

Rev. Soc. Esp. Dolor  
9: 382-390, 2002

## *Modulación descendente de la información nociceptiva (I)*

M. S. Serrano-Atero\*, F. Peramo\*, A. Cañas\*, P. García-Saura\*\*, C. Serrano-Álvarez\* y J. Caballero\*\*\*

Serrano-Atero MS, Peramo F, Cañas A, García-Saura P, Serrano-Álvarez C and Caballero J. *Descending modulation of nociceptive information (I)*. *Rev Soc Esp Dolor* 2002; 9: 382-390.

### SUMMARY

Brain regions involved in the intrinsic modulation of painful stimuli include somatosensory cortex, hypothalamus, mesencephalon, periaqueductal gray matter and magnus raphe. Electric stimulation of these regions produces analgesia in animals and humans.

From these central structures, fibers descend along the dorsolateral cord to the spine medulla, sending projections to sheets I and V.

Activation of the descending analgesic system has a direct impact on the integration and transmission of nociceptive information in the posterior horn. Blockade of the dorsolateral cord increases the response of nociceptive neurons activated by the painful stimulus.

The descending system has three main components that are functionally interrelated: opiate system, noradrenergic system and serotonergic system.

The opiate system integrated by opiate precursors and their respective peptides is present in the tonsils, the hypothalamus, the periaqueductal gray matter, the magnus raphe and the posterior horn. Noradrenergic neurons are projected from the locus coeruleus and other noradrenergic cells to the posterior horn, along the dorsolateral cord. Stimulation of these areas produces analgesia, likewise the

direct or intrathecal administration of alpha 2 receptor agonists. In the serotonergic system, neurons of the magnus raphe contain serotonin and throw their projections to the medulla through the dorsolateral cord. Pharmacological blockade or injury of the magnus raphe can reduce the effects of morphine and the administration of serotonin to the medulla produces analgesia. © 2002. Sociedad Española del Dolor. Published by Arán Ediciones, S.L.

**Key words:** Nociceptive modulation. Opiate system. Monoaminergic system.

### RESUMEN

Las regiones cerebrales involucradas en la modulación intrínseca del estímulo doloroso incluyen a la corteza somatosensorial, el hipotálamo, el mesencéfalo, la sustancia gris periacueductal y el rafe magnus. La estimulación eléctrica de estas regiones produce analgesia en animales y en humanos.

Desde estas estructuras centrales las fibras descienden por el cordón dorsolateral a la médula espinal, enviando proyecciones a las láminas I y V.

La activación del sistema analgésico descendente tiene un efecto directo en la integración y el paso de la información nociceptiva en el asta posterior. El bloqueo del cordón dorsolateral aumenta la respuesta de las neuronas nociceptivas activadas por el estímulo doloroso.

El sistema descendente tiene tres componentes mayores, interrelacionados funcionalmente: el sistema opioide, el sistema noradrenérgico y el sistema serotoninérgico.

El sistema opioide integrado por los precursores opiáceos y sus respectivos péptidos está presente en la amígdala, el hipotálamo, la sustancia gris periacueductal, el rafe magnus y el asta posterior. Las neuronas noradrenérgicas se proyectan desde el *locus coeruleus* y otras células noradrenérgicas hasta el asta posterior, a través del cordón dorsolateral. La estimulación de estas áreas produce analgesia, al igual que la administración directa o intratecal de agonistas de los receptores alfa 2. En el sistema serotoninérgico, las neuronas del rafe magnus contienen serotonina y envían sus proyecciones a la médula por el cordón dorsolateral. El bloqueo farmacológico o la lesión del rafe

\*Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

\*\*Servicio Anestesiología y Reanimación. Hospital Ciudad de Jaén. Jaén.

\*\*\*Unidad del Dolor. Hospital Universitario San Cecilio. Granada

Recibido: 08-03-02.

Aceptado: 25-06-02.

magnus puede reducir los efectos de la morfina y la administración de serotonina en la médula produce analgesia. © 2002 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Arán Ediciones, S.L.

**Palabras clave:** Modulación nociceptiva. Sistema opioide. Sistema monoaminérgico.

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN
2. EL SISTEMA ANALGÉSICO ENDÓGENO
  - 2.1. Sustrato anatómico
3. MODULACIÓN OPIOIDE DE LA TRANSMISIÓN NOCICEPTIVA
  - 3.1. Sustancia gris periacueductal (SGP)
  - 3.2. Región reticular ventrobulbar (RVB)
  - 3.3. Asta dorsal de la médula espinal

## 1. INTRODUCCIÓN

El descubrimiento de la existencia de sistemas descendentes que modulan la información nociceptiva ha sido la adquisición más importante realizada en los últimos años en el campo de la fisiología del dolor. La primera referencia sobre un hipotético control supraespinal de la sensación dolorosa se atribuye a Head y Holmes quienes, a comienzos del siglo XX, propusieron al tálamo como el centro de la percepción dolorosa y al neocórtex como el centro que modula continuamente la respuesta talámica a los estímulos nociceptivos. Con posterioridad, Hagbarth y Kerr ya en 1954, proporcionaron la primera evidencia experimental sobre la existencia de un control supraespinal de las vías sensitivas ascendentes. Sin embargo, no fue hasta la publicación de la teoría propuesta por Melzack y Wall en 1965 (1), en su clásico estudio "*The Gate Control Theory of Pain*", cuando cobró cuerpo la caracterización de un modelo concreto de modulación específica de la transmisión nociceptiva.

