

EDUCACIÓN MÉDICA CONTINUA

BASES FISIOLÓGICAS DE LA ANALGESIA: DESDE LA MODULACIÓN PERIFÉRICA HASTA LA REGULACIÓN CORTICAL

PHYSIOLOGICAL BASES OF ANALGESIA: FROM PERIPHERAL MODULATION TO CORTICAL REGULATION

Rodríguez Umaña, David Mauricio¹; Ríos Reyes, María Laura² y Brenes García, Oscar³

¹ Departamento de Fisiología, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2350-5445>. Correo: davidmauricio.rodriguez@ucr.ac.cr

² Departamento de Fisiología, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID ID:

<https://orcid.org/0000-0001-9276-2907>. Correo: maria.riosreyes@ucr.ac.cr

³ Departamento de Fisiología, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica. ORCID ID:

<https://orcid.org/0000-0003-3830-9364>. Correo: oscar.brenes_g@ucr.ac.cr

Resumen La analgesia ha sido un objetivo terapéutico a lo largo de los años, y se ha estudiado con énfasis en la capacidad propia del organismo de hacer sentir alivio parcial o total del dolor ante la presencia de estímulos nociceptivos, más específicamente en lo que se conoce como el Sistema Endógeno de Analgesia. El objetivo de esta revisión es dar un marco de las bases fisiológicas que están involucradas en este sistema y su modulación a diferentes niveles. La teoría de la compuerta sirvió durante mucho tiempo para dar un panorama básico de la modulación del dolor a nivel de la médula espinal, luego se fue complejizando hasta lo que se conoce en la actualidad. El tallo cerebral modula estos circuitos medulares mediante el sistema sustancia gris periacueductal-médula ventromedial rostral, así como otros sistemas neuronales que son noradrenérgicos y serotoninérgicos. Y finalmente, los centros superiores que participan en esta modulación del dolor se ubican en diferentes cortezas como la prefrontal, cíngula anterior y motora, y también en estructuras profundas como la amígdala. La revisión concluye con una correlación farmacológica acerca de los posibles mecanismos que podrían ser blanco de terapias en el tratamiento del dolor.

Palabras clave: dolor, nocicepción, analgesia. Fuente: NLM, MeSH.

Recibido: 15 Enero 2020. Aceptado: 20 Marzo 2020. Publicado: 28 Abril 2020.

Abstract: Analgesia has been a therapeutic target over the years and has been studied with emphasis on the body's own ability to make people feel partial or total pain relief in the presence of a nociceptive stimulation, especially in what is known as the Endogenous Analgesic System. The objective of this review is to provide a framework of the physiological bases that are involved in this system and its modulation at different levels. The gate theory served for a long time to give a basic overview of the modulation of pain at the spinal cord, then it became more complex until what is known today. The brain stem modulates these spinal cord circuits through the periaqueductal gray-rostral ventromedial medulla system, as well as other serotonergic and noradrenergic neuronal systems. Finally, the upper centers that participate in pain modulation are in different structures such as the prefrontal, anterior cingulate and motor cortex, and also in deep nuclei such as the amygdala. The review concludes with a pharmacological correlation on possible mechanisms that could be the target of therapies in the treatment of pain.

Key words: pain, nociception, analgesia. Source: NLM, MeSH.

INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la Asociación Internacional de Estudios del Dolor (IASP), el dolor puede definirse como “una experiencia sensorial y emocional no placentera asociada con un daño tisular generado o potencial” (1). La vida cotidiana nos ha demostrado que esta experiencia es modulable. Desde la infancia se enseña que al caer y sufrir un golpe o una cortada se podía disminuir la sensación de dolor frotando una zona aledaña al sitio dañado por la caída. La veracidad de este hecho ha llevado incluso al desarrollo de técnicas para la disminución del dolor, como la estimulación eléctrica transcutánea. Pero ¿De qué forma se puede explicar fisiológicamente este hecho empírico tan presente en la mentalidad colectiva?

PERCEPCIÓN DEL DOLOR

En primer lugar, se debe de tener presente que las señales nocivas o dañinas activan neuronas receptoras específicas llamadas nociceptores, estas células con alto umbral de activación son capaces de responder a una amplia variedad de estímulos físicos y químicos (deformación mecánica, temperatura, químicos y moléculas derivadas del daño tisular) (2, 4). Cuando nos exponemos a un estímulo nocivo la activación de los nociceptores inicia una señal que viaja a través de una serie de

neuronas, conformando varias vías neurales que permitirán la integración central de la sensación de dolor en diferentes estructuras encefálicas llamadas en conjunto, la neuromatriz del dolor (1, 5).

Para los detalles anatómicos de las diferentes vías neurales relacionadas con la integración central del dolor se recomienda consultar otras fuentes como las que aquí se señalan (6,7).

Es importante recalcar que todas estas vías inician con sinapsis excitatorias a nivel de las astas dorsales de la médula espinal, entre las neuronas nociceptivas de primer orden y las neuronas de proyección o las interneuronas propriomedulares, llamadas en conjunto neuronas de segundo orden. Estas sinapsis son principalmente glutamatérgicas, con receptores ionotrópicos de glutamato del tipo AMPA y NMDA, aunque también existe coliberación de neuropéptidos como la sustancia P o el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) (1, 5, 7). Este sistema de señalización está ampliamente distribuido por el cuerpo y eso ha generado que la modulación farmacológica del circuito desencadene numerosos e inaceptables efectos secundarios (1).

Finalmente, las neuronas de proyección nociceptivas envían señales a diferentes estructuras y realizan numerosas sinapsis en centros superiores (5), con la particularidad de que el organismo cuenta con estructuras capaces de modular fisiológicamente estas sinapsis.

TEORÍA ORIGINAL DE LA COMPUERTA

En 1965, una publicación en la revista Science tomó la información anatómica de las vías nociceptivas conocidas hasta la fecha y propuso una novedosa teoría que pretendía explicar la modulación del dolor a través del tacto, bajo el nombre de teoría de la compuerta de control o, simplemente, teoría de la compuerta (8). Esta teoría proponía que la compuerta que regulaba el paso de la señal nociceptiva desde la neurona nociceptiva periférica hasta las neuronas del sistema nervioso central estaba en las astas dorsales de la médula espinal, específicamente en la sustancia gelatinosa o lámina II de Rexed. Y aclaraba que su apertura o cierre dependía principalmente de estímulos a través de fibras nerviosas grandes (que la cierran) y de fibras nerviosas pequeñas (que la abren) (8). Para los detalles celulares véase Figura No. 1.

La teoría de la compuerta propició en la comunidad científica una intensa y prolífica investigación, y en la actualidad no existe ninguna duda de la existencia de una compuerta de control. Además, ha tenido un fuerte impacto en la clínica, desde el manejo del dolor en los pacientes y el desarrollo de fármacos y de terapias eléctricas, hasta la esperanza que ha brindado a los pacientes de que su dolencia puede ser disminuida (9,10).

Sin embargo, con el paso de los años se ha demostrado que esta teoría es poco exacta y sobresimplifica la arquitectura de los circuitos celulares presentes a nivel medular, además de que las señales moduladoras descendentes señaladas por la teoría son en realidad un complejo sistema de proyecciones de gran importancia en la modulación de la compuerta (11).

