



Evaluación de los potenciales evocados lumbares ante estimulación nociva trigeminal en la mucosa oral de la rata

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

¹ Dpto. de Ciencias Morfopatológicas, Facultad de Odontología, Universidad de Carabobo

² Lab. Neurofisiología, Dpto. Ciencias Fisiológicas Facultad de Ciencias de la Salud

*Autor de correspondencia: mchagin56@yahoo.com

Resumen

La contribución trigeminal es parte del sistema de control inhibitorio nociceptivo difuso (DNIC), sin embargo, la estimulación nociva trigeminal podría tener también efectos pronociceptivos. Para averiguarlo, se utilizaron 5 ratas adultas, macho, anestesiadas (Tiobarbital 60mg.Kg⁻¹; i.p.), a 37°C y laminectomizadas (T₁₁-L₅) para registrar durante 20min los potenciales evocados lumbares (PEL) ante estimulación eléctrica (25V; 0,05ms; 0,2Hz) de la mucosa oral. Se promediaron 1200 PELs, observándose una onda negativa (N) inicial (latencia: 25,3± 3,8ms; amplitud: 18,0± 2,3μV; duración: 29,0 ± 3,8ms; área bajo la curva 298,3± 39,4μV.ms) seguida por una onda positiva (P) de menor amplitud y mayor duración (47,4± 5,8ms; 5,0± 1,4μV; 16,0± 2,1ms; 107,0± 10,5μV.ms), ambas estables y con efecto graduado. Estos resultados sugieren que la estimulación trigeminal induce una excitación sincrónica de las interneuronas del ADM lumbar (onda N) y la despolarización de aferentes primarios (onda P) lo que aporta evidencias originales de la acción pronociceptiva heterotópica trigeminal en el asta dorsal medular lumbar.

Palabras Claves: Trigémino, Nocicepción, Asta Dorsal medular, Potenciales Evocados

Abstract

Trigeminal contribution is part of the diffuse nociceptive inhibitory controls (DNIC), however, the noxious trigeminal stimulation probably has also pronociceptive effects. To this aim, 5 male, adult rats were used, anesthetized with (Thiobarbital 60mg.Kg⁻¹; i.p.), at 37°C and laminectomized (T₁₁-L₅) for lumbar potentials (LEP) evoked by electrical trigeminal stimulation of the oral mucosa (25V; 0,05ms; 0,2Hz) for 20min. From an average of 1200 LEPs, an initial negative wave (N) was observe (latency: 25,3± 3,8ms; amplitude: 18,0± 2,3μV; duration: 29,0± 3,8ms; area under the curve 298,3± 39,4μV.ms), followed by a positive wave (P) of lower amplitude a longer duration (47,4± 5,8ms; 5,0± 1,4μV; 16,0± 2,1ms; 107,0± 10,5μV.ms), both waves were stable and with graduated effect. These results suggest that the trigeminal oral stimulation induces a synchronous excitation in the lumbar SDH interneurons (N wave), and a primary afferent depolarization (P wave), which describes original evidences for a trigeminal pronociceptive heterotopic action on the lumbar SDH.

Keywords: Trigemini, Heterotopic stimulation, Evoked potentials, Nociception, Spinal dorsal horn

Introducción

La percepción y la expresión del dolor trigeminal, como es el caso del dolor orofacial impacta intensamente al individuo y está determinado por el grado de atención, el estado emocional, la cognición, la personalidad y las condiciones de vida del paciente entre otras; que se expresan mediante complejas interacciones entre los impulsos nociceptivos en las vías ascendentes y la activación de sistemas de modulación descendentes (Willis, 2007; Eblen-Zajjur, 2005a; Millán, 2002).

La estimulación eléctrica de los nervios periféricos evoca en estructuras nerviosas centrales como la médula espinal potenciales de campo que constituyen la integración de las descargas neuronales individuales sincronizadas por la acción del mismo estímulo (Shimoji, 1984; 1985). Clásicamente estos potenciales registrados en el dorso medular lumbar ante estimulación de un nervio sensitivo como el sural presenta una deflexión inicial negativa llamada onda N consecuencia de los procesos de despolarización de las interneuronas del asta dorsal, seguida por una onda positiva de menor amplitud pero mayor duración llamada onda P que se produce por la despolarización de los terminales en el ADM de los aferentes primarios producto de la acción de la misma red neuronal pero también de vías descendentes supraespinales (Willis & Coggeshall, 2004; Villanueva, 1998). Estos potenciales poseen la ventaja sobre los registros oligoneuronales, de ser el producto de la actividad de una población considerable de neuronas la cual es finalmente la que genera la respuesta conductual (Villanueva, 1998).

La vía nociceptiva trigeminal ha sido descrita clásicamente (Willis & Coggeshall, 2004; Villanueva, 1998) y su relación con el sistema de modulación descendente del dolor se conoce desde hace décadas (Ramírez & Vanegas, 1989) sin embargo no ha sido reportada hasta la presente fecha una vía excitatoria directa trigemino-espinal lumbar asociada con nocicepción. Es el objetivo del presente estudio detectar y caracterizar electrofisiológicamente esta vía.