Paralelamente, el descubrimiento del fenómeno de la analgesia producida por estimulación eléctrica (*Stimulation Produced Analgesia, SPA*) sirvió para apoyar la hipótesis de la existencia de sistemas des-

cendentes con influencia sobre la transmisión rostral nociceptiva. El punto de partida fue la demostración por parte de Reynolds, en 1969, de que la aplicación de estímulos eléctricos en el tronco cerebral producía analgesia en la rata (2). Este fenómeno fue posteriormente confirmado por Mayer y cols. al comprobar, también en ratas, que la estimulación del mesencéfalo y diencéfalo produce la desaparición de la respuesta al dolor intenso, permaneciendo la respuesta a otras modalidades sensoriales relativamente inalteradas (3,4). La especificidad de este efecto analgésico y el hecho de que invariablemente se producía a partir de la estimulación de regiones cerebrales homólogas en diferentes especies animales, constituyó una poderosa evidencia a favor de la existencia de un sistema modulador del dolor. Más tarde, se comprobó que la administración de naloxona bloqueaba la analgesia producida por estimulación eléctrica y que la inyección de morfina en la sustancia gris periacueductal (SGP), localización clave para la analgesia por estimulación, daba lugar a la aparición de analgesia (2-8).

Los estudios sobre SPA llevaron a otro hallazgo trascendental, el de la existencia de los péptidos opioides endógenos (POE). El descubrimiento de éstos inició una línea de investigaciones que han tenido implicaciones en un amplio campo de especialidades de la medicina y han constituido uno de los pilares básicos para la comprensión de la neurofisiología del dolor (5,9).

En 1971, Goldstein y cols. descubren la existencia de lugares de fijación específicos para la morfina en el cerebro de la rata (10), y en 1973 otros grupos de investigación demostraban que los receptores opioides se ubican, en altas concentraciones, en aquellas zonas del sistema nervioso en las que los opiáceos desempeñaban sus efectos biológicos incluyendo, lógicamente, las áreas en las que se percibe el dolor (5,9,11,12). Todo ello, indujo a pensar que los receptores opioides actuaban mediando la acción de alguna sustancia producida por el organismo y que ésta debía tener una estructura y efectos similares a los de los opiáceos administrados exógenamente (5,9). Basándose en esta idea se iniciaron las investigaciones que condujeron a la descripción de los péptidos opioides sintetizados por el organismo. Así, se aislaron y caracterizaron dos pentapéptidos con actividad opioide, a los que se denominó encefalinas, haciendo referencia a su origen. Posteriormente se comprobó que la secuencia de aminoácidos de uno de éstos, la met-enkefalina, era semejante a la porción aminoacídica 61-65 de un polipéptido extraído de la hipófisis y constituido por 91 aminoácidos, la betalipotropina,

descubierta 10 años antes, y de la que se desconocía que presentase actividad opioide. Este hallazgo estimuló el estudio de otras partes de la molécula de betalipotropina buscando más péptidos con actividad morfínica, descubriéndose que su porción carboxiterminal presentaba la actividad buscada. A los péptidos descubiertos se les denominó endorfinas, abreviatura de morfina endógena (9).

La localización de las encefalinas en el cerebro y medula espinal de la rata fue realizada por Sar y cols. en 1978 (13) y un año más tarde Uhl y cols. completaron el estudio sobre la distribución de las encefalinas (14). Las dinorfinas fueron identificadas por Goldstein y cols. en 1979, quienes a su vez realizaron la descripción de la distribución de éstas, un año después (5,15,16).

## 2. EL SISTEMA ANALGÉSICO ENDÓGENO

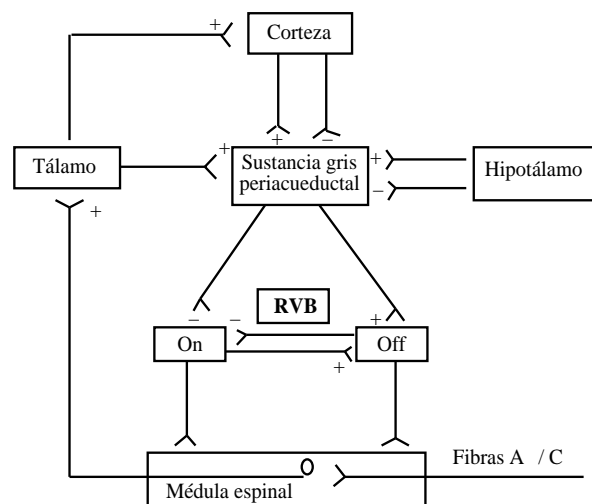
### 2.1. Sustrato anatómico

Actualmente se acepta la existencia de un sistema analgésico endógeno, integrado por una serie de circuitos inhibitorios descendentes, que interviene en la modulación nociceptiva a nivel del asta posterior de la médula (5). Este sistema puede ser activado por diferentes estímulos (estrés, dolor, estimulación eléctrica o administración de opiáceos), y desde un punto de vista bioquímico consta de un primer componente opioide, integrado por las encefalinas y de un segundo constituyente, aminérgico, constituido por la noradrenalina y la serotonina del que se derivan efectos aditivos y sinérgicos (5,17-19). Anatómicamente, funciona a tres niveles, mesencéfalo, bulbo y médula espinal.

El sustrato morfológico fundamental de este sistema se encuentra en las estructuras mediales del tronco cerebral, extendiéndose desde el mesencéfalo hasta la región rostral y ventromedial del bulbo. A nivel del mesencéfalo son particularmente activas las áreas de la sustancia gris periacueductal (SGP), que se extienden hasta el suelo del tercer ventrículo, los núcleos dorsales del rafe y la formación reticular mesencefálica. Estas estructuras se proyectan de forma descendente hacia los núcleos bulbares, como el núcleo magno del rafe, y éstos emiten finalmente sus axones, a través del *funiculus dorsolateralis*, hasta el asta posterior de la médula espinal (20,21).

