

Efecto de la estimulación eléctrica nociva trigeminal bucal de alta frecuencia sobre la médula espinal lumbar evaluado mediante los potenciales evocados en rata

Maribel Chagín-Nazar^{1,2}, Antonio Eblen-Zajjur^{2,*}

RESUMEN

Objetivos: se desconocen los detalles de la contribución de la vía trigémina al sistema de modulación del dolor y su efecto sobre áreas espinales distales. **Materiales y métodos:** se utilizaron cinco ratas Sprague-Dawley, adultas macho, anestesiadas (tiobarbital 60mg/Kg⁻¹; i.p.) y laminectomizadas (T₁₁-L₅) para registrar los potenciales evocados lumbares (PEL) ante estimulación eléctrica (25V; 0,05ms; 0,2Hz) de la mucosa oral. Se promediaron 1200 PELs mostrando la secuencia de ondas N y P estables en condiciones basales. **Resultados:** la alta frecuencia de estimulación (AF; 5Hz; 5 min) redujo la amplitud de ambas ondas, más intensamente la onda P (-70,7%) que la onda N (56,4%; $p=0.00001$) de los valores basales. Al retornar a frecuencia de estimulación basal (0,2Hz), la amplitud de ambas ondas se recuperó mostrando una mayor intensidad de correlación entre las amplitudes de ondas N y P (76%) que la basal (25%; $p=0.00001$) manteniendo una curva de ajuste polinomial de segundo grado. **Conclusión:** estos resultados sugieren que la estimulación eléctrica trigémina de alta frecuencia induce una inhibición tetánica reversible de las interneuronas del asta dorsal medular lumbar con signos de potenciación posttetánica.

Palabras clave: trigémino, nocicepción, potenciales evocados espinales, estimulación heterotópica.

Effect of noxious bucal trigeminal high frequency electrical stimulation on lumbar spinal cord evaluated by evoked potentials in the rat

ABSTRACT

Aims: trigeminal contribution to the pain modulation system and its effects over distant spinal areas are unknown. **Materials and methods:** 5 male Sprague-Dawley adult rats were used, anesthetized with thiobarbital 60mg/Kg⁻¹; i.p. and laminectomized (T₁₁-L₅) for recording the lumbar evoked potentials (LEP) by electrical trigeminal stimulation of the oral mucosa (25V; 0.05ms; 0.2Hz). From an average of 1200 LEPs typical N and P wave sequence was detected with stable amplitudes during basal conditions. **Results:** high frequency stimulation (5Hz; 5 min) induces a significant amplitude reduction more intense for P wave (-70.7%) than for N wave (56.4%; $P=0.00001$), which was reverted by the return to basal stimulation frequency (0.2Hz) showing an increased N and P wave amplitude correlation (76%) when compared to basal value (25%; $P=0.00001$). **Conclusion:** these results suggest that the electrical trigeminal tetanic stimulation induces a reversible tetanic inhibition in the lumbar spinal dorsal horn interneurons with sign of a posttetanic potentiation effect.

Key words: trigeminus, nociception, spinal evoked potentials, heterotopic stimulation.

El dolor orofacial es una de las dolencias más comunes que impacta considerablemente al ser humano, la complicada innervación trigeminal, su amplia representación cortical sensitiva, las considerable interacción entre los diferentes núcleos trigeminales, impulsos nociceptivos aferentes y la activación de sistemas de modulación descendentes¹⁻⁵ aunado a la alta prevalencia de patología oral son parte de los factores a considerar al evaluar la intensidad e impacto del dolor orofacial⁶.

Es conocido que la estimulación nociva orofacial y de la pulpa dental es capaz de activar marcadores de excitación neuronal como la PERK y MAPK en el asta dorsal medular cervical de una forma proporcional a la intensidad del estímulo, mostrando además una marcada sensibilización central⁷⁻⁹ ya descrita en los centros de procesamiento de la nocicepción^{10,11}. Los núcleos trigeminales del tallo cerebral poseen abundantes proyecciones bilaterales descendentes a la médula espinal¹²⁻¹⁴; sin embargo, la existencia de una vía excitadora o pronociceptiva descendente hasta los niveles inferiores de la médula espinal, en especial del ADM lumbar, ha sido propuesta mediante evidencias indirectas obtenidas en experimentos de espinalización reversible y registros electrofisiológicos oligoneuronales¹⁵.