Materiales y Métodos

Se usaron 5 ratas machos de la cepa Sprague Dawley, adultos (350-400g), alimentadas *ad libitum*, y mantenidas en un esquema de luz/oscuridad de 12:12 horas.

Cirugía

Los animales fueron anestesiados con tiopental sódico (Pentothal[®] sódico, Lab. Abbott) con 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 ($37,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$; media \pm DE), 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. Adicionalmente se disecó el nervio sural de la pata posterior izquierda para la estimulación convencional.

Estimulación Trigeminal o Sural

Un electrodo concéntrico tipo aguja No.27 se implantó en la mucosa oral incisiva de la línea media. El nervio sural izquierdo se colocó sobre un par de electrodos tipo anzuelo de platino. Se aplicó aceite mineral en los tejidos donde se implantaron los electrodos de estimulación. Se aplicaron pulsos eléctricos cuadrados (20V; 0,5ms y 0,05Hz) ya sea en la mucosa oral o en el nervio sural, generados por un bioestimulador digital (A-M System 2100).

Registro electrofisiológico

Un electrodo de registro construido con un filamento de acero inoxidable de 100 μm de diámetro con baja impedancia (<50 Ω), laqueado excepto en su punta, el cual se fijó a un micromanipulador tridimensional para su colocación sobre el dorso medular lumbar. La señal se conectó a un bioamplificador de bajo ruido (A-M System 1700). La señal amplificada se digitalizó con una tarjeta de conversión analógica/digital (WinDaQ[®] 148U) a 14.400Hz y 10 bits de resolución. Los potenciales se visualizaron en la pantalla del computador mediante el software WinDaQ/HS[®].

Potenciales Evocados

Los potenciales evocados registrados durante los 20 minutos del experimento fueron promediados mediante superposición y curva de ajuste por mínimos cuadrados.

Procesamiento matemático y estadístico

Una vez almacenados los registros de los PEL, se procedió a la medición de la amplitud, duración, área bajo la curva e intervalo de las ondas N y P mediante

el uso de un cursor de lectura digital de los programas WINDAQ XL® e ImageTools.

Resultados

La estimulación eléctrica de la mucosa oral evocó potenciales en dorso medular lumbar que remedian a los potenciales evocados por esta área medular por la estimulación eléctrica de los aferentes sensitivos como los 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 (Fig. 1). Existen diferencias entre los PEL generados por la estimulación trigeminal y la sural, Los valores promedio de amplitud, duración, latencia, intervalo N-P y área bajo la curva de cada onda se presenta en la Tabla 1.

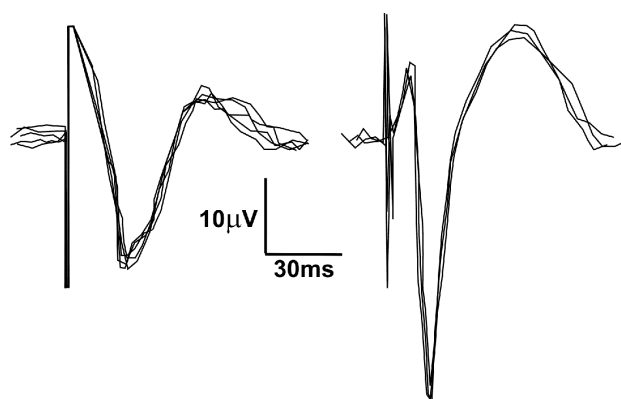


Figura 1. Superposición de varios trazados de PEL por estimulación eléctrica de la mucosa oral incisiva (Panel izquierdo) y su comparación con un PEL convencional por estimulación eléctrica del nervio sural (Panel derecho). La calibración es la misma para ambos PEL.

Discusión

En el presente estudio se presentan evidencias electrofisiológicas de la existencia de una vía funcional trigémino espinal lumbar de carácter excitatoria que evoca en el dorso de la médula espinal potenciales similares a los obtenidos convencionalmente por la estimulación sural ipsilateral homotópica, es decir una onda negativa N seguida de una onda positiva P (Shimoji, 1984; 1995). Las amplitudes de ambas ondas son de menor amplitud que las generadas por estimulación sural lo que sugiere una menor densidad de fibras trigemino-lumbares presentes en la respuesta. Otra característica es la mayor latencia

Tabla 1. Parámetros electrofisiológicos de las ondas N y P de los PEL evocados por estimulación eléctrica trigeminal o sural. Medias Aritméticas \pm Desviación Estándar.

