

Gaceta Médica de México

Volumen 139
Volume

Suplemento 4
Supplement

Noviembre-Diciembre
November-December

2003

Artículo:

Analgesia genital: un sistema de modulación no opiácea del dolor

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



Medigraphic.com

Analgesia genital: un sistema de modulación no opiácea del dolor

Carlos Beyer,* Arturo Macías**

La destacada labor como investigador científico de Carlos Gual ha sido comentada ampliamente por otros participantes en este simposio. Abundar en la importancia de su trabajo sería, pues, un tanto reiterativo. Quiero, sin embargo, hacer un breve comentario de naturaleza personal. A partir de los años 60 se produce en México un desarrollo notable de la Biología de la Reproducción. Se inician casi de manera explosiva grupos de investigación en Neuroendocrinología animal y humana, en la Bioquímica y Endocrinología de las hormonas sexuales, en la Fisiología y Bioquímica de los gametos y en el desarrollo de técnicas para regular la fertilidad. La Biología de la Reproducción mexicana se empieza a reconocer en el extranjero gracias a sus numerosas publicaciones en las mejores revistas, a la participación de investigadores mexicanos en congresos y simposios internacionales y al apoyo que la investigación en esta área obtiene de agencias internacionales dedicadas a la promoción de la ciencia. Este sorprendente proceso de desarrollo seguramente se debe a múltiples causas, pero no tengo la menor duda en afirmar que uno de los factores principales en este fenómeno fue la labor incansable de Carlos Gual, no solamente como investigador ejemplar sino como promotor y gestor de múltiples actividades académicas, como la organización de simposios, congresos, cursos y asociaciones. Los investigadores que afortunadamente pertenecemos a esta generación nos beneficiamos de un ambiente receptivo y gratificante en el que nuestro trabajo tenía la posibilidad de ser escuchado, criticado generosamente y estimulado. Promotor principal de este clima generoso, que aún recuerdo con cierta nostalgia, fue Carlos Gual. Sirvan, pues, estas líneas de reconocimiento a esta labor y para patentizar lo agradable y productiva que ha sido mi interacción personal a lo largo de todos estos años con Carlos Gual, merecidamente homenajeado el día de hoy.

Introducción

Es fácil comprender la existencia de procesos biológicos como el dolor, que ofrece ventajas obvias a los individuos. Así, la presencia de mecanismos en el sistema nervioso central de los vertebrados que detecten y eviten la acción prolongada de estímulos nocivos se explica como resultado de procesos adaptativos fundamentales para la supervivencia de los individuos. Por el contrario, se tardó en reconocer la existencia de mecanismos nerviosos capaces de suprimir la percepción dolorosa (analgesia) ya que parecían poco funcionales y fueron sólo aceptados después de acumularse un gran número de datos experimentales que sólo se explicaban en el contexto de mecanismos endógenos de analgesia.

Una de las primeras observaciones que llevó a la idea de la analgesia endógena fue el hecho de que opiáceos, como la morfina, producen una analgesia intensa actuando a través de receptores en el sistema nervioso central. Esto llevó a proponer la existencia de sustancias endógenas, es decir, producidas por el propio cuerpo, que actuarían en estos receptores disminuyendo la sensibilidad al dolor, como lo hace la morfina. Esta idea llevó a varios grupos de investigadores a la búsqueda de sustancias endógenas que actuaran en los receptores activados por la morfina. Fueron Hughes y Kosterlitz,¹¹ los primeros en caracterizar algunos de estos opiáceos endógenos, a los que llamaron encefalinas. Posteriormente se detectaron otros péptidos como las endorfinas y las dinorfinas. Todas estas sustancias producen analgesia actuando en receptores que también utilizan los opiáceos vegetales o de síntesis químicas.

Los hallazgos antes mencionados indican que existen sustancias endógenas que producen analgesia. Sin embargo la función de estos compuestos y las circunstancias normales o patológicas que activan su

* Centro de Investigación en Reproducción Animal, CINVESTAV-Universidad Autónoma de Tlaxcala, Apdo. Postal 62, Tlaxcala, Tlax. 90000, México.