Los potenciales evocados somatosensoriales lumbares (PEL) constituyen respuestas eléctricas de médula espinal a un estímulo aplicado a alguno de los nervios periféricos aferentes¹⁶⁻¹⁸. Estas respuestas son integración de las descargas neuronales individuales sincronizadas por el estímulo que se presentan como una secuencia de ondas; una negativa (onda N) de gran amplitud y corta duración y una positiva (onda P) de menor amplitud y mayor duración, que reflejan diferentes eventos en la activación de la población neuronal¹⁶. Su uso permite la evaluación funcional de las redes neuronales aportando información acerca de la activación neuronal y los circuitos moduladores envueltos en la respuesta a un estímulo^{17,18}.

OBJETIVO

A pesar del intenso estudio neuroanatómico de la vía trigeminal y del dolor orofacial^{2,4,7-9,19} y de la relación entre la vía nociceptiva trigeminal y sistema de modulación descendente del dolor^{1,15,19-22}, se desconocen hasta la fecha, la existencia de proyecciones anatómicas y/o funcionales, descendentes espinales de núcleos trigeminales que alcancen el ADM de metámeras por debajo de los segmentos cervicales, así como la potencial existencia de fenómenos de potenciación o inhibición postetánica descritos en varios sistemas sensoriales y

de relevancia en condiciones de dolor nociceptivo y neuropático^{1,2,4,8,10,23}.

La caracterización electrofisiológica de la posible interacción trigémino-espinal baja es el objetivo del presente estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se usaron 5 ratas machos de la cepa *Sprague Dawley*, adultos (350 a 400g), alimentadas *ad libitum*, y mantenidas en un esquema de luz/oscuridad de 12:12 horas. Previa aprobación del Comité de Bioética, en concordancia con la normativa para el uso de animales de experimentación del Instituto Nacional de Higiene de los Estados Unidos de Norteamérica (NIH)²⁴.

Procedimiento quirúrgico y de registros

Los animales se anestesiaron con tiopental sódico (pentothal® sódico, Lab. Abbott) a una dosis de 60mg/kg⁻¹ vía i.p., se administró 0,05mg de atropina vía S.C. para reducir las secreciones respiratorias. La temperatura corporal se mantuvo constante (37,5±0,5°C; media±DE) mediante una manta autoregulada. En ausencia de reflejos nocifensivos, se practicó laminectomía de los segmentos T₁₁ a L₅ para exponer el engrosamiento lumbar de la médula espinal, el cual se protegió con aceite mineral contenido mediante pliegues de piel^{17,18,25}.

Estimulación trigeminal

Un electrodo concéntrico tipo aguja calibre 27 se implantó superficialmente en la mucosa oral incisiva de la línea media. Se aplicó aceite mineral en los tejidos donde se implantó el electrodo de estimulación para evitar su desecación. La estimulación eléctrica basal consistió en la aplicación de pulsos eléctricos cuadrados de 20 voltios de amplitud (10x umbral de la onda N), 0,5 ms de duración y una frecuencia de 0,2Hz, mediante un estimulador digital (*A-M System, Mod 2100*). Para la estimulación de alta frecuencia se incrementó la frecuencia a 5Hz (25 veces la frecuencia de estimulación basal).

Recibido: 12 de agosto 2015. Aceptado: 27 de agosto 2015.

¹Departamento Ciencias Morfopatológicas, Facultad de Odontología. ²Centro de Biofísica y Neurociencia, CBN-UC, Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela. Correspondencia: Antonio Eblen-Zajjur. Centro de Biofísica y Neurociencia, CBN-UC, Escuela de Ciencias Biomédicas y Tecnológicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela. E-mail: aeblen@uc.edu.ve

Registro electrofisiológico

Un electrodo de registro construido con un filamento de acero inoxidable de 100mm de diámetro de baja impedancia ($<50\Omega$), laqueado excepto en su punta ($50\mu\text{m}$), el cual se fijó mediante un micromanipulador tridimensional sobre el dorso medular lumbar izquierdo. La señal se amplificó (A-M System, Mod 1700), filtró (pasa banda 10Hz-500KHz) y digitalizó (WinDaQ® 148U) a 14,4KHz con 10 bits de resolución. Los potenciales se visualizaron a tiempo real en la pantalla del computador mediante el software WinDaQ/HS®.

Protocolo experimental

Después de 15 minutos de colocados los electrodos de registro y estimulación se inició el registro de los PEL para la fase basal del experimento con la estimulación eléctrica trigeminal con una frecuencia de 0,2Hz; 20V y pulsos de 0,5 ms durante 10 minutos, luego se incrementó la frecuencia de estimulación a 5Hz (alta frecuencia, AF) durante 5 minutos. En la última fase de registro postestimulación (PE); se redujo la frecuencia de estimulación al valor inicial de 0,2Hz durante 10 minutos, después de lo cual se sacrificó al animal con una sobredosis barbitúrica.

