



# UNIVERSIDAD SALESIANA

## ESCUELA DE PSICOLOGÍA

"SALVINORINA A COMO ALTERNATIVA  
TERAPÉUTICA EN PACIENTES CON DOLOR CRONICO"

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**L I C E N C I A D A      E N      P S I C O L O G Í A**

**P R E S E N T A:**

**SOFÍA MERÁZ RUIZ**

DIRECTOR DE TESIS: LIC. EMILIANO LEZAMA LEZAMA

Ó ã à ã Á ^ Á . . ç Ñ É Marzo 2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Esta tesis se llevó a cabo en las instalaciones del  
Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz  
Bajo la Asesoría del Dr. Ulises R. Coffeen Medina  
Y con ayuda del fondo SEP-Conacyt proyecto No. 167134  
Y del proyecto INPRF NC13167134.

## AGRADECIMIENTOS

“Juventud, divino tesoro,  
¡Ya te vas para no volver!  
Cuando quiero llorar, no lloro... y  
A veces lloro sin querer”. Rubén Darío.

Como diría Nikos Kazantzakis, “No se trata de un triunfo definitivo, sino de una lucha sin fin.” Y en cada palabra de esta frase es cierto, esto que ahora entrego es solo una pequeña parte proporcional de lo que fue mi carrera, de mis clases y conocimiento que no fue precisamente adquirido en un aula de la escuela.

Esto que entrego fue trabajo de muchos días de desvela, de enojos, de alegría y aprendizaje no solo de mi área de estudio, fue toda una transdisciplinarización de áreas que están para el apoyo de las personas, de alguna manera.

En fin, en primer lugar y no por ser lo más importante, quiero agradecer a todas las ratas que ofrecieron su vida desconociendo que marcarían un hito en la historia clínica...gracias, porque si fueron muy importantes.

Y ahora pasaré con los agradecimientos a todas esas personas que estuvieron a mi lado, simbólicamente y literalmente, ya que sin ellas y sin su apoyo de manera individual y general, se me hubiera dificultado (aún más) el poder completar/iniciar esta tesis. Y como dije, el orden no tiene importancia alguna.

A la doctora Ana Canseco-Alba, que definitivamente me brindo sin pensarlo sus conocimientos y apoyo para que pudiera realizar y comprender cada uno de los aspectos de esta tesis, porque sin su apoyo quien sabe si ya la hubiera terminado. Por esas desveladas intensas, con bebidas energizantes, que solo provocaban ataques de risa...

A mis papás, que no dejan de serlo ni un momento, y que siempre me apoyaron, estuvieran de acuerdo con mis decisiones o no. Y que lo que escriba aquí no bastaría para agradecer su apoyo y cariño.

A mi hermano, que siempre estuvo ahí para ayudarme cuando ocasionalmente (muy seguido), olvidaba cosas o me faltaba algo y sin dudarlo iba y me dejaba mis cosas, que en más de una ocasión eran cosas urgentes de entrega.

A Daniel, que me apoyó, y no dejó que renunciara a pesar de todo, que siempre recibí de él palabras de aliento y buenas ideas para hacer las cosas, porque no solo estuvo cuando lo necesité, sino que simplemente estuvo.

Rocío, que durante cuatro años peleamos lado a lado y defendimos lo que creímos era correcto y si no lo era lo aprendíamos y seguíamos, pero nunca lo abandonamos. Porque aprendí más que solo cosas académicas a tu lado.

A Mamacos, Coco y Sapity, que fueron pilar importante para que pudiera terminar y hacer más que solo buscar formación académica y que siempre estuvieron al pendiente de mis progresos.

A Ramón, Patty, Ali y Lina, que siempre confiaron en que iba a lograr lo que me propusiera, y que siempre, de alguna u otra forma me hacían saber que se alegraban por mí.

En resumen a todas las personas con las que he tenido contacto alrededor de este tiempo y me brindaron su apoyo de alguna manera u otra.

# INDICE

## GLOSARIO DE SIGLAS

## RESUMEN

## INTRODUCCIÓN

<b>I DOLOR.....</b>	<b>1</b>
1.1 Conocimiento general del dolor.....	1
1.2 Clasificación del dolor.....	10
1.3 Vías de transmisión dolorosa .....	12
1.3.1 Componentes periféricos .....	13
1.3.2 Médula espinal .....	14
1.3.3 Vías supraespinales .....	16
1.4 Corteza insular .....	17
1.5 Neurotransmisión en la ínsula.....	20
1.5.1 GABBA .....	20
1.5.2 Receptores dopaminérgicos.....	21
1.5.3 Canabinoides .....	22
1.5.4 Opioides .....	25
1.6 Modelos experimentales de dolor .....	28
1.6.1 Modelos de dolor crónico .....	29
1.6.2 Modelos de dolor neuropático .....	29
1.7 Historia de la anestesia .....	30
<b>II LA PSICOLOGÍA DEL DOLOR .....</b>	<b>33</b>
2.1 La psicología del dolor .....	33
2.2 Calidad psíquica de los pacientes con dolor neuropático .....	35
2.3 Miembro fantasma.....	36

2.4 Fibromialgia .....	38
2.5 Herpes zoster .....	39
<b>III SALVIA DIVINORUM</b> .....	42
3.1 Antecedentes .....	43
3.2 Componentes químicos .....	44
3.3 ¿Qué son los agonistas y antagonistas? .....	46
3.4 Probables usos de la salvinatorina A .....	47
<b>IV METODOLOGÍA</b> .....	48
4.1.- Objetivos .....	48
4.2- Hipótesis .....	48
4.3 Diseño .....	48
4.4 Población .....	49
4.5 Consideraciones éticas .....	49
4.6 Procedimiento .....	49
4.6.1 Lesión en el nervio ciático .....	50
4.6.2 Hiperalgnesia .....	51
4.7 Material.....	53
4.7.1 norBN1y AM .....	53
<b>V RESULTADOS</b> .....	54
<b>VI DISCUSIÓN</b> .....	58
<b>CONCLUSIÓN</b> .....	62
<b>REFERENCIAS</b> .....	64

## Glosario de siglas utilizadas a lo largo de la investigación

ACHT	Hormona adrenocorticotropa
AMP	Adenosín monofosfato
ATP	Adenosina trifosfato
B-MSH	Hormona estimulante de melanocitos
CB1	Cannabinoide receptor de tipo 1
Cl	Cloro
DCC	Constricción crónica
DMF	N,N-dimetilformamida (o dimetilformamida)
DOR	Delta Opioid Receptors
GABA	Ácido $\gamma$ -aminobutírico
GAT-A	donde G = Guanina, A = Adenina y T = Timina
GAT-B	Glutamil-ARNt (Gln) amidotransferasa, subunidad B
Gi	Proteína G de tipo inhibitorio
HZ	Herpes Zoster