** Coordinación de Investigación y Posgrado, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Ciudad Universitaria, CEVIDE, Carr. Pachuca-Tulancingo Km. 4.5 Pachuca, Hgo. 42000, México.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Carlos Beyer. Centro de Investigación en Reproducción Animal, CINVESTAV-Universidad Autónoma de Tlaxcala, Apdo. Postal 62, Tlaxcala, Tlax. 90000, México.

producción no estaban bien definidas. A principios de los años sesenta, Jim Olds,¹³ un psicólogo norteamericano, descubrió que ratas con electrodos implantados en algunas áreas del cerebro aprendían a autoestimularse presionando una palanca que cerraba un circuito eléctrico. Se encontró que la estimulación en algunas áreas del cerebro era aparentemente gratificante ya que la rata se autoestimulaba continuamente olvidándose en muchas ocasiones de comer y beber. Un hallazgo que resultó de estos estudios fue el de que los animales autoestimulados en algunas áreas cerebrales mostraban indiferencia a estímulos dolorosos. Esto sugirió que la activación de algunos circuitos cerebrales podría producir analgesia. Esta idea fue apoyada por Liebskind y colaboradores,¹⁰ quienes determinaron que la sustancia gris periacueductal, un área que envuelve al acueducto de Silvio en el mesencéfalo, contenía neuronas o fibras cuya estimulación eléctrica o química provocaba una analgesia importante. Asimismo, se determinó que la estimulación de la sustancia gris periacueductal producía un aumento en la concentración plasmática y la del líquido cefalorraquídeo de encefalinas y endorfinas.

Analgesia por estrés

El descubrimiento de sistemas endógenos de analgesia llevó lógicamente a preguntarse acerca de su función en condiciones normales. Es decir, ¿cuándo y por qué se activa este mecanismo supresor o atenuador del dolor?, ¿qué ventaja podría tener para un animal o para el hombre no percibir dolor?, ¿cuál sería la función de esta analgesia transitoria? En condiciones naturales, los animales luchan con individuos de su misma especie por territorio, alimento o acceso a las hembras. Además, el encuentro con predadores es una experiencia frecuente. La producción de analgesia en estas condiciones permite a los animales enfrentar más exitosamente estos incidentes. Por ejemplo, facultaría a animales lesionados a huir con celeridad a un lugar seguro o a continuar la lucha, transitoriamente ignorando las lesiones recibidas.

Un descubrimiento clave para aclarar este problema fue el de Guillermin y colaboradores,⁷ quienes encontraron que en condiciones de estrés se liberaban de la hipófisis, tanto el ACTH como las endorfinas. La idea de que el sistema endógeno opiáceo de analgesia se activa durante el estrés fue apoyada por numerosos experimentos, realizados tanto en animales como en el hombre. Se han reportado varios métodos para producir analgesia inducida por estrés ("stress induced analgesia"). Por ejemplo, la aplicación de choques eléctricos moderados a las patas, la inmovilización forzada o el obligar a ratas a nadar en agua fría, todos ellos procedimientos estresantes,

producen analgesia. Estos resultados están relacionados con aquellas circunstancias en las que se genera estrés en la vida de los animales.

Se ha demostrado que un hecho fundamental en la producción de analgesia por estrés es la liberación de opiáceos endógenos que actuarían en los mismos receptores en los que actúan los opiáceos. De hecho, los antagonistas de la morfina (naloxona y naltrexona), inhiben en la mayoría de los casos, la analgesia inducida por estrés.

