

INFLUENCIA DE FACTORES EMOCIONALES EN EL PROCESAMIENTO DEL DOLOR DERIVADO DE LA EXTRACCIÓN QUIRÚRGICA DE LOS TERCEROS MOLARES

Laura Torrecillas Martínez

*Programa de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública
Universidad de Granada*

Directores:
Pablo Antonio Galindo Moreno
Andrés Catena Martínez



Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Laura Torrecillas Martínez
ISBN: 978-84-1117-188-5
URI: <http://hdl.handle.net/10481/72081>

1. Tabla de Contenidos

1. TABLA DE CONTENIDOS	1
2. RESUMEN	3
3. INTRODUCCIÓN	6
a. Clasificación del Dolor	7
b. Particularidades del Dolor Dental	9
c. Anatomía del dolor (o proceso nociceptivo)	10
d. Imagen por Resonancia Magnética	18
e. Metabolitos cerebrales estudiados en relación con el procesamiento del dolor	23
f. Modelo de Dolor Dental: Extracción Quirúrgica de Tercer Molar	26
4. HIPÓTESIS	28
5. OBJETIVOS	29
a. Objetivo Primario	29
b. Objetivos Secundarios	29
6. METODOLOGÍA	31
a. Diseño del estudio	31
b. Participantes	31
c. Intervención Quirúrgica	32
d. Medición del Dolor Percibido	34
e. Protocolo de Estudio	35
f. Análisis de secuencias de RMI	38
I. Análisis de Materia Gris	38
II. Análisis de Materia Blanca	40
III. Análisis de Espectroscopia	43
7. RESULTADOS	49
a. Intensidad de dolor subjetivo reportado por los pacientes	49
b. Análisis de Materia Gris	49

c. Análisis de Materia Blanca	54
d. Análisis de Espectroscopía	60
8. DISCUSIÓN	63
a. Materia Gris	63
b. Materia Blanca	66
c. Espectroscopía	68
d. Limitaciones	74
9. CONCLUSIONES	76
a. Materia Gris	76
b. Materia Blanca	77
c. Espectroscopía	78
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	79
11. PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA PRESENTE TESIS DOCTORAL	96
12. ANEXOS	97
a. Anexo 1. Aprobación del Comité Ético en Investigación Humana de la Universidad de Granada (n° 877).	97
b. Anexo 2. Declaración STROBE (von Elm et al., 2008).	98
c. Anexo 3. Consentimiento informado para la participación en la presente tesis.	99
d. Anexo 4. Consentimiento informado para la realización de RMN.	100
e. Anexo 5. Cuestionario de seguridad para los participantes.	102
f. Anexo 6. Consentimiento informado para la extracción de cordales.	105
g. Anexo 7. Hoja de información sobre RMf para participantes.	107
h. Anexo 8. Hoja de instrucciones postoperatorias de la Facultad de Odontología de la Universidad de Granada, dada a cada paciente tras la extracción.	110
i. Anexo 9. Hoja de recogida de datos utilizada para cada paciente.	111

2. Resumen

Objetivos:

General:

- Estudiar las asociaciones del dolor percibido con la estructura cerebral en función de las tres etapas posquirúrgicas (anestesia, dolor y analgesia), utilizando un modelo de dolor agudo.

Específicos:

- Computar y determinar la significación de la asociación entre volumen de materia gris cerebral e intensidad del dolor reportado por los pacientes mediante el análisis de imágenes estructurales del cerebro.

- Computar y determinar la asociación entre la materia blanca cerebral (anisotropía fraccional y tractografía cerebral) y la intensidad del dolor reportado por los pacientes, utilizando para ello el análisis de imágenes de tensor de difusión (DTI).

- Examinar el papel de los niveles de conocimiento sobre patología y extracción quirúrgica de terceros molares en el dolor posoperatorio, así como en los cambios *in vivo* de la concentración del neurotransmisor inhibitorio ácido gamma-aminobutírico (GABA), fosfocolina (PCh), mioinositol (mI), ácido N-acetilaspártico (NAA), glutamato (Glu) y glutamina en la corteza prefrontal.

Metodología:

30 participantes fueron sometidos a la extracción quirúrgica de un tercer molar mandibular impactado. Antes de la cirugía, a estos pacientes se les realizó una exploración mediante resonancia magnética funcional en la que se obtuvieron: 1) imágenes de la estructura cerebral para realizar la morfometría cerebral, concretamente,

el volumen de materia gris y también las formas de los núcleos subcorticales, 2) imágenes de tensor de difusión (DTI), para determinar anisotropía fraccional y conectividad de materia blanca y 3) espectrometría (MRS), que permitió determinar los niveles basales de metabolitos cerebrales de interés, para posteriormente examinar su asociación con la intensidad del dolor percibido.

Tras la extracción del tercer molar, los sujetos informaron de la intensidad subjetiva del dolor mediante una escala visual analógica en las tres etapas postquirúrgicas: durante la anestesia, durante el dolor y después de la administración de un analgésico. Coincidiendo con estas etapas, los participantes fueron sometidos nuevamente a exámenes de espectroscopia por resonancia magnética para determinar los niveles de los metabolitos de interés.

Resultados:

- En el test visual-analógico del dolor, éste fue significativamente mayor en el momento del dolor que en las etapas de anestesia y analgesia, y fue mayor durante la anestesia que durante la analgesia.
- La intensidad del dolor percibido se relacionó con la sustancia gris en varias áreas corticales (ínsula, circunvolución media frontal y temporal, precuneus, cíngulo anterior) y subcorticales (hipocampo, tálamo, putamen, amígdala), dependiendo del estadio postquirúrgico. Un mayor número de áreas del cerebro mostró mayor significación en la fase de dolor que en las etapas de anestesia y analgesia.
- El análisis DTI mostró asociaciones significativas positivas de la FA (anisotropía fraccional) de áreas relacionadas con el procesamiento del dolor (tracto corticoespinal, corona radiada, cuerpo calloso) con las diferencias en el dolor entre las tres etapas postquirúrgicas. El alcance y la ubicación de estas asociaciones dependieron de la magnitud de las diferencias subjetivas de dolor. El análisis de la tractografía indicó que

algunas asociaciones dolor-tracto son significativas sólo cuando se introduce la etapa del dolor en la comparación (corona radiada posterior), mientras que otras (pedúnculo cerebelar medio, cruz pontinosa) son significativas sólo cuando la fase que se introduce es la de anestesia.

- El grado de conocimiento de los participantes parece modular los niveles de dolor experimentado. Los pacientes que no estaban familiarizados con el procedimiento experimentaron una intensidad de dolor significativamente mayor durante las sesiones de anestesia y dolor (todos los valores de $p < 0,05$) y presentaron niveles más altos de GABA y PCh en las regiones de interés (ROI) dorso y ventromedial derecha y niveles más altos de ml y Glx en la ROI dorsomedial derecha. Durante la sesión de dolor y anestesia, los niveles de GABA se correlacionaron con el dolor percibido.

Conclusiones:

- Las relaciones de los volúmenes cerebrales regionales y de las formas de los núcleos subcorticales con las puntuaciones de dolor parecían ser inestables, ya que cambiaban con la etapa de dolor real del paciente.

- La asociación de la anisotropía fraccional y de la conectividad de la sustancia blanca, medida antes de las etapas del dolor, con el dolor subjetivo depende de la magnitud de las diferencias en las puntuaciones de dolor.

- Los factores psicológicos relacionados con el dolor, en particular la falta de expectativas precisas sobre el dolor, modulan la intensidad del dolor percibido y también la dinámica del metabolismo prefrontal del GABA.

3. Introducción

El dolor es un mecanismo esencial de alerta frente estímulos lesivos que puedan presentarse tanto en el entorno como en el interior del organismo y, por tanto, es un mecanismo vital para la supervivencia. Definir el dolor de una forma aceptada unánimemente es bastante complejo.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés) en 2020 definió el dolor como *“una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada, o similar a la asociada, con daño tisular real o potencial”*. Además, añade que el dolor no se puede entender únicamente como la actividad de las neuronas sensoriales, si no que es siempre una experiencia personal que está influenciada en diversos grados por factores biológicos, psicológicos y sociales. Esta definición describe al dolor como una experiencia consciente y altamente subjetiva en la que la información nociceptiva recibida y transmitida por las diferentes estructuras anatómicas implicadas es modulada por factores emocionales y cognitivos, y que va acompañada de una respuesta afectiva, motora e, incluso, de la personalidad (Williams and Craig, 2016).

Esta definición propone al dolor como una experiencia multidimensional. Las diferentes dimensiones de la experiencia dolorosa fueron descritas por Melzack y Casey ya en 1968 (Melzack and Casey, 1968) atendiendo a tres dimensiones esenciales:

- Dimensión Sensitivo-Discriminativa. Encargada de la transmisión desde el lugar donde se haya producido el “daño” hasta los centros nerviosos

superiores. Reconoce estrictamente características espaciales y temporales del dolor, su intensidad y ciertos aspectos de la cualidad del dolor.

- Dimensión Afectivo-Emocional. Cualidad subjetiva de la experiencia de dolor, en la que confluyen los aspectos de sufrimiento, aversión, desagrado, o cambios emocionales producidos.
- Dimensión Cognitiva-Evaluadora. El estímulo es localizado e identificado en términos de sus propiedades físicas, evaluado en términos de experiencia presente y pasada, y modificado antes de que se active el sistema sensorial o motivacional. Las variables cognitivas (como la anticipación del dolor, la ansiedad y la atención, valores culturales, experiencias y condicionamiento previo, etc.) son capaces de actuar de forma selectiva sobre el procesamiento sensorial o los mecanismos motivacionales (Moayedi and Davis, 2013).

a. Clasificación del Dolor

Según su perfil temporal, el dolor puede clasificarse en:

- Dolor Agudo: Su duración se extiende desde pocos minutos a varias semanas. Normalmente, es una experiencia de inicio repentino y duración breve en el tiempo, con remisión paralela a la causa que lo inició, existiendo una relación temporal y causal estrecha con una lesión tisular o una estimulación nociceptiva. Al dolor agudo se le podría atribuir una función "protectora", ya que su presencia hace que el individuo adopte conductas que lo minimicen o eliminen a la vez que evita aquellas que puedan incrementarlo. De esta manera, se aleja del estímulo doloroso y/o evita empeorar una lesión.

- Dolor Crónico: Tanto su naturaleza como su intensidad presentan una gran variabilidad en el tiempo. Se extiende más allá de la lesión tisular o el estímulo con el que, inicialmente, existió relación. También puede estar relacionado con la persistencia y repetición de episodios de dolor agudo, con la progresión de la /s enfermedad/es, con la aparición de complicaciones de las mismas o con cambios degenerativos en estructuras óseas y músculoesqueléticas. El dolor crónico es percibido por quien lo sufre como "inútil", pues no previene ni evita daño al organismo.

Según su mecanismo fisiopatológico:

- Dolor Neuropático: Se origina como consecuencia de la afectación lesional o funcional del sistema nervioso.
- Dolor Nociceptivo: Resulta de la activación de los receptores nociceptivos (nociceptores). Por tanto, no existe lesión asociada del sistema nervioso sino que éste, se comporta como traductor de los estímulos desde el receptor periférico al cerebro (áreas corticales y subcorticales), pasando por la médula espinal. Puede ser somático (proveniente de estructuras como piel, músculo, hueso, articulaciones y partes blandas) o visceral (proveniente de mucosas y serosas de los órganos, músculos lisos y vasos). Entre el lugar donde se produce la activación de los nociceptores y la percepción de dicho estímulo se dan lugar una serie de procesos denominados colectivamente nocicepción.

Es en el dolor agudo nociceptivo y en su procesamiento en el que nos vamos a centrar en esta tesis.

b. Particularidades del Dolor Dental

Los mecanismos psicológicos y neurológicos de la experiencia subjetiva del dolor dental son en gran parte desconocidos. El “dolor de muelas” es probablemente uno de los estímulos de dolor descritos como más aversivo por la población general. Se considera un dolor mediado por fibras C y A-delta polimodales y que está altamente influenciado por el miedo, la ansiedad y las experiencias previas (Lin et al., 2013). Tanto es así, que a menudo la intensidad percibida del dolor dental es inexplicable por el estado dental clínico (Clark, 2006). Además, la experiencia de acudir a la consulta odontológica en muchos casos genera ansiedad y miedo. Este miedo influencia extremadamente la manera en la que se percibe el dolor e incluso, en algunos pacientes, es tal, que da lugar a la conocida “fobia dental”.

El Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM) en su versión más reciente (DSM-5) establece que una persona padece una fobia específica, como la fobia al dentista, cuando cumple con los siguientes criterios: 1) el miedo es provocado por un conjunto de estímulos específicos y limitados; 2) la confrontación con estos estímulos da como resultado un miedo intenso y una conducta de evitación; y 3) el miedo es irracional y excesivo hasta el punto de que interfiere con la vida diaria. (DSM-IV-TR / DSM-5). Según estos criterios, la fobia al dentista debe considerarse como una fobia específica. Su prevalencia en la población general varía del 2% al 4% (Oosterink et al., 2009) y cabe destacar que ninguna otra parte del cuerpo se ha asociado con una fobia específica (Meier et al., 2015) lo que proporciona una idea de la importancia que tienen los factores psicológicos en el tratamiento de los pacientes odontológicos y de cómo ellos perciben el dolor dental.

El miedo y la fobia al dentista son un problema importante para los odontólogos en el tratamiento de los pacientes, debido a la creencia de que este miedo, además de influir en la intensidad de dolor experimentado por el paciente, se retroalimenta a sí mismo, lo que genera un círculo vicioso de evitación y el consiguiente retraso en la atención dental (Armfield et al., 2007). Este comportamiento de evitación desencadena más dolor, un deterioro de la salud dental y la percepción de un aumento de la probabilidad de dolor en las próximas visitas al dentista. Debido a este sentimiento, los pacientes ansiosos retrasan el acudir al dentista tanto, que cuando llegan a la consulta odontológica necesitan tratamientos de emergencia, por lo general más dolorosos y que se perciben a su vez como una experiencia negativa, lo cual influencia, en un círculo vicioso, sus futuras experiencias de dolor (Armfield, 2013). Para romper este ciclo, es fundamental considerar el miedo dental como una emoción compleja que afecta a cómo nuestros pacientes perciben el dolor y profundizar en los procesos neurológicos centrales implicados en el dolor de origen dental.

c. Anatomía del dolor (o proceso nociceptivo)

El dolor es una experiencia multidimensional compleja, en la que se ven implicadas numerosas estructuras anatómicas centrales y periféricas, que va desde la percepción del estímulo, su conducción a través del sistema nervioso periférico y su recepción, integración e interpretación en centros del sistema nervioso central. Todos estos procesos, que tienen lugar de manera simultánea, se denominan colectivamente nocicepción.

Fases de la nocicepción

El proceso nociceptivo que transporta señales desde la periferia al cerebro, donde se percibe el dolor, se puede dividir en varias fases: *transducción* de los estímulos nocivos en la periferia, *transmisión* de estos estímulos al sistema nervioso central (SNC), integración central y *modulación* de las señales, y finalmente *percepción* de los estímulos.

- Transducción: Es un proceso por el cual el estímulo nocivo recibido a nivel periférico se transforma en un estímulo eléctrico. Comienza en los nociceptores: axones periféricos de las neuronas aferentes primarias situadas en los ganglios espinales que se activan frente a estímulos capaces de producir daños tisulares (Julius and Basbaum, 2001). Los nociceptores funcionan como la unidad principal del dolor, y están equipados con receptores y canales iónicos que permiten la detección de estímulos que tienen el potencial para causar daño (Smith, 2018).

Estos nociceptores se clasifican, según su localización, en cutáneos, musculares-articulares y viscerales, siendo los cutáneos los más estudiados debido a su accesibilidad y según el tipo de fibras que los constituye. Diferentes subconjuntos de nociceptores son sensibles a un rango diferente de estímulos, siendo la mayoría polimodales, aunque otros responden a un rango más estrecho de estímulos. Los nociceptores están formados fundamentalmente por fibras A o por fibras C. Las fibras C son fibras no mielinizadas; por lo que el impulso nervioso se transmite de manera continua a lo largo de todo el axón dando lugar a una conducción lenta. Responden a varios estímulos nocivos como estímulos térmicos, mecánicos y químicos. Las fibras A, sin embargo, son de pequeño diámetro y están cubiertas de mielina; por lo que transmiten el impulso nervioso de un nodo de Ranvier a otro, consiguiendo una conducción de mayor velocidad. Responden a estimulación química, térmica o mecánica y se clasifican en

cuatro subgrupos: alfa, beta, gamma y delta. Ambos tipos de fibras son las encargadas de transmitir la información recibida desde la primera neurona hacia la médula espinal (Pedrajas & Molino, 2008).

Cuando un estímulo nocivo activa uno de los canales iónicos en una de estas neuronas aferentes primarias, la entrada de cationes la despolariza en relación directa con la intensidad del estímulo y la frecuencia con la que se aplica, produciendo un potencial receptor. Si el potencial receptor es de magnitud suficiente para alcanzar el umbral de activación de los canales voltaje-dependientes de sodio, se genera un potencial de acción (Smith, 2018).

- Transmisión: (Figura 1) Una vez que los nociceptores han transformado el estímulo local en un potencial de acción, las fibras sensoriales aferentes primarias son las encargadas de transmitirlos al SNC (sistema nervioso central). Estas fibras se dirigen desde la primera neurona hacia la médula espinal. En el interior de la médula espinal existe sustancia gris rodeada de sustancia blanca. El asta dorsal es la sección dorsal de la sustancia gris de la médula espinal. Las células del asta dorsal de la médula espinal (APME) constituyen el primer nivel de procesamiento de los estímulos dolorosos. Las fibras aferentes primarias forman sinapsis con neuronas de la sustancia gris de la médula espinal, las denominadas segundas neuronas sensitivas. Estas segundas neuronas se ordenan de manera determinada en la sustancia gris, formando las denominadas Láminas de Rexed. Las láminas I-VI están en el APME, las láminas VII-IX en el asta anterior y la lámina X rodea el canal central. La información procedente de la piel termina preferentemente en las laminas I, II y V y la procedente de las vísceras, músculos y otros tejidos profundos tienden a terminar en las láminas I, V y X (Bell, 2018; Rexed, 1952).

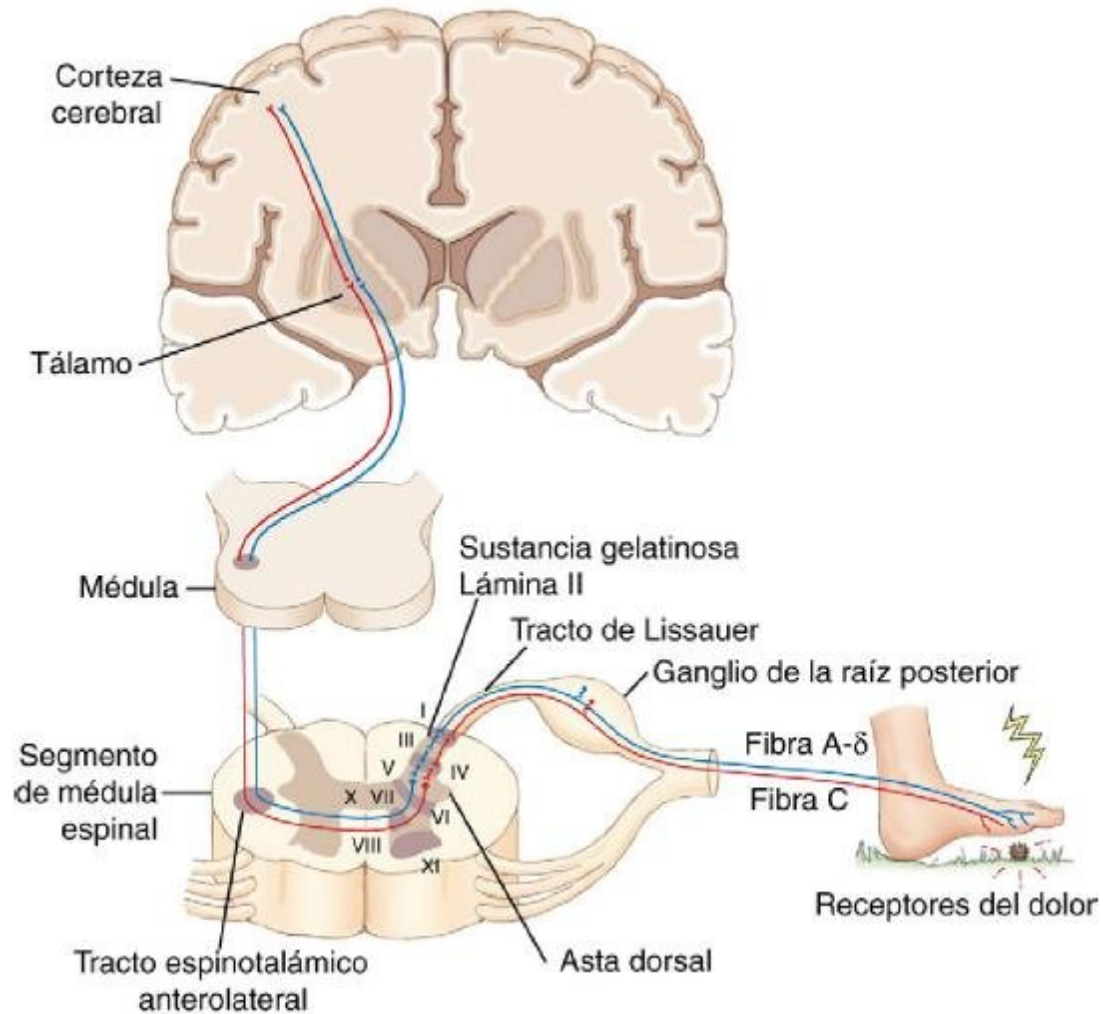


Figura 1. Transmisión de los impulsos dolorosos desde los receptores del dolor hasta el sistema nervioso central. (Saavedra Torres, 2017).

Según la proyección de sus axones, las neuronas del APME pueden clasificarse en interneuronas, neuronas propio-espinales o neuronas de proyección. Todas ellas actúan conjuntamente, poniendo de manifiesto el papel del APME como centro fundamental de integración nociceptiva.

Las interneuronas tienen axones de corta distancia dentro de la médula espinal y cumplen una función moduladora, las neuronas propio-espinales transfieren la

información de un segmento medular a otro, y las neuronas de proyección son aquellas cuyos axones, en su mayoría cruzando la línea media, viajan en tractos ascendentes de sustancia blanca espinal formando las vías nociceptivas ascendentes que transmiten la información sensitiva al tálamo y al tronco encefálico (Bell, 2018). Se han identificado cinco de estos tractos ascendentes: el tracto espinotalámico (TET), el espinorreticular (TER), el espinomesencefálico (TEM), el cervicotalámico (TCT) y el de la columna dorsal postsináptico (TCDPS) (Pedrajas & Molino, 2008). Las vías nociceptivas ascendentes hacen sinapsis con las terceras neuronas del tálamo y el tronco encefálico, cuyas proyecciones axónicas hacen sinapsis con estructuras corticales. El tracto espinotalámico es el considerado como la vía principal de transmisión del dolor.

- Modulación: En el otro sentido, las respuestas nerviosas motoras y las señales inhibitorias moduladoras del dolor, que proceden de niveles superiores del SNC, descienden por la médula espinal (vías eferentes/descendentes). Estas vías, proporcionan un mecanismo por el cual factores emocionales, cognitivos o autonómicos pueden modular el procesamiento del dolor en el asta dorsal (Bell, 2018).

Estas vías descendentes se originan en la sustancia gris periacueductal y periventricular, que integran impulsos de diverso origen, como el hipotálamo, regiones parietales, prefrontales, corteza insular y amígdala. La estimulación de estas zonas de sustancia gris produce analgesia inhibiendo directa e indirectamente a los nociceptores de la médula espinal. Las neuronas de estas áreas hacen conexiones excitatorias en la médula rostroventral. La médula rostroventral está formada por el núcleo magno del rafe y el núcleo reticular gigantocelular. Este área también recibe proyecciones del hipotálamo. Las neuronas de la médula rostroventral proyectan bilateralmente hasta las láminas II, III y V del asta dorsal y liberan neurotransmisores capaces de conseguir un efecto anti-

nociceptivo. Además, también existen circuitos locales dentro de el propio asta dorsal (Pedrajas & Molino, 2008). La conexión sustancia gris periacueductal – region rostroventral es crítica para la modulación del dolor.

El concepto del asta dorsal como sitio modulador del dolor comenzó en 1965 con la teoría de la compuerta de Melzack y Wall (Figura 2) (Melzack and Wall, 1965). Según defiende esta teoría, la percepción de un estímulo como doloroso no depende únicamente de la magnitud de la señal percibida por las fibras aferentes nociceptivas, sino que esta señal es modulada a nivel de la médula espinal por fibras aferentes no nociceptivas. En las astas dorsales, por donde pasa el estímulo doloroso, existe una interneurona inhibitoria que actúa como "compuerta". Esta compuerta se abre, permitiendo la transmisión del estímulo doloroso, o se cierra, inhibiéndolo. Las fibras A-beta, de grueso calibre mielinizadas y no nociceptivas activan a la interneurona inhibitoria, inhibiendo indirectamente los efectos de las fibras dolorosas y, por tanto, "cerrando la compuerta" a la transmisión del estímulo doloroso, mientras que las fibras A-delta y C (encargadas de conducir los estímulos dolorosos) inhiben a la interneurona inhibitoria "abriendo la compuerta". Las fibras mielinizadas de grueso calibre activan a la vez mecanismos de control del dolor y del control de la compuerta, entre los que se incluyen procesos de origen cognoscitivo, que actúan a través de las vías inhibitorias descendentes (Pedrajas & Molino, 2008).

