

Relación Entre las Ciencias Básicas y Clínicas en la Modulación Central del Dolor

Relationship Between Basic and Clinical Sciences in Central Pain Modulation

Recibido: 23/10/2023

Aceptado: 18/12/2023

Canzobre MC^{1,3}, Ríos H^{2,3}

1 Universidad de Buenos Aires. Facultad de Odontología. Cátedra de Histología y Embriología. Buenos Aires, Argentina.

2 Universidad de Buenos Aires. Facultad de Medicina. 1° U.A. Histología, Embriología, Biología Celular y Genética. Buenos Aires, Argentina.

3 CONICET-Universidad de Buenos Aires. Instituto de Biología Celular y Neurociencias “Prof. E. De Robertis” (IBCN). Buenos Aires, Argentina.

RESUMEN

Esta revisión busca proporcionar a los profesionales de la salud una mayor comprensión del dolor para su actividad clínica-asistencial. Basados en la hipótesis de neuroplasticidad presentada inicialmente por Ramón y Cajal y la teoría de la compuerta en la vía dolorosa presentada por Melzack y Wall, se ha elaborado una revisión bibliográfica con el objetivo de abordar la modulación de la vía nociceptiva desde un punto de vista fisiopatológico. Asimismo, se presentan los principales resultados obtenidos durante los últimos años en nuestro laboratorio usando ratas Wistar hembras como modelo de dolor experimental. Finalmente, se describe un circuito original de modulación central a nivel del subnúcleo caudal del trigémino con una visión integral de los componentes del sistema nociceptivo orofacial, para ayudar al clínico a comprender situaciones de sensibilización central con perpetuación del dolor y cómo paulatinamente el sistema nervioso central pone en marcha un sistema de modulación para adaptarse y alcanzar un estado similar al basal.

Palabras clave: modulación, dolor, nocicepción, plasticidad, sensibilización.

ABSTRACT

This review aims to provide health professionals with a better understanding of pain for their clinical-care activity. Based on the neuroplasticity hypothesis initially presented by Ramón and Cajal, and the gate theory in the pain pathway presented by Melzack and Wall, a literature review has been carried out with the aim of addressing the modulation of the nociceptive pathway from a pathophysiological point of view. The main results obtained in recent years in our laboratory using female Wistar rats as an experimental pain model are also presented. Finally, an original central modulation circuit at the level of the caudal trigeminal subnucleus is described with a comprehensive view of the components of the orofacial nociceptive system, to help the clinician to understand situations of central sensitization with

perpetuation of pain and how the central nervous system gradually sets in motion a modulation system to adapt and reach a state similar to the basal one.

Keywords: modulation, pain, nociception, plasticity, sensitization.

INTRODUCCIÓN
INTRODUCCIÓN AL DOLOR Y LA MODULACIÓN

En 1965, Melzack y Wall describieron las vías nerviosas del dolor como un sistema plástico capaz de ser modulado y descartaron viejas teorías que tenían un claro sesgo preformista (rígido). Estos autores desarrollaron la teoría de la compuerta o de entrada, que introduce la idea de neuroplasticidad en la vía dolorosa (Melzack y Wall, 1965).

La teoría de la compuerta se basa en la convergencia de fibras nociceptivas gruesas y delgadas que establecen sinapsis en neuronas de segundo orden y que conectan los centros medulares o bulbares del Sistema Nervioso Central con centros superiores a través del haz espinotalámico, a la vez que interactúan con interneuronas inhibitorias locales. En este modelo, la descarga sináptica de las fibras gruesas lleva a la activación de las interneuronas inhibitorias, y la activación de este circuito local interrumpe la transmisión nociceptiva dolorosa (Figura 1). Por el contrario, al descargar las fibras delgadas, se inhibe a las interneuronas, de carácter inhibitorio, permitiendo la activación de la neurona transmisora del estímulo nociceptivo, dejando así pasar al estímulo doloroso hacia el haz espinotalámico (vía ascendente). La información diferencial es lo que permitiría la respuesta de la vía nociceptiva (Acevedo González, 2013).

A partir de estos trabajos se considera que la modulación de la vía nociceptiva tiene su base neurofisiológica en las modificaciones plásticas, transitorias o no, que ocurren en cada uno de los niveles del sistema nervioso (Petersen-Felix et al., 2002). Este proceso de modulación incluye mecanismos pre y

post-sinápticos y varios tipos de receptores para sustancias neuroquímicas excitatorias o inhibitorias locales (Basbaum et al., 2009).

