando la entrada de una mayor cantidad de Ca^{2+} , creando un bucle produce la perdida de la función neuronal (Feno S. et al., 2019).

En el ámbito neuronal, las células de la microglía son efectores del sistema inmunológico y se activan en respuesta a lesiones o modificaciones en su entorno microscópico. A menudo, su activación se produce antes de que se manifiesten daños detectables en otras células (Dorado C. et al., 2003).

Los neurotransmisores actúan también como activadores en la microglía; la cual libera productos citotóxicos causantes de daño y eventualmente muerte neuronal (Quesada D. et al., 2016); esta misma activación de la glía e incluso como respuesta de los astrocitos ante ERO produce NO actuando como mediador en neurodegeneración e inflamación (Dorado C. et al., 2003).

2.12. Fuentes de degeneración

Un estado de estrés celular o un evento traumático producen altas concentraciones intracelulares de especies reactivas de oxígeno, causando daño oxidante a la célula,

siendo las neuronas especialmente sensibles a estas moléculas ya que presentan mayores demandas de energía para funcionar en comparación con las células gliales, junto con otras células del SNC (Chen X. et al., 2012).

Dentro de las principales características del dolor neuropático se encuentra el desarrollo de hipersensibilidad (alodinia e hiperalgesia); siendo estas atribuidas a ERO así como también a las ERN, capaces de realizar actividades oxidativas, nitrosativas y nitrativas implicadas en estados de dolor persistente, tanto periférico como central (Ilari S. et al., 2020).

La producción de radicales libres es una actividad natural que surge como resultado secundario de las reacciones químicas necesarias para mantener la función celular. Aunque son altamente reactivos, es importante resaltar que los radicales libres tienen una vida útil muy breve, dado que se estabilizan al ceder o capturar electrones de moléculas vecinas. Por lo tanto, actúan como agentes tanto reductores como oxidantes (Giacopini M., 2016).

El daño axonal o degeneración neuronal que pueden producir las ERO pueden ser clasificados en dos tipos diferentes denominadas: degeneración Walleriana y degeneración transináptica.

La degeneración walleriana es la degeneración de los axones de una célula nerviosa, distales a una lesión (Coleman y Freeman, 2010), produce cambios morfológicos distales a la lesión inicial; puede ser retrógrada si a partir de una lesión axonal se degenera el soma neuronal y anterógrada, si el daño inicial se produce en el soma proyectándose al axón (Montoya M. et al., 2018) (Figura 9).

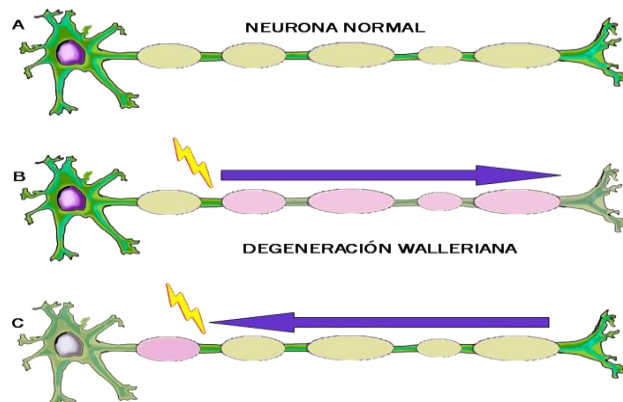


Figura 9. Degeneración walleriana.

(A) Neurona sin degeneración, (B) esquema de neurona con degeneración Walleriana anterógrada, con daño en el axón, (C) esquema de neurona con degeneración Walleriana retrógrada, con daño en el soma. Modificado de Montoya-Filardi A. et al., 2022.

La degeneración transináptica o transneuronal es una alteración morfológica de una neurona distinta a la que presenta el daño inicial. Se puede dividir en anterógrada y retrógrada según el sitio de origen y la dirección de propagación (You M. et al., 2021).

La degeneración retrógrada: Se degenera la neurona presináptica (en sentido somatodendrítico-axonal); mientras que la degeneración anterógrada: Se afecta la neurona postsináptica (en sentido axonal-somatodendrítico) (Montoya A. et al., 2018) (Figura 10).

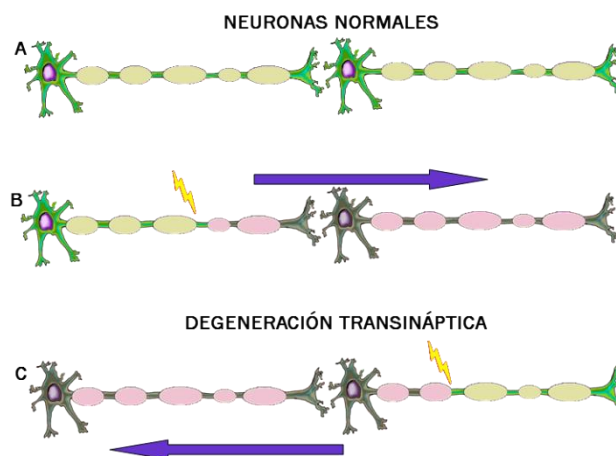


Figura 10. Degeneración transináptica.

(A) Representación de neuronas sin degeneración, (B) esquema de neuronas con degeneración transináptica anterógrada, (C) esquema de neuronas con degeneración transináptica retrógrada. Modificado de Montoya-Filardi A. et al., 2022.

2.13. Peroxidación lipídica

La introducción de una molécula de oxígeno en los ácidos grasos poliinsaturados con dobles enlaces carbono-carbono implica la extracción de hidrógeno de un carbono, seguida de la inserción de oxígeno, generando radicales peróxido de lípidos e hidroperóxidos. Este proceso marca el comienzo de una cadena de peroxidación lipídica (Ayala A. et al., 2014).

Esta peroxidación lipídica comprende al daño oxidativo de los lípidos mediado por ERO; mecanismo que comprende tres etapas: iniciación, propagación y terminación (Cespedes y Castillo, 2008).

- Fase de Inicio: Durante esta etapa, un radical libre impacta un carbono en la cadena alifática de un ácido graso, causando la extracción de un hidrógeno del grupo metileno (-CH₂-), lo que da lugar a la creación de un radical alquílico. La existencia de un doble enlace debilita los enlaces carbono-hidrógeno cercanos a dicho doble enlace (Cespedes y Castillo, 2008).
- Fase de Propagación: En esta etapa, se inicia una secuencia de reacciones que se extiende desde el daño inicial, generando especies radicales que reaccionan con el oxígeno para producir un radical peroxilo (LOO·). Este radical puede interactuar con otros ácidos grasos poliinsaturados, originando un hidroperóxido o lipoperóxido (LOOH) y otro radical, lo que amplía el daño a una mayor cantidad de ácidos grasos (Ayala A. et al., 2014). Sin embargo, el LOO también puede tomar hidrógeno de enlaces frágiles, como los del grupo OH del cromanol del alfa-tocoferol, iniciando una serie de reacciones en las que intervienen el ascorbato y el glutatión reducido (GSH), lo que posibilita un proceso de regeneración (Cespedes y Castillo, 2008).
- Fase de Descomposición: Durante esta etapa, los hidroperóxidos se descomponen en aldehídos reactivos, pentano, etano y cetonas. Aldehídos como el malondialdehído (MDA) y el 4-hidroxinonenal (4-HNE) interactúan con proteínas y ácidos nucleicos, provocando efectos citotóxicos, genotóxicos y mutagénicos. Este proceso contribuye patológicamente al desarrollo de diversas enfermedades (Cespedes y Castillo, 2008).

La oxidación que se produce en la membrana de las mitocondrias afecta la cadena de transporte de electrones, lo que interrumpe funciones importantes como la generación de ATP, el transporte de metabolitos y iones, y la creación de un gradiente de protones mediante bombeo. Este efecto culmina en la destrucción celular (Cortés-Rojo et al., 2009).

La peroxidación lipídica produce gran variedad de productos de oxidación primarios y secundarios (Venereo J., 2002).

Dentro del producto de peroxidación lipídica primaria se encuentran los hidroperóxidos, estos se producen durante la fase de propagación y constituyen el principal producto primario del proceso de peroxidación lipídica; estos pueden unirse a diversas estructuras lipídicas, A diferencia de los radicales libres, generalmente no son altamente reactivos ni químicamente inestables (Ayala A. et al., 2014).

Una vez formados, los hidroperóxidos lipídicos pueden ser objeto de diferentes reacciones de reducción, lo que da como resultado la inhibición del daño peroxidativo o la inducción del daño peroxidativo (Girotti A., 1998).

Inhibición del daño peroxidativo. Los hidroperóxidos pueden descomponerse in vivo a través de la reducción de dos electrones, lo que puede inhibir el daño peroxidativo. Las enzimas principalmente responsables de la reducción de dos electrones de los hidroperóxidos son el glutatión peroxidasa dependientes de selenio (GPx) y la selenoproteína P (Venereo J., 2002).

Inducción del daño peroxidativo. Los hidroperóxidos pueden descomponerse a través de la reducción de un electrón y participar en los pasos de iniciación/propagación, induce nuevos hidroperóxidos lipídicos y alimentan el proceso de peroxidación lipídica; contribuyendo a expansión del daño peroxidativo (Ayala A. et al., 2014).

Los hidroperóxidos lipídicos también pueden reaccionar con el peroxinitrito, una especie oxidante de vida corta, pero potente inductor de la muerte celular que se genera en células o tejidos debido al NO reaccionando con el radical superóxido; o ácido hipocloroso una especie reactiva producida enzimáticamente por la Mieloperoxidasa que utiliza peróxido de hidrógeno para convertir el cloruro en ácido hipocloroso en los sitios de inflamación (Chen W. et al., 2010).

En los productos resultantes de la oxidación secundaria de lípidos se halla el MDA, que se produce a partir de la degradación del ácido araquidónico y de ácidos grasos

poliinsaturados de mayor tamaño. El MDA puede ser metabolizado por enzimas o puede reaccionar con proteínas en las células y tejidos para formar aductos, causando daños a nivel biomolecular. En este procedimiento, se contempla inicialmente la oxidación a través de la aldehído deshidrogenasa mitocondrial, seguida de la descarboxilación que genera acetaldehído. Posteriormente, el acetaldehído se oxida a acetato por acción de la aldehído deshidrogenasa, y finalmente se convierte en CO_2 y H_2O (Ayala A. et al., 2014).

Otro producto de peroxidación lipídica secundaria es el 4-HNE, que corresponde a compuestos electrofílicos insaturados, siendo este el principal tipo, Proveniente de la descomposición del ácido araquidónico y ácidos grasos poliinsaturados más extensos (Ayala A. et al., 2014) el lipoperoxilo exhibe una alta reactividad debido a la existencia de tres grupos funcionales:

- Un doble enlace $\text{C}=\text{C}$, susceptible a adiciones de Michael, reducción o epoxidación.
- Un grupo carbonilo capaz de formar acetales/tioacetales.
- Un grupo hidroxilo que puede oxidarse para formar una cetona (Schaur R., 2003).

El 4-HNE reacciona con aminoácidos, como cisteína, lisina e histidina, y forma aductos estables con proteínas, modulando actividades y la expresión de diversas proteínas; sin embargo en altas concentraciones, es citotóxico para varios tipos de células promoviendo el desarrollo y la progresión de diferentes estados patológicos e incluso lisis celular; mientras que se ha demostrado que las concentraciones micromolares y submicromolares de 4-HNE inducen diversos efectos no tóxicos específicos de las células (Guo L. et al., 2017).

2.14. Defensas antioxidantes

Si bien las reacciones de oxidación son cruciales para el metabolismo celular, es importante señalar que dichas reacciones conllevan la generación de radicales libres, esta situación se torna desfavorable para la vida y puede incluso llevar al

término de la misma, a menos que se cuente con mecanismos de defensa celular capaces de neutralizar estos radicales libres (Carvajal C., 2019).

Afortunadamente, existen defensas celulares específicas designadas como antioxidantes. Se clasifica como antioxidante a toda sustancia que, en concentraciones habituales, exhiba una mayor propensión a interactuar con los radicales libres. Estos compuestos antioxidantes cumplen una función vital al neutralizar los impactos perjudiciales de los radicales libres, contribuyendo de esta manera a preservar la integridad y la salud de las células.

Las oxidorreductasas y agentes reductores, como el glutatión, destacan como agentes antioxidantes endógenos. Entre estas, las enzimas desempeñan un papel crucial, siendo las más importantes en función antioxidante (Mayor R., 2010):

Las hidroxiperoxidasas representan enzimas encargadas de metabolizar tanto el peróxido de hidrógeno como los peróxidos lipídicos. Estas enzimas se distribuyen como peroxidasas en la leche y el hígado, y en forma de catalasas en la sangre, la médula ósea y las mucosas (Benítez D., 2006).

La enzima GPx, presente en gran cantidad en la sangre, desempeñan un papel crucial al resguardar las membranas de la hemoglobina y los eritrocitos contra los peróxidos. Por otro lado, la enzima superóxido dismutasa se encuentra distribuida en todas las células aerobias y tienen la capacidad de neutralizar el superóxido, convirtiéndolo en peróxido. Este último es finalmente reducido a agua por las hidroxiperoxidasas, también reconocidas como peróxido de hidrógeno (H_2O_2), las cuales residen en el interior de las células y resultan eficaces en la detoxificación de las EROS (Cox A. et al., 2010).

Estas enzimas son fundamentales para mantener el equilibrio redox y proteger a las células de los efectos dañinos de los radicales libres.

Existen también vitaminas antioxidantes los cuales pueden donar electrones a especies oxidadas neutralizando así su potencial destructivo, tal como los lipoperóxidos y radicales libres (Benítez D., 2006; Chao J. et al., 2002).

La vitamina E, miembro de la familia de los tocoferoles en su forma activa de D-alfa tocoferol, despliega su acción antioxidante reductora mediante el anillo hidroxilo fenólico. Aunque el organismo no produce internamente esta vitamina, es notable su presencia en alimentos como la yema de huevos, la leche entera, los aceites de pescado y las vísceras de mamíferos (Benítez D., 2006).

La vitamina C, también conocida como L-ascorbato, se deriva del ácido de la glucosa y, al igual que la vitamina E, debe ser adquirida a través de la dieta (Serra y Cafaro, 2007). Con una estructura de lactona y un notable potencial reductor, la vitamina C puede participar activamente en la reducción directa del oxígeno, actuando como donante en las peroxidasas (Chao J. et al., 2002).

Tanto la vitamina C como la vitamina E cumplen una función esencial al interrumpir la cadena de reacciones en la producción de radicales libres, reduciéndolos. Además, las peroxidasas, enzimas clave, contribuyen a prevenir la iniciación de dicha reacción. Esta acción coordinada de las vitaminas antioxidantes y las enzimas peroxidasas ayuda a mantener el equilibrio redox y a prevenir el daño celular causado por los radicales libres (Shite J. et al., 2001).

2.15. Glutación reducido (GSH)

El glutatión es un tripéptido compuesto por ácido glutámico (glutamato), glicina y cisteína (Glu-Gly-Cys) (Gallardo I. et al., 2014). Desempeña un papel crucial en el metabolismo de aminoácidos, actuando en su forma reducida conocida como GSH. Químicamente, se identifica como N-(N-L-gamma-glutamyl-L-cisteinil) glicina. Desde su grupo sulfhidrilo (SH), el GSH cede electrones a los lipoperóxidos presentes en las membranas celulares, neutralizando así su potencial destructivo oxidativo (Benítez D., 2006).

La función principal del glutatión es proteger la célula contra agentes oxidantes y preservar la estabilidad de la membrana celular. Adicionalmente, participa en el mantenimiento de la estructura de la hemoglobina y preserva la integridad de diversas enzimas y proteínas presentes en la membrana celular (Figura 11). Este

mecanismo juega un papel esencial en la defensa celular frente al estrés oxidante y en la preservación de la funcionalidad celular (Vašková J. et al., 2023).

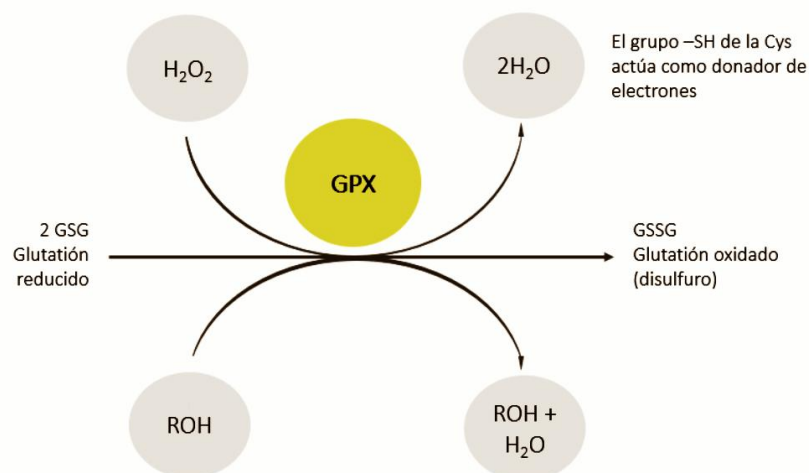


Figura 11. Ciclo antioxidante del glutatión.

El glutatión proporciona un electrón para reducir peróxidos, catalizada por la Glutathione Peroxidase-GPx; obteniendo glutatión oxidado (GSSG) por el glutatión reductasa (GR) en una oxidación de GSH. Modificado de Gallardo I. F, et al., 2014.

La enzima glutatión reductasa es crucial en la conversión del glutatión oxidado a su estado reducido, fundamental para la actividad de la enzima GPx. Esta enzima se encarga de reducir peróxidos y lipoperóxidos, desempeñando así un papel esencial en el sistema antioxidante de defensa (Couto N. et al., 2016).

El GSH exhibe propiedades nucleofílicas que le permiten reducir diversos compuestos como peróxidos y disulfuros, generando xenobióticos. Estos compuestos xenobióticos tienen la capacidad de penetrar las membranas celulares y ser eliminados mediante una bomba transmembranal activada por la ATPasa, observándose en la orina en la forma de ácidos mercaptoúricos (Gallardo I. et al., 2014).

En situaciones en las que la función celular y su vitalidad se ven amenazadas por la exposición constante a oxidantes, el organismo responde mediante la acción de

antioxidantes. No obstante, cuando se genera un desequilibrio que propicia la predominancia de los radicales libres sobre los antioxidantes, se establece la condición de estrés oxidativo. Este fenómeno desencadena una serie de procesos perjudiciales asociados al desarrollo de diversas enfermedades. La importancia de mantener este equilibrio radica en prevenir las consecuencias negativas del estrés oxidativo en la salud celular y, por ende, en el bienestar general del organismo (Beltrán V. et al., 2011).

2.16. Estrés oxidante en la neuralgia del trigémino

El estrés oxidante se presenta como respuesta a diversas fuentes de daño, se expresa ante una anormal relación entre ERO y la capacidad antioxidante endógena para eliminarlos (Rostami et al, 2020); su intensidad estará vinculada directamente a la habilidad de los tejidos para desintoxicar las especies reactivas (Cespedes y Castillo, 2008). El estrés oxidante se reconoce como un mecanismo general de deterioro celular así como un importante factor en la patogénesis de las lesiones neuronales (Rostami et al, 2020), encontrándose estrechamente vinculado con la fisiopatología subyacente o la progresión de condiciones de relevancia médico-social, crónico-degenerativas como cardiovasculares, neurodegenerativas, neoplásicas, endocrinas y el cáncer (Cespedes y Castillo, 2008).

Como se había mencionado anteriormente, las ERO se generan como parte de los procesos de oxidación en las mitocondrias y aunque existen sistemas antioxidantes encargados de su eliminación, la acumulación de estas especies, en determinadas circunstancias, incrementa el estrés oxidante, dando lugar a alteraciones en el funcionamiento mitocondrial (Hernández-Beltrán et al., 2013).

Los nervios de los mamíferos son vulnerables a las reacciones de estrés oxidativo debido al alto contenido de fosfolípidos, mitocondrias y una débil Capacidad antioxidante celular (Rostami et al, 2020). La disfunción mitocondrial producida por el estrés oxidativo conduce a una mayor producción de ERO, así como de inflamación sistémica, lo que conlleva a muerte neuronal (Sienes Bailo et al., 2022); así la disminución en los niveles de masa mitocondrial, disminución de enzima Q10

y un aumento en las citosinas proinflamatorias se ven implicadas en la patogénesis del dolor neuropático (Khuankaew C. et al., 2018); La neuroinflamación, un tipo específico de inflamación que se presenta en el sistema nervioso, tanto periférico como central, se caracteriza por un aumento en la permeabilidad de los vasos sanguíneos, lo que facilita la entrada de células del sistema inmunitario (Teixeira-Santos et al., 2020).

Asimismo, la presencia de estrés oxidante conlleva a un incremento en la producción de compuestos que promueven la inflamación y la respuesta inmunológica, provocando daño y alteración en el funcionamiento de las mitocondrias. Esto desencadena una sintomatología dolorosa respaldada por procesos inflamatorios y lesiones en las mitocondrias (Corrales y Muñoz, 2012), desempeñando así un papel importante en el dolor neuropático.