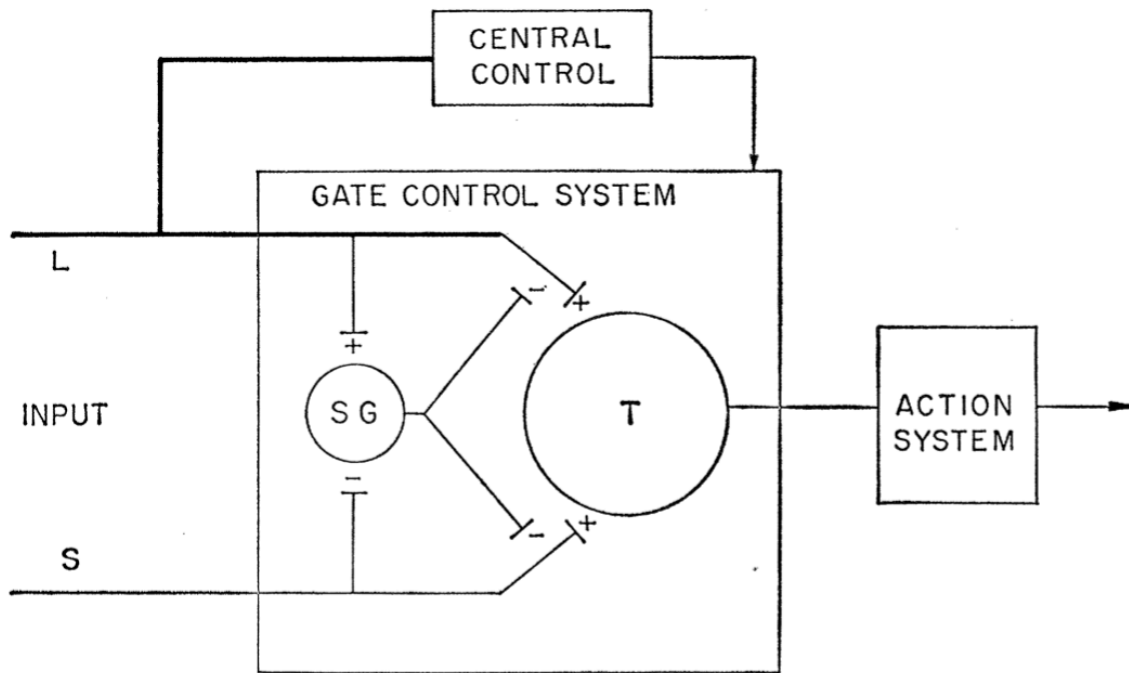


Figura 2. Diagrama esquemático de la teoría de la compuerta (Melzack & Casey, 1968). "L: fibras de diámetro grueso; S: fibras de pequeño diámetro. Las fibras proyectan a la sustancia gelatinosa (SG) y a las primeras células de transmisión central (T). El efecto inhibitorio ejercido por SG sobre los terminales de las fibras aferentes es incrementado por la actividad de las fibras L y reducido por la actividad de las fibras S. + = excitación, - = inhibición."

La teoría de la compuerta terminó con un debate centenario sobre si el dolor está representado en elementos neurales específicos (teoría de la especificidad) o por un exceso de estimulación periférica que produce un patrón de impulsos nerviosos interpretados centralmente como dolor (teoría del patrón periférico). La teoría de la compuerta es actualmente la única teoría que refleja de manera más precisa los aspectos físicos y psicológicos del dolor (Melzack and Casey, 1968; Melzack and Wall, 1965).

Representación del dolor en el cerebro

La información que llega a la médula espinal es proyectada a varios centros del cerebro y la actividad neuronal resultante da lugar a la experiencia multidimensional que es el dolor. Las estructuras del sistema nervioso central que clásicamente han sido asociadas con el procesamiento del dolor constituyen la denominada "matriz del dolor" o neuromatrix y engloba áreas involucradas en aspectos sensitivo-discriminativos, afectivos y cognitivos (Melzack, 1999). La literatura no siempre coincide en cuales son las regiones que forman esta matriz. Además, ninguna de las regiones señaladas es exclusiva del dolor, muchas están involucradas en otros aspectos de la percepción y el comportamiento. Según Tracey and Mantyh, (2007, pág. 379), *"para que la matriz del dolor conserve su utilidad, debe considerarse no como una entidad independiente, sino como un sustrato que es modulado de manera significativa y activa por una variedad de regiones del cerebro, y es esta interacción la que determina en gran parte la experiencia del dolor"*.

Las regiones que más comúnmente se encuentran activas durante una experiencia de dolor agudo son la corteza somatosensorial primaria y secundaria, insular, corteza del cíngulo anterior, prefrontal y tálamo (Apkarian et al., 2005). Otras regiones como los ganglios basales, el cerebelo, la amígdala, el hipocampo y áreas dentro de las cortezas parietal y temporal también pueden estar activas (Tracey and Mantyh, 2007). Entre estas regiones, la corteza somatosensorial, la corteza insular y la corteza cingulada han demostrado estar mas relacionados con aspectos sensitivo-discriminativos del dolor, mientras que otras estructuras como las cortezas prefrontales, dorsolateral y ventrolateral, la amígdala, la corteza orbitofrontal y el hipocampo se han asociado con la dimensión cognitivo-afectiva del mismo (Gutzeit et al., 2013; Lin et al., 2014).

- Percepción: la interacción de todos los procesos y estructuras anatómicas anteriores crea la experiencia subjetiva y emocional que se percibe como dolor. La experiencia de dolor, como toda experiencia sensorial, no puede ser cuantificada de manera objetiva. Dolor no es igual que nocicepción. La nocicepción es el proceso que se desencadena en respuesta a la estimulación de los nociceptores y puede dar lugar a una experiencia dolorosa que, en otro sujeto o en el mismo sujeto bajo circunstancias diferentes, conllevaría una experiencia no dolorosa. Además, la nocicepción también puede ocurrir en ausencia de dolor y el dolor presentarse en ausencia de nocicepción.

d. Imagen por Resonancia Magnética

De acuerdo con el NIH (National Institute of Health, EEUU), la resonancia magnética nuclear (RMN) es un método diagnóstico no invasivo utilizado para explorar la anatomía interna. Fue descrito por primera vez en 1946 por los equipos de investigación de Felix Bloch y Edward Purcell, los cuales recibieron el Premio Nobel de Física en 1952 y es particularmente apropiado para obtener imágenes de las partes no óseas o tejidos blandos del cuerpo.

Para comprender como funciona el fenómeno de RMN, es necesario recordar la composición de la materia. La materia está compuesta por átomos, que a su vez poseen un núcleo en el que se encuentran dos tipos de partículas; protones, con carga positiva, y neutrones, sin carga. Los núcleos con número impar de partículas poseen un momento angular intrínseco o "spin", que representa el movimiento de rotación del núcleo sobre su propio eje. Los núcleos con "spin" poseen además lo que se denomina momento magnético. Esta propiedad electromagnética, al igual que el spin, es un vector, por lo que, además de magnitud, tiene dirección determinada (Armony et al., 2012).

En condiciones normales, los "spins" de los átomos de hidrogeno de un cuerpo giran aleatoriamente; por cada "spin" que apunte en una dirección habrá otro que apunte en la dirección opuesta, cancelándose mutuamente, por lo que el momento magnético total será cero. Sin embargo, si modificamos las condiciones introduciendo un campo magnético, los "spins" de los núcleos se alinean con él, orientándose en la dirección del campo (paralelo) o en la opuesta (antiparalelo). Se requiere menos energía para orientarse y mantenerse en dirección paralela que antiparalela, por lo que hay un mayor número de "spins" en esta dirección, haciendo que no lleguen a cancelarse entre ellos. De esta manera se obtiene un momento magnético distinto de cero.

La RMN introduce un pulso de radiofrecuencia sobre estos "spins" alineados cuya energía es suficiente como para que los que están en dirección antiparalela cambien y se alineen con el campo en dirección paralela, resultando de nuevo un momento magnético igual a cero. Cuando el pulso de radiofrecuencia cesa, los "spins" vuelven a su dirección inicial, liberando energía electromagnética en el trayecto. El tiempo que tardan estos "spins" en realinearse con el campo magnético es característico de cada tejido, denominándose constante T1.

Existe otra constante utilizada en RMN, denominada constante T2. Cuando se introduce el campo magnético y los "spins" se alinean longitudinalmente con él, también desarrollan un movimiento de precesión (similar al de una peonza sobre si misma), que da lugar un momento magnético transversal (además del momento magnético longitudinal en dirección del campo magnético externo que se ha mencionado con anterioridad) cuyo resultado es cero (de nuevo, por cada "spin" que gire en una dirección habrá otro que gire en la dirección opuesta, cancelándose mutuamente). Esta

rotación sobre sí mismos también se ve perturbada por el pulso de radiofrecuencia, que hace que los "spins" roten transversalmente en fase (todos en el mismo sentido), generándose un momento magnético distinto a cero. Cuando el pulso cesa, este momento magnético transversal desaparece. El tiempo de relajación transversal es la constante T2, que también es diferente según el medio en el que se encuentran los núcleos.

T1 y T2 son parámetros intrínsecos de los tejidos, por lo que la RMN puede diferenciar en base a ellos los diversos tejidos y generar un mapa de imágenes anatómicas del interior del cuerpo. Las imágenes ponderadas en T1 y T2 son las secuencias habituales que se utilizan para obtener imágenes anatómicas y patológicas. En el cerebro, estas secuencias de RM permiten identificar y diferenciar la sustancia blanca, la materia gris y el líquido cefalorraquídeo.

Los avances recientes en el campo de la resonancia magnética han hecho posible el desarrollo de nuevas secuencias que tienen un papel más importante en la evaluación de la actividad cerebral e incluso tienen aplicación en otros campos como la odontología o la cirugía oral y maxilofacial (Johnson et al., 2021), como la RM funcional (RMf), las imágenes ponderadas por difusión, las imágenes de tensor de difusión y la espectroscopia por RM.

La resonancia magnética funcional (RMf) es una técnica de resonancia magnética de poco más de veinte años de antigüedad, basada también en el comportamiento de tejidos biológicos bajo la influencia de campos magnéticos, en este caso, de la hemoglobina, proteína localizada en los glóbulos rojos que contiene hierro y que lleva a cabo el transporte de oxígeno en el organismo.

La RMf se basa en que cualquier proceso mental conlleva un incremento de demanda energética por parte de las neuronas implicadas. Esta energía es obtenida fundamentalmente del oxígeno procedente de la sangre de los capilares de la zona activa. Por tanto, una tarea mental implica un aumento de la demanda energética y de la demanda local de oxígeno, causando un incremento gradual del flujo sanguíneo y la llegada de más hemoglobina oxigenada (oxihemoglobina) a la región implicada en la tarea. Esto da lugar a una disminución de la concentración de desoxihemoglobina (hemoglobina sin oxígeno) en la microvasculatura que rodea la región activa. El aumento en el nivel de oxihemoglobina es lo que a su vez aumenta localmente la señal de resonancia magnética.

En 1936 se publicó que las propiedades magnéticas de la hemoglobina sanguínea cambian en función de si está unida al oxígeno o no (Pauling and Coryell, 1936). La hemoglobina oxigenada (oxihemoglobina) es diamagnética y presenta una débil repulsión ante un campo magnético, mientras que la desoxihemoglobina es paramagnética y es atraída hacia él (Glover, 2011). Este cambio en el campo magnético de los glóbulos rojos dependiendo del estado de la hemoglobina se denomina contraste BOLD (por sus siglas en inglés "*Blood Oxygenation Level Dependent*", dependiente del nivel de oxígeno en la sangre). BOLD es el proceso de oxigenación mediante el cual el oxígeno se une de manera reversible al ion ferroso de la hemoglobina en los glóbulos rojos. En los años noventa, Ogawa planteó la hipótesis de que el efecto BOLD estaba relacionado con los estados funcionales del cerebro (Ogawa et al., 1990) y lo utilizó para visualizar la actividad cerebral en ratas (Ogawa et al., 1990) y posteriormente en humanos (Ogawa et al., 1992).

Por lo tanto, se podría resumir que “la fMRI aprovecha el acoplamiento entre la actividad neuronal y la hemodinámica (el control local del flujo sanguíneo y la oxigenación) en el cerebro para permitir la localización y medición no invasivas de la actividad cerebral” (Heeger and Ress, 2002).

La resonancia magnética funcional ha sido utilizada para estudiar el mapa de la representación cerebral del dolor de diverso origen, entre ellos el dolor dental. Un metaanálisis recientemente publicado, (Lin et al., 2014) ha resumido la evidencia sobre la representación en el cerebro humano del dolor dental, provocado por el método experimental más común descrito en la literatura, la estimulación eléctrica de la pulpa, Este metaanálisis describe una red cerebral, que incluye principalmente las cortezas somatosensoriales primarias y secundarias, la ínsula, el tálamo, la corteza cingulada y las regiones cerebrales frontales.

Las imágenes ponderadas por difusión se basan en el movimiento microscópico de translación aleatorio de las moléculas de agua en los tejidos. Se obtienen utilizando una secuencia EPI (“echo planar imaging” o imagen echo planar) y una serie de operaciones matemáticas para calcular el denominado coeficiente de difusión aparente. La variación en los valores de este coeficiente refleja la difusión de moléculas de agua entre los compartimentos intracelulares y extracelulares de un tejido (Johnson et al., 2021).

El movimiento de las moléculas de agua en el cerebro también es empleado para obtener las denominadas imágenes de tensor de difusión. Debido a que las estructuras de materia blanca del cerebro pueden obstaculizar el paso de las moléculas de agua a través de las fibras nerviosas, se pueden crear mapas de tramos de materia blanca. De

esta manera, el tensor de difusión puede generar datos de tractografía, permitiendo evaluar uno o varios tractos nerviosos determinados (Panigrahy et al., 2010).

La espectroscopia por RM es capaz de determinar las concentraciones de metabolitos cerebrales. Esto permite estudiar el metabolismo del cerebro durante un período en el que el cerebro es activado por algún estímulo (Rhodes, 2017).

e. Metabolitos cerebrales estudiados en relación con el procesamiento del dolor

- **Ácido γ -aminobutírico (GABA).** Es el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central, encontrándose en todas las áreas del cerebro humano. Media una gran variedad de eventos farmacológicos, incluida la analgesia (Niddam et al., 2021). Su papel en el procesamiento nociceptivo es crucial y complejo, pudiendo interactuar a diferentes niveles del sistema nervioso central y periférico y con diferentes subtipos de receptores GABA. GABA_A y GABA_C median la actividad inhibitoria rápida del GABA: cuando el GABA se une a estos receptores, se abre su canal Cl⁻ y, teniendo en cuenta que normalmente el potencial electroquímico de Cl⁻ es más bajo en el interior de la neurona que en su exterior, se produce un flujo de Cl⁻ hacia el interior de la neurona, hiperpolarizando la membrana neuronal y haciéndola menos reactiva a neurotransmisores excitatorios. Los receptores GABA_B regulan los canales de K⁺ y Ca²⁺ e intervienen en la acción inhibitoria a largo plazo (Watanabe et al., 2002).

A través de los receptores GABA_A y GABA_B, las interneuronas inhibitorias GABAérgicas juegan un papel crítico en los procesos antinociceptivos, en condiciones de reposo y, sobre todo, en respuesta a una estimulación nociva aguda y crónica (Millan, 2002), tanto a nivel de la médula espinal como en el núcleo del

trigémino. A nivel del tálamo y de la corteza cerebral, las neuronas inhibitoras GABAérgicas son responsables de la supresión de excitación excesiva (e irreversible) en condiciones de dolor crónico.

- Glutamato (Glu). En contraposición al compuesto anterior, Glu es el principal neurotransmisor excitatorio del sistema nervioso central. Actúa mediante receptores específicos; receptores ionotrópicos y receptores metabotrópicos. En las regiones supraespinales implicadas en el procesamiento nociceptivo, como son el tálamo y la corteza cerebral, el Glu participa, mediante la activación de estos receptores, en los mecanismos de sensibilización y excitación neuronal (Millan, 2002; Peek et al., 2020).
- Glutamina. La glutamina juega un papel importante en la homeostasis del nitrógeno y el carbono, en la desintoxicación del amoníaco y es la sustancia precursora de glutamato y GABA en neuronas excitadoras e inhibitoras. El glutamato liberado es captado por los astrocitos circundantes donde se convierte en glutamina, se transporta de vuelta a las neuronas presinápticas y se reconvierte en glutamato. El GABA también se sintetiza a partir del glutamato a través de la descarboxilasa del ácido glutámico (Hashimoto, 2014).
- N-acetil-aspartato (tNAA). Involucrado en la síntesis de mielina y en la regulación de la síntesis de proteínas, se considera un marcador de integridad y densidad neuronal y de la función mitocondrial (Voevodskaya et al., 2019). Si bien su presencia en condiciones normales indica integridad neuronal y axonal, niveles reducidos de tNAA indican pérdida o daño del tejido neuronal, como el que puede ser causado por lesiones cerebrales. Destaca el hecho de que se encuentra fundamentalmente dentro del sistema nervioso central. Se ha encontrado en cantidades menores en el

periférico: incluido el ganglio cervical superior, el ganglio de la raíz dorsal, la raíz dorsal, la raíz ventral, el nervio ciático, la médula suprarrenal y el nervio esplénico. Debido a su gran tamaño, el pico de NAA en la espectroscopia de protones se usa a menudo como índice para medir los cambios en otros metabolitos (Birken and Oldendorf, 1989).

- Mioinositol (ml). Este metabolito es precursor de fosfoinosítidos y fosfolípidos de membrana y también está presente en las estructuras de la membrana celular y de la lámina de mielina. Es considerado marcador de células gliales, actúa como osmolito y su concentración se ve alterada en numerosos desordenes cerebrales (Haris et al., 2011). Estudios recientes apuntan a que cambios en tNAA / ml están relacionados con la presencia de patología amiloide, poniendo de manifiesto la utilidad potencial de estos metabolitos como biomarcadores durante las etapas de predemencia de la enfermedad de Alzheimer (Rhodes, 2017; Voevodskaya et al., 2019).

Numerosos estudios han observado cambios en varios de estos metabolitos cerebrales asociados con el procesamiento del dolor. Por ejemplo, (Zunhammer et al., 2016) Zunhamer et al. demostraron que en dolor, los niveles de Glx (Glutamato + Glutamina) en las áreas cerebrales relacionadas con el dolor, que incluyen entre otras la corteza cingular anterior y la corteza dorsolateral prefrontal, se correlacionan con la sensibilidad al dolor, no así los niveles de GABA. Gussew y col. (Gussew et al., 2010) informaron de concentraciones más bajas de Glu y Glx en pacientes con dolor lumbar que en controles en la corteza cingular anterior, pero no en la ínsula, en la que se observó una pequeña diferencia en el tNAA. Sin embargo, Hansen et al. (Hansen et al., 2014) observaron que en la zona peri-genua de la corteza cingular anterior, los niveles de tNAA están asociados a la estimulación del dolor, pero las concentraciones de tNAA, Glu y ml

(Mioinositol, componente de membranas celulares, marcador de astrocitos) disminuyen en la etapa de analgesia. Kupers y col. (Kupers et al., 2009) observaron un aumento de GABA en el cíngulo anterior rostral en respuesta a un doloroso pulso tónico de calor. Cleve y col. (Cleve et al., 2015) observaron, sin embargo, una disminución de GABA en el cíngulo anterior medio después de estímulos de dolor agudo, pero un aumento de Glx. En la misma línea, Reckziegel et al. (Reckziegel et al., 2016) observaron una fuerte correlación negativa entre las calificaciones de dolor y los niveles de GABA en el cíngulo anterior medio en pacientes con dolor crónico.

En resumen, parece que existe una asociación entre las concentraciones de metabolitos y la intensidad del dolor y que esta asociación puede diferir en función de la etapa experimental (es decir, dolor vs analgesia) y probablemente de la ubicación del VOI (volumen de interés).

f. Modelo de Dolor Dental: Extracción Quirúrgica de Tercer Molar

Para poder estudiar la experiencia subjetiva del dolor agudo, es necesario recrear un escenario donde un estímulo doloroso de magnitud y duración controlada pueda ser aplicado sobre nuestros pacientes.

El dolor después de la extracción del tercer molar se ha convertido en uno de los modelos más utilizados en los ensayos de dolor agudo. Esto se debe a que la extracción del tercer molar es un procedimiento común con dolor, frecuentemente de intensidad moderada o severa y fácil de realizar en nuestros pacientes (Barden et al., 2004).

En odontología, este modelo se ha utilizado ampliamente para la evaluación clínica de la eficacia analgésica de diferentes medicamentos (Cooper and Beaver, 1976; Hodkinson et al., 2015; Taneja et al., 2015). También ha sido aplicado para estudiar la relación existente entre ansiedad frente al acto quirúrgico y dolor percibido durante y después de la cirugía (Torres-Lagares et al., 2014). Sin embargo, no se ha utilizado anteriormente para abordar la red cerebral del dolor dental.

Este modelo de dolor (Moore et al., 2015) dura horas, pero su intensidad cambia de acuerdo con tres etapas típicas principales: 1) Anestesia, que es aplicada antes de la cirugía y que dura aproximadamente 3 horas, 2) Dolor, interrupción de la acción del agente anestésico y 3) Analgesia, debida a la ingesta de la medicación post operatoria prescrita (metamizol o similares). Esto nos permite estudiar si el dolor percibido y su asociación con la estructura cerebral cambiaron a lo largo de estas tres etapas post quirúrgicas principales, proporcionando información sobre la fuerza y la dirección de esta relación cerebro-dolor. El protocolo que se desarrolló para esta Tesis duró aproximadamente cuatro horas. Es importante tener en cuenta que cualquier cambio en la asociación cerebro-dolor a través de las tres etapas postquirúrgicas no se puede atribuir a cambios rápidos en la estructura cerebral, ya que en lo que se refiere a la estructura cerebral, se realizó un escaneo cerebral único antes de la cirugía y no hay tiempo para que ocurran cambios estructurales, sino que se debe atribuir a la naturaleza inestable de las asociaciones cerebro-dolor, es decir, tienen que ver con la intensidad del dolor.

4. Hipótesis

La información, sensaciones o experiencia que una persona tiene acerca de un tratamiento odontológico influye en la manera en la que su cuerpo reacciona frente a él y, por tanto, en su percepción del dolor, y esta percepción del dolor mantiene una relación relativamente estable con la estructura y el funcionamiento cerebral.

5. Objetivos

a. *Objetivo Primario*

El objetivo de este estudio es lograr un conocimiento más profundo de la morfología de las estructuras del sistema nervioso central implicadas en el tratamiento del dolor dental mediante imágenes de resonancia magnética en un modelo quirúrgico ampliamente validado, la extracción del tercer molar, para el dolor dental evocado experimentalmente.

b. *Objetivos Secundarios*

- Determinar si las relaciones entre la estructura de la materia gris cerebral y el dolor son estáticas usando una situación de dolor real, en la que los participantes no pueden controlar ni la intensidad ni la duración del dolor.

- Determinar si la integridad y la estructura de la materia blanca están asociadas con el dolor agudo y, más específicamente, si las variaciones en la intensidad del dolor están relacionadas con la anisotropía fraccional y la conectividad de la sustancia blanca.

- Evaluar si el conocimiento previo sobre los procedimientos quirúrgicos orales modula el dolor postoperatorio experimentado y/o los niveles cerebrales de metabolitos presentes después de la cirugía dental, en tres sesiones de medición de dolor postoperatorias diferentes. Presumimos que los niveles de conocimiento de los

pacientes sobre la cirugía modularían los niveles de dolor experimentado y la dinámica del metabolismo cerebral.

6. Metodología

a. *Diseño del estudio*

El estudio que se presenta en esta tesis doctoral es un estudio prospectivo observacional y descriptivo.

b. *Participantes*

Este proyecto de investigación se realizó con la aprobación del Comité Ético en Investigación Humana de la Universidad de Granada (nº 877) (Anexo 1), en conformidad con la Declaración de Helsinki para el tratamiento de sujetos humanos experimentales (Williams, 2008) y se adhiere a las directrices STROBE aplicables (Anexo 2).

Los criterios de *inclusión* establecidos para la búsqueda de voluntarios para este estudio fueron (1) ser mayor de edad (18 o más años) y (2) presencia de un tercer molar mandibular impactado que necesitara un procedimiento quirúrgico para ser extraído. Los criterios de *exclusión* fueron (1) dolencia que obligue al uso de analgésicos de forma habitual (2) dolor o infección oral coexistente, (3) experiencias dentales traumáticas previas, (4) cualquier condición diagnosticada del sistema nervioso, (5) deterioro físico grave o lesión física coexistente, (6) trastorno psicopatológico diagnosticado, (7) embarazo, (8) uso de drogas recreativas, psicofármacos o depresores del sistema nervioso central (SNC), (9) no puede, no quiere o es poco probable que sea capaz de cumplir con los procedimientos de estudio de acuerdo a la sentencia investigadora.

Estos criterios se aplicaron previamente a la introducción en el estudio de los participantes.

Inicialmente, 47 sujetos se presentaron voluntarios para participar en la fase experimental de esta Tesis Doctoral. Se realizó una entrevista telefónica o presencial con todos ellos, en la que se les hizo un pequeño cuestionario para evaluar si cumplían con los criterios de inclusión descritos anteriormente. De estos 47 sujetos, 36 fueron seleccionados en base a esta evaluación inicial. 3 de ellos no pudieron cumplir con los requisitos del estudio y en los datos recogidos por la resonancia no fueron suficientemente precisos en otros 3 sujetos. Por lo tanto, un total de 30 sujetos (23 mujeres – 7 hombres) participaron en este estudio sobre la relación entre la cirugía oral y la estructura y función del cerebro (edad media [\pm desviación estándar, DE] = 21.83 \pm 3.14 años, rango 18 - 32 años). Los sujetos recibieron información detallada sobre los procedimientos quirúrgicos y de exploración y dieron su consentimiento informado por escrito (Los anexos 3-7 muestran la plantilla de los formularios firmados por cada paciente).

El análisis de potencia ($\alpha = 0.05$, potencia = 0.9 y R-cuadrado parcial = 0.3) en medidas subjetivas sugirió un tamaño de muestra total de 27 participantes. Agregamos tres participantes más, asumiendo una deserción del 10%.

c. Intervención Quirúrgica

Los terceros molares fueron clasificados en una radiografía panorámica por un cirujano oral experto (PGM) atendiendo a la clasificación de Pell y Gregory. (Figura 3).

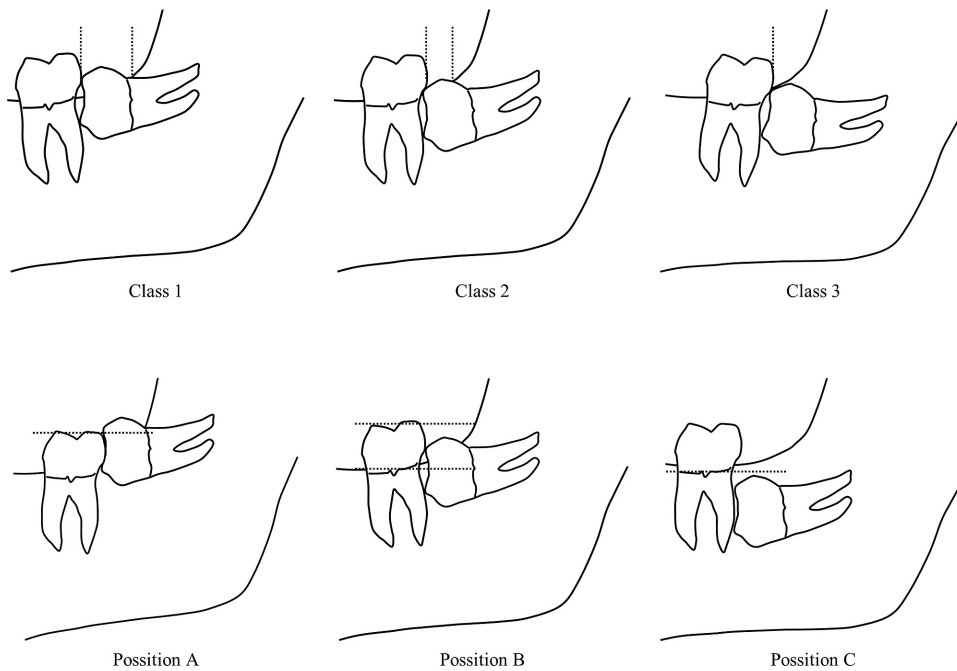


Figura 3. Diagrama representativo de la clasificación de terceros molares incluidos de Pell & Gregory, 1933. (Suzuki et al., 2018) "Clase 1. Hay suficiente espacio disponible entre el borde anterior de la rama ascendente y la cara distal de 2º molar. El espacio es mayor que el ancho mesio-distal de la corona del 3er molar. Clase 2. El espacio disponible entre el borde anterior de la rama y la cara distal del 2º molar es menor que el ancho mesio-distal de la corona del 3er molar. Denota que la porción distal de la corona del tercer molar está cubierta por hueso de la rama ascendente. Clase 3. El 3er molar está totalmente incluido en el hueso de la rama ascendente debido a la absoluta falta de espacio. Posición A. El plano oclusal del diente impactado está al mismo nivel o superior que el plano oclusal del 2º molar. Posición B. El plano oclusal del diente impactado está entre el plano oclusal y el margen cervical del 2º molar. Posición C. El plano oclusal del diente impactado está por debajo del margen cervical del 2º molar.