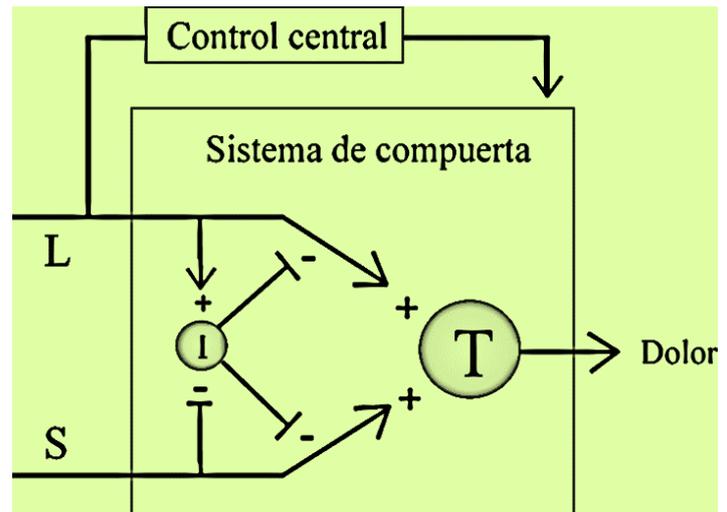


Figura No. 1. Diagrama representativo de la teoría original de la compuerta. Las fibras S son neuronas sensibles al dolor y estimulan a las neuronas T, las cuales transmiten la señal nociceptiva a centros superiores. Se propuso que esta señal puede ser inhibida por interneuronas I en las astas dorsales de la médula espinal, sin embargo, los nociceptores inhiben directamente esta señal reguladora, permitiendo la apertura de la compuerta. También las fibras L, relacionadas con tacto periférico, pueden estimular las interneuronas inhibitorias, obstaculizando las señales provenientes de las neuronas nociceptivas y dificultando la activación final de las neuronas de segundo orden nociceptivas, provocando el cierre de la compuerta. En este modelo las fibras L también tienen la capacidad de activar neuronas de segundo orden nociceptivas, pero normalmente no ocurre debido a que las interneuronas inhibitorias bloquean esta señal. A su vez, las fibras L pueden ejercer su modulación actuando a través de señales que ascienden a centros de control central, y luego, descienden a la médula espinal (8). S: fibras nerviosas de diámetro pequeño, T: neuronas de segundo orden, I: interneuronas inhibitorias, L: fibras nerviosas de diámetro grueso.

CIRCUITO MEDULAR Y MODULACIÓN PERIFÉRICA

La teoría original de la compuerta no consideraba de manera directa la existencia de receptores nociceptivos específicos y consideraba que las aferencias tipo S tenían una única vía de proyección que permitía su integración. En la

actualidad, se han identificado diversas subpoblaciones de nociceptores, las fibras S del modelo original han sido asociadas con dos tipos de neuronas, las fibras A δ y las fibras tipo C. A su vez, las fibras A δ han sido subdivididas en función de su especificidad en las A δ tipo I (con mayor especificidad hacia estímulos mecánicos) y las A δ tipo II (más sensibles a estímulos térmicos). Por otro lado, las fibras tipo C demostraron ser menos selectivas y más polimodales (4, 7,12-14). Finalmente, las fibras gruesas (L) del modelo original corresponden con neuronas A β del tacto discriminador y responden a la deformación mecánica en forma de presión y vibración (3, 12).

Una predicción clave de la teoría de la compuerta original es que las neuronas de segundo orden nociceptivas (T) pueden recibir aferencias directas de las fibras nociceptivas (S) y de las fibras de tacto (L) (8). Sin embargo, numerosos estudios han demostrado la existencia de varias vías entre las fibras A β y las neuronas nociceptivas, una vía polisináptica llamada vía indirecta y una vía monosináptica llamada vía directa. Similar a las neuronas I de la teoría original, ambas vías cuentan con sus propias interneuronas inhibitorias, regulando su activación y previniendo la producción de dolor ante estímulos táctiles suaves, un fenómeno llamado alodinia (ver Figura No. 2.) (12, 15-17).

Además, la población de interneuronas en este circuito ha presentado aciertos y modificaciones. Por un lado, se identificaron poblaciones de interneuronas inhibitorias capaces de inhibir la comunicación entre las neuronas nociceptivas A δ II y tipo C y las neuronas de segundo orden que proyectan a centros superiores, similares a las neuronas del modelo original, pero estas no parecen recibir aferencias directas de neuronas A β . Estas interneuronas liberan péptidos opioides como la encefalina, la cual genera la disminución de las corrientes de calcio a nivel presináptico (por lo tanto, disminuye la liberación de neurotransmisores) y aumenta las corrientes de potasio a nivel pre y postsináptico (propiciando la hiperpolarización e inactivación celular) (7).

Asimismo, se describieron hasta cuatro tipos de interneuronas inhibitorias GABAérgicas, glicinérgicas y productoras de péptidos opioides capaces de actuar en otros niveles, ya sea mediante la inhibición de las aferencias de las fibras A β a las neuronas de segundo orden nociceptivas o mediante la inhibición directa de neuronas de segundo orden nociceptivas (ver Figura No. 2.) (7, 12, 18).

Muchas de estas interneuronas pueden ser activadas por aferencias provenientes de la piel, de los músculos o, como veremos más adelante, del tallo cerebral y de estructuras corticales (19).

De la estructura del circuito de la teoría de la compuerta original se podría derivar que la despolarización de las neuronas A β produce el cierre de la compuerta y, por lo tanto, la hiperpolarización de las A β estaría asociada con la apertura de la compuerta, pero esto no se ha podido confirmar experimentalmente (19). Esta discrepancia posiblemente es un reflejo de la mayor complejidad que presenta el circuito.

Recientemente, estudios orientados hacia la caracterización de la percepción de la comezón revelaron una fuga en la teoría de la compuerta. Los estudios psicofísicos en humanos demostraron que la comezón normalmente se asociaba con la percepción de un dolor leve (tipo ardor, pinchazos o escozor). Al evaluarse las vías neurales relacionadas con esto se encontraron receptores específicos para la modalidad sensorial de comezón (llamados pruriceptores) y estos convergían junto con nociceptores en neuronas de segundo orden que dejan pasar la señal de comezón y una señal de dolor leve. Esto representa una fuga en la teoría de la compuerta, ya que es un tipo de dolor que no es regulado por interneuronas inhibitorias. De manera interesante, si la señal de dolor es intensa las neuronas de segundo orden relacionadas con la comezón pueden activar a las interneuronas inhibitorias encefalinérgicas de la médula espinal y cerrar la compuerta nociceptiva, bloqueando así la percepción de dolores de alta intensidad (20, 21) (ver Figura No. 2.).

Otra de las grandes interrogantes en la teoría de la compuerta original es que esta sugiere que las neuronas nociceptivas pueden presentar simultáneamente sinapsis excitatorias en las neuronas de segundo orden y sinapsis inhibitorias en las interneuronas inhibitorias de la vía. Sin embargo, este tipo de sinapsis no se ha descrito en nociceptores hasta la fecha y ha sido cuestionada su existencia (10).

