

SITIOS DE MODULACION DEL DOLOR Y NEUROTRANSMISORES INVOLUCRADOS

*BLANCA ALICIA DELGADO-COELLO

**JORGE BRAVO-MARTÍNEZ

***HUGO SOLÍS-ORTIZ

RESUMEN

El presente trabajo es parte de una revisión reciente en la que se abordó el tema de la transmisión del dolor. Consideramos que tanto las vías que conducen señales de dolor como los neurotransmisores que coexisten en las mismas, intervienen en la modulación del dolor. El ácido gamma-aminobutírico (GABA) es un neurotransmisor inhibitorio que coexiste con la sustancia P (SP). Sin embargo no se conoce la función que desempeña en la transmisión del dolor. El objetivo de este trabajo es mostrar la relación que existe entre la SP y GABA, en particular a nivel de la médula espinal y de la sustancia gris periacueductal (SGP), debido a que son relevos importantes de la información nociceptiva. La SGP se conecta con varias regiones cerebrales y además, está bien caracterizada su participación en la analgesia producida por estimulación (APE).

Palabras clave: Ácido gamma-aminobutírico, Analgesia producida por estimulación, Dolor, Modulación, Nocicepción, Sustancia gris periacueductal, Sustancia P. Neurotransmisores.

SUMMARY

The present paper is complementary to a previous review about the transmission of pain. We consider that the modulation of nociceptive activity involves not only the pathways of pain but all the coexistent neurotransmitters. Since the gamma-aminobutyric-acid (GABA) is one of the inhibitory neurotransmitters whose role in the transmission of pain is not well documented, we decided to carry out this review in order to show the relationship between substance P (SP) and GABA. We emphasize on this interaction at level of spinal cord and periaqueductal gray (PAG) due that both are basic relays of nociceptive signals. Besides the PAG has interconnections with diverse brain regions and is involved with stimulation-produced analgesia (SPA).

Key words: Gamma-aminobutyric acid, stimulation produced analgesia, pain modulation, periaqueductal gray substance, substance P.

Actualmente se sabe que varios tipos de compuestos propuestos o establecidos como neurotransmisores, coexisten en varios puntos de interés en lo que se refiere a la transmisión de información nociceptiva. En algunos casos, se propone además una coliberación de neurotransmisores, por ejemplo, de glutamato más sustancia P (SP)¹ o de serotonina y SP². Posiblemente alguno de éstos desempeñe funciones neuromoduladoras sobre la acción del otro. También se cuenta con evidencias

que permiten suponer la intervención de compuestos que no son sustancias neuroactivas convencionales. En este caso se encuentran algunas bases puricas, básicamente los nucleótidos de adenina como la adenosina y el adenosin-5'-trifosfato (ATP)³. La adenosina se encuentra en altas concentraciones en la sustancia gelatinosa (SG) y su enzima de síntesis tiene una mayor actividad en las raíces dorsales que en las ventrales. El ATP mediante su conversión en adenosina puede desempeñar una función

*M. en C. Área: Biología Celular.

**M. en C. Ciencias Biomédicas (Área Fisiología).

***Dr. en Ciencias Biomédicas (Áreas Fisiología).

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Av. Insurgentes Sur 3877, Col. La Fama. Tlalpan C.P. 14410.

Laboratorio de Fisiología del Control Motor.

Recibido: Agosto 3, 1991. Aceptado para publicación: Agosto 30, 1991.

Correspondencia: Blanca Alicia Delgado-Coello.

indirecta en la inhibición de la transmisión del dolor en la médula espinal.

En la modulación de la actividad nociceptiva no sólo se involucran a las vías que conducen las señales, sino también, a toda la gama de neurotransmisores que coexisten. Aunque es difícil la disociación entre los sitios y los neurotransmisores involucrados en la regulación de señales nociceptivas, en este trabajo se revisan primero las principales estructuras en las que es factible producir analgesia y en segundo término, las sustancias que intervienen. De los posibles neurotransmisores involucrados en los mecanismos de control del dolor, además de la SP, destaca el caso del ácido gamma-aminobutírico (GABA) cuya interacción con la SP es un punto de interés que se aborda en este trabajo.

SITIOS DE MODULACION DEL DOLOR

En el estudio de la actividad nociceptiva, se han caracterizado tres sitios de relevo de la información desde que es recibida por receptores periféricos, éstos son: la médula espinal, bulbo y mesencéfalo. La modulación de la actividad nociceptiva puede ocurrir desde el punto de origen hasta tales puntos de relevo a través de uniones sinápticas sucesivas.

Se tienen reportes de que la estimulación del diencefalo medial produce analgesia en monos y mejora el dolor en humanos, con pocos efectos secundarios⁴. Incluso es posible obtener mejores resultados con la estimulación del diencefalo medial que del tallo cerebral ya que esta última involucra además respuestas de escape⁵.

A nivel del mesencéfalo, las neuronas del núcleo del rafe dorsal y de la formación reticular de la médula ventromedial rostral (MVR) que se proyectan a la médula espinal desempeñan un papel muy importante en la modulación de la transmisión nociceptiva a nivel espinal.

Otro sitio fundamental en la modulación del dolor, localizado en el mesencéfalo, es la sustancia gris periaqueductal (SGP), en la cual centraremos nuestra atención en este trabajo.

La intervención de la SGP en la modulación del dolor se sospechó en 1969 cuando Reynolds⁶ reportó que la estimulación eléctrica en esta área producía la suficiente analgesia como para permitir una laparotomía en ratas conscientes sin que mostraran evidencia de dolor. Actualmente está bien establecido que por estimulación eléctrica o química de la SGP se produce analgesia (APE) en ratas, gatos y humanos anestesiados, la cual puede durar minutos a horas después de su estimulación^{4,7-10}.

Anatómicamente se reconocen cuatro subdivisiones en la SGP que son identificables a nivel medio y caudal^{11,12}. Tales subdivisiones son: una medial, una dorsolateral, una ventrolateral y una dorsal, cada una de estas regiones tiene alguna característica neuroquímica que la distingue (Cuadro I). A nivel rostral sólo se distinguen dos

CUADRO I
PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS ANATOMICAS Y
NEUROQUIMICAS DE LAS SUBDIVISIONES DE LA SGP.