Procesamiento matemático y estadístico

Una vez almacenados los registros de los PEL, se procedió a la medición de la amplitud (iV), duración (ms), área bajo la curva (ABC: $\text{iV}\cdot\text{ms}^{-1}$), intervalo de las ondas N y P (ms) mediante el uso de un cursor de lectura digital de los programas Windaq XL® e ImageTools®. Se calcularon los valores de tendencia central y de dispersión para las amplitudes y duraciones de los potenciales. Los valores de cada fase fueron comparados mediante test no paramétrico de Mann-Whitney y las asociaciones entre valores se evaluaron mediante la correlación de Pearson con ajuste polinomial de 2°. Para el procesamiento estadístico se utilizó el paquete libre PAST 2.04.

RESULTADOS

Potenciales evocados lumbares por estimulación trigeminal

La estimulación eléctrica de la mucosa bucal evocó potenciales en el dorso medular lumbar similares a los potenciales evocados de esta área medular generados por estimulación eléctrica de los aferentes sensitivos del nervio sural ipsilateral, es decir, los PEL registrados se caracterizan por una deflexión negativa inicial u onda N seguida de una deflexión positiva u onda P de menor amplitud y mayor duración (figura 1). La onda N en con-

diciones controles fue 71,2% mayor en amplitud que la onda P, siendo estos valores estables con un coeficiente de variación de 1,99% para la onda N y de 5,87% para la onda P.

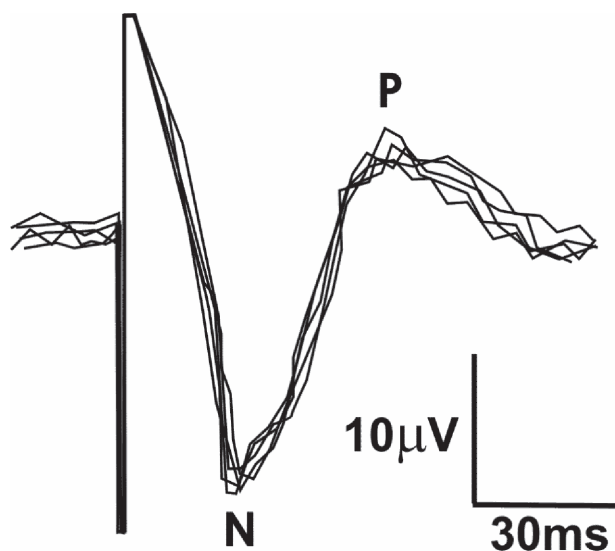


Figura 1. Morfología de los PEL ante estimulación eléctrica trigeminal oral, luego del artefacto de estimulación aparece la onda N seguida de la onda P de menor amplitud.

El aumento de la frecuencia de estimulación trigeminal redujo intensamente la amplitud de ambas ondas desde el mismo inicio de la estimulación, se mantuvo con igual intensidad durante toda esta fase (figura 2). Al retornar la frecuencia de estimulación al valor basal, se observó una recuperación gradual hasta valores similares a los basales durante los primeros dos minutos para ambas ondas.

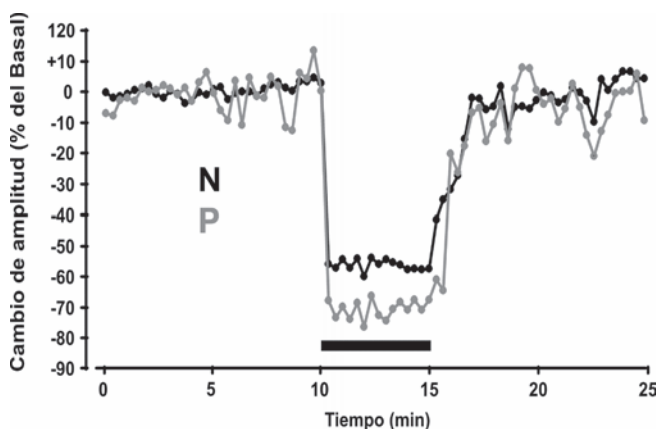


Figura 2. Intensidad de inhibición (% de variación relativa a los valores basales) de las ondas N (negro) y P (gris) de los potenciales evocados por estimulación eléctrica trigeminal durante la fase basal (0,2Hz; 10min), alta frecuencia (AF, 5Hz; 5 min rectángulo oscuro) y postestimulación (PE, 0,2Hz; 10 min). Mann-Whitney basal vs AF (N y P) $P=0,00000005$; AF vs PE (N y P) $P=0,00000006$; basal vs PE (N y P) NS.