En 1965, cuando se propuso la teoría de la compuerta, se presentó al “control central” como un sistema dependiente de las señales provenientes de las fibras gruesas (L) y capaz de modular la compuerta. Sin embargo, esto también representó una sobresimplificación, ya que las proyecciones espinales a centros superiores en el tallo cerebral y la corteza pueden generarse a partir de vías nociceptivas, cutáneas y musculares (ver Figura No. 2.).

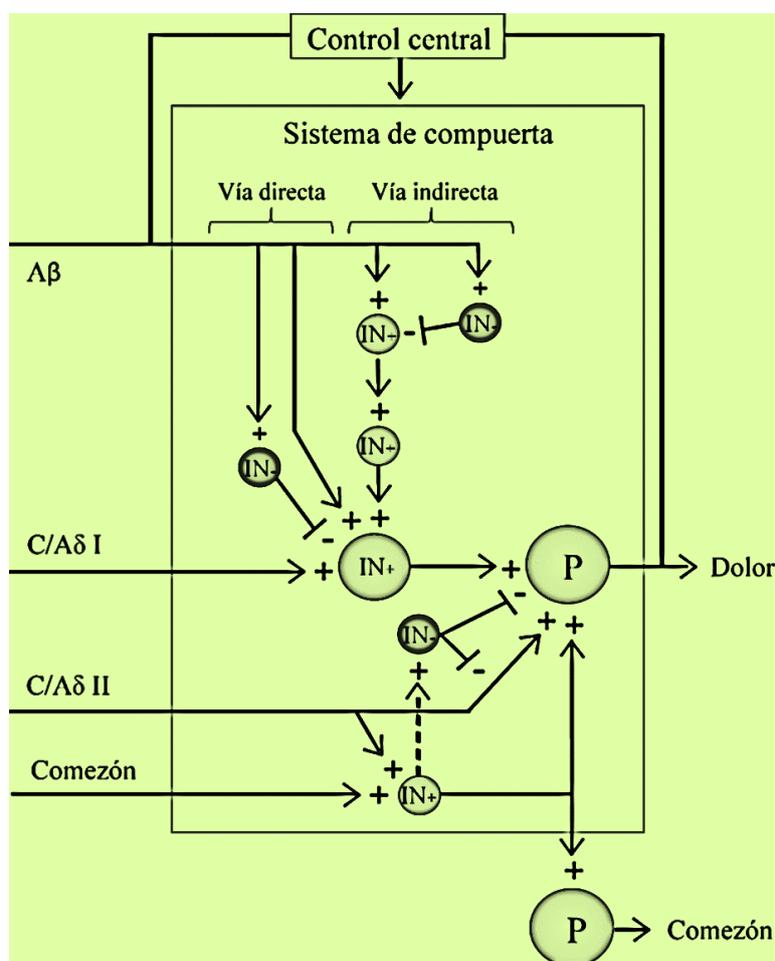


Figura No. 2. Modificaciones en la arquitectura del circuito. Un tipo de IN+ es el sitio de convergencia de los nociceptores (C y Aδ tipo I) y las células de tacto (Aβ), anteriormente denominado T. Además, las aferencias Aβ proyectan a esta interneurona de manera monosináptica (vía directa) o polisináptica (vía indirecta) y ambas vías son moduladas por sus propias IN-. Por otro lado, algunos tipos de dolor codificados por fibras tipo C y Aδ tipo II pueden hacer sinapsis directamente sobre P y esta vía también es regulada por poblaciones de interneuronas inhibitorias. Estas interneuronas pueden ser activadas por vías descendentes de centros superiores, como se verá más adelante, o por neuronas asociadas a la comezón. Se ha descrito que la vía neuronal que codifica la comezón tiene convergencias con vías nociceptivas y puede permitir el paso de dolores leves, pero si aumenta la señal de dolor estas neuronas pueden reclutar interneuronas inhibitorias (línea discontinua) que bloquean la señal de dolor de mayor amplitud, cerrando la compuerta. IN+: interneurona excitatoria, IN-: interneurona inhibitoria, P: neuronas de proyección nociceptivas.

Y la activación de numerosos centros integradores troncales, corticales y límbicos inician el reclutamiento de vías descendentes que actúan sobre los componentes celulares en la médula espinal, modulando así a las neuronas excitatorias o inhibitorias que conforman la compuerta, este sistema en conjunto ha sido llamado el Sistema Endógeno de Analgesia (SEA).

MODULACIÓN DEL DOLOR EN EL TALLO CEREBRAL

En la actualidad es ampliamente reconocido que el tallo cerebral constituye uno de los principales niveles de regulación en cuanto a la modulación del dolor, de ahí que sea un componente esencial del Sistema Endógeno de Analgesia (SEA). A continuación, se detallan algunos sitios anatómicos implicados en esta modulación y se explica su funcionalidad, así como su injerencia en la médula espinal.

Sistema de la sustancia gris periacueductal (PAG) –médula ventromedial rostral (RVM)

Anatómicamente, la sustancia gris periacueductal (PAG) es una región que rodea al acueducto cerebral, mientras que la médula ventromedial rostral (RVM) está definida más funcionalmente, con regiones que comprenden el núcleo rafé magnus (NR) y la formación reticular (22). Este sistema participa en la inhibición de procesos nociceptivos o analgesia, fenómeno que se ha demostrado tanto por bloqueo de la acción de sustancias endógenas, como por la aplicación de sustancias exógenas en la zona. Además, existe evidencia creciente de que en algunas condiciones también pueden facilitar la nocicepción (hiperalgesia y alodinia), especialmente en casos como la inflamación o lesiones de nervios, entre otros (23). Debido al enfoque de esta revisión, se hará énfasis en su papel en el SEA.

La PAG tiene una disposición anatómica y funcional en columnas. La analgesia evocada por la estimulación de las columnas laterales y dorsolaterales, en modelos animales, se asocia con comportamientos tipo escape, con posturas defensivas, aumento en la presión arterial y

taquicardia. Por otro lado, la estimulación de las columnas ventrolaterales desencadena analgesia asociada con inmovilidad, bradicardia y en algunos casos hipotensión (23,24). Esta evidencia ha dado paso a la propuesta de que las columnas laterales y dorsolaterales funcionan en enfrentamientos activos (ante un agente externo), mientras que la columna ventrolateral tiene mayor importancia en procesos de enfrentamientos pasivos (como un dolor visceral) o procesos de recuperación (no controlables) (23,24). Es importante destacar que la PAG posee receptores para opioides mu, delta y kappa, aunque los que se han asociado con la analgesia, predominantemente, son los receptores para opioides mu (25).

La RVM, se considera la vía final de este sistema de modulación, pues recibe una cantidad importante de fibras procedentes de la PAG. Posteriormente, la RVM se proyecta hacia las astas dorsales de la médula espinal por medio del funículo dorsolateral, donde va a modular parte de los circuitos mencionados en el modelo de la compuerta, más específicamente, en neuronas de proyección e interneuronas, como se detalla en la Figura No. 3 (ver Figura No. 3) (26). En la RVM ocurre una modulación bidireccional (pro-nociceptiva o anti-nociceptiva), esto por la existencia de diversos grupos celulares que responden diferente ante ciertos estímulos nociceptivos o ante opiáceos. Los tres grupos celulares que se conocen son las células *On*, *Off* y *Neutral* (27,28).