REGION	MEDIAL	DORSO LATERAL	VENTRO LATERAL	DORSAL
CELULAS	bipolares pequeñas	triangulares multipolares y bipolares pequeñas	fusiformes y multipolares grandes pequeñas	bipolares y mono- polares pequeñas
NEURO- TRANS- MISORES	↓ encefalinas serotonina ↓ SP ↑ GABA	serotonina	↑ dinorfinas serotonina ↓ GABA	↑ encefalinas serotonina ↑ SP ↓ GABA

bandas concéntricas, una dorsal y otra ventral¹³. Un mayor número de fibras anterolaterales penetran la SGP la cual tiene fuertes conexiones recíprocas con la región periventricular del diencefalo (vía fascículo longitudinal dorsal) y con el sistema límbico (vía hipotálamo). La gran cantidad de aferencias que llegan a la SGP, principalmente a su porción ventrolateral (Cuadro II), permite sugerir que esta estructura funciona como interfase entre los sistemas motor, autónomo y límbico¹¹. Posiblemente también la SGP represente una interfase entre los sistemas límbico y sensorial. De hecho, la SGP desempeña algún papel en funciones tan diversas como la vocalización¹⁴, reacciones de ira¹⁵, control de conductas reproductivas¹⁶, respuestas presoras¹⁷ y por supuesto, en la regulación de la actividad nociceptiva.

La APE representa un efecto antinociceptivo específico y no una deficiencia sensorial, motivacional o motora generalizada¹⁸ y al parecer, no asociada con alteraciones emocionales en el organismo⁷. Se considera que tal analgesia es selectiva pues en el gato, por estimulación de sitios en la vecindad del núcleo del rafe dorsal, se inhiben completamente las respuestas de células de la lámina V del asta dorsal¹⁹. La inhibición de la actividad de las interneuronas de la lámina V puede explicarse por una interrupción de la información aferente que conducen estas células. La APE es un proceso activo porque implica la activación de neuronas de la MVR y su efectividad depende de la integridad de ciertas vías nerviosas y de la intervención de distintos neurotransmisores. La depleción de dopamina y serotonina interfiere con este proceso y si aumentan sus niveles, se potencia el proceso. La norepinefrina tiene un efecto inhibitorio que resulta en un incremento de la inhibición del dolor²⁰. Por otra parte, las lesiones de la columna dorsolateral de la médula espinal bloquean la analgesia producida en la SGP. Posiblemente la SGP no es un relevo obligatorio del dolor debido a que, aunque recibe aferencias nociceptivas pro-

CUADRO II
AFERENCIAS Y EFERENCIAS DE LA SGP.
NOTESE QUE DE LAS 4 SUBDIVISIONES,
LA REGION VENTROLATERAL ES LA QUE MANTIENE
MAYOR NUMERO DE CONEXIONES CON
OTRAS REGIONES

REGION	MEDIAL	DORSO LATERAL	VENTRO LATERAL	DORSAL
AFEREN- CIAS	sistema límbico	zona incierta	sistema motor	
	hipotálamo ventromedial	hipotálamo ventromedial	sistema sensorial	
	núcleo preamilar dorsal	núcleo preamilar dorsal	sistema límbico	
			sistema autónomo	
EFEREN- CIAS			hipotálamo lateral	
		hipotálamo posterior y dorsal	tálamo	
			substancia gelatinosa	
			área tegmental ventral	

venientes del sistema anterolateral, si se les destruye no aumentan los umbrales de dolor¹⁸.

Se piensa que la MVR procesa los efectos inhibitorios de la APE debido a que esta estructura recibe una aferencia principal de la SGP y sus neuronas son excitadas por estimulación eléctrica o química de la SGP²¹⁻²³. La MVR se proyecta a la médula espinal a través del funículo dorsolateral para inhibir respuestas nociceptivas en células del asta dorsal²⁴. Además, si se lesiona la MVR o se corta el funículo dorsolateral^{25,26} se bloquea la APE. Otra evidencia más es el hecho de que la estimulación del funículo dorsolateral, del núcleo magnus del raquí y la región ventrolateral de la SGP, provocan una inhibición profunda y selectiva de respuestas de alto umbral de neuronas del asta dorsal.

Las neuronas de la MVR se dividen en tres categorías en función de su actividad en relación con la prueba del *tail-flick*. Las células "off" son aquellas cuya actividad se detiene bruscamente antes del *tail-flick*; las células "on" aumentan su descarga antes del *tail-flick* y las células neutras no tienen relación con dicha prueba²⁷. Debido a que sólo las células "off" son excitadas por estimulación eléctrica y por microinyección de opiáceos en la SGP, cabe la posibilidad de que tales células sean neuronas eferentes de la MVR que inhiben la transmisión del dolor a nivel de la médula espinal.

Si se aíslan los sistemas ascendentes y descendentes, es posible mostrar que la modulación de señales nociceptivas por la SGP no sólo ocurre a nivel espinal sino también supraespinal. Al cortar las proyecciones descendentes de la SGP y evaluar la analgesia empleando dos modelos mediados espinal (*tail-flick*) y supraespinalmente (plancha caliente o *hot-plate*), se observó una menor incidencia de APE en ratas lesionadas con el primer modelo, en tanto que no se encontraron diferencias significativas empleando el modelo de la plancha caliente²⁸. Estudios recientes han determinado que la SGP no es uniforme en su potencial para producir efectos conductuales distintos de la analgesia (por ejemplo, efectos motores), y los efectos analgésicos no activan necesariamente un sólo sistema conductual homogéneo y/o inhibitorio del dolor.²⁹ Nichols y cols.²⁹ reportan que en la rata, todas las áreas en los ejes rostro-caudal, dorso-ventral y mediolateral anteriores a y que incluyen al núcleo del raquí dorsal en la SGP ventrocaudal, son capaces de producir APE. Por el contrario, la estimulación de áreas caudales a dicho núcleo no produce APE. Además se observó que los sitios ventrales muestran una respuesta diferente a la naloxona que los sitios dorsales. Lo anterior sugiere que se activan dos sistemas mediadores de dolor por la estimulación de la SGP; uno reversible a la naloxona y otro no.

Por otro lado, es fundamental que aun contando con un control histológico, no es claro cuáles células son estimuladas durante la estimulación cerebral focal, esto involucra variables como el tipo de electrodos y la corriente aplicada. El uso de distintas configuraciones de electrodos altera la distribución de la excitación así como el sitio de células que están siendo estimuladas. Un estudio de Thorn y col.³⁰, indica que en la SGP ventral es más probable que la corriente bifásica con electrodos monopares (configuración BM) o bipares (configuración BB) produzca analgesia que la corriente monofásica con electrodos monopares (configuración MM), debido a que proporciona una estimulación focal más concentrada en la punta del electrodo. Otro hallazgo interesante es que la naloxona no afectó la APE con la configuración BB pero sí atenuó la analgesia producida con las otras configuraciones. Esto puede atribuirse a que se amplía la distribución de la excitación más allá de cualquier configuración monopolar porque se activan distintas poblaciones celulares.