Un sistema de analgesia ligado a la estimulación genital

Komisaruk y Larsson⁸ reportaron que la estimulación vaginocervical en ratas, procedimiento utilizado por los autores para inducir pseudopreñez, provocaba una inhibición de los reflejos flexores asociados normalmente a la nocicepción. Posteriormente, en colaboración con Pacheco y Mexicano,¹⁴ nosotros demostramos en la gata que la estimulación del cervix uterino suprimía drásticamente el reflejo espinal polisináptico relacionado con la nocicepción, mientras que aumentaba el reflejo monosináptico asociado a la contracción de los músculos extensores. Esto indicaba que la señal a los músculos flexores involucrados en la remoción de la pata de una fuente de estimulación dolorosa era inhibida por la estimulación genital. La acción inhibitoria de la estimulación genital sobre la transmisión de impulsos dolorosos, también se encontró a nivel de los núcleos talámicos relacionados con la transmisión de dolor. La analgesia genital es un proceso que ocurre en la mayoría, si no en todos, los mamíferos ya que ha sido demostrada en varias especies incluyendo el hombre, tanto en individuos del sexo masculino como del femenino. En el caso de la mujer, Komisaruk y Whipple⁹ han reportado que la autoestimulación vaginal aumenta considerablemente el umbral de percepción al dolor, sin alterar la percepción táctil.

Nervios aferentes involucrados en la anestesia genital

En colaboración con el grupo de Komisaruk, de la Universidad de Rutgers estudiamos la participación de los diversos nervios de la región pélvica, sobre la analgesia genital. Resultados obtenidos con distintas metodologías indican que la transmisión de impulsos genitales que inhiben la percepción dolorosa se realiza a través de los nervios pélvico e hipogástrico ya que su sección o inactivación disminuye significativamente el efecto de la estimulación genital sobre el dolor.⁵

Analgesia copulatoria

Resultados experimentales en nuestro laboratorio indican que la analgesia genital se presenta normalmente durante la conducta sexual de la rata.⁵ La copulación en la rata macho comprende la realización de tres eventos bien diferenciados: 1) La monta, en la que el macho monta a la hembra realizando movimientos pélvicos rítmicos con una frecuencia de 20 por segundo sin que ocurra la inserción del pene en la vagina. 2) La intromisión que se origina en una monta pero en la que se logra la inserción peneana, que dura solo alrededor de 300 milisegundos y 3) La eyaculación, que se presenta después de un número variable de intromisiones (de 5 a 10) y que se caracteriza por una inserción peneana más prolongada (mayor a un segundo). En todos estos casos, el macho estimula a la hembra: área perineal durante la monta y la región vaginocervical durante la intromisión y la eyaculación. Utilizando la respuesta de vocalización a la estimulación eléctrica de la cola, observamos que durante la inserción peneana se inhibe la vocalización al choque eléctrico (es decir se observa analgesia), que fue comparable a la obtenida por la inyección de 20 mg. de morfina.⁵ La duración de la analgesia copulatoria en la hembra es muy breve, lo cual excluye la participación de opiáceos endógenos (endorfinas) en esta respuesta, ya que estos tienen latencias de acción mayores y duraciones más prolongadas. En el macho se produce también una analgesia durante el comportamiento sexual, pero de características diferentes a la de las hembras y claramente de naturaleza más compleja.⁶ Así, existe inicialmente un componente psicógeno en que la analgesia (revelada por un aumento en el umbral de vocalización en el choque eléctrico a la cola) se inicia tan pronto el macho empieza a interactuar con la hembra (perseguirla, olfatearla), aún antes de que se produzcan contactos genitales. La intensidad de la analgesia, sin embargo, aumenta con la realización de intromisiones y la eyaculación y persiste por períodos prolongados (hasta 30 minutos) después de la terminación de la actividad sexual.

Bases neuroquímicas de la analgesia genital

Como se mencionó anteriormente la analgesia inducida por estrés involucra frecuentemente la liberación de agentes opiáceos (encefalinas, endorfinas y dinorfinas). Si bien la analgesia por estrés parece tener, casi siempre, un componente opiáceo, otros factores (neurotransmisores o neuromoduladores) pueden también contribuir a este fenómeno. Así, por ejemplo en la acupuntura la analgesia no sólo resulta por la liberación de opiáceos sino por la activación de sinapsis monoaminérgicas, particularmente la noradrenalina y la serotonina.