En primer lugar, las células *On*, reciben su nombre porque responden con un aumento en su tasa de disparo justo antes de que se evoque una respuesta motora asociada con un reflejo nociceptivo, es decir, que son excitadas cuando se produce dolor. Además, son inhibidas cuando se administra morfina, lo que confirma su papel en la percepción del estímulo doloroso (29-31).

En segundo lugar, las células *Off*, se denominaron de esta manera porque disminuyen su tasa de disparo justo antes de que se desencadene un reflejo nociceptivo, es decir que son inhibidas ante

estímulos dolorosos. A diferencia de las células *On*, estas son activadas cuando se administra morfina y su actividad podría relacionarse con el efecto analgésico de este fármaco (29-31). A partir de estos hallazgos de diferentes grupos celulares en la RVM, surgió una inquietud: ¿Cómo es que estas

neuronas responden diferencialmente ante un mismo estímulo? Pues bien, las investigaciones han logrado esclarecer hasta cierto punto esta incógnita al detallar que existe una intrincada red de interneuronas en el sistema PAG-RVM.

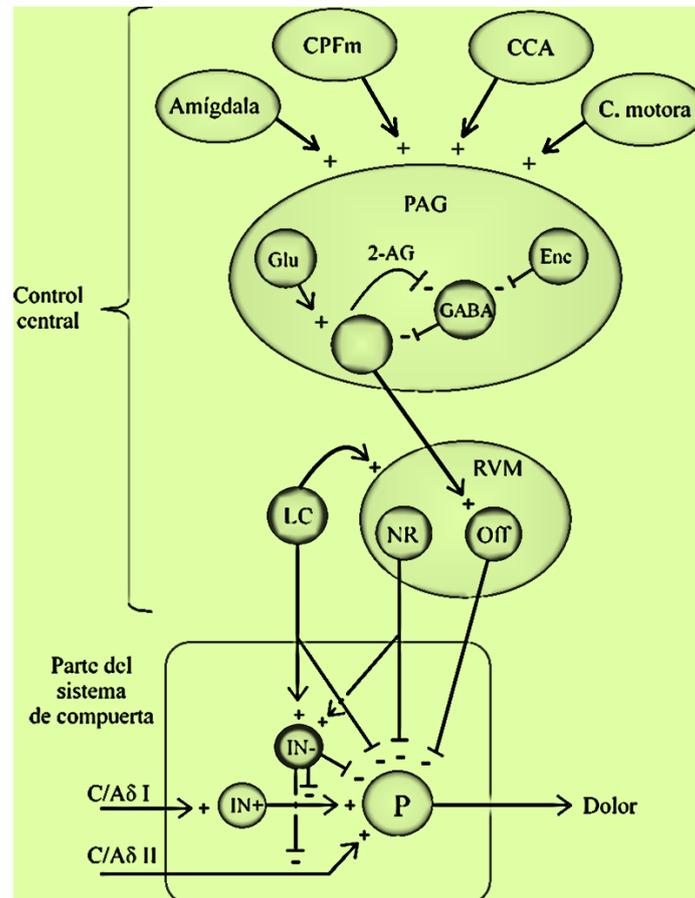


Figura No. 3. Diagrama representativo de las conexiones neurales entre centros superiores y medulares que participan en la modulación del dolor. Las estructuras supratentoriales como la CPF, la CCA, la C. motora y la amígdala participan en la activación de la PAG. En esta se encuentran subpoblaciones neuronales GABAérgicas y glutamatérgicas, las primeras mantienen una inhibición tónica sobre las células *Off* en la RVM, mientras que las segundas favorecen la síntesis de endocannabinoides como el 2-AG, lo que lleva a inhibición de las GABAérgicas y, por lo tanto, activación de la *Off*. Además, existen subpoblaciones de neuronas encefalinérgicas que al ser activadas liberan opioides que actúan sobre la neurona GABAérgica y la inhiben. En la RVM, las células *Off* proyectan hacia la neurona de proyección nociceptiva en la médula espinal. También existe una subpoblación serotoninérgica en el NR y una noradrenérgica en LC, estas pueden inhibir la neurona de proyección nociceptiva de forma directa o mediante la activación de interneuronas inhibitorias. Tanto la activación de células *Off*, como las serotoninérgicas y noradrenérgicas inhiben la transmisión del dolor, lo que ocasiona analgesia. Significado de las siglas: CPF: corteza prefrontal, CCA: corteza cingulada anterior, C. motora: corteza motora, PAG: sustancia gris periacueductal, Glu: neurona glutamatérgica, GABA: neurona GABAérgica, Enc: neurona encefalinérgica, LC: locus coeruleus, NR: núcleo rafé, *Off*: células *Off*, P: neurona de proyección nociceptiva, IN-: interneurona inhibitoria, IN+: interneurona excitatoria.

Estas interneuronas se han dividido en 2 componentes principales: una subpoblación GABAérgica y una subpoblación glutamatérgica (28).

Los opioides y los endocannabinoides producen su efecto a través de la inhibición de las neuronas GABAérgicas, debido a que estas poseen receptores para ambos neurotransmisores. Al inhibirse las neuronas GABAérgicas se produce una señal excitatoria que activa las células *Off*. Esto finalmente modula los circuitos de la médula espinal, como se detalla en la figura No. 3. En el caso de las células *On*, la inhibición mediada por opioides se da de forma directa, ya que estas poseen receptores para opioides. La integración de ambas señales, (inhibición *On* y excitación *Off*), produce el efecto de analgesia, aunque parece ser que el efecto de inhibición *On* es dispensable (32, 33). Una revisión amplia sobre el tema se puede encontrar en la publicación de Lau BK, et al. (33).

En otra instancia, los grupos de neuronas glutamatérgicas de la PAG también cumplen un rol importante en este circuito neuronal, ya que cuando estas neuronas se excitan y liberan glutamato favorecen la activación de receptores postsinápticos metabotrópicos en neuronas de la PAG, los cuales mediante segundos mensajeros favorecen la síntesis de endocannabinoides como el 2-araquidonilglicerol (2-AG). Como ya se mencionó, este puede actuar sobre la subpoblación de neuronas GABAérgicas, las cuales poseen receptores para endocannabinoides CB1, por lo que se produce su inhibición y se favorecería la activación de las células *Off* (28, 34).

Aparte de la modulación de esta red neuronal por los opioides y cannabinoides, es de interés también el efecto de la sustancia P, ya que tiene un efecto analgésico a nivel central, mediado por receptores para neuroquinina tipo 1 (NK1), a diferencia de su efecto en la médula espinal que es nociceptivo, como se mencionó al inicio. Existe evidencia de que la administración sistémica de morfina produce un aumento en los niveles de sustancia P, por lo que

su liberación podría estar mediada por opioides y contribuir al efecto analgésico de estos (35).

A nivel medular, se cree que tanto las células *On* como las *Off* actúan directamente sobre la sinapsis entre los nociceptores primarios y las neuronas de segundo orden nociceptivas, ya sea facilitando o inhibiendo, respectivamente, la transmisión sináptica (ver Figura No. 3.) (14).

Existen otros 2 sistemas de importancia que se originan en el tallo cerebral y que, además, participan en el SEA, estos sistemas están constituidos por grupos celulares noradrenérgicos y serotoninérgicos. Dichos sistemas se explicarán a continuación.