Muchos investigadores se han interesado en dilucidar el mecanismo y los neurotransmisores involucrados en la APE de la SGP. Por ejemplo, se ha encontrado que por vía sistémica y central, la morfina activa células de la SGP probablemente como resultado de un bloqueo de interneuronas inhibitorias lo que resultaría en una desinhibición de aferencias de la SGP. Muy probablemente tales interneuronas sean GABAérgicas y ocurra una liberación tónica de estas neuronas que desinhibe tales aferencias³¹. La presencia de GABA en la SGP ya ha sido

demostrada. Se observa un gradiente en el eje dorso-ventral en el que la concentración aumenta primero y luego disminuye. El punto de máxima concentración (6.68 g/mg) se localiza a nivel de la porción medial, en los ejes rostro-ventral y medio-lateral no se ha detectado ningún gradiente.³² Es probable que el GABA pueda estar implicado en el procesamiento de mensajes nociceptivos o antinociceptivos y/o en la mediación de efectos conductuales de estimulaciones aversivas y ansiogénicas.³³⁻³⁵ En relación a los receptores GABAérgicos presentes en esta región, los sitios GABA-B están densamente concentrados.^{36, 37}

Al evaluar los efectos del 4,5,6,7-tetrahidroisoxazol [5,4-C] piridin 3-ol (agonista, GABA-A (TRHIP) y de la picrotoxina (antagonista GABA-A (PIC) microinyectados en la SGP, sobre la analgesia por microinyección previa de morfina en la SGP ventral, utilizando como modelo, el *tail-flick*, se encontró un efecto inhibitorio con el agonista y un efecto potenciador con el antagonista. Estos resultados sugieren que existen neuronas GABAérgicas que inhiben tónicamente neuronas eferentes de la SGP que intervienen en el sistema centrífugo inhibitor del dolor. Lo anterior es congruente con el aumento en la latencia al *tail-flick* y la actividad espontánea de células "off" registradas en la MVR por microinyección de antagonistas de GABA en o en sitios justamente ventrales a la SGP incluyendo al núcleo del rafe dorsal³⁸. De estas observaciones, Depaulis³⁸ propone dos hipótesis no excluyentes entre sí acerca de la inhibición por opioides del sistema centrífugo inhibitor del dolor:

a) Los opioides inhiben directamente interneuronas GABAérgicas que mantienen a neuronas eferentes de la SGP bajo inhibición tónica.

b) Los opioides inhiben neuronas de naturaleza neuroquímica desconocida que inhiben tópicamente neuronas eferentes de la SGP y que las neuronas GABAérgicas por una vía paralela, tienen una influencia inhibitoria sobre estas mismas neuronas.

La microinyección de bicuculina (antagonista GABA-A (BIC)) en la SGP, en concentraciones picomolares, activa de manera máxima los sistemas antinociceptivos descendentes y abole las respuestas de neuronas del asta dorsal de la médula espinal al calor nocivo³¹. Lo anterior apoya los hallazgos de Depaulis y sugieren nuevamente una poderosa inhibición. Sin embargo, se han propuesto otras posibilidades:

a) La microinyección de morfina no inhibe completamente a las interneuronas GABAérgicas de la SGP.

b) Las neuronas GABAérgicas pueden ser inhibidas por neuronas externas a la SGP (por ejemplo, del hipotálamo medial o del núcleo reticular del tálamo).

c) La morfina puede inhibir directamente las neuronas eferentes antinociceptivas en la SGP, enmascarando el efecto de la desinhibición.

Como puede apreciarse, la información anterior se-

ñala que las neuronas eferentes de la SGP están sujetas a una poderosa inhibición tónica mediada por receptores GABA-A.

Otros autores proponen que la inhibición de la transmisión nociceptiva ascendente explica la APE de la SGP, y que además dicha inhibición es mediada por proyecciones neuronales bulboespinales y que el núcleo del rafe magnus represente el principal relevo medular de esta acción³⁹.

No debe pasarse por alto la intervención conjunta de mecanismos analgésicos opioides y no opioides y además, la posible relación entre la APE de la SGP y otros tipos de analgesia. En relación a lo anterior, se ha demostrado que la naloxona aumenta los umbrales de APE en los sitios ventrales pero no dorsales de la SGP⁴⁰. Con respecto a la modulación de los sistemas endógenos de inhibición del dolor, se cuenta con evidencias que señalan la participación de factores genéticos. Se ha mostrado que la APE y la analgesia producida por estrés (APS), comparten substratos comunes en ratas tolerantes a APS por exposición repetida a estrés, las cuales no muestran una forma opioide de APE. En cepas de ratones de alta (HA) y baja analgesia (LA) se probó que la naloxona aumenta el umbral de APE, en ambas cepas el umbral fue afectado de manera mínima. En la cepa HA la dosis analgésica fue 100 veces menor que en la cepa LA⁴¹. Los efectos observados de la morfina y la naloxona sugieren que las diferencias entre estas cepas con respecto a la inhibición del dolor, son primariamente diferentes del componente opioide del sistema. Posiblemente los determinantes genéticos son al menos parcialmente responsables de las diferencias individuales observadas clínicamente en la efectividad analgésica de los opiáceos. Otro factor importante lo representa la correlación entre la concentración de receptores a opiáceos y los umbrales para alcanzar la APE. En cepas de ratones con un alto, intermedio o bajo contenido de receptores opiáceos, se observó que en los dos primeros grupos, la naloxona aumenta el umbral a la APE mientras que en la cepa con bajo contenido no se apreció ningún efecto⁴². Lo anterior indica que el sistema no opioide de esta cepa es más efectivo que el de las otras cepas y que además, los mecanismos de la APE pueden diferir en función de su estructura genética.

Otro caso ilustrativo y que sugiere la participación de receptores NMDA en la inhibición del dolor, se obtiene por inyección de NMDA en la SGP y su prevención por su antagonista AP-7. La analgesia producida por estrés en ratones puede revertirse con AP-7, pero no con naloxona. Se sugiere que el estrés por conflicto social libera opioides endógenos y aminoácidos excitatorios en la SGP de ratones agredidos⁴³.

POSIBLE PAPEL NEUROMODULADOR DE GABA EN LA TRANSMISION DEL DOLOR

El GABA es el neurotransmisor inhibitorio por exce-

lencia en el sistema nervioso central (SNC) y parece intervenir de manera conjunta con la SP en algunos eventos importantes relacionados con la transmisión del dolor. Existen evidencias que apoyan la relación de GABA con la SP en distintos sitios.