La intensidad del efecto inhibitor de estimulación trigeminal de alta frecuencia se evaluó al calcular el porcentaje de inhibición de la amplitud de las ondas N o P relativas a los valores registrados durante la fase basal. Los valores promedio se presentan en la figura 6 en la que se aprecia que la estimulación de alta frecuencia redujo; más intensamente la amplitud de la onda P (-70,8%; P25-75= -73,4 a -67,9%) que la onda N (hasta 56,2%; P25-75= -57,6 a 54,5%) de los valores basales.

Evaluación del valor ΔNP

La diferencia entre los valores de amplitud de las ondas N y P (ΔNP) se presenta en la figura 3, donde se aprecia que la estimulación de alta frecuencia redujo significativamente la ΔNP , volviendo a valores basales durante la fase de postestimulación.

Al evaluar la correlación entre el valor ΔNP y el tiempo de recuperación durante la fase de postestimulación se detectó un ajuste altamente significativo (figura 4).

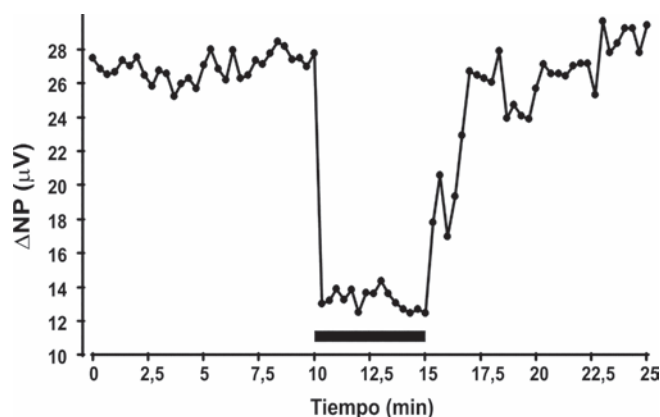


Figura 3. Diferencia de amplitud (μV) entre las ondas N y P (ΔNP) de los potenciales lumbares evocados por estimulación eléctrica trigeminal durante la fase basal (0,2Hz; 10 min), alta frecuencia (5Hz; 5 min rectángulo oscuro) y postestimulación (0,2Hz; 10 min). Mann-Whitney basal vs AF $P=0,00000005$; AF vs PE $P=0,00000006$; basal vs PE $P=NS$.

Las amplitudes de las ondas N y P durante la fase basal se encuentran significativamente asociadas (tabla 1 y figuras 5 y 6).

La estimulación de alta frecuencia rompe con la correlación encontrada en la fase basal. Durante la fase postestimulación reaparece con mucha mayor intensidad la correlación entre las amplitudes de las ondas N y P, pasando de una intensidad de asociación de 25% en la fase basal a 76% ($p=0,00001$) en la fase postestimulación manteniendo una función polinomial de segundo grado y mayor pendiente (figura 7).

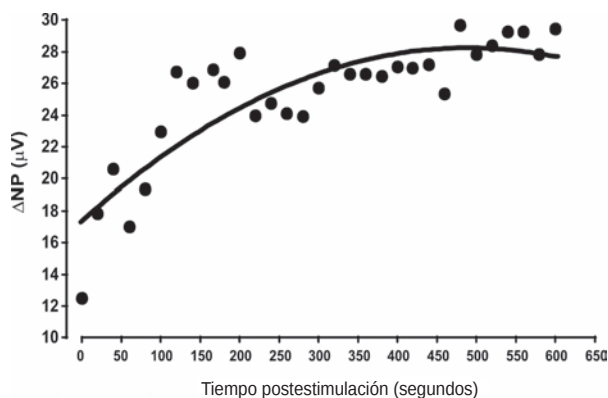


Figura 4. Diagrama de dispersión entre la diferencia de amplitud (μV) de las ondas N y P (ΔNP) y el tiempo durante la fase de postestimulación basal. La correlación es altamente significativa ($r^2=0,72$; $F=36,31$; $P=0,000000016$) a una función polinomial de segundo orden: $\Delta NP (\mu V) = 17,3775 + (0,0444082 \times \text{segundos}) + (-4,54003E-05 \times \text{segundos}^2)$.