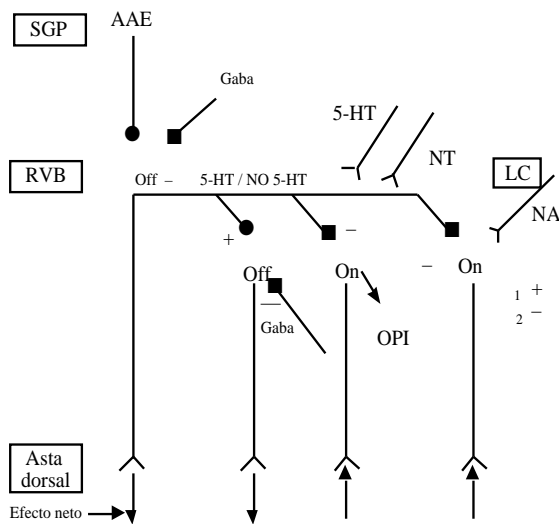
Las estructuras periacueductales y periventriculares reciben influencias de numerosas áreas cerebrales implicadas en funciones sensoriales, emocionales-motivacionales y de atención. Por tanto, estímulos y situa-

ciones muy diversos pueden influir sobre la SGP y ésta a su vez, estimular a los núcleos del rafe. La función de los núcleos situados en la región reticular ventrolateral (RVB) ha sido particularmente estudiada en los últimos años, al comportarse como la vía final común que canaliza las influencias endógenas que van a modular, tanto inhibitoria como facilitadora, la transmisión nociceptiva a nivel espinal (22). En esa región se encuentran el núcleo magno del rafe y la formación reticular ventral más adyacente, que comprende al núcleo reticular gigantocelular y al núcleo reticular paragigantocelular lateral. Esta región bulbar sirve de estación entre la región mesencefálica y los núcleos espinales del asta posterior. Sin embargo, la región RVB no se comporta como un mero lugar de transición de la modulación nociceptiva y ella misma adquiere un especial protagonismo que está siendo cada vez mejor conocido. El hallazgo más notable ha consistido en caracterizar dentro de la región RVB de la rata dos sistemas neuronales con actividad contrapuesta: el sistema de células "on" y el sistema de células "off". El primero incrementa su actividad cuando se aplica un estímulo nociceptivo periférico y permanece activo todo el tiempo que dura la respuesta motora refleja al estímulo; el segundo se caracteriza por interrumpir su actividad inmediatamente antes de que se produzca la respuesta refleja (p.e. reflejo de retirada). Ambos sistemas mantienen una actividad tónica, de carácter alternante, de manera que la actividad de uno de ellos coincide con la inactividad del otro (23) (Fig.1).



**Fig 1.**—Organización del sistema analgésico endógeno que modula la transmisión nociceptiva en el asta posterior de la médula espinal.

Se considera que la función del sistema “on” es la de ejercer una acción neta permisiva e incluso facilitadora de la transmisión nociceptiva en el asta posterior, estas células son activadas por estímulos dolorosos y se inhiben con morfina. Las células del sistema “off” permanecen cerradas antes del reflejo de retirada. Estas células se inhiben por la estimulación dolorosa y se excitan por estimulación eléctrica y aplicación de morfina. Se ha postulado que los opioides inhiben a interneuronas gabaérgicas, que a su vez actúan sobre las células “off”, produciendo sobre éstas un efecto excitativo. El efecto neto de este proceso, será una inhibición de la transmisión nociceptiva en el asta posterior (Fig. 2).



**Fig 2.**—Las neuronas de la SGP, que contienen aminoácidos excitadores (AAE) proyectan a la RVB y excitan células “off” que ejercen un efecto neto inhibitor sobre la transmisión nociceptiva en el asta dorsal. Las células “off”, algunas de las cuales contienen 5-HT, se proyectan extensamente en la RVB. Las células “off” estimulan otras células “off” e inhiben células “on”. Las células “on” proyectan al asta dorsal, donde ejercen un efecto neto facilitador de la transmisión nociceptiva. Las células “on” son inhibidas directamente por neuronas que contienen péptidos opioides (OPI). Algunas de las células “on” inhibidas por OPI contienen GABA y algunos de sus axones colaterales inhiben células “off”. De este modo, un opiáceo puede desinhibir a las células “off”. Otras neuronas extrínsecas contienen neurotensina (NT) o noradrenalina (NA), proveniente del *locus coeruleus* (LC), y 5-HT de los núcleos del rafe. La NA puede ejercer una acción excitadora <sub>1</sub> o inhibitoria <sub>2</sub> (modificado de Fields y cols., 1991).

### 3. MODULACIÓN OPIOIDE DE LA TRANSMISIÓN NOCICEPTIVA

#### 3.1. Sustancia gris periacueductal (SGP)

El descubrimiento del efecto modulador que sobre el dolor ejerce la SGP fue uno de los avances más importantes para entender los mecanismos de modulación del dolor. Estudios posteriores demostraron que la SGP forma parte de un complejo circuito a nivel del SNC que controla la transmisión nociceptiva de la médula espinal (7,24,25). Existen numerosas publicaciones en las que se demuestra el importante papel que desempeña esta estructura (SGP) como punto de activación del sistema analgésico.

La aplicación a este nivel de estímulos eléctricos se asocia con la inhibición de reflejos evocados por estímulos dolorosos, tales como el “tail flick”, los cuales están mediados por conexiones intraespinales (2-4,6,7); y la administración de morfina por vía sistémica o intracerebral produce efectos analgésicos que son susceptibles, igual que en el caso de la estimulación eléctrica, de ser revertidos por la administración previa de naloxona (7,26,27). Las neuronas nociceptivas del asta dorsal son inhibidas de manera selectiva por estimulación de la SGP y la lesión del funiculus dorsolateral bloquea la inhibición que el tronco cerebral ejerce sobre estas neuronas nociceptivas y los reflejos de respuesta a estímulos dolorosos (28).