En la sustancia nigra (la cual tiene una alta concentración de SP), el GABA inhibe en un 60% la liberación de SP. Dicha inhibición es antagonizada parcialmente por PIC⁴⁴. Asimismo, la liberación de SP inmunoreactiva⁴⁵ inducida con K⁺ alto es inhibida por GABA. La inhibición producida por GABA pudiera representar un mecanismo por el que se coordinan las acciones de fibras estriatonigrales descendentes, involucradas en el control de la actividad dopaminérgica por la sustancia nigra. Se ha propuesto que el GABA puede modular la liberación de SP de fibras aferentes estriatonigrales por medio de receptores GABAérgicos situados en terminales nerviosas presinápticas que contienen SP. La aplicación de GABA produce analgesia en la prueba de la plancha caliente, pero no en la del *tail-flick*. Esto indica una intervención de GABA en reflejos mediados supraespinalmente. Por el contrario, el muscimol (MUS, agonista GABA-A) intranigral tiene efectos analgésicos en ambas pruebas. Sin embargo, dichos efectos no son revertidos por BIC o PIC por lo que se desconoce el papel que desempeña la activación de receptores a GABA⁴⁶.

En el bulbo olfatorio la SP deprime la actividad neuronal, tanto *in vitro* como *in vivo*, pero no de una manera directa, sino a través de una liberación secundaria de GABA⁴⁷.

Se ha demostrado la liberación de GABA endógeno hacia el cuarto ventrículo después de estimular a ratas con una inyección de formalina subcutánea (s.c.) o por un pinchazo⁴⁸.

A nivel de la médula espinal existe correlación entre la distribución de GABA y la enzima que lo sintetiza (glutamato descarboxilasa (GAD) y la de la SP. Se ha encontrado que la porción dorsal del asta dorsal contiene GABA en una mayor concentración que la región ventral, de lo que se sugiere que existe gran cantidad de terminales GABAérgicas en esta región. Por la cauterización de vasos sanguíneos que irrigan el asta dorsal, se produjo destrucción de neuronas y se encontró una disminución de la concentración de GABA en la sección dorsolateral respecto al lado control intacto⁴⁹. Otros aminoácidos neurotransmisores no se alteraron con este procedimiento, por lo que se sugiere la participación de GABA en el mecanismo de inhibición presináptica. Algunos estudios ultraestructurales de interneuronas de la SG, revelan la presencia de pequeñas neuronas fusiformes (células en islote (*islet*)), cuyas dendritas se ramifican en el eje longitudinal de la SG^{50,51}. Lo interesante es que tales dendritas son presinápticas a supuestas terminales aferentes primarias que son similares morfológicamente, a terminales GAD-inmunoreactivas que hacen sinapsis con fibras aferentes primarias. Posiblemente el control

GABAérgico de las aferentes sea a través de conexiones dendroaxónicas. Debido a que la capa III contiene células en islote con aferencias no nociceptivas, estas células podrían servir como interneuronas inhibitorias de la SG interna, mediando el control presináptico no nociceptivo de nociceptores de segundo orden⁷. Actualmente se tiene evidencia de que muchas células en islote contienen GABA y las pedunculadas (*stalked*) no. Sin embargo, es posible la existencia de un subtipo de células en islote que no contienen GABA, dado que no muestran inmunoreactividad a GABA, aunque cabe la posibilidad de que el método no fuese lo suficientemente sensible. También se han identificado algunas células atípicas (que no son pedunculadas ni en islote) que contienen GABA⁸.

Con el microscopio electrónico puede distinguirse una gran diversidad y heterogeneidad en el asta dorsal, en particular en lo que se refiere a los tipos de sinapsis presentes. Se calcula que aproximadamente el 95% son sinapsis axo-dendríticas y pocas son axo-somáticas y axo-axónicas. Estas últimas podrían tener funciones reguladoras de tal forma que el axón aferente primario en la raíz dorsal que lleva información de la periferia al SNC, es el elemento postsináptico en sinapsis axo-axónicas. Se sugiere que es el GABA el neurotransmisor liberado por el elemento presináptico⁵² que induce una inhibición, de ahí que disminuya la liberación de la aferente primaria. Todas las láminas, excepto la lámina IX, contienen neuronas GABAérgicas, lo cual da idea de que debe llevar a cabo alguna función importante⁵³.

De esta manera, la información de la periferia puede regularse en las primeras sinapsis en el SNC. En preparaciones aisladas del SNC de ratas neonatas se produce inhibición de los reflejos de fibras C por la met-enkefalina, dinorfina y GABA, los cuales tal vez modulan las aferencias nociceptivas. Estas evidencias conducen a pensar que el GABA se concentra en el asta dorsal y que posiblemente funge como mediador de la inhibición pre y postsináptica además de intervenir en la facilitación presináptica. Sin embargo, se cuenta con mayor información del control a nivel presináptico de nociceptores periféricos de diámetro pequeño. Las neuronas GABAérgicas se localizan en el asta dorsal superficial en un sitio que es excitado por aferentes primarias grandes, lo que implica un control presináptico de nociceptores aferentes. Consistente también con la intervención en la inhibición presináptica del GABA, está el hecho de que la aplicación iontóforética de GABA aumenta la excitabilidad de aferentes primarias⁵⁴.

Para abordar la posibilidad de que el GABA actúe como modulador de la actividad de la SP, se han utilizado diferentes preparaciones y compuestos agonistas y antagonistas específicos de GABA. En médula espinal de ratas neonatas se ha estudiado la posible intervención de la SP y GABA en el potencial lento de la raíz ventral contralateral (vrp) inducido por aplicación de

un pulso eléctrico a la raíz dorsal⁵⁵. El GABA, MUS, diazepam y baclofeno ((BAC) agonista GABA-B) deprimen el vrp y la despolarización inducida por SP y la BIC potenció ambas respuestas. Es probable que la activación del sistema GABAérgico ocurra durante el reflejo espinal lento, ya que la BIC potencia el vrp. Se sugiere que está involucrado un sistema GABAérgico en circuitos neuronales de la médula espinal dadas las características del vrp.