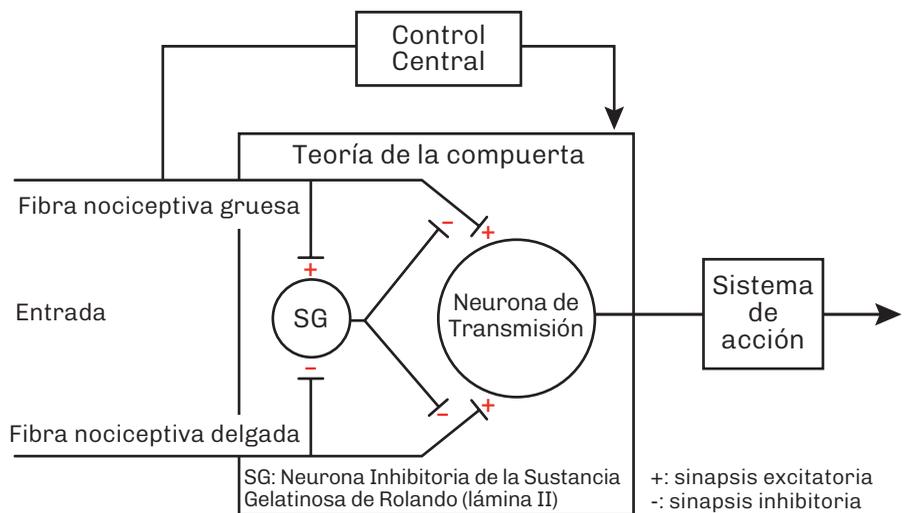
Las modificaciones estructurales y funcionales de los circuitos locales son englobados genéricamente como plasticidad homeostática y producen modificaciones estables en el patrón de la actividad neuronal o de las conexiones neuronales, llegando a ser el disparador de cambios a largo plazo (Costa et al. 2017).

CONCEPTOS ACTUALES SOBRE NOCICEPCIÓN Y DOLOR

En ocasiones, el dolor no sigue una relación directa con el estímulo nocivo. Por ejemplo, en los sistemas neurosensoriales, los cambios plásticos en respuesta a una injuria del SNC o del SNP, no siempre favorecen a la adaptación, llevando a la aparición de una respuesta dolorosa de manera desproporcionada con una sobre-reacción –hiperalgesia– o incluso en ausencia de un estímulo nocivo verdadero lo que se denomina alodineia (Dubner y Ren, 2004; Salter, 2005; Craig, 2003). Cuando estas respuestas ocurren, el dolor pasa a ser patológico o neuropático (Prescott et al., 2006; Sessle, 2011). Generalmente la hiperalgesia y el dolor patológico están asociados a la sobre-activación de fibras C amielínicas del SNP (Heinricher et al., 2009; Sawynok y Liu, 2003), así como también a una desinhibición de las neuronas primarias que desequilibra al sistema, sobreviniendo el estado de hiperexcitabilidad (Prescott et al., 2006).

El dolor no es una experiencia puramente nociceptiva que involucra la transducción, transmisión y modulación de la vía, sino que el procesamiento final del estímulo depende del estado psicológico propio de cada individuo, en donde se crea una experiencia personal que se denomina percepción dolorosa. Asimismo, la experiencia nociceptiva está modificada por el sexo (tanto en animales como humanos), lo que a futuro plantea nuevos experimentos y estrategias terapéuticas (Cha et al., 2023; Sangalli et al., 2023).

FIGURA 1. Esquema de la “Teoría de la compuerta” tomado de la publicación original de Melzack y Wall.



PRIMER CENTRO MODULADOR DE LA VÍA NOCICEPTIVA

El primer centro modulador de la vía nociceptiva de la región orofacial se localiza en el subnúcleo caudal del trigémino (Vc), localizado en la sustancia gris dorsal de la médula espinal y bulbo (Panneton et al., 2017). Diferentes trabajos sugieren que el subnúcleo caudal está involucrado en la integración de la información nociceptiva pulpar y es esencial para transmitir esa información a otros centros (Bae et al., 2003; Tarsa et al., 2010). El Vc está formado por cinco láminas, con límites poco precisos entre ellas (Figura 2A). La porción marginal o más superficial corresponde a la lámina I, luego se identifica la lámina II o sustancia gelatinosa, ambas se consideran láminas superficiales y presentan neuronas que responden a estímulos nociceptivos de alta intensidad que llegan de fibras C o A δ (Figura 2B). Las láminas III y IV corresponden a la zona magnocelular, estas neuronas son insensibles a una estimulación nociva de cualquier naturaleza y se consideran mecanorreceptivas de bajo umbral. Finalmente la lámina V es la más profundas y responden a estímulos de alta y baja intensidad (Craig, 2003; Millan, 1999) (Figura 2C).

PRINCIPALES CÉLULAS INVOLUCRADAS EN LA VÍA NOCICEPTIVA:

Ante una lesión en los tejidos, los terminales periféricos de las neuronas sensitivas traducen la señal causada por la injuria y la transmiten hacia las

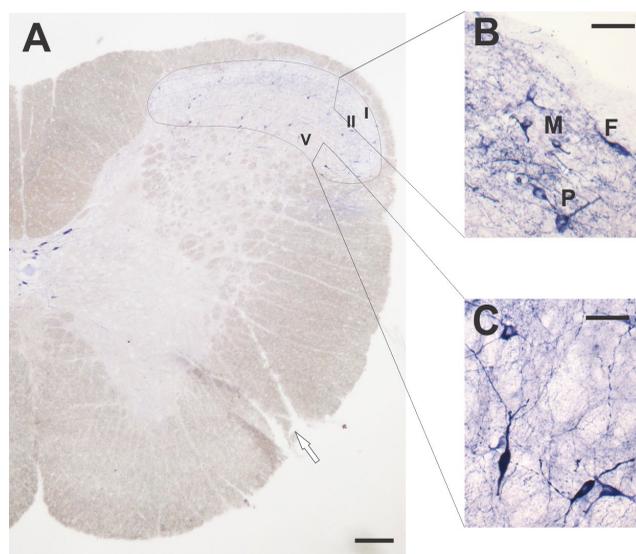


FIGURA 2. A. Microfotografía de un corte transversal del tronco encefálico correspondiente al nivel c1 interaural (Stereotaxis Paxinos' Atlas of Rat Brain), marcando las distintas laminas del Vc. Barra= 200 μ m. B. Porción dorsomedial de las láminas superficiales del Vc con tres tipos morfológicos de neuronas: fusiformes (F), multipolares (M) y piriformes (P) y su distribución. C. Neuronas en las láminas profundas. Barra en B y C = 50 μ m. (Imagen tomada de la publicación de Canzobre y Ríos, 2011)