El mismo cirujano (PGM) realizó la extracción quirúrgica estandarizada en todos los pacientes en la Clínica 2 de la Facultad de Odontología de la Universidad de Granada. Se realizó una técnica anestésica estándar de bloqueo del nervio dentario inferior y del nervio bucal con articaína al 4% con adrenalina 1:100.000. El acceso quirúrgico se realizó por vía vestibular a través de un colgajo triangular. En los casos en los que fue necesaria la osteotomía para extraer el cordal, ésta se realizó con una fresa redonda en una pieza

de mano recta bajo irrigación continua. La sección de la corona y/o de las raíces de la pieza dentaria como parte del procedimiento quirúrgico de extracción se realizó en aquellos casos en los que fue necesario. Después de la extracción, se inspeccionó el alveolo y se reposicionó el colgajo de nuevo mediante 2-4 puntos interrumpidos de sutura, utilizando como material seda de 3-0. Acto seguido, se aplicó una gasa impregnada con clorhexidina o ácido hialurónico sobre el campo quirúrgico ya suturado y se le dieron al paciente las instrucciones postoperatorias habituales tras la extracción de un tercer molar mandibular incluido (Anexo 8). Todos los pacientes recibieron de forma rutinaria la siguiente medicación postoperatoria: Amoxicilina/ácido clavulánico 2 g cada 12 horas y 25 mg de desketoprofeno cada 8 horas durante 7 días. Se prescribió metamizol 565 mg como analgésico de rescate. Se registraron la duración de la cirugía (desde la incisión hasta la extracción) y la duración del agente anestésico en minutos, entre otros. En el Anexo 9 se muestra un ejemplo de la hoja de recogida de datos utilizada para cada paciente.

d. Medición del Dolor Percibido

Después de la extracción del tercer molar, se les pidió a los pacientes que informaran del dolor que estaban experimentando, usando una escala visual analógica tipo Likert (en adelante, dolor subjetivo), en la cual 0 significaba "ningún dolor" y 10 significaba "el peor dolor imaginable" (Figura 4).



Figura 4. Imagen de la escala visual analógica de dolor utilizada en esta tesis. Imagen procedente de "<http://silviamaldonado07.blogspot.com/2016/08/dolor.html>"

El primer registro de dolor se tomó 30 minutos después del procedimiento quirúrgico, cuando los pacientes todavía estaban bajo los efectos de la anestesia local (etapa de anestesia). La segunda medida del dolor se tomó cuando el anestésico local dejó de funcionar, según lo informado por el participante, o 3 horas después de la extracción (etapa del dolor). En este momento, se suponía que los pacientes se encontraban en el pico de dolor, causado por el trauma quirúrgico de la cirugía dental. La duración de estos dos intervalos (30 min y 3 h) se seleccionó de acuerdo con Senes et al., (2015), quienes reportaron la duración de este tipo de anestesia alrededor de las 3 horas. Inmediatamente después de haber registrado esta medida de dolor subjetivo, todos los participantes recibieron un analgésico (Metamizol 565mg, Laboratorios Normon S.A, España). Finalmente, 30 minutos después de la administración del agente analgésico, se tomó la última medida de dolor (etapa de analgesia). Este intervalo se basó en el tiempo de inicio de acción del metamizol 10,9 (\pm 5,8) min (Schmieder et al., 1993).

e. *Protocolo de Estudio*

Realizamos una evaluación inicial para evaluar los criterios de inclusión y exclusión y recopilar información sobre las características sociodemográficas y de salud de nuestros sujetos. Antes del procedimiento quirúrgico, todos los pacientes se sometieron a una exploración de aproximadamente 60 minutos mediante Resonancia Magnética 3T (Magnetom Trio Tim, Siemens, Alemania) equipada con una antena de cráneo de 32 canales, ubicada en el Centro de Investigación Mente, Cerebro y Comportamiento (CIMCYC) de la Universidad de Granada, España (situado a aproximadamente 5 minutos caminando desde la Facultad de Odontología, donde se habían realizado las extracciones dentarias). El movimiento de la cabeza se controló utilizando un sistema de reposacabezas y relleno de espuma alrededor de la cabeza del sujeto y se les indicó a todos los pacientes que permanecieran quietos con los ojos cerrados. Esta secuencia de RM constaba de (1) exploración de referencia de volúmenes anatómicos ponderados en T1 adquirido en el plano sagital y cubriendo todo el cerebro que se obtuvieron usando una secuencia MPRAGE (TR = 1900 ms; TE = 2.52ms; flip angle = 9°, voxel size = 1x1x1mm³; FOV = 256 x 256 mm²; tamaño de matriz = 256 x 256, 176 cortes), (2) secuencia de tensor de difusión 2D EPI, con TE = 90 ms, y TR = 3300 ms. Se utilizó un esquema *HARDI* y se adquirieron un total de 30 direcciones de muestreo de difusión, tres veces cada una. El valor b fue de 1000 s / mm², a resolución en el plano fue de 1,8 mm y el grosor del corte fue de 5,2 mm, (3) imágenes multivoxel (8x8) de desplazamiento químico 1H-MRS ("*Magnetic Resonance Spectroscopy*"), realizados para la evaluación *in vivo* de los picos de metabolitos cerebrales de interés mencionados anteriormente: tNAA, PCh, GABA, ml, creatina total y Glx. Los parámetros utilizados para esta secuencia fueron: field of view de 160 mm x 160 mm x 15 mm, tamaño de vóxel de 10,0 mm x 10,0 mm x 15 mm, flip angle = 90, TE = 30 ms, TR = 1500 ms y tamaño de vector = 1024. El volumen de interés 1H-MRS (VOI) se centró sobre la parte anterior del genu del cuerpo calloso (X = 0, Y = 34, Z = 32, del espacio MNI, ver Figura 5), cubriendo buena

parte de la corteza prefrontal (CPF). El VOI estaba compuesto por cuatro ROI, dos en cada hemisferio, dos ventro-mediales y dos dorso-mediales. El ROI ventromedial abarcaba (24 cm³) partes de prefrontal peri-genua, subgenua y ventromedial, mientras que el ROI dorsomedial abarcaba (18 cm³) la parte superior del perigenua y partes de las cortezas prefrontal dorsal anterior y dorsomedial; y por último (4) imagen ecoplanar ponderada T2 * (EPI) (TR = 2000 ms, TE = 25 ms, FOV = 230 x 230 mm, matriz de 68x68 píxeles; flip angle = 90°, número de cortes = 35, con 160 volúmenes de cerebro completo). La secuencia incluía cuatro volúmenes ficticios iniciales para permitir que la magnetización alcanzara el equilibrio.

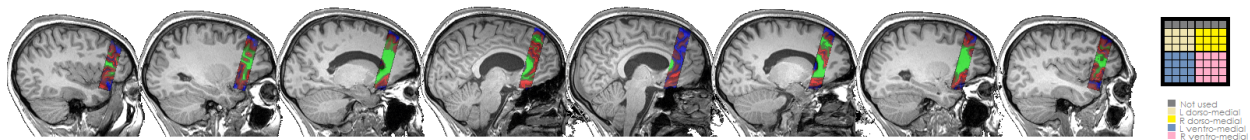


Figura 5. Vista sagital del volumen de interés (VOI) en la corteza prefrontal. VOI se centró en MNI [0, 58, 26]. Los colores indican materia gris (rojo), materia blanca (azul) y tejido no cerebral (azul). La cuadrícula de la derecha indica los vóxeles que pertenecen a cada una de las ROI: dorsomedial izquierda / derecha y ventromedial izquierda / derecha.

El tiempo transcurrido entre la cirugía del tercer molar y el inicio de la sesión de registro cerebral fue de 23,6 (\pm 42,41) días.

La extracción del tercer molar se realizó siguiendo el protocolo quirúrgico explicado anteriormente (ver la sección Intervención Quirúrgica). Aún bajo el efecto de la anestesia local, 15-30 minutos después del procedimiento quirúrgico, los pacientes informaron de su dolor de acuerdo con la escala analógica visual. Inmediatamente, los pacientes fueron sometidos a una segunda exploración de RM (medición de anestesia). Tres horas

después del procedimiento quirúrgico, cuando los pacientes estaban en el pico de dolor debido al trauma quirúrgico causado por la cirugía dental, se volvió a registrar la intensidad del dolor y se realizó una nueva exploración de RM (medición del dolor). Inmediatamente después de finalizar el escaneo, se les administró el analgésico de rescate (Metamizol 575 mg) a los pacientes para reducir su dolor. Treinta minutos después de ingerir el analgésico, se registró la intensidad del dolor y se tomó la última exploración de RM (medición de analgesia).

f. Análisis de secuencias de RMI

1. Análisis de Materia Gris

El algoritmo DARTEL (*Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra*) implementado en SPM12 (*Welcome Trust Center for Neuroimaging, Londres, Reino Unido; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>*) se utilizó para realizar el análisis morfométrico basado en vóxeles (VBM).

DARTEL mejora la precisión entre la alineación de las imágenes de materia gris de los participantes modelando la forma de cada cerebro (Ashburner, 2007). El protocolo de análisis fue el siguiente (Catena et al., 2019; Megías et al., 2018): (1) Las imágenes ponderadas en T1 se segmentaron en materia gris (MG), materia blanca (MB) y líquido cefalorraquídeo (LCR) mediante el nuevo algoritmo de segmentación implementado en SPM12, (2) estimación de la plantilla DARTEL y de los campos de flujo de deformación para cada participante que mejor alineen todas las imágenes de los mapas MG y MB, (3) los mapas MG de cada sujeto se normalizaron espacialmente al espacio del Instituto Neurológico de Montreal ("*Montreal Neurologic Institute*", MNI) al deformarlos a la

plantilla, (4) las imágenes se suavizaron con un ancho de 8 mm a la mitad del núcleo gaussiano máximo (FWHM). También se estimaron los volúmenes totales de gris (GMV) y de materia blanca (WMB), y el volumen intracraneal total (TIV, que se calculó como GMV + WMV + LCRV).

Los núcleos subcorticales se segmentaron utilizando el software FSL/FIRST (Patenaude et al., 2011) (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FIRST>) para explorar las asociaciones de éstos y de sus formas con las puntuaciones de dolor. FIRST es una herramienta de registro basada en modelos que utilizan un conjunto de 15 estructuras subcorticales obtenidas de 336 sujetos que van de 4.2 a 72 años. Esto permite la evaluación pormenorizada de las relaciones entre las estructuras subcorticales y el dolor subjetivo reportado por nuestros pacientes. Los volúmenes de los núcleos subcorticales se ajustaron utilizando un enfoque de regresión: Volumen subcortical = Volumen subcortical sin procesar - b (TIV - promedio TIV), siendo b la pendiente de la regresión del volumen subcortical en TIV (Kennedy et al., 2009; Ortega et al., 2019).

El análisis de forma se basa en las mallas individuales compuestas por una gran cantidad de vértices y triángulos. El número de triángulos y vértices es el mismo por núcleo para cada participante, de modo que dentro y entre los participantes se puede realizar la comparación de cada vértice. Estas comparaciones son posibles porque todas las mallas están alineadas con el espacio del MNI y la posición (rotación y traducción) es eliminada (Patenaude et al., 2011). El análisis de la forma se realizó utilizando mapas MNI de cada núcleo para cada participante. Cada vóxel en un mapa, contiene el valor de la deformación de este punto del núcleo al punto correspondiente en el mapa estándar de este núcleo.

Análisis Estadístico

Las asociaciones entre las puntuaciones de sensibilidad al dolor y los volúmenes de materia gris y blanca, estimadas a partir de la exploración por la única resonancia magnética realizada antes de la cirugía, se realizó mediante un enfoque de regresión múltiple, en el que la edad, el género, el tiempo entre la exploración anatómica y la cirugía del tercer molar (retraso quirúrgico) y el TIV se introdujeron en la ecuación de regresión como variables de no interés, las puntuaciones de dolor fueron los predictores de interés y los volúmenes cerebrales fueron las variables dependientes. En este análisis, utilizamos el simulador *Alphasim*, implementado por Song et al., (2011) para determinar la significación que controla el crecimiento del error alfa por comparación. De acuerdo con nuestra simulación (1000 ejecuciones), el umbral de significación se estableció en $p < .001$ y 234 vóxeles. Reportamos solo un grupo que sobrevivió a la corrección de extensión no estacionaria de Hayasaka (Hayasaka et al., 2004). Esto es equivalente a un nivel p corregido para comparaciones múltiples de .05. Para el análisis volumétrico y de forma de los núcleos subcorticales utilizamos la misma estrategia de regresión múltiple. Según el simulador *Alphasim*, el nivel de significación para el análisis de forma se estableció en un nivel p de .02 y un mínimo de 20 vóxeles. Esto es equivalente a un nivel p corregido de .05. Los análisis estadísticos se realizaron mediante el software SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>). El análisis de las puntuaciones de dolor se realizó utilizando el software SPSS v20.0 (IBM SPSS Statistics para Windows, Versión 20.0. Armonk, NY: IBM Corp).

II. Análisis de Materia Blanca

Integridad de la materia blanca

El análisis de imágenes de tensor de difusión se realizó utilizando la biblioteca del software *FB* (FSL, <https://fsl.fb.ox.ac.uk/fsl> (26)), que incluye la corrección para corrientes de sumidero y la de movimiento, la extracción de máscara cerebral (BET v2. 1, Smith, 2002), reconstrucción de los tensores de difusión (DTIFIT) y cálculo de la anisotropía fraccional (AF). La difusividad media (DM) se obtuvo como el promedio de los tres valores propios (L1, L2, L3). La difusividad axial (DA) se obtuvo como el primer valor propio (L1). Se utilizó la estadística espacial basada en el tracto Voxel-wise (TBSS), parte del software FSL, para examinar la asociación de las diferencias entre las intensidades subjetivas del dolor en las tres etapas posquirúrgicas (Dolor - Anestesia, Dolor - Analgesia y Anestesia- Analgesia) y AF, DM y DA. En resumen, todos los volúmenes de AF se registraron de forma no lineal en la plantilla FB58-FA (https://fsl.fb.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/data/FB58_FA.html) y se alinearon con el espacio del MNI. Se creó un esqueleto de AF promediando primero todos los volúmenes de AF y reduciendo el promedio, con un umbral de AF de 0.2. El volumen de AF alineado de cada participante se proyectó en este esqueleto de AF y se sometió a análisis estadístico. Se utilizó un procedimiento de aleatorización (2000 permutaciones aleatorias, software de aleatorización de *FSL*) para realizar el análisis de regresión múltiple, en el que las variables de interés fueron las diferencias en la intensidad de dolor entre las etapas y las variables de no interés fueron la edad y el género de los pacientes. Los resultados se corrigieron utilizando la corrección de mejora de agrupamiento (TFCE) para comparaciones múltiples (tasa de error por familia $p = 0.05$). Los mismos análisis se realizaron para los volúmenes de DM y DA, después de alinearlos con el espacio MNI y proyectarlos en el esqueleto medio de AF utilizando el script no-AF incluido en *FSL*. No se observaron efectos significativos en DM y AD.

Análisis de conectometría

El movimiento y las corrientes de sumidero (eddy currents) fueron corregidos, y los datos de difusión fueron promediados a través de repeticiones para mejorar la relación señal/ruido. Los volúmenes se reconstruyeron en el espacio MNI utilizando la reconstrucción difeomórfica del espacio q (Yeh et al., 2011) para obtener la función de distribución de spin (SDF) (Yeh et al., 2010). La relación de longitud de muestreo de difusión fue de 1,25. La resolución de salida fue de 2 mm.

La conectometría de las imágenes de difusión de resonancia magnética (Yeh et al., 2016) se usó para estudiar la asociación de la intensidad del dolor con la función de distribución de spin de la sustancia blanca. La SDF mide la densidad de difusión del agua, en lugar de la velocidad de difusión, como lo hacen las medidas de difusión. El análisis de conectometría rastrea la asociación, por lo que primero identifica los vóxeles con una asociación alta y luego rastrea a lo largo de la dirección de las fibras para determinar los segmentos de fibra consecutivos que también muestran esa asociación. Utilizamos un análisis de regresión múltiple, en el que los predictores de interés fueron las diferencias en la intensidad del dolor entre etapas: anestesia - dolor, dolor - analgesia y anestesia - analgesia. Las variables sin interés fueron el género y la edad de los pacientes de la muestra. Fue utilizado un t -thresholds (3.02) para seleccionar los conectomas locales con el objetivo de proporcionar una alta sensibilidad (umbral inferior) y una alta especificidad (umbral superior). Se usó un algoritmo determinista de seguimiento de fibra, implementado en *DSI_Studio* (<http://dsi-studio.labsolver.org/>) (Yeh et al., 2013) para estimar las direcciones de fibra en regiones de todo el cerebro. Se incluyeron todas las pistas generadas a partir del remuestreo. El umbral de longitud para seleccionar pistas fue de 40 mm. La densidad de siembra fue de 20 semillas / mm³.

Utilizamos un ratio de falsas detecciones FDR de $p < 0.05$ para controlar los problemas de comparaciones múltiples. El FDR se estimó en un total de 2000 permutaciones aleatorias para determinar la distribución de la hipótesis nula. Todos los análisis se realizaron con *DSI Studio*.

III. Análisis de Espectroscopia

Para este análisis, los pacientes fueron divididos en dos grupos de acuerdo con sus conocimientos previos sobre la patología del tercer molar y el procedimiento quirúrgico necesario para su extracción: (1) grupo de alto conocimiento ($n = 15$), pacientes que fueran dentistas certificados o estudiantes de odontología de los dos últimos cursos de su grado (grado de cinco años) que han estudiado en profundidad la patología y el protocolo quirúrgico asociado a los terceros molares impactados y (2) grupo de bajo conocimiento ($n = 15$), pacientes sin conocimiento sobre la patología y el protocolo quirúrgico asociado a los terceros molares impactados. No se observaron diferencias significativas en edad o género (todos los valores de $p > 0.05$) entre los grupos.

Como se ha descrito anteriormente, los volúmenes de interés (VOI) fueron ubicados en ambos hemisferios cerebrales, cubriendo diversas áreas de la corteza prefrontal (CPF, véase sección *Protocolo de estudio*). La CPF es un área del prosencéfalo ubicada en la parte anterior de los lóbulos frontales, rostral a las áreas motora y premotora. Se sabe que estas áreas de CPF están involucradas en el procesamiento emocional del dolor (Brown et al., 2008; Favilla et al., 2014; Koyama et al., 2005; Palermo et al., 2015) así como en el efecto que la expectativa (Atlas and Wager, 2012) tiene en la modulación del mismo (Koyama et al., 2005; Quintero, 2013).

Procesamiento de datos MRS

Analizamos los datos de ^1H -MRS utilizando el software *TARQUIN* ("Totally Automatic Robust Quantitation in RMN", v.4.3.7, <http://tarquin.sourceforge.net>) (Reynolds et al., 2006; Wilson et al., 2011). *TARQUIN* determina las concentraciones de metabolitos mediante la eliminación del agua residual, el ajuste de fase automático, la simulación de conjuntos de bases y la resolución de un sistema de mínimos cuadrados no lineal (Véase *Figura 6* como ejemplo) (Wilson et al., 2011).

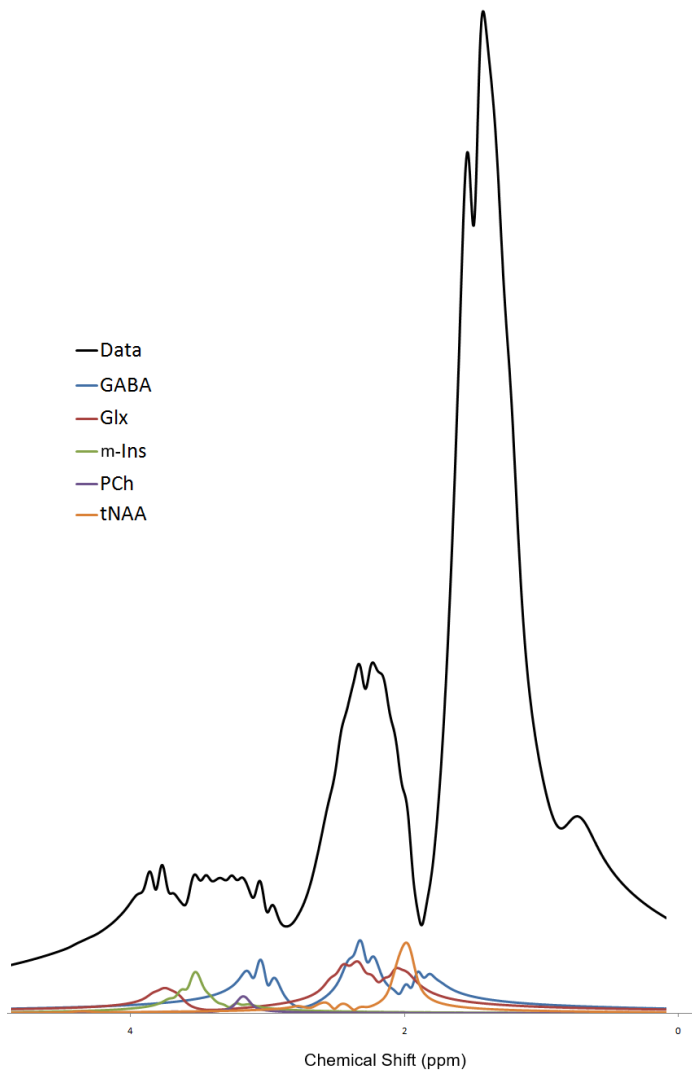


Figura 6. Ajuste espectral completo y contribuciones individuales de los metabolitos estudiados.

Las concentraciones de metabolitos se calcularon automáticamente para cada ROI de CPF. Sólo los datos con suficiente calidad fueron utilizados (Cramer-Rao < 30%). El Cramer-Rao es una estimación de la desviación estándar en porcentaje de concentraciones estimadas (Provencher, 2001). La aplicación de este índice excluyó una tasa promedio de 0.37 (\pm 0.11) vóxeles (los CRLB promedio fueron: 7.15, 7.97, 7.50, 7.79, respectivamente para la línea de base, etapas de anestesia, dolor y analgesia). Los ratios de metabolitos se calcularon usando tCr como referencia. Estos ratios fueron después referidos al valor de referencia correspondiente (prequirúrgico). Por ejemplo, GABA / tCr para anestesia se calculó como (GABA / tCr) anestesia / (GABA / tCr) basal. Las transformaciones logarítmicas de estas variables dependientes se usaron para mejorar el ajuste de normalidad. Las fracciones de materia gris y blanca se calcularon para cada participante en cada etapa, después de proyectar el VOI (software *Gannet*, <http://www.gabamrs.com/>) en los volúmenes anatómicos segmentados (*SPM12*, rutina de segmentación, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>), para controlar las posibles diferencias en las concentraciones de metabolitos cerebrales en función de los volúmenes de parénquima.

Análisis estadístico

Las variables sociodemográficas se compararon entre los grupos utilizando dos pruebas t de student y pruebas de chi-cuadrado para variables cuantitativas y categóricas, respectivamente. En primer lugar, se verificó la normalidad de las variables de interés mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Todos los metabolitos no fueron normales (todos los K-S $p < 0.001$); por lo tanto, trabajamos con transformación logarítmica para mejorar el ajuste de la normalidad. Sin embargo, tNAA permaneció no normal ($p = 0,004$). Para controlar posibles factores de confusión, la edad, el género y la duración de

la cirugía se utilizaron como covariables mediante sus correlaciones con la intensidad del dolor y las proporciones de metabolitos cerebrales en las tres sesiones de medición. Ninguna de estas variables se correlacionó con las puntuaciones de intensidad del dolor o con las proporciones de metabolitos en ninguna medición (todas $p > 0,13$). No se observaron diferencias en las fracciones de volumen de materia gris cerebral entre las medidas repetidas (todas $p > 0,10$, $65,2 \pm 3,89\%$, $64,9 \pm 4,3\%$, $64,7 \pm 3,89\%$ y $64,7 \pm 4,01\%$, respectivamente, para la línea de base, anestesia, dolor y analgesia).

La calidad del espectro (Tabla 1) y la información de la distribución (Figura 7) de todos los metabolitos estudiados aquí se muestran a continuación.

Fase	ROI	Calidad		CRLB				
		FWHM	SNR	GABA	PCh	ml	Glx	tNAA
Inicial	LD	10.7 ± 3.2	12.9 ± 4.9	9.8 ± 2.6	1.9 ± 0.6	4.3 ± 1.3	8.6 ± 2.3	2.6 ± 1.2
	LV	11.7 ± 3.0	11.7 ± 3.1	6.4 ± 2.8	1.5 ± 0.7	4.9 ± 1.8	11 ± 2.1	2.1 ± 1.3
	RD	12.1 ± 3.8	12.0 ± 3.5	9.5 ± 3.1	1.8 ± 0.6	4.1 ± 1.2	7.9 ± 1.7	2.3 ± 1.2
	RV	11.8 ± 3.6	11.8 ± 4.1	6.2 ± 2.2	1.5 ± 0.6	4.7 ± 1.4	10.3 ± 2.9	2.0 ± 1.0
Anestesia	LD	10.1 ± 4.0	7.1 ± 2.4	10.4 ± 2.7	2.1 ± 0.7	4.7 ± 1.3	9.4 ± 2.0	2.5 ± 1.0
	LV	9.3 ± 3.2	6.3 ± 1.4	5.5 ± 2.0	1.5 ± 0.5	5.0 ± 1.8	10.9 ± 2.7	1.7 ± 0.7
	RD	9 ± 3.6.0	6.2 ± 1.4	9.2 ± 1.9	1.6 ± 0.4	3.7 ± 0.8	8.0 ± 1.5	2.2 ± 0.9
	RV	10.0 ± 3.6	6.4 ± 1.8	5.9 ± 1.8	1.4 ± 0.5	4.4 ± 0.9	10.1 ± 2.2	1.8 ± 0.7
Dolor	LD	10.9 ± 2.8	16.5 ± 6.2	9.6 ± 2.5	1.9 ± 0.5	4.2 ± 1.1	8.7 ± 2.1	2.4 ± 1.1
	LV	10.9 ± 2.6	15.3 ± 5	5.0 ± 1.6	1.2 ± 0.4	4.6 ± 1.2	10.4 ± 2.1	1.6 ± 0.8
	RD	10.4 ± 2.5	15.4 ± 4.3	9.2 ± 2.3	1.6 ± 0.3	3.6 ± 0.7	7.9 ± 1.8	2.4 ± 1.0
	RV	10.7 ± 3.1	14.7 ± 4.5	5.8 ± 2.0	1.4 ± 0.4	4.4 ± 1.2	9.8 ± 2.7	1.7 ± 0.7
Analgesia	LD	9.6 ± 2.8	7.9 ± 2.4	9.9 ± 2.8	2.0 ± 0.8	4.5 ± 1.4	9.7 ± 2.8	2.9 ± 2.3
	LV	9.9 ± 3.2	7.0 ± 1.6	5.6 ± 2.5	1.5 ± 0.7	5.1 ± 1.6	10.7 ± 2.3	1.8 ± 1.0
	RD	10.8 ± 3.8	7.9 ± 1.9	9.2 ± 2.7	1.6 ± 0.5	3.6 ± 0.8	7.8 ± 1.8	2.4 ± 1.2
	RV	10.6 ± 2.5	7.4 ± 1.6	5.5 ± 1.7	1.4 ± 0.6	4.8 ± 1.9	9.9 ± 2.2	1.7 ± 0.9

Tabla 1. Estimaciones de la calidad espectral y los errores de ajuste de todos los metabolitos incluidos para cada Región de interés (ROI) y desde el inicio hasta la analgesia. Los valores son medias ± DE.