2.17. Inflamación

Frente al daño ocasionado por patógenos bacterianos u otros agresores de índole biológica, química, física o mecánica en células y tejidos vascularizados, el organismo responde mediante el proceso de inflamación. Este fenómeno constituye una señal clara de la respuesta del sistema inmunológico ante la agresión percibida (García P., 2008).

A pesar de que la inflamación puede ser dolorosa, constituye un mecanismo reparador esencial, este proceso, intrínsecamente complejo, resulta beneficioso únicamente cuando es breve y localizado en el área afectada; de lo contrario, puede volverse patológico si persiste de manera excesiva (Vega G., 2008). Se distingue por cinco señales clínicas características: rubor, calor, dolor, tumor y pérdida de la función. Estos indicios resultan de la acumulación de leucocitos, proteínas plasmáticas y derivados sanguíneos en los tejidos extravasculares donde se ha producido la lesión (González-Costa y Padrón, 2019).

Dentro del marco de un proceso inflamatorio, las moléculas fundamentales abarcan citocinas como TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-10, IL-6 y TGF- β . Asimismo, intervienen

diversas células, entre las que se incluyen neutrófilos, mastocitos, macrófagos y linfocitos (González-Costa y Padrón, 2019).

La etapa inflamatoria se caracteriza por la salida de líquido hacia el área afectada, resultando en la formación de un edema (hinchazón), un aumento en el flujo sanguíneo (enrojecimiento), un incremento de la temperatura local (calor) y la estimulación de terminaciones nerviosas sensoriales que desencadenan dolor. Además, generalmente va acompañada de una pérdida temporal de la función en el área afectada (Cervantes R. et al., 2014), estos signos son manifestaciones de un aumento en el flujo sanguíneo localizado y exudación de líquido rico en proteínas que ocurren a los pocos minutos de la exposición a un estímulo inflamatorio para promover la limpieza y reparación del tejido dañado (Vega G., 2008).

La inflamación puede ser categorizada en aguda y crónica dependiendo de su duración. La inflamación aguda es vital en el proceso de reparación del tejido dañado, lo cual conlleva a una ampliación de los vasos sanguíneos, mayor permeabilidad a las proteínas plasmáticas, y la activación y movilización de glóbulos blancos (Cervantes R. et al., 2014). Este proceso presenta una evolución relativamente breve (León M et al., 2015).

Cuando un estímulo dañino persiste o no se resuelve la inflamación aguda, esta evoluciona hacia una fase crónica (Cervantes R. et al., 2014). La inflamación crónica se caracteriza por su duración prolongada y se distingue por la proliferación de vasos sanguíneos, fibrosis y necrosis tisular (León M et al., 2015).

De forma casi inmediata a la lesión, se producen cambios vasculares, que favorecen la extravasación leucocitaria y de plasma, posteriormente, se libera histamina, induciendo vasodilatación y un incremento en el flujo sanguíneo en el área de la lesión (hiperemia activa); Esta sustancia se encuentra almacenada en los gránulos de células cebadas, basófilos y plaquetas (León M et al., 2015).

Otro mediador producido localmente es el óxido nítrico, generado por los macrófagos, que promueve la vasodilatación mediante la relajación del músculo liso (López-Bago et al., 2018); tras la vasodilatación, se genera localmente una

disminución en la velocidad del flujo sanguíneo, atribuible al progresivo aumento tanto de la permeabilidad vascular como de la viscosidad sanguínea, estableciendo así un estado de estasis vascular (León M et al., 2015). Una vez que se establece la estasis sanguínea, se observa un incremento en la marginación de leucocitos en la pared de los vasos, facilitando su desplazamiento sobre el endotelio hasta adherirse y lograr migrar a los espacios intercelulares (López-Bago et al., 2018).

Se generan discontinuidades en las paredes vasculares para facilitar una apropiada extravasación, proceso mediado por agentes químicos como histamina, leucotrienos, bradicinina, SP, IL-1, IFN- γ y TNF- α . Estos mediadores inducen la reorganización del citoesqueleto, resultando en una contracción que crea espacio entre las células del endotelio, permitiendo así que los leucocitos alcancen el sitio de la lesión (León M et al., 2015).

Las citocinas y quimiocinas se conocen clásicamente como mensajeros que ayudan a orquestar la inmunidad innata y adaptativa, Sin embargo, las citoquinas inflamatorias tienen funciones adicionales regulando el metabolismo celular y la función de los órganos en todo el cuerpo (Stow y Murray, 2013).

La pérdida de control local o funcional está relacionada con la intensidad o repetición de la agresión, así como con la activación de los mecanismos de respuesta, lo que puede desencadenar una reacción sistémica exagerada o crónica; Cuando un proceso inflamatorio agudo no logra restablecer la homeostasis, se produce una reacción masiva. En esta etapa, las citocinas activan mediadores inflamatorios que perpetúan la actividad del retículo endotelial, resultando en una pérdida de la integridad microcirculatoria y conduciendo a un estado crónico, así como a lesiones en diversos órganos (García de Lorenzo y Mateos et al., 2000). Los procesos inflamatorios crónicos están asociados con la aparición de enfermedades crónicas-degenerativas (Cervantes R. et al., 2014).

2.18. Inflamación en la neuralgia del trigémino

Aunque la inflamación está implicada en el dolor neuropático, su participación específica en la neuralgia del trigémino (NT) aún es incierta (Yao et al., 2020). No

obstante, se ha estimado una estrecha relación entre la inflamación y la NT, siendo esta inducida, entre otros factores, por el TNF- α (Coelho et al., 2014).

La inflamación anormal del nervio trigémino puede provocar disfunción orgánica debido a la destrucción de la matriz extracelular. En este proceso, las células estimuladas generan compuestos reactivos derivados del nitrógeno y del oxígeno, los cuales poseen propiedades tóxicas. Además, se liberan diversas proteasas —especialmente metaloproteinasas de la matriz, serina-proteasas y cisteína-proteasas— cuya acción ha sido evidenciada en múltiples patologías, incluidas las enfermedades neurodegenerativas. Estas enzimas actúan como mediadores de la lesión endotelial y tisular, amplificando los efectos del estímulo inflamatorio inicial, promoviendo la destrucción de los tejidos y facilitando la evasión de la respuesta inmune. Por este motivo, cuando el proceso inflamatorio se vuelve persistente, el infiltrado leucocitario puede convertirse en un agente lesivo, constituyendo así un mecanismo patogénico (Lahera et al., 2023).

Asimismo, las citocinas proinflamatorias producidas durante la inflamación pueden activar las terminaciones nerviosas de los nociceptores polimodales. Como consecuencia, esta sensibilización periférica de los nociceptores puede generar una actividad ectópica de diversa calidad y duración en los tejidos inflamados, así como un aumento en la sensibilidad ante estímulos (Yao et al., 2020). Esta sensibilización se considera una causa fundamental de fenómenos como la alodinia y la hiperalgesia o hiperpatía, características observables en los estados de dolor neuropático (Llari et al., 2020).

2.19. Tratamiento para la neuralgia del trigémino

En la actualidad, se encuentran disponibles múltiples opciones para el tratamiento médico quirúrgico. La recomendación general es iniciar con farmacoterapia y considerar la cirugía en los pacientes refractarios al tratamiento médico (Santos J. et al., 2005). El tratamiento de las neuralgias trigeminales es diverso, de los cuales no todos aseguran éxito para aliviar este padecimiento (Boto G., 2010); entre los tratamientos podemos encontrar.

2.19.1. Tratamiento farmacológico

La gabapentina ha sido identificada como el fármaco preferido para el tratamiento de la NT, ya que bloquea los canales de sodio dependientes del voltaje y potencia la concentración y síntesis del GABA. Aunque es una alternativa bien tolerada para abordar la NT, no está exenta de provocar ciertas reacciones adversas, como sedación o alteraciones cognitivas (Santos J. et al., 2005). Entre los efectos secundarios más comunes se encuentran la ataxia y la somnolencia. Las dosis pueden ser elevadas, oscilando entre 900 y 2400 mg/día, dependiendo de la tolerancia, y la eficacia puede variar en cada caso. Además, puede combinarse con otros fármacos, ya que no interfiere con sus niveles sanguíneos (Vázquez A y Pérez, 2000).

La carbamazepina (CBZ) actúa sobre los canales de sodio de manera similar a la gabapentina, con una dosis de hasta 1500 mg diarios (Vázquez A y Pérez, 2000). Los efectos secundarios más frecuentes comprenden vértigo, ataxia y diplopía, especialmente en casos donde se implementan esquemas con un aumento rápido (UNAM, 2007).

La lamotrigina se presenta como otro fármaco empleado, iniciando con una dosis de 25 mg/día y pudiendo incrementarse hasta alcanzar los 200-400 mg/día. Su vida media se ve afectada por la interacción con la carbamazepina, disminuyéndola, mientras que, con el valproato se duplica. Entre los posibles efectos adversos, se destacan el exantema, diplopía, ataxia y náuseas (García M. et al., 2012).

2.19.2. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico de la NT es un procedimiento traumático el cual será recomendado en casos especiales, en los que el tratamiento farmacológico y sus efectos secundarios puedan representar un mayor riesgo para los pacientes; hasta la fecha no se dispone de estudios controlados que comparen directamente el tratamiento médico vs cirugía (Robaina F., 2008).

A pesar de que existen diversas opciones terapéuticas en el tratamiento de este padecimiento, la mayoría de los fármacos tienen efectos adversos o su eficacia es

limitada, incluso se ha reportado que algunos pacientes no responden al tratamiento; Así, se plantea la necesidad de desarrollar nuevas terapias farmacológicas que ofrezcan seguridad y eficacia, siendo la amantadina una opción a considerar.

2.20. Amantadina

El clorhidrato de amantadina fue descubierto por Davies WL y sus colaboradores en el año de 1964, reportando su actividad antiviral; más tarde, fue usada en el tratamiento de Parkinson, esto durante la aparición temprana de síntomas (Binh Vu et al., 2020).

Tabla 1	
Propiedades fisicoquímicas del fármaco amantadina	
Color / forma	Polvo cristalino estable, blanco o casi blanco.
Peso molecular	151.25 g/mol
Solubilidad	6290 mg/L (soluble)
Log p	2.44
pka	10.58
Punto de fusión	180-192°C
Estabilidad	Estable en luz, calor y aire

Biblioteca Nacional de Medicina Pubchem (2004, 16 de septiembre). Amantadine. Recuperado el 3 de julio de 2023, de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2130>

La utilidad clínica de la amantadina reside en su capacidad para liberar dopamina, dependiente del canal de Ca^{2+} tipo N, y en su papel como antagonista no competitivo de baja afinidad en la cinética de bloqueo del receptor NMDA (Coffeen U. et al., 2009). Por esta razón, se ha comprobado la eficacia de la amantadina en el tratamiento del dolor neuropático crónico cuando se administra de manera sistémica en una única dosis; sumado a esto la amantadina resulta ser uno de los fármacos bloqueadores del receptor de NMDA de gran utilidad clínica (Mata-Bermudez et al., 2021) ya que su administración intravenosa puede resultar efectiva en el manejo del

dolor neuropático oncológico, y también demostrar ser capaz de reducir el dolor asociado a la neuropatía periférica diabética (Amin y Sturrock, 2003).

Es un fármaco que fácilmente puede ser administrado por la vía oral, logrando absorbiéndose por el tracto gastro-intestinal, pudiéndose incluso administrar con comidas sin afectar su absorción (Mata-Bermudez et al., 2021); Se absorbe de forma rápida, logrando una que se absorba entre el 84 y 89%, esto debido a que es afectado por efecto del primer paso; alcanzando concentraciones plasmáticas máximas de 2 a 4 horas después de su administración (ANMAT, 2009).

Su semivida de eliminación es de 11 a 15 horas, siendo capaz de atravesar tanto la barrera hematoencefálica como la placenta; capaz de unirse a proteínas plasmáticas en un 67%, estando aproximadamente el 33% está presente en el plasma de forma libre; para después ser excretada casi exclusivamente en la orina (90%) por filtración glomerular, y pequeñas cantidades en las heces (PLM, 2018).

La administración de amantadina ha demostrado propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y anti apoptóticas en modelos de lesión de médula espinal, así como la recuperación motora después de estas lesiones en ratas; un estudio realizado en 2005 ha demostrado que la amantadina disminuye de forma dosis-dependiente, la respuesta nociceptiva en la nocicepción inflamatoria (Blanpied T. et al., 2005).

La amantadina no está categorizada en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) de la Organización Mundial de la Salud (OMS); no obstante, un estudio llevado a cabo en 2022 por Bocci et al. le asigna una clasificación SCB I: Solubilidad alta - permeabilidad alta. Esta clasificación se basa en sus características detalladas en la tabla 1, así como en su estructura química, que se presenta en la Figura 12 (Bocci G. et al., 2022).

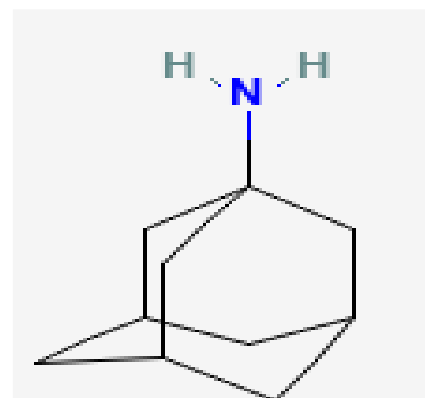


Figura 12 Estructura química de amantadina.

Modificado de: Pubchem. (2004). Amantadine. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2130>.

3.0. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La NT es un trastorno caracterizado por episodios de dolor ya sea espontáneo o provocado por algún estímulo, que con el tiempo se degenera al grado de convertirse en un dolor incapacitante; esta condición afecta tanto a hombres como a mujeres y aunque puede asociarse a traumatismos, no es el principal motivo que la produce; si bien esta manifestación dolorosa del nervio trigémino es conocida por el personal médico-odontológico, su tratamiento no resulta ser conciso. Esta neuropatía resulta de gran relevancia en la salud de la persona que lo padece, pues presenta patrones nocturnos que no le permiten conciliar adecuadamente el sueño, altera la alimentación, llegando a afectar incluso el estado de ánimo del paciente y al mismo tiempo disminuyendo su calidad de vida. La falta de tratamientos seguros para el manejo de la NT muestra la necesidad de buscar una alternativa en el tratamiento convencional para para este padecimiento, por lo cual el uso de fármacos que disminuyan efectos adversos y que aumenten la efectividad del tratamiento, resultan una alternativa terapéutica valiosa, sobre todo aquellos que intervienen en la fisiopatología del dolor. Partiendo de este hecho, las propiedades terapéuticas que se han reportado de la amantadina para disminuir la hiperalgesia, hacen de este fármaco una posible terapia; por lo que en este estudio proponemos el tratamiento con amantadina el cual podría actuar reduciendo la hiperalgesia que presentan las personas que padecen esta condición y para la cual aún no hay un tratamiento eficaz que pueda ayudar a disminuir su avance, afectando la calidad de vida del paciente.

4.0. HIPÓTESIS

Si el tratamiento con amantadina regula el estrés oxidante y la respuesta inflamatoria que son mecanismos involucrados en el sistema de señalización que produce estimulación de hiperalgesia, entonces; observaremos una reducción en la conducta asociada al dolor en las ratas previamente lesionadas y tratadas con dicho fármaco.

5.0. OBJETIVOS

5.1. Objetivo General

Examinar los efectos antinociceptivos, antioxidantes y antiinflamatorios del tratamiento con amantadina en un modelo de dolor neuropático del trigémino en ratas inducido por la lesión crónica del nervio infraorbitario.

5.2. Objetivos particulares

1. Conocer el tiempo de inicio de la alodinia y de la hiperalgesia después de la ligadura del nervio trigémino a través de una evaluación curso-temporal, utilizando pruebas de estimulación mecánica.

1.1. Estandarización de la cirugía de la ligadura del nervio infraorbitario derecho en ratas propuesto por Bart P. Vos, et al en 1994.

1.2. Establecer un protocolo estandarizado para evaluar la alodinia mecánica de retiro facial haciendo uso de filamentos de von Frey en un modelo conductual.

2. Examinar el efecto anti-nociceptivo del tratamiento con amantadina tras la aplicación del estímulo dependiente, mediante pruebas de estimulación mecánica.

2.1. Examinar los impactos de la administración de clorhidrato de amantadina (50 mg/kg, vía intraperitoneal) en el umbral de retracción facial a intervalos de 0, 15, 30 minutos y 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, y 8 horas después de su aplicación.

3. Evaluar el efecto antioxidante de la amantadina mediante la evaluación de la lipoperoxidación y el GSH como marcadores de estrés oxidativo.

4. Determinar el efecto antiinflamatorio mediante la cuantificación de los niveles de citocinas TN- α , e IL-6 utilizando ensayos de ELISA.

6.0. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Animales

Se utilizaron ratas macho de la cepa Wistar, con un peso de 200 a 250 g, las cuales se mantuvieron en condiciones controladas en el bioterio, conforme a los

protocolos establecidos por la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y en cumplimiento de la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-1999 SAGARPA). Durante todo el período, los animales tuvieron acceso libre a agua y alimento. Todos los procedimientos experimentales se realizaron conforme a las pautas y criterios establecidos para la investigación de la hipersensibilidad estímulo-dependiente en modelos animales, según lo descrito por Zimmermann en 1983 (Zimmermann M., 1983). El protocolo de estudio fue aprobado por los Comités de Investigación y Ética de la Investigación de la Fac. de Medicina, UNAM. Proyecto FM/DI/002/2024.

6.2. Procedimiento Quirúrgico

Se utilizó como base el modelo animal neuropático reportado por Bart P. Vos, et al en 1994, ya que este mismo es considerado como un modelo estándar en otros estudios, así como el realizado en por Skindar H. et al en 2022; en el cual se describe la técnica a seguir para reproducir este modelo del cual se han realizado diferentes trabajos, obedeciendo los mismos principios postulados por Bart P. Vos, et al en 1994, pero haciendo algunas modificaciones, como llevar a cabo este modelo en la intervención en un nervio diferente o la utilización de instrumental diferente; tal como lo reportan (Zama et al., 2019), Uddin O. et al. en 2018, Deseure y Hans, 2015; sin embargo su abordaje al nervio infraorbitario por medio de una cirugía intrabucal se realizó partiendo del reporte publicado en 2007 por Masamichi Shinoda y colaboradores (Shinoda M. et al., 2007).

Se produjo efecto anestésico en cada rata que fue sometida al acto quirúrgico, este se realizó con una aplicación de pentobarbital (50 mg/kg) vía intraperitoneal; se hizo uso de una jeringuilla hipodérmica de 1ml, con una aguja hipodérmica de 2.5 cm, del calibre 22-20, el anestésico se administró mediante una inyección intraperitoneal; introduciendo la aguja lateralmente a la línea media, distal al hígado y al estómago (Oh y Narver, 2024).

Una vez que la rata se encontraba bajo el efecto anestésico por efecto del pentobarbital, se contó con un tiempo quirúrgico de 20 minutos aproximadamente; se comprobó la ausencia de reflejo y respuesta nociceptiva al pinchar superficialmente la planta de la pata del animal. se procedió a colocar a la rata en la mesa del área quirúrgica, se colocó un abrebocas metálico para mantener el hocico de la rata abierto, logrando una apertura aproximada de 22mm, mejorando la visibilidad del área intrabucal y minimizando el riesgo de accidentes en el manejo de instrumental punzocortante.

Se realizó la asepsia prequirúrgica en la mucosa intrabucal de la rata con ayuda de unas pinzas de mosco rectas y una gasa estéril humedecida con solución de povidona yodada, la cual se frotó en la mucosa donde se practicó el acto quirúrgico (Secretaría general técnica, 2013).

Previamente se realizó esterilizado del instrumental quirúrgico a utilizar; con una hoja de bisturí N° 15 montado en un mango quirúrgico se realizó una incisión de aproximadamente 1cm de



Figura 13. Incisión intrabucal.
(elaboración propia)

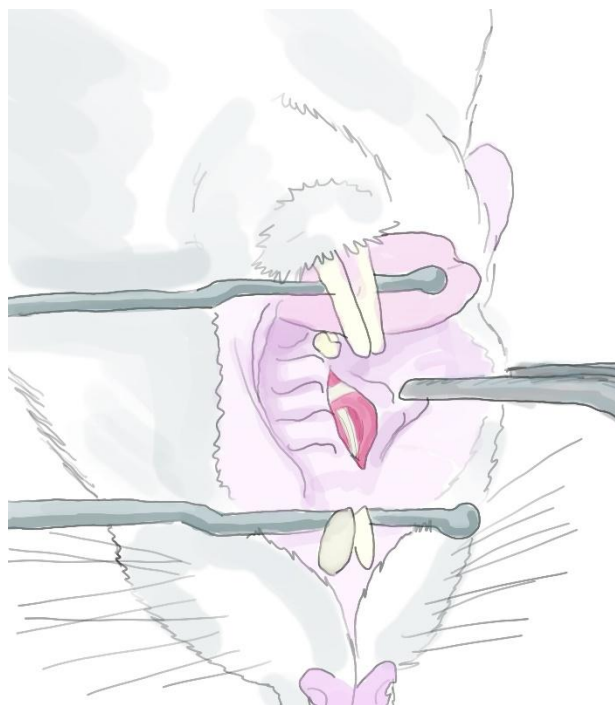


Figura 14. Disección de tejidos.
(elaboración propia)

largo; esta fue producido en un solo movimiento, la incisión inició en la cara proximal del primer molar superior y se extiende sobre el margen gingivovestibular (Imamura Y. et al., 1997) en dirección a la superficie distal de los incisivos de la rata; una vez realizada la incisión (Figura 13), con ayuda de una pinza Adson sin dientes se separó el colgajo vestibular y se disecciono tejido con ayuda de un asa de cristal para visualizar correctamente el nervio infraorbitario (Figura 14).