Onda N		Onda P	
Trig.	Sural	Trig.	Sural
Amplitud (μ V)			
18,0 \pm 2,3	35,2 \pm 4,1	5,0 \pm 1,4	14,8 \pm 3,1
Duración (ms)			
29,0 \pm 3,8	40,6 \pm 3,9	16,0 \pm 2,1	57,2 \pm 8,3
Latencia (ms)			
25,3 \pm 3,8	14,4 \pm 2,3	47,4 \pm 5,8	59,4 \pm 6,3
Área Bajo la Curva (μ V.ms)			
298,3 \pm 39,4	294 \pm 41,7	107,0 \pm 10,5	461,0 \pm 53,6
Intervalo N-P (ms)			
22,1 \pm 2,6	45,1 \pm 5,1		

de las respuestas lumbares inducidas por la estimulación trigeminal que las generadas por estimulación sural, lo cual es fiel expresión de la distancia entre los sitios de estimulación y registro en cada caso (Willis & Coggeshall, 2004).

La existencia de las respuestas medulares lumbares ante la estimulación eléctrica nociva de la mucosa oral sugiere el gran impacto de la misma sobre todo el eje del sistema nervioso central. Ramírez y Vane-gas (1989) 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 (Willis, 2007; Millán, 2002; Willis & Coggeshall, 2004). La existencia de una vía excitatoria o pronociceptiva trigemino-espino lumbar ha sido propuesta con evidencias muy indirectas obtenidas en experimentos de espinalización reversible y registros oligoneuronales (Sandkühler et al., 1994). 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 fondo (Eblen-Zajjur & Sandkühler,

1997) y en concordancia con el periodo postdescarga aferente del asta dorsal de la médula espinal (Bosco & Eblen-Zajjur, 2008).

Es de hacer notar que si bien el estímulo utilizado en el presente estudio fue de tipo eléctrico, el sistema de nocicepción puede ser activado por una gran cantidad de tipos de estímulos y/o factores neuroquímicos, físicos, inmunológicos y metabólicos, que en su gran mayoría, comparte, vías finales comunes (Eblen-Zajjur, 1998; 2005b; Gómez et al., 2007).

A la luz del presente reporte, la impactante y devastadora experiencia del dolor orofacial empieza a encontrar explicaciones sobre su intensidad y extensión distal en la médula espinal lumbar.

Agradecimiento

Los autores expresan su agradecimiento a la Lic. Msc. América Arveláez por su ayuda técnica y a la Dirección de Investigación y Producción Intelectual de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de Carabobo por facilitar las ratas de laboratorio a través de su Bioterio Central.

Bibliografía

Bosco, R. & Eblen-Zajjur, A. (2008) Caracterización matemática del periodo posdescarga aferente del asta dorsal de la médula espinal. *Arch Mex Neurosci.* 13:155-161.

Eblen-Zajjur, A. (2005a) Neurofisiología de la nocicepción. *Gac Méd Caracas.* 113:466-473.

Eblen-Zajjur, A. (2005b) Inmunología de la Nocicepción. *Dolor Clin Terap.* 3:17-19.

Eblen-Zajjur, A. (1998) Avances en la fisiopatología del dolor agudo. *Rev. Venez. Anest.* 3:S43-S47.

Eblen-Zajjur, A. & Sandkühler, J. (1997) Synchronicity of nociceptive and non-nociceptive adjacent neurons in the spinal dorsal horn of the rat: stimulus-induced plasticity. *Neuroscience.* 76: 39-54.

Gómez, M., Bosco, R. & Eblen-Zajjur, A. (2007) Influence of acute hyperglycaemia on the amplitude of nociceptive spinal evoked potentials in healthy rats. *Int. J. Neurosci.* 117: 1513-1521.

Millan, M.J. (2002) Descending control of pain. *Prog. Neurobiol.* 66: 355-474.

Ramírez, F. & Vanegas, H. (1989) Tooth pulp stimulation advances both medullary off-cell pause and tail

flick. *Neurosci Letters.* 89:153-156.

Sandkühler, J., Eblen-Zajjur, A., Fu, Q-G, & Forster, C. (1994) Differential effect of spinalization on the discharges of simultaneously recorded nociceptive and non-nociceptive spinal dorsal horn neurons. *Pain* 60: 55-65.

Shimoji, K. (1984) Origins and properties of spinal cord evoked potentials. In: *Atlas of human spinal cord evoked potentials.* (M.R. Dimitrijevic & J.A. Halter, ed.). Washington, USA.

Shimoji, K. (1995) *Atlas of human spinal cord evoked potentials.* Butterworth-Heinemann. Washington, USA.

Villanueva, L. (1998) Asta dorsal medular: ¿cuál es su rol en el procesamiento de los impulsos que generan la sensación dolorosa? *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 5: 52-69.

Willis, W.D. Jr. (2007) The somatosensory system, with emphasis on structures important for pain. *Brain Res. Rev.* 55: 297-313.

Willis WD Jr, Coggeshall R. 2004. *Sensory mechanisms of the spinal cord: primary afferent neurons and the spinal dorsal horn.* 3rd ed. Vol.1. Plenum Press. New York, USA.