ARTÍCULO DE REVISIÓN

NEUROFISIOLOGÍA E IMPORTANCIA CLÍNICA DE LA MODULACIÓN DEL DOLOR INDUCIDA POR LA SUSTANCIA GRIS PERIACUEDUCTAL Y MÉDULA ROSTROVENTRAL

AUTOR: Fernando Mendoza Ledesma[1], Ángel Humberto Picón Piñón[1] y Alfredo Manzano-García[1]

RESUMEN

La modulación descendente del dolor es la función que tienen algunas estructuras supraespinales de regular la información nociceptiva que llega a la médula espinal.

El centro integrador de dolor y analgesia endógeno de mayor relevancia para este artículo, es la sustancia gris periacueductal (SGP). Se conocen así mismo más regiones supraespinales que participan en la analgesia, tales como la médula rostroventral (MRV), el locus coeruleus (LC), hipotálamo y la corteza cerebral.

A nivel de SGP convergen muchas fibras que participan en la percepción de estímulos dolorosos. Dicha región en el mesencéfalo produce antinocicepción de forma indirecta a nivel de la médula espinal a través de neuronas específicas de la MRV. Mientras que la SGP tiene una acción predominantemente antinociceptiva, la MRV puede modular la sensación dolorosa bidireccionalmente (aumentándola o inhibiéndola).

Un mejor entendimiento del funcionamiento de estas estructuras ayudará al médico a profundizar sobre su entendimiento de los fármacos analgésicos y pudiera permitir el desarrollo de mejores tratamientos para combatir el dolor.

ABSTRACT

Descending pain modulation is the capacity of supraspinal structures to regulate the nociceptive information at the spinal cord. The integrating center of pain and endogenous analgesia mainly addressed in the present article is the periaqueductal gray substance. Nevertheless, more supraspinal regions that participate in analgesia are also known, such as the rostroventral medulla, locus coeruleus, hypothalamus, and cerebral cortex.

Many fibers that participate in the perception of painful stimuli converge at the periaqueductal gray substance.
This midbrain region produces antinociception indirectly through the projecting rostroventral neurons. While periaqueductal gray has a predominantly antinociceptive action, rostroventral medulla can modulate the painful sensation bidirectionally (by increasing or inhibiting it).

A better knowledge of the functioning of these structures will help physicians to deepen their understanding of how analgesic drugs work and could allow the development of better pain treatments.

1. INTRODUCCIÓN

La modulación descendente del dolor es la función que tienen algunas estructuras supraespinales de regular la información nociceptiva que llega a la médula espinal. El propósito de la inhibición descendente de dolor es comprensible, sin embargo, ahora conocemos que los mecanismos reguladores, pueden tanto facilitar como inhibir la transmisión nociceptiva.

A mediados del siglo XX se publicaron un gran número de artículos sobre analgesia producida por estimulación supraespinal. Un estudio pionero demostró que, la estimulación de la sustancia gris periacueductal (SGP) producía analgesia[1]. Otros estudios evidenciaron que existen muchas otras regiones supraespinales que también participan en la analgesia, tales como la médula rostroventral (MRV)[2], el locus coeruleus (LC)[3], el hipotálamo[4] y la corteza cerebral[5]. Investigaciones complementarias al tema han puesto de manifiesto que lesiones a nivel de la SGP induce a anormalidades en las sensaciones dolorosas[6].

Por otra parte, los mecanismos de acción de los analgésicos más usados, incluyendo los opiáceos y los AINES, involucran la regulación de diversas estructuras supraespinales que controlan el dolor[7]. Un mejor entendimiento del funcionamiento de estas estructuras ayudará al médico a profundizar sobre su entendimiento de los fármacos analgésicos y pudiera permitir el desarrollo de mejores tratamientos para combatir el dolor.

El objetivo de este artículo consiste en resumir la participación en la modulación descendente del dolor de algunas de las estructuras antes mencionadas, así como su aplicación en la práctica clínica.

2. SUSTANCIA GRIS PERIACUEDUCTAL Y MÉDULA ROSTROVENTRAL

La estimulación eléctrica de la SGP produce un grado de analgesia tan potente que inclusive es posible hacer procedimientos quirúrgicos en ratas sin necesitar anestesia general[1]. Se conoce que la SGP es un centro de integración de información dolorosa que comprende un área que mide entre 4 a 6 mm y que rodea el acueducto cerebral ubicado en el tegmento del mesencéfalo[8]. A este nivel convergen muchas fibras que participan en la percepción de

[1] Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac Querétaro

Autor de correspondencia: Alfredo Manzano-García

Correo electrónico: alfredo.manzano@anahuac.mx

estímulos dolorosos. Dichas fibras provienen de la corteza cerebral (prefrontal, cingulada e insular), amígdala, hipotálamo, LC, MRV y neuronas de la asta dorsal de la médula espinal[9,10]. Las vías eferentes de la SGP se dirigen a la MRV.