6.3. Ligadura de nervio infraorbitario.

Una vez visible el nervio, con ayuda de un asa de cristal se diseccionó el nervio de los tejidos adyacentes, para esto se introdujo la punta del asa de cristal por debajo del nervio, sin aplicar fuerza excesiva ni realizar movimientos agresivos que pudieran producir yatrogenia dentro del proceso quirúrgico; a continuación se realizaron dos ligaduras alrededor del nervio infraorbitario con hilo de seda negra 5-0 (Zama et al., 2019); este se obtuvo de un cartucho de sutura estéril; se retiró la aguja y se utilizó únicamente el hilo en este proceso, con ayuda del asa se deslizó el hilo por debajo del nervio, una vez logrado esto, el hilo de sutura se situó a los costados del nervio, se procedió a realizar un nudo de sutura, para esto, con ayuda de la mano izquierda se sostuvo la parte el hilo de la más largo; con la mano derecha se sujeta el porta agujas y se hacen dos lazadas alrededor del porta agujas (pasando el hilo por encima y luego por debajo del bocado), para posteriormente tomar con el bocado del porta agujas y tirar del extremo corto del hilo a través de las dos lazadas, formando así un nudo. (sin comprimir el nervio), al bajar el nudo fue importante conseguir un nudo plano; Se

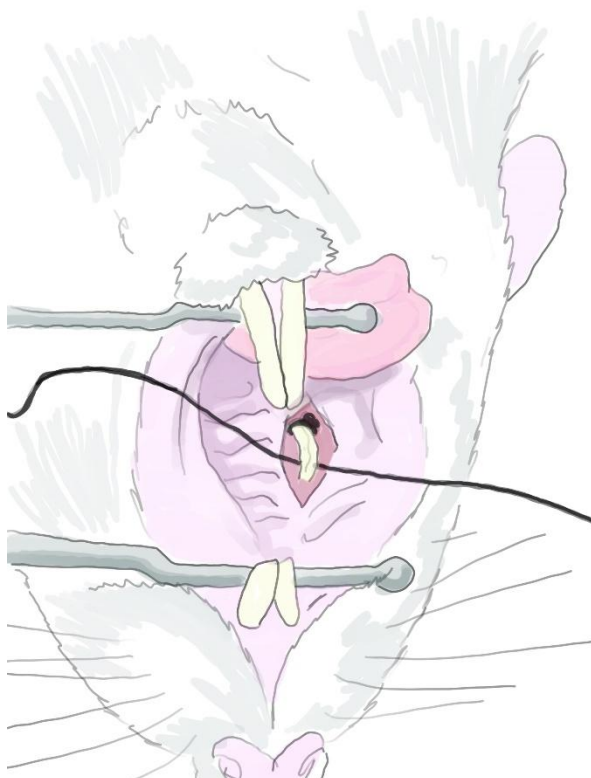


Figura 15. Ligadura infraorbitaria.
(elaboración propia)

realizó una nueva lazada en dirección contraria a la anterior y de una sola vuelta; se volvió a repetir el procedimiento a 2 mm de separación, para finalizar y con ayuda de unas tijeras corta sutura se cortan los sobrantes del hilo (Figura 15).

Una vez finalizada la colocación de ligadura en el nervio infraorbitario, se realizó el reposicionamiento del colgajo, para esto, con ayuda de unas pinzas adson se sostuvo el tejido mucogingival móvil; haciendo uso de unas pinzas porta-aguja y sutura de nylon 4-0 aguja $\frac{1}{2}$ círculo de forma triangular, se colocaron dos puntos de sutura simple discontinua, siguiendo la misma técnica usada para realizar la ligadura del nervio infraorbitario; estos nudos tuvieron de 2mm a 4 mm de separación entre sí; la sutura debe garantizar el adecuado cierre del colgajo elevado, evitando, sin embargo, un sellado hermético de la herida. El objetivo es lograr la hemostasia deseada al tiempo que se favorece el drenaje eficiente de cualquier tipo de exudado a través de la propia herida. Esta estrategia reduce la tensión interna en la herida y facilita la detección temprana de pus, en caso de que se haya producido.

6.4. Sutura de mucosa bucal.

Con ayuda de las pinzas porta aguja se hizo pasar la aguja de sutura en primer lugar por la parte fija de la encía palatina, en seguida se penetró la mucosa vestibular la cual sujetamos con pinzas adson, la aguja pasa por vestíbulo en dirección oblicua hacia arriba y hacia fuera, esto a 2mm del borde de la incisión y se procedió al cierre de la incisión, para lo cual se realizaron tres nudos simples con siguiendo la misma técnica y secuencia utilizada para para realizar la ligadura del nervio infraorbitario; es importante mencionar que los nudos no quedaron sobre la incisión, sino a 2mm de separación de esta, para evitar dehiscencias (Figura 16).



Figura 16. Sutura de mucosa bucal.
(elaboración propia)

Al terminar el reposicionamiento del colgajo se limpió con una gasa húmeda el área de la cirugía, y se liberó a la rata del abre bocas; debido a que el animal presentó pérdida de calor que podrían ser peligrosas, se colocó en un contenedor y una fuente de calor para mantenerla caliente el tiempo necesario, hasta que esta se recuperó de los efectos sedantes del fármaco usado para este procedimiento quirúrgico.

6.5. Cuidado post operatorio

La rata necesitó un tiempo para recuperarse de la sedación, por lo que se colocó en cajas de policarbonato completamente limpias, los cuales contaran con ventilación, aislada de ruido y separada de otras ratas, se mantuvieron con una fuente de calor continua, una cama de aserrín y una franela; tras una hora de observación la rata se mostraba sin complicaciones inmediatas de la cirugía, sin embargo se evitó reintegrar al animal con otros compañeros hasta que se hubiera recuperado por completo; se alimentó por sí misma, desplegó sus comportamientos básicos adecuadamente, en este momento la rata pasó a su alojamiento habitual, sin embargo se mantuvo en observación durante los próximos 7 días debido al procedimiento quirúrgico (Deseure y Hans, 2015).

Diariamente se revisó a cada rata para comprobar que no existiera complicación en el área de la cirugía hasta el retiro de puntos de sutura, el cual se realizó 5 días posteriores al procedimiento quirúrgico.

6.6. Evaluación de hipersensibilidad estímulo dependiente

La hipersensibilidad estímulo dependiente se evaluó midiendo la respuesta de la rata ante estímulos mecánicos provocados; para lograr esta evaluación se colocó a cada rata en una caja acrílica para evaluación de hipersensibilidad estímulo dependiente que medía de largo 24 cm, ancho 14 cm, alto 17 cm (Deseure y Hans, 2015), esta sirvió para facilitar la evaluación estímulo dependiente; Se utilizó una serie graduada de 11 filamentos de von Frey (0.4g, 0.6g, 1g, 1.4g, 2g, 4g, 6g, 8g, 10g, 15g y 26g), siguiendo los métodos utilizados para determinar el umbral de retiro reportados en 2017 por Akinotola (Akintola T. et al., 2017).

Se mantuvo a la rata en un ambiente sin ruido exterior que pudiera producir estrés, se permitió a la rata habituarse a la caja de evaluación aproximadamente 10 minutos antes de iniciar pruebas de estímulos (Deseure y Hans, 2015), o hasta el momento que la rata se mostrara en estado de olfateo, una vez que la rata se encontraba tranquila, se iniciaron las pruebas estímulo-dependiente, haciendo uso de los filamentos de Von Frey, los cuáles fueron colocados en el hocico del animal, en la zona de las vibrisas hasta que se curvo cada filamento, cabe mencionar que entre el cambio de filamentos de Von Frey hubo un tiempo de 20 segundos, esta pausa tuvo el propósito de permitir a la rata volver a un estado de olfateo.

Las respuestas de retracción ante una serie de estímulos mecánicos se utilizan comúnmente en modelos animales. Esta reacción refleja la alteración sensorial en el animal, caracterizada como alodinia, un signo observado en presencia de efectos de neuralgia. En la fase 1, con el propósito de conocer el tiempo de inicio de la alodinia estímulo-dependiente inducida por la ligadura infraorbitaria, se realizó esta evaluación cada dos días, durante un periodo de 30 días después del acto quirúrgico; para la fase 2 se realizó la evaluación mecánica estímulo dependiente durante un periodo de 8 horas, evaluando a los 0, 15, 30, minutos y a las 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 horas posteriores de la administración del fármaco/ vehículo; esta evaluación se realizó al día 21 después de la cirugía, ya que en la fase 1 se demostró que la sintomatología de alodinia estímulo-dependiente se presenta a partir del día 19.

6.7. Determinación del umbral de retiro

El método más utilizado para evaluar la alodinia mecánica fue desarrollado por el fisiólogo austríaco Maximilian Von Frey, quien desarrollo una serie de instrumentos los cuales llevan por nombre filamentos de Von Frey; Este procedimiento de evaluación mide la respuesta de retirada mecánica utilizando los filamentos de Von Frey, durante cada evaluación se aplican los filamentos calibrados con diámetros y fuerzas crecientes sobre la piel de los animales hasta que se doblan ligeramente. Las respuestas de retirada de los animales se observan cuidadosamente; un umbral

de retirada reducido o una frecuencia de retirada aumentada son indicativos de un comportamiento de dolor (Liu S. et al., 2023).

Si bien la mayoría de los laboratorios han utilizado monofilamentos (también conocidos como filamentos de Von Frey) para evaluar la sensibilidad mecánica de los roedores, ya que estos filamentos han demostrado ser útiles para evaluar tanto hiperalgesia mecánica como alodinia en modelos animales; el cual es comúnmente utilizado en la pata trasera de los animales, específicamente en la superficie plantar mientras se encuentra sobre una superficie metálica de malla como respuesta al dolor (Karth S. et al., 2016); esta prueba también puede aplicarse en la cabeza y la cara para evaluar el dolor orofacial; sin embargo para esta última es necesario restringir el movimiento del animal; para la cual se utilizan dos métodos para restringir el movimiento de los animales durante la prueba: (1) sujetar a los roedores en la mano para controlar su movimiento y (2) usar una cámara personalizada u otros dispositivos para sujetar al animal pero exponer su cabeza y cara para realizar pruebas. (Liu et al., 2023)

Los umbrales mecánicos se midieron utilizando filamentos de von Frey calibrados, Cada serie de estimulación comenzaba con el filamento más bajo e iba ascendiendo; cada uno se aplicaba 3 veces cerca del centro de la almohadilla vibril (en la región inervada por el infraorbitario) (Lopes R. et al., 2023) y continuaba hasta el filamento que evocaba dos veces uno de los siguientes comportamientos nociceptivos: retirada rápida de la cabeza, reacciones de escape, reacciones cortas de ataque o aseo facial duradero (Nones C. et al., 2017), pudiéndose graficar por medio del umbral del 50% de retiro de descrita por Dixon, tal como lo mencionan Lei Xia en 2019 (Xia L. et al., 2019).

6.8. Eutanasia

Al finalizar el periodo de observación y evaluación del estudio, se procedió a la eutanasia de los animales, de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana NOM062, utilizando métodos físicos. Se aplicó una técnica de sedación previa a la decapitación, una práctica común en la eutanasia de roedores y conejos pequeños.

Este procedimiento se llevó a cabo mediante el empleo de un dispositivo especializado conocido como guillotina, que ha demostrado ser un método eficaz para obtener tejidos y fluidos corporales libres de contaminación química, así como para preservar la integridad del tejido cerebral.

El animal se introduce en una cámara en la cual se suministrará isofluorano, para evitar estrés innecesario a las ratas, es importante mantenerlas en la cámara unos minutos para que la reconozcan y se adapten a ella, reduciendo así su estrés, utilizando isofluorano y el 70% de aire, se suministra dentro de la cámara para lograr la pérdida rápida de consciencia sin hipoxia. Las ratas quedarán inconscientes a los 40 segundos aproximadamente, a los 2 minutos dejan de respirar y entre 5 a 7 minutos hay paro definitivo de la respiración (Vargas M. et al., 2018).

6.9. Toma de Muestras

Para la extracción del cerebro se retiró la piel de la cabeza seccionando la base de las orejas, se corta la unión occípito-atloidea, y con ayuda de unas tijeras se introducen en el agujero magno y se corta un triángulo rodeando el cerebro hasta la confluencia de ambos ojos, se retira el cráneo, teniendo acceso a cerebro (Bravo A., 2019). El cerebro se retira de su cavidad y es lavado con solución salina, posteriormente se realizaron los cortes y extracción de muestras, recolectándolas en un tubo eppendorf previamente rotulado y pesado, una vez colocada la muestra se vuelve a pesar y se almacena a -70°C .

6.10. Diseño Experimental.

Para su desarrollo se hizo uso de un modelo animal de hipersensibilidad estímulo dependiente neuropático; para fines de este estudio se requirió de un total de 96 ratas; las cuales, durante el transcurso de la investigación, estas se distribuyeron en dos fases.

6.10.1. Grupo de estandarización del modelo para evaluación de alodinia estímulo dependiente tras una lesión de ligadura crónica del nervio infraorbitario

En la primera fase los animales utilizados para este estudio se distribuyeron en tres grupos de 12 ratas cada uno, sumando un total de 36 ratas en esta primera etapa; cada grupo de 12 ratas contó con las características que se describen a continuación:

Grupo **Naive**: grupo de 12 ratas sin ningún procedimiento quirúrgico.

Grupo **Sham**: grupo de 12 ratas, las cuales recibieron un procedimiento quirúrgico simulado sin ligadura ni disección del nervio infraorbitario.

Grupo **CNIO**: grupo de 12 ratas las cuales se sometieron al modelo quirúrgico con ligadura del nervio infraorbitario.

Durante esta etapa se realizó evaluación mecánica con filamentos de voy fray en el área de las vibrisas de la rata, con la finalidad de conocer el tiempo en días en que aparece evidencia estimulo dependiente.

Estandarización del modelo para evaluación de alodinia estimulo-dependiente

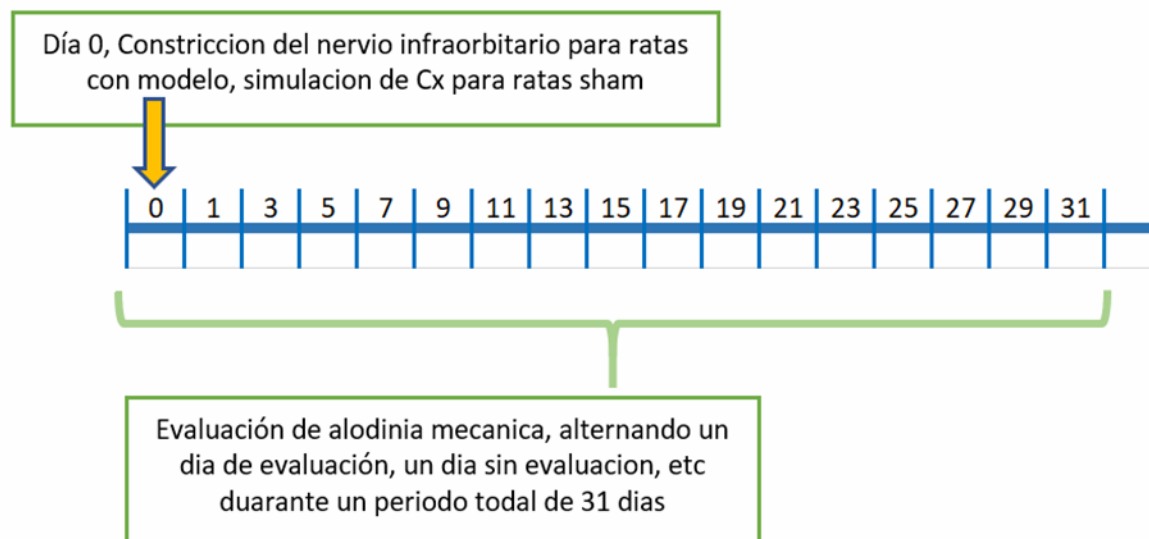


Figura 17. Estandarización del modelo para evaluación de alodinia estimulo-dependiente

6.10.2. Grupos de evaluación del tras administración de amantadina como tratamiento de la alodinia consecuente a una ligadura crónica del nervio infraorbitario en rata

Durante la segunda fase de este proyecto, fueron utilizadas 60 ratas wistar; en esta etapa las ratas se distribuyeron en 5 grupos de 12 ratas cada uno, los cuales se describe a continuación:

Grupo **Naive**: grupo de 12 ratas, usado como grupo control, las cuales no recibieron ningún procedimiento quirúrgico.

Grupo **Sham**: grupo de 12 ratas, las cuales recibieron un procedimiento quirúrgico simulado sin ligadura del nervio infraorbitario.

Grupo **CNIO + vehículo**: grupo de 12 ratas, a las cuales se les realizó el procedimiento quirúrgico con ligadura del nervio infraorbitario; a este grupo se les administró un vehículo de solución fisiológica al 0.5% como tratamiento (Chamorro-Marín et al., 2009)

Grupo **CNIO + amantadina**: grupo de 12 ratas, a este grupo se les realizo el procedimiento quirúrgico con ligadura del nervio infraorbitario; a este grupo se les administró 50 mg/kg/día de clorhidrato de amantadina como tratamiento (Snijdelaar D. et al., 2005).

Grupo **CNIO + positivo**: grupo de 12 ratas a las cuales se les realizo el procedimiento quirúrgico con ligadura del nervio infraorbitario, a este grupo se les administró 30 mg/kg/día de gabapentina como tratamiento (Dworkin R. et al., 2007).

Cada grupo de la segunda fase recibió el tratamiento correspondiente, este fue suministrado una vez transcurrido el tiempo en días en que aparece la sintomatología de alodinia estímulo dependiente, una vez iniciado el tratamiento se evaluó el retiro de la cara a los 0, 15, 30, minutos y a las 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 horas; para lo cual se colocaron a cada rata en una caja de acrílico individual, en un cuarto aislado de contaminación de ruido.

Evaluación tras administración de amantadina como tratamiento en un modelo de alodinia estímulo-dependiente consecuente a una ligadura crónica del nervio infraorbitario en rata.

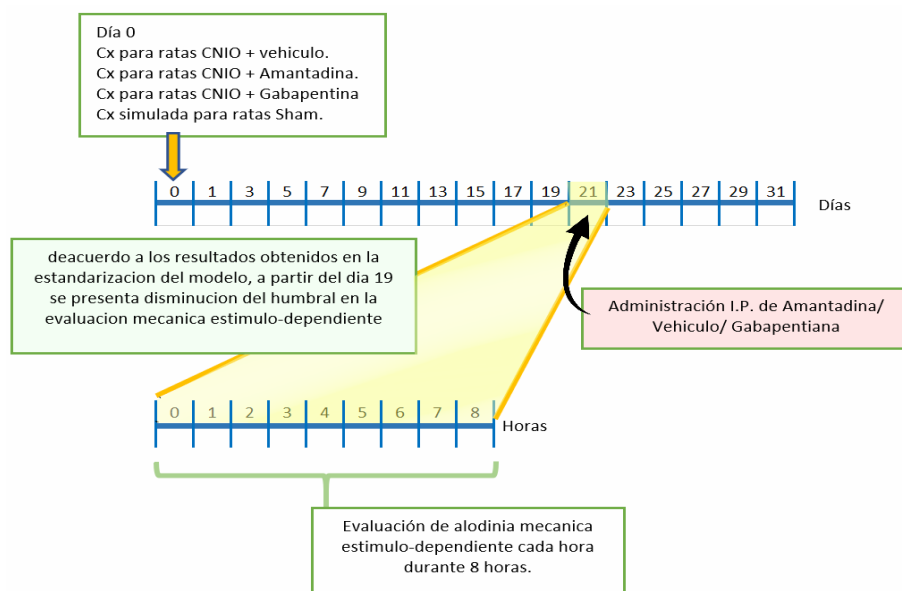


Figura 18. Evaluación del efecto de amantadina como tratamiento anti nociceptivo en un modelo de alodinia estímulo-dependiente

6.10.3. Técnicas bioquímicas

6.10.3.1. Técnica de lipoperoxidación

La técnica de lipoperoxidación, inicialmente propuesta por Triggs y Willmore (Triggs y Willmore, 1984), fue posteriormente modificada por Diaz-Ruiz y colaboradores. (Diaz-Ruiz et al., 1999), implica la obtención de una muestra del ganglio trigémino de la rata para su análisis, el cual fue pesado en una balanza analítica o se tomó 1 ml. del homogenado del tejido para medición de proteína; el tejido se homogeneizó en 3 ml de solución salina fría de cloruro de sodio (0.9% pH 7.4), se separaron en 2 tubos de vidrio (1 ml en cada uno); se añadieron 4 ml de una mezcla de cloroformo-metanol (2:1 v/v) a las muestras, las cuales fueron agitadas en un vortex durante 10 segundos, para mantenerse en reposo durante 30 minutos en frío y sin luz para que se separe la fase clorofórmica de la metanólica. Se realizaron 2 lecturas por cada tubo de la fase clorofórmica a 370 nm de emisión y 430 de excitación en un equipo de espectrofotometría de fluorescencia. Los resultados fueron ajustados con un estándar de concentración conocida de quinina.