La SGP integra impulsos procedentes del sistema límbico y diencefalo que ascienden como impulsos nociceptivos del asta dorsal (29). La fuente principal de aferencias diencefálicas a la SGP la constituye el hipotálamo (30,31), de tal forma que la estimulación eléctrica o la microinyección de opiáceos en ciertas regiones hipotalámicas producen analgesia (32,33), siendo este efecto mediado a través de la SGP. Debido a que las fibras del hipotálamo siguen un curso periventricular, pueden ser estimuladas por electrodos colocados en la SGP, pudiendo contribuir de esta manera a la SPA.

Otras aferencias de la SPG proceden del córtex medial prefrontal (34,35) y de la amígdala. Se desconoce si los impulsos procedentes de la corteza tienen un efecto análogo a los hipotalámicos, pero si se ha podido constatar la aparición de analgesia por estimulación de la amígdala y que las lesiones de ésta bloquean ciertas acciones de morfínomiméticos administrados sistémicamente. La amígdala, que recibe proyecciones masivas desde el hipocampo y el neocórtex, constituye otra de las mayores fuentes de aferencias hacia la SGP (36,37). La analgesia que resul-

ta de la microinyección de agonistas opioides en la amígdala se bloquea por la administración de antagonistas opioides en la SGP (38).

La fuente principal de impulsos desde el tronco cerebral hacia la SGP se localiza en el núcleo cuneiforme, la formación reticular pontomedular, el *locus coeruleus* y otros núcleos catecolaminérgicos del tronco cerebral (39). El *locus coeruleus* es la principal fuente de vías noradrenérgicas hacia la SGP. Por su parte, ésta también está conectada a aquellas estructuras de la RVB que dan origen al grueso de las fibras descendentes moduladoras y sólo existe un pequeño contingente de aferencias a la SGP que proviene directamente de la médula. Finalmente la SGP y el adyacente núcleo cuneiforme reciben una importante proyección desde las neuronas nociceptivas de la lámina I de la médula (40,41).

Ya que existen pocas proyecciones directas desde la SGP a la médula, parece probable que la acción moduladora descendente de la SGP se realice a través de la RVM (núcleo magno del rafe y el núcleo reticular paragigantocelular). Como se puede observar después de estudios anatómicos, electrofisiológicos, estimulativos o farmacológicos (21,42-45), la indemnidad de las conexiones SGP-RVB es muy importante para la modulación del dolor. Las proyecciones directas desde la SGP hacia el asta dorsal son mínimas y la acción moduladora de la SGP sobre la médula espinal se realiza sobre todo, aunque no exclusivamente, a través de la RVB. Así, las lesiones anatómicas, la inactivación reversible con lidocaína o la microinyección de antagonistas de aminoácidos excitadores en la RVB producen abolición de la analgesia producida por estimulación eléctrica de la SGP (46-48).

La SGP es citoarquitectural y químicamente heterogénea presentando subdivisiones que difieren en su contribución a la analgesia y el control autonómico (35,49-51). Así, el mayor flujo descendente desde la SGP ventrolateral se dirige hacia el núcleo magno del rafe. En cambio, la SGP dorsolateral se proyecta principalmente hacia el puente dorsolateral (incluyendo el grupo de células noradrenérgicas A5) y la región medular ventrolateral (52,53), áreas que han sido implicadas en el control autonómico. La SGP además proyecta rostralmente hacia el tálamo medial y córtex orbital frontal, permitiendo la posibilidad de un control ascendente de la nocicepción (54).

La SGP contiene varios tipos de endorfinas como cuerpos celulares ricos en encefalinas, dinorfina, y alfa neendorfina, así como terminales hipotalámicas ricas en betaendorfina (14). La beta-endorfina deriva exclusivamente de células localizadas en el hipotálamo,

mientras que las encefalinas y la dinorfina derivan de células localizadas en la propia SGP. Parece ser que la liberación de endorfinas en la SGP es necesaria para que se produzca analgesia (14). En cuanto al tipo de receptores opioides presentes, se suelen encontrar gran densidad de receptores  $\mu$  ( $\mu$ ), menor cuantía de receptores  $\kappa$  ( $\kappa$ ) y escasa o nula de receptores  $\delta$  ( $\delta$ ) (55).

### 3.2. Región reticular ventrobulbar (RVB)

La RVB incluye al núcleo magno del rafe y la formación reticular adyacente que se extiende ventral al núcleo reticular gigantocelular. La aplicación de estimulación eléctrica o la microinyección de opioides o de aminoácidos excitadores en la RVB produce analgesia e inhibición de las neuronas del asta posterior que responden a estímulos dolorosos (22,56).

En la RVB, el núcleo magno del rafe ha sido descrito como un lugar primordial del sistema analgésico endógeno, debido por un lado a las conexiones que establece con la SGP y por otro, a las relaciones que establece con el asta posterior de la médula a través del fascículo dorsolateral (45). El fascículo dorsolateral ejerce una actividad inhibitoria espinal, y se ha comprobado que la lesión bilateral del mismo ocasiona un bloqueo de los efectos antinociceptivos producidos por la estimulación eléctrica de la SGP o la administración sistémica de morfina (57). Otros autores han podido comprobar que la lesión de las astas anteriores medulares también impide la acción antinociceptiva de la morfina, sugiriendo que los fascículos bulboespinales con actividad analgésica inhibitoria descendente no sólo discurren por la zona posterior de la médula sino también por la región anterior (32,58). Como prueba de la participación directa del núcleo magno del rafe en el sistema analgésico endógeno, hay evidencias que demuestran que su estimulación eléctrica o la administración local, intracerebral o sistémica de morfina determinan la aparición de efectos antinociceptivos (20,59,60). Esta acción antiálgica se ejerce mediante la creación de un estímulo inhibitorio descendente que actúa a nivel del asta posterior.