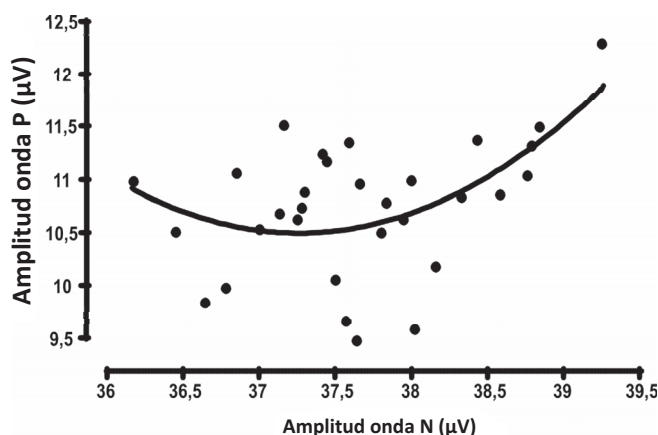


Figura 5. Dispersión y curva de ajuste polinomial entre las amplitudes (μV) de las ondas N y P de los potenciales lumbares evocados por estimulación eléctrica trigeminal durante la fase basal (0,2Hz; 10 min).

Tabla 1. Análisis de correlación entre los valores de amplitud de las ondas N y P durante cada etapa de experimentación. Para correlaciones significativas se presentan las curvas de mejor ajuste (ambas polinomiales de segundo orden).

	r^2	P
Basal	0,27*	0,011
AF	0,25	NS
Post AF	0,76**	0,000000035

*P (μV) = $487,596 - (25,6099 \times \text{amplitud N}) + (0,34367 \times \text{amplitud N}^2)$

**P (μV) = $-19,8277 + (1,50443 \times \text{amplitud N}) - (0,0186175 \times \text{amplitud N}^2)$

DISCUSIÓN

Se presentan evidencias electrofisiológicas de la existencia de proyecciones trigémino espinales lumbares de carácter excitadoras que generan en el dorso medular espinal potenciales similares a los obtenidos convencio-

nalmente por estimulación sural ipsilateral homotópica, es decir una onda negativa N seguida de una onda positiva P^{16,25}. Las amplitudes de ambas ondas son menores a las generadas por estimulación sural lo que sugiere una menor densidad de fibras trigemino-lumbares presentes en la respuesta. La latencia de las ondas N y P generadas por la estimulación trigeminal es mayor que las reportadas para la misma metámera espinal generadas por estimulación sural, lo cual es fiel expresión de la distancia entre los sitios de estimulación y registro en cada caso²⁵ asumiendo diámetros de fibras y velocidades de conducción similares, sin embargo, la estimulación eléctrica a la intensidad usada es capaz de activar tanto a las fibras C nociceptivas, amielínicas de lenta conducción, sino también fibras mielinizadas A de gran velocidad de conducción^{2,26,27}. Por ello, es muy probable que la latencia reportada en el presente estudio, sea debidas a las diferentes distancias entre el sitio de estimulación (trigeminal o sural) y de registro (lumbar).

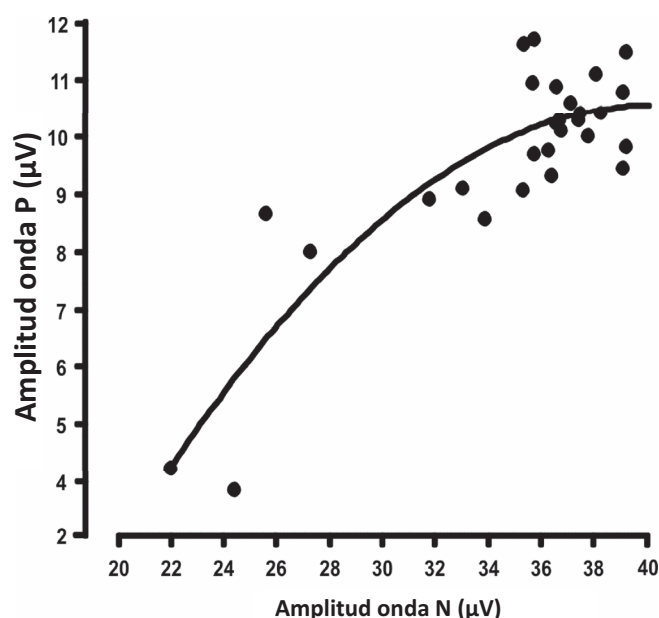


Figura 6. Gráfico de dispersión y curva de ajuste polinomial entre las amplitudes (μV) de las ondas N y P de los potenciales lumbares evocados por estimulación eléctrica trigeminal durante la fase de postestimulación (0,2Hz; 10min).

Al colocar el electrodo de registro sobre el dorso de la médula y estimular el nervio periférico Las interneuronas del asta dorsal son despolarizadas por estímulos que entran a través de las fibras aferentes primarias mielinicas Aα y Aβ, generándose un potencial negativo inicial que expresa la dirección del flujo de corriente que se aleja (en dirección ventral) del electrodo de registro. Si la intensidad del estímulo aumenta, se

activaran progresivamente también las fibras Aδ. Las distintas velocidades de conducción de las fibras Aα, Aβ y Aδ modifican la morfología global de la onda N, en función de sus diferentes latencias^{16,18}.