Por otro lado, se han empleado varios modelos experimentales de dolor para evaluar el efecto de diferentes agonistas y antagonistas de GABA. Los resultados de estos estudios indican propiedades analgésicas de algunos de estos compuestos. La analgesia producida por MUS y el THIP, no es bloqueada por BIC ni por PIC, lo que sugiere que los efectos de estos agonistas no son mediados por receptores GABA-A⁵⁶. Además, también son probablemente independientes de receptores GABA-B dado que los perfiles de estos compuestos no son de tipo GABA-B⁵⁷. Se reporta también que el THIP, MUS y BAC son equipotentes en las pruebas de analgesia. La naloxona, la fentolamina y la metisergida no antagonizan los efectos del THIP y de MUS por lo cual probablemente tampoco intervienen sistemas opiáceos, adrenérgicos ni serotoninérgicos^{56,57}. Por el contrario, se ha mostrado cierta interacción para el THIP con el sistema colinérgico, ya que la atropina inhibe la analgesia producida⁵⁸. Aunque el THIP y el MUS no actúan inhibiendo opioides, parece ser que éstos ejercen su acción al menos en parte por inhibición del GABA. Se ha mostrado que los cambios en la actividad del complejo receptor GABA-A, modulan la analgesia por opioides. Estos efectos son variados y pueden involucrar a receptores GABA-A de interneuronas que forman parte de la circuitería local⁵⁹.

El BAC, propuesto como un analgésico relativamente específico para la médula espinal⁶⁰, administrado por vía intratecal (i.t.) produce una elevación del umbral nociceptivo dosis-dependiente y estereoespecífico en ratas intactas, en tanto que no tiene efecto en ratas tratadas crónicamente y usando el modelo de la sacudida de la cola (*tail-flick*)⁶¹. La distribución de sitios activos en vías de dolor ascendentes y descendentes, sugiere que los receptores GABA-B están involucrados en la regulación del paso de estímulos nocivos en tractos ascendentes y la inhibición descendente del dolor⁶². Varios estudios han demostrado que los efectos analgésicos del BAC no dependen de sistemas colinérgicos u opiáceos, debido a que los respectivos antagonistas (atropina, mecamilamina y naloxona) no antagonizan dichos efectos^{58, 61}. En concordancia con lo anterior, el BAC tiene un patrón distinto de sitios activos de la morfina que no muestra cambios en su curva dosis-respuesta en animales dependientes de morfina, ni tolerancia cruzada con morfina^{58,61,63}. Sin embargo, al parecer el BAC sí está relacio-

nado con catecolaminas en rutas ascendentes y descendentes del dolor ya que si se bloquean catecolaminas con reserpina, α -metiltirosina, fentolamina, clorpromazina y haloperidol, se aumenta la analgesia por BAC⁶⁴. En cambio, si se bloquean las catecolaminas espinales con 6-hidroxidopamina i.t. o fentolamina, se inhibe la analgesia por BAC⁶⁵.

El BAC i.t. o intraventricular (i.v.) disminuye la actividad de fibras C del asta dorsal a través de mecanismos presinápticos⁶⁶⁻⁶⁹. Este efecto no es sensible a BIC, naloxona y estricnina, lo cual descarta que la respuesta sea mediada por receptores GABA-A, opiáceos y glicina^{67,68}. Asimismo, los efectos del BAC no son replicados por MUS y las respuestas de fibras no nociceptivas (AB) no son alteradas por el BAC en las dosis que inhiben a las fibras C. En conjunto, estos hallazgos sugieren que la interacción GABA-SP involucra mecanismos presinápticos⁶⁸. Por otro lado, no se ha observado una interacción presináptica de receptores GABA-B con SP, debido a que el BAC no inhibe la liberación de la SP⁷⁰. No obstante, se han reportado efectos de BAC sobre acciones postsinápticas de la SP⁷¹⁻⁷³. De esta forma es posible que las interacciones GABA-SP involucren mecanismos pre y postsinápticos.

En ratones sometidos a la prueba de la plancha caliente, el efecto analgésico del d,l-BAC (s.c.) es revertido por el baclofeno (antagonista GABA-B (FAC)), derivado fosfónico de éste, administrado intracerebroventricular (i.c.v.), pero no por la aplicación s.c. ya que probablemente no atraviese la barrera hematoencefálica⁷⁴. Por sí solo el FAC no es antinociceptivo y se propone que el BAC puede activar subtipos de receptores en el SNC, sensibles e insensibles a FAC (pre y postsinápticos, respectivamente). Por lo tanto, tal vez el efecto del FAC ocurra a nivel presináptico⁷⁵. En apoyo a lo anterior, se ha observado que el FAC aumenta 4 veces la liberación de GABA espontánea e inducida con K⁺ alto y es capaz de bloquear el efecto inhibitorio del BAC sobre la liberación de GABA en rebanadas de corteza y médula espinal⁷⁶.

En algunas condiciones el GABA puede intervenir en la transmisión del dolor o bien, en su inhibición, lo cual adquiere sentido si se considera que el GABA se encuentra tanto en rutas ascendentes como descendentes.

Otros agentes farmacológicos como el gamma-vinil-GABA y el gamma-acetilen-GABA provocan un efecto antinociceptivo de larga duración por inhibición antinociceptivo de larga duración por inhibición irreversible de la GABA-transaminasa, paralelamente al aumento de los niveles de GABA⁷⁷. Con el uso del etil-éster del ácido nipecótico, se encontró un efecto antinociceptivo breve tal vez debido a que se transforme a ácido nipecótico y entonces no atraviese la barrera hematoencefálica. El efecto antinociceptivo de estos compuestos es atenuado por atropina, es decir, que puede existir algún componente colinérgico en esta acción. También se reporta que algunos inhibidores de la cap-

tura de GABA (d,l-SKF-89976A y el SKF-100330A) son más eficientes como antinociceptivos que compuestos agonistas de GABA (BAC, THIP) o inhibidores de la GABA-transaminasa. (gamma-acetilen-GABA)⁷⁸. Tal vez lo anterior se deba a la menor especificidad de los inhibidores y por lo tanto puedan influir sobre una mayor variedad de receptores a GABA.

El pentobarbital también se ha utilizado en algunos modelos como el del *tail-flick* en la rata y se ha determinado un efecto analgésico no reversible por naloxona, pero sí por BIC y PIC. Es conocido en general que los barbitúricos aumentan la acción inhibitoria del GABA por modulación alostérica del complejo receptor GABA-canal de cloro, ya sea aumentando la afinidad del receptor por agonistas y/o abriendo el canal de cloro. La inhibición de la respuesta conductual por el pentobarbital es mediada posiblemente por un aumento de la acción de GABA a través del mecanismo anterior⁷⁹.