La SGP y el núcleo cuneiforme constituyen la principal fuente de aferencias a la RVB, que además recibe proyecciones de neuronas serotoninérgicas procedentes del rafe dorsal (30). También existe una conexión neurotensinérgica entre la SGP y la RVB (30, 61,62). Es decir, que la RVB recoge impulsos de neuronas situadas en el cerebro medio que contienen serotonina y neurotensina.

Aunque se ha demostrado que las aferencias de la SGP a la RVB son excitatorias, hasta el momento se desconoce el neurotransmisor implicado en el paso de la información nociceptiva desde el mesencéfalo hasta el bulbo. Puesto que muchas neuronas que se proyectan sobre la RVB contienen neurotensina, se ha postulado que éste podría ser el neurotransmisor responsable, y de hecho, la administración intracisternal de neurotensina produce una potente analgesia; pero no se puede descartar que también participen el L-glutamato y el L-aspartato (42).

También ha podido demostrarse la existencia de terminales encefalinérgicas a este nivel (13,14), habiendo sugerido algunos autores que la morfina administrada sistémicamente actúa a nivel del núcleo magno del rafe mediante la activación de neuronas encefalinérgicas (63,64). Sin embargo, aunque la SGP tiene un alto contenido en neuronas ricas en encefalinas, sustancia P y neuronas gabaérgicas (65-67), aparentemente, éstas no se proyectan a la RVB (68,69).

Por otra parte, los efectos analgésicos de la morfina pueden eludirse por la lesión del núcleo magno del rafe (70), estructura muy rica en terminaciones serotoninérgicas (7,26,71), lo que significa que la estimulación de este núcleo produce la activación del sistema serotoninérgico descendente y que la eliminación de aquellas terminaciones hace desaparecer los efectos analgésicos de la morfina (72). Es decir, que la estimulación de este núcleo se traduce en un aumento de liberación de serotonina extracelular a nivel del asta posterior medular y del líquido cefalorraquídeo (19) y ello hace pensar que la analgesia que se desprende de este mecanismo puede ser bloqueada por la administración de antiserotoninérgicos. Finalmente, la RVB además recibe importantes aferencias de la región medial del hipotálamo (73), así como de neuronas noradrenérgicas de las áreas A5 y A7 del tegmento pontomesencefálico dorsolateral (74).

Aunque las proyecciones espinales directas hacia la RVB son muy escasas, sí recibe importantes influencias espinales indirectas a través de la SGP y el núcleo cuneiforme. Otra ruta espinal colateral procede del núcleo adyacente reticular gigantocelular, el cual recibe gran cantidad de proyecciones desde las neuronas nociceptivas espinoreticulares, que a su vez se proyectan masivamente hacia la RVB (75).

Muchas neuronas y terminaciones nerviosas de la RVB contienen encefalinas, pero no se han encontrado grandes poblaciones de receptores opioides en esta zona; aunque la microinyección de morfina a

este nivel produce una potente analgesia. A nivel del tronco dorsal bajo (protuberancia y bulbo), los receptores  $\mu$  abundan en el núcleo parabraquial, núcleo del tracto solitario y núcleo espinal del trigémino, estando menos representados en el núcleo magno del rafe y en los núcleos reticulares gigantocelular y reticular. Los receptores  $\delta$  se encuentran en esos mismos núcleos aunque con densidad inferior y los receptores  $\kappa$  aparecen casi exclusivamente en el núcleo del tracto solitario y núcleo parabraquial (23).

### 3.3. Asta dorsal de la médula espinal

En el asta dorsal de la médula se produce la integración de toda la información nociceptiva, ya que es aquí donde se produce el encuentro final de todas las vías que convergen en este proceso (5).

La RVB es la fuente principal de proyecciones desde el tronco cerebral al asta dorsal medular. La estimulación eléctrica de la RVB inhibe de forma selectiva las neuronas nociceptivas del asta dorsal y este efecto se bloquea por lesión del *funiculus dorsolateralis* (DLF). Además, las lesiones del DLF bloquean tanto el reflejo espinal del "tail flick" como otras respuestas más complejas, organizadas rostralmente, como la vocalización (21,76-78). Las terminaciones espinales de los axones procedentes de la RVB son más densos en la lámina I y II (sustancia gelatinosa) y lámina V (79). Estas láminas son receptoras de las aferencias primarias y sus neuronas responden máximamente a estímulos dolorosos (80). La mayoría de las neuronas de la lámina II son interneuronas excitatorias que reciben y procesan impulsos procedentes de las aferencias primarias hacia neuronas de estratos marginales. Otras interneuronas en la lámina I y II contienen neurotransmisores inhibitorios como el GABA y encefalinas (81) y probablemente son una fuente de transmisores inhibitorios.

Se ha demostrado la existencia, en el asta posterior de la médula, de gran cantidad de receptores opioides, fundamentalmente a nivel de la sustancia gelatinosa y en este orden de frecuencia  $\mu > \delta > \kappa$  (26,71). De la misma manera se ha constatado la presencia de péptidos opioides endógenos tanto a nivel de cuerpos celulares como de fibras nerviosas. En la médula espinal la mayor parte de los péptidos opioides endógenos se localizan en las láminas más superficiales formando parte de circuitos locales, y en menor cuantía forman parte de circuitos descendentes de complejos originados en los núcleos del rafe (26,27,71,82). El sistema opioide espinal parece tener una función inhi-

bitoria de los impulsos nociceptivos; dicho efecto podría producirse a través de circuitos de carácter local mediados por las encefalinas, o mediante la activación del sistema analgésico endógeno que intervinería activando neuronas de proyección inhibitoria descendente de naturaleza opioide o aminérgica (26). Parece, por otra parte, que las vías inhibitorias descendentes de naturaleza opioide ejercen sus efectos tanto a nivel presináptico (sobre los aferentes primarios en las láminas superficiales del asta posterior) como postsináptico (sobre las neuronas de proyección ascendente). Actualmente se considera que las interneuronas de la médula espinal que contienen péptidos opioides endógenos pueden ejercer un control pre o postsináptico de las fibras aferentes primarias. Dicha mediación podría llevarse a cabo mediante la hiperpolarización de las fibras nerviosas de tipo C o a través de la regulación postsináptica de neuronas de proyección rostral, interviniendo en este caso las encefalinas (42). Para la mayoría de investigadores las interneuronas que contienen encefalinas ejercerían un control postsináptico sobre neuronas nociceptivas de proyección ascendente. De hecho, se han identificado terminales encefalinérgicas que sinapsan con neuronas del haz espinotalámico.