6.10.3.2. Técnicas para medición de GSH

Se tomó una porción de tejido del ganglio trigémino, la cual se homogeneizó en 3.7 ml de buffer de fosfato de sodio 0.1M-EDTA 0.005M pH 8 y 1 ml de HPO₃ al 25%, utilizando un sonicador y manteniendo las muestras en hielo. Posteriormente, las muestras se centrifugaron a 12,000 rpm durante 15 minutos a 4°C. Después de la centrifugación, se tomaron 60 µl del sobrenadante y se añadieron 540 µl de buffer de fosfato de sodio 0.1M-EDTA 0.005M.

En un tubo Eppendorf de 1.5 ml de color ámbar, se preparó una mezcla como sigue: 12 µl del sobrenadante diluido, 216 µl de buffer de fosfato de sodio 0.1M-EDTA 0.005M, y 12 µl de OPA. La combinación se dejó reposar durante un lapso de 15 minutos a temperatura ambiente. Luego, se agregaron 100 µl de esta combinación en cada pocillo y se realizó la lectura con una longitud de onda de 350 nm excitación y 420 nm de emisión.

6.10.3.3. Técnicas para medir los niveles de citocinas

La concentración del TNF- α en tejido fueron evaluadas por la técnica de ELISA, para la cual se obtuvo una muestra de tejido cerebral, esta se almacenó en un tubo eppendorf y se homogenizo en buffer de lisis y la centrifugación se llevó a cabo a 10,000 rpm durante 10 minutos a 4°C para obtener el sobrenadante, el cual fue utilizado para determinar los niveles de TNF- α mediante el uso de un kit ELISA.

6.11. Análisis Estadístico

Los datos fueron analizados para verificar la homogeneidad de las varianzas. Una vez confirmada esta condición, se aplicaron análisis estadísticos, tanto paramétricos como no paramétricos. Específicamente, se realizó un análisis de varianza (ANOVA) de una vía, seguido por la prueba de dunet o la prueba de Kruskal-Wallis, junto con la prueba U de Mann-Whitney, para analizar los marcadores de estrés oxidativo e inflamación. Además, se aplicó la prueba estadística ANOVA de medidas repetidas seguida de la prueba de dunet para la evaluación del comportamiento.

Todos estos análisis se llevaron a cabo utilizando el software estadístico SPSS. (Statistical Package for the Social Sciences), versión 22.0.

Para evaluar de manera cuantitativa la eficacia del fármaco administrado, se utilizó el porcentaje del efecto máximo posible (% MPE, por sus siglas en inglés). Esta medida permite expresar la magnitud del efecto observado en relación con el efecto máximo teórico que puede obtenerse (Niv D, et al 1998), el cálculo del % MPE se basa en la siguiente fórmula:

$$\%MPE = \left(\frac{\text{Valor post-tratamiento} - \text{Valor basal}}{\text{Valor máximo posible} - \text{Valor basal}} \right) \times 100$$

Su uso es útil en estudios farmacológicos porque permite comparar los datos obtenidos entre diferentes grupos experimentales, dosis o tratamientos (Yaksh & Wallace, 2011), facilita la interpretación de la eficacia relativa del fármaco en pruebas donde se establece un límite superior de respuesta, como en modelos animales de dolor (Niv D, et al 1998). De esta manera, se obtiene una medida estandarizada que contribuye a una mejor comparación y análisis de los resultados.

7.0. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.0.1. Determinación inicio de la alodinia estimulo-dependiente después de la ligadura del nervio trigémino a través de una evaluación curso-temporal, utilizando pruebas de estimulación mecánica.

Los resultados de la estandarización del modelo conductual para evaluación de alodinia estimulo-dependiente tras ligadura crónica del nervio infraorbitario se muestran en la Figura 19. En la Figura A se presentan los resultados de la evaluación mecánica de la retracción facial en el lado contralateral; donde se observa que el grupo sin ningún tratamiento (Naive) muestra los valores conductuales normales, el grupo con simulación de cirugía (Sham) presenta un comportamiento similar al de las ratas Naive, con la diferencia que en los primeros 5 días tras la simulación de la cirugía presentaron una leve reducción del umbral de retiro de cara, mismo que se restablece en días posteriores. Los animales con ligadura crónica del nervio infraorbitario (CNIO) presentaron reducción en el umbral de retiro de cara, a valores por debajo de las ratas Naive y Sham, sin embargo, no representan respuestas significativas. En la Figura A1 se presentan los resultados de la evaluación de la respuesta de retirada facial frente al estímulo en el lado ipsilateral a la cirugía; donde se observa que el grupo sin ningún tratamiento (Naive) muestra los valores conductuales normales, similares al obtenido en el lado contralateral. El grupo con simulación de cirugía (Sham) presenta un comportamiento similar al obtenido en el lado contralateral. Las ratas con ligadura crónica del nervio infraorbitario (CNIO) presentaron reducción en el umbral de retiro de cara, la cual se muestra en evolución constante a partir del día 7, pero no es sino a partir el día 19 que las respuestas ante los estímulos mecánicos descienden por debajo del límite de alodinia táctil, mostrando así establecimiento de hipersensibilidad estimulo-dependiente en el lado ipsilateral de las ratas bajo el modelo de ligadura crónica del nervio infraorbitario. En la Figura B se observa el promedio de gramos de fuerza aplicados en el área de las vibrisas contralaterales en los que cada grupo (Naive, Sham, CNIO) reaccionaron evadiendo la cara ante la prueba estimulo mecánica con los filamentos de Von Fray; obteniendo valores

similares entre los tres grupos de ratas. En la Figura B1 se presenta un gráfico representando el promedio de gramos de fuerza aplicados en el área de las vibrisas ipsilaterales en los que cada uno de los diferentes grupos (Naive, Sham, CNIO) reaccionaron evadiendo la cara ante la prueba estímulo mecánica con los filamentos de Von Fray; obteniendo valores similares entre los grupos Naive y Sham, sin embargo para el grupo CNIO se observa una disminución de los gramos de fuerza en los que las ratas retiraban la cara durante las pruebas de estimulación mecánica.

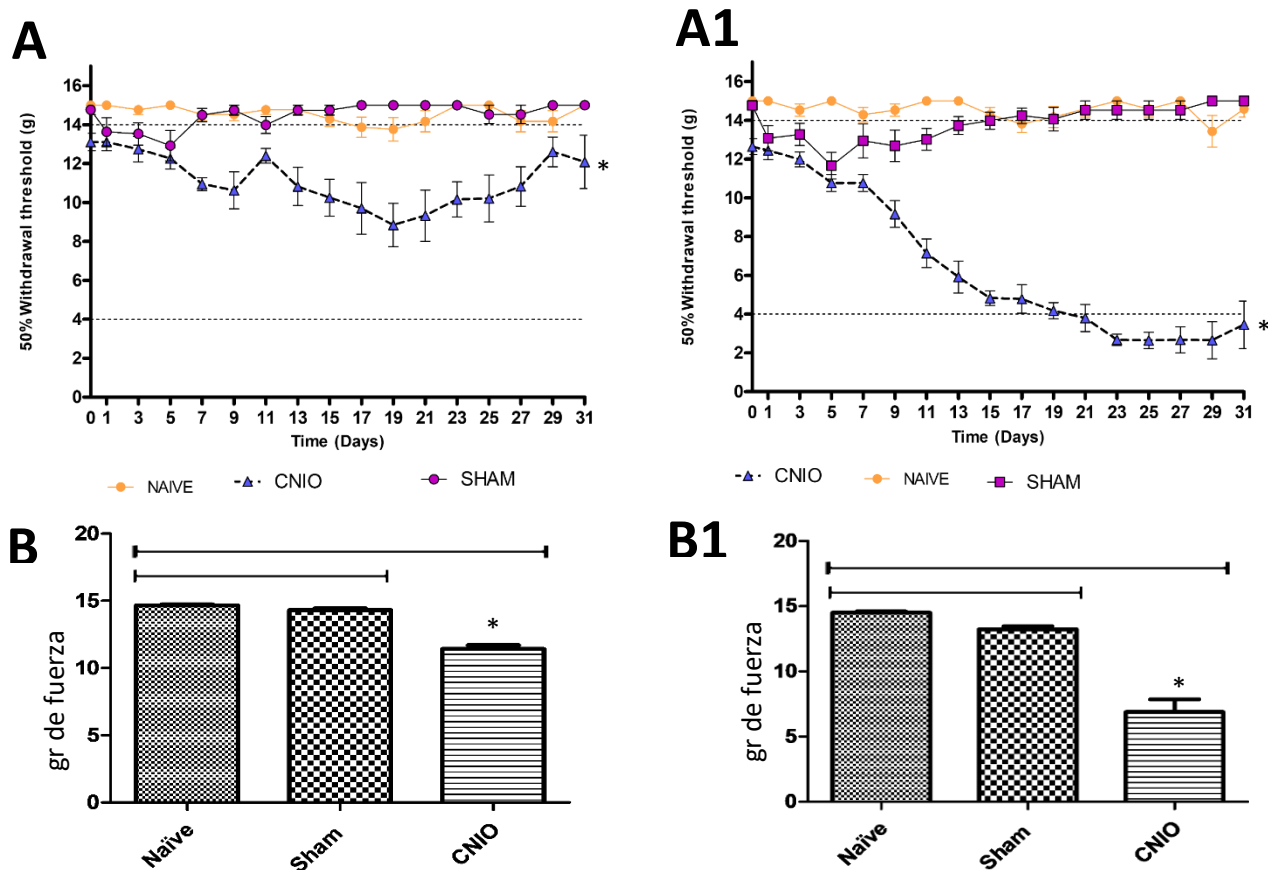


Figura 19. Curso temporal para determinar el inicio de la alodinia estímulo-dependiente después de la ligadura del nervio trigémino a través de una evaluación curso-temporal.

Panel (A) Resultados del curso temporal de retiro de la cara del lado contralateral del procedimiento quirúrgico, en el panel (A1) se muestran los valores promedio obtenidos del lado ipsilateral.

Panel (B) Resultados de la evaluación curso temporal de retiro de la cara del lado ipsilateral del procedimiento quirúrgico. Panel (B1) se observan los valores promedio de los datos obtenidos del lado ipsilateral. Los grupos experimentales incluyen ratas sanas (Naive), con procedimiento quirúrgico simulado (Sham) y con ligadura crónica del nervio infraorbitario (CNIO).

Los datos se presentan como media $\pm$ error estándar de la media, con $n = 42$

Se utilizó ANOVA de medidas repetidas seguido de la prueba de dunet. * $p < 0.05$.

7.0.2. Análisis del efecto antialodínico provocado por la administración de amantadina en ratas con hipersensibilidad estimulada debido a la ligadura crónica del nervio infraorbitario.

En la Figura 20, se exhiben los resultados del efecto antialodínico tras la administración de una única dosis de amantadina (50 mg/kg) por vía intraperitoneal (I.P). Los valores representados en la imagen indican que 21 días posteriores al procedimiento quirúrgico los grupos de control, tanto Naive como Sham, muestran umbrales entre 12 g y 15 g, sugiriendo la ausencia de alodinia táctil. Además, la aplicación intraperitoneal de amantadina (50 mg/kg) aumentó el nivel de respuesta al dolor en el lado de la cara del mismo lado que se realizó la ligadura del nervio infraorbitario en las ratas.

Sin embargo, en las ratas del grupo de control positivo (gabapentina 30 mg/kg I.P.), se evidenció un aumento notable del umbral de retirada facial, indicando una mayor reducción de los signos de alodinia táctil orofacial. Este efecto alcanzó su punto máximo a las 4 horas, a diferencia del grupo de ratas que solo recibió el vehículo (1 ml de solución salina fisiológica al 0.9% por vía intraperitoneal), donde no se detectó dicho efecto antialodínico.

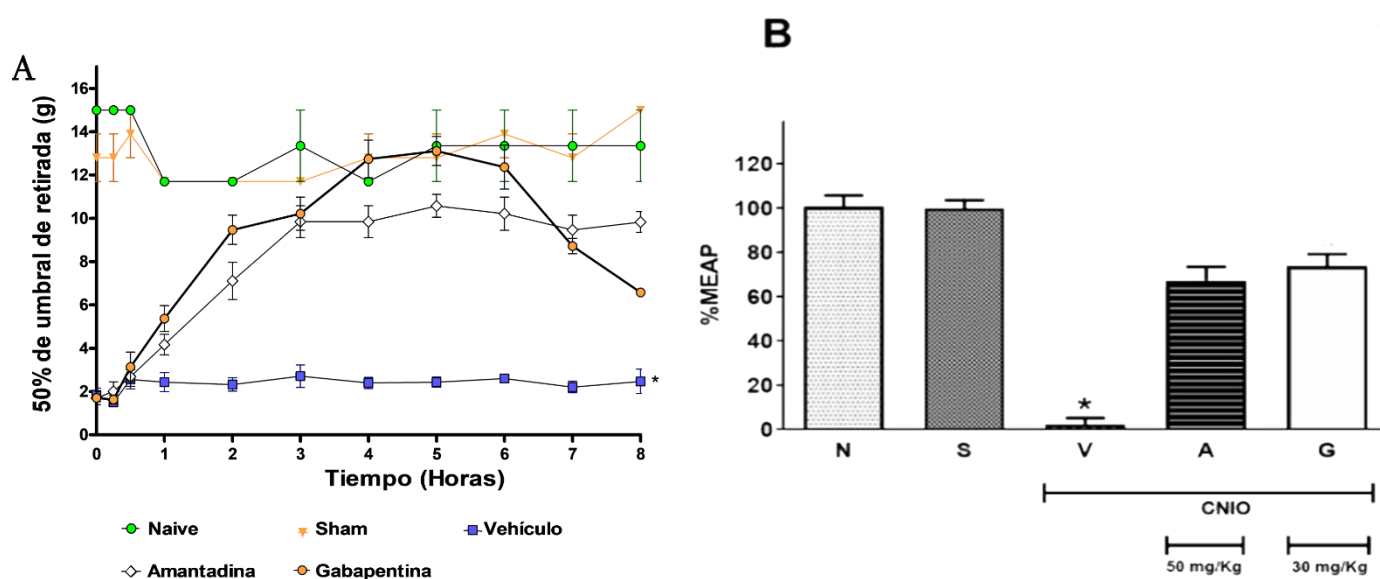


Figura 20. Efecto del tratamiento con Amantadina sobre hipersensibilidad estímulo-dependiente después de la ligadura crónica del nervio trigémino. Panel (A) se muestran los resultados de la evaluación curso temporal de retiro de la cara del lado ipsilateral del procedimiento quirúrgico tras la administración única de 50mg/kg de amantadina (A), 30mg/kg de gabapentina (G), solución salina (V), Naive o sanas (N) y solo con el procedimiento quirúrgico o sham (S) Ligadura del nervio crónica del nervio infraorbitario (CNIO). Mientras que en el panel (B) se muestra los resultados obtenidos del máximo efecto antialodínico posible (%MEAP) en los grupos tratados con dosis única de amantadina (A) y gabapentina (G) contrastando con los grupos de ratas sin tratamiento (N), sham (S) y vehículo (V), donde puede observarse que los tratamientos de amantadina y gabapentina presentan efecto antialodínico estadísticamente significativo, en comparación con el grupo V, el cual no recibió tratamiento farmacológico. Realizado por medio de un ANOVA de medidas repetidas seguida de la prueba de Tukey. * $p < 0.05$

7.0.3. Evaluación del impacto del tratamiento con amantadina en la hipersensibilidad estímulo-dependiente en ratas con ligadura crónica del nervio infraorbitario mediante la medición de citocinas proinflamatorias.

En la Figura 21 se presentan los resultados de la administración única de tratamiento con amantadina, gabapentina y vehículo. (21 días tras la lesión del nervio infra orbitario). En la imagen A se observa que la dosis de amantadina de 50 mg/kg produjo la reducción del TNF- α , mientras que las ratas tratadas con gabapentina de 30 mg/kg presentaron un aumento de TNF- α respecto a las ratas sin tratamiento; algo importante de resaltar ocurre con las ratas tratadas con vehículo (solución salina), las cuales presentaron una reducción de TNF- α , similar a la presentada por las ratas con amantadina. Mientras tanto en la prueba de ELISA para IL-6 se presenta el mismo comportamiento que el obtenido con TNF- α , en el cual tanto las ratas con amantadina como las ratas con vehículo presentan reducción de IL-6 respecto a las ratas sin tratamiento (CNIO), de igual manera, las ratas tratadas con gabapentina mostraron un aumento en la cantidad de IL-6 respecto a las ratas sin tratamiento.

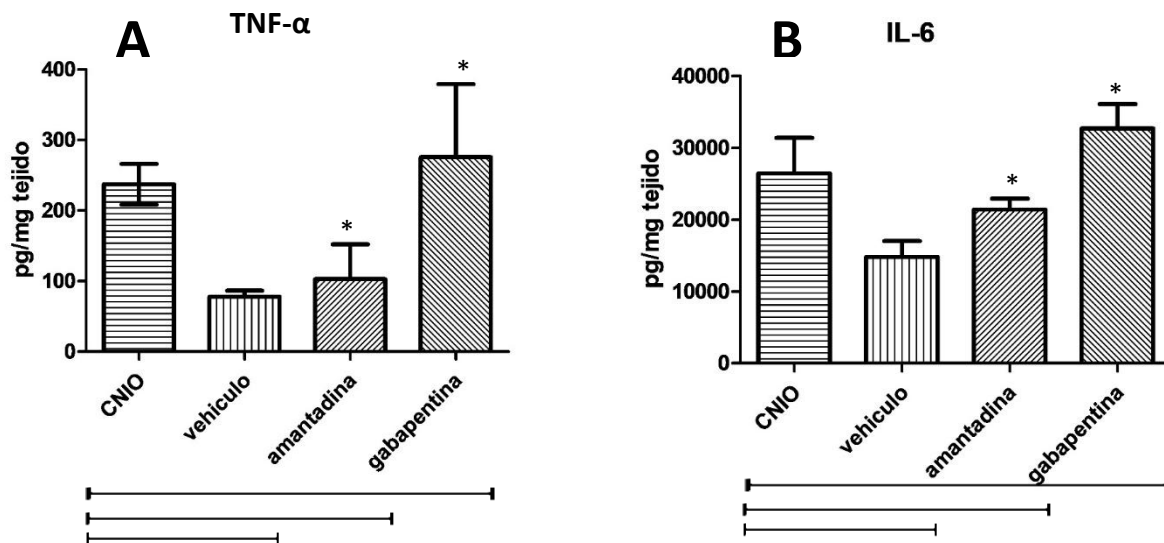


Figura 21. Evaluar el efecto antiinflamatorio de la Amantadina evaluando los niveles de citocinas proinflamatorias mediante pruebas de ELISA.

Panel (A) Se muestran los resultados de las concentraciones de TN α expresados en pg/mg en tejido de la rama infraorbitaria ipsilateral mediante prueba ELISA. Panel (B) Resultados de las concentraciones de IL-6 expresadas en pg/mg en el tejido de la rama infraorbitaria ipsilateral. Ratas tratadas con 50mg/kg de amantadina en dosis única, 30mg/kg de gabapentina, solución salina (Vehículo). Todos los animales fueron sometidos a el modelo de ligadura del nervio crónica del nervio infraorbitario (CNIO) ANOVA de una vía seguida de la prueba de dunet. *p < 0.05.

7.0.4. Determinación del impacto del tratamiento con amantadina en la hipersensibilidad estímulo-dependiente en ratas con ligadura crónica del nervio infraorbitario mediante la disminución de la peroxidación lipídica.