KOR	Receptor opióide kappa
LSD	Dietilamida de Ácido Lisérgico
N/OFQ	Nociceptin/orphanin FQ peptide receptors
NMDA	Ácido N-metil-D-aspártico
NPH	Insulina humana
ORL-1	Opioid receptor like-1
PH	Potencial de hidrógeno
POMC	Proopiomelanocortina
SA	Salvinorina A
SB	Salvinorina B
SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	Sistema Nervioso Periférico
TSH	Hormona estimulante de tiroides

## RESUMEN

Se presenta una nueva alternativa terapéutica en los casos de dolor crónico, con el uso de la planta *Salvia divinorum*, en específico con el extracto activo de la planta, la *Salvinorina A*, usando para ello dos pruebas, (test Von Frey y el Plantar test), que permiten medir los niveles de nocicepción en ratas al aplicarse los extractos de la planta de manera directa en la corteza insular, para ver su efectividad para disminuir el dolor.

El trabajo que se presenta aborda fundamentalmente tres temas: la historia del dolor, su definición, clasificación y difusión en el organismo; una descripción de los componentes químicos de la *Salvia Divinorum* y; la forma en la que actúan dichos componentes en un organismo vivo.

Se reporta también cómo los extractos de esta planta, pueden ser efectivos no solo para un tratamiento para bajar los niveles del dolor, sino que también diferentes usos y beneficios reportados en diversos estudios, ya que la investigación es reciente, y se necesita más apoyo para las nuevas aportaciones que esta planta nos puede brindar.

## INTRODUCCIÓN

El dolor es algo que todos hemos experimentado de una u otra manera, y éste ha existido desde siempre, pero no siempre se ha sabido el porqué de su aparición, se le ha visto como un castigo, algo que las personas tienen que aguantar y vivir de una manera u otra con él. Por eso la importancia de comprender un poco más sobre el dolor y como sobrellevarlo, para una mejora en la calidad de vida de los que lo padecen.

El concepto de dolor va cambiando con el paso del tiempo y varia de cultura en cultura, no se puede definir de manera tajante o estandarizada el dolor de una persona y compararlo con el de otras. Percibimos el dolor como algo desagradable, algo que nos puede llegar a detener en ciertos casos, pero también es importante reconocer que es muy útil para la supervivencia.

El dolor se vuelve aún más complejo cuando es de tipo neuropático. El dolor neuropático es un problema de salud, ya que el dolor está provocado por un trastorno funcional del sistema nervioso central o periférico que, a diferencia del dolor agudo, no tiene ningún mecanismo de advertencia y los tratamientos son limitados. Siempre ha sido preocupante no poder darle solución a una problemática y más en casos como lo es el dolor, por las implicaciones biopsicosociales y las consecuencias que puede tener en la persona, como depresión, aislamiento social, entre otras, que no le permiten tener una buena calidad de vida.

Dentro de estas soluciones entran los fármacos convencionales, los cuales no siempre son funcionales debido a que son fármacos para el alivio del dolor sintomático y no etiológico, además de que se puede presentar una farmacoresistencia secundaria a cambios en la expresión de los receptores, función y grado de interacción con el analgésico, y por otro lado está la rehabilitación funcional y la disminución de la sintomatología dolorosa precedida de un sistema "ensayo-error", dado que en muchas ocasiones la abolición definitiva del dolor no es posible (Muriel C, et al., 2001).

Por eso la importancia de buscar una solución alternativa a las personas, para que puedan mejorar su calidad de vida en las diferentes áreas en las cuales se desenvuelven, o bien hacer que retomen sus actividades cotidianas, ya que se ha enseñado que el dolor es un síntoma de alguna enfermedad y no un problema de otra índole, como lo son las físicas y psicosociales.

A pesar de que existen numerosos medicamentos con los cuales se puede llegar a controlar o disminuir el dolor no todas las personas los asimilan de la misma manera y por ende no les produce el efecto deseado, además de que hay la posibilidad de hacerse dependientes de estas sustancias.

En este estudio se pretende mostrar una opción alternativa, el tratamiento y mejora del dolor, por medio de la utilización de *Salvia Divinorum*, la cual se sabe que no tiene efectos adictivos.

Hasta la fecha no se conocen restricciones éticas que imposibiliten o dificulten la adquisición de la salvia, la cual tiene “múltiples” usos además de cuestiones médicas o de investigación, llegando incluso a utilizarse como una droga “recreativa” por su componente alucinógeno. Preparados de la *Salvia Divinorum* tienen propiedades alucinatorias, y estos son comparados con la dietilamida de ácido lisérgico (LSD), en intensidad pero no en duración. Sin embargo, es importante recalcar que su uso como analgésico sería una buena opción como posible tratamiento de dolor.

Se sabe, que la sustancia activa de la *Salvia Divinorum* es la *Salvinorina A*, la cual entre otras cosas, es responsable de las alucinaciones. Además también puede reducir el dolor agudo y, tiene efectos antiinflamatorios en modelos animales y celulares de dolor. (Siebert DJ, 1994).

Dentro de las áreas cerebrales que participan en este tipo de dolor se encuentra la corteza insular, la cual se ha señalado como el sitio en donde se integra la anticipación a la percepción del dolor (Ploghaus et al., 1999; Porro et al., 2002). Este hecho juega un papel importante en el desarrollo del dolor neuropático. Esta corteza recibe proyecciones directas de los núcleos talámicos ventral y posterior interno. Las neuronas de la corteza insular procesan la información sobre el

estado interno del cuerpo y contribuyen al componente autónomo de la respuesta dolorosa total.

Por lo tanto es importante conocer si la *Salvinorina A* puede tener efectos analgésicos al ser administrados de manera directa en la corteza insular de las ratas, aspecto central que aborda la presente tesis.

El presente trabajo se ha organizado con la siguiente estructura. En el capítulo uno se abordará una breve historia del dolor y su manejo. El segundo, tratará sobre la psicología en personas con dolor, en particular de tipo neuropático y cómo afecta éste su vida cotidiana. En el capítulo tres se hablará sobre la *Salvia Divinorum*, sus componentes químicos y usos. En el cuarto, sobre la metodología que se utilizó para poder llegar a saber sobre la sustancia antes mencionada. Quinto capítulo, se exponen los resultados que se obtuvieron a lo largo de esta investigación. Y por último, en el sexto capítulo, se desarrolla la discusión sobre estos resultados.

# 1. DOLOR

El dolor, favorece la respuesta para un proceso restaurador y curativo, y esto conlleva a cambios conductuales, (Ángeles S. Méndez, 1999), por ello en este capítulo se abordará una explicación sobre lo que es el dolor; las definiciones que se han gestado alrededor de él a través del tiempo, así como los aspectos biopsicosociales vinculados con él y la forma en que se ha planteado.