Sistema de grupos celulares noradrenérgicos

Existe evidencia de vías noradrenérgicas que participan en la modulación del dolor y se han dividido en 2 grandes ramas eferentes. La primera de ellas nace en un grupo de neuronas ubicadas en el locus coeruleus (LC), las cuales se comunican con la RVM y, de esa forma, producen analgesia (ni la PAG ni la RVM poseen neuronas adrenergicas). La segunda rama eferente proviene de núcleos del LC, pero descienden directamente hasta el asta dorsal de la médula espinal (36, 37) y a este nivel parecen tener un efecto inhibitorio directo sobre las neuronas nociceptivas de segundo orden (7, 14) y un efecto excitatorio sobre interneuronas inhibitorias (ver Figura No. 3). Una revisión amplia sobre el tema se puede encontrar en la publicación de Bahari Z, et al (37).

La ablación de estas vías noradrenérgicas ha demostrado que produce hiperalgia posterior a un daño neural, mientras que el uso de agonistas $\alpha 2$ produce una disminución del dolor de origen neuropático (38, 39).

Sistema de grupos celulares serotoninérgicos

Otro sistema descendente de importancia está constituido por un grupo de neuronas serotoninérgicas ubicadas en el NR, localizadas por lo tanto en la RVM. De estos grupos neuronales salen eferencias principalmente a centros

superiores, aunque algunas de ellas descienden al asta dorsal de la médula espinal (40).

Algunas de estas neuronas se consideran parte del grupo *Neutral*, es decir, que no cambia su tasa de disparo en presencia de opioides, a pesar de que algunas de ellas si poseen receptores para estos (41, 42).

Los ensayos con agonistas de serotonina han demostrado que existen efectos diferentes según la expresión diferencial de receptores para serotonina en el asta dorsal de la médula. Predominan los efectos analgésicos mediados por los receptores para serotonina tipo 1A (5-HT_{1A}), mientras que los efectos nociceptivos se presume que están mediados por los receptores para serotonina tipo 3 (5-HT₃), aunque algunos autores han propuesto a los receptores para serotonina tipo 2 (5-HT₂) también (43, 44). A nivel medular, las vías descendentes con efectos analgésicos parecen actuar de manera similar al sistema noradrenérgico (ver Figura No. 3.) (7, 14).

MODULACIÓN CORTICAL Y SUBCORTICAL DEL DOLOR

Al inicio, las investigaciones relacionadas con el tema del dolor se centraron principalmente en las estructuras ubicadas en la médula espinal y el tallo cerebral, sin embargo, a partir de los años noventa se ha observado que otras regiones cerebrales como el tálamo, la corteza motora, la corteza prefrontal (CPF), la corteza somatosensorial, la ínsula, la amígdala, el cerebelo y otras estructuras cerebrales también se encuentran involucradas; demostrando así que el dolor es una experiencia multidimensional que surge de la actividad integrada del cerebro, este hecho brinda nuevos enfoques para tratamientos no farmacológicos (45).

Debido al objetivo de esta revisión, no se hará referencia a todas las estructuras de la neuromatriz del dolor; en su lugar, se enfatizará acerca de las estructuras superiores cuya actividad favorece una disminución en la percepción del dolor.

Corteza Prefrontal (CPF)

La CPF se ubica en la porción anterior del lóbulo frontal y se encuentra muy desarrollada en el ser humano (46). Se ha relacionado con funciones ejecutivas como planificación, solución de problemas y control social, pero también cumple un papel importante en el procesamiento del dolor (47).

La CPF se subdivide en corteza prefrontal medial (CPFm), ventrolateral, dorsolateral (CPFdl), caudal y corteza orbitofrontal. Por su parte, la CPFm está compuesta por las cortezas infralímbica, prelímbica y cingulada anterior (CCA), la importancia de esta última se ampliará en la sección siguiente (47).

La CPF parece ejercer su actividad analgésica a través de diferentes vías. Por un lado, la CPFm y la CCA actúan a través de la PAG, siendo su principal aferencia cortical, especialmente desde las áreas 25, 32 y 24b (48) (ver Figura No. 3.).

Las cortezas prelímbica e infralímbica, son cortezas de integración del dolor y la liberación de endocannabinoides en estas zonas (actuando a través de receptores CB1) se han asociado con la inducción de analgesia condicionada por el miedo (49).

Asimismo, en un modelo de roedores se comprobó que la estimulación eléctrica de la CPF prelímbica con ondas de baja frecuencia, dentro del rango fisiológico, disminuyó las respuestas sensoriales y afectivas al dolor agudo y disminuyó la alodinia mecánica en un modelo de dolor crónico (50).

Por su parte, la CPFdl puede inhibir la transmisión del dolor, actuando a nivel del tálamo y la ínsula, importantes sitios de relevo e integración nociceptiva (14).

La activación del sistema noradrenérgico también parece tener un efecto analgésico, no solamente a través de vías descendentes, sino también actuando sobre receptores adrenérgicos alfa 1 y alfa 2 en la corteza orbitofrontal ventrolateral. Esta

actividad se ha asociado con una disminución de la alodinia, la cual es causada por daño neural en modelos animales (51, 52).

Finalmente, se ha visto que parte de la modulación del dolor ejercida por la CPF está dada por las proyecciones de esta hacia el núcleo accumbens (NAc), sitio de gran importancia en los circuitos de recompensa del cerebro. Una prueba de esto es que, al inhibir mediante optogenética las neuronas piramidales que proyectan de la CPF al NAc, se observó un aumento en las respuestas sensoriales y afectivas al dolor (53).

Corteza Cingulada Anterior (CCA)

Desde hace muchos años, se ha relacionado la CCA con el componente emocional del dolor (sensación desagradable asociada con este) (54).

En algunos casos, los hallazgos sobre el papel de la CCA en la modulación del dolor han sido contradictorios (55). Algunos grupos de investigación han reportado que lesiones de la CCA se relacionan con un aumento en la respuesta nociceptiva, mientras que otros reportan una reducción del comportamiento ligado al dolor (56-58).

Se cree que las diferencias en los hallazgos pueden estar dadas por la existencia de diferentes poblaciones neuronales en la CCA. Donde por ejemplo, mediante optogenética, la estimulación específica de neuronas inhibitorias de la CCA, llevó a una disminución de la actividad de la CCA y a una disminución en la percepción de diferentes estímulos dolorosos (59).

A diferencia de la CPFm, el sistema de endocannabinoides parece no tener efecto en la modulación del dolor a nivel de la CCA, pues el uso de bloqueadores de los receptores para endocannabinoides tipo 1 (CB₁) no produce ningún cambio en la nocicepción (49).

La CCA recibe aferencias nociceptivas provenientes de la médula espinal a través del tálamo y su papel analgésico podría estar mediado por proyecciones

hacia la PAG, el tálamo y el núcleo posterior del hipotálamo (57).

Corteza Motora

En humanos, la estimulación eléctrica de la corteza motora primaria como tratamiento contra el dolor central inició en 1991 (60).

A pesar de que no se conocen con claridad los mecanismos implicados en la analgesia inducida por la estimulación de la corteza motora, actualmente su uso se ha ampliado y está siendo utilizado en diferentes tipos de dolor neuropático que no suelen responder al tratamiento farmacológico, como por ejemplo: el miembro fantasma (61).