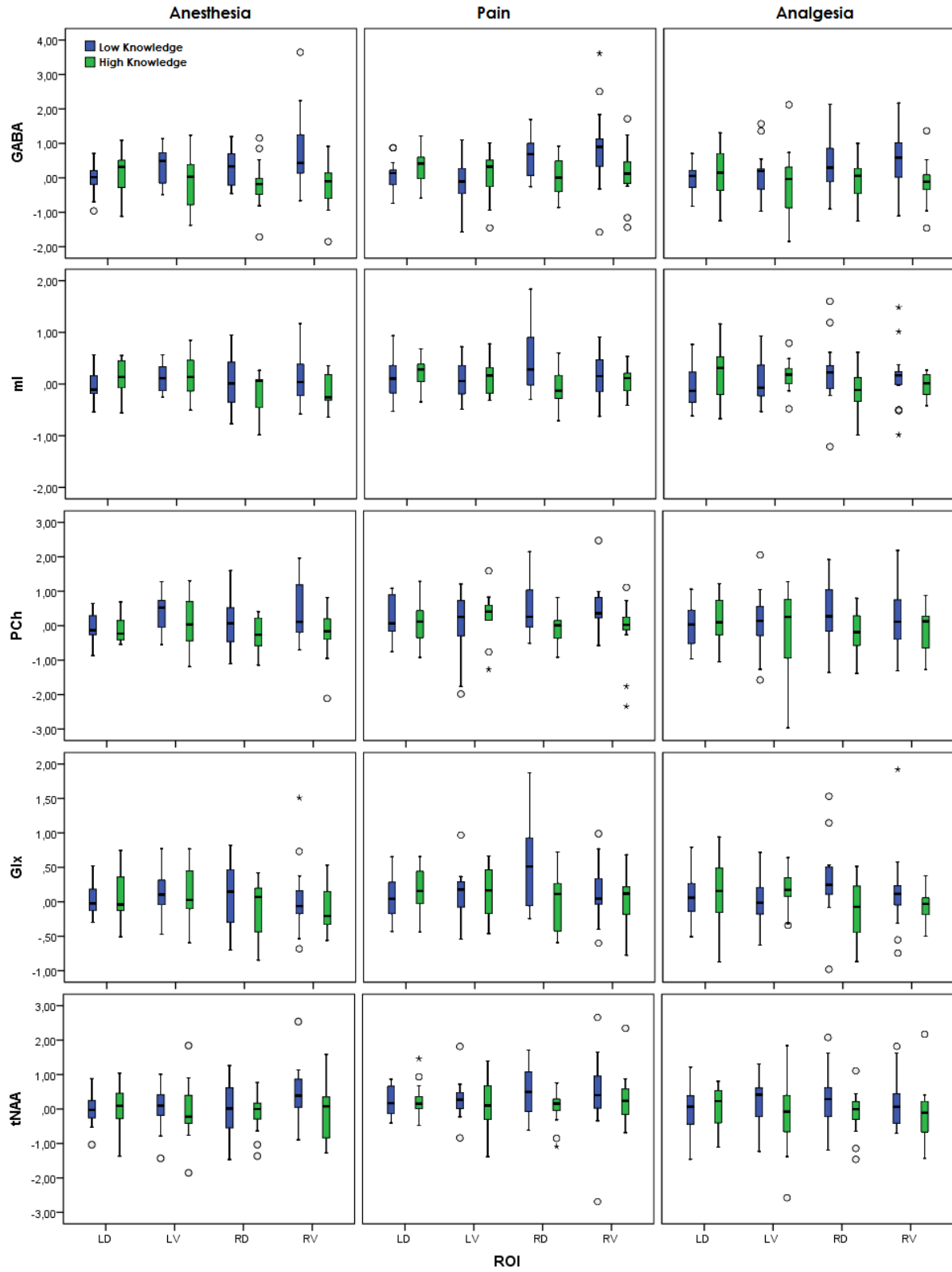


Figura 7. Diagramas de caja para todos los metabolitos estudiados en función del grupo (conocimiento bajo / alto), ROI y sesión de medición.

Para estudiar las diferencias entre los dos grupos en intensidad de dolor y ratios de metabolitos cerebrales se realizaron cinco análisis de modelos lineales mixtos separados (tNAA / tCr, PCh / tCr, ml / tCr, GABA / tCr y Glx / tCr). El factor entre sujetos fue Grupo, con dos niveles (grupo de alto conocimiento versus grupo de bajo conocimiento). Los factores repetidos fueron la sesión de medición, con tres niveles (anestesia, dolor y analgesia) y los ROI (dorsomedial izquierdo, ventromedial izquierdo, dorsomedial derecho y ventromedial derecho). El género y la edad ingresaron como covariables sin interés. Cuando fue necesario, realizamos comparaciones múltiples post hoc utilizando la corrección de Bonferroni para niveles de significancia. Finalmente, para evaluar la asociación entre la intensidad de dolor y los ratios de metabolitos cerebrales según el grupo, calculamos la transformación de Fisher de los coeficientes de correlación. El nivel de significancia corregido se estableció en 0.05.

7. Resultados

Un total de 30 sujetos se ofrecieron como voluntarios para participar en este estudio. 23 de ellos fueron mujeres y 7 hombres. La edad media de estos participantes fue de 21.83 ± 3.14 años [edad media \pm desviación estándar, DE] (rango 18 - 32 años). La duración media (\pm DE) del procedimiento quirúrgico fue de $4:22 \pm 1:32$ minutos, sin diferencias entre los grupos ($p = 0,30$). Utilizamos un promedio (\pm DE) de 2.02 ± 0.48 carpules de 0.18 ml de agente anestésico en cada paciente.

a. Intensidad de dolor subjetivo reportado por los pacientes

La media de la puntuación de dolor de todo el conjunto de pacientes para las etapas posteriores a la cirugía fue significativamente diferente a través de éstas, $F(2, 58) = 30.69$, $p < .001$, $R^2 = .51$: Anestesia: 4.3 (SD = 2.25), Dolor: 5.5 (SD = 2.53), y Analgesia: 2.25 (SD = 1.51). El test a posteriori de Bonferroni, que controla el problema de las comparaciones múltiples, mostró que las puntuaciones de dolor fueron significativamente mayores en la etapa de dolor que en las etapas de anestesia y analgesia, y fueron más altas en la anestesia que en la analgesia (todas $p < .001$).

b. Análisis de Materia Gris

Morfometría basada en vóxel

Volúmenes totales de materia gris y blanca: No se encontraron asociaciones significativas entre los volúmenes totales de materia gris o blanca y las puntuaciones subjetivas de dolor.

Análisis vóxel por vóxel: A nivel de vóxel, un conjunto de áreas de materia gris se relacionó significativamente con las puntuaciones de dolor en las etapas de anestesia y dolor (Tabla 2, Figura 9), pero solo un clúster en el precúneo fue significativo en la etapa de analgesia. Las relaciones fueron positivas para las etapas de anestesia y analgesia, pero negativas para la etapa de dolor. Las etapas de anestesia y dolor se superponen parcialmente en varias áreas (Figura 7D), entre las que se encuentran la ínsula izquierda y derecha y las áreas del giro frontal superior o del giro precentral. Hubo, sin embargo, áreas únicas de asociación, como el tálamo, el cíngulo anterior rostral o la circunvolución temporal media en la etapa de dolor.

Fase	Áreas Cerebrales	H	k	Pico T	X	Y	Z
Anestesia	Occipital Sup / Mid /Cuneus	D	615	5.88	37	-66	28
	Ínsula/Putamen/Frontal Inf Orb	D	2966	5.82	46	2	15
	Frontal Sup 2/Precentral	D	550	4.71	27	-15	57
	Ínsula/Rolandic Oper	I	1155	4.68	-35	-7	9
	Frontal Inf Tri	I	242	4.67	-38	32	24
	Parietal Inf/Angular	I	258	4.65	-29	-66	43
Dolor	Occipital Mid /Sup/Angular	D	595	6.83	36	-67	30
	Insula/Putamen	D	3908	6.49	45	2	15
	Tálamo	I/D	2752	5.72	-6	-6	1

Frontal Sup 2/Precentral	D	901	5.22	34	-6	63
Temporal Sup/Mid	I	342	5.2	-65	-4	-5
Occipital Mid	I	262	5.05	-41	-84	4
Putamen/Ínsula	I	388	4.77	-30	11	0
Frontal Inf Tri	I	298	4.66	-44	24	27
Ínsula	I	715	4.6	-33	-6	9
Frontal Med Orb/Cingulate Ant	D	693	4.44	8	24	-5
Frontal Inf Orb 2/Tri	I	276	4.25	-47	26	2
Analgesia Postcentral/Precuneus	D	403	4.77	14	-45	72

Tabla 2. Asociaciones significativas a nivel de vóxeles entre las puntuaciones subjetivas de dolor y el volumen de materia gris en las etapas posquirúrgicas. I: izquierda, D: derecha; Pico T, el valor máximo de la prueba t en el grupo; Y y Z están en el espacio MNI.

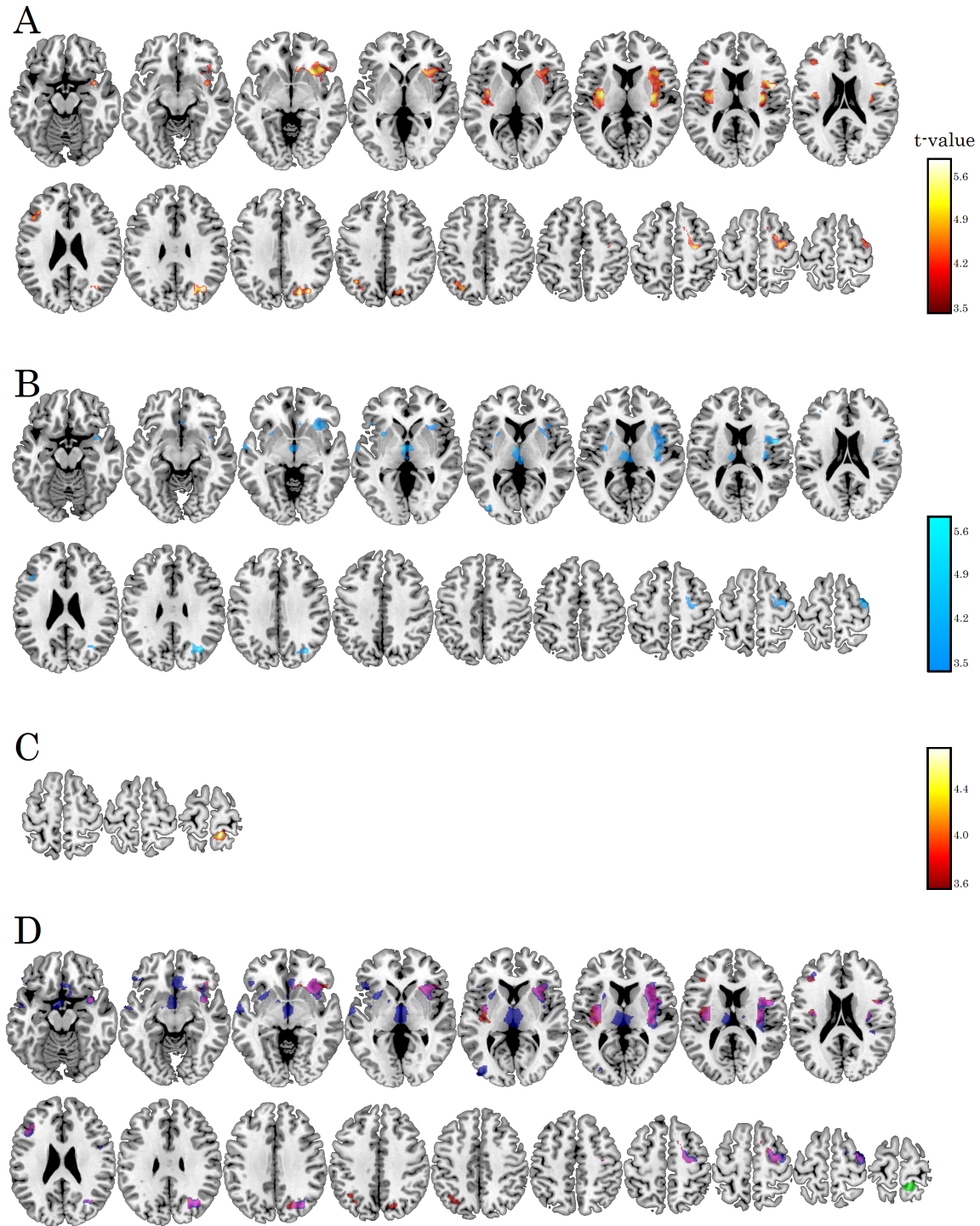


Figura 9. Los volúmenes de materia gris del cerebro se asociaron significativamente con las puntuaciones de dolor en las etapas de Anestesia (A), Dolor (B) y Analgesia (C). Las escalas indicaron los valores t. Superposición (D) de estas asociaciones (rojo: positivo, etapa de anestesia; azul: negativo, etapa de dolor; verde: positivo, etapa de analgesia; magenta indica superposición de anestesia-dolor).

Núcleos subcorticales

Volúmenes: No se observó asociación significativa entre las puntuaciones de dolor y los volúmenes subcorticales (todos $p > .2$).

Forma: Se observaron asociaciones significativas entre las formas de los núcleos del hipocampo y del putamen izquierdo y derecho con las puntuaciones de dolor en la etapa de anestesia (Figura 10). Sin embargo, se observa el patrón inverso en las relaciones con las puntuaciones correspondientes a la etapa de dolor. En la etapa de dolor, las distancias alrededor de la amígdala basomedial derecha se asociaron negativamente con las puntuaciones de dolor, pero las distancias superficiales en la cabeza caudada derecha, la cabeza y la cola caudadas izquierdas y el putamen posterior izquierdo se asociaron positivamente con las puntuaciones de dolor. En la etapa de analgesia, las distancias alrededor de la cabeza caudada medial se asociaron positivamente a las puntuaciones de dolor, pero las del tronco encefálico lateral derecho alrededor del núcleo sensorial principal del trigémino se relacionaron negativamente con las puntuaciones de dolor.

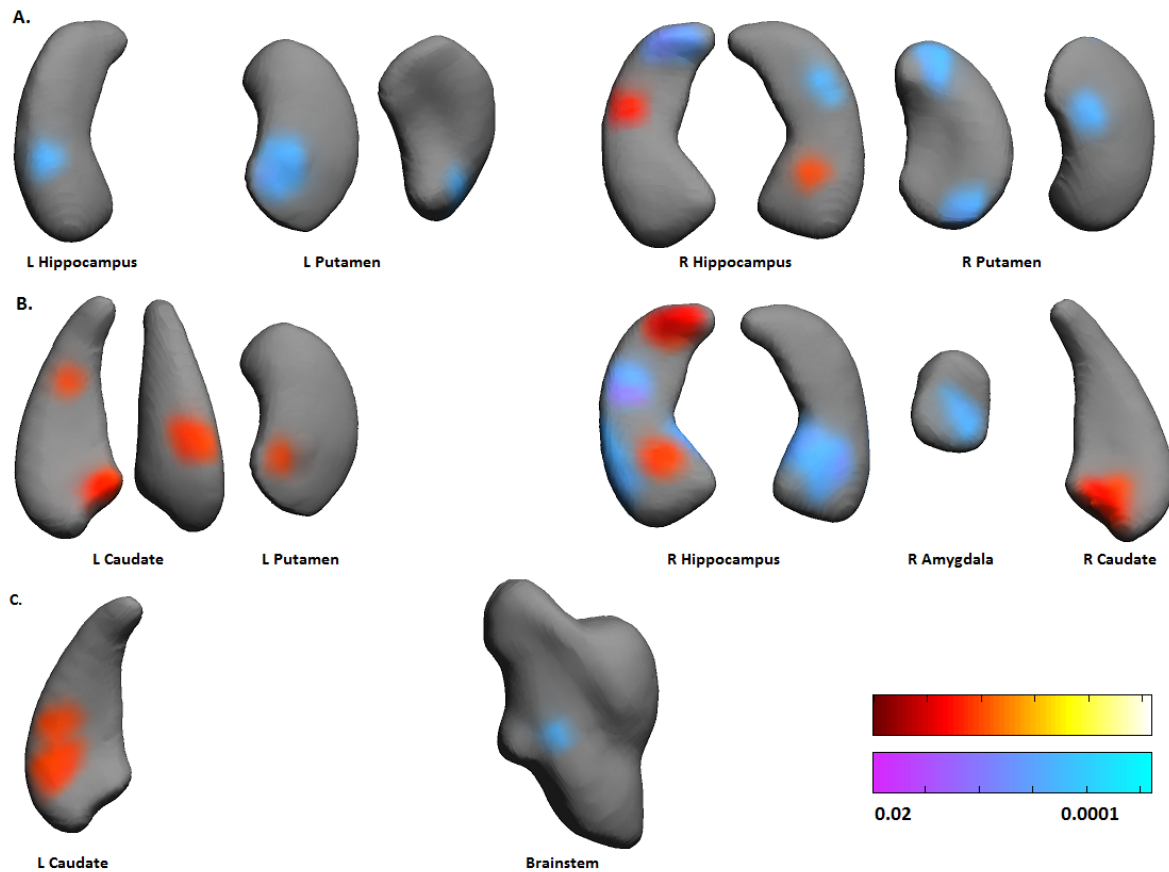


Figura 10. Asociaciones entre la forma de los núcleos subcorticales y las puntuaciones de dolor en las etapas de anestesia (A), dolor (B) y analgesia (C). El color rojo indica una superficie relacionada positivamente con las puntuaciones de dolor. Los colores azules indican las superficies asociadas negativamente a las puntuaciones de dolor. L: hemisferio izquierdo, R: derecho. Las barras de color indican valores p (rojo-amarillo para relaciones positivas y azul-violeta para relaciones negativas).

c. *Análisis de Materia Blanca*

Difusividad

Las asociaciones positivas entre la anisotropía fraccional (AF) y la diferencia entre las intensidades de dolor (dolor-anestesia, dolor-analgesia y anestesia-analgesia) se muestran en la Tabla 3 y la Figura 11. No se observaron asociaciones negativas. El

conjunto de tractos significativos, de acuerdo con el atlas histológico de Juelich, incluido en *FSL*, abarca las partes posteriores del cuerpo calloso (esplenio) y el tracto corticoespinal izquierdo y derecho. La Figura 11 muestra que la ubicación de estos tractos se superpone parcialmente, pero también que hay áreas únicas asociadas a cada una de las diferencias subjetivas de dolor (Tabla 3). No se observaron diferencias en función de la ubicación de la cirugía (molar derecho vs molar izquierdo) (todas corregidas $p > 0.22$). Además, el número de vóxeles significativos parece depender del tamaño de la diferencia entre las etapas posquirúrgicas, es decir, entre las intensidades subjetivas del dolor (Tabla 3). No se observaron diferencias para difusividad media (DM) y difusividad axial (DA).

Contraste	Cluster #	Pico del Cluster	k	X	Y	Z	Diferencia Intensidad Dolor
Dolor - Anestesia	1	Cuerpo calloso / Surco Anterior intra-parietal I	1153	-20	-48	46	
	2	Radiación óptica I/ Cuerpo calloso	842	-31	-67	13	
	3	Radiación óptica D / Cuerpo calloso	343	25	-77	24	
	4	Cuerpo calloso	299	-2	-28	22	
	Global		2637				1.20
Dolor - Analgesia	1	Tracto corticoespinal I/ Cuerpo calloso / Corteza somatosensorial primaria BA3a	9743	-31	-67	3	

	2	Tracto corticoespinal D / Cuerpo calloso	7739	37	- 38	22	
	3	Cuerpo calloso	372	-1	- 27	23	
	4	Fasciculo longitudinal superior I	291	-32	4	33	
	Global		1814 3				3.25
Anestesia - Analgesia	1	Tracto corticoespinal D / Corteza somatosensorial primaria BA3a D	2525	43	- 10	27	
	2	Tracto corticoespinal I / Cuerpo calloso / Cíngulo I	1802	-27	- 24	22	
	3	Fibras adyacentes al surco anterior intra-parietal	385	-37	- 42	20	
	4	Cuerpo calloso	208	-32	- 47	14	
	5	Tracto corticoespinal I / Corteza somatosensorial primaria BA3a	141	-36	- 14	25	
	6	Cuerpo calloso / Cíngulo D	88	10	7	27	
	Global		5149				2.05

Tabla 3. Anisotropía fraccionada. Los tractos de materia blanca se relacionaron significativamente con las diferencias en la intensidad subjetiva del dolor entre las tres etapas postoperatorias. k = número de vóxeles significativos en el grupo. Global: número total de vóxeles significativos en el contraste. X, Y y Z son las coordenadas del (MNI) para los picos de importancia.

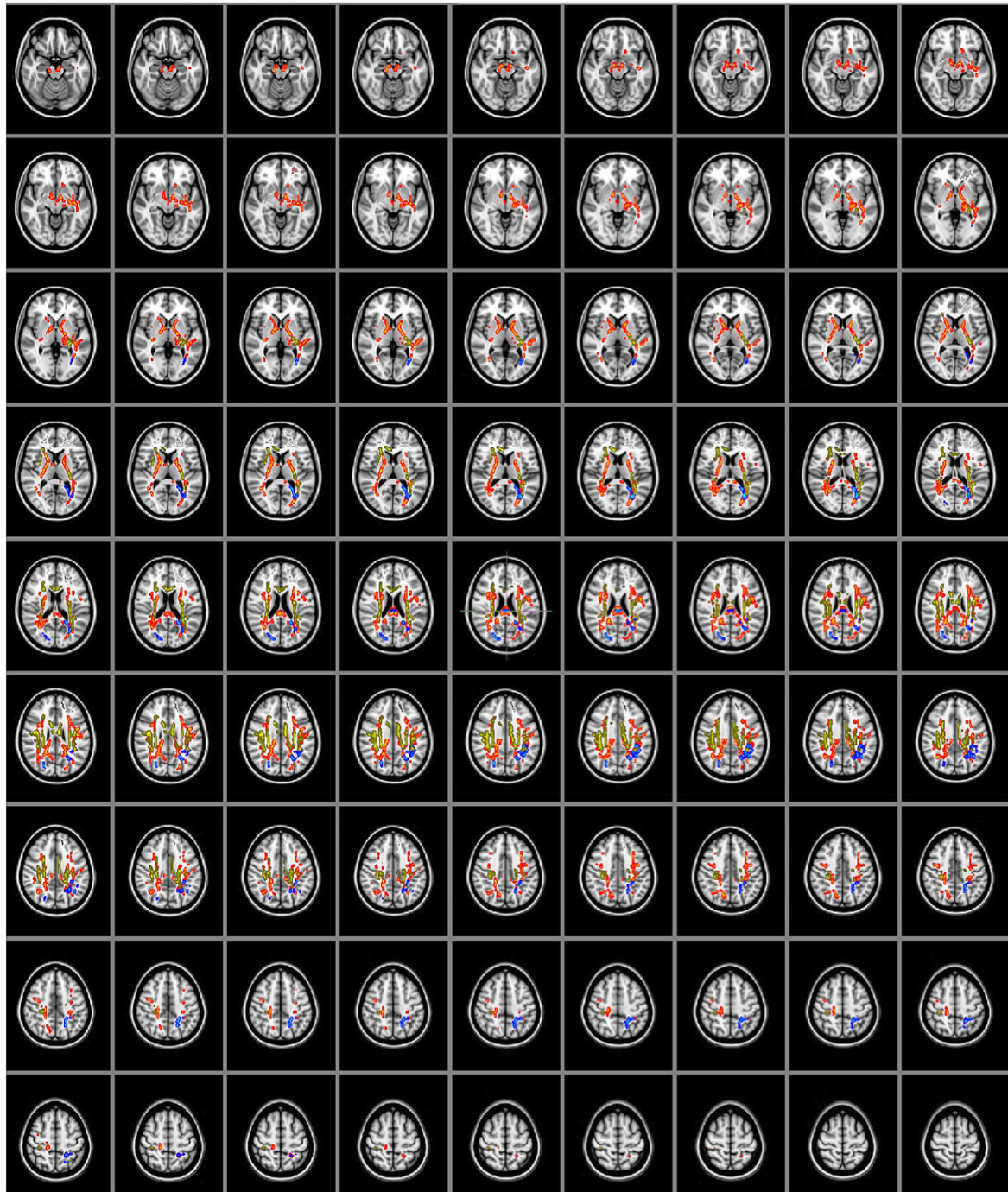


Figura 11. Difusividad ($n = 30$). Asociaciones positivas significativas de anisotropía fraccionada con diferencias en la intensidad del dolor entre las tres etapas: Dolor - Anestesia (azul), Dolor - Analgesia (rojo) y Anestesia - Analgesia (amarillo).

Conectividad

El análisis de conectometría (Tabla 4, Figura 12) identificó un aumento significativo de la conectividad de tractos (FDR corregido $p < 0.05$) relacionado con las diferencias en dolor subjetivo entre dolor-anestesia, dolor-analgésia y anestesia-analgésia. Se observaron también asociaciones significativas en pedúnculos cerebrales, tractos corticoespinales, lemnisco medial, esplenio del cuerpo calloso y extremidad posterior de la cápsula interna. El pedúnculo cerebeloso medio y la corona radiata superior estuvieron involucrados sólo cuando la analgesia post-quirúrgica entró en el análisis (dolor-analgésia y anestesia-analgésia). Ningún área mostró una disminución significativa de la conectividad relacionada con ninguna de las diferencias entre las intensidades subjetivas de dolor.