El inicio del fenómeno de sensibilización central depende aparentemente de los receptores metabotrópicos para aminoácidos excitatorios presentes en las membranas neuronales, es el mGluR 1 con el AMPA (aminometilpropionato) como agonista, los receptores de neurokininas NK1 y NK2 y los correspondientes a CGRP1 y CGRP2 NK1, NK2, CGRP1, CGRP2 quienes más tempranamente son activados iniciando el proceso con potenciales postsinápticos excitatorios y los consecuentes fenómenos de sumaación temporal y espacial^{2,8,10,11,14,23,28,29}.

La existencia de las respuestas medulares lumbares ante la estimulación eléctrica nociva de la mucosa bucal reportadas en el presente estudio sugiere el gran impacto de la misma sobre todo el eje del sistema nervioso central. Es conocida la interacción de las señales nocivas inducidas por la estimulación eléctrica de la pulpa dentaria conducidas por el trigémino hacia la médula rostroventral del bulbo del tallo cerebral generando una activación de las neuronas inhibitorias con proyección al asta dorsal medular espinal²¹. Sin embargo este tipo de modulación es de tipo inhibitorio y forma parte de un complejo sistema descendente difuso cuya función es la de cerrar la compuerta del asta dorsal médula al ingreso de nuevas señales nociceptivas^{1,15,19-22}. La existencia de una vía excitadora o pronociceptiva trigemino-espino lumbar ha sido propuesta con evidencias muy indirectas obtenidas en experimentos de espinalización reversible y registros oligoneuronales¹⁵. El presente estudio reporta por primera vez evidencia directa de la existencia funcional de esta vía excitadora capaz de incrementar la sincronización de descargas de las interneuronas del ADM por encima del nivel de la actividad de fondo²⁸ y en concordancia con el periodo posdescarga aferente del asta dorsal de la médula espinal¹⁸.

Los mecanismos de modulación suprasegmentaria o supraespinal del dolor tienen su origen en estructuras nerviosas que se encuentran por encima de la médula: tallo cerebral, mesencéfalo, región bulbar ventromedial (RVM), que incluye los núcleos del rafé magno (NRM), el paragigantocelular y el gigantocelular). Otros posibles lugares de inicio de sistemas moduladores podrían encontrarse en: tálamo, hipotálamo y corteza. Las proyecciones de la RVM hacia las astas posteriores contienen dos tipos básicos de neuronas: las Células ON que aumentan la actividad con un estímulo nociceptivo, favorecen la transmisión del dolor y se inhiben con opiáceos; por otro lado, las Células OFF que

son inhibidas por las células ON, inhiben la transmisión del dolor, son activadas por opioides y algunas de ellas son seroto-ninérgicas²¹. Las características morfológicas de las ondas N y P de los PEL ante estimulación trigeminal, coincide con las descripciones convencionales sobre la amplitud de los potenciales evocados del dorso medular lumbar ante estimulación homotópica, ipsilateral¹⁶⁻¹⁸, con la diferencia de ser generada en el presente estudio por un estímulo heterotópico lejano.

La correlación proporcional encontrada entre las amplitudes de las ondas N y P durante la fase basal de estimulación a baja frecuencia respaldan la teoría de la generación de estas ondas planteada por Shimoji¹⁶ en la que la primera onda (N) se genera por la despolarización sincrónica de las interneuronas del asta dorsal medular ante la entrada de los impulsos de los aferentes primarios, esta señal se proyecta a estructuras supraespinales las cuales ejerciendo su acción de modulación descendente hacia el ADM generan una despolarización presináptica de los terminales de los aferentes primarios cuya integral produce la onda P, en consecuencia la amplitud de la onda P depende inicialmente de la amplitud de la onda N. La señal activadora es recibida por las neuronas de proyección espinotalámicas de las láminas profundas del ADM las que envían la señal a estructuras supraespinales desde las cuales descienden impulsos de modulación hacia los AP y creando una despolarización de estos y de las interneuronas del ADM estableciéndose un vector descendente hacia el dorso medular y hacia el electrodo de registro lo cual genera una onda positiva (onda P) de menor amplitud pero mayor duración que la onda N¹⁶⁻¹⁸.