Una prueba que se utiliza para determinar la participación de opiáceos endógenos en procesos de analgesia es su inhibición por la administración del antagonista naloxona. La naloxona actúa bloqueando los receptores a opiáceos (μ , κ y δ) con diferentes grados de afinidad. Sorprendentemente, la administración de naloxona, aún en grandes dosis, no suprime la analgesia inducida por estimulación vaginocervical en la rata, lo cual sugiere la participación de factores no opiáceos en esta respuesta.

En una serie de estudios farmacológicos realizados por los grupos del Centro de Investigación en Reproducción Animal (CIRA) en Tlaxcala y el Instituto de Conducta Animal de la Universidad de Rutgers (Nueva Jersey, EUA), se analizó el posible papel de diversos neurotransmisores y neuromoduladores que se liberan en la médula espinal en la producción de la analgesia genital. Diversos estudios han mostrado que algunas formas de analgesia, incluyendo la provocada por estrés, son parcialmente debidas a la liberación de serotonina y noradrenalina en sinapsis espinales. Sin embargo, la administración de bloqueadores de estos neurotransmisores, si bien disminuyó algo la analgesia genital, no logró suprimirla. Por otra parte se observó que la administración periespinal de estricnina, un inhibidor de la glicina, bloqueaba la analgesia inducida por la estimulación vaginocervical de la rata.¹⁵ Posteriormente, se encontró que la inyección periespinal de bicuculina, un antagonista de algunos receptores GABA-A, también antagonizaba la producción de la analgesia genital.¹⁵ Congruente con estas observaciones se encontró que la estimulación cervical incrementaba los niveles de glicina y de GABA en el líquido periespinal.¹² Estos resultados señalaban a la glicina y al GABA, los principales neurotransmisores inhibitorios, como los factores principales involucrados en la analgesia genital al nivel de la médula espinal.

Numerosos estudios anatómicos e histoquímicos apoyan la participación de la glicina y del GABA en la modulación del dolor. Por ejemplo, se encuentran elevadas concentraciones de glicina en la "sustancia gelatinosa" de Rolando de la médula espinal, lugar donde se establece la primera sinapsis de la vía del dolor. La organización del sistema glicinérgico a nivel de la médula espinal sugiere la existencia de un mecanismo de control tónico de las señales dolorosas originadas en la periferia (piel, sistema articular, músculos, etc.) que son transmitidas al sistema nervioso central fundamentalmente por fibras C, que utilizan a la sustancia P como transmisor. El sistema glicinérgico que participa en la analgesia genital se encuentra tónicamente activo. Así, el bloqueo de los receptores espinales de glicina por la administración de la estricnina produce un estado de sensibilidad exagerada, no sólo a estímulos nociceptivos débiles, sino también a estímulos táctiles inocuos.¹ Este

estado, denominado alodinia, se caracteriza por la producción de dolor por estimulación táctil de fibras mielínicas del tipo A-delta, normalmente relacionadas con la transmisión de señales táctiles no dolorosas.^{1,2} Este hecho indica que el sistema glicinérgico no solo es activado por la estimulación genital, sino que tónicamente inhibe estímulos percibidos normalmente como táctiles que, sin la modulación glicinérgica, activarían la vía del dolor. Es interesante señalar que el neurotransmisor GABA también ejerce una función similar a nivel espinal, ya que la administración de bicuculina también produce alodinia.

El sistema glicinérgico, constituido por pequeñas interneuronas localizadas en la sustancia gelatinosa de Rolando, no sólo es activado directamente por estímulos de fibras aferentes que viajan por los nervios pélvicos e hipogástricos, sino por fibras descendentes de niveles superiores del Sistema Nervioso Central. Se sabe que las neuronas del núcleo dorsal del raquídeo en el tallo cerebral ejercen una acción analgésica cuando son estimuladas eléctrica o químicamente. Esta estructura, relacionada con la analgesia por estrés, ha sido considerada como una estación de relevo del sistema analgésico. Por un tiempo se pensó que la acción analgésica ejercida por la estimulación del raquídeo se debía a la liberación de serotonina en la médula espinal, neurotransmisor que inhibiría a las neuronas espinales que dan origen al sistema espinotalámico asociado a la percepción de dolor. Resultados más recientes obtenidos por Sorkin y colaboradores¹⁶ han demostrado que la estimulación con baja intensidad del raquídeo dorsal produce una importante liberación de glicina en la médula espinal, proceso relacionado con la aparición de la analgesia. La liberación de serotonina, anteriormente señalada, sólo se produce con intensidades de estimulación mayores que las requeridas para la activación del sistema glicinérgico. Estos datos indican que las interneuronas glicinérgicas encargadas de modular el tráfico de señales dolorosas en las fibras C y táctiles en las A no son activadas sólo por procesos intraespinales, como los que participan en la analgesia genital, sino también por procesos originados en estructuras cerebrales probablemente relacionados con otros tipos de analgesia.