Dolor-Anestesia	Dolor-Analgésia	Anestesia-Analgésia
Tracto corticoespinal D/I	Tracto corticoespinal D	Tracto corticoespinal D/I
Pedúnculo Cerebral D/I	Pedúnculo Cerebral D	Pedúnculo Cerebral D/I
Lemnisco medial D/I		Lemnisco medial D/I
	Pedúnculo Cerebelar Medio	Pedúnculo Cerebelar Medio
Extremidad Posterior de la Cápsula Interna D/I	Extremidad Posterior de la Cápsula Interna D	Extremidad Posterior de la Cápsula Interna D/I
Esplenio	Esplenio	Esplenio
	Tracto Cruz Pontina	Tracto Cruz Pontina
Corona radiata Posterior D/I	Corona radiata Posterior D	
Corona radiata Superior D/I	Corona radiata Superior D	Corona radiata Superior D/I

Tabla 4. Análisis de conectividad. Tractos significativos relacionados positivamente con puntuaciones diferenciales de dolor.

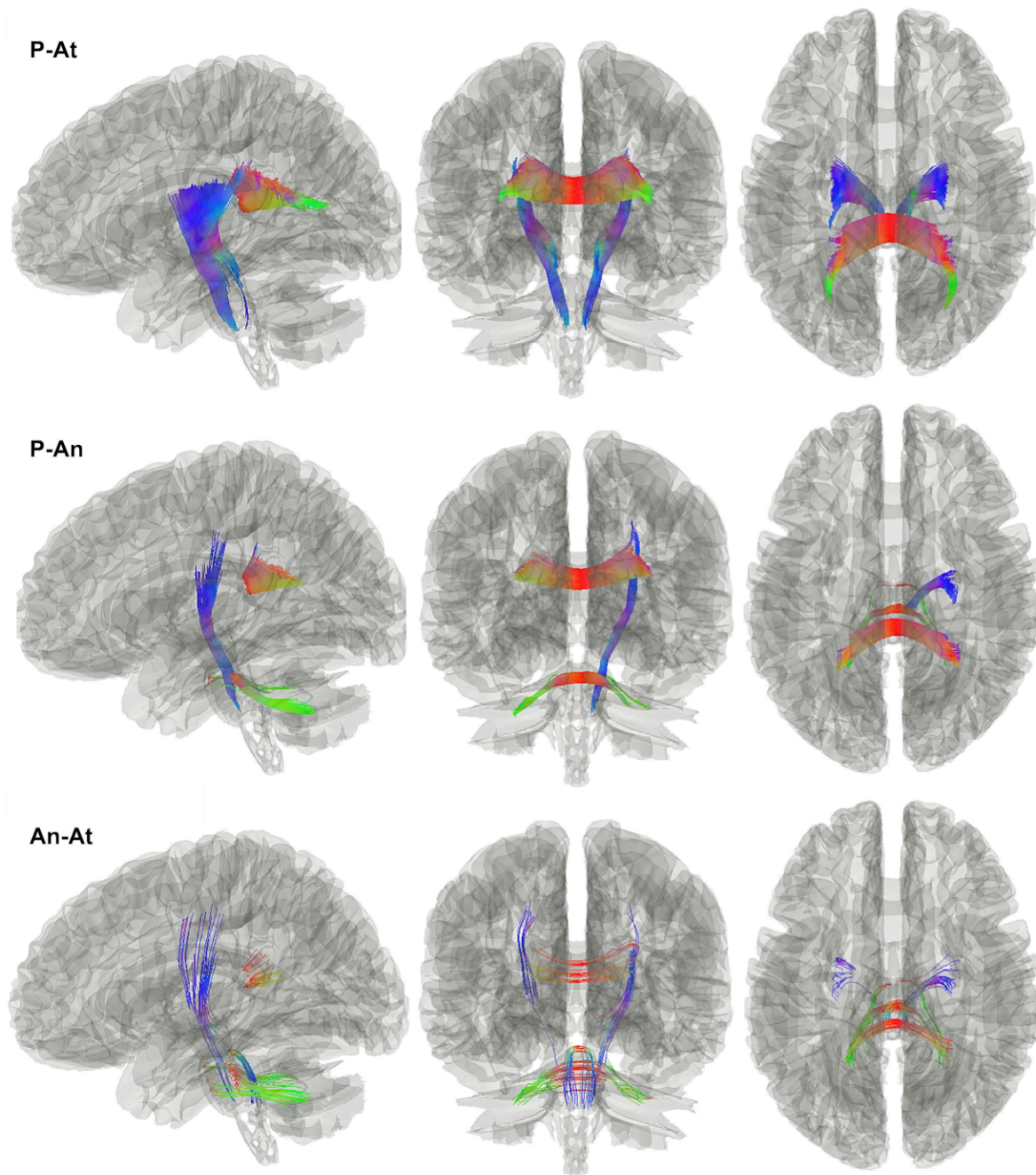


Figura 12. Huellas de materia blanca (n = 30) asociadas positivamente con diferencias subjetivas en la intensidad del dolor entre las tres etapas postquirúrgicas. A: Dolor-Anestesia, B: Dolor-Analgesia y C: Anestesia-Analgesia en el umbral 2.5.

d. Análisis de Espectroscopía

El conjunto total de las mediciones de dolor fue dividido de acuerdo al grupo al que pertenecían los pacientes. La prueba ANOVA mostró efecto significativo de la variable *Grupo*, $F(1,28) = 8.95$, $p < 0.01$, y *Sesión de medición*, $F(2,56) = 30.79$, $p < 0.01$, junto con una interacción significativa de *Grupo por Sesión por medición*, $F(2,56) = 6.37$, $p < 0.01$. Las comparaciones post hoc corregidas por Bonferroni mostraron que el dolor subjetivo fue mayor para el grupo de bajo conocimiento que para el grupo de alto conocimiento en las mediciones de Anestesia ($p = 0.002$) y Dolor ($p = 0.009$), pero no en la sesión de medición de Analgesia ($p = 0.7$) (Figura 8).

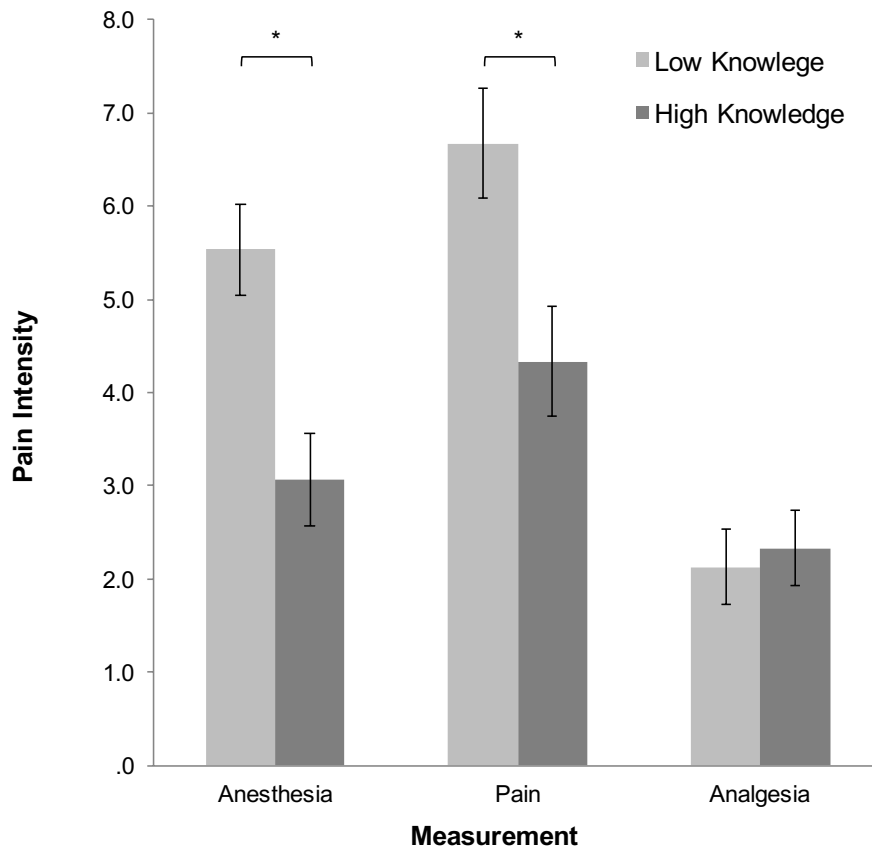


Figura 8. Puntuaciones de intensidad de dolor promedio para cada grupo (conocimiento alto, $n = 15$, y conocimiento bajo, $n = 15$) y sesión de medición. Las líneas verticales representan errores estándar de la media.

Se utilizó el modelo lineal mixto para realizar estos análisis, en los cuales, utilizando el criterio de información Bayesiana, se seleccionó una estructura de covarianza autoregresiva de orden 1 (AR1). El análisis del modelo lineal mixto mostró efectos significativos para las proporciones de GABA. Hubo efectos principales significativos de *Grupo*, $F(1,26) = 7.83$, $p = 0.01$, ROI, $F(3,254) = 3.38$, $p = 0.02$, y la interacción *Grupo* por ROI, $F(3,254) = 9.61$, $p < 0.01$. Observamos relaciones de registro de GABA más altas en ROI derecho para el grupo de bajo conocimiento (0,44 y 0,80, respectivamente para ROI dorsal y ventral) que para el grupo de alto conocimiento (-0,08 y -0,08, respectivamente para ROI dorsal y ventral). No se observaron diferencias para el ROI izquierdo (bajo: 0.02 / 0.16, para dorsal / ventral; alto: 0.21 / -0.09, para dorsal / ventral). Se observaron resultados similares para las proporciones de PCh: efecto principal del *Grupo*, $F(1,26) = 4,88$, $p = 0,04$, y la interacción del *Grupo* por ROI, $F(3,208) = 4,23$, $p < 0,01$. El análisis detallado de esta interacción sugiere que las relaciones de PCh de ROI correctas fueron mayores para el grupo de conocimiento bajo que para el de alto (0,34 frente a -0,22 y 0,47 frente a -0,24, respectivamente para ROI dorsal y ventral). No se observaron diferencias para el ROI izquierdo (bajo: 0.05 / 0.23, para dorsal / ventral; alto: 0.04 / 0.04, para dorsal / ventral). La interacción *Grupo* por ROI también se observó en ml, $F(3,239) = 8.24$, $p < 0.01$, siendo mayor la proporción para conocimiento bajo (0.23) que para alto (-0.11) en el ROI dorsal derecho, y Glx, $F(3,239) = 6.89$, $p < 0.01$, en el cual observamos nuevamente una mayor proporción de metabolitos en el ROI dorsal derecho para un conocimiento bajo (0.30) que para un conocimiento alto (-0.07). Las relaciones de tNAA fueron diferentes para el factor de *Sesión*, $F(2,172) = 6.13$, $p < 0.01$. La etapa de dolor (0.29) fue mayor que la anestesia (0.05), $p < 0.01$, pero no la analgesia (0.07). También se observaron efectos marginales de la *Sesión* (Tabla 5) para ml y Glx, que tienden a ser proporciones de metabolitos mayores en el dolor (0.14 y 0.15, para

ml y Glx) que en la anestesia (0.03 y 0.04, para ml y Glx) y las etapas de analgesia (0.08 y 0.09, para ml y Glx).

Se observó una asociación significativa entre las relaciones de GABA dorsal derecha y las puntuaciones de intensidad del dolor en las sesiones de Anestesia ($r = 0.45$, $p < 0.01$) y Dolor ($r = 0.34$, $p < 0.04$).

	% EV	Efecto	Log-transformado				Raw			
			EV		Non-EV		EV		Non-EV	
			F	p	F	p	F	p	F	p
GABA	5.6	Grupo	7.83	0.01	6.66	0.016	1.53	0.227	5.81	0.026
		ROI	3.38	0.02	4.27	0.006	2.67	0.048	4.8	0.003
		Grupo x ROI	9.61	0.001	9.68	0.001	2.73	0.045	6.53	0.001
ml	2.8	Grupo x ROI	8.24	0.001	8.96	0.001	5.6	0.001	4.22	0.006
PCh	1.9	Grupo	4.88	0.036	4.935	0.035	3.54	0.070	5.22	0.031
		Grupo x ROI	4.23	0.006	3.21	0.024	2.84	0.040	2.56	0.050
Glx	2.8	Grupo x ROI	6.89	0.001	7.07	0.001	3.64	0.014	4.36	0.050
tNAA	5.8	MS	6.13	0.003	9.34	0.001	1.98	0.140	2.39	0.09

Tabla 5. Resultados obtenidos bajo los análisis de modelos lineales mixtos con transformados logarítmicos (incluidos y excluidos valores extremos) y valores de metabolitos sin procesar (incluidos y excluidos valores extremos).

8. Discusión

a. *Materia Gris*

Nuestros resultados contribuyen a desenredar en parte la naturaleza de las asociaciones dolor-estructura cerebral. El signo de estas relaciones y las áreas del cerebro que están relacionadas con las puntuaciones de dolor dependieron del estadio del dolor del paciente. Cuando los pacientes están bajo efecto analgésico, sólo los volúmenes de un pequeño clúster postcentral / precuneus derecho se correlacionan con las puntuaciones de dolor. Sin embargo, cuando los pacientes están bajo los efectos de la anestesia, las regiones del tálamo, la ínsula, el prefrontal, el parietal y el occipital se asocian positivamente con las puntuaciones de dolor. Además, este patrón de diferencia es válido para el análisis de las formas subcorticales, en el que las formas del hipocampo y del putamen están relacionadas con las puntuaciones de dolor en la etapa de anestesia, pero en analgesia esta relación se observa con el caudado y el tronco cerebral. Es importante destacar que hay cambios aparentes de estas estructuras hacia adentro y hacia fuera que están asociados con las puntuaciones de dolor. Además, las asociaciones en la etapa de dolor son similares a las de la etapa de anestesia en los volúmenes corticales, especialmente en la ínsula y el frontal, pero contrastan con las formas subcorticales, ya que el hipocampo, la amígdala, el caudado y el putamen se relacionan con las puntuaciones de dolor en la etapa de dolor, pero en la etapa de anestesia sólo se muestra relación en el hipocampo y el putamen. Áreas similares del hipocampo derecho se asocian con puntuaciones de dolor, pero en dirección opuesta, de modo que las distancias de la superficie del núcleo están relacionadas positivamente con las puntuaciones de dolor en la anestesia, pero negativamente con las de la etapa de dolor.

La anatomía cerebral y su relación con el dolor se ha convertido en un tema de investigación en los últimos años bajo el supuesto de que el volumen y la forma de los núcleos cerebrales están relacionados con la función que estos desempeñan en el procesamiento del dolor. Nuestros resultados, abstraídos de la dirección de estas asociaciones, concuerdan con la literatura existente, incluyendo algunos estudios realizados en regiones de la cabeza y orofaciales (DaSilva et al., 2008; Gerstner et al., 2011; Schmidt-Wilcke et al., 2008). Además, los núcleos subcorticales, especialmente el hipocampo (Berger et al., 2018), el caudado (Li et al., 2017) y el putamen (Tsai et al., 2018), parecen tener un papel importante en el dolor subjetivo. Sin embargo, parece que esta diferencia no se haya en volumen de los núcleos, sino en su forma. Nuestro análisis de materia gris deja entrever que las áreas de la matriz del dolor, algunas de las cuales también están involucradas en la red cerebral por defecto (DMN), en el control cognitivo y en la regulación de las emociones (Garcia-Larrea and Peyron, 2013), juegan un papel importante en la sensibilidad al dolor y en el control del mismo (Baliki et al., 2008; Grant et al., 2011; Loggia et al., 2013).

La investigación llevada a cabo en las últimas décadas mediante imágenes de RM sobre la representación cerebral de la experiencia del dolor ha demostrado que existe un conjunto de estructuras involucrado en el procesamiento de estímulos nocivos, y que las áreas cerebrales que hemos observado, como la corteza prefrontal, el hipocampo, el tálamo, la amígdala o la ínsula, están asociadas con las puntuaciones subjetivas que expresan cómo sienten el dolor los pacientes (Baliki and Apkarian, 2015; Salomons et al., 2016; Tanasescu et al., 2016). Estas áreas procesan todas las dimensiones del dolor al cambiar su activación en presencia de eventos nocivos (Atlas et al., 2014) e incluso, alterar su estructura cuando estos eventos son crónicos (Kairys et al., 2015; Krause et al., 2016) o repetitivos (Erpelding et al., 2012). Algunas de estas áreas parecen codificar la

dimensión emocional del dolor, como las cortezas cingulada, prefrontal e insular, mientras que otras parecen codificar la intensidad y la calidad del mismo, como la corteza somatosensorial, la ínsula posterior (Baliki and Apkarian, 2015; Coppieters et al., 2016; Segerdahl et al., 2015) o el tálamo.

Las alteraciones anatómicas observadas en pacientes con dolor crónico previamente reportadas, habían llevado a la idea de que el dolor puede causar cambios en la estructura cerebral. Sin embargo, el presente análisis y algunos otros también recientes arrojan algunas dudas sobre los efectos a largo plazo del dolor en el cerebro, ya que los volúmenes parecen aumentar después de que los pacientes se recuperan de la condición de dolor crónico (Erpelding et al., 2012; Rodriguez-Raecke et al., 2013) ; y sobre la dirección de causa-efecto (Tracey and Bushnell, 2009).

Los resultados obtenidos en el transcurso de esta tesis plantean un rompecabezas en el que el volumen (y la forma) de los núcleos subcorticales aparentemente pueden aumentar o disminuir en relación con las puntuaciones de dolor. Es decir, cuando se tiene en cuenta la dirección de las asociaciones y las etapas del dolor por las que pasaron nuestros pacientes después de la cirugía, surge una complejidad más notable en la relación dolor-estructura cerebral, ya que se observan relaciones positivas y negativas dentro de la misma estructura (ej. hipocampo derecho) o el mismo área (p. ej., ínsula). Este puzzle no se puede resolver completamente con los datos con los que contamos actualmente, pero estos sí nos proporcionan pistas. En primer lugar, parece que estas asociaciones varían en función de la intensidad del dolor, de modo que cuanto mayor es el nivel (etapa del dolor > anestesia > analgesia) mayor es la cantidad de relaciones significativas dolor-estructura cerebral y mayor es también la cantidad de estructuras corticales y subcorticales relacionadas con el dolor. En segundo lugar, en general, la

dirección de las relaciones observadas entre el dolor y la estructura cerebral (positiva / negativa) también es una función del promedio de las puntuaciones de dolor. Para la materia gris cortical, se encuentran asociaciones positivas para estadios de dolor promedio más bajos, pero para la forma de núcleos subcorticales se encuentran asociaciones positivas (protuberancias de la estructura superficial) para dolor de promedio más alto, especialmente en los núcleos del hemisferio izquierdo.

b. Materia Blanca

En esta parte del estudio se han observado dos resultados principales. El primero, la asociación del dolor con la integridad y la conectividad de la sustancia blanca, y el segundo, la dependencia de estas asociaciones del nivel de dolor experimentado durante el procedimiento. Como se ha mencionado con anterioridad, los datos que se tienen hoy en día sobre el volumen de la materia gris y la integridad de la materia blanca sugieren que el dolor está fuertemente asociado con los cambios en la morfología y la plasticidad del cerebro (Chapman and Vierck, 2017; Kuner and Flor, 2017). A diferencia de estos estudios, en los que se utiliza un enfoque inter-sujetos comparando una condición de dolor crónico con una sin dolor, el modelo de dolor utilizado en este proyecto cambia en el mismo sujeto de una etapa de anestesia, a una etapa de dolor corta (inmediatamente posterior a la cirugía), y finalmente a la etapa de analgesia final. Estos cambios en el dolor ocurren en un intervalo de tiempo tan corto (unas pocas horas) que el que se produzcan cambios en la estructura cerebral es extremadamente improbable y, por lo tanto, una única exploración DTI previa a la cirugía nos permite determinar, en primer lugar, si el dolor agudo está asociado a la integridad y conectividad de la materia blanca y, en segundo lugar, si estas asociaciones dependen del nivel de dolor agudo experimentado.

Los tractos de materia blanca que se observaron en este estudio están involucrados en el procesamiento del dolor, incluido el dolor orofacial (Moayedi et al., 2012; Wang et al., 2017). La vía del lemnisco medial, especialmente su borde medial, transmite información desde el núcleo sensorial principal y el núcleo espinal, cuyas aferencias se originan en la cavidad bucal y participan en la transmisión de información propioceptiva, incluido el dolor producido por estimulación mecánica (Henssen et al., 2016). De manera similar, la asociación del dolor con los tractos sensoriomotores pueden deberse a diferencias en los estímulos originados en la cavidad bucal (Moayedi et al., 2012) durante las tres etapas posquirúrgicas que pueden influir en el dolor percibido. Sin embargo, dado que la DTI no es capaz discriminar entre vías ascendentes y descendentes, no es posible resolver este dilema con este tipo de datos. El cerebelo también desempeña un papel en la percepción del dolor (Bocci et al., 2015), probablemente porque la información nociceptiva se transmite a las células de Purkinje por las vías espino-olivocerebelosa o espino-pontocerebelosa (Baumann et al., 2015). Además, el hecho de que la conectividad del tracto de la cruz pontina (puntos de entrada de los estímulos corticales al cerebelo a través del pedúnculo cerebeloso medio) sea significativa cuando la etapa de analgesia se incluye en el análisis estadístico, sugiere que al menos parte de la diferencia en la intensidad del dolor puede depender del procesamiento cerebelar de estímulos nociceptivos.

Existe abundante literatura que demuestra que la anisotropía de las restantes áreas cerebrales observadas en este análisis (como el cuerpo calloso, la cápsula interna, la corona radiada o el fascículo longitudinal superior) parecen estar alteradas en situaciones de dolor crónico (Lieberman et al., 2014; Moayedi et al., 2012; Yoon et al., 2013; Yu et al., 2013). Sin embargo, hay poca evidencia sobre la relación entre el dolor

agudo y la integridad de la materia blanca. Se ha observado, mediante DTI, una disminución de AF en respuesta a la estimulación dolorosa en el tracto espinotalámico contralateral (Lin et al., 2018). Este cambio es específico de la estimulación, ya que la región control no mostró alteraciones de AF. También se ha observado una asociación positiva entre la respuesta fMRI BOLD y la anisotropía fraccionada de la corteza media cingulada en respuesta a la estimulación térmica en la cápsula interna y negativa con el cíngulo (Warbrick et al., 2016). En la misma línea, los resultados señalan que la asociación de las medidas de integridad de la materia blanca con el dolor agudo no sólo indican cambios potenciales en la estructura cerebral, sino que, además, la fuerza de la asociación puede depender de la intensidad real del dolor (Liu et al., 2017), incluso cuando la integridad de materia blanca se evalúa antes de la inducción del mismo.

c. Espectroscopía

Con el objetivo de comprender los diversos mecanismos detrás de la experiencia del dolor (agudo), esta tesis investiga cómo el nivel de conocimiento y familiaridad del paciente con los procedimientos quirúrgicos dentales, en este caso, con la extracción de un tercer molar impactado, modula la experiencia de dolor y el metabolismo cerebral, es decir, cómo modula las concentraciones de metabolitos prefrontales. Como se ha explicado con anterioridad, después de la cirugía los pacientes fueron escaneados durante tres fases (anestesia, pico de dolor y analgesia). Encontramos que los pacientes con menor nivel de conocimiento previo sobre la cirugía dental percibían mayores niveles de dolor cuando aún estaban anestesiados y en sus picos de dolor. Además, independientemente de la sesión de medición, estos pacientes presentaron niveles más altos de GABA en las ROI dorsal y ventral derecha en comparación con los que tenían un mayor nivel de conocimiento previo. Se observaron valores de metabolitos más altos

en el ROI dorsal derecho para PCh, ml y Glx para el grupo de conocimiento bajo. tNAA mostró un ratio mayor en la etapa de dolor que en las de anestesia y analgesia. También se observaron diferencias marginales a favor de la fase de dolor para ml y Glx. Los niveles de GABA se correlacionaron positivamente con el dolor percibido.

Los resultados de este estudio representan un paso importante para comprender la experiencia del dolor agudo en escenarios de atención médica, incluidos los entornos de odontología, aportando una clara evidencia de cómo los conocimientos previos sobre la patología y los procedimientos quirúrgicos modulan la intensidad del dolor postratamiento y, al mismo tiempo, las respuestas cerebrales frente al dolor en las áreas ventrales prefrontales, a través de variaciones en los niveles de GABA, ml, PCh y Glx. Varios estudios funcionales, utilizando modelos experimentales del dolor, han encontrado que las expectativas modulan la activación cortical prefrontal durante el procesamiento del dolor (Bogdanov et al., 2015; Keltner et al., 2006; Kong et al., 2006). Racek et al (Racek et al., 2015), utilizando un modelo de dolor dental, encontraron que las expectativas de dolor inducen una activación hemodinámica en ambas cortezas prefrontales mientras que el paciente experimenta estímulos no nociceptivos pero está a la espera dolor. Es plausible suponer que las expectativas afectan los procesos neurobiológicos del dolor al influir en factores psicológicos como la atención o la emoción, conocidos moduladores de la experiencia dolorosa (Atlas and Wager, 2012). De hecho, la corteza prefrontal no es una región típicamente relacionada con la nocicepción, pero si con procesos no nociceptivos, como la atención, que contribuyen a la percepción del dolor (Lin et al., 2014; Villemure and Bushnell, 2002). Por lo tanto, la región prefrontal puede predecir la percepción del dolor sin reaccionar al estímulo nocivo *per se* (Lorenz et al., 2003), codificando la atención, la toma de decisiones (Atlas et al., 2014) y los procesos afectivos que dan forma a la evaluación del dolor. En el caso

de este estudio, la falta de expectativas precisas sobre cuán doloroso será un procedimiento y la falta de familiaridad con el protocolo quirúrgico moduló el estado metabólico de la corteza prefrontal a través del incremento en los niveles de PCh, ml, Glx y GABA.

Existen en la literatura estudios previos que, utilizando ¹H-MRS, han encontrado que el GABA se libera en la corteza prefrontal ventral (rostral) durante la estimulación dolorosa (Kupers et al., 2009), lo que puede estar relacionado con las propiedades antinociceptivas de los procesos inhibidores mediados por el GABA dentro del SNC (Jasmin et al., 2004). Por otro lado, Reckziegel et al. (Reckziegel et al., 2016) observaron una fuerte correlación negativa entre los niveles de GABA en la corteza cingulada media y las puntuaciones de intensidad del dolor. Por lo tanto, parece que la corteza prefrontal ventral (involucrada en recompensas y procesamiento afectivo), más que la media (involucrada en funciones cognitivas superiores), puede ser la responsable de la disminución de la intensidad del dolor observada después de proporcionar al paciente expectativas sobre el dolor que va a experimentar y conocimiento previo sobre el procedimiento. La eficacia como modulador del dolor del GABA (probablemente, a través de una mayor inhibición de los estímulos excitadores aferentes del tálamo inducidos por el dolor (Jurik et al., 2015)) está en línea con los previos estudios farmacológicos en humanos que muestran efectos analgésicos de los fármacos GABA-érgicos en ciertas formas de dolor clínico, incluido el dolor dental posquirúrgico (Hill et al., 2001). Los resultados que se presentan en esta tesis parecen indicar que la eficacia del GABA en el alivio del dolor depende de la información precisa que tengan los pacientes antes de una intervención dental, ya que influye decisivamente en su experiencia de dolor peri y postoperatorio. Recientemente (Delli Pizzi et al., 2017), se ha comprobado que el estado de ansiedad se correlaciona con la fuerza de las conexiones

de la amígdala con la corteza prefrontal medial, y que la variación en la fuerza de esta conexión se explica por los niveles de GABA, probablemente vía neuronas GABA-érgicas intercaladas con el prefrontal medial que inhiben el núcleo central de la amígdala (Bishop, 2007). La asociación de ansiedad y dolor a lo largo de todo el tratamiento dental (Lin et al., 2017), sugiere que el conocimiento del procedimiento quirúrgico reducirá el dolor, ya sea por reducir la ansiedad frente a lo desconocida, en el caso de un alto conocimiento, o mediante un incremento de GABA, en el caso de bajo o nulo conocimiento.