láminas nociceptivas del núcleo dorsal ipsilateral, en el SNC. En la sustancia gris del núcleo dorsal, se describen componentes principales que interactúan en la modulación de la vía nociceptiva, destacándose las interneuronas excitatorias e inhibitorias, las neuronas del sistema descendente serotoninérgico y las células gliales (astrocitos) (Sessle, 2011).

- Prolongación central de las neuronas sensitivas aferentes primarias

Las neuronas sensitivas aferentes primarias se localizan en los ganglios del sistema nervioso periférico y se denominan neuronas pseudomonopolares. Ya diferenciada la neurona, la prolongación primaria queda dividida en dos ramas: una rama periférica sensorial que en su extremo distal presenta receptores o terminaciones libres que inervan a los tejidos, y otra central o aferente primaria que transmite los impulsos de la periferia hacia el SNC. Esta última prolongación libera glutamato y sustancia P (SP), en la sustancia gris de la región dorsal del tronco encefálico o de la médula espinal y hace sinapsis con una neurona de segundo orden (neurona de proyección) o con una interneurona (Basbaum et al., 2009).

De esta forma, la información nociceptiva que llega desde los órganos periféricos es inicialmente procesada en las láminas superficiales I y II, como así también, en la V para transmitir o no, la información hacia centros superiores (Park et al., 2016).

- Neuronas de Proyección o de segundo orden

Liberado el glutamato y la SP por las fibras aferentes primarias, las neuronas sensitivas de segundo orden o de proyección localizadas en la lámina I y V del núcleo dorsal ipsilateral se activan y transmiten los mensajes nociceptivos hacia el tálamo y otras regiones del encéfalo. Estas neuronas de proyección pueden ser agrupadas según sus morfologías, el tipo de proteínas fijadoras de calcio (CaBPs) que expresan y el neurotransmisor sintetizado, los cuales son en su mayoría excitatorios (Gamboa-Esteves et al., 2001), por lo que participan de la vía nociceptiva ascendente (Guy et al., 2005).

- Neuronas descendentes serotoninérgicas:

El hipotálamo recibe una importante cantidad de fibras ascendentes nociceptivas y se interconecta con estructuras mediales (núcleo mayor del rafe (NRM) y la sustancia gris periacuedctal (PAG)) relacionadas con somas serotoninérgicos. La serotonina es un neurotransmisor con múltiples funciones entre las que podemos mencionar la modulación descendente de la vía nociceptiva (Mason, 2001). Las fibras serotoninérgicas descienden por el cordón dorsolateral del tronco encefálico enviando proyecciones (plexo) a las láminas superficiales y profundas del núcleo sensitivo dorsal donde hacen sinapsis con axones de las neuronas aferentes primarias, como así también con neuronas locales (Craig, 2003; Millan, 2002). Estas fibras forman parte de la vía descendente inhibitoria

(DI) o facilitadora (DF), dependiendo del tipo de receptor serotoninérgico que exprese la neurona postsináptica (Vanegas y Schaible, 2004; Okamoto et al., 2005; Oshima et al., 2006). Sin embargo, existe un balance entre las dos vías que suele ser rápido y reversible, pero en situaciones patológicas puede tornarse duradero e irrevocable (Millan, 2002).

- Interneuronas excitatorias e inhibitorias

Las neuronas de la lámina II (sustancia gelatinosa) básicamente son consideradas interneuronas de conexión entre los axones aferentes primarios y las neuronas de proyección del núcleo dorsal. Sin embargo, estas interneuronas actúan como moduladores locales (excitatorios o inhibitorios) en la transmisión somatosensorial (Park et al., 2016).

En los núcleos sensitivos hay una considerable población de neuronas excitatorias nitrérgicas que expresan la enzima óxido nítrico sintasa neuronal (NOSn). Como respuesta al glutamato liberado por las aferencias primarias la enzima NOS presente en neuronas nitrérgicas, utiliza los electrones donados por el NADPH para convertir L-arginina libre en L-citrulina y el gas óxido nítrico (ON) (Alderton et al., 2001).

El ON tiene una vida media corta y es considerado un modulador local de neuronas y astrocitos (Yeo, 2002). El ON actúa de manera retrógrada sobre la pre sinapsis glutamatérgica del SNC (Takemura et al., 2006) y produce una sobreestimulación de la vía nociceptiva que puede ser altamente tóxica para las neuronas, modificando así la actividad normal del sistema (Latreoliere y Woolf, 2009).

Por otra parte, en el SNC pueden distinguirse una población de neuronas inhibitorias GABAérgicas que actúan localmente sobre neuronas presentes en el núcleo sensitivo dorsal (Castañeda et al., 2005; Viggiano et al. 2004).