En un estudio realizado en ratas, se observó que al estimular la corteza motora se incrementaba el umbral del dolor ante una prueba de presión sobre la pata y que este efecto era eliminado al inyectar un bloqueador de receptores de opioides a nivel intraplantar (62). Más adelante, este mismo grupo de investigadores determinó que el efecto estaba relacionado con una disminución en la actividad de varios núcleos del tálamo (núcleo talámico ventral posterolateral y el complejo talámico centromedial-parafascicular), observándose, asimismo, un aumento en la activación de la PAG ipsilateral a la estimulación cortical (63). Este efecto analgésico podría estar relacionado con proyecciones de la corteza motora tanto a las interneuronas inhibitorias en la médula espinal (19), como con las regiones ventrales y ventrolaterales de la PAG (64).

Recientemente, otro grupo de investigación demostró mediante el uso de microdiálisis y microinyección *in vivo* a nivel de la PAG, que el aumento en el umbral de dolor inducido por la estimulación de la corteza motora se correlaciona con un aumento en la presencia de ácido gamma-aminobutírico (GABA) y glicina a nivel de la PAG, mientras que los niveles de glutamato se mantienen constantes. Los efectos analgésicos no se observaban cuando se administraron antagonistas de GABA y/o glicina (65).

Amígdala

La amígdala forma parte de las estructuras que conforman la neuromatriz de dolor, constituyéndose como un posible sitio de integración del dolor con las emociones (26, 66).

Esta estructura se ha visto relacionada tanto con procesos de analgesia como de hiperalgesia, donde el resultado depende del tipo de dolor (agudo, inflamatorio o crónico), el parámetro de medición utilizado (umbral o tiempo de latencia de retirada, vocalizaciones o un componente emocional) y el estado emocional de los sujetos (ansiedad, estrés, miedo o expectativa) (66).

La amígdala recibe múltiples aferencias, entre ellas la CPF, y se proyecta a diversas regiones del sistema nervioso, entre las que se encuentra la PAG (26, 66).

Se ha sugerido que la amígdala se encuentra relacionada con el efecto analgésico de los cannabinoides y los opioides, ya que ante lesiones o inactivaciones del núcleo central de la amígdala se provoca una disminución de la analgesia, en roedores y primates no humanos, respectivamente (67-69).

CORRELACIÓN FARMACOLÓGICA

Actualmente el dolor sigue constituyendo un blanco terapéutico de importancia debido a su alta prevalencia en la población general, por lo que continua la investigación de fármacos y sus mecanismos asociados, especialmente al hecho de "cómo" estos pueden modular el SEA.

Un efecto de interés se da con la administración de Antiinflamatorios No Esteroideos (AINES), los cuales han demostrado un efecto analgésico que parece estar en parte mediado por opioides endógenos, ya que este efecto se erradica al administrar naloxona. El mecanismo propuesto indica que la inhibición del metabolismo del ácido araquidónico (AA) por parte de la ciclooxigenasa (COX) (enzima diana de los AINES) en la subpoblación de neuronas GABAérgicas del tallo

cerebral, da paso a una mayor disponibilidad de AA, un mensajero secundario que activa corrientes de salida de K^+ y que favorece la hiperpolarización de las neuronas GABAérgicas y, por lo tanto, mayor activación de las células *Off* (70). Esto constituye un nivel de regulación del dolor diferente al clásico descrito de los AINES en cuanto a síntesis de prostaglandinas.

En otras áreas, también ha surgido interés por los cannabinoides que no poseen los efectos psicotrópicos conocidos de este grupo de sustancias, en esa línea se han descrito algunos compuestos que, paradójicamente, causan analgesia a expensas de la inhibición tanto de células *On* como de células *Off*. Estos hallazgos podrían justificarse por la activación selectiva de receptores (probablemente no CB1) mediada por estos cannabinoides, lo que provoca un aumento local en la liberación de endocannabinoides en la PAG (71).

Finalmente, y como dato relevante, se han reportado diferencias según el sexo en cuanto a la analgesia mediada por opioides, ya que parece ser que su efecto es mayor en hombres que en mujeres. Esto debido a diferencias estructurales y funcionales en el sistema PAG-RVM, lo que podría representar un factor a tomar en cuenta en la farmacoterapia. Tales diferencias y los mecanismos asociados escapan al objetivo de esta revisión, una publicación sobre el tema puede encontrarse en Loyd DR (72).

CONCLUSIONES

El dolor tiene varios niveles de modulación en los que ocurren mecanismos endógenos que pueden llegar a producir analgesia. Sin embargo, conseguir un efecto clínico significativo sigue siendo un reto difícil en la práctica diaria, por lo que es importante tener claro los mecanismos que actúan en los diferentes niveles de regulación. Esto permite una comprensión de la fisiopatología del dolor, lo que finalmente puede trasladarse a un mejor abordaje terapéutico.

FINANCIAMIENTO

No hay fuentes de financiamiento. Los autores de la investigación financiaron este estudio.

GLOSARIO

1. 2-AG: 2-araquidonilglicerol
2. 5-HT₂: receptor para serotonina tipo 2
3. 5-HT₃: receptor para serotonina tipo 3
4. AINES: Antiinflamatorios No Esteroides
5. AMPA: receptor ionotrópico de glutamato
6. CB1: receptor para endocannabinoides tipo 1
7. CCA: corteza cingulada anterior
8. COX: ciclooxigenasa
9. CGRP: péptido relacionado con el gen de la calcitonina
10. CPF: corteza prefrontal
11. CPFdl: corteza prefrontal dorsolateral
12. CPFm: corteza prefrontal medial
13. GABA: ácido gamma-aminobutírico
14. IASP: Asociación Internacional de Estudios del Dolor
15. LC: locus coeruleus
16. NAC: núcleo accumbens
17. NMDA: receptor ionotrópico de glutamato
18. NK1: receptor para neuroquinina tipo 1
19. NR: núcleo rafe magnus
20. PAG: sustancia gris periacueductal
21. RVM: médula ventromedial rostral
22. SEA: sistema endógeno de analgesia