## 1.1 Conocimiento general del dolor

El dolor es un conjunto de sensaciones somáticas (tacto, presión, etc.), y estas nos protegen de situaciones que pueden ser evitadas o tratadas en momentos subsecuentes para aminorar el daño.

El dolor visto desde una perspectiva histórica ha sido abordado desde diferentes enfoques.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés) lo define como: “Experiencia desagradable, en lo sensorial y lo emocional, que se asocia a una lesión tisular real o posible, o que se describe en función de dicha lesión” (IASP, 1994).

El dolor se manifiesta a través de dos componentes importantes, el emocional y el sensorial. El emocional radica en el indicio de tipo displacentero que afecta la vida cotidiana; mientras que el sensorial hace referencia a cualidades estrictamente sensoriales del dolor, tales como su localización, calidad, intensidad y sus características temporo-espaciales.

### Historia del dolor

En la época primitiva se creía que el dolor estaba localizado en el cuerpo y que lo causaban demonios, humores malignos o espíritus de muertos que entraban en el cuerpo a través de orificios. Por lo tanto, tapaban o sacaban por ellos a los espíritus malignos. El hombre del Neolítico, hace más de 9.000 años atacaba el dolor desde el aspecto físico, con plantas, sangre de animales, así como frío y calor. Desde el punto

de vista psíquico mediante ritos mágicos, hechizos y comunicación con dioses, era el medio para tratar los dolores.

Los sumerios, en el año 4000 a.C., empleaban el hulgil o planta de la alegría, como llamaban a la adormidera (esta es la primera referencia histórica que se posee del uso de opio).

En el periodo mesopotámico contaban con un “médico”, al que llamaban “Asu” encargado de realizar exorcismos para aliviar el dolor. Decían oraciones para conseguir el perdón de los dioses, a la vez que empezaban a utilizar hojas de mirto. También ellos lo veían como un castigo divino.

En el antiguo Egipto el dolor era percibido como un castigo de los dioses Sekhment y Seth consideraban el orificio nasal izquierdo y los oídos como las vías de entrada de la enfermedad y de la muerte, con lo que el tratamiento obvio era purgar dicho “dolor” a través de esas vías. Existen pruebas donde reflejan el uso de plantas para la curación del “mal”, el Papiro de Ebers (1550 a.C.), describe con gran detalle el empleo del opio como tratamiento para las cefaleas del dios Ra.

En América durante los años 400-700 a.C., los incas peruanos tenían la creencia de que la hoja de coca representaba un regalo de Manco Capac, hijo del dios del Sol, en compensación por todo el sufrimiento humano. Este regalo producía “satisfacción al hambriento, vigor al cansado y olvido de las miserias al desdichado”. Empaquetaban las hojas en forma de bola llamada “cocada”. Las cocadas eran vertidas sobre la herida quirúrgica, mezcladas con cal o ceniza y saliva del cirujano, para producir analgesia, reconocían el adormecimiento en lengua y labios al masticarla (de esta forma se liberaba el alcaloide activo), que en quechua significa “kunka sukunka” (faringe adormecida). Hecho descrito por el cronista español Bernabé Cobo en su “Historia del Nuevo Mundo”. (Bonica JJ, 1991).

En general en Sudamérica las tribus contaban con chamanes, brujos, hechiceros y demás, los que hacían pócimas a base de plantas y extractos, aplicados con rituales característicos de cada zona.

En México, la cultura maya promulgaba el dolor como sinónimo de muerte: “Dicen que el dolor, es el hijo del aire y de la tierra, que son elementos indispensables para la vida, dicen que se viste con amplios ropajes blancos y emblade un puñal, y que se

hermana con aquella que viste de negro y siempre lleva una guadaña. Parece, pues, que el dolor es el compañero inseparable de la muerte, la constatación y la prueba del sufrimiento último, que paradójicamente es el cese de todas las emociones”.

En la india, en el siglo V a.C., se planteaba el dolor como una frustración de los deseos y, por tanto, lo localizaban en el alma. Buda a los 35 años reconoce en el mal (el dolor) la causa de todos los sufrimientos. La primera de las cuatro verdades dice: “El dolor es universal. Nadie puede liberarse de él, desde el nacimiento hasta la muerte”. Es importante reconocerles a los hindúes y a los budistas que fueron los primeros en señalar la importancia del componente psicológico del dolor, aunque de manera sobredimensionada.

En China creían que el dolor era una pérdida del equilibrio del ying y el yang, para ellos el dolor asentaba en el corazón. Tenían un buen uso de plantas medicinales, el médico Huang Ti (2.600 a.C.) producía analgesia y anestesia de dos maneras: dando hachís a sus pacientes y “acupuntura”, identificando 335 puntos, distribuidos en 12 meridianos que atravesaban el cuerpo. Comenzó la moxibustion, encendiendo pequeñas cantidades de artemisa sobre la piel del paciente para aliviar el dolor. Toda la influencia médica china se propagó por Corea y Japón en el siglo X, llegando a Europa a finales del siglo XVII. No hay indicios del uso de opio y derivados en China hasta el siglo III-IV.

En la antigua Grecia las personas afectadas por dolores se iban a dormir a los templos de Esculapio, dios de la medicina, donde los sacerdotes les administraban pociones, vendajes y energías místicas (opio).

Los primeros aportes organicistas de dolor fueron propuestos por algunos sabios griegos, quienes defendieron la tesis de que el cerebro era el órgano regulador de las sensaciones y dolor. Otro grupo, encabezado por Aristóteles, defendía la teoría de que el dolor viajaba a través de la piel, por la sangre hasta el corazón.

Entre 460-377 a.C. Hipócrates, gran físico griego, planteaba el dolor como una alteración del equilibrio normal del organismo, que yacía en el corazón. Para combatirlo hacía uso de la “spongia itosinas” (esponja soporífera), una esponja de mar impregnada con una preparación de opio, beleño (escopolamina, alcaloide tropánico, que se encuentra como metabolito secundario de la planta) y mandrágora.