Posible uso terapéutico de los aminoácidos involucrados en la analgesia genital

La acción analgésica de los sistemas glicinérgico y gabaérgico sugiere que la administración de estos aminoácidos o sus agonistas podrían ser utilizados como agentes analgésicos no opiáceos y, por consiguiente, no adictivos. La glicina y el GABA, sin embargo, penetran difícilmente la barrera hematoencefálica, lo que impediría su uso por vía sistémica. En el caso del GABA, sin embargo, se han producido una serie de agonistas GABA-

A como el THIP y el muscimol con una mayor capacidad de penetrar en el SNC. Algunos de estos compuestos tienen una acción analgésica en varios sistemas, particularmente cuando se administran periespinalmente. En contraste con la clara acción analgésica del GABA y sus agonistas, datos iniciales obtenidos con la glicina paradójicamente mostraron un efecto hiperalgésico de este aminoácido cuando se administraba directamente a la médula espinal. Este hallazgo aparentemente contradictorio fue explicado cuando se probó que la glicina, además de actuar en su receptor clásico, era un cotransmisor del glutamato, el neurotransmisor que activa a la vía del dolor en la médula espinal. Por consiguiente, la administración periespinal de la glicina tiene un doble efecto: por una parte ejerce una acción inhibitoria sobre las neuronas activadas por estímulos nociceptivos,² pero a través de sus acciones en el receptor NMDA del glutamato, facilita la descarga de neuronas que producen dolor.³ Tomando en consideración los hechos antes mencionados, Caba y colaboradores⁴ combinaron la administración de glicina con el AP5, un bloqueador del receptor NMDA, observando que en estas condiciones la glicina inyectada intratecalmente ejercía un claro efecto analgésico.

¿Los dos sistemas endógenos de analgesia, papeles funcionales diferentes?

Como se mencionó anteriormente el sistema de analgesia endógeno, ligado al estrés, es activado por numerosos agentes que dañan o lesionan al organismo. El papel de la analgesia en muchos de estos casos, sería el de permitir al individuo evitar o inclusive huir activamente del agente disparador del estrés. Una concentración excesiva del animal en las lesiones provocadas en un encuentro con un conoespecífico o un predador lo incapacitaría para sobrevivir a la circunstancia adversa. Los factores analgésicos puestos en juego en estas circunstancias son en su mayoría péptidos, tanto liberados en las sinapsis (neuromoduladores) como factores hormonales liberados a la circulación (endorfinas). Congruente con los requerimientos de muchas de las situaciones de estrés, estos compuestos tienen acciones relativamente prolongadas. Las neuronas que activan este sistema endógeno se localizan en el cerebro y actúan a través de vías descendentes a la médula espinal.

En contraste con la gran variedad de estímulos que activan al sistema endógeno de analgesia ligado al estrés, el sistema asociado a la analgesia genital se dispara por la estimulación restringida al tracto genital y zonas de piel (región perianal) que lo rodean. Estas áreas son normalmente activadas durante la copulación por el macho. Por otra parte, las neuronas que integran este sistema son pequeñas interneuronas localizadas en la médula espinal misma.

¿Qué función tiene la analgesia copulatoria?

La interacción que se da entre machos y hembras durante la copulación involucra eventos que estimulan receptores que dan origen a reacciones evasivas (de evitamiento) e inclusive al dolor, lo cual implicaría la imposibilidad de la realización de la cópula si la actividad generada por estos receptores no fuera inhibida.