En la Figura 22 se presentan los resultados de la administración única de tratamiento con amantadina, gabapentina y vehículo. (21 días tras la lesión del nervio infra orbitario). En la imagen A se observa que el grupo Naïve y Sham los cuales representan los valores basales de las ratas sin lesión crónica del nervio infraorbitario; se muestra los valores de lipoperoxidación obtenidos en ratas con cirugía de ligadura sin tratamiento, se observan diferencias estadísticamente significativas entre los dos primeros grupos y el grupo de ratas que se sometieron a cirugía; además, se comparan los resultados obtenidos en las ratas tratadas con dosis única de amantadina 50mg/kg, gabapentina 30mg/kg y el vehículo; donde se

muestra una reducción significativa ($p < 0.05$) de lipoperoxidación en las ratas tratadas con amantadina y gabapentina, siendo la segunda la que alcanza un mayor efecto, sin embargo las diferencias producidas entre ambos fármacos no son significativas, no así los resultados obtenidos en las ratas con tratamiento de vehículo, las cuales no muestran signos de mejoría. Estos resultados fueron obtenidos al analizar el tejido de la porción de la rama infraorbitaria ipsilateral; los resultados obtenidos al analizar el tejido del ganglio trigémino ipsilateral fueron muy similares los cuales se muestran en el panel B de la Figura 22.

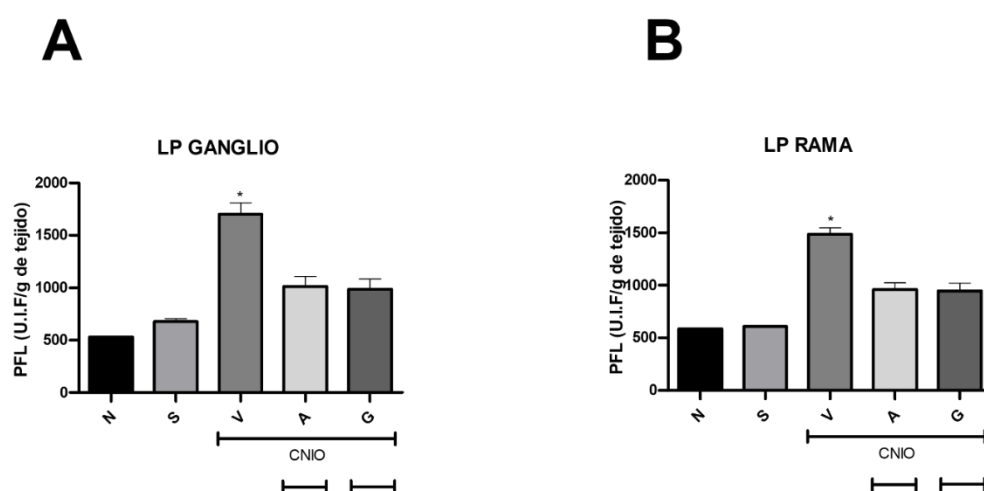


Figura 22. Evaluación del efecto antialodínico evaluando los niveles de lipoperoxidación en tejido de nervio infraorbitario y ganglio trigémino ipsilateral en rata.

Panel (A). Resultados de niveles de peroxidación lipídica en los diferentes grupos incluidos en el estudio en tejido de nervio infraorbitario ipsilateral, mientras que en el panel (B) se observan los resultados de la concentración de peroxidación lipídica en el tejido del ganglio trigémino ipsilateral en los diferentes grupos incluidos en el estudio. Grupo con administración única de 50mg/kg de amantadina (A), 30mg/kg de gabapentina (G), solución salina (V), Naive o sanas (N) y solo con el procedimiento quirúrgico o sham (S) Ligadura del nervio crónica del nervio infraorbitario (CNIO). ANOVA de una vía seguida de la prueba de dunet. $*p < 0.05$.

7.0.5. Evaluación del efecto del tratamiento con amantadina en la hipersensibilidad estímulo-dependiente en ratas con ligadura crónica del nervio infraorbitario mediante el aumento de los niveles de glutatión reducido.

En la Figura 23 se presentan los resultados de la administración única de tratamiento con amantadina, gabapentina y vehículo. (21 días tras la lesión del nervio infra orbitario). En la imagen A se muestran resultados obtenidos a partir de tejido de rama infraorbitaria ipsilateral, en la cual se pueden observar los valores basales en los productos de GSH en los grupos Naïve y Sham los cuales corresponden a las ratas sin lesión crónica del nervio infraorbitario; asimismo se muestra los valores de obtenidos en ratas con cirugía de ligadura sin tratamiento, contrastando las diferencias significativas entre los grupos sin lesión y el grupo de las ratas con cirugía; se observan también los resultados obtenidos en las ratas bajo tratamientos los cuales fueron dosis únicas de amantadina 50mg/kg, gabapentina 30mg/kg y vehículo (solución salina 0.9%); donde se muestra una recuperación significativa ($p < 0.05$) en los productos de GSH en las ratas tratadas con amantadina y gabapentina, siendo la primera quien alcanza una mayor recuperación en niveles de GSH, sin embargo las diferencias producidas entre ambos fármacos no son significativas, no así los resultados obtenidos en las ratas con tratamiento de vehículo, las cuales no muestran signos de mejoría y se mantiene en los mismos niveles que las ratas con cirugía pero sin tratamiento alguno. En el panel B se muestran resultados obtenidos al analizar el ganglio trigémino ipsilateral, donde se observan resultados similares en donde podemos observar una tendencia idéntica a las del panel A, Sin embargo, en esta ocasión, se observa un ligero cambio en los niveles de GSH en las ratas tratadas con vehículo, aunque este cambio es mínimo y no alcanza significancia estadística. Clínicamente, no se detectaron diferencias, como se puede apreciar en la figura 20.

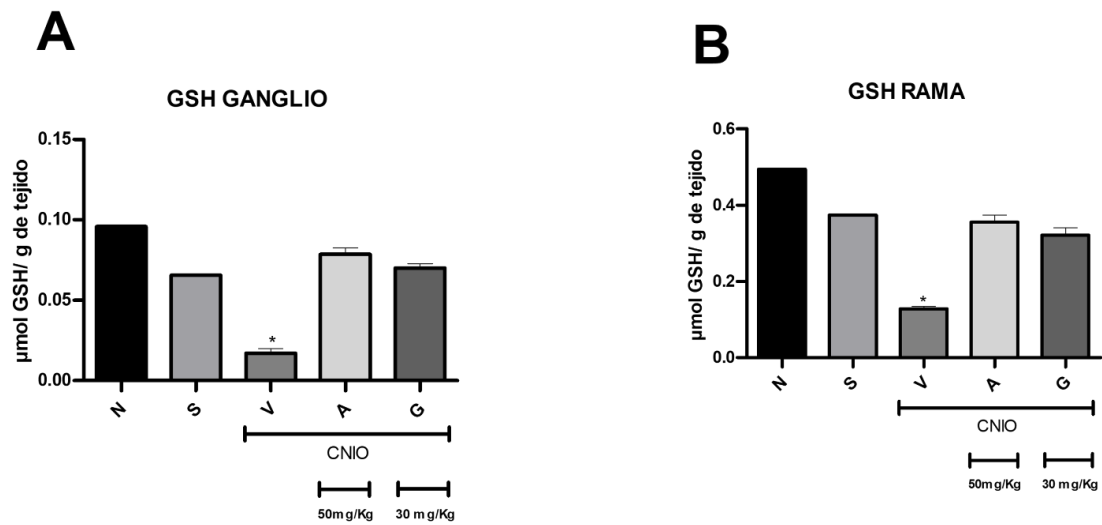


Figura 23. Evaluación del efecto antialodínico evaluando los productos de GSH en tejido de nervio infraorbitario y ganglio trigémino ipsilateral en rata.

Panel (A) Resultados de la concentración de productos de GSH en los diferentes grupos incluidos en el estudio en tejido de nervio infraorbitario ipsilateral, mientras que en panel (B) se observan los resultados de la concentración de productos de glutatión reducido en el tejido del ganglio trigémino ipsilateral en los diferentes grupos incluidos en el estudio. Grupo con administración única de 50mg/kg de amantadina (A), 30mg/kg de gabapentina (G), solución salina (V), Naive o sanas (N) y solo con el procedimiento quirúrgico o sham (S) Ligadura del nervio crónica del nervio infraorbitario (CNIO). ANOVA de una vía seguida de la prueba de Dunnett. * $p < 0.05$

7.1. Discusión

Durante el presente proyecto se realizó la estandarización de un modelo de alodinia trigémina en rata por ligadura crónica del nervio infraorbitario, con el cual se demostró su eficacia produciendo conductas nociceptivas estímulo-dependientes en la zona ipsilateral de las vibrisas, conductas que fueron observadas desde el décimo quinto día postquirúrgico y con un establecimiento de mayor hipersensibilidad a partir del décimo noveno día postquirúrgico, manteniéndose constante hasta el trigésimo día; estos resultados obtenidos de la estandarización del modelo siguieron el desarrollo de conductas propias del dolor neuropático, sugiriendo que la ligadura crónica realizada en el nervio infraorbitario de la rata es capaz de desarrollar hipersensibilidad estímulo dependiente, tal como lo reportan Deseure y Hans en 2015, donde describen el establecimiento de dichas conductas; sin embargo a diferencia de nuestros resultados, reportan la aparición sintomática a partir del octavo día, resultados que difieren significativamente de los obtenidos en nuestro proyecto, asimismo en el trabajo reportado por Deseure, llevaron un seguimiento de las ratas únicamente por 15 días, mientras que nosotros lo llevamos por 30 días, sin embargo Zama y colaboradores (Zama M. et al., 2019) reportan la aplicación similar de un modelo de ligadura crónica infraorbitaria reportando la aparición sintomática partir del día 1 tras el procedimiento quirúrgico, alcanzando una mayor sintomatología de alodinia el día 14, lo cual concuerda con nuestros resultados; al igual que lo reportan Lu Wang y colaboradores (Wang L. et al., 2020), quienes evaluaron durante 30 días el comportamiento de ratas tras una cirugía de ligadura del nervio infraorbitario, obteniendo como resultados persistencia de alodinia estímulo dependiente aumentada a partir del día 15 tras la cirugía; durante esta etapa en el modelo se observó que las ratas operadas mostraban un aumento progresivo de esta sintomatología, alcanzando su mayor grado de sensibilidad entre el día 19 y 23, que a diferencia de lo reportado en trabajos como el publicado por Chuanjie Wu y colaboradores (Wu C. et al., 2016) , Zama en 2019 (Zama M. et al., 2019) o Lu Wang (Wang L. et al., 2020), obtuvimos posterior al día 15 un aumento en la sensibilidad estímulo dependiente de las ratas sometidas al procedimiento quirúrgico, situación que no se presenta en los trabajos reportados por los autores

antes mencionados entre otros, asimismo las ratas bajo cirugía simulada no presentaron cambios significativos respecto a las ratas Naive sin ningún procedimiento quirúrgico (sanas), del mismo modo que se reporta en trabajos como los citados anteriormente, demostrado reproducibilidad del empleo de este modelo de ligadura infraorbitaria para desarrollo de alodinia estímulo dependiente en el área orofacial de la rata, emulando de esta manera la presencia de neuralgia trigeminal en los animales, lo cual sirvió para el posterior desarrollo del presente trabajo comprobando la eficacia de diferentes fármacos para disminuir la sintomatología.

En este contexto, como se mencionó anteriormente, el dolor está compuesto por un sistema neuronal sensitivo y vías nerviosas aferentes que responden a estímulos nociceptivos tisulares (Buckcanan A. et al., 2020). Este fenómeno se caracteriza por un estado de hiperexcitación de las aferentes, manifestándose en respuestas anormalmente aumentadas a estímulos nocivos, lo cual se relaciona con el dolor espontáneo y la mayor sensibilidad (Sessle B., 2021); Este proceso implica la liberación de diversos neurotransmisores desde las terminaciones centrales, lo que activa los receptores funcionales de NMDA debido al efecto del glutamato (Verkhratsky y Kirchhoff, 2007). La activación de los receptores NMDA provoca la apertura de los canales iónicos en las células nerviosas, permitiendo la entrada de Na^+ y Ca^{2+} y la salida de K^+ . La entrada de Ca^{2+} facilita la transducción de la actividad sináptica eléctrica en una señal bioquímica (Martínez A. et al., 2020). El daño en las neuronas nociceptivas induce cambios electrofisiológicos y metabólicos (García R., 2011), generando tanto EROS como radicales libres (Bartosz, 2009); los cuales son altamente dañinos para las células (Hernández E. et al., 2019); Esto se debe a la oxidación de lípidos, proteínas, carbohidratos y ácidos nucleicos, lo que provoca disfunción mitocondrial, excitotoxicidad y apoptosis, daños frecuentes en enfermedades neurodegenerativas (Dorado C. et al., 2003). Ante esta circunstancia, en nuestro estudio se obtuvo aumento en los niveles de lipoperoxidación tanto en tejido de rama infraorbitaria como en ganglio trigémino ipsilateral denotando la producción de especies reactivas de oxígeno, así como la posible presencia de daño en las células neuronales, promoviendo un aumento de Ca^{2+} , esto conllevando a daño mitocondrial y alteración del potencial electroquímico, que resulta en una

reducción de los niveles de ATP y un incremento de EROS. A su vez, la disminución de ATP provoca la despolarización de la membrana plasmática, facilitando la entrada adicional de Ca^{2+} , lo que crea un ciclo que conduce a la pérdida de la función neuronal (Nissanka y Moraes, 2018). De acuerdo a nuestros resultados observamos que obtuvimos niveles diferentes de peroxidación lipídica en comparación con lo reportado por Zahra Rostami (Rostami Z. et al., 2020), ya que en su artículo reportan no haber obtenido evidencia de peroxidación lipídica ante un modelo de ligadura del nervio infraorbitario, sin embargo, existe la diferencia de que en los resultados reportados por Rostami y colaboradores utilizaron muestras de sangre para realizar estas pruebas, mientras que en nuestro estudio se hizo uso de tejido de la rama infraorbitaria y del ganglio trigémino, pudiendo ser esta la razón de encontrar resultados diferentes ante un mismo modelo; en otro estudio realizado por Trevisan en 2016, reportan disminución de los niveles de lipoperoxidación en tejido de rama infraorbitaria, sin embargo en este estudio realizaron infiltración local de en el área de las vibrisas de ácido lipoico (Trevisan G. et al., 2016), resultados que coinciden con los obtenidos en nuestro trabajo, donde se observa una disminución significativa en las ratas tratadas, en comparación con aquellas que solo recibieron el vehículo. Además de evaluar los niveles de peroxidación lipídica, también se midió GSH tanto en tejido de rama infraorbitaria como en ganglio trigémino donde se obtuvo aumento de GSH en ratas bajo tratamiento de amantadina y gabapentina, resultados contrario a los reportado por Rotsami en 2020, quien no reporta cambios en su estudio; sin embargo en un estudio realizado por Wang en 2019 reporta una disminución en niveles de GSH en su estudio donde analizaron únicamente ganglio trigémino ante un tratamiento con minociclina (Wang Y. et al., 2019). Por lo cual, los resultados tanto de lipoperoxidación como de GSH demuestran conductas nociceptivas desarrolladas por el modelo de ligadura infraorbitaria, ya que se ve disminuido el efecto antioxidante del GSH favoreciendo la producción de EROS.

Se realizó pruebas ELISA para determinación de citocinas proinflamatorias TNF- α e IL-6; en las cuales en ambos casos (tanto IL-6 como TNF- α) se obtuvieron concentraciones disminuidas en los grupos de CNIO, sin embargo se esperaban resultados opuestos a los obtenidos ya que debido a la disfunción mitocondrial

producida por el estrés oxidativo conduce a una inflamación sistémica, lo que conlleva a muerte neuronal y un aumento en las citocinas proinflamatorias (Khuankaew C. et al., 2018); mientras reportes presentados como el elaborado por Liu M y colaboradores en 2020 (Liu M. et al., 2020), Khan J y cols en 2018 (Khan J. et al., 2018) y Xu M y cols en 2020 (Xu M. et al., 2020) describen un aumento en citocinas proinflamatorias denotando la instauración de un proceso inflamatorio neuropático; trabajos como el elaborado por Michot B en 2012 (Michot B. et al., 2012), reportan no haber cambios en el aumento de IL-6, sino una disminución de estas; por su parte en 2008 Latrémolière y cols (Latrémolière A. et al., 2008) reportan no haber cambios significativos en el conteo de interleucinas, resultado que concuerda con lo reportado en 2001 por Anderson L y Rao (Anderson y Rao, 2001), quienes describen aumento de citocinas proinflamatorias como IL-6 en los primeros 10 días tras el procedimiento quirúrgico, sin embargo posterior a estos 10 días y hasta el día 28 reportan disminución de estas citocinas; resultados que a pesar de que se reporta que el proceso inflamatorio es importante en el establecimiento de la neuropatogenia, un mayor estudio en el establecimiento de esta condición es importante para esclarecer las citocinas o mediadores responsables en la NT.

Se realizó un estudio temporal para evaluar la eficacia de la amantadina en la reducción de la sintomatología en ratas con un modelo de ligadura del nervio infraorbitario. Se ha elegido la amantadina ya que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del dolor neuropático, actuando como un bloqueador del receptor NMDA, lo que le confiere una gran utilidad clínica (Mata-Bermudez et al., 2021), Además, la amantadina ha mostrado propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antiapoptóticas en modelos de lesión de la médula espinal, contribuyendo a la recuperación de la función motora tras lesiones moderadas en ratas. Un estudio reciente también ha mostrado que la amantadina reduce los eventos que conducen al desarrollo del dolor (Blanpied T. et al., 2005), convirtiéndola en un fármaco de interés para este proyecto. Estos hallazgos sugieren que la amantadina podría tener un efecto beneficioso sobre la sintomatología dependiente del estímulo en el modelo de ligadura del nervio trigémino.

Se obtuvieron resultados conductuales que mostraron aumento del umbral estímulo-dependiente ante la administración de una dosis única de amantadina (50mg/kg), comparado con la aplicación única de gabapentina (30mg/kg), los cuales pueden observarse en la figura 20, donde se observan resultados similares entre ambos fármacos, llegado casi a niveles de sensibilidad estímulo dependiente similares a los presentados por ratas sham y naive; siendo la gabapentina quien presenta una mayor disminución de la sintomatología comparado con la amantadina, sin embargo es una diferencia no significativa estadísticamente, otro aspecto importante a resaltar ante los resultados que se obtuvieron mientras la gabapentina alcanza un punto máximo a las 5 horas y su efecto empieza a disminuir, recuperando las ratas la sintomatología, el efecto de la amantadina presenta un efecto mantenido a partir de las tres horas y que se conserva incluso a las 8 horas, manteniéndolo por más tiempo su efecto logrado que el obtenido por la gabapentina; el efecto antialodínico alcanzado por la amantadina se relaciona con la afinidad que tiene este fármaco como antagonista de los receptores de NMDA, así como de su acción liberadora de dopamina, resultando en el aumento del umbral en las ratas sometidas a la ligadura del nervio infraorbitario, efecto que coincide con lo reportado por Elon Eisenberg (Eisenberg y Pud, 1998), quienes reportaron el uso de amantadina en dosis única para tratar dolor neuropático en 3 pacientes, obteniendo resultados satisfactorios en la disminución de la sintomatología dolorosa hasta por 5 meses, esto posiblemente debido a su acción sobre receptores de NMDA, la cual se da sugerido como objetivo terapéutico para tratar el dolor neuropático; aunado al efecto antioxidante de la amantadina. De acuerdo a las pruebas realizadas para medir lipoperoxidación concentración de GSH, como se observa en la imagen 22 los niveles de lipoperoxidación reducen significativamente en los tejidos de las ratas bajo tratamiento tanto de amantadina como gabapentina de forma equiparable entre estas dos, por consiguiente provocando una disminución en la producción de EROS, asimismo en la imagen 23 se puede observar un aumento en los niveles de GSH en los tejidos de las ratas bajo tratamiento de amantadina y gabapentina, si bien existe un mayor aumento en las ratas tratadas con amantadina, no representa relevancia estadística entre ambos fármacos, reforzando así por parte de la amantadina su

acción antioxidante, reflejándose en la disminución de peroxidación lipídica, disminución de EROS y por consiguiente disminución de la sintomatología alodínica de las ratas.

8.0. CONCLUSIONES

1. La lesión causada por la ligadura crónica de la rama infraorbitaria del nervio trigémino en rata es capaz de producir alodinia estímulo-dependiente a largo plazo, instaurándose la misma a partir del día 19, manteniéndose hasta el día 30 sin presentar signos de recuperación.
2. La administración de una dosis única de amantadina (50mg/kg) vía intraperitoneal reduce los signos de alodinia estímulo-dependiente producida por la ligadura crónica del nervio infraorbitario en rata.
3. Se redujo la sintomatología alodínica de las ratas producida por la ligadura del nervio infraorbitario, lográndose este resultado a través de la modulación del estrés oxidante inducida tras la administración única de 50mg/kg de amantadina por vía intraperitoneal; demostrando de esta manera el efecto de amantadina como alternativa de tratamiento para tratar la NT.
4. Tras la realización de los ensayos de ELISA se concluye que la administración de dosis única de amantadina (50mg/kg) puede ser capaz de reducir efecto inflamatorio producido por la lesión crónica del nervio infraorbitario, sin embargo se sugiere realizar más ensayos al respecto.
5. El establecimiento de un modelo de neuralgia trigeminal es un paso crucial en la investigación y evaluación de nuevas alternativas de tratamiento para una condición que afecta la salud y calidad de vida de quienes la padecen, como es la NT. Este estudio demuestra la eficacia de la amantadina en nuestro modelo, lo que sugiere su potencial como terapia en diversos trastornos para mejorar esta condición neuropática.