En 400 a.C. Platón y Demócrito referían que era una intrusión de partículas en el alma, y, para ellos, estaba en el corazón. Aristóteles fue el primero en plantear el dolor como una alteración del calor vital del corazón, a su vez determinado por el cerebro. De este raciocinio se encaminaba a entender el sistema nervioso central (SNC), siendo el corazón motor y origen de dolor. Herófilo y Erasístrato, entre 315 y 280 a.C., defendían la postura aristotélica del dolor señalando el cerebro como órgano vital. Esta teoría se mantendría viva durante casi 23 siglos (Bonica JJ, 1979). En la Edad Media y el Renacimiento hubo quienes le daban una explicación cada vez más acertada al dolor y a la curas para este, por ejemplo; Paracelso, genio suizo del Renacimiento, en 1540, endulzó la comida de pollos y gallinas con un aceite llamado vitriolo, descubierto por Valerius Cordus. Este vitriolo era ácido sulfúrico mezclado con alcohol caliente (éter sulfúrico). Al darlo vio cómo las aves caían en un profundo sueño, no fue capaz de extraer y analizar las últimas consecuencias de este hallazgo, perdiéndose sus conclusiones en los archivos de Nüremberg, retrasando así, la aparición de la anestesia moderna 300 años.

Por otro lado, Leonardo da Vinci hace una descripción anatómica de los nervios en el cuerpo humano y los relaciona directamente con el dolor, confirmando así la teoría galénica sobre el cerebro como motor central del dolor. Consideró el tercer ventrículo como estructura receptora de las sensaciones y la médula como conductora de estímulos. (Fernández Torres B, Márquez Espinós C, 1999)

Descartes, en 1664, estableció que el dolor viaja por finas hebras. Apoyó con sus teorías a Galeno, desacreditando a Aristóteles. Definía los nervios como “tubos” que transmitían sensaciones directamente al cerebro y de ahí a la glándula pineal. Esto queda gráficamente reflejado con un dibujo de un niño y su pie asentado sobre fuego, presentado en su libro “Homine Figuris”, (fig. 1). El estímulo del calor viaja por un tubo hueco hasta la glándula pineal, considerada en la época como el centro de todas las sensaciones. Es la llegada del estímulo térmico por semejante vía la que desencadena la inconsciente respuesta de retirada para evitar la quemadura. Descartes escribió: “si los filamentos que componen la médula de estos nervios sufren una tensión con fuerza tal que llegan a romperse, separándose de la parte del cuerpo a la que estuvieran unidos y de tal forma que toda la estructura de la máquina

se viera en cierto modo deteriorada, entonces el movimiento que causarían en el cerebro dará ocasión para que esa alma, interesada en que se vea conservada su morada, sienta dolor”. Esto es, el dolor como consecuencia de la rotura de nervios, lo que debe entenderse de acuerdo con otras afirmaciones que lo relacionarían con desplazamiento o separación. (Descartes R. el tratado del hombre. Madrid: Alianza Universidad, 1990 [traducción de Le traité de l’homme, 1662]).



**Figura 1.** El fuego (A) se encuentra cercano al pie (B), y los estímulos del fuego hacen efecto, estirando el pequeño filamento C, que se encuentra unido al pie, abren en ese instante la entrada del poro d, en el que se inserta el pequeño filamento. Cuando se ha abierto la entrada del poro y el pequeño conducto de los espíritus animales de la concavidad F (glándula pineal) penetran en su interior y se desplazan a través del mismo hasta distribuirse en los músculos que se utilizan para retirar el pie. Publicados en 1644 en su libro De Homine Figuris.

Ya en el siglo XIX, en 1827, E. Merck & Company, en un intento por encarar el dolor, comercializó por primera vez la morfina. Por otra parte, Bell y Magendie con la finalidad de explicar la fisiología del dolor, promulgaron a las astas posteriores de la médula espinal como centro de confluencia de la sensibilidad dolorosa, siendo las

astas anteriores las “encargadas” del control motor. (Fernández Torres B, et al., 1999)

Muller establece en 1840 la importancia del sistema nervioso en la transmisión del dolor, poniendo las bases de la neurofisiología moderna.

En 1858, Schiff establece “la teoría de la especificidad del dolor”, sus experimentos demostraron que el aparato sensorial corresponde al dolor, es específico y difiere de los sentidos.

Como se ha visto, el dolor tiene varios aspectos que influyen para que este sea procesado como tal y existen dos tipos de dolor fundamentales, el que puede ser causado por un daño tisular y el dolor neuropático

### **Dolor neuropático**

El dolor neuropático es iniciado o causado por una lesión o disfunción del sistema nervioso (IASP). En la actualidad la clasificación del dolor neuropático se fundamenta en su etiología, que puede ser inflamatoria, metabólica, toxica o traumática (Baron, 2000; Zimmermann, 2001). El sitio de génesis del dolor neuropático, así como la etiología desencadenante, pueden ser diversos, todas ellas comparten mecanismos fisiopatológicos comunes (Fields et al., 1998; Baron, 2000) y manifestaciones clínicas similares.

En la siguiente tabla se muestra de manera simple la clasificación y ubicación del dolor.

CLASIFICACIÓN DEL DOLOR NEUROPÁTICO	
-------------------------------------	--

Localización	Central (medula espinal, tronco cerebral, tálamo y corteza). Periférico (nervio, plexo, ganglio, raíz dorsal).
Distribución	Localizado (área delimitada y consistente de máximo dolor).

	Difuso.
Etiología	Trauma Isquemia o hemorragia Inflamación Neurotoxicidad Neurodegeneración Paraneoplástico Metabólico Déficit vitamínico Cáncer
Mecanismos	Descargas ectópicas Pérdida de inhibición Sensibilización periférica Sensibilización central

*Adaptación de IASP. Pain Clinical Updates 2010.*

La recepción del dolor se ve mediada por los corpúsculos de Meissner, los discos de Merkel y los corpúsculos de Krause, que funcionan como receptores del frío. Y también por los corpúsculos de Ruffini, que son receptores al calor. Por otra parte, las terminaciones libres funcionan como receptores específicos para el dolor.

Dentro de estos tejidos se encuentran los nociceptores que son propiamente los receptores del dolor, son un grupo de receptores sensoriales capaces de diferenciar entre estímulos inocuos y nocivos. Son terminaciones periféricas de las fibras aferentes sensoriales primarias que reciben y transforman los estímulos locales en potenciales de acción, transmitidos a través de las fibras aferentes sensoriales primarias hacia el SNC. El umbral de dolor de estos receptores no es constante y depende del tejido donde se encuentren, resultado de la activación directa de nociceptores en la piel o los tejidos blandos en respuesta a una lesión tisular, y por lo general aparecen como acompañantes de inflamación. (Cervero F. Laird J. 1999).