Hasta donde sabemos, no hay literatura previa sobre la asimetría de los efectos del GABA que se han observado en esta tesis. Sin embargo, existe una posibilidad propuesta en un estudio reciente sobre el umbral del dolor. Niddam et al. (Niddam et al., 2021) han observado que el índice de lateralidad del GABA se correlaciona positivamente con el umbral de dolor en la corteza somatosensorial. Dado que en su estudio la estimulación se realizó en la mano derecha, este resultado podría indicar que la posible explicación puede estar relacionada con las diferencias en el nivel de dolor entre los terceros molares izquierdos y derechos. De hecho, en el presente estudio se encontró una diferencia significativa entre los terceros molares izquierdos y derechos, siendo el dolor más agudo en la derecha que en la izquierda. Sin embargo, un segundo mecanismo plausible puede estar relacionado con las asimetrías hemisféricas en el control de la ansiedad (ver Bruder et al., 2017 para revisión).

Los datos presentados en esta tesis también muestran concentraciones de Glx más altas en el grupo de conocimiento bajo que en el de alto conocimiento. Las concentraciones de Glx en la corteza cingulada anterior perigenual en estado de reposo se han relacionado positivamente con la activación de esta área (Widerström-Noga et al., 2013)

y negativamente con su conectividad con la materia gris periacueductal (PAG) (Duncan et al., 2013), un paso importante en la modulación del dolor somático (Millan, 2002), y una parte del sistema antinociceptivo (Kucyi and Davis, 2015) junto con la corteza prefrontal medial (CPFm). La reducción de la conectividad funcional entre el cíngulo anterior y el PAG se ha asociado con un aumento del dolor en la migraña (Kucyi and Davis, 2015; Mainero et al., 2011). La red neuronal por defecto, de la cual el cíngulo anterior es un nodo importante, se activa durante el estado de reposo, se desactiva cuando la atención se dirige al dolor y se reactiva cuando la atención se dirige lejos del dolor, como ocurre, por ejemplo, en la deambulaci3n mental (Kucyi et al., 2013). Alejar la atenci3n del dolor aumenta la conectividad entre CPFm y PAG (Kucyi et al., 2013). Adem1s, se ha demostrado que la actividad de PAG depende de las expectativas que se tengan del dolor, de modo que se observa un aumento de la actividad en los ensayos de dolor con respecto a los aquellos ensayos no son dolorosos, excepto cuando el resultado del ensayo se predice completamente (Roy et al., 2014), como puede ocurrir en personas que tienen alto conocimiento de los procedimientos quir1rgicos dentales.

El mioinositol se encuentra en los astrocitos y se considera un indicador de la funcionalidad glial (Fisher et al., 2002), estando alterado en un gran conjunto de problemas de salud, incluida la migraña y varias afecciones psicopatol3gicas. Se ha encontrado una correlaci3n positiva entre las concentraciones de ml y la intensidad del dolor en la corteza prefrontal ventrolateral derecha y en el t1lamo (Pattany et al., 2002), lo que sugiere que la glía puede tener un papel importante en el procesamiento del dolor (Milligan and Watkins, 2009). Sin embargo, hasta donde sabemos y de acuerdo con Simis y colaboradores, hoy en día no existe una explicaci3n precisa del papel del ml en el procesamiento del dolor (Simis et al., 2015). Son necesarios m1s estudios para desentrañar si los niveles de ml son o no indicadores de dolor.

No se ha encontrado que los niveles de PCh sean diferentes cuando se compara un dolor con una condición de control (de Matos et al., 2017). Se sabe que el PCh participa en la síntesis y degradación de membranas. Se ha observado una reducción de PCh en la corteza prefrontal en ratones expuestos al estrés en sus primeros años de vida (Gapp et al., 2017), lo que, junto con su papel en la neuroinflamación (Gracia-Rubio et al., 2016) inducida por estrés, sugiere que los efectos observados aquí pueden explicarse por las diferencias en los niveles de estrés agudo entre los grupos a lo largo de las etapas posquirúrgicas.

Respecto al N-acetil aspartato, estudios previos que han explorado áreas corticales como la ínsula o el cíngulo anterior pregenual han observado que no se ve afectado por la condición de dolor (Mullins et al., 2005). Sin embargo, un estudio reciente dirigido al núcleo sensorial del tronco cerebral del trigémino humano observó una disminución significativa de la concentración de tNAA en la condición de dolor con respecto al valor inicial (de Matos et al., 2017). Este último resultado podría estar relacionado con las diferencias en la dinámica del metabolito en las estructuras corticales y subcorticales (de Matos et al., 2017). ¿Por qué se observa entonces un aumento de tNAA durante la etapa de dolor, respecto a anestesia y analgesia, en nuestro ROI prefrontal? Un primer factor importante podría ser que utilizamos un protocolo quirúrgico, a diferencia del dolor experimental utilizado en otros estudios que no encontraron diferencias de tNAA entre el dolor y el control. Un estado de ansiedad de moderado a grave se ha observado a lo largo de todo el proceso (periodos preoperatorios, durante y postoperatorio inmediato) (Choi et al., 2015; Lin et al., 2017). Se ha encontrado que los niveles de tNAA en áreas prefrontales como el cíngulo anterior (Ito et al., 2017; Kameda et al., 2018) y la corteza orbitofrontal (Grachev and Apkarian, 2000) se correlacionan positivamente con la

ansiedad. Aunque no nos enfocamos en la ansiedad en este estudio, especulamos que la ansiedad relacionada con la cirugía combinada con un mayor malestar debido al dolor durante la fase de dolor puede haber contribuido a afectar las concentraciones de tNAA.

Sin embargo, existen explicaciones alternativas, que incluyen, por ejemplo, los efectos potenciales de las sustancias químicas (anestésicos y analgésicos) en las concentraciones de metabolitos cerebrales, que nuestros resultados no pueden resolver y que necesitan una investigación más específica.

d. Limitaciones

Los resultados obtenidos tras el desarrollo de este proyecto tienen también algunas limitaciones que es importante tener en cuenta. En primer lugar, el tamaño de la muestra. Este puede verse limitado como consecuencia del modelo de dolor que hemos utilizado en nuestro estudio. Aunque la investigación con dolor agudo provocado por cirugía oral real excluye el uso de muestras grandes, se puede pensar que se observarán efectos más poderosos si se usa una muestra de mayor tamaño. Sin embargo, se realizó, como hemos comentado, el análisis de potencia indicaba que este tamaño muestral podría ser suficiente.

En segundo lugar, el nivel cultural y socioeconómico de nuestra muestra es medio-alto, lo que puede tener un impacto en las valoraciones subjetivas del dolor y en la generalidad de nuestros resultados. Son necesarios más estudios para determinar si las asociaciones que hemos observado aquí son válidas para otros estatus culturales y socioeconómicos.

En tercer lugar, hemos utilizado una escala de evaluación subjetiva del dolor, que no puede discriminar entre las diferentes dimensiones de la experiencia dolorosa. Aunque es muy común en la literatura, la puntuación del dolor subjetivo es una medida compleja de un fenómeno subjetivo complejo y se ganaría mucho si se pudieran desentrañar los componentes emocionales y no emocionales del dolor. En esta línea, el diseño de medidas objetivas del dolor (Diaz-Piedra et al., 2014) que permitan la separación de los dos factores con respecto a la estructura cerebral sería un aporte importante para resolver el rompecabezas dolor-estructura cerebral. Una medida más objetiva del dolor podría producir un conjunto diferente de resultados. Sin embargo, un componente muy importante del dolor es cómo cada individuo se siente, es decir, la parte subjetiva, lo que indica que nuestros resultados pueden ser interesantes en este sentido.

Finalmente, cabe mencionar las limitaciones de los análisis llevados a cabo para cada secuencia de resonancia. Para el análisis de materia blanca, se ha utilizado un valor b de 1000 s / mm² que podría ser menos eficiente que otros b mayores, ya que podría dificultar la separación de fibras que se cruzan intravoxel (Xie et al., 2015). Para el análisis de espectroscopia, se ha utilizado una secuencia de adquisición que no está optimizada para medir GABA. Este hecho puede ser una traba para la generalidad de los resultados obtenidos, y sería ideal en futuros estudios utilizar secuencias editadas diseñadas específicamente para la detección de este metabolito. Además, se han determinado las proporciones de metabolitos tomando como referencia las concentraciones de Cr. Aunque ésta es una práctica común en estudios similares, hay que tener en cuenta que ésta es una medida relativa y otras proporciones pudieran conducir a resultados diferentes, ya que el supuesto principal aquí es que la Cr no es diferente en las distintas condiciones experimentales (Gaetz et al., 2014).

9. Conclusiones

El Objetivo Primario de la presente Tesis Doctoral fue “lograr un conocimiento más profundo de la morfología de las estructuras del sistema nervioso central implicadas en el procesamiento del dolor dental mediante imágenes de resonancia magnética en un modelo quirúrgico ampliamente validado, la extracción del tercer molar, para el dolor dental evocado experimentalmente”.

Este objetivo ha sido ampliamente cubierto en el transcurso del manuscrito. Gracias al estudio realizado de materia gris, materia blanca y metabolitos cerebrales nos hemos acercado un poco más a comprender qué ocurre en el sistema nervioso central cuando sometemos a los pacientes a una cirugía oral, y como el conocimiento del procedimiento afecta a la experiencia de dolor de cada individuo.

a. *Materia Gris*

El análisis de materia gris realizado a los sujetos de este estudio tenía como objetivo “determinar si las relaciones entre la estructura de la materia gris cerebral y el dolor son estáticas usando una situación de dolor real, en la que los participantes no pueden controlar ni la intensidad ni la duración del dolor”.

Cabe destacar que en la situación de dolor inducido por cirugía oral que se reprodujo en esta tesis, se observó el aparente cambio en el volumen de materia gris, así como deformaciones de los núcleos subcorticales. Por tanto, se establece que la relación entre materia gris cerebral y dolor no es estática. Así mismo, estos cambios dependieron de la etapa postoperatoria (anestesia, dolor y analgesia), es decir, de la intensidad del dolor.

Estos resultados sugieren que el encontrar o no un volumen reducido de materia gris / blanca en condiciones de dolor crónico dependerá del nivel real de dolor más que de la cronicidad del mismo.

b. Materia Blanca

El objetivo de analizar la materia blanca cerebral era “determinar si la integridad y la estructura de la materia blanca están asociadas con el dolor agudo y, más específicamente, si las variaciones en la intensidad del dolor están relacionadas con la anisotropía fraccional y la conectividad de la sustancia blanca”.

Podemos concluir tras este estudio que el dolor agudo sí está asociado a la integridad de la sustancia blanca, medida por AF, y a su conectividad, medida por conectometría. Los resultados de AF sugieren que los tractos específicos (y el número de vóxeles) asociados al dolor son función del nivel diferencial de dolor agudo. Los resultados de la conectometría sugieren que los tractos de materia blanca típicamente involucrados en el procesamiento del dolor (tracto corticoespinal, vía del lemnisco medial, cuerpo calloso, pedúnculo cerebeloso medio y corona radiada) están relacionados con las diferencias en la intensidad del dolor entre las etapas posquirúrgicas estudiadas (anestesia, dolor, analgesia), pero la fuerza de estas relaciones, medida por el recuento total de fibras, parece depender más de las diferencias entre las fases de alivio del dolor (anestesia, analgesia). Específicamente, observamos que la diferencia entre la etapa de dolor y la etapa de anestesia (la diferencia más baja en dolor subjetivo) abarcaba muchos más tractos bilaterales que entre la fase de analgesia y la de dolor o la de analgesia y la de anestesia (que involucraba únicamente el cruce entre el pedúnculo cerebeloso medio y la cruz pontina). Por tanto, parece que el número de fibras que muestra una asociación

significativa puede depender más de los mecanismos de acción o de la efectividad de la analgesia y la anestesia que de los mecanismos de acción del dolor subjetivo.

c. Espectroscopía

El último objetivo de esta tesis era “evaluar si el conocimiento previo sobre los procedimientos quirúrgicos orales modula el dolor postoperatorio experimentado y/o los niveles cerebrales de metabolitos presentes después de la cirugía dental, en tres sesiones de medición de dolor postoperatorias diferentes. Presumimos que los niveles de conocimiento de los pacientes sobre la cirugía modularían los niveles de dolor experimentado y la dinámica del metabolismo cerebral”.

Como se ha podido comprobar a lo largo de este manuscrito, la intensidad del dolor percibido implica mucho más que la activación de nociceptores periféricos debido al daño tisular. De hecho, la percepción del dolor varía en función de varios factores, la mayoría de ellos psicológicos. Entre los factores asociados a una cirugía dental que pueden influir en la percepción del dolor, la familiaridad con las patologías dentales y los procedimientos quirúrgicos modulan tanto el dolor postquirúrgico percibido como los niveles prefrontales de metabolitos. Estudios adicionales sobre las concentraciones de metabolitos prefrontales, así como sus cambios en función de factores psicológicos relacionados con el dolor, ayudarán a comprender mejor los principios bioquímicos centrales del procesamiento del dolor, incluido el dolor que observamos en el ejercicio de nuestra práctica odontológica. Además, el estudio del dolor dental es fundamental para desarrollar tratamientos conductuales y farmacológicos, así como avances técnicos, que reduzcan el malestar emocional que el entorno odontológico supone para una serie de pacientes.

10. Referencias Bibliográficas

- Apkarian, A.V., Bushnell, M.C., Treede, R.-D., Zubieta, J.-K., 2005. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur. J. Pain* 9, 463–463. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.11.001>
- Armfield, J.M., 2013. What goes around comes around: revisiting the hypothesized vicious cycle of dental fear and avoidance. *Community Dent. Oral Epidemiol.* 41, 279–287. <https://doi.org/10.1111/cdoe.12005>
- Armfield, J.M., Stewart, J.F., Spencer, A.J., 2007. The vicious cycle of dental fear: exploring the interplay between oral health, service utilization and dental fear. *BMC Oral Health* 7, 1. <https://doi.org/10.1186/1472-6831-7-1>
- Armony, J.L., Trejo-Martínez, D., Hernández, D., 2012. Resonancia Magnética Funcional (RMf): Principios y Aplicaciones en Neuropsicología y Neurociencias Cognitivas. *Neuropsicol. Latinoam.* 4.
- Ashburner, J., 2007. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage* 38, 95–113. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.007>
- Atlas, L.Y., Lindquist, M.A., Bolger, N., Wager, T.D., 2014. Brain mediators of the effects of noxious heat on pain. *Pain* 155, 1632–1648. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.05.015>
- Atlas, L.Y., Wager, T.D., 2012. How expectations shape pain. *Neurosci. Lett.* 520, 140–148. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.03.039>
- Baliki, M.N., Apkarian, A.V., 2015. Nociception, Pain, Negative Moods, and Behavior Selection. *Neuron* 87, 474–491. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.06.005>
- Baliki, M.N., Geha, P.Y., Apkarian, A.V., Chialvo, D.R., 2008. Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 28, 1398–1403. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4123-07.2008>

- Barden, J., Edwards, J.E., McQuay, H.J., Andrew Moore, R., 2004. Pain and analgesic response after third molar extraction and other postsurgical pain. *Pain* 107, 86–90. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2003.09.021>
- Baumann, O., Borra, R.J., Bower, J.M., Cullen, K.E., Habas, C., Ivry, R.B., Leggio, M., Mattingley, J.B., Molinari, M., Moulton, E.A., Paulin, M.G., Pavlova, M.A., Schmammann, J.D., Sokolov, A.A., 2015. Consensus paper: the role of the cerebellum in perceptual processes. *Cerebellum Lond. Engl.* 14, 197–220. <https://doi.org/10.1007/s12311-014-0627-7>
- Bell, A., 2018. The neurobiology of acute pain. *Vet. J.* 237, 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.05.004>
- Berger, S.E., Vachon-Preseau, É., Abdullah, T.B., Baria, A.T., Schnitzer, T.J., Apkarian, A.V., 2018. Hippocampal morphology mediates biased memories of chronic pain. *NeuroImage* 166, 86–98. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.10.030>
- Birken, D.L., Oldendorf, W.H., 1989. N-Acetyl-L-Aspartic acid: A literature review of a compound prominent in 1H-NMR spectroscopic studies of brain. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 13, 23–31. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(89\)80048-X](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(89)80048-X)
- Bishop, S.J., 2007. Neurocognitive mechanisms of anxiety: an integrative account. *Trends Cogn. Sci.* 11, 307–316. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.05.008>
- Bocci, T., Santarcangelo, E., Vannini, B., Torzini, A., Carli, G., Ferrucci, R., Priori, A., Valeriani, M., Sartucci, F., 2015. Cerebellar direct current stimulation modulates pain perception in humans. *Restor. Neurol. Neurosci.* 33, 597–609. <https://doi.org/10.3233/RNN-140453>
- Bogdanov, V.B., Viganò, A., Noirhomme, Q., Bogdanova, O.V., Guy, N., Laureys, S., Renshaw, P.F., Dallel, R., Phillips, C., Schoenen, J., 2015. Cerebral responses and role of the prefrontal cortex in conditioned pain modulation: an fMRI study in healthy subjects. *Behav. Brain Res.* 281, 187–198. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.11.028>
- Brown, C.A., Seymour, B., Boyle, Y., El-Deredy, W., Jones, A.K.P., 2008. Modulation of pain ratings by expectation and uncertainty: Behavioral characteristics and anticipatory neural correlates. *Pain* 135, 240–250. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.05.022>

- Bruder, G.E., Stewart, J.W., McGrath, P.J., 2017. Right brain, left brain in depressive disorders: Clinical and theoretical implications of behavioral, electrophysiological and neuroimaging findings. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 78, 178–191. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.04.021>
- Catena, A., Martínez-Zaldívar, C., Diaz-Piedra, C., Torres-Espínola, F.J., Brandi, P., Pérez-García, M., Decsi, T., Koletzko, B., Campoy, C., 2019. On the relationship between head circumference, brain size, prenatal long-chain PUFA/5-methyltetrahydrofolate supplementation and cognitive abilities during childhood. *Br. J. Nutr.* 122, S40–S48. <https://doi.org/10.1017/S0007114516004281>
- Chapman, C.R., Vierck, C.J., 2017. The Transition of Acute Postoperative Pain to Chronic Pain: An Integrative Overview of Research on Mechanisms. *J. Pain* 18, 359.e1-359.e38. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.11.004>
- Choi, S.-H., Won, J.-H., Cha, J.-Y., Hwang, C.-J., 2015. Effect of Audiovisual Treatment Information on Relieving Anxiety in Patients Undergoing Impacted Mandibular Third Molar Removal. *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* 73, 2087–2092. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2015.06.175>
- Clark, G.T., 2006. Persistent orodental pain, atypical odontalgia, and phantom tooth pain: when are they neuropathic disorders? *J. Calif. Dent. Assoc.* 34, 599–609.
- Cleve, M., Gussev, A., Reichenbach, J.R., 2015. In vivo detection of acute pain-induced changes of GABA+ and Glx in the human brain by using functional 1H MEGA-PRESS MR spectroscopy. *NeuroImage* 105, 67–75. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.10.042>
- Cooper, S.A., Beaver, W.T., 1976. A model to evaluate mild analgesics in oral surgery outpatients. *Clin. Pharmacol. Ther.* 20, 241–250. <https://doi.org/10.1002/cpt1976202241>
- Coppieters, I., Meeus, M., Kregel, J., Caeyenberghs, K., De Pauw, R., Goubert, D., Cagnie, B., 2016. Relations Between Brain Alterations and Clinical Pain Measures in Chronic Musculoskeletal Pain: A Systematic Review. *J. Pain* 17, 949–962. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.04.005>

- DaSilva, A.F., Becerra, L., Pendse, G., Chizh, B., Tully, S., Borsook, D., 2008. Colocalized structural and functional changes in the cortex of patients with trigeminal neuropathic pain. *PloS One* 3, e3396. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003396>
- de Matos, N.M.P., Hock, A., Wyss, M., Ettlin, D.A., Brügger, M., 2017. Neurochemical dynamics of acute orofacial pain in the human trigeminal brainstem nuclear complex. *NeuroImage* 162, 162–172. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.08.078>
- Delli Pizzi, S., Chiacchiaretta, P., Mantini, D., Bubbico, G., Edden, R.A., Onofri, M., Ferretti, A., Bonanni, L., 2017. GABA content within medial prefrontal cortex predicts the variability of fronto-limbic effective connectivity. *Brain Struct. Funct.* 222, 3217–3229. <https://doi.org/10.1007/s00429-017-1399-x>
- Diaz-Piedra, C., Catena, A., Miro, E., Martinez, M.P., Sanchez, A.I., Buela-Casal, G., 2014. The impact of pain on anxiety and depression is mediated by objective and subjective sleep characteristics in fibromyalgia patients. *Clin. J. Pain* 30, 852–859. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000040>
- Duncan, N.W., Wiebking, C., Tiret, B., Marjańska, Malgorzata, Marjańska, Malgoranza, Hayes, D.J., Lyttleton, O., Doyon, J., Northoff, G., 2013. Glutamate concentration in the medial prefrontal cortex predicts resting-state cortical-subcortical functional connectivity in humans. *PloS One* 8, e60312. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060312>
- Erpelding, N., Moayed, M., Davis, K.D., 2012. Cortical thickness correlates of pain and temperature sensitivity. *Pain* 153, 1602–1609. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.03.012>
- Favilla, S., Huber, A., Pagnoni, G., Lui, F., Facchin, P., Cocchi, M., Baraldi, P., Porro, C.A., 2014. Ranking brain areas encoding the perceived level of pain from fMRI data. *NeuroImage* 90, 153–162. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.01.001>
- Fisher, S.K., Novak, J.E., Agranoff, B.W., 2002. Inositol and higher inositol phosphates in neural tissues: homeostasis, metabolism and functional significance. *J. Neurochem.* 82, 736–754. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2002.01041.x>
- Gaetz, W., Bloy, L., Wang, D.J., Port, R.G., Blaskey, L., Levy, S.E., Roberts, T.P.L., 2014. GABA estimation in the brains of children on the autism spectrum: measurement precision and

- regional cortical variation. *NeuroImage* 86, 1–9.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.068>
- Gapp, K., Corcoba, A., van Steenwyk, G., Mansuy, I.M., Duarte, J.M., 2017. Brain metabolic alterations in mice subjected to postnatal traumatic stress and in their offspring. *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.* 37, 2423–2432.
<https://doi.org/10.1177/0271678X16667525>
- Garcia-Larrea, L., Peyron, R., 2013. Pain matrices and neuropathic pain matrices: a review. *Pain* 154 Suppl 1, S29–S43. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.09.001>
- Gerstner, G., Ichesco, E., Quintero, A., Schmidt-Wilcke, T., 2011. Changes in regional gray and white matter volume in patients with myofascial-type temporomandibular disorders: a voxel-based morphometry study. *J. Orofac. Pain* 25, 99–106.
- Glover, G.H., 2011. Overview of Functional Magnetic Resonance Imaging. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 22, 133–139. <https://doi.org/10.1016/j.nec.2010.11.001>
- Grachev, I.D., Apkarian, A.V., 2000. Chemical mapping of anxiety in the brain of healthy humans: an in vivo 1H-MRS study on the effects of sex, age, and brain region. *Hum. Brain Mapp.* 11, 261–272. [https://doi.org/10.1002/1097-0193\(200012\)11:4<261::aid-hbm30>3.0.co;2-6](https://doi.org/10.1002/1097-0193(200012)11:4<261::aid-hbm30>3.0.co;2-6)
- Gracia-Rubio, I., Moscoso-Castro, M., Pozo, O.J., Marcos, J., Nadal, R., Valverde, O., 2016. Maternal separation induces neuroinflammation and long-lasting emotional alterations in mice. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 65, 104–117.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.09.003>
- Grant, J.A., Courtemanche, J., Rainville, P., 2011. A non-elaborative mental stance and decoupling of executive and pain-related cortices predicts low pain sensitivity in Zen meditators. *Pain* 152, 150–156. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.10.006>
- Gussew, A., Rzanny, R., Erdtel, M., Scholle, H.C., Kaiser, W.A., Mentzel, H.J., Reichenbach, J.R., 2010. Time-resolved functional 1H MR spectroscopic detection of glutamate concentration changes in the brain during acute heat pain stimulation. *NeuroImage* 49, 1895–1902. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.09.007>

- Gutzeit, A., Meier, D., Froehlich, J.M., Hergan, K., Kos, S., v. Weymarn, C., Lutz, K., Ettlin, D., Binkert, C.A., Mutschler, J., Sartoretti-Schefer, S., Brügger, M., 2013. Differential NMR spectroscopy reactions of anterior/posterior and right/left insular subdivisions due to acute dental pain. *Eur. Radiol.* 23, 450–460. <https://doi.org/10.1007/s00330-012-2621-0>
- Hansen, T.M., Olesen, A.E., Simonsen, C.W., Drewes, A.M., Frøkjær, J.B., 2014. Cingulate metabolites during pain and morphine treatment as assessed by magnetic resonance spectroscopy. *J. Pain Res.* 7, 269–276. <https://doi.org/10.2147/JPR.S61193>
- Haris, M., Cai, K., Singh, A., Hariharan, H., Reddy, R., 2011. In vivo mapping of brain myo-inositol. *NeuroImage* 54, 2079–2085. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.017>
- Hashimoto, K., 2014. Abnormalities of the glutamine–glutamate–GABA cycle in the schizophrenia brain. *Schizophr. Res.* 156, 281–282. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.04.008>
- Hayasaka, S., Phan, K.L., Liberzon, I., Worsley, K.J., Nichols, T.E., 2004. Nonstationary cluster-size inference with random field and permutation methods. *NeuroImage* 22, 676–687. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.01.041>
- Heeger, D.J., Ress, D., 2002. What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 142–151. <https://doi.org/10.1038/nrn730>
- Henssen, D.J.H.A., Kurt, E., Kozicz, T., van Dongen, R., Bartels, R.H.M.A., van Cappellen van Walsum, A.-M., 2016. New Insights in Trigeminal Anatomy: A Double Orofacial Tract for Nociceptive Input. *Front. Neuroanat.* 10, 53. <https://doi.org/10.3389/fnana.2016.00053>
- Hill, C.M., Balkenohl, M., Thomas, D.W., Walker, R., Mathé, H., Murray, G., 2001. Pregabalin in patients with postoperative dental pain. *Eur. J. Pain* 5, 119–124. <https://doi.org/10.1053/eujp.2001.0235>
- Hodkinson, D.J., Khawaja, N., O'Daly, O., Thacker, M.A., Zelaya, F.O., Wooldridge, C.L., Renton, T.F., Williams, S.C.R., Howard, M.A., 2015. Cerebral analgesic response to nonsteroidal anti-inflammatory drug ibuprofen. *Pain* 156, 1301–1310. <https://doi.org/10.1097/j.pain.000000000000176>
- Ito, T., Tanaka-Mizuno, S., Iwashita, N., Tooyama, I., Shiino, A., Miura, K., Fukui, S., 2017. Proton magnetic resonance spectroscopy assessment of metabolite status of the anterior