Otros estudios han permitido caracterizar el tipo de receptores a GABA presentes en el asta dorsal en donde destaca el hecho de que pueden encontrarse GABA-A y GABA-B, sin haber separación anatómica por ejemplo, en terminales aferentes. En la médula espinal se concentra una alta relación GABA-B:GABA-A, los sitios GABA-B se concentran en las láminas I a IV y los GABA-A, se distribuyen más uniformemente en las láminas I a X⁸⁰. Congruente con este hallazgo, se ha reportado que después de la administración neonatal de capsaicina, se produce una disminución de un 40 a 50% en la concentración de sitios GABA-B en el asta dorsal de la rata adulta⁸¹. Dada la especificidad de la capsaicina para degenerar aferentes sensoriales primarias, se sugiere que la depleción de sitios GABA-B se debe a la pérdida de las mismas fibras y correspondencia a neuronas que contienen SP. También se ha reportado que la capsaicina disminuye el número de sitios de unión de ³H-MUS en un 20 a 30%. Esto implica una disminución de sitios GABA-A, lo cual es consistente con la consideración de que estos

sitios sean presinápticos⁸². Posiblemente la mayor concentración de receptores GABA-B y su notable disminución con el tratamiento con capsaicina, conceda mayor importancia a estos receptores en la modulación de la liberación de neurotransmisor aferente. En relación con lo anterior, el BAC en baja concentración inhibe el potencial lento de la raíz ventral lo cual concuerda con la abundancia de sitios GABA-B en las capas superficiales del asta dorsal. Sin embargo, en la SGP parecen ser los sitios GABA-A los más relacionados con los efectos antinociceptivos de esta región, pues la BIC aumenta la latencia de respuesta en el modelo del *tail-flick* y el MUS revierte el efecto inhibitorio de la morfina en el mismo modelo experimental. Cabe aclarar que en la SGP el tipo de receptores con mayor densidad son los GABA-A de baja afinidad (aquellos marcados con ³H-BIC + tiocianato o ³H-butilbicicloortoato)⁸³.

Es evidente la complejidad de los mecanismos GABAérgicos involucrados en la antinocicepción, en los cuales tanto los receptores GABA-A como GABA-B influyen en la analgesia mediante mecanismos pre y post-sinápticos a distintos niveles en el cerebro y médula espinal⁶².

En conclusión, podemos caracterizar a la SGP como una región que muestra una heterogeneidad no sólo anatómica, sino fisiológica y que juega un papel muy importante en la modulación de la actividad nociceptiva. Cada reporte nuevo representa una pequeña o gran aportación a la comprensión de un fenómeno sumamente complejo como lo es el dolor y más aún, de los mecanismos que lo regulan. Sin embargo, en este trabajo se ha intentado hacer resaltar la importancia que tiene el conocer los elementos básicos que rigen los mecanismos endógenos y exógenos de regulación del dolor. Consideramos que en la medida que se profundice en los mecanismos que subyacen concretamente lo que llamamos analgesia, se darán más y mejores propuestas de tratamientos que alivien el dolor de los pacientes.

Agradecimientos:

Los autores agradecen la valiosa ayuda prestada por el Sr. Alejandro García Hidalgo, en la elaboración de esquemas del manuscrito.

REFERENCIAS

1. DE BIASI S, RUSTIONI A. *Glutamate and substance P in primary afferent terminals in the superficial laminae of spinal cord*. Proc Natl Acad Sci 1989; 85:7820-7824.
2. PELLETIER G, STEINBUSCH HWM, VERHOEFSTAD AAJ. *Immunoreactive substance P and serotonin present in the same dense-core vesicles*. Nature 1981; 293:71-72.
3. SAWYER J, SWEENEY M. *The role of purines in nociception*. Neuroscience 1989; 32:557-569.
4. RICHARDSON DE, AKIL H. *Pain reduction by electrical brain stimulation in man. Part 1 Acute administration in periaqueductal and periventricular sites*. J Neurosurg 1977; 47:178-183.
5. OLESSON TD, KIRKPATRICK DB, GOODMAN SJ. *Elevation of pain*