Existen tres clases principales de nociceptores:

- Térmicos y cutáneas; Los térmicos, permiten identificar temperaturas extremas ( $>45^{\circ}\text{C}$  o  $<5^{\circ}\text{C}$ ), tienen fibras  $A\delta$  finamente mielinizadas y de pequeño diámetro que conducen las señales a unos 5-30 m/s. Los cutáneos tienen alto umbral de estimulación y solo se activan ante estímulos intensos y no tienen actividad en ausencia de estímulos nocivos. Dentro de estos nociceptores cutáneos están:

-Los nociceptores de fibras  $A\delta$ , responden a un dolor agudo (pinchazo, pellizcos, penetración de objetos punzantes), pueden activarse con una frecuencia de descarga mayor y así proporcionar información más discriminada al SNC con velocidades de conducción entre 5 y 30 metros/seg. Hay dos tipos de nociceptores de fibra  $A\delta$ , el tipo I y el tipo II. Las fibras de tipo I tienen un incremento gradual de la respuesta al calor, se sensibilizan por agentes químicos y por calor, tienen un rol en el desarrollo de la hiperalgesia. Las fibras de tipo II contribuyen al dolor secundario a la aplicación de capsaicina en la piel.

-Nociceptores de fibras C: Son las terminaciones nerviosas de fibras aferentes amielínicas, el impulso nervioso se transmite de manera continua a lo largo del axón, con velocidades de conducción lenta, con velocidades de conducción entre 5 y 30 metros/seg., en la dermis y responden a estímulos de tipo mecánico, químico y térmico, y a las sustancias liberadas de daño tisular.

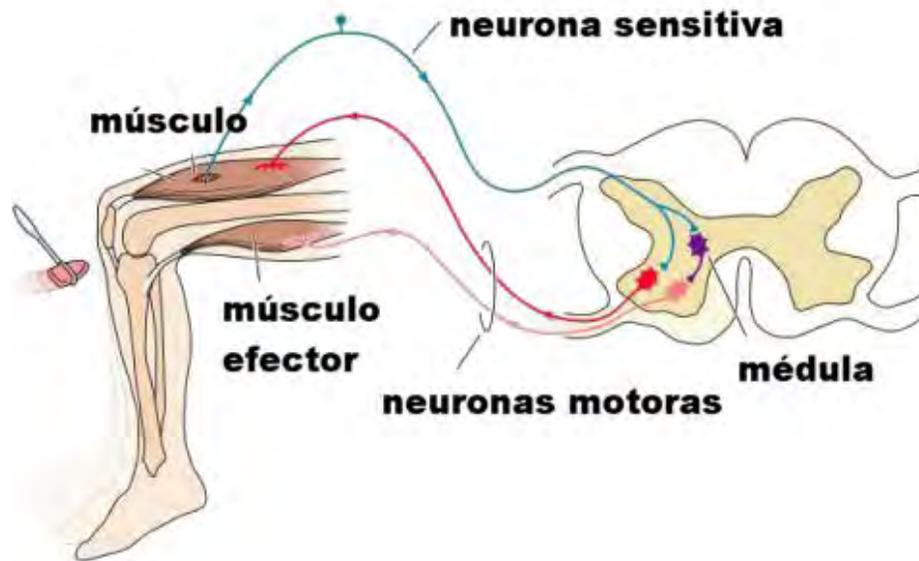
Los nociceptores cutáneos, responden a diferentes modalidades de estímulos, por lo que se denominan nociceptores polimodales: activados por estímulos mecánicos, químicos o térmicos de gran intensidad.

- Músculo-articulares: A nivel muscular los nociceptores son terminaciones de fibras  $A\delta$  (llamadas fibras del grupo III a nivel muscular) y de fibras C (llamadas fibras del grupo IV también a este nivel). Las fibras del grupo III responden a iones de potasio, bradicinina, serotonina y a contracciones sostenidas del músculo. Las fibras del grupo IV responden a estímulos como presión, calor e isquemia muscular. Las articulaciones están inervadas por nociceptores que responden a movimientos articulares nocivos y son las

terminaciones de fibras aferentes amielínicas. Se estimulan en presencia de factores liberados por el daño tisular y pueden ser sensibilizados por la inflamación local de la articulación.

- Viscerales: estos son menos estudiados que los anteriores, ya que no ha sido fácil su estudio. Los nociceptores viscerales responden a estímulos capaces de causar dolor visceral, pero solamente a intensidades de estimulación por encima del rango nocivo, mientras que los receptores sensoriales no específicos responden tanto a estímulos nocivos como a intensidades de estímulo inocuas. La mayor parte de los nociceptores viscerales son terminaciones libres de fibras aferentes amielínicas, y se piensa que participan en las sensaciones generadas por la isquemia cardíaca, irritación del árbol traqueobronquial, congestión y embolismo pulmonar, lesiones testiculares, cólicos renales y biliares y en el dolor del trabajo de parto. Estas terminaciones nerviosas no sólo tienen una función receptora, sino que también son capaces de liberar sustancias por “activación antidrómica”, entre ellas sustancia P (SP) y glutamato, y a causa de la cercanía de estas terminaciones a pequeños vasos sanguíneos y a mastocitos, se origina vasodilatación y extravasación plasmática, que si es en la cantidad suficiente origina edema.

En resumen los nociceptores transforman factores ambientales en potenciales de acción que se transmiten hacia el SNC. (Aliaga L, et al, 2002)



**Figura 2.** Los estímulos nocivos son transformados en potenciales de acción. Hay propagación del potencial de acción al SNC.

### 1.2 Clasificación del dolor

La IASP ha clasificado al dolor en 5 ejes, identificando la región del dolor (eje 1), el sistema involucrado (eje 2), las características temporales (eje 3), la intensidad (eje 4) y la etiología del mismo (eje 5) (Merskey & Bogduk, 1994).

Se ha visto varios tipos de dolor, Lewis, en los treinta, describió dos tipos de dolor; superficial y profundo. El superficial se evoca por medio de la estimulación intensa en la piel y puede ser localizado. El profundo, que es también conocido como continuo o sordo, tiene su origen en el musculo esquelético, tendones, periostio y articulaciones, no se sabe con certeza la localización de este.

También están el dolor rápido y el lento, esto debido a la aparición temporal de las sensaciones, esta distinción temporal es producida por la activación de fibras nerviosas que conducen la información sensorial periférica a velocidades distintas, por medio de las fibras A $\delta$  y C.