La síntesis de ácido γ -aminobutírico (GABA) tiene lugar a partir del ácido glutámico (pool metabólico), que paradójicamente, es un neurotransmisor excitatorio. La enzima encargada de la conversión es la glutamato descarboxilasa (GAD), que se encuentra tanto en el soma neuronal como en los terminales axónicos y constituye un importante marcador para identificar a este tipo de neuronas (Castañeda et al., 2005). Una vez fuera del terminal, el neurotransmisor GABA se une a receptores de membrana produciendo inhibición presináptica, postsináptica o lateral (interneuronas) según el tipo de sinapsis que se establezca.

De lo expuesto, se puede inferir que las interneuronas excitatorias o inhibitorias son esenciales para una correcta comunicación y transmisión de señales entre las neuronas, pero también lo son en la manifestación del dolor persistente provocado por una lesión a nivel periférico. Sin embargo, los llamados circuitos neuronales locales requieren una interacción con las células gliales para sostener la funcionalidad neuronal y el procesamiento de la información en el sistema nervioso.

- Astroglía

Por mucho tiempo se consideró que la función de las células de la glía era exclusivamente de soporte para las neuronas, de hecho, la palabra griega glía significa pegamento. Actualmente, se sabe que las células gliales también son elementos activos involucrados en la regulación de la actividad neuronal, la transmisión sináptica y el procesamiento de la información (Sessle, 2011). La proteína ácida gliofibrilar (GFAP) es considerada un marcador general de los astrocitos inmaduros o maduros (Rowitch y Kriegstein, 2010), mientras que la proteína S100 β es expresada solo en astrocitos maduros (Brunne et al., 2010).

La proteína S100 β sintetizada y liberada principalmente por los astrocitos reactivos del SNC, es una de las principales moléculas necesarias para modular la interacción entre neuronas y astrocitos. Esta proteína es secretada en respuesta a distintos estímulos como por ejemplo por agonistas de receptores serotoninérgicos 5HT1a (Ramos et al., 2004) y actúa como un factor neurotrófico con capacidad para modular el desarrollo neuronal y la plasticidad (Donato et al., 2009), siendo crucial su participación en la modulación de la vía nociceptiva (Okada-Ogawa et al., 2009; Salter, 2005).

Teniendo en cuenta que aún falta completar el circuito modulador del núcleo trigeminal, el objetivo de este trabajo es presentar un modelo de modulación nociceptiva orofacial desde un punto de vista fisiopatológico, incluyendo los principales conceptos vertidos en la bibliografía y resultados originales obtenidos en animales de laboratorio. Asimismo, aportar a los profesionales de la salud herramientas que los ayude a interpretar los diferentes procesos dolorosos y así facilitar su tratamiento en la labor clínica-asistencial.

MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO EXPERIMENTAL

El circuito modulador propuesto surge de experimentos de lesiones inflamatorias periféricas de la pulpa del primer molar inferior de ratas Wistar hembras de 50 días. La exposición de la pulpa coronaria fue sellada con cemento de fosfato (Harvard Cement de la firma Hoffmann, Germany) para evitar la contaminación pulpar y a la vez estimular el proceso inflamatorio y a los terminales nociceptivos por contacto con el cemento. El molar del lado derecho (contralateral) fue utilizado como control pareado. El protocolo fue autorizado por el Comité de Ética de la Facultad de Odontología (8/1 1/2012 40) y Medicina (CD n° 2057/14) de la Universidad de Buenos Aires, Argentina. La eutanasia de los animales se realizó a los 4 días y 14 días para analizar el tronco encefálico luego de la activación de nociceptores pulpares y la liberación de glutamato y sustancia P por parte de las aferencias primarias en las láminas superficiales del subnúcleo caudal del trigémino. En estas láminas se compararon diversos parámetros como

ser: astrogliosis, proteínas fijadoras de calcio, plexo serotoninérgico, actividad de la enzima NOSn y terminales GABAérgicos (Canzobre et al., 2005; 2019; Canzobre y Ríos, 2010a; 2010b; 2011). Los resultados se expresan en la tabla 1 y las figuras 3 y 4 considerando cambios significativos con una $p < 0.05$ (*) mediante ANOVA y Prueba T pareada.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN
MODELO ORIGINAL DE MODULACIÓN NOCICEPTIVA A NIVEL DEL SUBNÚCLEO CAUDAL DEL TRIGÉMINO

Luego de 4 días de inflamación pulpar, los axones centrales de las neuronas sensitivas del ganglio de Gasser, liberan glutamato (Glu) y sustancia P en las láminas superficiales del subnúcleo trigeminal del lado lesionado (ipsilateral), activando receptores presentes en neuronas de proyección, interneuronas y astrocitos. Como consecuencia, aumenta la concentración de calcio en el terminal y en lámina I se incrementa el número de neuronas de proyección

que expresan Calbindina D28k, una de las proteínas fijadoras de calcio (Canzobre et al., 2019); lo que implicaría que el estímulo nociceptivo se está transmitiendo a centros superiores (Figura 3.1). En simultáneo a las modificaciones a nivel neuronal, los astrocitos ipsilaterales aumentan su actividad y la longitud de sus procesos citoplasmáticos. Como respuesta a la activación de receptores 5HT1A pueden liberar la proteína S100β al medio extracelular (Figura 3.4), la cual actúa sobre los terminales axónicos estimulando su ramificación y posiblemente amplificando la transmisión glutamatérgica por su efecto neurotrófico (Canzobre y Ríos, 2010a). Asimismo, esta mayor liberación de glutamato estimula a interneuronas excitatorias nitrérgicas que incrementan los niveles de ON a través del aumento de la actividad de la enzima NOSn y que utiliza los electrones donados por el NADPH (Figura 3.3). Este gas neuromodulador al actuar sobre los terminales de las aferencias primarias nociceptivas, por retroalimentación positiva como mensajero retrogrado o