La SGP produce antinocicepción de forma indirecta a nivel de la médula espinal a través de neuronas específicas de la MRV[11]. Es por ello que, en pacientes, un estimado entre el 48 al 68%, que han sido sujetos a accidentes que comprometen la SGP experimentan cierto grado de dolor crónico pues las funciones moduladoras nociceptivas se ven alteradas[6].

El sistema opioide endógeno está involucrado en la actividad antinociceptiva de la SGP.

La SGP posee los tres tipos de receptores opioides (mu, kappa, delta) de los cuales los que más están implicados en la regulación dolorosa son los de tipo mu. Se reportó que la aplicación local de morfina y betaendorfinas en la SGP produce una analgesia, respuesta que se ve disminuida al aplicar un antagonista de los receptores de opioides[12].

La SGP modula la actividad de neuronas de la MRV[13,14]. Mientras que la SGP tiene una acción predominantemente antinociceptiva, la MRV puede modular la sensación dolorosa bidireccionalmente (aumentándola o inhibiéndola). Para llevar a cabo dicho control, la MRV cuenta con tres variantes neuronales.

La primera población inhibe la respuesta nociceptiva (conocidas como *off-cells*), la segunda la facilitan (*on-cells*), por último, las que no aparentan responder a un estímulo doloroso (*neutral-cells*)[15]. El sistema opioide también está involucrado en la actividad antinociceptiva de la MRV. La aplicación tanto local como sistémica de morfina inhibe directamente la actividad de las *on-cells* e indirectamente incrementa la acción de las *off-cells*. Dicha acción es favorecida por la participación de los receptores mu y revertida por la aplicación sistémica de naloxona[16,17].

Por otra parte, el sistema cannabinoide también participa en la modulación de sensaciones dolorosas[18]. La infusión de opioides en la MRV produce analgesia gracias a una reducción de la actividad de las *on-cells* y un incremento en la actividad de *off-cells* a través de receptores cannabinoides CB1[19]. Los opioides y cannabinoides tienen una acción sinérgica en varios niveles del sistema nerviosos central [20].

Por el contrario, existen varios neurotransmisores que participan en la facilitación de la nocicepción en la MRV. Uno de los moduladores pro-nociceptivos más estudiados en la MRV es la colecistoquinina (CCK). Se observó que la aplicación de CCK en la MRV produce hipersensibilidad[21]. Dicha facilitación del dolor es favorecida por el incremento de la actividad de las on-cells. Posteriormente se reportó que la CCK participa en el desarrollo y mantenimiento del dolor crónico.[22] Otras investigaciones sugieren que en la MRV la sustancia P participa en el desarrollo de hiperalgesia en casos de dolor inflamatorio. La eliminación selectiva de algunas neuronas en la MRV que expresan receptores para la sustancia P (NK-1R), produce una disminución de la hiperalgesia.[23]

2.1. MECANISMO POR EL CUAL LA SGP Y LA MRV PRODUCEN ANALGESIA.

El principal mecanismo por el que estas estructuras producen analgesia es mediante la liberación de neurotransmisores en la médula espinal. Las neuronas descendentes tienen sus cuerpos neuronales en la MRV y son moduladas por la SGP. Los axones de estas neuronas descienden por toda la médula espinal y pueden liberar serotonina, GABA o distintos péptidos[24].

La MRV es la principal fuente de serotonina en la médula espinal. Una estimulación eléctrica de la MRV produce un incremento en la concentración de serotonina en las láminas dorsales y ventrales de la médula espinal[25]. Conocemos que esta serotonina participa en la modulación del dolor[26]. Sin embargo, el panorama es complejo pues el efecto de dicho neurotransmisor dependerá de los receptores serotoninérgicos presentes en los circuitos neuronales espinales. Hasta el presente conocemos siete clases y quince subtipos de receptores para serotonina[27].

Por otra parte, GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central. La liberación de GABA y glicina en la médula es mucho más numerosa que la de serotonina[28]. La administración subaracnoidea de antagonistas de receptores GABA-A y GABA-B atenúan el efecto analgésico de la MRV[29].