Ramírez y Vanegas²¹, reportaron la interacción de las señales nocivas inducidas por la estimulación eléctrica de la pulpa dentaria conducidas por el trigémino hacia la médula rostroventral del bulbo del tallo cerebral generando una activación de las neuronas inhibitorias con proyección al asta dorsal medular espinal. Sin embargo, este tipo de modulación es de tipo inhibitorio y forma parte de un complejo sistema descendente difuso cuya función es la de cerrar la compuerta del asta dorsal médula al ingreso de nuevas señales nociceptivas^{1,2,20,21}.

El mecanismo inhibidor descendente denominado DNIC (del inglés, controles inhibitorios difusos inducidos por estimulación nociceptiva), postula que la aplicación de un estímulo nociceptivo es capaz de enmascarar la sensación dolorosa que se siente en otra región anatómica distante (extrametamérica). La activación de este sistema se produce por estimulación de las fibras Aδ y en apariencia existen mecanismos tronculares, además de espinales que pueden tener acción diferencial¹⁵. Su acción se realiza sobre las neuronas de amplio rango

dinámico y no sobre la totalidad de la población neuronal del ADM^{1,2,19,20}.

La inhibición de las amplitudes de las ondas N y P durante la fase de estimulación de alta frecuencia puede ser explicada por uno o mas de procesos como agotamiento en la liberación de los neurotransmisores, bloqueo electrotónico, periodo refractario y/o activación de circuitos inhibitorios, ya descritos tanto en la médula espinal como en otras áreas del sistema nervioso central^{1,2,30}.

Luego de la inhibición de las amplitudes de las ondas N y P inducidas por la estimulación de alta frecuencia y al retomarse la estimulación basal de baja frecuencia, hubo una recuperación progresiva de carácter polinomial en la amplitud de ambas ondas. Si bien, en la fase postestimulación, no se observó un incremento en la amplitud de las ondas N y P por encima de los valores obtenidos en la fase basal, lo cual sería un signo clásico de la presencia de potenciación postetánica, el incremento de 3 veces en la correlación entre la amplitud de ambas ondas podría ser indicativo de los cambios que ocurren en la red neuronal del ADM y/o en los mecanismos de modulación descendente, dado el hecho de ser la onda P consecuencia de la onda N, los resultados sugieren una mayor respuesta en amplitud de la onda P ante los valores de amplitud de la onda N, signo de algún tipo de potenciación pos tetánica^{2,8,10,11,22,23}.

Los datos aportados por el presente estudio permiten entender en parte el impacto de la nocicepción trigeminal y el dolor orofacial sobre áreas distantes del sistema nervioso central como es el caso de la médula espinal lumbar.

CONCLUSIONES

1. La estimulación eléctrica trigeminal de baja frecuencia (0,2Hz; 20V; 0,5 ms) generó potenciales evocados en el dorso medular lumbar con una onda N inicial seguida de una onda P de menor amplitud.
2. El aumento de la frecuencia de estimulación (5Hz; 20V; 0,5 ms durante 5 minutos) induce una inhibición tetánica reversible de las interneuronas del asta dorsal medular lumbar, siendo más intensa la reducción de la amplitud de la onda P (-70,8%) que la onda N (56,2%) de los valores basales.
3. En la fase de posestimulación trigeminal se evidenciaron signos de potenciación postetánica expresados en un incremento en la correlación de las amplitudes de las ondas N y P espinales.
4. El presente estudio permite poner en evidencia el impacto de la nocicepción trigeminal y el dolor orofacial sobre áreas distantes del sistema nervioso central.

Agradecimiento

Los animales de experimentación fueron aportados por la Dirección de Investigación y Producción Intelectual de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo a través de su Bioterio Central.