	ASTROCITOS/10000μ		NEURONAS FUSIFORMES CALBIN D28K+/10000μ		ACTIVIDAD ENZIMA NOSn DENSIDAD OPTICA (DO)	
	IPSI	CONTRA	IPSI	CONTRA	IPSI	CONTRA
4 DIAS	110%	98%	177%*	88%	307%*	93%
14 DIAS	114%	104%	89%	99%	173%	95%

	PLEXO SEROTONINA /AREA 1000μ		SINAPSIS GABAERGICAS GAD6 EN NITRERGICAS		SINAPSIS GABAERGICAS GAD6 EN FUSIFORMES	
	IPSI	CONTRA	IPSI	CONTRA	IPSI	CONTRA
4 DIAS	132%*	117%	67%	77%	133%*	71%
14 DIAS	93%	97%	150%*	112%	142%*	124%

TABLA 1. Evolución temporal de los parámetros estudiados en las principales células involucradas de la vía nociceptiva pulpar en donde se toma como día 0 el momento en que se produjo la lesión pulpar. Los porcentajes relativos mostrados acá están referidos al grupo control absoluto considerado como 100% en cada uno de los tipos celulares estudiados. * $p < 0.05$; IPSI: lado ipsilateral a la lesión periférica; CONTRA: lado contralateral a la lesión periférica.

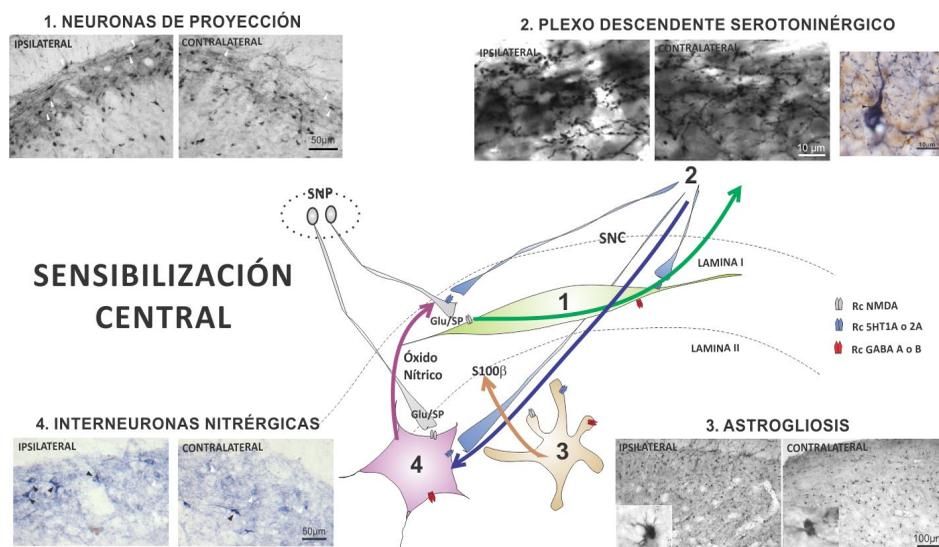


FIGURA 3. Esquema que representa los distintos componentes celulares que participan de la **sensibilización central** de la vía nociceptiva trigeminal a los **4 días** de la lesión pulpar, en las láminas superficiales del subnúcleo caudal ipsilateral **1**. Las neuronas de proyección calbindina D28K positivas. **2**. El plexo descendente serotoninérgico **3**. Los astrocitos S100b positivos. **4**. Las interneuronas nitrérgicas excitatorias.

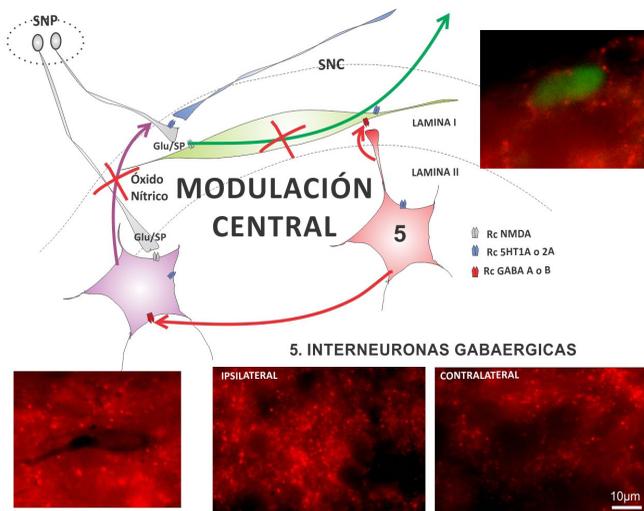


FIGURA 4. Esquema que representa la participación de las interneuronas GABAérgicas en la **modulación central** de la vía nociceptiva trigeminal a los **14 días** de la lesión pulpar, en las láminas superficiales del subnúcleo caudal ipsilateral.

como neuromodulador (anterógrado), mantiene la liberación de glutamato y la sobre estimulación de la vía nociceptiva (Canzobre y Rios, 2011).