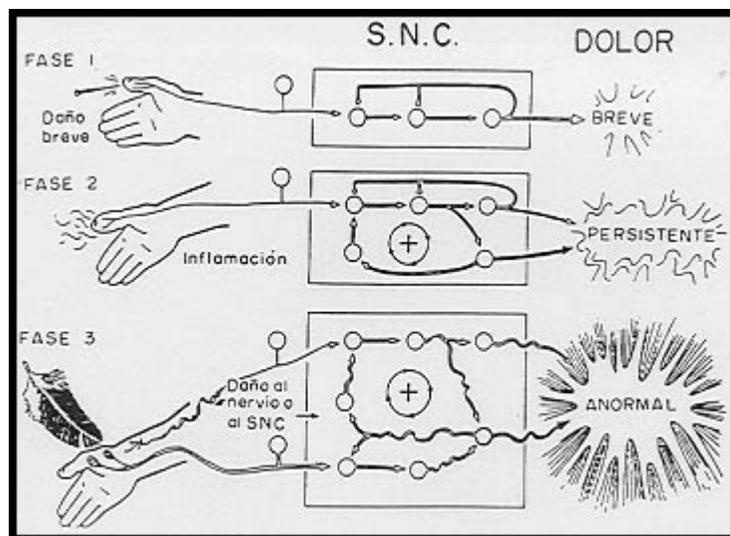
Otra clasificación es la de Cervero y Laird, (Cervero & Laird, 1991), esta es por medio de parámetros fisiológicos, hacen una integración de la génesis del fenómeno

algésico, como de diversas modalidades nociceptivas que pueden depender de la intensidad, temporalidad y de lo sensorial.

En esta clasificación hay tres fases, en los diferentes tipos de dolor. Fase 1: estímulos nociceptivos breves, no importa la intensidad. Fase 2: es un dolor persistente, secundario a un estímulo nociceptivo prolongado que causa un daño tisular e inflamación, una característica por hiperestimulación temporal de los receptores y de vías medulares, y con esto cambia al sistema nervioso central a un estado de sensibilización de largo plazo.

Las dos primeras fases son estados dolorosos fisiológicos, mecanismos de alarma, ya que cuando la estimulación periférica cesa la percepción dolorosa también.

Fase 3: estados dolorosos anormales secundarios a lesión del SNC o el SNP. Se pierde el correlato funcional entre la estimulación periférica y la percepción central, ante un estímulo mínimo e incluso en ausencia de estimulación, el sujeto puede percibir dolor en la región antes inervada por el nervio lesionado. A este dolor también se le conoce como dolor patológico o neuropático.



**Figura 3.** Representación esquemática de los posibles mecanismos implicados en la transmisión del dolor en relación a las características del estímulo nociceptivo.

(Modificado de Cervero F. y cols, 1952).

### **1.3 Vías de transmisión dolorosa**

Las rutas espinotalámicas y la trigeminal son las mayores rutas nerviosas para la transmisión de dolor e información de la temperatura normal del cuerpo y de la cara respectivamente, al cerebro. Los órganos viscerales solo tienen nervios nociceptivos con fibra C y así no hay ninguna acción refleja debido al dolor del órgano visceral. (Westmoreland BE, et al 1994).

Vía espinotalámica: las fibras nerviosas del ganglio de la raíz dorsal entran en la médula espinal a través de la raíz dorsal y envían ramas de 1-2 segmentos arriba y abajo de la médula espinal (tracto dorsolateral de Lissauer) antes de entrar en la materia gris espinal, donde hacen contacto con las neuronas (inervadas) en la lámina I de Rexed (zona marginal) y en la lámina II (sustancia gelatinosa). Las fibras A $\delta$  inervan las células en la zona marginal y las fibras C inervan principalmente las células en la capa de la sustancia gelatinosa de la médula espinal. Estas células nerviosas, por su parte, inervan las células en el núcleo proprius, otra área de la materia gris de la médula espinal (láminas de Redex IV, V y VI), que envían fibras nerviosas a través de la línea central espinal y ascienden (en la parte anterolateral ó ventrolateral del conjunto blanco espinal) por la médula y el puente e inervan células localizadas en áreas específicas del tálamo (Nilesh B. Patel, 2010).

Vía trigeminal: los estímulos nocivos del área de la cara son transmitidos por las fibras nerviosas que provienen de las neuronas en el ganglio trigeminal así como los núcleos craneales VII, IX y X. las fibras nerviosas entran en el tronco cerebral y descienden a la médula donde inervan una subdivisión del complejo nuclear trigeminal. De aquí las fibras nerviosas de estas células cruzan la línea media neural y suben a inervar las células nerviosas talámicas en el lado contralateral. La estimulación espontánea del ganglio del nervio trigeminal puede ser la etiología de la “neuralgia trigeminal”

El área del tálamo que recibe la información del dolor de la medula espinal y el núcleo trigeminal también es el área que recibe la información sobre estímulos sensoriales normales, como tacto o presión. De esta área, las fibras nerviosas son

enviadas a la capa superficial del cerebro (áreas corticales que tratan la información sensorial). Teniendo tanto la información sensorial nociceptiva como la sensorial somática normal en la misma área cortical, la información sobre la localización e intensidad del dolor puede ser tratada para convertirse en un “sentimiento doloroso localizado”. (Bear MF, Connors BW., 2001)

La apreciación de la complejidad de las vías del dolor puede contribuir al entendimiento de la dificultad en la evolución del origen del dolor en un paciente y en el alivio brindado para ese dolor (especialmente en el dolor crónico.) (Melzack R, Wall P., 1983).

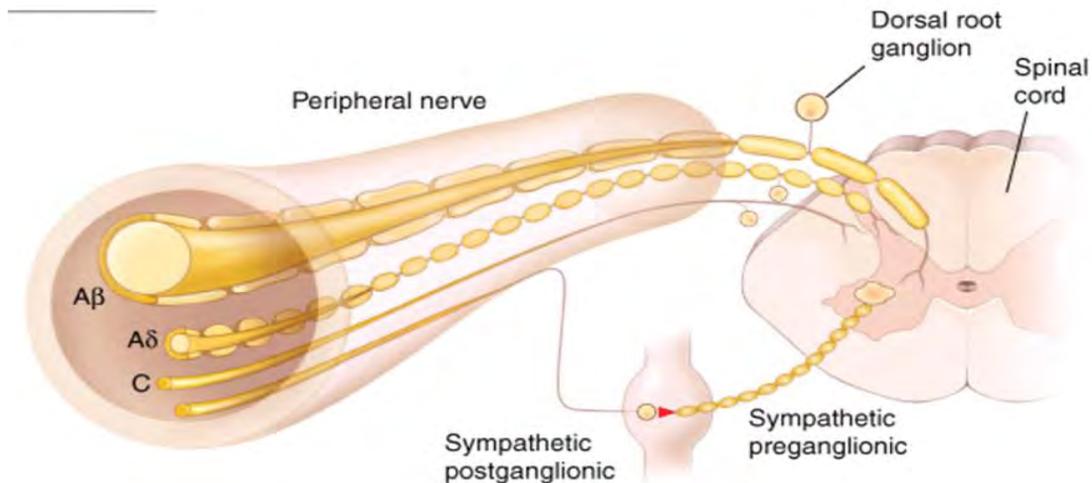
Dentro de estas vías de transmisión se encuentran los siguientes elementos.