Finalmente, distintos neuropéptidos pueden ser co-liberados con los neurotransmisores anteriores. Su efecto es complejo pues pueden inhibir o incrementar la transmisión del dolor. Entre estos péptidos encontramos a la sustancia P, encefalinas y somatostatina[30].

3. IMPORTANCIA CLÍNICA DE LA SGP Y MRV

Los opioides son las sustancias analgésicas más eficientes y potentes. Estos tienen múltiples áreas de interacción tanto en el sistema nervioso central como en el periférico. Como fue explicado anteriormente, las diferentes estructuras que participan en la modulación descendente del dolor expresan receptores para estos neurotransmisores. La unión del opioide con receptores mu en la SGP y en la MRV produce la activación de estas estructuras con la consiguiente analgesia producida a nivel de la médula espinal[31].

Por otra parte, se conoce que, aunque el mecanismo analgésico principal de los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) consiste en disminuir la producción de prostaglandina E2 también existen efectos a nivel central. Experimentalmente la administración central de antagonistas de los receptores de serotonina reduce la función analgésica del paracetamol en roedores[32].

Por otra parte, la inyección de un AINE en la SGP produce analgesia mediada por opioides y cannabinoides[33].

Finalmente, distintas estructuras cerebrales entre ellas la SGP se activan durante la analgesia inducida por placebo. Lo que sugiere que este efecto clásicamente considerado psicológico tiene un fundamento neurofisiológico y que dicho fundamento se encuentra en la actividad incrementada de la SGP[34].

3.1. RELACIÓN ENTRE EL DAÑO A SGP Y SUS CONEXIONES CON EL DOLOR CRÓNICO

Se comprobó que el daño a la SGP o de sus conexiones, a causa de traumatismos, infartos, tumores, entre otros, contribuye al desarrollo del dolor crónico tal como el dolor neuropático[6]. Esto conlleva al paciente a experimentar miedo y ansiedad, desencadenando un aumento en la atención al estímulo doloroso y subsecuentemente deteriorando funcionalmente los sistemas descendentes del dolor[8].

La sensación dolorosa es directamente proporcional al grado de afectación de la SGP[6]. La cercana relación anatómica que guardan la SGP con la ínsula y la amígdala hace posible que algún daño en estas vías pueda contribuir al desarrollo o a la persistencia de dolor crónico[35]. Por otra parte, se identificó que debido a las aferencias de SGP con la corteza prefrontal ventromedial y con la corteza cingulada anterior, la lesión generaría una especie de desconexión espontánea a la atención al dolor[35], situación que podría ser blanco para terapias futuras.

3.2. ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA COMO RESCATE TERAPÉUTICO

La estimulación cerebral profunda (ECP) es una técnica que tiene un aceptable potencial terapéutico pues presenta resultados favorables en el tratamiento del dolor crónico, especialmente cuando medidas conservadoras, extracraneales y farmacológicas no fueron suficientes.

La ECP es una técnica llevada a cabo por neurocirujanos, quienes implantan electrodos en zonas específicas subcorticales para posteriormente pasan corriente eléctrica **(Fig. 1)**. Aunque es usado frecuentemente en trastornos como la enfermedad de Parkinson, síndrome de Tourette, distonía, etc.,[36] recientemente se ha aplicado directamente sobre la SGP en humanos con el objetivo de aliviar el dolor severo y crónico de carácter neuropático y se demostró que el aplicar la ECP en la SGP producía la liberación de péptidos opioides endógenos, efecto que logró la disminución del dolor[37].

4. CONSIDERACIONES FINALES

La SGP y la MRV son estructuras implicadas en el sistema integrador y modulador de la información nociceptiva. Trastornos en estas estructuras producen una serie de alteraciones perceptivas que facilitan la cronificación del dolor. No obstante, nuevos abordajes médicos terapéuticos están en proceso de desarrollo para tratar pacientes cuya sensación dolorosa no es controlada por el tratamiento farmacológico. El dolor representa la primera causa de padecimiento actual en consultas, por lo tanto, es de suma importancia que los profesionales asociados a la atención en salud se vean familiarizados con los sistemas descendentes del dolor para poder tener un mejor impacto clínico en los pacientes[38].