Otro de los componentes que aumenta en el núcleo ipsilateral a la lesión, son las fibras descendentes serotoninérgicas que forman importantes plexos en las láminas superficiales del núcleo trigeminal (Canzobre et al., 2005). Estas fibras aumentan su longitud, y presentan pequeñas varicosidades o dilataciones a modo de rosario que liberan serotonina al medio. La serotonina liberada actúa sobre los receptores de las aferencias primarias, de neuronas de proyección, de astrocitos y de las interneuronas, por ejemplo, neuronas nitrérgicas como se esquematizó en la figura 3.2.

Todos estos cambios plásticos observados, como retroalimentación de los terminales nociceptivos, activación de la glía central o mayor arborización de terminaciones nerviosas, contribuyen al mecanismo de sensibilización central con persistencia de la situación dolorosa que de continuar así podría desencadenar situaciones de hiperalgesia o dolor patológico.

Luego de los 14 días de la lesión –equivalente a 2 meses en el humano– el sistema pone en marcha un complejo mecanismo modulador y adaptativo. Específicamente en nuestro modelo (Figura 4), las interneuronas inhibitorias GABAérgicas locales, localizadas mayormente en la lámina II, se activan (Canzobre y Rios, 2010b) y luego el glutamato liberado y recaptado es convertido en GABA por la enzima glutamato descarboxilasa (GAD).

Cuando se analizaron las neuronas GABAérgicas mediante inmunomarcación de la enzima GAD-6 presente en los terminales axónicos se observó un aumento

significativo de ésta a los 14 días posteriores a la lesión, es decir que se establecen contactos sinápticos más tardíamente que el resto de las estructuras del núcleo. El aumento de los terminales GAD-6 positivos fue observado alrededor de las neuronas nitrérgicas y de las neuronas de proyección calbindina D28k positivas (Canzobre y Rios, 2010b). Este hallazgo nos lleva a plantear que la respuesta de ambas poblaciones aparenta ser cooperativa, pues se sabe que el óxido nítrico estaría relacionado con el desarrollo del dolor patológico (Xu et al., 2007) y por lo tanto su inhibición, expresado aquí como descenso de actividad, evitaría así la instalación del dolor patológico.

En consecuencia, la actividad astrogliar, de la enzima NOSn, del plexo serotoninérgico y del número de neuronas de proyección Calbindina D28k positivas –que a los 4 días se encontraban en aumento– comenzaron a disminuir hacia los 14 días, posiblemente asociados al incremento de las sinapsis GABAérgicas. De este modo se pondría en marcha un conjunto de mecanismos moduladores que tenderían a disminuir la descarga de los diferentes neurotransmisores en las neuronas primarias y secundarias del subnúcleo caudal del trigémino. A su vez, esa modulación en la respuesta glutamatérgica permitiría la adaptación del sistema primero a una situación nociceptiva aumentada y luego su retorno a los niveles basales.

CONCLUSIONES

Considerando los resultados observados y presentados previamente por nuestro laboratorio (Canzobre y Rios, 2010a; 2010b; 2011; Canzobre et al., 2019) se expone un modelo original que aporta nuevos datos al circuito nociceptivo trigeminal orofacial.

Cabe destacar la importancia clínica de este modelo de modulación ya que permite entender por qué algunos pacientes que concurren a la consulta con dolor moderado o severo, luego de ser correctamente tratada la causa, suelen continuar manifestando dolor durante algún tiempo. Este fenómeno muchas veces es desconcertante para el profesional que busca innecesariamente nuevas causas o modifica el tratamiento realizado, en particular si carece de conocimientos relacionados con el fenómeno de modulación y sensibilización central. Por lo tanto, el modelo presentado ayudaría a los profesionales de la salud a comprender situaciones de pacientes con perpetuación del dolor y cómo paulatinamente el sistema nervioso central pone en marcha un mecanismo de modulación que tiende a adaptarse y alcanzar un estado similar al basal.