Si bien no existen estudios formales sobre el particular, parece ser que la analgesia genital se presenta no sólo en los mamíferos, sino también en otros grupos de vertebrados. Así, relatos un tanto anecdóticos describen experimentos de Lázaro Spallanzani en sapos, en que las hembras copulando eran insensibles a estímulos francamente dolorosos. Kinsey, en su trabajo clásico sobre la sexualidad en el hombre, también reporta casos en que la estimulación genital era utilizada para atenuar dolores intensos.

Referencias

1. **Beyer C, Roberts LA, Komisaruk B R.** "Hiperalgnesia induced by altered glycinergic activity at the spinal cord". *Life Science* 37:875-882:1985.
2. **Beyer C, Banas C, Gómora P, Komisaruk BR.** "Prevention of the convulsant and hiperalgnesic action of strychnine by glycine and related aminoacids". *Pharmacol. Biochem. Behav.* 29:73-78:1988.
3. **Beyer C, Komisaruk BR, López-Colomé AM, Caba M.** "Administration of Ap5, a glutamate antagonist, unmasks glycine analgesic actions in the rat". *Pharmacol. Biochem. Behav.* 42:229-232:1992.
4. **Caba M, Komisaruk BR, Beyer C.** "Analgesic synergism between AP5 (an NMDA receptor antagonist) and vagino cervical stimulation in the rat". *Pharmacol. Biochem. Behav.* 61:45-48:1998.
5. **Gómora P, Beyer C, González-Mariscal G, Komisaruk BR.** "Momentary analgesia produced by copulation in female rats". *Br. Res.* 656:52-58:1994.
6. **González-Mariscal G, Gómora P, Caba M, Beyer C.** "Copulatory analgesia in male rats ensues from arousal, motor activity and genital stimulation: blockage by manipulation and restraint". *Physiological Behavior.* 51:775-781:1993.
7. **Guillermin R, Vargas T, Rassier J, Minick S, Ling N, Rivier C, Vale W, Bloom F.** "Beta endorphin and adenocorticotropin are secreted comitantly by the pituitary gland". *Science* 197:136-139:1977.
8. **Komisaruk BR, Larsson K.** "Suppression of a spinal and cranial reflex by vaginal or rectal probing in rats". *Brain Res.* 35:231-235:1972.
9. **Komisaruk BR, Whipple B.** "Vaginal stimulation produced analgesia in rats and women". *Ann. NY. Acad. Sci.* 467:30-39:1986.
10. **Liebeskind JC, Giesler GJ, Urca G.** "Evidence pertaining to an endogenous mechanism of pain inhibition in the Central Nervous System", En "Sensory functions of the skin in the primates", Y. Lolterman, Ed. I:561-573 Pergamon Press, Oxford.
11. **Lord JM, Waterfield AA, Hughes J, Kosterlitz MW.** "Endogenous opioid peptides multiple agonists and receptors". *Nature* 267:495-499:1977.
12. **Masters D, Jordan F, Beyer C, Komisaruk BR.** "Release of aminoacids into regional superfusates of the spinal cord by mechanostimulation of the reproductive tract". *Brain Res.* 821:279-290:1993.
13. **Olds J.** "Drives and reinforcements behavioral studies of hypothalamic functions". Raren Press, New York, 1977.
14. **Pacheco P, Beyer C, Mexicano G, Larsson K.** "Effects of genital stimulation upon spinal reflex activity under various hormonal conditions". *Physiol. Behav.* 17:699-703:1976.
15. **Roberts LA, Beyer C, Komisaruk BR.** "Strychnine antagonises vaginal stimulation produced analgesia at the spinal cord". *Life Sci.* 39:1667-1674:1986.
16. **Sorkin LS, Mc Adoo DJ, Willis WD.** "Raphe magnus stimulation induced antinociception in the cat is associated with release of amino acids as well as serotonin in the lumbar dorsal horn". *Brain Res.* 618:95-108:1993.