- threshold to tooth shock by brain stimulation in primates. *Brain Res* 1980; 194:79-95.
6. REYNOLDS DV. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science* 1969; 164:444-445.
7. MAYER DJ, LIEBESKIND JC. Pain reduction by focal electrical stimulation of the brain. An anatomical and behavioral analysis. *Brain Res* 1974; 68:73-93.
8. PERT A, YAKSH TL. Sites of morphine induced analgesia in the primate brain. Relation to pain pathways. *Brain Res* 1974; 80: 135-140.
9. YAKSH TL, YEUNG JC, RUDY TA. Systemic examination in the rat of brainstem sites sensitive to the direct application of morphine: observation of differential effects within the periaqueductal gray. *Brain Res* 1976; 114:83-103.
10. RICHARDSON DE, AKIL H. Pain reduction by electrical brain stimulation in man. Part 2. Chronic self-stimulation in the periven-tricular gray matter. *J Neurosurg* 1977; 47:184-194.
11. BEITZ AJ. The organization of afferent projections to the midbrain periaqueductal gray of the rat. *Neuroscience* 1982; 7:33-159.
12. BEITZ AJ. The midbrain periaqueductal gray in the rat. I nuclear volume, cell number, density, orientation, and regional subdivisions. *J Comp Neurol* 1985; 237:445-459.
13. CONTI F, BARBERESI P, FABRI M. Cytochrome oxidase histochemistry reveals regional subdivisions in the rat periaqueductal gray matter. *Neuroscience* 1988; 24:629-633.
14. JÜRGENS U, PRATT R. Role of the periaqueductal gray in vocal expression of emotion. *Brain Res* 1979; 167:367-378.
15. MAYER DJ, WOLFE TL, AKIL H, CARDER B, LIEBESKIND JC.: Analgesia from electrical stimulation in the brain stem of the rat. *Science* 1971; 174:1351-1354.
16. SAKUMA Y, PFAFF DW. Mesencephalic mechanisms for integration of female reproductive behavior in the rat. *Am J Physiol* 1979; 237:R285-R290.
17. SIRETT NE, THORTON SN, HUBBARD JI. Angiotensin binding and pressor activity in the rat ventricular system and midbrain. *Brain Res* 1979; 166:139-148.
18. KELLY DD.: Central representations of pain and analgesia. En: *Kandel ER and Schwartz JH. Principles of neural sciences. USA.* Elsevier Science Publishing Co Inc. 1985. pág. 331-343.
19. LIEBESKIND JC, GUILBAUD G, BESSON JM, OLIVERAS JL.: Analgesia from electrical stimulation of the periaqueductal gray matter in the cat: behavioral observations and inhibitory effects on spinal cord interneurons. *Brain Res* 1978; 50:441-446.
20. AKIL H, LIEBESKIND JC.: Monoaminergic mechanisms of stimulation-produced analgesia. *Brain Res* 1975; 94:279-296.
21. FIELDS HL, ANDERSON SD.: Evidence that raphe spinal neurons mediate opiate and midbrain stimulation produced analgesia. *Pain* 1978; 5:333-349.
22. VANEGAS H, BARBARO NM, FIELDS HL. Midbrain stimulation inhibits tail-flick only at current sufficient to excite rostral medullary neurons. *Brain Res* 1984; 321:127-133.
23. BEHBEHANI MM, FIELDS HL.: Evidence that an excitatory connection between the periaqueductal gray and the nucleus raphe magnus mediates stimulation produced analgesia. *Brain Res* 1979; 170:85-93.
24. OLIVERAS JL, BESSON JM, GUILBAUD G, LIEBESKIND JC.: Behavioral and electrophysiological evidence of pain inhibition from mid-brain stimulation in the cat. *Exp Brain Res* 1974; 20:32-44.
25. BASBAUM AI, MARLEY NJE, OKEEFE J, CLANTON CH.: Reversal of morphine stimulus-produced analgesia by total spinal cord lesions. *Pain* 1977; 3:43-56.
26. GEBHART GF.: Opiate and opioid peptide effects on brainstem neurons: relevance to nociception and antinociceptive mechanisms. *Pain* 1982; 12:93-140.
27. FIELDS HL, BRY J, HENTALL LD, ZORMAN G.: The activity of neurons in the rostral medulla of the rat during withdrawal from noxious heat. *J Neurosci* 1983; 3:2545-2552.
28. MORGAN MM, SOHN J-H, LIEBESKIND JC.: Stimulation of the periaqueductal gray matter inhibits nociception at the supraspinal as well as spinal level. *Brain Res* 1989; 502:61-66.
29. NICHOLS DS, THORN BE, BERNTSON GG.: Opiate and serotonergic mechanisms of stimulation-produced analgesia within the periaqueductal gray. *Brain Res Bull* 1989; 22:717-724.
30. THORN BE, APPLIGATE L, JONES K.: The relative efficacy of monopolar vs bipolar electrodes in stimulation produced analgesia. *Exp Brain Res* 1990; 79:266-270.
31. SANDKUHLER J, WILMANN E, FU Q-G. Blockade of GABA_A receptors in the midbrain periaqueductal gray abolishes nociceptive spinal dorsal horn neuronal activity. *Eur J Pharmacol* 1990; 160: 163-166.
32. SANDNER G, DESSERT D, SCHMITT P, KARLI P. Distribution of GABA in the periaqueductal gray matter. Effects of medial hypothalamic lesions. *Brain Res* 1981; 224:279-290.
33. SCHENBERG LC, GRAEFF FG. Role of the periaqueductal gray in the antianxiety action of the benzodiazepines. *Pharmacol Biochem Behav* 1978; 9:287-295.
34. GRAEFF FG, RAWKINS JNP. Dorsal periaqueductal gray punishment, septal lesions and the mode action of minor tranquilizers. *Pharmacol Biochem Behav* 1979; 12:41-45.
35. SANDER G, DESSERT D, LAPPUKE R, SCHMITT P, KARLI P. Mesencephalic central gray and aversive behavior: mapping of switch-off sites and study of GABA distribution. *Behav Brain Res* 1981; 2:276 (abstract).
36. WAMSLEY JK. α -Aminobutyric acid β receptors in the rat brain: quantitative autoradiographic localization using [³H](α)-baclofen. *Neurosci Lett* 1985; 56:183-188.
37. MCCABE RT, WAMSLEY JK. Autoradiographic localization of sub-components of the macromolecular GABA receptor complex. *Life Sci* 1986; 39:1937-1945.
38. DEPAULIS A, MORGAN MM, LIEBESKIND JC. GABAergic modulation of the analgesic effects of morphine microinjected in the ventral periaqueductal gray matter of the rat. *Brain Res* 1987; 436:223-228.
39. MILLAR J, WILLIAMS GV. Effects of iontophoresis of noradrenaline and stimulation of the periaqueductal gray on single-unit activity in the rat superficial dorsal horn. *J Comp Neurol* 1989; 119-133.
40. CANNON J, PRIETO G, LEE A, LIEBESKIND J. Evidence for opioid and non-opioid forms of stimulation-produced analgesia in the rat. *Brain Res* 1982; 243:315-321.
41. MAREK P, YIRMIYA R, PANOCKA I, LIEBESKIND JC. Genetic influences on brain stimulation-produced analgesia in mice. I. Correlation with stress-induced analgesia. *Brain Res* 1989; 489:182-184.
42. MAREK P, YIRMIYA R, LIEBESKIND JC. Genetic influences on brain stimulation-produced analgesia in mice: II. Correlation with brain opiate receptor concentration. *Brain Res* 1990; 507:155-157.
43. SIEGFRIED B, NUNES DE SOUZA RL. NMDA receptor blockade in the periaqueductal gray prevents stress induced analgesia in attacked mice. *Eur J Pharmacol* 1989; 168:239-242.
44. JESSELL TM. Substance P release from the substantia nigra. *Brain Res* 1978; 151:487-498.
45. HUMPEL C, SARIA A. Effects of GABA and L-glutamic acid on the potassium-evoked in vitro release of substance P and neurokinin A-like immunoreactivities and differences in the rat striatum and substantia nigra. *Neurosci Lett* 1989; 105:159-163.
46. BAUMEISTER AA, HAWKINS MF, ANDERSON-MOORE LL, ANTICICH TG, HIGGINS TD, GRIFFIN P. Effects of bilateral injection of GABA into the substantia nigra on spontaneous behavior and measures of analgesia. *Neuropharmacology* 1988; 27:817-821.
47. OLPE HR, HEID H, BITTIGER H, STEINMANN MW. Substance P depresses neuronal activity in the rat olfactory bulb in vitro and in vivo possible mediation via gamma-aminobutyric acid release. *Brain Res* 1987; 412:269-274.
48. GE M, UEDA H, SATOH M. Endogenous GABA released into the