REFERENCIAS

- Acevedo González J.C. (2013). Ronald Melzack and Patrick Wall. La teoría de la compuerta. Más allá del concepto científico dos universos científicos dedicados al entendimiento del dolor. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 20(4), 191–202. <https://doi.org/10.4321/S1134-80462013000400008>
- Alderton, W. K., Cooper, C. E., Knowles, R. G. (2001). Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *The Biochemical Journal*, 357(Pt 3), 593–615. <https://doi.org/10.1042/0264-6021:3570593>
- Bae, Y. C., Kim, J. P., Choi, B. J., Park, K. P., Choi, M. K., Moritani, M., Yoshida, A., y Shigenaga, Y. (2003). Synaptic organization of tooth pulp afferent terminals in the rat trigeminal sensory nuclei. *The Journal of Comparative Neurology*, 463(1), 13–24. <https://doi.org/10.1002/cne.10741>
- Basbaum, A. I., Bautista, D. M., Scherrer, G., y Julius, D. (2009). Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*, 139(2), 267–284. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.09.028>
- Brunne, B., Zhao, S., Derouiche, A., Herz, J., May, P., Frotscher, M., y Bock, H. H. (2010). Origin, maturation, and astroglial transformation of secondary radial glial cells in the developing dentate gyrus. *Glia*, 58(13), 1553–1569. <https://doi.org/10.1002/glia.21029>
- Canzobre, M. C., Fosser, N., y Ríos, H. (2005). Modifications in the expression of S100b and serotonin in trigeminal subnucleus after pulpar molar injury. *Biocell*, 29(suppl.), 226 NR-P15
- Canzobre, M. C., y Ríos, H. (2010a). Pulpar tooth injury induces plastic changes in S100B positive astroglial cells in the trigeminal subnucleus caudalis. *Neuroscience Letters*, 470(1), 71–75. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.12.060>
- Canzobre, M. C., y Ríos, H. (2010b). GABAergic interneurons in the trigeminal subnucleus caudalis after unilateral tooth pulp injury. *Journal of Dental Research*, 89(Spec Iss C), 65. <https://iadr.abstractarchives.com/abstract/argentine10-151019/gabaergic-interneurons-in-the-trigeminal-subnucleus-caudalis-after-unilateral-tooth-pulp-injury>
- Canzobre, M. C., y Ríos, H. (2011). Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate/neuronal nitric oxide synthase-positive neurons in the trigeminal subnucleus caudalis involved in tooth pulp nociception. *Journal of Neuroscience Research*, 89(9), 1478–1488. <https://doi.org/10.1002/jnr.22676>
- Canzobre, M. C., Paganelli, A. R., y Ríos, H. (2019). Effect of periapical inflammation on calcium binding proteins and ERK in the trigeminal nucleus. *Acta Odontologica Latinoamericana: AOL*, 32(2), 103–110. <http://www.scielo.org.ar/pdf/aol/v32n2/v32n2a09.pdf>
- Castañeda, M. T., Sanabria, E. R., Hernandez, S., Ayala, A., Reyna, T. A., Wu, J. Y., y Colom, L. V. (2005). Glutamic acid decarboxylase isoforms are differentially distributed in the septal region of the rat. *Neuroscience Research*, 52(1), 107–119. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2005.02.003>
- Costa, R. P., Mizusaki, B. E., Sjöström, P. J., y van Rossum, M. C. (2017). Functional consequences of pre- and postsynaptic expression of synaptic plasticity. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 372(1715), 20160153. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0153>
- Cha, M., Eum, Y. J., Kim, K., Kim, L., Bak, H., Sohn, J. H., Cheong, C., y Lee, B. H. (2023). Diffusion tensor imaging reveals sex differences in pain sensitivity of rats. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 16, 1073963. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1073963>
- Craig A. D. (2003). Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. *Annual Review of Neuroscience*, 26, 1–30. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.26.041002.131022>
- Donato, R., Sorci, G., Riuzzi, F., Arcuri, C., Bianchi, R., Brozzi, F., Tubaro, C., y Giambanco, I. (2009). S100B's double life: intracellular regulator and extracellular signal. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1793(6), 1008–1022. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2008.11.009>
- Dubner, R., y Ren, K. (2004). Brainstem mechanisms of persistent pain following injury. *Journal of Orofacial Pain*, 18(4), 299–305.
- Gamboa-Esteves, F. O., Lima, D., y Batten, T. F. (2001). Neurochemistry of superficial spinal neurones projecting to nucleus of the solitary tract that express c-fos on chemical somatic and visceral nociceptive input in the rat. *Metabolic Brain Disease*, 16(3-4), 151–164. <https://doi.org/10.1023/a:1012536910214>
- Guy, N., Chalus, M., Dallel, R., y Voisin, D. L. (2005). Both oral and caudal parts of the spinal trigeminal nucleus project to the somatosensory thalamus in the rat. *The European Journal of Neuroscience*, 21(3), 741–754. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.03918.x>