En resumen, existe una vía que se extiende desde la corteza frontal y el hipotálamo, a la SGP y la RVB, y desde allí al asta posterior de la médula, a través del *funiculus dorsolateralis*. La activación de este sistema por estimulación eléctrica o por microinyección de morfínomiméticos provoca una supresión selectiva de las neuronas nociceptoras del asta posterior, con la consiguiente producción de analgesia. Existe asimismo, una modulación intracortical que influye sobre la integración del dolor, merced a estrechas relaciones entre las áreas I y II del córtex y entre la corteza y el sistema límbico.

La presencia de receptores específicos para la morfina y las encefalinas ha sido reiteradamente demostrada por numerosos equipos de investigación. Parece pues incuestionable la existencia de un sistema analgésico fisiológico endógeno mediado por endorfinas (EMAS: *endorphin-mediated analgesia system*), cuyo funcionamiento no ha podido ser del todo aclarado. Aunque la mayoría de las neuronas de la SGP y la RVB son activadas por estímulos nociceptivos, una minoría son inhibidas por esos mismos estímulos. Algunas células de la SGP aumentan su descarga al ser estimuladas por el córtex, lo cual sugiere que factores de atención y otros factores también corticales, podrían activar el EMAS.

Todo parece indicar que en este sistema de analgesia fisiológico endógeno se establece un bucle o *feedback*

negativo, de manera que un estímulo nociceptivo puede activar el sistema, el cual, a su vez, suprime la transmisión del impulso generado. El estrés, el miedo, la intensidad del estímulo o su duración, son factores que influyen decisivamente en la activación del EMAS (42).

#### CORRESPONDENCIA:

Marisa Serrano Atero  
Avda. Andaluces, 2-11º D  
18012 Granada  
e-mail. marisa.atero@terra.es

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Mellzack R, Wall P. Pain mechanism: a new theory. *Science* 1965; 150: 971-9.
2. Reynolds DV. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science* 1969; 164: 444-5.
3. Mayer DJ. Analgesia from electrical stimulation in the brain stem of the rat. *Science* 1971; 174: 1351-4.
4. Mayer DJ, Lieberkind JC. Pain reduction by focal electrical stimulation of the brain: An anatomical and behavioral analysis. *Brain Res* 1974; 68: 73-93.
5. Miranda A. Dolor postoperatorio. 1ª ed., Barcelona: Jims, 1992.
6. Liebeskind JC, Guilbaud, Besson JM, et al. Analgesia from electrical stimulation of periaqueductal gray matter in the cat: behavioral observations and inhibitory effects on spinal cords interneurons. *Brain Res* 1973; 50: 441-6.
7. Mayer DJ, Price DD. Central nervous system mechanism of analgesia. *Pain* 1976; 2: 379-404.
8. Terenius L. Endogenous peptides and analgesia. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1978; 18: 189-204.
9. Harrison TR (ed.). Principios de Medicina Interna. 14ª ed. Mexico: McGraw-Hill, 1998.
10. Goldstein A, Lowmy LI, Pal BK. Stereospecific and non-specific interaction of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain. *Proc Nat Acad Sci USA* 1971; 68: 1742-7.
11. Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: Demonstration in nervous tissue. *Science* 1973; 179: 1011-4.
12. Simon EJ, Hiller JM, Edelman A. Search for an endogenous ligand for the opiate receptor. *Act Physiol Scand* 1975; 94: 74-81.
13. Sar M. Immunohistochemical localization of enkephalin in rat brain and spinal cord. *J Comp Neurol* 1978; 182: 17-38.
14. Uhl GR, Goodman RR, Kuhar MJ, et al. Immunohistochemical mapping of enkephalin containing cell bodies, fibers and nerve terminals in the brain stem of the rat. *Brain Res* 1979; 166: 75-94.
15. Goldstein A, Tachibana S, Lowmy LI, et al. Dynorphin-1-13, an extraordinarily potent opioid peptide. *Proc Nat Acad Sci USA*. 1979; 76: 6666-70.
16. Goldstein A, Ghazarossian VE. Immunoreactive dy-