9.0. REFERENCIAS

- Acevedo, J., & Puerto, N. (2015). Nicholas André y el Tic Douloureux. *Univ. Méd.*, 56(1), 75–80.
- Ajayi, N., Lazarus, L., & Satyapal, K. (2013). Trigeminal Cave and Ganglion: an Anatomical Review. *Int. J. Morphol.*, 31(4), 1444–1448.
- Akintola, T., Raver, C., Studlack, P., Uddin, O., Masri, R., & Keller, A. (2017). The Grimace Scale Reliably Assesses Chronic Pain in a Rodent Model of Trigeminal Neuropathic Pain. *Neurobiology of Pain*, 2, 13–17. <https://doi.org/10.1016/J.Ynpai.2017.10.001>.
- Alcántara Montero, A., & Sánchez Carnerero, C. I. (2016). Actualización en el Manejo de la Neuralgia del Trigémino. *Semergen*, 42(4). <https://doi.org/10.1016/J.Semergen.2015.09.007>.
- Alexander, D. M. (2008). Enfrentarse al dolor de la neuralgia del trigémino. *Nursing*, 26(4), 50–51. [https://doi.org/10.1016/s0212-5382\(08\)70717-9](https://doi.org/10.1016/s0212-5382(08)70717-9).
- Alles, S. R. A., & Smith, P. A. (2018). Etiology and Pharmacology of Neuropathic Pain. *Pharmacological Reviews*, 70(2), 315–347. <https://doi.org/10.1124/Pr.117.014399>.
- Amin, P., & Sturrock, N. D. C. (2003). A Pilot Study of the Beneficial Effects of Amantadine in the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy. *Diabetic Medicine*, 20(2), 114–118. <https://doi.org/10.1046/J.1464-5491.2003.00882.X>.
- Anderson, L. C., & Rao, R. D. (2001). Interleukin-6 And Nerve Growth Factor Levels in Peripheral Nerve and Brainstem After Trigeminal Nerve Injury in the Rat. *Archives Of Oral Biology*, 46(7), 633–640. [https://doi.org/10.1016/S0003-9969\(01\)00024-3](https://doi.org/10.1016/S0003-9969(01)00024-3).
- ANMAT. (2009). Amantadina. <https://www.lqb.es/Cbasicas/Farma/Farma04/A071.Htm>.

- Aranda-Rivera, A. K., Cruz-Gregorio, A., Arancibia-Hernández, Y. L., Hernández-Cruz, E. Y., & Pedraza-Chaverri, J. (2022). RONS and Oxidative Stress: an Overview of Basic Concepts. *Oxygen*, 2(4), 437–478. <https://doi.org/10.3390/Oxygen2040030>.
- Arce, G. (2017). Comportamiento De Neuralgia Del Trigemino De Pacientes Que Acuden Al Servicio De Cirugia Maxilo Facial del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderon Gutierrez en el Periodo Comprendido de diciembre 2012 a diciembre 2014 [Tesis]. Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua.
- Austin, P. J., & Moalem-Taylor, G. (2010). The Neuro-Immune Balance in Neuropathic Pain: Involvement of Inflammatory Immune Cells, Immune-Like Glial Cells and Cytokines. *Journal Of Neuroimmunology*, 229(1–2), 26–50. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2010.08.013>.
- Ayala, A., Muñoz, M. F., & Argüelles, S. (2014). Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, And Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, 1–31. <https://doi.org/10.1155/2014/360438>.
- Barragán, P., Cervantes, C., Quiñonez, G., & Granados, V. (2011). Dolor Neuropático: Diagnóstico, Mecanismos Fisiopatológicos y Tratamiento. *Medigraphic*, 6(2), 96–104.
- Bartosz, G. (2009). Reactive Oxygen Species: Destroyers or Messengers? *Biochemical Pharmacology*, 77(8), 1303–1315. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2008.11.009>.
- Bello, L., Anzola, K., Palacios, E., & Silva, M. (2019, octubre 1). Alarm Signs in Trigeminal Neuralgia. *Repert. Med. Cir*, 178–181.
- Beltrán, V., Padilla, E., Palma, L., Aguilar, A., & Díaz, S. (2011). Bases Neurobiológicas del Envejecimiento Neuronal. *Revista Digital Universitaria*, 12(3), 3–10.

- Benítez, D. (2006). Vitaminas y Oxidorreductasas Antioxidantes: Defensa Ante el Estrés Oxidativo. *Rev Cubana Invest Bioméd*, 25(2), 4-7.
- Bernal, C., Pérez, M., Forastero, A., Serra, C., Alamo, M., & Docobo, F. (2006). Dolor Agudo Postoperatorio. Mecanismos Neurofisiológicos. *Cir. Andal.*, 17(4), 20–26.
- Binh Vu, D., Binh Huy, L., Thi Hong, B., Anh Duc, D., Chau Dinh, P., & Quyet, D. (2020). A Modified Method For Synthesis Of Amantadine Hydrochloride Método Modificado Para la Síntesis de Hidrocloruro de Amantadina. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 49(3), 200713. [Http://Scielo.Sld.Cuhttp://Wwww.Revmedmilitar.Sld.Cubajolicenciarecreativecommo nspresentacióndetecnología](http://Scielo.Sld.Cuhttp://Wwww.Revmedmilitar.Sld.Cubajolicenciarecreativecommo nspresentacióndetecnología).
- Bista, P., & Imlach, W. L. (2019). Pathological Mechanisms And Therapeutic Targets For Trigeminal Neuropathic Pain. *Medicines*, 6(3), 91. <https://doi.org/10.3390/Medicines6030091>.
- Blanpied, T. A., Clarke, R. J., & Johnson, J. W. (2005). Amantadine Inhibits NMDA Receptors By Accelerating Channel Closure During Channel Block. *Journal of Neuroscience*, 25(13), 3312–3322. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4262-04.2005>.
- Bocci, G., Oprea, T. I., & Benet, L. Z. (2022). State Of The Art And Uses For The Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): New Additions, Revisions, and Citation References. *the AAPS Journal*, 24(2), 37. <https://doi.org/10.1208/S12248-022-00687-0>.
- Boto, G. R. (2010). Neuralgia del Trigémino. *Neurocirugía*, 21(5), 361–372. [https://doi.org/10.1016/S1130-1473\(10\)70086-5](https://doi.org/10.1016/S1130-1473(10)70086-5).
- Boyce-Rustay, J., & Jarvis, M. (2009). Neuropathic Pain: Models and Mechanisms. *Current Pharmaceutical Design*, 15(15), 1711–1716. <https://doi.org/10.2174/138161209788186272>.
- Bravo, A. (2019). Técnica De Necropsia y Toma de Muestras en Rata y Ratón. (1; Monografías Do IBADER: Serie Pecuaria).

- Buckcanan, A., Mata, M., & Fonseca, K. (2020, marzo 1). Trigeminal Neuralgia. *Revista Medicina Legal de Costa Rica*, 130–137.
- Buonanotte, C. F., & Barral, E. (2018). Dolor Neuropático de Origen Central: Revisión. *Neurología Argentina*, 10(2), 88–97. <https://doi.org/10.1016/J.Neuarg.2017.10.003>.
- Cabeza Salinas, M., Lozada Gallegos, Á. R., Pérez Martínez, M., Pérez Rivero Cruz y Celis, J. J., Romero Esquiliano, G. del P., Rosas Sánchez, L., Ruiz Lang, C. G., & Torner Aguilar, C. A. (2018). Estructuras anatómicas involucradas en la función sensitiva (pp. 29–59). En *Biología de los sistemas sensoriales: el tacto* (1.^a ed.). Universidad Autónoma Metropolitana.
- Carvajal, C. (2019). Especies Reactivas Del Oxígeno: Formación, Funcion y Estrés Oxidativo. *Med. Leg. Costa Rica*, 36(1), 91–100.
- Cervantes, R., Cervantes, A., & Presno, J. (2014). Mecanismos de Señalización Involucrados en la Resolución de La Inflamación. *Gaceta Médica de México*, 150(5), 440–449.
- Céspedes, E., & Castillo, J. (2008). La Peroxidación Lipídica en el Diagnostico del Estrés Oxidativo del Paciente Hipertenso: Realidad o Mito. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 27(2), 1–13.
- Chamorro-Marín, V., García-Delgado, M., Ruiz-Aguilar, A., & Fernández-Mondéjar, E. (2009). Supervivencia de Ratas Sometidas a Diferentes Grados de Agresión Pulmonar. *Medicina Intensiva*, 33(3), 105–108. [https://doi.org/10.1016/S0210-5691\(09\)70942-8](https://doi.org/10.1016/S0210-5691(09)70942-8).
- Chao, J. C.-J., Yuan, M.-D., Chen, P.-Y., & Chien, S.-W. (2002). Vitamin C and E Supplements Improve the Impaired Antioxidant Status and Decrease Plasma Lipid Peroxides in Hemodialysis Patients. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 13(11), 653–663. [https://doi.org/10.1016/S0955-2863\(02\)00209-7](https://doi.org/10.1016/S0955-2863(02)00209-7).

- Chávez-Barba, Ó., Martínez, L., Cazares, J., Martinez, M., & Roldan, E. (2011). Anatomía De Los Nervios Craneales Con Resonancia Magnética de 3.0 Tesla: Una Revisión Práctica para Clínicos. *Gaceta Médica de México*, 146, 526–537.
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., & Zhao, L. (2018). Inflammatory Responses and Inflammation-Associated Diseases in Organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204–7218. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208>.
- Chen, W., Jia, Z., Zhu, H., Zhou, K., Li, Y., & Misra, H. P. (2010). Ethyl Pyruvate Inhibits Peroxynitrite-Induced DNA Damage and Hydroxyl Radical Generation: Implications for Neuroprotection. *Neurochemical Research*, 35(2), 336–342. <https://doi.org/10.1007/s11064-009-0059-9>.
- Chen, X., Guo, C., & Kong, J. (2012). Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. *Neural Regeneration Research*, 7(5), 376–385. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5374.2012.05.009>.
- Cobo, R. (2006). Bases Fisiopatológicas del Dolor. *Cir. Andal.*, 17(1), 6–13.
- Coffeen, U., López-Ávila, A., & Pellicer, F. (2009). Systemic Amantadine Diminishes Inflammatory and Neuropathic Nociception in the Rat. *Salud Mental*, 32(2), 139–144.
- Coelho, J. C., Fernandes, E. S., & Ferreira, S. H. (2014). Tumor Necrosis Factor-Alpha as a Target for Pain Modulation. *Pharmacology & Therapeutics*, 142(3), 339–347. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.12.003>
- Coleman, M. P., & Freeman, M. R. (2010). Wallerian Degeneration, Wld S, and Nmnat. *Annual Review of Neuroscience*, 33(1), 245–267. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-060909-153248>.
- Contestabile, A. (2001). Oxidative Stress in Neurodegeneration: Mechanisms and Therapeutic Perspectives. *Curr Top Med Chem*, 1(6), 553–568. <https://doi.org/10.2174/1568026013394723>.

- Corrales, L., & Muñoz, M. (2012). Estrés Oxidativo: Origen, Evolución y Consecuencias de la Toxicidad del Oxígeno. *Nova - Publicación Científica en Ciencias Biomédicas*, 10(8), 213-225.
- Cortés-Rojó, C., Estrada-Villagómez, M., Manzo-Ávalos, S., & Saavedra-Molina, A. (2009). Influencia de la Peroxidación de Lípidos Sobre el Daño Oxidativo Mitocondrial y la Integridad De *Saccharomyces Cerevisiae*. *Información Tecnológica*, 20(2), 71-81. <https://doi.org/10.4067/S0718-07642009000200010>.
- Costa, G. M. F., & Leite, C. M. De A. (2015). Trigeminal Neuralgia: Peripheral and Central Mechanisms. *Revista Dor*, 16(4). 297-301. <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20150061>.
- Couto, N., Wood, J., & Barber, J. (2016). The Role of Glutathione Reductase and Related Enzymes on Cellular Redox Homeostasis Network. *Free Radical Biology and Medicine*, 95, 27–42. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.02.028>.
- Cox, A. G., Winterbourn, C. C., & Hampton, M. B. (2010). Mitochondrial Peroxiredoxin Involvement in Antioxidant Defence and Redox Signalling. *Biochemical Journal*, 425(2), 313–325. <https://doi.org/10.1042/BJ20091541>.
- De Toledo, I. P., Conti Réus, J., Fernandes, M., Porporatti, A. L., Peres, M. A., Takaschima, A., Linhares, M. N., Guerra, E., & De Luca Canto, G. (2016). Prevalence of Trigeminal Neuralgia. *The Journal of the American Dental Association*, 147(7), 570-576.E2. <https://doi.org/10.1016/j.adaj.2016.02.014>.
- Deng, M., Chen, S.-R., & Pan, H.-L. (2019). Presynaptic NMDA Receptors Control Nociceptive Transmission at the Spinal Cord Level in Neuropathic Pain. *Cellular And Molecular Life Sciences*, 76(10), 1889–1899. <https://doi.org/10.1007/S00018-019-03047-Y>.
- Deseure, K., & Hans, G. H. (2015). Chronic Constriction Injury of the Rat's Infraorbital Nerve (Ion-CCI) to Study Trigeminal Neuropathic Pain. *Journal of Visualized Experiments*, 103. <https://doi.org/10.3791/53167>.

- Díaz-Ruiz, A., Ríos, C., Duarte, I., Correa, D., Guizar-Sahagún, G., Grijalva, I., & Ibarra, A. (1999). Cyclosporin-A Inhibits Lipid Peroxidation After Spinal Cord Injury in Rats. *Neuroscience Letters*, 266(1), 61–64. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(99\)00255-4](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(99)00255-4).
- Dieb, W., & Hafidi, A. (2013). Astrocytes Are Involved In Trigeminal Dynamic Mechanical Allodynia. *Journal of Dental Research*, 92(9), 808–813. <https://doi.org/10.1177/0022034513498898>.
- Dorado, C., Rugerio, C., & Rivas, S. (2003). Estrés Oxidativo y Neurodegeneración. *Rev Fac Med UNAM*, 46(6), 229–235.
- Droguett Tidy, C., Lolas Millard, J., & Labbé Martínez, C. (2021). Painful Traumatic Trigeminal Neuropathy; Diagnosis and Treatment: About Two Clinical Cases. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*. <https://doi.org/10.20986/Recom.2021.1226/2020>.
- Dworkin, R. H., O'Connor, A. B., Backonja, M., Farrar, J. T., Finnerup, N. B., Jensen, T. S., Kalso, E. A., Loeser, J. D., Miaskowski, C., Nurmikko, T. J., Portenoy, R. K., Rice, A. S. C., Stacey, B. R., Treede, R.-D., Turk, D. C., & Wallace, M. S. (2007). Pharmacologic Management of Neuropathic Pain: Evidence-Based Recommendations. *Pain*, 132(3), 237–251. <https://doi.org/10.1016/J.Pain.2007.08.033>.
- Eisenberg, E., & Pud, D. (1998). ¿Can Patients With Chronic Neuropathic Pain Be Cured By Acute Administration of the NMDA Receptor Antagonist Amantadine? *PAIN*, 74, 337–339.
- Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. (2007). Carbamazepina. Base de Medicamentos Digital (BMD). https://www.facmed.unam.mx/bmd/gi_2k8/prods/PRODS/Carbamazepina.htm
- Feno, S., Butera, G., Vecellio Reane, D., Rizzuto, R., & Raffaello, A. (2019). Crosstalk Between Calcium and ROS in Pathophysiological Conditions. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2019, 1–18. <https://doi.org/10.1155/2019/9324018>.

- Freddi, T. De A. L., Ottaiano, A. C., Lucio, L. L., Corrêa, D. G., & Hygino Da Cruz, L. C. (2022). The Trigeminal Nerve: Anatomy And Pathology. *Seminars In Ultrasound, CT and MRI*, 43(5), 403–413. <https://doi.org/10.1053/J.Sult.2022.04.002>.
- Frizzo, H., Hasse, P., & Veronese, R. (2004). Neuralgia Do Trigêmeo: Revisão Bibliográfica Analítica. *Revista de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial*, 4(4), 212–217.
- Fukuoka, T., & Noguchi, K. (2002). Contribution Of The Spared Primary Afferent Neurons to the Pathomechanisms of Neuropathic Pain. *Molecular Neurobiology*, 26(1), 57–63. <https://doi.org/10.1385/MN:26:1:057>.
- Gallardo, I. F. B., Camacho, M. E. I., Robles, L. I. V., Celis, A. C., & Partida, A. H. (2014). Estrés Oxidante: El Sistema Enzimático Glutación y la Salud Bucal. *Ciencias Clínicas*, 15(1), 2–8. <https://doi.org/10.1016/J.Cc.2015.06.002>.
- Garcés, M., & Suárez, J. (2014). Neuroplasticidad: Aspectos Bioquímicos y Neurofisiológicos. *CES Medicina*, 28(1), 119–127.
- García De Lorenzo Y Mateos, A., López Martínez, J., & Ssánchez Castilla, M. (2000). Respuesta Inflamatoria Sistémica: Fisiopatología Y Mediadores. *Medicina Intensiva*, 24(8), 353–360. [https://doi.org/10.1016/S0210-5691\(00\)79622-7](https://doi.org/10.1016/S0210-5691(00)79622-7).
- García, M., Sánchez, J., & Tenopala, S. (2012, diciembre 1). Neuralgia del Trigémino. *Anales Médicos*, 39–47.
- García, P. (2008). Inflamación. *Ev.R.Acad.Cienc.Exact.Fís.Nat*, 102(1), 91–151.
- García, R. (2011). Fisiopatología del Dolor Neuropático. *Actual. Med*, 96(784), 45–59.
- Giacopini, M. (2016). La Peroxidación Lipídica y Enfermedades Cronicas Degenerativas. *Tribuna del Investigado*, 17(1), 171–188.

- Girotti, A. W. (1998). Lipid Hydroperoxide Generation, Turnover, and Effector Action in Biological Systems. *Journal of Lipid Research*, 39(8), 1529–1542. [https://doi.org/10.1016/S0022-2275\(20\)32182-9](https://doi.org/10.1016/S0022-2275(20)32182-9).
- Goicoechea, C., & Martín, M. I. (2006). Mecanismos Periféricos y Centrales del Dolor. *Reumatología Clínica*, 2, S5–S9. [https://doi.org/10.1016/S1699-258X\(06\)73075-3](https://doi.org/10.1016/S1699-258X(06)73075-3).
- Golpich, M., Amini, E., Mohamed, Z., Azman Ali, R., Mohamed Ibrahim, N., & Ahmadiani, A. (2017). Mitochondrial Dysfunction and Biogenesis in Neurodegenerative Diseases: Pathogenesis And Treatment. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 23(1), 5–22. <https://doi.org/10.1111/Cns.12655>.
- Gómez-Barrios, J., & Tortorici, V. (2009). Mecanismos del Dolor Neuropático: del Laboratorio a la Clínica. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 28(1), 2–11.
- Gomezese, O., & González, H. (2001). Dolor: Una Mirada Introductoria. *MEDUNAB*, 4(10), 1–6.
- González-Costa, M., & Padrón, G. (2019). La Inflamación Desde una Perspectiva Inmunológica: Desafío a la Medicina en el Siglo XXI. *Rev Haban Cienc Méd*, 18(1), 30–39.
- González-Torres, M., Betancourt, M., & Ortiz-Muñiz, R. (2000). Daño Oxidativo y Antioxidantes. *Bioquímica*, 25(1), 3–9.
- Guillamón-Vivancos, T., Gómez-Pinedo, U., & Matías-Guiu, J. (2015). Astrocitos en las Enfermedades Neurodegenerativas (I): Función y Caracterización Molecular. *Neurología*, 30(2), 119–129. <https://doi.org/10.1016/J.Nrl.2012.12.007>.
- Guo, L., Zhang, X.-M., Zhang, Y.-B., Huang, X., & Chi, M.-H. (2017). Association of 4-Hydroxynonenal With Classical Adipokines And Insulin Resistance in a Chinese Non-Diabetic Obese Population. *Nutrición Hospitalaria*, 34(2), 363-368. <https://doi.org/10.20960/Nh.212>.