- Heinricher, M. M., Tavares, I., Leith, J. L., y Lumb, B. M. (2009). Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Research Reviews*, 60(1), 214–225. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.12.009>
- Latremliere, A., y 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>
- Mason P. (2001). Contributions of the medullary raphe and ventromedial reticular region to pain modulation and other homeostatic functions. *Annual Review of Neuroscience*, 24, 737–777. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.737>
- Melzack, R., y Wall, P. D. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science (New York, N.Y.)*, 150(3699), 971–979. <https://doi.org/10.1126/science.150.3699.971>
- Millan M. J. (1999). The induction of pain: an integrative review. *Progress in Neurobiology*, 57(1), 1–164. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(98\)00048-3](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(98)00048-3)
- Millan M. J. (2002). Descending control of pain. *Progress in Neurobiology*, 66(6), 355–474. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(02\)00009-6](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(02)00009-6)
- Okada-Ogawa, A., Suzuki, I., Sessle, B. J., Chiang, C. Y., Salter, M. W., Dostrovsky, J. O., Tsuboi, Y., Kondo, M., Kitagawa, J., Kobayashi, A., Noma, N., Imamura, Y., y Iwata, K. (2009). Astroglia in medullary dorsal horn (trigeminal spinal subnucleus caudalis) are involved in trigeminal neuropathic pain mechanisms. *The Journal of Neuroscience*, 29(36), 11161–11171. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3365-09.2009>
- Okamoto, K., Kimura, A., Donishi, T., Imbe, H., Senba, E., y Tamai, Y. (2005). Central serotonin 3 receptors play an important role in the modulation of nociceptive neural activity of trigeminal subnucleus caudalis and nocifensive orofacial behavior in rats with persistent temporomandibular joint inflammation. *Neuroscience*, 135(2), 569–581. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2005.06.032>
- Oshima, K., Takeda, M., Tanimoto, T., Katsuumi, I., y Matsumoto, S. (2006). Tooth-pulp-evoked rostral spinal trigeminal neuronal excitation is attenuated by the activation of 5-HT₃ receptors via GABAergic interneurons in the rat. *Brain Research*, 1109(1), 70–73. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.06.036>
- Panneton, W. M., Pan, B., y Gan, Q. (2017). Somatotopy in the medullary dorsal horn as a basis for orofacial reflex behavior. *Frontiers in Neurology*, 8, 522. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00522>
- Park, J., Trinh, V. N., Sears-Kraxberger, I., Li, K. W., Steward, O., y Luo, Z. D. (2016). Synaptic ultrastructure changes in trigemino-cervical complex posttrigeminal nerve injury. *The Journal of Comparative Neurology*, 524(2), 309–322. <https://doi.org/10.1002/cne.23844>
- Petersen-Felix, S., y Curatolo, M. (2002). Neuroplasticity--an important factor in acute and chronic pain. *Swiss Medical Weekly*, 132(21-22), 273–278. <https://doi.org/10.4414/smw.2002.09913>
- Prescott, S. A., Sejnowski, T. J., y De Koninck, Y. (2006). Reduction of anion reversal potential subverts the inhibitory control of firing rate in spinal lamina I neurons: towards a biophysical basis for neuropathic pain. *Molecular Pain*, 2, 32. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-2-32>
- Ramos, A. J., Rubio, M. D., Defagot, C., Hirschberg, L., Villar, M. J., y Brusco, A. (2004). The 5HT_{1A} receptor agonist, 8-OH-DPAT, protects neurons and reduces astroglial reaction after ischemic damage caused by cortical devascularization. *Brain Research*, 1030(2), 201–220. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.10.019>
- Rowitch, D. H., y Kriegstein, A. R. (2010). Developmental genetics of vertebrate glial-cell specification. *Nature*, 468(7321), 214–222. <https://doi.org/10.1038/nature09611>
- Salter M. W. (2005). Cellular signalling pathways of spinal pain neuroplasticity as targets for analgesic development. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 5(6), 557–567. <https://doi.org/10.2174/1568026054367638>
- Sangalli, L., Souza, L. C., Letra, A., Shaddox, L., y Ioannidou, E. (2023). Sex as a biological variable in oral diseases: evidence and future prospects. *Journal of Dental Research*, 102(13), 1395–1416. <https://doi.org/10.1177/00220345231197143>
- Sawynok, J., y Liu, X. J. (2003). Adenosine in the spinal cord and periphery: release and regulation of pain. *Progress in Neurobiology*, 69(5), 313–340. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(03\)00050-9](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(03)00050-9)
- Sessle B. J. (2011). Peripheral and central mechanisms of orofacial inflammatory pain. *International Review of Neurobiology*, 97, 179–206. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385198-7.00007-2>
- Takemura, M., Sugiyo, S., Moritani, M., Kobayashi, M., y Yonehara, N. (2006). Mechanisms of orofacial pain control in the central nervous system. *Archives of Histology and Cytology*, 69(2), 79–100. <https://doi.org/10.1679/aohc.69.79>

Tarsa, L., Bałkowiec-Iskra, E., Kratochvil, F. J., 3rd, Jenkins, V. K., McLean, A., Brown, A. L., Smith, J. A., Baumgartner, J. C., y Balkowiec, A. (2010). Tooth pulp inflammation increases brain-derived neurotrophic factor expression in rodent trigeminal ganglion neurons. *Neuroscience*, 167(4), 1205–1215. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.03.002>

Vanegas, H., y Schaible, H. G. (2004). Descending control of persistent pain: inhibitory or facilitatory?. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 46(3), 295–309. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.07.004>

Viggiano, A., Monda, M., Viggiano, A., Chiefari, M., Aurilio, C., y De Luca, B. (2004). Evidence that GABAergic neurons in the spinal trigeminal nucleus are involved in the transmission of inflammatory pain in the rat: a microdialysis and pharmacological study. *European Journal of Pharmacology*, 496(1-3), 87–92. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.06.019>

Xu, L., Mabuchi, T., Katano, T., Matsumura, S., Okuda-Ashitaka, E., Sakimura, K., Mishina, M., y Ito, S. (2007). Nitric oxide (NO) serves as a retrograde messenger to activate neuronal NO synthase in the spinal cord via NMDA receptors. *Nitric Oxide: Biology and Chemistry*, 17(1), 18–24. <https://doi.org/10.1016/j.niox.2007.04.004>

Yeo J. F. (2002). Does nitric oxide play a role in orofacial pain transmission?. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 962, 151–160. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04065.x>

AGRADECIMIENTOS

El trabajo en nuestro laboratorio recibe el apoyo de subsidios UBACyT (UBACyT 20020120100006BA y UBACyT 20020170100502BA)

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Dirección para correspondencia

Cátedra de Histología y Embriología
Facultad de Odontología
Universidad de Buenos Aires
Marcelo T. de Alvear 2142
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, C1122A
mariela.canzobre@odontologia.uba.ar

La Revista de la Facultad de Odontología de la Universidad de Buenos Aires se encuentra bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0