### **1.3.1 Componentes periféricos**

Hay dos sistemas que procesan la información nociva: tejidos periféricos y los tejidos nerviosos. Algunos autores sugieren que el dolor implica un tipo especializado de fibras aferentes periféricas (Mark R. Rosenzweig & Arnold I. Leiman, 1992), otros dicen que el dolor implica un tipo especializado de fibras conductoras aferentes más lentas. Perl (1984), demostró que varias poblaciones de fibras aferentes periféricas responden a estimulación nociva.

Los cuerpos celulares de esta fibra de diámetro mediano y pequeño dan lugar a la mayoría de los nociceptores, incluyendo fibras no mielinizadas, de conducción lenta (fibras C) y fibras de conducción más rápida parcialmente mielinizadas (fibras A $\delta$ ). Los nociceptores A $\delta$  y C median el dolor “primario” y “secundario”, respectivamente, es decir el dolor rápido, agudo y el dolor más retrasado y difuso, provocados por un estímulo nociceptivo. Hay dos clases primordiales de nociceptores A $\delta$ ; ambos responden a estimulación mecánica intensa, pero se pueden distinguir por su respuesta diferenciada al calor intenso o la forma en cómo se afectan cuando hay daño en el tejido (Basbaum & Jessell, 2000).

La medula espinal constituye el primer relevo a los estímulos que provienen de la periferia; su segundo relevo, es a nivel de la sustancia reticular y el tálamo y el tercero, la zona límbica y la corteza somatosensorial.



Source: Fauci AS, Kasper DL, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th Edition: <http://www.accessmedicine.com>  
 Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

**Figura 4.** Diferencia de las fibras nociceptivas a través de la médula espinal.

### 1.3.2 Médula espinal

Las fibras A $\delta$  y C de todos los tejidos del cuerpo terminan en la lámina I del asta dorsal de la médula espinal y, de manera monosináptica, activan las neuronas de esta zona. La lámina II, parece que recibe fibras C únicamente de la piel (estas fibras llevan información del estado fisiológico de los tejidos). No sólo del daño por estrés mecánico, calor o frío, sino también la de temperatura inocua (cálido, templado), metabolismo local (pH, hipoxia, hipoglicemia, hipo-osmolaridad, ácido láctico), ruptura celular (potasio, ATP, glutamato), penetración parasitaria (histamina, proteinasas), activación de células cebadas (serotonina, bradicinina, eicosanoides), y actividad hormonal e inmunológica (itosinas, somatostatina) (Julius & Basbaum, 2001).

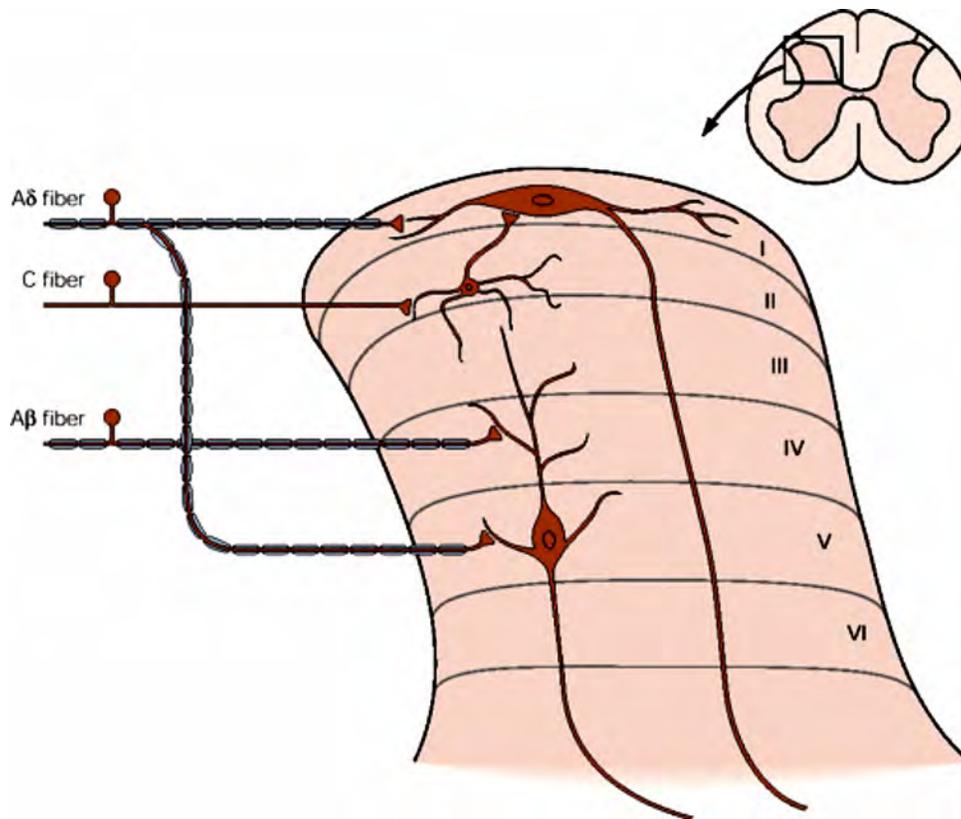
La lámina I comprende numerosas clases de neuronas selectivas que reciben información de distintas fibras de diámetro pequeño y que transmiten el estado fisiológico en curso de los tejidos del cuerpo. Esta clase de neuronas difieren fisiológica, morfológica y bioquímicamente entre sí y corresponden a sensaciones distintas después de su integración en el cerebro anterior (Han et al., 1998; Craig et al., 2001).

Las células nociceptivas polimodales responsables de la percepción de calor, picazón y frío, tienen patrones de descarga, velocidad de conducción, propiedades de membrana y umbrales diferentes en respuesta a estímulos nocivos y reciben predominantemente entradas de nociceptores A $\delta$  y polimodales C.

Las neuronas de la lámina V son células largas con dendritas que se extienden por gran parte del asta dorsal. Estas células reciben aferentes primarios mielinizados (de diámetro grande) de fuentes profundas y cutáneas, así como de nociceptores A $\delta$  y fibras C polisinápticas. Proporcionan una representación de todas las entradas aferentes, incluidas las actividades mecanorreceptivas, propioceptivas, así como, las nociceptivas (Milne et al., 1982; Surmeier et al., 1995).

Casi todas las neuronas de la lámina V son de amplio rango dinámico, aunque algunas responden menos a la estimulación inocua y otras responden mejor a la estimulación nociva. Además, muestran respuestas diferenciadas a la presión (aplicada con los filamentos de von Frey), calor nocivo, frío nocivo, y a la estimulación nociceptiva profunda y visceral. La sensibilización de estas neuronas por medio de capsaicina intracutánea o estimulación profunda, se ha comparado con la hiperalgesia y alodinia producida en humanos (Nathan et al., 1973; Simone et al., 1991).