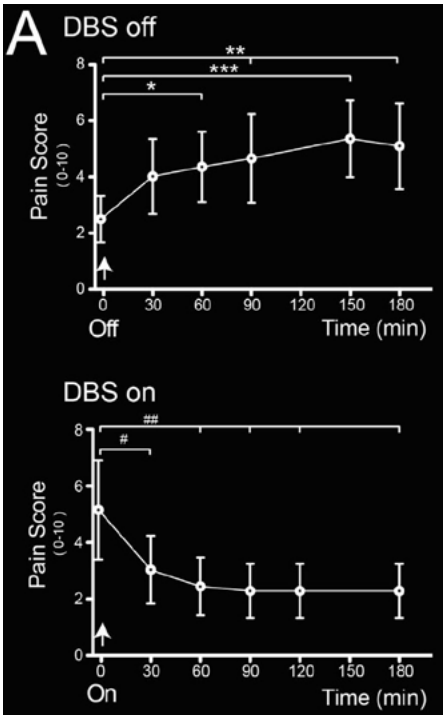

FIGURA 1. *Estimulación Cerebral Profunda Deep Brain Stimulation)*

REFERENCIAS

[1] Reynolds DV. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. Science. 1969; 154:444-445.

[2] Fields HL, Heinricher MM. Anatomy and physiology of a nociceptive modulatory system. Philos Trans of the R soc Lond B Biol Sci. 1985; 308(1136):361-74.

[3] Hammond DL, Proudfit HK. Effects of locus coeruleus lesions on morphine-induced antinociception. Brain Res. 1980;188(1):79-91.

[4] Dafny N, Dong WQ, Prieto-Gomez C, Reyes-Vazquez C, Stanford J, Qiao JT. Lateral hypothalamus: site involved in pain modulation. Neuroscience. 1996;70(2):449-460.

[5] Calejesan AA, Kim SJ, Zhuo M. Descending facilitatory modulation of a behavioral nociceptive response by stimulation in the adult rat anterior cingulate cortex. Eur J Pain. 2000;4(1):83-96.

[6] Jang SH, Park SM, Kwon HG. Relation between injury of the periaqueductal gray and central pain in patients with mild traumatic brain injury. Medicine. 2016; 95 (26): 1-3.

[7] Pinardi G, Sierralta F, Miranda HF. Adrenergic mechanisms in antinociceptive effects of non steroidal anti-inflammatory drugs in acute thermal nociception in mice. Inflamm Res. 2002;51(5):219-222.

[8] Yu CX, Li B, Xu YK, Ji T, Li L, Zhao CJ,Chen L, Zhuo ZZ. Altered functional connectivity of the periaqueductal gray in chronic neck and shoulder pain. NeuroReport. 2017; 1-6.

[9] Mayer DJ. Analgesia from electrical stimulation in the brain stem of the rat. Science 1971; 174: 1351-4.

[10] Mayer DJ, Lieberkind JC. Pain reduction by focal electrical stimulation of the brain: An anatomical and

behavioral analysis. Brain Res 1974; 68: 73-93.

[11] Reichling DB, Kwiat GC, Basbaum AI. Anatomy, physiology and pharmacology of the periaqueductal gray contribution to antinociceptive controls. Prog Brain Res. 1988; 77:31-46.

[12] Akil H, Mayer DJ, Liebeskind JC. Antagonism of stimulation-produced analgesia by naloxone, a narcotic antagonist. Science. 1976;191:961-962.

[13] Morgan MM, Whittier KL, Hegarty DM, Aicher SA. Periaqueductal gray neurons project to spinally projecting GABAergic neurons in the rostral ventromedialmedulla. Pain. 2008; 140(2):376-86.

[14] Marinelli S, Vaughan CW, Schnell SA, Wessendorf MW, Christie MJ. Rostral ventromedial medulla neurons that project to the spinal cord express multiple opioid receptor phenotypes. J Neurosci. 2002; 22(24):10847-55.

[15] Heinricher MM, Barbaro NM, Fields HL. Putative nociceptive modulating neurons in the rostral ventromedial medulla of the rat: firing of on- and off-cells is related to nociceptive responsiveness. Somatosens Mot Res. 1989; 6(4):427-39.

[16] Fang FG, Haws CM, Drasner K, Williamson A, Fields HL. Opioid peptides (DAGO-enkephalin, dynorphin A(1-13), BAM 22P) microinjected into the rat brainstem: comparison of their antinociceptive effect and their effect on neuronal firing in the rostral ventromedial medulla. Brain Res. 1989; 501(1):116-28.

[17] Heinricher MM, Morgan MM, Fields HL. Direct and indirect actions of morphine on medullary neurons that modulate nociception. Neuroscience 1992; 48:533–43.

[18] Martin WJ, Tsou K, Walker JM. Cannabinoid receptor-mediated inhibition of the rat tail-flick réflex after microinjection into the rostral ventromedial medulla. Neurosci Lett. 1998; 242(1):33-6.