- cingulate cortex in chronic pain patients and healthy controls. *J. Pain Res.* 10, 287–293. <https://doi.org/10.2147/JPR.S123403>
- Jasmin, L., Wu, M.V., Ohara, P.T., 2004. GABA puts a stop to pain. *Curr. Drug Targets CNS Neurol. Disord.* 3, 487–505. <https://doi.org/10.2174/1568007043336716>
- Johnson, M., Sreela, L.S., Mathew, P., Prasad, T.S., 2021. Actual applications of magnetic resonance imaging in dentomaxillofacial region. *Oral Radiol.* <https://doi.org/10.1007/s11282-021-00521-x>
- Julius, D., Basbaum, A.I., 2001. Molecular mechanisms of nociception 413, 8.
- Jurik, A., Auffenberg, E., Klein, S., Deussing, J.M., Schmid, R.M., Wotjak, C.T., Thoeringer, C.K., 2015. Roles of prefrontal cortex and paraventricular thalamus in affective and mechanical components of visceral nociception. *Pain* 156, 2479–2491. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000318>
- Kairys, A.E., Schmidt-Wilcke, T., Puiu, T., Ichesco, E., Labus, J.S., Martucci, K., Farmer, M.A., Ness, T.J., Deutsch, G., Mayer, E.A., Mackey, S., Apkarian, A.V., Maravilla, K., Clauw, D.J., Harris, R.E., 2015. Increased brain gray matter in the primary somatosensory cortex is associated with increased pain and mood disturbance in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J. Urol.* 193, 131–137. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2014.08.042>
- Kameda, T., Fukui, S., Tominaga, R., Sekiguchi, M., Iwashita, N., Ito, K., Tanaka-Mizuno, S., Konno, S.-I., 2018. Brain Metabolite Changes in the Anterior Cingulate Cortex of Chronic Low Back Pain Patients and Correlations Between Metabolites and Psychological State. *Clin. J. Pain* 34, 657–663. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000583>
- Keltner, J.R., Furst, A., Fan, C., Redfern, R., Inglis, B., Fields, H.L., 2006. Isolating the modulatory effect of expectation on pain transmission: a functional magnetic resonance imaging study. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 26, 4437–4443. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4463-05.2006>
- Kennedy, K.M., Erickson, K.I., Rodrigue, K.M., Voss, M.W., Colcombe, S.J., Kramer, A.F., Acker, J.D., Raz, N., 2009. Age-related differences in regional brain volumes: a comparison of

- optimized voxel-based morphometry to manual volumetry. *Neurobiol. Aging* 30, 1657–1676. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.12.020>
- Kong, J., Gollub, R.L., Rosman, I.S., Webb, J.M., Vangel, M.G., Kirsch, I., Kaptchuk, T.J., 2006. Brain activity associated with expectancy-enhanced placebo analgesia as measured by functional magnetic resonance imaging. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 26, 381–388. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3556-05.2006>
- Koyama, T., McHaffie, J.G., Laurienti, P.J., Coghill, R.C., 2005. The subjective experience of pain: Where expectations become reality. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 102, 12950–12955. <https://doi.org/10.1073/pnas.0408576102>
- Krause, T., Assemer, S., Taskin, B., Flöel, A., Witte, A.V., Mueller, K., Fiebach, J.B., Villringer, K., Villringer, A., Jungehulsing, G.J., 2016. The Cortical Signature of Central Poststroke Pain: Gray Matter Decreases in Somatosensory, Insular, and Prefrontal Cortices. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 26, 80–88. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu177>
- Kucyi, A., Davis, K.D., 2015. The dynamic pain connectome. *Trends Neurosci.* 38, 86–95. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.11.006>
- Kucyi, A., Salomons, T.V., Davis, K.D., 2013. Mind wandering away from pain dynamically engages antinociceptive and default mode brain networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110, 18692–18697. <https://doi.org/10.1073/pnas.1312902110>
- Kuner, R., Flor, H., 2017. Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nat. Rev. Neurosci.* 18, 113. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.5>
- Kupers, R., Danielsen, E.R., Kehlet, H., Christensen, R., Thomsen, C., 2009. Painful tonic heat stimulation induces GABA accumulation in the prefrontal cortex in man. *Pain* 142, 89–93. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.12.008>
- Li, M., Yan, J., Li, S., Wang, T., Zhan, W., Wen, H., Ma, X., Zhang, Y., Tian, J., Jiang, G., 2017. Reduced volume of gray matter in patients with trigeminal neuralgia. *Brain Imaging Behav.* 11, 486–492. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9529-2>
- Lieberman, G., Shpaner, M., Watts, R., Andrews, T., Filippi, C.G., Davis, M., Naylor, M.R., 2014. White matter involvement in chronic musculoskeletal pain. *J. Pain* 15, 1110–1119. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.08.002>

- Lin, C.-S., Niddam, D.M., Hsu, M.-L., 2014. Meta-analysis on Brain Representation of Experimental Dental Pain. *J. Dent. Res.* 93, 126–133. <https://doi.org/10.1177/0022034513512654>
- Lin, C.-S., Niddam, D.M., Hsu, M.-L., Hsieh, J.-C., 2013. Pain Catastrophizing is Associated with Dental Pain in a Stressful Context. *J. Dent. Res.* 92, 130–135. <https://doi.org/10.1177/0022034512467804>
- Lin, C.-S., Wu, S.-Y., Yi, C.-A., 2017. Association between Anxiety and Pain in Dental Treatment: A Systematic Review and Meta-analysis. *J. Dent. Res.* 96, 153–162. <https://doi.org/10.1177/0022034516678168>
- Lin, J.C., Mueller, C., Younger, J.W., 2018. Thermal Stimulation Changes Diffusivity of the Spinothalamic Tract. *Spine* 43, E697–E702. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000002472>
- Liu, J., Liu, H., Mu, J., Xu, Q., Chen, T., Dun, W., Yang, J., Tian, J., Hu, L., Zhang, M., 2017. Altered white matter microarchitecture in the cingulum bundle in women with primary dysmenorrhea: A tract-based analysis study. *Hum. Brain Mapp.* 38, 4430–4443. <https://doi.org/10.1002/hbm.23670>
- Loggia, M.L., Kim, J., Gollub, R.L., Vangel, M.G., Kirsch, I., Kong, J., Wasan, A.D., Napadow, V., 2013. Default mode network connectivity encodes clinical pain: an arterial spin labeling study. *Pain* 154, 24–33. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.07.029>
- Lorenz, J., Minoshima, S., Casey, K.L., 2003. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain J. Neurol.* 126, 1079–1091. <https://doi.org/10.1093/brain/awg102>
- Mainero, C., Boshyan, J., Hadjikhani, N., 2011. Altered functional magnetic resonance imaging resting-state connectivity in periaqueductal gray networks in migraine. *Ann. Neurol.* 70, 838–845. <https://doi.org/10.1002/ana.22537>
- Megías, A., Petrova, D., Navas, J.F., Cándido, A., Maldonado, A., Catena, A., 2018. Neuroanatomical variations as a function of experience in a complex daily task: A VBM and DTI study on driving experience. *Brain Imaging Behav.* 12, 653–662. <https://doi.org/10.1007/s11682-017-9725-8>

- Meier, M.L., Widmayer, S., Abazi, J., Brügger, M., Lukic, N., Lüchinger, R., Ettlin, D.A., 2015. The Human Brain Response to Dental Pain Relief. *J. Dent. Res.* 94, 690–696. <https://doi.org/10.1177/0022034515572022>
- Melzack, R., 1999. From the gate to the neuromatrix. *Pain* 82, S121–S126. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00145-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00145-1)
- Melzack, R., Casey, K.L., 1968. Sensory motivational and central control determinants of pain a new conceptual model. *Sens. Motiv. Cent. Control Determinants Pain New Concept. Model.*
- Melzack, R., Wall, P.D., 1965. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150, 971–979. <https://doi.org/10.1126/science.150.3699.971>
- Millan, M.J., 2002. Descending control of pain. *Prog. Neurobiol.* 120.
- Milligan, E.D., Watkins, L.R., 2009. Pathological and protective roles of glia in chronic pain. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 23–36. <https://doi.org/10.1038/nrn2533>
- Moayedi, M., Davis, K.D., 2013. Theories of pain: from specificity to gate control. *J. Neurophysiol.* 109, 5–12. <https://doi.org/10.1152/jn.00457.2012>
- Moayedi, M., Weissman-Fogel, I., Salomons, T.V., Crawley, A.P., Goldberg, M.B., Freeman, B.V., Tenenbaum, H.C., Davis, K.D., 2012. White matter brain and trigeminal nerve abnormalities in temporomandibular disorder. *Pain* 153, 1467–1477. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.04.003>
- Moore, R.A., Gay-Escoda, C., Figueiredo, R., Tóth-Bagi, Z., Dietrich, T., Milleri, S., Torres-Lagares, D., Hill, C.M., García-García, A., Coulthard, P., Wojtowicz, A., Matenko, D., Peñarrocha-Diago, M., Cuadripani, S., Pizà-Vallespir, B., Guerrero-Bayón, C., Bertolotti, M., Contini, M.P., Scartoni, S., Nizzardo, A., Capriati, A., Maggi, C.A., 2015. Dexketoprofen/tramadol: randomised double-blind trial and confirmation of empirical theory of combination analgesics in acute pain. *J. Headache Pain* 16, 60. <https://doi.org/10.1186/s10194-015-0541-5>
- Mullins, P.G., Rowland, L.M., Jung, R.E., Sibbitt, W.L., 2005. A novel technique to study the brain's response to pain: proton magnetic resonance spectroscopy. *NeuroImage* 26, 642–646. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.001>

- Niddam, D.M., Wang, S.-J., Tsai, S.-Y., 2021. Pain sensitivity and the primary sensorimotor cortices: a multimodal neuroimaging study. *Pain* 162, 846–855. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002074>
- Ogawa, S, Lee, T.M., Kay, A.R., Tank, D.W., 1990. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 87, 9868–9872.
- Ogawa, Seiji, Lee, T.-M., Nayak, A.S., Glynn, P., 1990. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn. Reson. Med.* 14, 68–78. <https://doi.org/10.1002/mrm.1910140108>
- Ogawa, S., Tank, D.W., Menon, R., Ellermann, J.M., Kim, S.G., Merkle, H., Ugurbil, K., 1992. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 89, 5951–5955.
- Oosterink, F.M.D., de Jongh, A., Hoogstraten, J., 2009. Prevalence of dental fear and phobia relative to other fear and phobia subtypes. *Eur. J. Oral Sci.* 117, 135–143. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2008.00602.x>
- Ortega, F.B., Campos, D., Cadenas-Sanchez, C., Altmäe, S., Martínez-Zaldívar, C., Martín-Matillas, M., Catena, A., Campoy, C., 2019. Physical fitness and shapes of subcortical brain structures in children. *Br. J. Nutr.* 122, S49–S58. <https://doi.org/10.1017/S0007114516001239>
- Palermo, S., Benedetti, F., Costa, T., Amanzio, M., 2015. Pain anticipation: An activation likelihood estimation meta-analysis of brain imaging studies: Pain Anticipation an Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis. *Hum. Brain Mapp.* 36, 1648–1661. <https://doi.org/10.1002/hbm.22727>
- Panigrahy, A., Borzage, M., Blüml, S., 2010. Basic Principles and Concepts Underlying Recent Advances in Magnetic Resonance Imaging of the Developing Brain. *Semin. Perinatol.* 34, 3–19. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2009.10.001>
- Patenaude, B., Smith, S.M., Kennedy, D.N., Jenkinson, M., 2011. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *NeuroImage* 56, 907–922. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.02.046>

- Pattany, P.M., Yeziarski, R.P., Widerström-Noga, E.G., Bowen, B.C., Martinez-Arizala, A., Garcia, B.R., Quencer, R.M., 2002. Proton magnetic resonance spectroscopy of the thalamus in patients with chronic neuropathic pain after spinal cord injury. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 23, 901–905.
- Pauling, L., Coryell, C.D., 1936. The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 22, 210–216.
- Pedrajas Navas, J.M., Molino González, Á.M., 2008. Bases neuromédicas del dolor. *Clínica Salud* 19, 277–293.
- Peek, A.L., Rebbeck, T., Puts, N.A.J., Watson, J., Aguila, M.-E.R., Leaver, A.M., 2020. Brain GABA and glutamate levels across pain conditions: A systematic literature review and meta-analysis of 1H-MRS studies using the MRS-Q quality assessment tool. *NeuroImage* 210, 116532. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116532>
- Provencher, S.W., 2001. Automatic quantitation of localized in vivo 1H spectra with LCModel. *NMR Biomed.* 14, 260–264. <https://doi.org/10.1002/nbm.698>
- Quintero, G., 2013. Advances in cortical modulation of pain. *J. Pain Res.* 713. <https://doi.org/10.2147/JPR.S45958>
- Racek, A.J., Hu, X., Nascimento, T.D., Bender, M.C., Khatib, L., Chiego, D., Holland, G.R., Bauer, P., McDonald, N., Ellwood, R.P., DaSilva, A.F., 2015. Different Brain Responses to Pain and Its Expectation in the Dental Chair. *J. Dent. Res.* 94, 998–1003. <https://doi.org/10.1177/0022034515581642>
- Reckziegel, D., Raschke, F., Cottam, W.J., Auer, D.P., 2016. Cingulate GABA levels inversely correlate with the intensity of ongoing chronic knee osteoarthritis pain. *Mol. Pain* 12, 1744806916650690. <https://doi.org/10.1177/1744806916650690>
- Rexed, B., 1952. The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat. *J. Comp. Neurol.* 96, 414–495. <https://doi.org/10.1002/cne.900960303>
- Reynolds, G., Wilson, M., Peet, A., Arvanitis, T.N., 2006. An algorithm for the automated quantitation of metabolites in in vitro NMR signals. *Magn. Reson. Med.* 56, 1211–1219. <https://doi.org/10.1002/mrm.21081>

- Rhodes, C.J., 2017. Magnetic Resonance Spectroscopy. *Sci. Prog.* 100, 241–292. <https://doi.org/10.3184/003685017X14993478654307>
- Rodriguez-Raecke, R., Niemeier, A., Ihle, K., Ruether, W., May, A., 2013. Structural brain changes in chronic pain reflect probably neither damage nor atrophy. *PloS One* 8, e54475. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054475>
- Roy, M., Shohamy, D., Daw, N., Jepma, M., Wimmer, G.E., Wager, T.D., 2014. Representation of aversive prediction errors in the human periaqueductal gray. *Nat. Neurosci.* 17, 1607–1612. <https://doi.org/10.1038/nn.3832>
- Saavedra Torres, J., 2017. El dolor considerado como la quinta constante vital. <Httpanmdcolombianetindexphp52---Lit.--Lucha-Contra-El-Dolor>.
- Salomons, T.V., Iannetti, G.D., Liang, M., Wood, J.N., 2016. The “Pain Matrix” in Pain-Free Individuals. *JAMA Neurol.* 73, 755–756. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.0653>
- Schmidt-Wilcke, T., Gänssbauer, S., Neuner, T., Bogdahn, U., May, A., 2008. Subtle grey matter changes between migraine patients and healthy controls. *Cephalalgia Int. J. Headache* 28, 1–4. <https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01428.x>
- Schmieder, G., Stankov, G., Zerle, G., Schinzel, S., Brune, K., 1993. Observer-blind study with metamizole versus tramadol and butylscopolamine in acute biliary colic pain. *Arzneimittelforschung.* 43, 1216–1221.
- Segerdahl, A.R., Mezue, M., Okell, T.W., Farrar, J.T., Tracey, I., 2015. The dorsal posterior insula subserves a fundamental role in human pain. *Nat. Neurosci.* 18, 499–500. <https://doi.org/10.1038/nn.3969>
- Senes, A.M., Calvo, A.M., Colombini-Ishikiriyama, B.L., Gonçalves, P.Z., Dionísio, T.J., Sant’ana, E., Brozoski, D.T., Lauris, J.R.P., Faria, F. a. C., Santos, C.F., 2015. Efficacy and Safety of 2% and 4% Articaine for Lower Third Molar Surgery. *J. Dent. Res.* 94, 166S–73S. <https://doi.org/10.1177/0022034515596313>
- Simis, M., Reidler, J.S., Duarte Macea, D., Moreno Duarte, I., Wang, X., Lenkinski, R., Petrozza, J.C., Fregni, F., 2015. Investigation of central nervous system dysfunction in chronic pelvic pain using magnetic resonance spectroscopy and noninvasive brain stimulation. *Pain Pract. Off. J. World Inst. Pain* 15, 423–432. <https://doi.org/10.1111/papr.12202>

- Smith, S.M., 2002. Fast robust automated brain extraction. *Hum. Brain Mapp.* 17, 143–155.
<https://doi.org/10.1002/hbm.10062>
- Song, X.-W., Dong, Z.-Y., Long, X.-Y., Li, S.-F., Zuo, X.-N., Zhu, C.-Z., He, Y., Yan, C.-G., Zang, Y.-F., 2011. REST: a toolkit for resting-state functional magnetic resonance imaging data processing. *PLoS One* 6, e25031. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025031>
- St. John Smith, E., 2018. Advances in understanding nociception and neuropathic pain. *J. Neurol.* 265, 231–238. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8641-6>
- Suzuki, T., Kosugi, K., Suto, T., Tobe, M., Tabata, Y., Yokoo, S., Saito, S., 2018. Sustained-release lidocaine sheet for pain following tooth extraction: A randomized, single-blind, dose-response, controlled, clinical study of efficacy and safety. *PLoS ONE* 13, e0200059. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200059>
- Tanasescu, R., Cottam, W.J., Condon, L., Tench, C.R., Auer, D.P., 2016. Functional reorganisation in chronic pain and neural correlates of pain sensitisation: A coordinate based meta-analysis of 266 cutaneous pain fMRI studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 68, 120–133. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.04.001>
- Taneja, P., Pattni, A., Pearson, D., 2015. What's new in... the management of post-operative pain in dentistry. *SAAD Dig.* 31, 3–7.
- Torres-Lagares, D., Heras-Meseguer, M., Azcarate-Velazquez, F., Hita-Iglesias, P., Ruiz-de-Leon-Hernandez, G., Hernandez-Pacheco, E., Gutierrez-Perez, JI., 2014. The effects of informed consent format on preoperative anxiety in patients undergoing inferior third molar surgery. *Med. Oral Patol. Oral Cirugia Bucal* e270–e273. <https://doi.org/10.4317/medoral.19480>
- Tracey, I., Bushnell, M.C., 2009. How neuroimaging studies have challenged us to rethink: is chronic pain a disease? *J. Pain* 10, 1113–1120. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.09.001>
- Tracey, I., Mantyh, P.W., 2007. The Cerebral Signature for Pain Perception and Its Modulation. *Neuron* 55, 377–391. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.07.012>
- Tsai, Y.-H., Yuan, R., Patel, D., Chandrasekaran, S., Weng, H.-H., Yang, J.-T., Lin, C.-P., Biswal, B.B., 2018. Altered structure and functional connection in patients with classical

- trigeminal neuralgia. *Hum. Brain Mapp.* 39, 609–621.
<https://doi.org/10.1002/hbm.23696>
- Villemure, C., Bushnell, C.M., 2002. Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? *Pain* 95, 195–199. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(02\)00007-6](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(02)00007-6)
- Voevodskaya, O., Poulakis, K., Sundgren, P., van Westen, D., Palmqvist, S., Wahlund, L.-O., Stomrud, E., Hansson, O., Westman, E., for the Swedish BioFINDER Study Group, 2019. Brain myoinositol as a potential marker of amyloid-related pathology: A longitudinal study. *Neurology* 92, e395–e405. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006852>
- von Elm, E., Altman, D.G., Egger, M., Pocock, S.J., Gøtzsche, P.C., Vandenbroucke, J.P., Iniciativa STROBE, 2008. [The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies]. *Rev. Esp. Salud Publica* 82, 251–259. <https://doi.org/10.1590/s1135-57272008000300002>
- Wang, Y., Cao, D.-Y., Remeniuk, B., Krimmel, S., Seminowicz, D.A., Zhang, M., 2017. Altered brain structure and function associated with sensory and affective components of classic trigeminal neuralgia. *Pain* 158, 1561–1570.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000951>
- Warbrick, T., Fegers-Stollenwerk, V., Maximov, I.I., Grinberg, F., Shah, N.J., 2016. Using Structural and Functional Brain Imaging to Investigate Responses to Acute Thermal Pain. *J. Pain* 17, 836–844. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.03.009>
- Watanabe, M., Maemura, K., Kanbara, K., Tamayama, T., Hayasaki, H., 2002. GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs. *Int. Rev. Cytol.* 213, 1–47.
[https://doi.org/10.1016/s0074-7696\(02\)13011-7](https://doi.org/10.1016/s0074-7696(02)13011-7)
- Widerström-Noga, E., Pattany, P.M., Cruz-Almeida, Y., Felix, E.R., Perez, S., Cardenas, D.D., Martinez-Arizala, A., 2013. Metabolite concentrations in the anterior cingulate cortex predict high neuropathic pain impact after spinal cord injury. *Pain* 154, 204–212.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2012.07.022>
- Williams, A.C. de C., Craig, K.D., 2016. Updating the definition of pain. *Pain* 157, 2420–2423.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000613>

- Williams, J.R., 2008. The Declaration of Helsinki and public health. *Bull. World Health Organ.* 86, 650–652. <https://doi.org/10.2471/blt.08.050955>
- Wilson, M., Reynolds, G., Kauppinen, R.A., Arvanitis, T.N., Peet, A.C., 2011. A constrained least-squares approach to the automated quantitation of in vivo ^1H magnetic resonance spectroscopy data: Automated Quantitation of In Vivo ^1H MRS Data. *Magn. Reson. Med.* 65, 1–12. <https://doi.org/10.1002/mrm.22579>
- Xie, S., Zuo, N., Shang, L., Song, M., Fan, L., Jiang, T., 2015. How Does B-Value Affect HARDI Reconstruction Using Clinical Diffusion MRI Data? *PLOS ONE* 10, e0120773. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120773>
- Yeh, F.-C., Badre, D., Verstynen, T., 2016. Connectometry: A statistical approach harnessing the analytical potential of the local connectome. *NeuroImage* 125, 162–171. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.10.053>
- Yeh, F.-C., Verstynen, T.D., Wang, Y., Fernández-Miranda, J.C., Tseng, W.-Y.I., 2013. Deterministic diffusion fiber tracking improved by quantitative anisotropy. *PLoS One* 8, e80713. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0080713>
- Yeh, F.-C., Wedeen, V.J., Tseng, W.-Y.I., 2011. Estimation of fiber orientation and spin density distribution by diffusion deconvolution. *NeuroImage* 55, 1054–1062. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.087>
- Yeh, F.-C., Wedeen, V.J., Tseng, W.-Y.I., 2010. Generalized q-sampling imaging. *IEEE Trans. Med. Imaging* 29, 1626–1635. <https://doi.org/10.1109/TMI.2010.2045126>
- Yoon, E.J., Kim, Y.K., Shin, H.I., Lee, Y., Kim, S.E., 2013. Cortical and white matter alterations in patients with neuropathic pain after spinal cord injury. *Brain Res.* 1540, 64–73. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.10.007>
- Yu, D., Yuan, K., Qin, W., Zhao, L., Dong, M., Liu, P., Yang, X., Liu, J., Sun, J., Zhou, G., von Deneen, K.M., Tian, J., 2013. Axonal loss of white matter in migraine without aura: a tract-based spatial statistics study. *Cephalalgia Int. J. Headache* 33, 34–42. <https://doi.org/10.1177/0333102412466964>
- Zunhammer, M., Schweizer, L.M., Witte, V., Harris, R.E., Bingel, U., Schmidt-Wilcke, T., 2016. Combined glutamate and glutamine levels in pain-processing brain regions are

associated with individual pain sensitivity. Pain 157, 2248–2256.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000634>

11. Publicaciones derivadas de la presente Tesis Doctoral

- a. Torrecillas-Martínez L, Catena A, O'Valle F, Padial-Molina M, Galindo-Moreno P. Does experienced pain affects local brain volumes? Insights from a clinical acute pain model. *Int J Clin Health Psychol*. 2019 May;19(2):115-123. doi: 10.1016/j.ijchp.2019.01.001.

- b. Torrecillas-Martínez L, Catena A, O'Valle F, Solano-Galvis C, Padial-Molina M, Galindo-Moreno P. On the Relationship Between White Matter Structure and Subjective Pain. Lessons From an Acute Surgical Pain Model. *Front Hum Neurosci*. 2020 Nov 24;14:558703. doi: 10.3389/fnhum.2020.558703.

12. Anexos

- a. Anexo 1. Aprobación del Comité Ético en Investigación Humana de la Universidad de Granada (nº 877).


Universidad de Granada
Vicerrectorado de Política
Científica e Investigación

COMISIÓN DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

La Comisión de Ética en Investigación de la Universidad de Granada, oído el informe preliminar del Presidente del Comité en Investigación Humana, emite informe favorable a la metodología en la investigación titulada "INFLUENCIA DE FACTORES EMOCIONALES EN EL PROCESAMIENTO DEL DOLOR DERIVADO DE LA EXTRACCIÓN QUIRÚRGICA DE LOS TERCEROS MOLARES" que dirige D./Dña Laura Torrecillas Martínez, quedando registrada con el nº: 877.

Granada a 27 de mayo de 2014


LA PRESIDENTA
Fdo: Mª Dolores Suárez Ortega


LA SECRETARIA
Fdo: Irene Luque Fernández



b. Anexo 2. Declaración STROBE (von Elm et al., 2008).