- norphin in pituitary and brain. *Proc Nat Acad Sci USA* 1980; 77: 6207-10.
17. Kim KW, Cox BM. Inhibition of norepinephrine release from rat cortex slices by opioids: differences among agonist in sensitivities to antagonist suggest receptor heterogeneity. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267: 1153-60.
  18. Schoffelmeer ANM, DeVries TJ, Hogenboom F, et al. Mu and delta receptor inhibitorily linked to dopamine-sensitive adenylate cyclase in rat striatum display a selectivity profile toward endogenous opioid peptides different from that of presynaptic mu, delta and kappa receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267: 205-10.
  19. Zemian FP, Murphy AZ, Behbehani MM. 5-HT<sub>1A</sub> receptors mediate the effect of the bulbospinal serotonin system on spinal dorsal horn nociceptive neurons. *Pharmacology* 1994; 48: 1-10.
  20. Cross SA. Pathophysiology of pain. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 375-83.
  21. Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control mechanism: review and hypothesis. *Ann Neurol* 1978; 4: 451-62.
  22. Fields HL, Heinricher MM, Mason P. Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Ann Rev Neurosci* 1991; 14: 219-45.
  23. Florez J, Reig E. *Terapéutica Farmacológica del Dolor*. Ediciones Universidad de Navarra. Pamplona. Eunsa, 1993.
  24. Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control mechanisms: review and hypothesis. *Ann Neurol* 1978; 4: 451-62.
  25. Fields HL. Sources of variability in the sensation of pain. *Pain* 1988; 33: 195.
  26. Puig MM. Analgesia producida por la administración subaracnoidea y epidural de opioides: Lugar y mecanismos de acción. *Rev Esp Anestesiología y Reanimación* 1986; 33: 37-44.
  27. Cerveró F. Modulación medular y supramedular de la información nociceptiva: base neurofisiológica del alivio del dolor por los opiáceos intratecales. *Dolor* 1986; 1: 65-70.
  28. Basbaum AI, Clanton CH, Fields HL. Opiate and stimulus produced analgesia: functional anatomy of a medullary pathway. *Proc Nat Acad Sci USA* 1976; 73: 4685-8.
  29. Bandler R, Keay KA. Columnar organization in the midbrain periaqueductal gray and the integration of emotional expression. *Prog Brain Res* 1996; 107: 285-300.
  30. Beitz AJ. The sites of origin of brainstem neurotensin and serotonin projections to the rodent nucleus raphe magnus. *J Neurosci* 1982; 2: 829-42.
  31. Reichling DB, Basbaum AI. Contribution of brainstem GABAergic circuitry to descending antinociceptive controls: GABA-immunoreactive projection neurons in the periaqueductal gray and nucleus raphe magnus. *J Comp Neurol* 1990; 302: 302-77.
  32. Rhodes DL, Liebeskind JC. Analgesia from rostral brainstem stimulation in the rat. *Brain Res* 1978; 143: 521-32.
  33. Manning BH, Morgan MJ, Franklin KBJ. Morphine analgesia in the formalin test: evidence for forebrain and midbrain sites of action. *Neuroscience* 1994; 63: 289-94.
  34. Hardy SGP, Leichnetz GR. Cortical projection to the periaqueductal gray in the monkey: a retrograde and orthograde horseradish peroxidase study. *Neuroscience* 1981; 22: 97-101.
  35. Bandler R, Shipley MT. Columnar organization in the midbrain periaqueductal gray: modules for emotional expression? *Trends Neurosci* 1994; 17: 379-89.
  36. Aggleton IP (ed.). *The amygdala*. New York: Wiley-Liss, 1992.
  37. Gray TS, Magnuson DJ. Peptide immunoreactive neurons in the amygdala and the bed nucleus of the stria terminalis project to the midbrain central gray in the rat. *Peptides* 1992; 13: 451-60.
  38. Pavlovic Z, Cooper M, Bodnar R. Opioid antagonists in the periaqueductal gray inhibit morphine and buprenorphine analgesia elicited from the amygdala of rats. *Brain Res* 1996; 741: 13-26.
  39. Herbert H, Saper CB. Organization of medullary adrenergic and noradrenergic projections to the periaqueductal gray matter in the rat. *J Comp Neurol* 1992; 315: 24-52.
  40. Menetrey DA, Chaouh A, Binder D, et al. The origin of the spinomesencephalic tract in the rat: an anatomical study using the retrograde transport of horseradish peroxidase. *J Comp Neurol* 1982; 206: 193-207.
  41. Hylden JL, Wilcox GL. Intrathecal serotonin in mice: analgesia and inhibition of a spinal action of substance P. *Life Sci* 1986; 33: 789-795.
  42. Muriel C, Madrid JL. *Estudio y tratamiento del dolor agudo y crónico*. 1ª ed. Madrid: Libro del Año, 1994.
  43. Semenka FM, Lumb BM, Lovick TA. Projections from nucleus raphe obscurus to the periaqueductal grey matter in the rat. *Neuroscience* 1994; 170: 9.
  44. Kazakov VN, Kravtsov PYA, Krakhotkina ED y cols. Sources of cortical, hypothalamic and spinal serotonergic projections: topical organization within the nucleus raphe dorsalis. *Neuroscience* 1993; 56: 157-64.
  45. Muriel C, Madrid JL. *Tratamiento farmacológico del dolor*, 1ª ed. Madrid: Europharma, 1993.
  46. Behbehani MM, Fields HL. Evidence that an excitatory connection between the periaqueductal grey and nucleus raphe magnus mediates stimulation produced analgesia. *Brain Res* 1979; 170: 85-93.
  47. Aimone LD, Gebhart GF. Stimulation-produced spinal inhibition from the midbrain in the rat is mediated by an excitatory amino acid neurotransmitter in the medial medulla. *J Neurosci* 1986; 6: 1903-813.
  48. Urban MO, Smith DJ. Nucleid within the rostral ventromedial medulla mediating morphine antinociception from the periaqueductal gray. *Brain Res* 1994; 652: 9-16.
  49. Cannon JT, Prieto GJ, Lee A, et al. Evidence for opioid and non-opioid forms of stimulation produced analgesia in the rat. *Acta Physiol Scand* 1982; 243: 315-21.
  50. Lovick TA. Integrated activity of cardiovascular and pain regulatory systems. *Prog Neurobiol* 1993; 40: 631-44.
  51. Keay KA, Clement CI, Owler B, et al. Convergence of deep somatic and visceral nociceptive information into a discrete ventrolateral midbrain periaqueductal