[19] Meng ID, Johansen JP. Antinociception and modulation of rostral ventromedial medulla neuronal activity by local microinfusion of a cannabinoid receptor agonist. Neuroscience. 2004;124(3):685-93.

[20] Desroches J, Beaulieu P. Opioids and cannabinoids interactions: involvement in pain management. Curr Drug Targets. 2010; 11(4):462-73.

[21] Marshal TM, Herman DS, Largent-Milnes TM, Badghisi H, Zuber K, Holt SC, Lai J, Porreca F, Vanderah TW. Activation of descending pain-facilitatory pathways from the rostral ventromedial medulla by cholecystokinin elicits release of prostaglandin-E2 in the spinal cord. Pain. 2012; 153(1):86-94.

[22] Kovelowski CJ, Ossipov MH, Sun H, Lai J, Malan TP, Porreca F. Supraspinal cholecystokinin may drive tonic descending facilitation mechanisms to maintain neuropathic pain in the rat. Pain. 2000; 87(3):265-73.

[23] Khasabov SG, Simone DA. Loss of neurons in rostral ventromedial medulla that express neurokinin-1 receptors decreases the development of hyperalgesia. Neuroscience. 2013; 250:151-65.

[24] Skagerberg G, Björklund A. Topographic principles in the spinal projections of serotonergic and non-serotonergic brainstem neurons in the rat. Neuroscience. 1985; 15(2):445-80.

[25] Fields HL, Malick A, Burstein R. Dorsal horn projection targets of ON and OFF cells in the rostral ventromedial medulla. J Neurophysiol. 1995;74(4):1742-59.

[26] Le Bars D, Villanueva L. Electrophysiological evidence for the activation of descending inhibitory controls by nociceptive afferent pathways. Prog Brain Res. 1988;77:275-99.

[27] Aira Z, Buesa M, Salgueiro J, Bilbao L, Aquilera M, Zimmermann JJ, Azkue. Subtype-specific changes in 5-HT receptor-mediated modulation of C fibre-evoked spinal field potentials are triggered by peripheral nerve injury. Neuroscience. 2010; 168(3):831-841.

[28] Hossaini M, Goos JA, Kohli SK, Holstege JC. Distribution of glycine/GABA neurons in the ventromedial medulla with descending spinal projections and evidence for an ascending glycine/GABA projection. PloS One. 2012;7(4):e35293.

[29] McGowan MK, Hammond DL. Antinociception produced by microinjection of L-glutamate into the ventromedial medulla of the rat:mediation by spinal GABAA receptors. Brain Res.1993;620:86-96.

[30] Viguier F, Michot B, Hamon M, Bourgoin S. Multiple roles of serotonin in pain control mechanisms—implications of 5HT7 and other 5-HT receptor types. Eur J Pharmacol. 2013; 716 (1-3): 8-16.

[31] Khalefa BI, Shaqura M, Al-Khrasani M, Fürst S, Mousa S a, Schäfer M. Relative contributions of peripheral versus supraspinal or spinal opioid receptors to the antinociception of systemic opioids. Eur J Pain. 2012;16(5):690-705.

[32] Dogrul A, Seyrek M, Akgul EO, Cayci T, Kahraman S, Bolay H. Systemic paracetamol-induced analgesic and antihyperalgesic effects through activation of descending serotonergic pathways involving spinal 5-HT_7 receptors. Eur J Pharmacol. 2012;677(1-3):93-101.

[33] Hernández N, Vanegas H. Antinociception induced by PAG-microinjected dipyrone (metamizol) in rats: involvement of spinal endogenous opioids. Brain Res. 2001;896(1-2):175-178.

[34] Hodkinson DJ, Khawaja N, O'Daly O, et al. Cerebral analgesic response to non-steroidal anti-inflammatory drug ibuprofen. Pain. 2015:1.

[35] Yu R, Gollub R, Spaeth R, Napadow V, Wasan A, Kong J. Disrupted functional connectivity of the periaqueductal gray in chronic low back pain.NeuroImage. 2014; 6: 100-107

[36] Falowski SM. Deep brain stimulation for chronic pain. Springer. 2015; 19 (27): 1-4.

[37] Sims-Williams H, Matthews J, Talbot P, Love-Jones S, Brooks J, Patel N,Pickering A. Deep brain stimulation of the periaqueductal gray releases endogenous opioids inhumans. NeuroImage. 2016; 3-9.

[38] Puebla F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la OMS. Dolor iatrognénico. IMOSFA. 2005; 28 (3): 1-2.