- fourth ventricle of the rat brain *in vivo* is enhanced by noxious stimuli. *Neurosci Lett* 1988; 92:76-81.
49. MIYATA Y, OTSUKA M. Quantitative histochemistry of gamma-aminobutyric acid in cat spinal cord with special reference to presynaptic inhibition. *J Neurochem* 1975; 25:239-244.
 50. RALSTON HJ. The spinal root and the dorsal horn. En: Rosenberg RN, Grossman RG, Schochel SJ Jr, Heins ER and Willis WD Jr. The clinical neuroscience. Vol. 5 Neurobiology Churchill, Livingstone 1983; pág. 287-299.
 51. TODD AJ, MCKENZIE J. GABA-immunoreactive neurons in the dorsal horn of the rat spinal cord. *Neuroscience* 1989; 31:799-806.
 52. BARBER RP, VAUGHN JE, SAITO K, McLAUGHLIN BJ, ROBERTS E. GABAergic terminals are presynaptic to primary afferent terminals in the substantia gelatinosa of the rat spinal cord. *Brain Res* 1978; 141:35-55.
 53. BARBER RP, VAUGHN JE, ROBERTS E. The cytoarchitecture of GABAergic neurons in the rat spinal cord. *Brain Res* 1982; 238:305-328.
 53. BARKER JL, NICOLL RA. The pharmacology and ionic dependence of amino acid responses in the frog spinal cord. *J Physiol Lond* 1973; 228:259-277.
 55. AKAGI H, YANAGISAWA M. GABAergic modulation of a substance P mediated reflex of slow time course in the isolated rat spinal cord. *Br J Pharmacol* 1987; 91:189-197.
 56. GROGNET A, HERTZ F, DeFEUDIS FV. Comparison of the analgesic actions of THIP and morphine. *Gen Pharmacol* 1983; 14:585-589.
 57. HILL RC, MAURER K, BUESCHER HH, ROEMER D. Analgesic properties of the GABA-mimetic THIP. *Eur J Pharmacol* 1981; 69:221-224.
 58. VAUGHT JL, PELLEY K, COSTA LG, SETLER P, ENNA SJ. A comparison of the antinociceptive responses to the GABA-receptor agonists THIP and baclofen. *Neuropharmacology* 1985; 24:211-216.
 59. MOREAU JL, FIELDS HL. Evidence for GABA involvement in mid-brain control of medullary neurons that modulate nociceptive transmission. *Brain Res* 1986; 397:37-46.
 60. CUTTING D A, JORDAN C C. Alternative approaches to analgesia. baclofen as a model compound. *Br J Pharmacol* 1975; 54:171-179.
 61. WILSON P R, YAKSH T L. Baclofen is antinociceptive in the spinal intrathecal space of animals. *Eur J Pharmacol* 1978; 51:323-330.
 62. MATSUMOTO RR. GABA receptors: are cellular differences reflected in function? *Brain Res Rev* 1989; 14:203-225.
 63. LEVY RA, PROUDFIT HK. Analgesia produced by microinjection of baclofen and morphine at brain stem sites. *Eur J Pharmacol* 1979; 57:43-55.
 64. SAWYNOK J. Monoamines as mediators of the antinociceptive effect of baclofen. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1983; 303:54-57.
 65. SAWYNOK J, DICKSON C. Evidence for the involvement of descending noradrenergic pathways in the analgesic action of baclofen. *Neurosci Abstr* 1983; 9:791.
 66. DAVIES J. Selective depression of synaptic excitation in cat spinal neurones by baclofen. an iontophoretic study. *Br J Pharmacol* 1981; 72:373-384.
 67. DICKENSON AH, BREWER CM, HAYES NA. Effects of topical baclofen on C fiber-evoked neuronal activity in the rat dorsal horn. *Neuroscience* 1985; 14:557-562.
 68. HENRY JL. Pharmacological studies on the prolonged depressant effects of baclofen on lumbar dorsal horn units in the cat. *Neuropharmacology* 1982; 2:1085-1093.
 69. PIERCEY MF, HOLLISTER RP. Effects of intravenous baclofen on dorsal horn neurons of spinal cats. *Eur J Pharmacol* 1979; 53:379-382.
 70. PANG IH, VASKO MR. Morphine and norepinephrine but not 5-hydroxytryptamine and gamma-aminobutyric acid inhibit the potassium-stimulated release of substance P from rat spinal cord slices. *Brain Res* 1986; 376:268-279.
 71. FOX S, KRNEVICK K, MORRIS ME, PUIL E, WERMAN R. Action of baclofen on mammalian synaptic transmission. *Neuroscience* 1978; 3:495-515.
 72. OTSUKA M, YANAGISAWA M. The effects of substance P and baclofen on motoneurons of isolated spinal cord on the new born rat. *J Exp Biol* 1980; 89:201-204.
 73. DAVIES J. Selective depression of synaptic excitation in cat spinal neurones by baclofen: an iontophoretic study. *Br J Pharmacol* 1981; 72:373-384.
 74. GIULIANI S, EVANGELISTA S, BORSINI F, MELI A. Intracerebroventricular phaclofen antagonizes baclofen antinociceptive activity in hot plate test with mice. *Eur J Pharmacol* 1988; 154:225-226.
 75. BONANNO G, FONTANA G, RAITERI M. Phaclofen antagonizes GABA at autoreceptors regulating release in rat cerebral cortex. *Eur J Pharmacol* 1988; 154:223-224.
 76. NEAL MJ, SHAH MA. Baclofen and phaclofen modulate GABA release from slices of rat cerebral cortex and spinal cord but not from retina. *Br J Pharmacol* 1989; 98:105-112.
 77. BUCKETT WR. Irreversible inhibitors of GABA transaminase induce antinociceptive effects and potentiate morphine. *Neuropharmacology* 1980; 19:715-722.
 78. ZORN SH, ENNA SJ. GABA uptake inhibitors produce a greater antinociceptive response in the mouse tail-immersion assay than other types of GABAergic drugs. *Life Sci* 1985; 37:1901-1912.
 79. STEIN C, MORGAN MM, LIEBESKIND JC. Barbiturate-induced inhibition of spinal nociceptive reflex: role of GABA mechanisms and descending modulation. *Brain Res* 1987; 497:307-311.
 80. BOWERY NG, PRICE GW, TURNBULL MJ, WILKINS GP. Locus of GABA_B sites in the spinal cord. *Br J Pharmacol* 1983; 80:644p.
 81. PRICE GW, WILKIN GP, TURNBILL MJ, BOWERY NG. Are baclofen sensitive GABA_A receptors present on primary afferent terminals of the spinal cord? *Nature (Lond)* 1984; 307:71-74.
 82. SINGER E, PLACHETA P. Reduction of 3H-muscimol binding sites in rat dorsal spinal cord after neonatal capsaicin treatment. *Brain Res* 1980; 202:484-487.
 83. MCCABE RT, WAMSLEY JK. Autoradiographic localization of sub-components of the macromolecular GABA receptor complex. *Life Sci* 1986; 39:1937-1945.