- Gutiérrez, J. (2002). Bases Neuroanatomo- Funcionales para el Estudio del Dolor. *Revista Mexicana de Algología*, 1(1), 11–17.
- Hernández Espinosa, D. R., Barrera Morín, V., Briz Tena, O., González Herrera, E. A., Laguna Maldonado, K. D., Jardínez Díaz, A. S., Sánchez Olivares, M., & Matuz Mares, D. (2019). El Papel de las Especies Reactivas de Oxígeno y Nitrógeno en Algunas Enfermedades Neurodegenerativas. *Revista de la Facultad de Medicina*, 62(3), 6–19. <https://doi.org/10.22201/Fm.24484865e.2019.62.3.03>.
- Hernández-Beltrán, N., Moreno, C. B., & Gutiérrez-Álvarez, Á. M. (2013). El Papel de la Mitocondria en el Dolor de la Neuropatía Diabética. *Endocrinología y Nutrición*, 60(1), 25–32. <https://doi.org/10.1016/J.Endonu.2012.03.005>.
- Herren-Gerber, R., Weiss, S., Arendt-Nielsen, L., Petersen-Felix, S., Stefano, G. Di, Radanov, B. P., & Curatolo, M. (2004). Modulation of Central Hypersensitivity by Nociceptive Input in Chronic Pain After Whiplash Injury. *Pain Medicine*, 5(4), 366–376. <https://doi.org/10.1111/J.1526-4637.2004.04055.X>.
- IASP. (1979). Pain Terms: A List With Definitions and Notes on Usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*, 6(3), 249.
- IASP. (2022). ICD-11 Pain Classification Resources. <https://www.iasp-pain.org/Resources/Icd-11-Pain-Classification-Resources/>.
- Ilari, S., Giancotti, L. A., Lauro, F., Gliozzi, M., Malafoglia, V., Palma, E., Tafani, M., Russo, M. A., Tomino, C., Fini, M., Salvemini, D., Mollace, V., & Muscoli, C. (2020). Natural Antioxidant Control of Neuropathic Pain—Exploring the Role of Mitochondrial SIRT3 Pathway. *Antioxidants*, 9(11), 1-17. <https://doi.org/10.3390/antiox9111103>.
- Imamura, Y., Kawamoto, H., & Nakanishi, O. (1997). Characterization Of Heat-Hyperalgesia in an Experimental Trigeminal Neuropathy in Rats. *Experimental Brain Research*, 116(1), 97–103. <https://doi.org/10.1007/PL00005748>.

- International Headache Society. (2020). International Classification of Orofacial Pain, 1st Edition (ICOP). Cephalalgia, 40(2), 129–221. <https://doi.org/10.1177/0333102419893823>.
- Jeon, H. J., Han, S. R., Lim, K. H., Won, K. A., Bae, Y. C., & Ahn, D. K. (2011). Intracisternal Administration of NR2 Subunit Antagonists Attenuates the Nociceptive Behavior and P-P38 MAPK Expression Produced by Compression of the Trigeminal Nerve Root. Molecular Pain, 46(7), 1-11. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-7-46>.
- Jonge, R. R. (2003). Expression of Complement Components in the Peripheral Nervous System. Human Molecular Genetics, 13(3), 295–302. <https://doi.org/10.1093/Hmg/Ddh029>.
- Juárez, A., & Dorado, R. (2020). Introducción: Concepto de Dolor Neuropático de Origen Central, (14-17). en Dolor Neuropático de Origen Central (1a Ed.). Sociedad Española De Neurología.
- Julius, D., & Basbaum, A. I. (2001). Molecular Mechanisms of Nociception. Nature, 413(6852), 203–210. <https://doi.org/10.1038/35093019>.
- Kartha, S., Zhou, T., Granquist, E. J., & Winkelstein, B. A. (2016). Development of a Rat Model of Mechanically Induced Tunable Pain and Associated Temporomandibular Joint Responses. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 74(1), 54.E1-54.E10. <https://doi.org/10.1016/J.Joms.2015.09.005>.
- Kassian, A., Godínez, N., & Ramírez, A. (2004). Frecuencia de la Neuralgia del Trigémino en el Hospital General de México. Revista Mexicana de Algología, 12(11), 19–23.
- Khan, J., Noboru, N., Imamura, Y., & Eliav, E. (2018). Effect of Pregabalin and Diclofenac on Tactile Allodynia, Mechanical Hyperalgesia and Pro Inflammatory Cytokine Levels (IL-6, IL-1 β) Induced by Chronic Constriction Injury of the Infraorbital Nerve in Rats. Cytokine, 104, 124–129. <https://doi.org/10.1016/J.Cyto.2017.10.003>.

- Khuankaew, C., Apaijai, N., Sawaddiruk, P., Jaiwongkam, T., Kerdphoo, S., Pongsiriwet, S., Tassaneeyakul, W., Chattipakorn, N., & Chattipakorn, S. C. (2018). Effect Of Coenzyme Q10 On Mitochondrial Respiratory Proteins in Trigeminal Neuralgia. *Free Radical Research*, 52(4), 415–425. <https://doi.org/10.1080/10715762.2018.1438608>.
- Krzystanek, M., & Pałasz, A. (2019). NMDA Receptor Model of Antipsychotic Drug-Induced hypofrontality. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(6), 1-12. <https://doi.org/10.3390/ijms20061442>.
- Lahera, E. L., González, M., & Díaz, O. B. (2023). Neuralgia del Trigémino, Fisiopatología. Consideraciones en su Etiología. *Acta Méd Centro*, 17(2), 363–371.
- Latorre, G., González-García, N., García-Ull, J., González-Oria, C., Porta-Etessam, J., Molina, F., Guerrero-Peral, A., Belvís, R., Rodríguez, R., Bescós, A., Irimia, P., & Santos-Lasaosa, S. (2023). Diagnóstico y Tratamiento de la Neuralgia del Trigémino: Documento de Consenso del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología. *Neurología*, 38(1), 37–52.
- Latrémolière, A., Mauborgne, A., Masson, J., Bourgoin, S., Kayser, V., Hamon, M., & Pohl, M. (2008). Differential Implication of Proinflammatory Cytokine Interleukin-6 in the Development of Cephalic Versus Extracerebral Neuropathic Pain in Rats. *The Journal of Neuroscience*, 28(34), 8489–8501. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2552-08.2008>.
- Latremoliere, A., & Woolf, C. J. (2009). Central Sensitization: A Generator Of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *The Journal of Pain*, 10(9), 895–926. <https://doi.org/10.1016/J.Jpain.2009.06.012>.
- Lee, C.-H., Jang, H.-Y., Won, H.-S., Kim, J.-S., & Kim, Y.-D. (2021). Epidemiology of Trigeminal Neuralgia: An Electronic Population Health Data Study in Korea. *The Korean Journal Of Pain*, 34(3), 332–338. <https://doi.org/10.3344/Kjp.2021.34.3.332>.

- Lee, J., Ohara, K., Shinoda, M., Hayashi, Y., Kubo, A., Sugawara, S., Asano, S., Soma, K., Kanno, K., Ando, M., Koyama, R., Kimura, Y., Sakanashi, K., Iinuma, T., & Iwata, K. (2020). Involvement of Satellite Cell Activation Via Nitric Oxide Signaling in Ectopic Orofacial Hypersensitivity. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4), 1-12. <https://doi.org/10.3390/Ijms21041252>.
- León, M. L., Alvarado, A., De Armas, J. O., Miranda, L., Varens, J. A., & Cuesta, J. Á. (2015). Respuesta Inflamatoria Aguda. Consideraciones Bioquímicas y Celulares. *Revista Finlay*, 5(1), 45–61.
- Liu, M.-X., Zhong, J., Xia, L., Dou, N.-N., & Li, S.-T. (2020). IL-6 Contributes To Na V 1.3 Up-Regulation in Trigeminal Nerve Following Chronic Constriction Injury. *Neurological Research*, 42(6), 504–514. <https://doi.org/10.1080/01616412.2020.1747719>.
- Liu, S., Crawford, J., & Tao, F. (2023). Assessing Orofacial Pain Behaviors In Animal Models: A Review. *Brain Sciences*, 13(3), 1-9. <https://doi.org/10.3390/Brainsci13030390>.
- Llari, S., Gómez, A., & Pérez, R. (2020). Mecanismos de Sensibilización Periférica en el Dolor Neuropático. *Revista de Neurología Experimental*, 12(4), 210–219.
- Lopes, R. V., Baggio, D. F., Ferraz, C. R., Bertozzi, M. M., Saraiva-Santos, T., Verri Junior, W. A., & Chichorro, J. G. (2023). Maresin-2 Inhibits Inflammatory and Neuropathic Trigeminal Pain and Reduces Neuronal Activation in the Trigeminal Ganglion. *Current Research in Neurobiology*, 4, 100093. <https://doi.org/10.1016/J.Crneur.2023.100093>.
- López, G. E., Salazar, J. I., & Osuna Suárez, É. (2012). Descripción Anatómica, Fisiológica y Embriológica del Nervio Trigémico en el Marco Conceptual de la Terapia Neural, como Sustrato Frecuente De Campo Interferente. *Nova*, 10(17), 83-97. <https://doi.org/10.22490/24629448.519>.
- López-Bago, A., González, R., Ruíz, J., & Rivera, J. (2018). Inmunidad e Inflamación en el Proceso Quirúrgico. *Rev. Fac. Med*, 61(4), 7–15.

- Lozano-Picazo, C. M., & Fernández-Belda, F. (2020). Especies reactivas de oxígeno y su implicación en Biomedicina. *Anales de Veterinaria de Murcia*, 34, 17-26. <https://doi.org/10.6018/analesvet.332621>.
- Malcangio, M., Clark, A. K., & Old, E. A. (2013). Neuropathic Pain and Cytokines: Current Perspectives. *Journal of Pain Research*, 6(3), 803-811. <https://doi.org/10.2147/JPR.S53660>.
- Margarit, C. (2019). La Nueva Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-11) y el Dolor Crónico. Implicaciones Prácticas. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 26(4), 209-210. <https://doi.org/10.20986/Resed.2019.3752/2019>.
- Marín Medina, D. S., & Gámez-Cárdenas, M. (2019). Neuralgia del Trigémino: Aspectos Clínicos y Terapéuticos. *Acta Neurológica Colombiana*, 35(4), 193–203. <https://doi.org/10.22379/24224022267>.
- Mario Campero, S. (2014). ¿Es Posible Objetivar El Dolor? *Revista Médica Clínica Las Condes*, 25(4), 602–609. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(14\)70080-X](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(14)70080-X).
- Martínez, A., Fernández, A., & Zarza Zúñiga, M. (2020). Receptores NMDA: Fundamentos e Implicaciones Terapéuticas en el Manejo del Dolor. *Revista Chilena De Anestesia*, 49(5), 632–639. <https://doi.org/10.25237/Revchilanestv49n05-07>.
- Martínez Soriano, F. (2018). Inervación Sensitiva Del Macizo Facial y Cuello: Nervio Trigémino y Plexo Cervical. *Labor Dental Clínica*, 19(1), 44–56.
- Mata-Bermudez, A., Ríos, C., Burelo, M., Pérez-González, C., García-Martínez, B. A., Jardon-Guadarrama, G., Calderón-Estrella, F., Manning-Balpuesta, N., & Díaz-Ruiz, A. (2021). Amantadine Prevented Hypersensitivity and Decreased Oxidative Stress by NMDA Receptor Antagonism After Spinal Cord Injury in Rats. *European Journal of Pain*, 25(8), 1839-851. <https://doi.org/10.1002/Ejp.1795>
- Mayor, R. (2010). Estrés Oxidativo y Sistema de Defensa Antioxidante. *Rev. Inst. Med. Trop [Internet]*. 13 de diciembre de 2010 [citado 16 de noviembre de 2023]; 5(2), 23-29. Disponible en: <https://scielo.iics.una.py/pdf/imt/v5n2/v5n2a05.pdf>

- McMahon, S., & Koltzenburg, M. (2006). Tratado del dolor: Mecanismos periféricos de la nocicepción cutánea (5ª ed. pp. 3–29). Elsevier.
- Medina, Y., Bolívar, M., Toro, M., & Tortorici, V. (2022). La Modulación Cognitiva Del Dolor: ¿Una Opción Analgésica Complementaria al Tratamiento Farmacológico? *Revista Chilena de Anestesia*, 51(3), 281-286. <https://doi.org/10.25237/Revchilanestv5116031115>.
- Michot, B., Viguié, F., M'Dahoma, S., Barthélémy, S., Hamon, M., & Bourgoin, S. (2012). La Ligature du Nerf Infraorbitaire: Un Modèle de Douleur Neuropathique Trigéminal? *Douleur et Analgésie*, 25(1), 46–54. <https://doi.org/10.1007/S11724-012-0280-1>.
- Ministerio de Defensa, Secretaría General Técnica. (2013). Asepsia. En *Manual de procedimientos en medicina y cirugía experimental* (pp. 328–330). Subsecretaría de Defensa, Inspección General de Sanidad de la Defensa, Subinspección General de Apoyo Veterinario.
- Mishra, S. K., Hidau, M., & Rai, S. (2021). Memantine and Ibuprofen Pretreatment Exerts Anti-Inflammatory Effect Against Streptozotocin-Induced Astroglial Inflammation Via Modulation of NMDA Receptor-Associated Downstream Calcium Ion Signaling. *Inflammopharmacology*, 29(1), 183–192. <https://doi.org/10.1007/S10787-020-00760-0>.
- Moisset, X., Villain, N., Ducreux, D., Serrié, A., Cunin, G., Valadel, D., Calvinol, B., & Bouhassira, D. (2011). Functional Brain Imaging of Trigeminal Neuralgia. *European Journal of Pain*, 15(2), 124–131. <https://doi.org/10.1016/J.Ejpain.2010.06.006>.
- Morales Díaz, A., & Rodríguez Herrera, R. (2014). Descripción anatómica, fisiológica y embriológica del nervio trigémino. *Revista Nova*, 12(22), 85–92. <https://go.gale.com/ps/i.do?id=GALE%7CA382430901&sid=googleScholar>
- Montoya Filardi, A., Carreres Polo, J., Collado Sánchez, J., Sánchez Mateos, D., & Delgado Moraleda, J. (2018). Imagen de la Degeneración Axonal Secundaria

- en el Sistema Nervioso Central (pp. 1–36). 33 Congreso Nacional SERAM. <https://piper.espacio-seram.com/index.php/seram/article/view/148>.
- Montoya-Filardi, A., García-Junco Albacete, M., Ortolá Fortes, P., & Carreres Polo, J. (2022). Imaging secondary neuronal degeneration. *Radiología (English Edition)*, 64(2), 145–155. <https://doi.org/10.1016/j.rxeng.2022.01.001>.
- Moreno, H., & Moreno, C. B. (2005). Transmisión Sináptica-Canales de Calcio y Liberación de Neurotransmisores. *Rev. Cienc. Salud*, 3(1), 47-61.
- Neira, F., & Ortega, J. (2004). Antagonistas de los Receptores Glutamatérgicos NMDA en el Tratamiento del Dolor Crónico / NMDA Glutamatergic Receptor Antagonists for the Management of Chronic Pain. *Rev. Soc. Esp. Dolor*, 11(4), 210–219.
- Nissanka, N., & Moraes, C. T. (2018). Mitochondrial <Scp>DNA</Scp> Damage and Reactive Oxygen Species in Neurodegenerative Disease. *FEBS Letters*, 592(5), 728–742. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.12956>.
- Niv, D., Nemirovsky, A., Metzner, J., Rudick, V., Jurna, I., & Urca, G. (1998). Antinociceptive effect induced by the combined administration of spinal morphine and systemic buprenorphine. *Anesthesia & Analgesia*, 87(3), 583–586. <https://doi.org/10.1213/00000539-199809000-00016>.
- Nones, C. F. M., Claudino, R. F., Ferreira, L. E. N., Dos Reis, R. C., King, T., & Chichorro, J. G. (2017). Descending Facilitatory Pain Pathways Mediate Ongoing Pain and Tactile Hypersensitivity in a Rat Model of Trigeminal Neuropathic Pain. *Neuroscience Letters*, 644, 18–23. <https://doi.org/10.1016/J.Neulet.2017.02.047>
- Oh, S. S., & Narver, H. L. (2024). Mouse and Rat Anesthesia and Analgesia. *Current Protocols*, 4(2), 1-43. <https://doi.org/10.1002/cpz1.995>
- Övey, İ. S., & Nazıroğlu, M. (2021). Effects of Homocysteine and Memantine on Oxidative Stress Related TRP Cation Channels in In-Vitro Model of Alzheimer's Disease. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, 41(3), 273–283. <https://doi.org/10.1080/10799893.2020.1806321>.

- Park, S. B., Cetinkaya-Fisgin, A., Argyriou, A. A., Höke, A., Cavaletti, G., & Alberti, P. (2023). Axonal Degeneration in Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity: Clinical and Experimental Evidence. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 94(11), 962–972. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-328323>.
- Pedrajas, J. & Molino, A. (2008). Bases Neuromédicas del Dolor. *Revista Clínica y Salud*, 19(3), 277–293. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1806/180617473002.pdf>
- Pérez, A., Jiménez, M., & Vega, L. (2018). Regiones del Encéfalo Vinculadas a la Interpretación del Dolor. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*, 17(3), 386–395.
- Pérez-Cajaraville, J., Aseguinolaza Pagola, M., Molina Tresaco, P., Arranz Duran, J., & Abejon Gonzalez, D. (2013). Neuralgia del Trigémino: Radiofrecuencia Ganglio de Gasser. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 20(2), 89–100. <https://doi.org/10.4321/S1134-80462013000200007>.
- Perez-Gonzalez, A. P., Albrecht, D., Blasi, J., & Llobet, A. (2008). Schwann Cells Modulate Short-Term Plasticity of Cholinergic Autaptic Synapses. *the Journal of Physiology*, 586(19), 4675–4691. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.160044>
- Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., & Bitto, A. (2017). Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017(1), 1-14. <https://doi.org/10.1155/2017/8416763>.
- PLM. (2018). Amantadina. <https://www.medicamentosplm.com/Cad/Home/Productos/Pkmerz.Tabletas.Recubiertas/1317/101/32881/222>.
- PubChem. (s/f). Amantadine. Nih.gov. Recuperado el 16 de septiembre de 2024, de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2130>
- Puebla, F. (2005). Tipos de Dolor y Escala Terapéutica de la O.M.S. Dolor Iatrogénico. *Oncología*, 28(3), 139–143.

- Quesada, D., Arce-Soto, E., Ramírez, K., & Fornaguera, J. (2016). El Papel de la Microglía en la Señalización Neuroinflamatoria y la Respuesta Neuroinmune. *Mora-gallegos, Andrea*, 7(16), 2–13.
- Quirós, P., Grzib, G., & Conde, P. (2000). Bases Neurofisiológicas de la Interocepción. *Rev. De Psicol. Gral y Aplic*, 53(1), 109–126.
- Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X.-J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The Revised International Association for the Study of Pain Definition of Pain: Concepts, Challenges, and Compromises. *Pain*, 161(9), 1976–1982. <https://doi.org/10.1097/J.Pain.0000000000001939>.
- Ramón y Cajal, S. (2007). Nervio trigémino (V par). En *Histología del sistema nervioso del hombre y de los vertebrados* (Tomo II, 1ª parte, cap. 10, pp. 409–433). Imprenta Nacional del Boletín Oficial del Estado. <https://digital.csic.es/bitstream/10261/156847/1/Cap%C3%ADulo10%20%28t2-1%C2%AA%20parte%29.pdf>
- Rivera, G. (2011). Trigeminal Nerve: Essential Aspects from the Biomedical Sciences. *Revista Estomatología*, 19(2), 33-39. <https://doi.org/10.25100/Re.V19i2.5732>.
- Robaina, F. (2008). Neuralgia del Trigémino. Revisión del Tratamiento Médico y Quirúrgico. *Rev. Soc. Esp. Dolor*, 4, 248–256.
- Romera, E., Perena, M. J., Perena, M. F., & Rodrigo, M. D. (2000). Neurofisiología del Dolor. *R E V. Soc. Esp. Dolor*, 7, 11–17.
- Rotsami, Z., Ghasemi, S., Farzadmanesh, H., Safari, M., & Ghanbari, A. (2020). Sex Difference in Trigeminal Neuropathic Pain Response to Exercise: Role of Oxidative Stress. *Pain Research and Management*, 2020, 1–9. <https://doi.org/10.1155/2020/3939757>.