REFERENCIA

1. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog. Neurobiol* 2002; 66: 355-474.
2. Willis WD Jr, Coggeshall R. Sensory mechanisms of the spinal cord: primary afferent neurons and the spinal dorsal horn. Plenum Press. New York, USA. 3rd ed. Vol.1. 2004.
3. Matthews B, Sessle BJ. Peripheral mechanisms of orofacial pain. In Orofacial Pain. Edited by: Sessle BJ, Lavigne GJ, Lund JP, Dubner R. Illinois: Quintessence Publishing 2008;27-34.
4. Sessle BJ, Dostrovsky JO. Orofacial pain. In Encyclopedia of Pain, 2013, p. 2535. Springer Berlin Heidelberg.
5. Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *PAIN* 2014;155(4): 654-62.
6. Zakrzewska JM, Linskey ME. *Trigeminal Neuralgia* 2014;348: 474.
7. Shimizu K, Asano M, Kitagawa J, Ogiso B, Ren K, Oki H, et al. Phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase in medullary and upper cervical cord neurons following noxious tooth pulp stimulation. *Brain Res* 2006; 1072:99-109.
8. Honda K, Kitagawa J, Sessle BJ, Kondo M, Tsuboi Y, Yonehara Y, et al. Mechanisms involved in an increment of multimodal excitability of medullary and upper cervical dorsal horn neurons following cutaneous capsaicin treatment. *Mol Pain* 2008; 4:59-70.
9. Adachi K, Shimizu K, Hu JW, Suzuki I, Sakagami H, Koshikawa N, et al. Purinergic receptors are involved in tooth-pulp evoked nocifensive behavior and brainstem neuronal activity. *Molecular Pain* 2010; 6:59-70.
10. Sessle BJ. Acute and chronic craniofacial pain: brainstem mechanisms of nociceptive transmission and neuroplasticity, and their clinical correlates. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000; 11:57-91.
11. Dubner R, Ren K. Brainstem mechanisms of persistent pain following injury. *J Orofac Pain* 2004; 18:299-305.
12. Phelan KD, Falls WM. The spino-trigeminal pathway and its spatial relationship to the origin of trigeminospinal projections in the rat. *Neuroscience* 1991;40:477-96.
13. Noma N, Tsuboi Y, Kondo M, Matsumoto M, Sessle BJ, Kitagawa J, et al. Organization of pERK-immunoreactive cells in trigeminal spinal nucleus caudalis and upper cervical cord following capsaicin injection into oral and craniofacial regions in rats. *J Comp Neurol* 2008; 507:1428-40.
14. Akerman S, Romero-Reyes M. Insights Into the Pharmacological Targeting of the Trigemino-cervical Complex in the Context of Treatments of Migraine. *Expert Rev Neurother* 2013;13:1041-1059.
15. Sandkühler J, Eblen-Zajjur A, Fu Q-G, Forster C. Differential effect of spinalization on the discharges of simultaneously recorded nociceptive and non-nociceptive spinal dorsal horn neurons. *Pain* 1994;60: 55-65.
16. Shimoji K. Origins and properties of spinal cord evoked potentials. En: Dimitrijevic MR, Halter JA, editors. Atlas of human spinal cord evoked potentials. Washington: Butterworth-Heinemann 1995; 1-25.
17. Gómez M, Bosco R, Eblen-Zajjur A. Influence of acute hyperglycaemia on the amplitude of nociceptive spinal evoked potentials in healthy rats. *Int J Neurosci* 2007;117:1513-21.
18. Bosco R, Eblen-Zajjur A. Caracterización matemática del periodo posdescarga aferente del asta dorsal de la médula espinal. *Arch Mex Neurosci* 2008;13:155-61.
19. Willis WD. Jr. The somatosensory system, with emphasis on structures important for pain. *Brain Res Rev* 2007;55:297-313.
20. Le Bars D, Dickenson AH, Besson J-M, Villanueva L. Aspects of sensory processing through convergent neurons, In Yaksh TL, ed. Spinal afferent processing. New York. Plenum 1986;467-504.
21. Ramírez F, Vanegas H. Tooth pulp stimulation advances both medullary off-cell pause and tail flick. *Neurosci Letters* 1989;89:153-6.
22. D'Mello R, Dickenson AH. Spinal cord mechanisms of pain. *Br J Anaesth* 2008;101:8-16.
23. Campbell JN, Mayer RA. Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron* 2006;52(1):77-92.
24. National Institute of Health (NIH). *Guide for the care and use of laboratory animals*. National Academy Press. Washington, USA. 1996.
25. Chagín-Nazar M, Eblen-Zajjur A. Evaluación de los potenciales evocados lumbares ante estimulación nociva trigeminal en la mucosa oral de la rata. *FARAUTE Ciens y Tec* 2012;7(1):19-22.
26. Eblen-Zajjur A. Avances en la fisiopatología del dolor agudo. *Rev Venez Anest* 1998;3:S43-S7.
27. Eblen-Zajjur A. Neurofisiología de la nocicepción. *Gac Méd Caracas* 2005;113 (4):466-73.
28. Eblen-Zajjur A, Sandkühler J. Synchronicity of nociceptive and non-nociceptive adjacent neurons in the spinal dorsal horn of the rat: stimulus-induced plasticity. *Neurosci* 1997;76:39-54.
29. Eblen-Zajjur A. Inmunología de la nocicepción. *Dolor Clin Terap* 2005;3:17-19.
30. Kramer F, Griesemer D, Bakker D, Brill S, Franke J, Frotscher E. Inhibitory glycinergic neurotransmission in the mammalian auditory brainstem upon prolonged stimulation: short-term plasticity and synaptic reliability. *Frontiers in Neural Circuits* 2014;8:14.

ARTÍCULO SIN CONFLICTO
DE INTERÉS