Título y resumen	Punto	Recomendación
	1	(a) Indique, en el título o en el resumen, el diseño del estudio con un término habitual (b) Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho y lo que se ha encontrado
Introducción		
Contexto/fundamentos	2	Explique las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica
Objetivos	3	Indique los objetivos específicos, incluida cualquier hipótesis preespecificada
Métodos		
Diseño del estudio	4	Presente al principio del documento los elementos clave del diseño del estudio
Contexto	5	Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluido los períodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos
Participantes	6	(a) Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento Estudios de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Proporcione las razones para la elección de casos y controles Estudios transversales: proporcione los criterios de elegibilidad y las fuentes y métodos de selección de los participantes (b) Estudios de cohortes: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de parejas y el número de participantes con y sin exposición Estudios de casos y controles: en los estudios apareados, proporcione los criterios para la formación de las parejas y el número de controles por cada caso
Variables	7	Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras del efecto. Si procede, proporcione los criterios diagnósticos
Fuentes de datos/medidas	8*	Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración (medida). Si hubiera más de un grupo, especifique la comparabilidad de los procesos de medida
Sesgos	9	Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo
Tamaño muestral	10	Explique cómo se determinó el tamaño muestral
Variables cuantitativas	11	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis. Si procede, explique qué grupos se definieron y por qué
Métodos estadísticos	12	(a) Especifique todos los métodos estadísticos, incluidos los empleados para controlar los factores de confusión (b) Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones (c) Explique el tratamiento de los datos ausentes (<i>missing data</i>) (d) Estudio de cohortes: si procede, explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento Estudios de casos y controles: si procede, explique cómo se aparearon casos y controles Estudios transversales: si procede, especifique cómo se tiene en cuenta en el análisis la estrategia de muestreo (e) Describa los análisis de sensibilidad
Resultados		
Participantes	13*	(a) Describa el número de participantes en cada fase del estudio; por ejemplo: cifras de los participantes potencialmente elegibles, los analizados para ser incluidos, los confirmados elegibles, los incluidos en el estudio, los que tuvieron un seguimiento completo y los analizados (b) Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase (c) Considere el uso de un diagrama de flujo
Datos descriptivos	14*	(a) Describa las características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) y la información sobre las exposiciones y los posibles factores de confusión (b) Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés (c) Estudios de cohortes: resuma el período de seguimiento (p. ej., promedio y total)
Datos de las variables de resultado	15*	Estudios de cohortes: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen a lo largo del tiempo Estudios de casos y controles: describa el número de participantes en cada categoría de exposición, o bien proporcione medidas resumen de exposición
Resultados principales	16	Estudios transversales: describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas resumen (a) Proporcione estimaciones no ajustadas y, si procede, ajustadas por factores de confusión, así como su precisión (p. ej., intervalos de confianza del 95%). Especifique los factores de confusión por los que se ajusta y las razones para incluirlos (b) Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos (c) Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un período de tiempo relevante
Otros análisis	17	Describa otros análisis efectuados (de subgrupos, interacciones o sensibilidad)
Discusión		
Resultados clave	18	Resume los resultados principales de los objetivos del estudio
Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta posibles fuentes de sesgo o de imprecisión. Razone tanto sobre la dirección como sobre la magnitud de cualquier posible sesgo
Interpretación	20	Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados de estudios similares y otras pruebas empíricas relevantes
Generabilidad	21	Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa)
Otra información		
Financiación	22	Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo

c. Anexo 3. Consentimiento informado para la participación en la presente tesis.

HOJA DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO

Departamento de Psicología Experimental

NOMBRE DEL EXPERIMENTO: Influencia de factores emocionales en el procesamiento del dolor derivado de la extracción quirúrgica de los terceros molares

Profesor Responsable: Andrés Catena Martínez
Experimentador Responsable: Laura Torrecillas Martínez
Email: Lautm@correo.ugr.es

Información

El estudio constará de 1 sesión de aproximadamente 60 minutos de duración. Una vez concluido el experimento se te informará de los resultados de dicho estudio y de la metodología utilizada. Asimismo, se te entregarán las papeletas de experimentación. No obstante, es importante que sepas que tu participación es voluntaria y en cualquier caso puedes abandonar el experimento sin que por ello se te penalice. Si quieres abandonar el estudio, notifica al experimentador de ello.

Consentimiento

Acepto participar en el estudio denominado influencia de factores emocionales en el procesamiento del dolor derivado de la extracción quirúrgica de los terceros molares que lleva a cabo Laura Torrecillas Martínez bajo la supervisión de Andrés Catena Martínez del Departamento de Psicología Experimental de la Universidad de Granada. He tomado esta decisión basándome en la información que se me ha proporcionado por escrito y he tenido la oportunidad de recibir la información adicional que he solicitado. Del mismo modo, doy mi consentimiento para la utilización de los datos con fines de investigación respetando el anonimato. Entiendo que puedo retirar este consentimiento en cualquier momento sin recibir una penalización por ello.

Nombre _____

Firma _____

Fecha _____

Si tienes algún comentario relacionado con la organización de estos laboratorios o la experimentación llevada a cabo por el Área de Psicología Básica del Departamento de Psicología Experimental dirígete a la siguiente dirección: psiexpe@ucartuja.ugr.es.

d. Anexo 4. Consentimiento informado para la realización de RMN.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA REALIZACIÓN DE RESONANCIA
MAGNÉTICA

NOMBRE DEL EXPERIMENTO:

Profesor Responsable:

Experimentador Responsable:

Email:

Centro:

Técnico Responsable

Usted va a realizarse una exploración por la imagen, llamada Resonancia Magnética, una técnica que emplea campos magnéticos y ondas de radio (no se emplean rayos X). Esta prueba puede producir una serie de efectos secundarios que debe conocer, con el objetivo de hacer que sea lo más segura posible para usted.

Durante la exploración:

- * Será introducida en el imán, con forma de tubo abierto por ambos extremos
- * Oirá un ruido rítmico, como un golpeteo, de intensidad variable, y será casi la única incomodidad que sentirá
- * El tiempo de exploración puede ser largo, pero podrá hablar con el personal técnico a través de la línea microfónica.
- * Es imprescindible que usted esté quieta, sin moverse durante toda la exploración

Durante la exploración se pueden producir los siguientes EFECTOS:

- Estimulación neuromuscular, es decir, pequeños calambres (es improbable que se presenten)
- Calentamiento del cuerpo
- Ruido
- Atracción o desplazamiento de cualquier objeto metálico que esté dentro o fuera de su cuerpo.

IMPORTANTE:

La resonancia magnética funciona con un alto campo magnético, por lo que de ningún modo pueden entrar personas con marcapasos cardíacos ni otros electroestimuladores.

Indique al personal técnico si:

- * Está embarazada
- * Sospecha que tiene virutas metálicas en cualquier parte, pero especialmente en los ojos o cerca.
- * Es portadora de elementos metálicos (clips, prótesis, metralla, etc.).
- * Ha sido intervenida quirúrgicamente.
- * Padece insuficiencia renal .
- * Va a ser sometida a trasplante.
- * Padece alergia a algún medicamento.

La exploración mediante Resonancia Magnética es inofensiva, no obstante, algunos elementos pueden interferir la calidad de la imagen. Además, al trabajarse con altos campos magnéticos hay que tomar algunas precauciones, ya que algunos objetos pueden poner en peligro su seguridad. Por todo ello, le pedimos que, por favor:

Rellene este formulario (rodeando con un círculo) marcando la respuesta que corresponda a cada caso:

Marcapasos	SI NO
Clips aórticos o carotídeos.....	SI NO
Clips cerebrales.....	SI NO
Neuroestimulador.....	SI NO
Válvulas cardíacas.....	SI NO
Catéter intravenoso con metal	SI NO
Catéter de derivación ventricular	SI NO
Bomba de Insulina.....	SI NO
Electrodos.....	SI NO
Sonotone.....	SI NO
Dispositivo intrauterino.....	SI NO
Posible embarazo	SI NO
Prótesis metálicas.....	SI NO
Placas o tornillos.....	SI NO
Prótesis de oído.....	SI NO
Dentadura postiza.....	SI NO
Prótesis oculares.....	SI NO
Tatuajes.....	SI NO
Virutas metálicas.....	SI NO
Suturas metálicas.....	SI NO
Metrala.....	SI NO

RECUERDE que no podrá acceder a la sala de exploración con tarjetas de crédito ni otros objetos que puedan ser alterados por el campo magnético. No podrá portar joyas, relojes, ganchillos, horquillas, llaves, gafas ni ningún otro objeto metálico. Por favor, acuda sin maquillaje facial.

DECLARACIÓN DE CONFORMIDAD

He leído atentamente la información anterior acerca de la exploración que voy a realizarme y sus posibles riesgos y decido dar mi consentimiento para que se efectúe la exploración. Así mismo, entiendo que puedo retirar este consentimiento cuando lo desee.

D/Dña:

Firma

-Fecha de realización:

-Fecha de nacimiento:

Testigo:

Firma y Fecha:

-Profesional responsable de ésta información

Técnico:

Firma y Fecha:

e. Anexo 5. Cuestionario de seguridad para los participantes.

**Centro de Investigación de Mente, Cerebro y Comportamiento
CUESTIONARIO DE SEGURIDAD PARA LOS PARTICIPANTES RM 3T**

La información de este cuestionario es confidencial. Es importante que lo complete con cuidado y aportando toda la información que se le solicita. Por favor, escriba de forma legible y en mayúsculas, y conteste marcando con una X en las casillas. Consulte al técnico de RM si tiene alguna duda al realizar este cuestionario o antes de entrar en la habitación del sistema RM.

Fecha de nacimiento ____/____/____ Edad ____ años Altura ____ metros Peso ____ Kg Hombre Mujer

1. ¿Ha sufrido previamente una operación? No Si

Si ha contestado afirmativamente, por favor, indique el tipo de operación:

Fecha ____/____/____ Tipo de operación _____
Fecha ____/____/____ Tipo de operación _____
Fecha ____/____/____ Tipo de operación _____

2. ¿Tiene un marcapasos? No Si

3. ¿Ha tenido algún problema relacionado con la aplicación de la técnica RM? No Si

En caso afirmativo, describa el problema: _____

4. ¿Ha sufrido algún daño en el ojo debido a algún objeto metálico (astilla, cuerpo extraño en el ojo, etc.)? No Si

En caso afirmativo, descríballo: _____

5. ¿Tiene algún objeto metálico en su cuerpo (p.e. prótesis)? No Si

En caso afirmativo, descríballo: _____

6. ¿Está tomando alguna medicación? No Si

¿Cuál? _____

7. ¿Sufre alguna enfermedad actualmente o ha tenido problemas de salud en el pasado? No Si

¿Cuál? _____

Para mujeres participantes:

8. ¿Está embarazada o existe la posibilidad de que pueda estarlo? No Si

AVISO: Ciertos implantes y objetos pueden ser peligrosos para usted o interferir con el procedimiento RM. **No entre** en la habitación del sistema RM si tiene alguna duda sobre un implante, o algún objeto que lleve encima. Consulte al Técnico de la RM antes de entrar a la habitación. El sistema RM está **siempre** encendido.

Por favor, indique si tiene:

Un tatuaje o maquillaje permanente	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Un piercing en alguna parte de su cuerpo	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Parches de Nicotina o nitroglicerina	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Algún objeto metálico o cuerpo extraño	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Puntos quirúrgicos, tornillos, suturas metálicas	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Prótesis (rodilla, cadera, etc.)	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Implantes magnéticos o electrónicos	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Implantes radiactivos	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Electrodos internos	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Parches transdérmicos de medicación con soporte metálico	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Cualquier tipo de prótesis (mama, pene, ojos)	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Equipos de inyección de medicinas	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Pierna artificial	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Implantes de cualquier tipo	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
DIU o diafragmas o espirales metálicas contraceptivas	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Dentaduras o aparatos dentales	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Aparatos auditivos	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Esquirlas de metal en ojos o ha sido trabajador del metal	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Pinzas o clips de aneurismas	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Sistemas de neuroestimulación	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Estimulador de la Espina dorsal	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Cualquier tipo de estimulador	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Dispensador de insulina u otra medicación	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Bomba de insulina	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Válvula cardiaca artificial	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Muelle o alambre en los párpados	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Marcapasos metálicos, filtros	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Anus praeter (ano artificial) con cierre magnético	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Cateter o puertos de acceso vascular	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Implante de defibrilador cardíaco (IDC)	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Cateterismo cardíaco Swan-Ganz o catéter de termodilución	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Implantes cocleares, otológicos u otros implantes de oído	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Shunt espinal o intraventricular	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Problema de respiración o de movimiento	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>
Claustrofobia (miedo a espacios cerrados)	No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/>

Antes de entrar a la habitación de la RM debe quitarse TODOS los objetos metálicos incluidos los pendientes, dentaduras, llaves, teléfonos móviles, gafas, horquillas y pinzas del pelo, sortijas, pulseras, colgantes del cuello, collares, clips, tarjetas magnéticas, tarjetas de crédito, bolígrafos, herramientas, navajas, ropa con cremalleras metálicas, etc. Algunas fajas, sostenes y sujetadores pueden contener piezas metálicas. Consulte con el técnico de RM para evitarle heridas y quemaduras.

Por favor, PREGUNTE al técnico ANTES de entrar en la habitación de la RM si tiene alguna pregunta o duda.

Aviso: Es posible que se le pida que se ponga unos auriculares o tapones de los oídos para amortiguar el ruido que produce la RM.

Para su comodidad pida ir al aseo antes de entrar a la resonancia y si cree tener fiebre o una temperatura no habitual comuníquese lo inmediatamente al técnico de RM.

Declaro que la información que he escrito en contestación al cuestionario es correcta. He leído y entendido toda la información de este documento y he tenido la oportunidad de preguntar al operador de la RM mis dudas sobre la información en este documento y sobre el procedimiento de RM

Nombre: _____ Firma: _____ Fecha ____/____/____

PARA USO INTERNO DE LA UNIDAD DE RM (CIMCYC)

Nombre del responsable: _____

Referencia del proyecto: _____

Este documento lo han revisado el responsable y el técnico de la RM y está actualizado en el momento de escanear.

El participante ha mencionado información que hace necesario
comprobar si es seguro realizar una RM en este momento: No Si

Es seguro realizar la RM al participante en este momento: No Si

Nombre del técnico: _____

Firma: _____

Fecha ____ / ____ / ____

f. Anexo 6. Consentimiento informado para la extracción de cordales.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA EXTRACCION DE CORDALES

de conformidad con lo dispuesto en la legislación vigente:

- ✓ *Ley 14/1986, de 25 de abril, General de Sanidad.*
- ✓ *Ley 2/1998, de 15 de junio, de Salud de Andalucía. (BOJA núm.74 de 4 de julio de 1998.*
- ✓ *Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. (BOE núm.274 de 15 de noviembre de 2002).*

D. /Dña. _____, con fecha de nacimiento _____ ,
DNI _____ y domicilio en _____ DECLARA:

Que ha sido informado/a de manera comprensible por el doctor abajo firmante de lo siguiente:

- 1º. Que va a proceder a la extracción de un cordal o muela de juicio. En consecuencia, comprendo que no mantendré esa pieza dental, que únicamente podrá ser sustituido por una prótesis.
- 2º. Que el objetivo del procedimiento consiste en conseguir eliminar los problemas y complicaciones posteriores que su mantenimiento en la boca pueda ocasionar.
- 3º. Que el tratamiento que voy a recibir implica la administración de anestesia local, que consiste en proporcionar, mediante una inyección, sustancias que provocan un bloqueo reversible de los nervios de tal manera que se inhibe transitoriamente la sensibilidad con el fin de realizar el tratamiento sin dolor.
- 4º. Que tendré la sensación de acorchamiento del labio o de la cara, que normalmente van a desaparecer en dos o tres horas.
- 5º. Que la administración de la anestesia puede provocar, en el punto en el que se administre la inyección, ulceración de la mucosa y dolor, y menos frecuentemente, limitaciones en el movimiento de apertura de la boca, que pueden requerir tratamiento ulterior, y que la anestesia puede provocar bajada de tensión que, en casos menos frecuentes, pueden provocar un síncope o fibrilación ventricular, que deben tratarse posteriormente, e, incluso, excepcionalmente, la muerte.
- 6º. Que aunque de mis antecedentes personales no se deducen posibles alergias o alergia al agente anestésico, la anestesia puede provocar urticaria, dermatitis, asma, edema angioneurótico (asfixia), que en casos extremos puede requerir tratamiento urgente.
- 7º. Que, aunque se me han practicado los medios diagnósticos que se han estimado precisos (radiografía), es posible que el estado inflamatorio de la pieza que se me va a extraer pueda producir un proceso infeccioso, que puede requerir tratamiento con antibióticos y antiinflamatorios, del mismo modo que en el curso del procedimiento puede producirse una hemorragia profusa, que exigiría coartarse con la colocación en el alvéolo de una substancia coagulante o mediante sutura. También sé que en el curso del procedimiento pueden producirse, aunque no es frecuente, la rotura de la corona, laceraciones en la mucosa yugal o en la lengua, inserción de la raíz en el seno maxilar, fractura del tabique intrarradicular o de la tuberosidad, que no dependen de la forma o modo de practicarse la intervención, ni de su

correcta realización, sino que son imprevisibles, en cuyo caso el facultativo tomará las medidas precisas, y continuará con la extracción.

8º. Que, aunque no es frecuente, puede producirse luxación de la articulación de la mandíbula e incluso fractura del maxilar, en cuyo caso deber, recibir el tratamiento preciso con un especialista en esa materia y ser revisado para control de ese proceso.

9º. Que, aunque infrecuentemente, y con independencia de la técnica empleada en el procedimiento y de su correcta realización, pueden lesionarse el nervio dentario o el nervio lingual, con pérdida de sensibilidad que normalmente es temporal y desaparece en algunas semanas, pero que puede perdurar durante tres a seis meses, o ser definitiva.

Menos graves resultan las complicaciones infecciosas locales, celulitis, trismo, estomatitis, etc., que suelen poder controlarse farmacológicamente pero que pueden precisar de tratamiento quirúrgico posterior.

10º. Que, como alternativa a la extracción del molar de juicio, podría recurrir a técnicas conservadoras como la endodoncia y la periodoncia, que descarto por su estado, que también se me ha explicado, y por las consecuencias futuras del estado general de la boca.

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas que le he planteado.

También comprendo que en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.

DOY MI CONSENTIMIENTO, para que se me practique el tratamiento de cordales.

En Granada, adede.....

Fdo. El paciente
(o su representante legal)

Fdo. El Odontólogo/Estomatólogo.
Núm. Colegiado.

- g. Anexo 7. Hoja de información sobre RMf para participantes.

HOJA DE INFORMACIÓN ESTUDIO fMRI

CENTRO DE INSTRUMENTACIÓN CIENTÍFICA

NOMBRE DEL PROYECTO:

FINANCIACIÓN:

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

NOMBRE DEL EXPERIMENTO:

Información sobre el experimento (objetivos procedimiento)

Información fMRI:

Hasta la fecha, más de 150 millones de estudios de resonancia magnética se han realizado en todo el mundo. La fMRI ha demostrado ser extremadamente segura mientras se toman precauciones de seguridad adecuadas. La fMRI utiliza campos magnéticos y ondas de radio para obtener imágenes del cerebro. En este estudio se utilizará un escáner de resonancia magnética 3.0

Tesla. No hay exposición a los rayos X o radiactividad durante una resonancia magnética. Todas las exploraciones que se realizan no representan más que un riesgo mínimo ya que los niveles de energía instantánea y acumulada están dentro de los límites de seguridad establecidos.

Se le pedirá que deje objetos metálicos y objetos personales en los casilleros proporcionados. También se le pedirá que se quite las prendas de vestir con insertos metálicos o broches antes de entrar en la sala de resonancia magnética. Se le solicitará información sobre prótesis, implantes, tatuajes, etc. Por favor, pregunte al experimentador si no está seguro acerca de cualquier artículo. Se le pedirá que se acueste en una cama que se desliza en el tubo largo del escáner. Se le dará auriculares y / o tapones para los oídos para la protección auditiva. El escáner de resonancia magnética hace ruidos fuertes durante el funcionamiento normal. Se le pedirá que permanezca muy quieto en esos momentos. En las exploraciones de la cabeza, podemos poner cojines alrededor de la cabeza. Usted será capaz de hablar con el técnico de fMRI por un intercomunicador, y él / ella será capaz de ver y escuchar en todo momento. También se le dará un dispositivo de señalización. Si en algún momento desea interrumpir el estudio, puede llamar los investigadores a través del intercomunicador o presionar el dispositivo de señalización y se le retirará inmediatamente del escáner.

Molestias y riesgos de la fMRI: El riesgo de lesiones es muy bajo durante una resonancia magnética. Sin embargo, la fMRI no es seguro para todos. Puede que no sea seguro, si tiene cualquier metal que contenga hierro en o sobre el cuerpo. Esto es porque el hierro puede

representar un riesgo de seguridad cuando está en presencia de campos magnéticos fuertes. Las ondas de radio también pueden calentar el cuerpo y los objetos metálicos dentro o sobre el cuerpo, resultando posiblemente en quemaduras. Antes de entrar en la sala del escáner, se le harán una serie de preguntas para determinar si es seguro para que usted haga una resonancia magnética en este momento. Por ejemplo, puede no ser seguro hacer una resonancia magnética si tiene un marcapasos cardíaco, clips de aneurisma, un dispositivo intrauterino (DIU), etc. Para su seguridad, es muy importante que conteste todas las preguntas con la verdad. Es posible que usted pueda sentirse incómodo o confinado una vez dentro del escáner. Este sentimiento suele pasar en pocos minutos ya que los experimentadores hablar con usted y comienza el estudio. Puede experimentar mareos, náusea leve, o pequeños destellos de luz en su campo de visión. Estas sensaciones son principalmente debido al movimiento y se detendrá poco después de salir del imán.

No hay riesgos conocidos aparte de los descritos anteriormente. Sin embargo, siempre existe la posibilidad de que existan riesgos desconocidos asociados con este procedimiento. Debido a que la RM no se ha demostrado ser seguro durante el embarazo, es importante que un feto en el útero no se exponga a riesgos innecesarios. Por lo tanto, con el fin de participar en este estudio, no debe estar embarazada en el momento de la exploración.

Hallazgos adicionales: Los investigadores de este proyecto no están capacitados para realizar el diagnóstico médico y los análisis que deben realizarse en el estudio no se han optimizado para encontrar anormalidades. Sin embargo el protocolo de ética incluye la revisión por parte de un neurólogo de todas las resonancias. En caso de que el neurólogo detecte algún hallazgo que sea de relevancia el investigador se comunicará con usted y le pondrá en contacto con el neurólogo para que le facilite información si así lo desea.

Por favor, proporcione la información de contacto para que se le pueda localizar en caso de un hallazgo incidental y/o resultados de relevancia de las pruebas.

Correo electrónico:.....

Dirección postal:.....

Teléfono:.....

Es importante que sepa que su participación es voluntaria y en cualquier caso y en cualquier momento puedes abandonar el experimento sin que por ello se penalice. Si quiere abandonar el estudio, notifíquese al experimentador.

Aseguramos la total confidencialidad de los datos que nos suministra y que registraremos utilizando las tareas experimentales.

Si tiene alguna duda sobre las tareas experimentales o sobre el proyecto pregunte al experimentador o al investigador principal.

HOJA CONSENTIMIENTO ESTUDIO fMRI

CENTRO DE INSTRUMENTACIÓN CIENTÍFICA

NOMBRE DEL PROYECTO:

FINANCIACIÓN:

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

NOMBRE DEL EXPERIMENTO:

Acepto participar en el estudio que se lleva a cabo bajo la supervisión del CENTRO DE INVESTIGACIÓN MENTE CEREBRO Y COMPORTAMIENTO.

- de la Universidad de Granada.*
- He tomado esta decisión basándome en la información que he se me ha proporcionado por escrito y he tenido la oportunidad de recibir información adicional que he solicito.*
- Manifiesto decir la verdad en mis respuestas para garantizar los datos reales que solicito.*
- Entiendo que puedo retirar este consentimiento en cualquier momento sin recibir una penalización por ello.*

Nombre: Nombre del Testigo:

DNI: DNI del testigo:

Firma: Firma del testigo:


Fecha:

Si quieres acceder a los resultados de la investigación deja tu correo electrónico y te enviaremos los artículos científicos que se publicaran gracias a este estudio.

Correo electrónico.....

Firma del responsable del proyecto:.....

- h. Anexo 8. Hoja de instrucciones postoperatorias de la Facultad de Odontología de la Universidad de Granada, dada a cada paciente tras la extracción.



FACULTAD DE ODONTOLÓGIA

PARA DESPUÉS DE UNA OPERACIÓN QUIRÚRGICA EN LA BOCA

Distinguido/a Señor/a:
Hoy se ha llevado a cabo en usted una operación quirúrgica y, para su conocimiento y ayuda, se le entrega en este momento una **hoja de instrucciones**, que deberá seguir durante los próximos días.

Generalidades:
Muerda, por favor, fuertemente, durante una hora, la gasa que, sobre la herida de la operación, le ha sido puesta, en evitación de una hemorragia. No se siente al volante de su vehículo mientras duren los efectos de la anestesia.
Evite, en los próximos días, grandes esfuerzos corporales y reduzca sus actividades deportivas.

Cuidado bucal:
El día de la operación no deben hacerse enjuagues bucales. A partir del segundo día, hágalos con agua y sal sobre todo después de las comidas, para evitar infecciones y mantenga los cuidados de su boca como los hace corrientemente, sin tocar la herida con el cepillo.

Comidas:
En los **próximos días** procure tomar alimentos blandos, no calientes y muy nutritivos. No coma mientras le dure la anestesia.

Alcohol:
Evite, en el primer día, las bebidas alcohólicas, ya que pueden provocar hemorragias.

Antibióticos:
Bajo prescripción, tómale regularmente, como mínimo cuatro días. Durante la toma de Antiinflamatorios pueden disminuir, ligeramente, los efectos o eficacia de la pildora anticonceptiva.

Hemorragias:
En las primeras horas puede aún salir algo de sangre, que, al mezclarse con la saliva, aparentará una hemorragia más intensa de lo que en realidad es: en tal caso debe morder, durante una hora, una gasa enrollada y si no cede le ruego nos consulte. No permanezca, en tal situación, acostado, sino ligeramente incorporado.

Tabaco:
Evite fumar los primeros días. Es conveniente contenerse o fumar menos los siguientes.

Dolores:
Cuando se terminen los efectos de la anestesia, tome una de las tabletas que se le han recetado. Al día siguiente sólo debe quedar un mínimo dolor en la herida; en caso de que así no sea, debe acudir a consultarnos antes del día que se le ha señalado.

Inflamaciones:
Es normal que se produzcan después de la intervención quirúrgica, a causa de la congestión linfática de la zona. El grado depende de la disposición individual, del lugar anatómico de la operación, así como de la clase y dimensión de la misma. Muy eficaces resultan para impedirlo o cuando menos para aminorarla, las compresas frías (trozos de hielo en bolsas o en paños durante 20 minutos cada hora). Esto debe aplicarse lo más pronto posible después de la operación con lo que se conseguirá al mismo tiempo un claro alivio de los dolores.

i. Anexo 9. Hoja de recogida de datos utilizada para cada paciente.

INFLUENCIA DE FACTORES EMOCIONALES EN EL PROCESAMIENTO DEL DOLOR DERIVADO DE LA EXTRACCIÓN QUIRÚRGICA DE LOS TERCEROS MOLARES.

Nombre del paciente:

Código:

Grupo:

Pieza a extraer:

Hora de anestesia:

Latencia anestesia:

Hora de inicio de la cirugía:

Tipo de incisión: bayoneta con descarga

Tipo de cirugía: cordal incluido mesioangulado

Sutura: 3 puntos 3/0

Hora de finalización de la cirugía:

Gel de Clorhexidina o Ácido Hialurónico:

Tratamiento post-operatorio: standard

Inflamación:

Hora entrada en RMF(a):

Dolor justo antes de entrar en RMF(b):

Hora de entrada en RMF(b):

Toma metamizol:

Dolor antes de entrar en RMF (c):

Hora entrada en RMF(c):