- gray region. *Neuroscience* 1994; 61: 727-32.
52. Van Bockstaele EJ, Aston-Jones G, Pieribone VA, et al. Subregions of the periaqueductal gray topographically innervate the rostral ventral medulla in the rat. *J Comp Neurol* 1991; 309: 305-27.
  53. Cameron AA, Kahn IA, Westlund KN, et al. The efferent projections of the periaqueductal gray in the rat: a phaseolus vulgaris-leucoagglutinin study. II Descending projections. *J Comp Neurol* 1995; 351: 585-601.
  54. Coffield JA, Bowen KK, Miletic V. Retrograde tracing of projections between the nucleus submedius, the ventrolateral orbital cortex, and the midbrain in the rat. *J Comp Neurol* 1992; 321: 488-99.
  55. Mendelsohn FAO, Paxinos G (eds.). *Receptors in the human nervous system*. New York, Academic Press, Inc. 1991.
  56. Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Ann Rev Neurosci* 1984; 7: 309-38.
  57. Basbaum AI, Marley NJE, O'keefe J, et al. Reserval of morphine and stimulus produced analgesia by subtotal spinal cord lesion. *Pain* 1977; 3: 43-56.
  58. Minson JB, Llewellyn-Smith IJ, Pilowsky PM, et al. Bulbosplinal neuropeptide immunoreactive neurons in the rat: comparison with adrenaline-synthesising neurons. *J Auton Nerv Syst* 1994; 47: 233-43.
  59. Oliveras JL, Redjemi F, Guilbaud G, et al. Analgesia induced by electrical stimulation of the inferior central nucleus of the raphe magnus. *Pain* 1984; 19: 249-57.
  60. Du HJ, Kitahata LM, Thalhammer JG, et al. Inhibition of nociceptive neuronal responses in the cat's spinal dorsal horn by electrical stimulation and morphine microinjection in nucleus raphe magnus. *Pain* 1984; 19: 249-57.
  61. Urban MO, Smith DJ. Role of neurotensin in the nucleus raphe magnus in opioid induced antinociception from the periaqueductal gray. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 265: 580-6.
  62. Urban MO, Smith DJ. Localization of the antinociceptive and antianalgesic effects neurotensin within the rostral ventromedial medulla. *Neuroscience* 1994 a; 174: 21-25.
  63. Dickenson AH, Oliveras JL, Besson JM. Roles of the nucleus raphe magnus in opiate analgesia as studied by microinjection technique in the rat. *Brain Res* 1979; 170: 95-111.
  64. Oliveras JL, Hosobuchi Y, Redjemi F, et al. Opiate antagonist, naloxone, strongly reduces analgesia induced by stimulation of a raphe nucleus (centralis inferior). *Brain Res* 1977; 120: 221-9.
  65. Hokfelt T, Elde R, Johansson O. The distribution of enkephalin-immunoreactive cell bodies in the rat central nervous system. *Neuroscience* 1977a; 5: 25-31.
  66. Hokfelt T, Ljungdahl A, Terenius LKE. Immunohistochemical analysis of peptide pathways possibly related to pain and analgesia: enkephalin and substance P. *Proc Nat Acad Sci USA* 197 b; 74: 3081-5.
  67. Moss MS, Glazer EJ, Basbaum AI. The peptidergic organization of the cat periaqueductal gray. I. The distribution of immunoreactive enkephalin-containing neurons and terminalis. *J Neurosci* 1983; 3: 603-16.
  68. Prichard SM, Beitz AJ. The localisation of brainstem enkephalinergic and substance P neurons which project to the rodent nucleus raphe magnus. *Soc Neurosci, Abstracts* 1981; 7: 59.
  69. Ramírez F, Venegas H. Tooth pulp stimulation advances both medullary off-cell pause and tail flick. *Neuroscience* 1989; 100: 153-6.
  70. Yaksh TL, Plant RL, Rudy TA. Studies on the antagonism by raphe lesions of the antinociceptive action of systemic morphine. *Eur J Pharmacol* 1977; 41: 399-408.
  71. Puig MM. Receptores y péptidos opiáceos: distribución, función y especificidad de los mismos. Opiáceos por vía espinal e intraventricular: farmacocinética y farmacodinamia. *Dolor* 1986; 1: 71-6.
  72. Mohrland JS, Gebhart GF. Effect of selective destruction of serotonergic neurons in nucleus raphe magnus on morphine-induced antinociception. *Life Sci* 1980; 27: 2627-32.
  73. Holstege R, Bandler R, Saper CB (eds). *Progress in Brain Res* New York: Elsevier, 1996.
  74. Clark FM, Proudfit HK. Projections of neurons in the ventromedial medulla to pontine catecholamine cell groups involved in the modulation of nociception. *Brain Res* 1991a; 540: 105-15.
  75. Fields HL, Clanton CH, Anderson SD. Somatosensory properties of spinoreticular neurons in the cat. *Brain Res* 1977a; 120: 49-66.
  76. Fields HL, Basbaum AI, Clanton CH, et al. Nucleus raphe magnus inhibition of spinal cord dorsal horn neurons. *Brain Res* 1977 b; 126: 441-53.
  77. Fields HI, Heinricher MM, Mason P. Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Ann Rev Neurosci* 1991; 14: 219-45.
  78. Willis WD, Haber LH, Martin RF. Inhibition of spinothalamic tract cells and inter-neurons by brainstem stimulation in the monkey. *J Neurol* 1977; 40: 968-81.
  79. Basbaum AI, Clanton CH, Fields HL. Three bulbospinal pathways from the rostral medulla of the cat: an autoradiographic study of pain modulating systems. *J Comp Neurol* 1978; 178: 209-24.
  80. Willis WD, Coggeshall RE. *Sensory mechanisms of the spinal cord*, 2 ed, New York: Plenum Press, 1991.
  81. Todd AJ, Spike RC, Johnston HM. Immunohistochemical evidence that Met-enkephalin and GABA coexist in some neurons in rat dorsal horn. *Brain Res* 1992; 584: 149-56.
  82. Smith G, Covino B (eds). *Acute Pain*. Londres: Butterworths, 1985.