- Rubio Horcajada, M. (2014). Valoración del Dolor en Pacientes con Deterioro Cognitivo y su Implicación en el Tratamiento [Tesis doctoral, Universidad de Alcalá]. e_Buah. <https://ebuah.uah.es/dspace/handle/10017/20567>.
- Sabalys, G., Juodzbals, G., & Wang, H.-L. (2012). Aetiology and Pathogenesis of Trigeminal Neuralgia: A Comprehensive Review. *Journal of Oral and Maxillofacial Research*, 3(4). <https://doi.org/10.5037/Jomr.2012.3402>.
- San Segundo, P. (2019). Canales de Calcio y Dolor: Investigación del Mecanismo de Acción de la Pregabalina Sobre la Neurotransmisión [Tesis doctoral, Universidad de Barcelona]. Repositorio Digital de la Universidad de Barcelona. <http://hdl.handle.net/10803/668170>
- Santos, J., Santos, R., & Revuelta, R. (2005, abril). Neuralgia del Trigémino. *Arch Neurocién*, 95–104.
- Schaur, R. J. (2003). Basic Aspects of the Biochemical Reactivity of 4-Hydroxynonenal. *Molecular Aspects of Medicine*, 24(4–5), 149–159. [https://doi.org/10.1016/S0098-2997\(03\)00009-8](https://doi.org/10.1016/S0098-2997(03)00009-8).
- Serra, H., & Cafaro, T. (2007). Ácido Ascórbico: Desde la Química Hasta su Crucial Función Protectora en Ojo. *Acta Bioquím. Clín. Latinoam*, 41(4), 525–532.
- Sessle, B. J. (2021). Chronic Orofacial Pain: Models, Mechanisms, and Genetic and Related Environmental Influences. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(13), 7112. <https://doi.org/10.3390/ijms22137112>.
- Sgarbi, N., Saibene, A., Telis, O., Doassans, I., Boschi, J., & Soria, V. (2009). Anatomy of the Trigeminal Nerve. Key Anatomical Facts for MRI Examination of Trigeminal Neuralgia. *Rev Imagenol*, 12(2), 28–33.
- Sgarbi, N., Saibene, A., Telis, O., Doassans, I., Boschi, J., & Soria, V. (2011). Anatomía del Nervio Trigémino. Claves Anatómicas Para el Estudio por Rm de La Neuralgia Trigeminal. *Revista de Imagenología*, 7(2), 28–34.
- Shinoda, M., Kawashima, K., Ozaki, N., Asai, H., Nagamine, K., & Sugiura, Y. (2007). P2X3 Receptor Mediates Heat Hyperalgesia in a Rat Model of Trigeminal

- Neuropathic Pain. *The Journal of Pain*, 8(7), 588–597.
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2007.03.001>.
- Shite, J., Qin, F., Mao, W., Kawai, H., Stevens, S. Y., & Liang, C. (2001). Antioxidant Vitamins Attenuate Oxidative Stress and Cardiac Dysfunction in Tachycardia-Induced Cardiomyopathy. *Journal of The American College of Cardiology*, 38(6), 1734–1740. [https://doi.org/10.1016/S0735-1097\(01\)01596-0](https://doi.org/10.1016/S0735-1097(01)01596-0).
- Sienes Bailo, P., Llorente Martín, E., Calmarza, P., Montolio Breva, S., Bravo Gómez, A., Pozo Giráldez, A., Sánchez-Pascuala Callau, J. J., Vaquer Santamaría, J. M., Dayaldasani Khialani, A., Cerdá Micó, C., Camps Andreu, J., Sáez Tormo, G., & Fort Gallifa, I. (2022). The Role of Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases and Potential Antioxidant Therapies. *Advances in Laboratory Medicine / Avances En Medicina de Laboratorio*, 3(4), 342–350. <https://doi.org/10.1515/Almed-2022-0111>.
- Skindar, H., Jaspreet, K., Singh, B. S., & Deepak, K. (2022). Evaluation Of Chronic Constriction Injury Induced Neuropathic Pain Using Chrysin in Rats. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*, 56(3s), S462–S468. <https://doi.org/10.5530/Ijper.56.3s.154>.
- Smith, B. H., Fors, E. A., Korwisi, B., Barke, A., Cameron, P., Colvin, L., Richardson, C., Rief, W., & Treede, R.-D. (2019). The IASP Classification of Chronic Pain for ICD-11: Applicability in Primary Care. *Pain*, 160(1), 83–87. <https://doi.org/10.1097/J.Pain.0000000000001360>.
- Snijdelaar, D. G., Van Rijn, C. M., Vinken, P., & Meert, T. F. (2005). Effects of Pre-Treatment with Amantadine on Morphine Induced Antinociception During Second Phase Formalin Responses in Rats. *Pain*, 119(1–3), 159–167. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.09.027>.
- Soler, D., & Lopez Marquez, A. (2023). ¿La Inteligencia Artificial nos puede Ayudar en la Gestión del Dolor Neuropático? *Sobreruedas*, 113, 19-25. https://siidon.guttmann.com/files/sr_113_siidon_soler_lopezmarquez_3.pdf

- Sommer, C., & Kress, M. (2004). Recent Findings on How Proinflammatory Cytokines Cause Pain: Peripheral Mechanisms In Inflammatory And Neuropathic Hyperalgesia. *Neuroscience Letters*, 361(1–3), 184–187. <https://doi.org/10.1016/J.Neulet.2003.12.007>.
- Soria, V., Uribe, J., Salvat-Pujol, N., Palao, D., Menchón, J. M., & Labad, J. (2018). *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 11(2), 115–124. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2017.07.006>.
- Stow, J. L., & Murray, R. Z. (2013). Intracellular Trafficking and Secretion of Inflammatory Cytokines. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 24(3), 227–239. <https://doi.org/10.1016/J.Cytogfr.2013.04.001>.
- Suazo, I. C., Cantín, M. G., & Zavando, D. A. (2008). Análisis de la Densidad de Receptores Tipo NMDA R1 en el Núcleo Espinal de Trigémino Humano. *Rev. Soc. Esp. Dolor*, 15(6), 371–376.
- Suazo Galdames, I., & Coronado Gallardo, C. (2021). *Nervio Trigémino: Manual de Fundamentos Morfológicos para la Práctica Clínica*. Ediciones Universidad Autónoma de Chile. <https://doi.org/10.32457/ISBN97895661092661122021ED1>.
- Svedung Wettervik, T., Snel, D., Kristiansson, P., Ericson, H., & Abu Hamdeh, S. (2023). Incidence of Trigeminal Neuralgia: A Populatio-Based Study in Central Sweden. *European Journal of Pain*, 27(5), 580–587. <https://doi.org/10.1002/Ejp.2081>.
- Takahashi, T., Yamashita, H., Zhang, Y.-X., & Nakamura, S. (1996). Inhibitory Effect Of MK-801 on Amantadine-Induced Dopamine Release in the Rat Striatum. *Brain Research Bulletin*, 41(6), 363–367. [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(96\)00211-0](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(96)00211-0)
- Teixeira-Santos, L., Albino-Teixeira, A., & Pinho, D. (2020). Neuroinflammation, Oxidative Stress and Their Interplay in Neuropathic Pain: Focus on Specialized Pro-Resolving Mediators and NADPH Oxidase Inhibitors as Potential Therapeutic Strategies. *Pharmacological Research*, 162, 105280. <https://doi.org/10.1016/J.Phrs.2020.105280>.

- Tragodara Moreno, K. M. (2020). Efectos del masaje terapéutico en la calidad del sueño en adultos con insomnio primario en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza [Tesis de licenciatura, Universidad Inca Garcilaso de la Vega]. Repositorio Institucional UIGV. <https://hdl.handle.net/20.500.11818/4932>
- Treede, R.-D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N. B., First, M. B., Giamberardino, M. A., Kaasa, S., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., Smith, B. H., ... Wang, S.-J. (2015). A Classification of Chronic Pain For ICD-11. *Pain*, 156(6), 1003–1007. <https://doi.org/10.1097/J.Pain.000000000000160>.
- Trevisan, G., Benemei, S., Materazzi, S., De Logu, F., De Siena, G., Fusi, C., Fortes Rossato, M., Coppi, E., Marone, I. M., Ferreira, J., Geppetti, P., & Nassini, R. (2016). TRPA1 Mediates Trigeminal Neuropathic Pain in Mice Downstream Of Monocytes/Macrophages and Oxidative Stress. *Brain*, 139(5), 1361–1377. <https://doi.org/10.1093/Brain/Aww038>.
- Triggs, W. J., & Willmore, L. J. (1984). In Vivo Lipid Peroxidation in Rat Brain Following Intracortical Fe²⁺ Injection. *Journal of Neurochemistry*, 42(4), 976–980. <https://doi.org/10.1111/J.1471-4159.1984.tb12699.x>.
- Uddin, O., Studlack, P., Akintola, T., Raver, C., Castro, A., Masri, R., & Keller, A. (2018). Amplified Parabrachial Nucleus Activity in a Rat Model of Trigeminal Neuropathic Pain. *Neurobiology of Pain*, 3, 22–30. <https://doi.org/10.1016/j.ynpai.2018.02.002>.
- Valdés, T. (2016). Factores Implicados en la Regulación del Desarrollo de las Vías del Dolor. Universidad de Valencia.
- Vargas Miranda, B., Ambriz García, D., Navarro Maldonado, M. Del C., Trejo Córdova, A., Rodríguez, G., & González, Ma. Del R. (2018). Manejo de Animales del Bioterio de la UAM-I. en Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa. UAM-I, (Pp. 1–74).
- Vargas Rubio, J. G., Casas Duarte, L., Reyes Gavilán, P., & Irigorri Cucalón, A. M. (2020). Síntomas Afectivos en Pacientes con Lesiones Talámicas y su

- Correlación con el Patrón de Conectividad Talamocortical: Revisión Sistemática de la Literatura. *Acta Neurológica Colombiana*, 36(3), 201–209. <https://doi.org/10.22379/24224022305>.
- Vášková, J., Kočan, L., Vaško, L., & Perjési, P. (2023). Glutathione-Related Enzymes and Proteins: A Review. *Molecules*, 28(3), 1447. <https://doi.org/10.3390/Molecules28031447>.
- Vázquez, A., & Pérez, J. (2000). Neuralgia del Trigémino. *Medicina Integral*, 35(9), 393–397.
- Vázquez, A., & Pérez, T. (S/F). Neuralgia del Trigémino | *Medicina Integral*. Recuperado el 18 de abril De 2022, de <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-neuralgia-del-trigemino-11675>
- Vázquez, X., & Navarro, A. (2018). Identificación de la Sensibilización Central. *El Médico*. https://formaciones.elmedicointeractivo.com/registros_respon/225_id_sc_esteve/documentacion/documentacion.pdf.
- Vega, G. (2008). Inflamación. *Rev Fac Med UNAM*, 15(5), 220–222.
- Velasco, M. (2019). Dolor Musculoesquelético: Fibromialgia y Dolor Miofascial. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 30(6), 414–427. <https://doi.org/10.1016/J.Rmcl.2019.10.002>.
- Venereo, J. R. (2002). Daño Oxidativo, Radicales Libres y Antioxidantes. *Rev Cub Med Mil*, 31(2), 126–133.
- Verkhratsky, A., & Kirchhoff, F. (2007). NMDA Receptors in Glia. *The Neuroscientist*, 13(1), 28–37. <https://doi.org/10.1177/1073858406294270>.
- Vernaza-Pinzón, P., Posadas-Pérez, L., & Acosta-Vernaza, C. (2019). Dolor y Emoción, Una Reflexión para el Profesional en Ciencias de la Salud. *Duazary*, 16(1), 145. <https://doi.org/10.21676/2389783X.2639>.

- Wang, L., Long, M., Wang, M., Peng, S., Chen, G., Zhou, J., & Ou, C. (2020). Trigeminal Neuralgia Causes Neurodegeneration in Rats Associated with Upregulation of the CD95/CD95L Pathway. *Molecular Pain*, 16, 174480692090809. <https://doi.org/10.1177/1744806920908092>.
- Wang, Y., Cao, P., Mei, L., Yin, W., Mao, Y., Niu, C., Zhang, Z., & Tao, W. (2019). Microglia in the Primary Somatosensory Barrel Cortex Mediate Trigeminal Neuropathic Pain. *Neuroscience*, 414, 299–310. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.05.034>.
- Waxman, S. (2011). Nervios Craneales y sus Vías. En J. De León, G. A. Romero, M. Bernal, L. A. Leñero, L. Dávila, & Á. Salas (Eds.), *Neuroanatomía Clínica* (26a Ed., Pp. 99–118). Mc Grawhill.
- Wen, S., Muñoz, J., Mancilla, M., Bornhardt, T., Riveros, A., & Iturriaga, V. (2020). Mecanismos de Modulación Central del Dolor: Revisión de la Literatura. *International Journal of Morphology*, 38(6), 1803–1809. <https://doi.org/10.4067/S0717-95022020000601803>.
- Woolf, C. J. (2011). Central sensitization: Implications for the Diagnosis and Treatment of Pain. *Pain*, 152(3 Suppl), S2–S15. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.030>.
- Woolfall, P., & Coulthard, A. (2001). Trigeminal Nerve: Anatomy and Pathology. *the British Journal of Radiology*, 74(881), 458–467. <https://doi.org/10.1259/bjr.74.881.740458>.
- Wu, C., Xie, N., Lian, Y., Xu, H., Chen, C., Zheng, Y., Chen, Y., & Zhang, H. (2016). Central Antinociceptive Activity of Peripherally Applied Botulinum Toxin Type a in Lab Rat Model of Trigeminal Neuralgia. *Springerplus*, 5(1), 431. <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2071-2>.
- Xia, L., Liu, M.-X., Zhong, J., & Dou, N.-N. (2019). Pain Threshold Monitoring During Chronic Constriction Injury of the Infraorbital Nerve in Rats. *British Journal of Neurosurgery*, 33(4), 409–412. <https://doi.org/10.1080/02688697.2018.1538483>.

- Xu, M., Yan, Y., Zhu, M., Wang, Z., Zhang, X., & Zhang, D. (2020). Effects Of Long Non-Coding RNA Gm14461 on Pain Transmission in Trigeminal Neuralgia. *Journal of Inflammation*, 17(1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/S12950-019-0231-1>.
- Yaksh, T. L., & Wallace, M. S. (2011). Pharmacology of pain. En S. B. McMahon, M. Koltzenburg, I. Tracey, & D. C. Turk (Eds.), *Wall and Melzack's Textbook of Pain* (6.^a ed., pp. 521–543). Elsevier.
- Yao, H., Xu, J., Wang, J., & Chen, Y. (2020). Neuroinflammation and Trigeminal Neuralgia: a Review of Current Evidence. *Frontiers in Neuroscience*, 14, 865. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00865>
- You, M., Rong, R., Zeng, Z., Xia, X., & Ji, D. (2021). Transneuronal Degeneration in the Brain During Glaucoma. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.643685>.
- Zama, M., Fujita, S., Nakaya, Y., Tonogi, M., & Kobayashi, M. (2019). Preceding Administration of Minocycline Suppresses Plastic Changes in Cortical Excitatory Propagation in the Model Rat With Partial Infraorbital Nerve Ligation. *Frontiers in Neurology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01150>.
- Zegarra, J. (2007). Bases Fisiopatológicas del Dolor. *Acta Med Per*, 24(2), 105–108.
- Zhao, H., Alam, A., Chen, Q., Eusman, M. A., Pal, A., Eguchi, S., Wu, L., & Ma, D. (2017). The Role of Microglia in the Pathobiology of Neuropathic Pain Development: ¿What Do We Know? *British Journal of Anaesthesia*, 118(4), 504–516. <https://doi.org/10.1093/bja/aex006>.
- Zimmermann, M. (1983). Ethical Guidelines for Investigations of Experimental Pain in Conscious Animals. *Pain*, 16(2), 109–110. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(83\)90201-4](https://doi.org/10.1016/0304-3959(83)90201-4).
- Zucca M. (2022). Fisiopatología del dolor. ¿Qué Duele Cuando Duele? *SAGIJ*, 29(2), 12-22.

10. Anexos

10.1. Participación como ponente en el 2º coloquio de investigación del departamento de fisiología (UNAM); con el trabajo: Modelo de dolor neuropático estímulo-dependiente del nervio trigémino en rata

Introducción.

La neuralgia del trigémino es un trastorno caracterizado por episodios de dolor, ya sea espontáneos o provocados; afecta tanto a hombres como a mujeres. Esta neuropatía resulta de gran relevancia para la salud de la persona que lo padece, pues presenta patrones nocturnos que no permiten conciliar adecuadamente el sueño, altera la alimentación, llegando a afectar incluso el estado de ánimo del paciente y disminuyendo su calidad de vida.

Objetivo.

Establecer un modelo neuropático estímulo-dependiente del nervio trigémino en rata.

Material y Métodos.

Estudio prospectivo donde se analizaron 40 ratas macho de la estirpe Wistar, con un promedio de 200 a 250 g de peso corporal. Se realizó el modelo de ligadura del nervio infraorbitario intra bucal para evaluar los efectos de sensibilidad estímulo-dependiente.

Resultados

Tras realizar los procedimientos quirúrgicos y realizar evaluaciones de alodinia mecánica, se obtuvo que el modelo de ligadura infraorbitaria genera alodinia mecánica a partir del décimo quinto día a partir de la cirugía, mientras que las ratas sin proceso quirúrgico, o simulación de este, no presentaron conducta alodinica.

Conclusión.

La falta de tratamientos eficaces y seguros para el manejo de la neuralgia del trigémino evidencia la necesidad de desarrollar alternativas para su tratamiento. Resulta indispensable el desarrollo de fármacos que disminuyan efectos adversos y aumenten la efectividad del tratamiento; para lo cual el establecer un modelo reproducible de este padecimiento, en el que sea factible probar tratamientos alternativos es evidentemente el primer paso.



Facultad de Medicina



EL COMITÉ ORGANIZADOR
OTORGA LA PRESENTE

CONSTANCIA

A:

**Manrique Díaz, Gabriel; Ríos Castañeda, Luis Camilo;
Martínez Cárdenas, Má de los Angeles; Díaz Ruiz, Má
de los Angeles Araceli; Navarro Angulo, Má de la Luz;
Bermudez Mata, Alfonso**

Por su participación en el 2º Coloquio de Investigación
del Departamento de Fisiología con el trabajo:

**Modelo de dolor neuropático estímulo-
dependiente del nervio trigémino en rata**

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX., A 1º DE JUNIO DEL 2023

DRA. JULIETA GARDUÑO TORRES
JEFA DEL DEPARTAMENTO

DR. RAÚL SAMPIERI CABRERA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA

DR. GUSTAVO LÓPEZ TOLEDO
COORDINADOR DE EVALUACIÓN

DR. RICARDO J. MARTÍNEZ TAPIA
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN

10.2. Participación como ponente en el I congreso Biomateriales y Medicina Regenerativa (UAM-I). Con el trabajo: Dolor neuropático estímulo-dependiente del nervio trigémino en rata

Introducción.

La neuralgia del trigémino es un trastorno caracterizado por episodios de dolor, ya sea espontáneos o provocados por algún estímulo. Esta condición afecta tanto a hombres como a mujeres; si bien esta manifestación dolorosa del nervio trigémino es conocida, su tratamiento no resulta ser conciso. Esta neuropatía resulta de gran relevancia para la salud de la persona que lo padece, pues presenta patrones nocturnos que no permiten conciliar adecuadamente el sueño, altera la alimentación, llegando a afectar incluso el estado de ánimo del paciente y disminuyendo su calidad de vida.

Objetivo.

Establecer un modelo neuropático estímulo-dependiente del nervio trigémino en rata y evaluar efecto antinociceptivo de amantadina.

Material y Métodos.

Estudio prospectivo donde se analizaron más de 40 ratas macho de la estirpe Wistar, con un promedio de 200 a 250 g de peso corporal. Se realizó el modelo de ligadura del nervio infraorbitario intra bucal para evaluar los efectos de sensibilidad estímulo-dependiente; posteriormente evaluar el efecto antinociceptivo de amantadina.

Resultados

Tras realizar los procedimientos quirúrgicos y realizar evaluaciones de alodinia mecánica, se obtuvo que el modelo de ligadura infraorbitaria genera alodinia mecánica a partir del décimo noveno día a partir de la cirugía, asimismo se demostró la eficacia de la amantadina como tratamiento antinociceptivo en el modelo de neuralgia trigeminal en rata.

Conclusión.

El establecimiento de un modelo de neuralgia trigeminal constituye un paso importante en la investigación en el desarrollo y evaluación de nuevas alternativas de tratamiento ante una condición que afecte la salud y calidad de vida de la persona que lo padece como lo es la neuralgia del trigémino; ante esta premisa se ha logrado demostrar la eficacia de amantadina en nuestro modelo, lo cual proporciona la oportunidad incluso de probar diversos tratamientos para mejorar esta condición neuropática.

El comité científico y organizador extiende la presente

CONSTANCIA

a

Gabriel Javier Manrique Díaz, Luis Camilo Ríos Castañeda, María de los Angeles Martínez Cárdenas, Araceli Díaz Ruiz, María de la Luz Navarro Angulo, Alfonso Mata Bermudez.

Por su participación con el trabajo de investigación

**DOLOR NEUROPÁTICO ESTÍMULO-DEPENDIENTE DEL NERVIO
TRIGÉMINO EN RATA**

Dr. Juan Morales Corona
Jefe del Depto de Física
UAM-iztapalapa

Dra. Ana Laura Alvarez Mejia
Posdoctorante
CONAHCT-UAM

Dr. Rodrigo Mondragón Lozano
Catedrático
CONAHCT-IMSS