BIBLIOGRAFÍA

1. D'Mello R, Dickenson AH. Spinal cord mechanisms of pain. *Br J Anaesth*. 2008 Jul; 101(1): 8-16.
2. Tracey WD. Nociception. *Curr Biol*. 2017 Feb 20; 27(4): 129-133.
3. Sneddon LU. Comparative Physiology of Nociception and Pain. *Physiology*. 2018 Jan 1; 33(1): 63-73.
4. Delmas P, Hao J, Rodat-Despoix L. Molecular mechanisms of mechanotransduction in mammalian sensory neurons. *Nat Rev Neurosci*. 2011 Mar 9; 12(3): 139-153.
5. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, MaMantia A-S, White L. *Neuroscience*. 5th ed. Sinauer; 2012. 759 p.
6. Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Res*. 2004 Mar 12; 1000(1-2): 40-56.
7. Kandel ER, Schwartz J, Jessell T, Siegelbaum S, Hudspeth A. *Principles of Neural Science*. 5th ed. McGraw Hill Education; 2013. 1709 p.
8. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965 Nov 19; 150(3699): 971-978.
9. Katz J, Rosenbloom BN. The golden anniversary of Melzack and Wall's gate control theory of pain: Celebrating 50 years of pain research and management. *Pain Res Manag*. 2015; 20(6): 285-286.
10. Ropero FJ, Taniguchi S. The Gate Theory of Pain Revisited: Modeling Different Pain Conditions with a Parsimonious Neurocomputational Model. *Neural Plast*. 2015 Dec 27; 2016:1-14. doi: 10.1155/2016/4131395
11. Moayedi M, Davis KD. Theories of pain: from specificity to gate control. *J Neurophysiol*. 2013 Jan; 109(1): 5-12.
12. Duan B, Cheng L, Ma Q. Spinal Circuits Transmitting Mechanical Pain and Itch. *Neurosci Bull*. 2018 Feb 8; 34(1): 186-193.
13. Roudaut Y, Lonigro A, Coste B, Hao J, Delmas P, Crest M. Touch sense: functional organization and molecular determinants of mechanosensitive receptors. *Channels (Austin)*. 2012 Jul 27; 6(4): 234-245.
14. Conti F. *Fisiologia medica*. 2da ed. Ermes; 2010.p. 911.
15. Ma Q. Population coding of somatic sensations. *Neurosci Bull*. 2012 Apr 14; 28(2): 91-99.
16. Petitjean H, Pawlowski SA, Fraine SL, Sharif B, Hamad D, Fatima T, et al. Dorsal Horn Parvalbumin Neurons Are Gate-Keepers of Touch-Evoked Pain after Nerve Injury. *Cell Rep*. 2015 Nov 10; 13(6): 1246-1257.
17. Prescott SA, Ma Q, De Koninck Y. Normal and abnormal coding of somatosensory stimuli causing pain. *Nat Neurosci*. 2014 Feb; 17(2): 183-191.
18. Duan B, Cheng L, Bourane S, Britz O, Padilla C, Garcia-Campmany L, et al. Identification of spinal circuits transmitting and gating mechanical pain. *Cell*. 2014 Dec 4; 159(6): 1417-1432.



19. Mendell LM. Constructing and deconstructing the gate theory of pain. *Pain*. 2014 Feb; 155(2): 210-216.
20. Pereira PJ, Lerner EA. Gate Control Theory Springs a Leak. *Neuron*. 2017 Feb; 93(4): 723-724.
21. Sun S, Xu Q, Guo C, Guan Y, Liu Q, Dong X. Leaky Gate Model: Intensity-Dependent Coding of Pain and Itch in the Spinal Cord. *Neuron*. 2017 Feb; 93(4): 840-853.
22. Fields HL, Heinricher MM. Anatomy and physiology of a nociceptive modulatory system. *Philos Trans R Soc London B, Biol Sci*. 1985 Feb 19; 308(1136): 361-374.
23. Heinricher MM, Ingram SL. The Brainstem and Nociceptive Modulation. In: Basbaum A, Kaneko A, Shepherd G, Westheimer G, editors. *The Senses: A Comprehensive Reference*. 1st ed. Elsevier; 2007. p. 593-626.
24. Depaulis A, Keay K, Bandler R. Quiescence and hyporeactivity evoked by activation of cell bodies in the ventrolateral midbrain periaqueductal gray of the rat. *Exp Brain Res*. 1994 May; 99(1): 75-83.
25. Lau BK, Winters BL, Vaughan CW. Opioid presynaptic disinhibition of the midbrain periaqueductal grey descending analgesic pathway. *Br J Pharmacol*. 2020 Feb 15. 1-13.
26. De Felice M, Ossipov MH. Cortical and subcortical modulation of pain. *Pain Manag*. 2016 Apr; 6(2): 111-120.
27. Cheng Z-F, Fields HL, Heinricher MM. Morphine microinjected into the periaqueductal gray has differential effects on 3 classes of medullary neurons. *Brain Res*. 1986 Jun 4; 375(1): 57-65.
28. Samineni VK, Grajales-Reyes JG, Copits BA, O'Brien DE, Trigg SL, Gómez AM, et al. Divergent Modulation of Nociception by Glutamatergic and GABAergic Neuronal Subpopulations in the Periaqueductal Gray. *eNeuro*. 2017 Mar 29;4(2):1-13.
29. Guilbaud G, Peschanski M, Gautron M, Binder D. Responses of neurons of the nucleus raphe magnus to noxious stimuli. *Neurosci Lett*. 1980 Apr; 17 (1-2): 149-154.
30. Anderson SD, Basbaum AI, Fields HL. Response of medullary raphe neurons to peripheral stimulation and to systemic opiates. *Brain Res*. 1977 Mar 11; 123(2): 363-368.
31. Fields H, Bry J, Hentall I, Zorman G. The activity of neurons in the rostral medulla of the rat during withdrawal from noxious heat. *J Neurosci*. 1983 Dec; 3(12): 2545-2552.
32. Heinricher MM, Haws CM, Fields HL. Evidence for GABA-mediated control of putative nociceptive modulating neurons in the rostral ventromedial medulla: iontophoresis of bicuculline eliminates the off-Cell pause. *Somatosens Mot Res*. 1991 Ene 10; 8(3): 215-225.
33. Lau BK, Vaughan CW. Descending modulation of pain: the GABA disinhibition hypothesis of analgesia. *Curr Opin Neurobiol*. 2014 Dec; 29: 159-164.
34. Liao HT, Lee HJ, Ho YC, Chiou LC. Capsaicin in the periaqueductal gray induces analgesia via metabotropic glutamate receptor-mediated endocannabinoid retrograde disinhibition. *Br J Pharmacol*. 2011 May; 163(2): 330-345.
35. Rosén A, Zhang YX, Lund I, Lundeberg T, Yu LC. Substance P microinjected into the periaqueductal gray matter induces antinociception and is released following morphine administration. *Brain Res*. 2004 Mar; 1001(1-2): 87-94.
36. Bannister K, Patel R, Goncalves L, Townson L, Dickenson AH. Diffuse noxious inhibitory controls and nerve injury: restoring an imbalance between descending monoamine inhibitions and facilitations. *Pain*. 2015 Sep; 156(9): 1803-1811.
37. Bahari Z, Meftahi GH. Spinal α_2 -adrenoceptors and neuropathic pain modulation; therapeutic target. *Br J Pharmacol*. 2019 Jul 06; 176(14): 2366-2381.
38. Hayashida K, Peters CM, Gutiérrez S, Eisenach JC. Depletion of endogenous noradrenaline does not prevent spinal cord plasticity following peripheral nerve injury. *J Pain*. 2012 Jan; 13(1): 49-57.
39. Kawasaki Y, Kumamoto E, Furue H, Yoshimura M. α_2 Adrenoceptor-mediated presynaptic inhibition of primary afferent glutamatergic transmission in rat substantia gelatinosa neurons. *Anesthesiology*. 2003 Mar; 98(3): 682-689.
40. Yoshimura M, Furue H. Mechanisms for the antinociceptive actions of the descending noradrenergic and serotonergic systems in the spinal cord. *J Pharmacol Sci*. 2006 Jun 10; 101(2): 107-117.



41. Mason P. Physiological identification of pontomedullary serotonergic neurons in the rat. *J Neurophysiol.* 1997 Mar 1; 77(3): 1087-1098.
42. Mason P. Contributions of the medullary raphe and ventromedial reticular region to pain modulation and other homeostatic functions. *Annu Rev Neurosci.* 2001 Mar; 24(1): 737-777.
43. Parada CA, Tambeli CH, Cunha FQ, Ferreira SH. The major role of peripheral release of histamine and 5-hydroxytryptamine in formalin-induced nociception. *Neuroscience.* 2001 Feb; 102(4): 937-944
44. El-Yassir N, Fleetwood-Walker SM. A 5-HT₁-type receptor mediates the antinociceptive effect of nucleus raphe magnus stimulation in the rat. *Brain Res.* 1990 Jul 16; 523(1): 92-99.
45. Oh J, Bae H, Kim CE. Construction And Analysis Of The Time-Evolving Pain-Related Brain Network Using Literature Mining. *J Pain Res.* 2019 Oct 16; 2019(12):2891-2903.
46. Ongür D, Price JL. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cereb Cortex.* 2000 Mar; 10(3): 206-219.
47. Ong WY, Stohler CS, Herr DR. Role of the Prefrontal Cortex in Pain Processing. *Mol Neurobiol.* 2019 Feb; 56(2): 1137-1166.
48. An X, Bandler R, Ongür D, Price JL. Prefrontal cortical projections to longitudinal columns in the midbrain periaqueductal gray in macaque monkeys. *J Comp Neurol.* 1998 Nov 30; 401(4): 455-479.
49. Rea K, McGowan F, Corcoran L, Roche M, Finn DP. The prefrontal cortical endocannabinoid system modulates fear-pain interactions in a subregion-specific manner. *Br J Pharmacol.* 2019 May; 176(10): 1492-1505.
50. Zhou H, Zhang Q, Martínez E, Dale J, Robinson E, Huang D, et al. A novel neuromodulation strategy to enhance the prefrontal control to treat pain. *Mol Pain.* 2019 May 1; 15: 1-8.
51. Zhu JX, Xu FY, Xu WJ, Zhao Y, Qu CL, Tang JS, et al. The role of α_2 adrenoceptor in mediating noradrenaline action in the ventrolateral orbital cortex on allodynia following spared nerve injury. *Exp Neurol.* 2013 Oct; (248): 381-386.
52. Wei L, Zhu YM, Zhang YX, Liang F, Jia H, Qu CL, et al. Activation of α_1 adrenoceptors in ventrolateral orbital cortex attenuates allodynia induced by spared nerve injury in rats. *Neurochem Int.* 2016 Jun; (99): 85-93.
53. Zhou H, Martínez E, Lin HH, Yang R, Dale JA, Liu K, et al. Inhibition of the Prefrontal Projection to the Nucleus Accumbens Enhances Pain Sensitivity and Affect. *Front Cell Neurosci.* 2018 Aug 13; 12(1): 1-13.
54. Foltz EL, White LE. Pain "Relief" by Frontal Cingulotomy. *J Neurosurg.* 1962 Feb; 19(2): 89-100.
55. Urien L, Wang J. Top-Down Cortical Control of Acute and Chronic Pain. *Psychosom Med.* 2019 Nov; 81(9): 851-858.
56. Boccard SG, Prangnell SJ, Pycroft L, Cheeran B, Moir L, Pereira EA, et al. Long-Term Results of Deep Brain Stimulation of the Anterior Cingulate Cortex for Neuropathic Pain. *World Neurosurg.* 2017 Oct;(106):625-637.
57. Senapati AK, Lagraize SC, Huntington PJ, Wilson HD, Fuchs PN, Peng YB. Electrical Stimulation of the anterior cingulate cortex reduces responses of rat dorsal horn neurons to mechanical stimuli. *J Neurophysiol.* 2005 Jul; 94(1): 845-51.
58. Zhuo M. Descending facilitation: from basic science to the treatment of chronic pain. *Mol Pain.* 2017 Ene 20; (13): 1-13.
59. Gu L, Uhelski ML, Anand S, Romero M, Kim Y, Fuchs PN, et al. Pain Inhibition by Optogenetic Activation of Specific Anterior Cingulate Cortical Neurons. *Price TJ, editor. PLoS One.* 2015 Feb 25; 10(2): 1-17.
60. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochirurgica Suppl (Wien).* 1991; (52): 137-139.
61. Sol JC, Casaux J, Roux FE, Lotterie JA, Bousquet P, Verdié JC, et al. Chronic motor cortex stimulation for phantom limb pain: correlations between pain relief and functional imaging studies. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2001; 77(1-4): 172-176.
62. Fonoff ET, Dale CS, Pagano RL, Paccola CC, Ballester G, Teixeira MJ, et al. Antinociception induced by epidural motor cortex stimulation in naive conscious rats is mediated by the opioid system. *Behav Brain*



Res. 2009 Jan 3; 196(1): 63-70.

CORRESPONDENCIA:

Brenes García, Oscar.

Correo: oscar.brenes_g@ucr.ac.cr

63. Pagano RL, Fonoff ET, Dale CS, Ballester G, Teixeira MJ, Britto LRG. Motor cortex stimulation inhibits thalamic sensory neurons and enhances activity of PAG neurons: possible pathways for antinociception. *Pain*. 2012 Dec; 153(12): 2359-2369.
64. Beitz AJ. The organization of afferent projections to the midbrain periaqueductal gray of the rat. *Neuroscience*. 1982 Jan; 7(1): 133-159.
65. De Andrade EM, Martínez RC, Pagano RL, Lopes PSS, Auada AV, Gouveia FV, et al. Neurochemical effects of motor cortex stimulation in the periaqueductal gray during neuropathic pain. *J Neurosurg*. 2019 Jan 4; 132(1): 239-251.
66. Veinante P, Yalcin I, Barrot M. The amygdala between sensation and affect: a role in pain. *J Mol Psychiatry*. 2013 Jun 5; 1(1): 1-9.
67. Manning BH, Martin WJ, Meng ID. The rodent amygdala contributes to the production of cannabinoid-induced antinociception. *Neuroscience*. 2003 Sep; 120(4): 1157-1170.
68. Manning BH. A Lateralized deficit in morphine antinociception after unilateral inactivation of the Central amygdala. *J Neurosci*. 1998 Nov 15; 18(22): 9453-9470.
69. Manning BH, Merin NM, Meng ID, Amaral DG. Reduction in opioid -and cannabinoid- induced antinociception in rhesus monkeys after bilateral lesions of the amygdaloid complex. *J Neurosci*. 2001 Oct 15; 21(20): 8238-8246.
70. Christie MJ, Vaughan CW, Ingram SL. Opioids, NSAIDs and 5-lipoxygenase inhibitors act synergistically in brain via arachidonic acid metabolism. *Inflamm Res*. 1999 Jan; 48(1): 1-4.
71. Maione S, Piscitelli F, Gatta L, Vita D, De Petrocellis L, Palazzo E, et al. Non-psychoactive cannabinoids modulate the descending pathway of antinociception in anaesthetized rats through several mechanisms of action. *Br J Pharmacol*. 2011 Feb; 162(3): 584-596.
72. Loyd DR, Murphy AZ. The role of the periaqueductal gray in the modulation of pain in males and females: are the anatomy and physiology really that different?. *Neural Plast*. 2009; (2009): 1-12.

**Para publicar en esta
Revista visite:**

<https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica>