La mayor cantidad de fibras C y A $\delta$  con información nociceptiva somática hacen sinapsis en las láminas I, II y V de la médula espinal. El estímulo nociceptivo que viaja a través de estas láminas tiene proyecciones importantes hacia el área lateral parabraquial, la sustancia gris periacueductal y núcleos talámicos.



**Figura 5.** La proyección de las fibras nociceptivas en las neuronas del asta posterior de la médula espinal.

### 1.3.3 Vías supraespinales

La información sensorial no nociceptiva es transmitida a través de la vía espinotalámica (Peschanski & Weil-Fugacza, 1987) o vía espinotalámica lateral (Melzack, 1990), que proyecta fibras de neuronas hacia los núcleos del tálamo, que son núcleos de relevo, para enviar la información a la corteza somatosensorial. Por otra parte, la información sensorial nociceptiva sigue la vía espinoreticular (Chapman, 1998) o vía espinotalámica medial (Melzack, 1990) para llegar a las regiones cerebrales donde se integran los procesos afectivos de la información nociceptiva. Este tracto medial contiene también vías aferentes somatosensoriales y viscerosensoriales que llegan a diferentes niveles del tallo cerebral.

El procesamiento de las señales nociceptivas que producen el componente afectivo del dolor comienza en las vías que van de la formación reticular a la corteza cerebral (Chapman, 1998). Para la integración central de la información dolorosa, se emplean

ambas vías: la espinotalámica medial (espinorreticular) y la espinotalámica lateral (espinotalámica) (Villanueva et al., 1989; Villanueva et al., 1990).

La transmisión de la información nociceptiva hacia el tálamo está mediada por la vía espinotalámica, una vez que son activadas las neuronas del asta dorsal y se segrega en dos divisiones, el fascículo neoespinotalámico (responsable de la transmisión hacia sitios cerebrales encargados de la identificación y localización espacial y temporal del dolor) y el fascículo anterolateral (espinotalámico medial: responsable de la transmisión de la información hacia sitios cerebrales que procesan el componente afectivo-aversivo del dolor) (Giesler et al., 1981; Melzack, 1990).

#### **1.4 Corteza insular**

La corteza insular se ha señalado como el sitio en donde se integra la anticipación a la percepción del dolor (Ploghaus et al., 1999; Porro et al., 2002). Este hecho juega un papel importante en el desarrollo del dolor neuropático. En pacientes que están expuestos a un dolor crónico, y su percepción del mismo puede estar alterada o aumentada (Ploghaus et al., 1999).

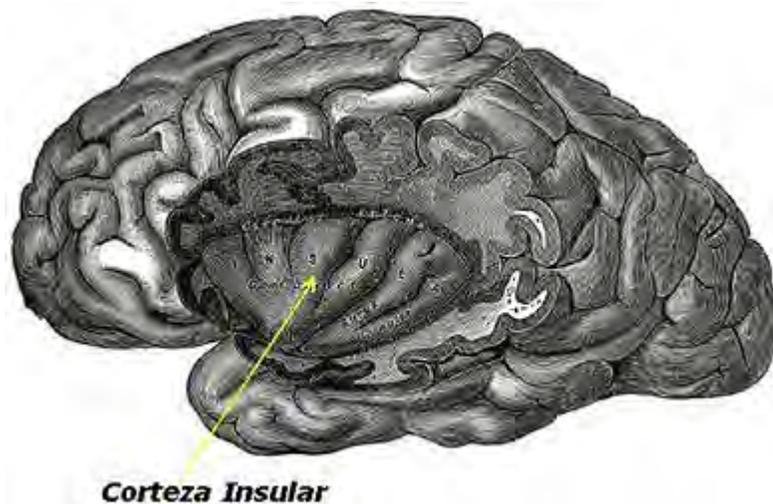
La ínsula se conoce también como corteza insular, lóbulo central o quinto lóbulo del cerebro, ubicada dentro del surco lateral, cubierta por el opérculo (partes operculares de los lóbulos frontal, parietal y temporal).

Tiene conexiones con la corteza cerebral, ganglios basales, tálamo, amígdala, corteza anterior del cíngulo y otras estructuras límbicas. Es también, un área sensorial visceral, visceral motora (autonómica), área de asociación motora, vestibular, área de lenguaje, y es un área somatosensorial importante (Augustine, 1996; Dupon et al., 2003).

La corteza insular recibe proyecciones directas de los núcleos talámicos ventral y posterior interno. Las neuronas de la corteza insular procesan la información sobre el estado interno del cuerpo y contribuyen al componente autónomo de la respuesta dolorosa total.

Es posible que la corteza insular integre los componentes sensitivos, afectivos y cognitivos, los necesarios para una respuesta normal.

Las lesiones de la corteza insular originan un síndrome denominado asimbolia al dolor, que perciben los estímulos nocivos como dolorosos y pueden distinguir entre dolor agudo y el sordo, pero no despliegan respuestas emocionales apropiadas al dolor. Es posible que integre componentes sensitivos, afectivos y cognitivos, necesarios para una respuesta normal.



**Figura 6.** Procesa la información convergente para producir un contexto emocionalmente relevante para la experiencia sensorial. Importante para las experiencias relacionadas al dolor.

### **Anatomía**

La ínsula es una amplia zona de la corteza cerebral cubierta por los opérculos frontal, parietal y temporal de la fisura de Silvio. Si se retiran estos opérculos aparece la corteza de la ínsula en toda su extensión.

Tiene una forma triangular con un vértice inferior. Está limitada por el surco peri-insular que se divide en tres porciones: el surco peri-insular anterior que la separa del lóbulo frontal, el surco peri-insular superior que la separa de las cortezas frontal y parietal, y el surco peri-insular inferior que la limita con el lóbulo temporal.

Un surco medio que se extiende desde su vértice inferior hasta la parte media del surco peri-insular, la divide en dos mitades, anterior y posterior; en la mitad anterior

se aprecian tres giros cortos y en la posterior tres giros largos que convergen hacia el vértice inferior, la porción inferior de la mitad anterior de la ínsula es más prominente que el resto de ella y recibe el nombre de polo, entre este y la convergencia de los giros largos se aprecia un reborde arqueado conocido como limen de la ínsula, que se continua en la base del cerebro con el canal silviano o vallécula; el polo a su vez se continua en la base del cerebro con el giro transversal de la ínsula. (Türe U et al, 1999).

Las conexiones anatómicas de la ínsula se subdividen funcionalmente en: sector visceral (ínsula agranular y disgranular) y multimodal posterior (posterior disgranular y granular) (Mesulam et al., 1982). El sector anterior recibe conexiones desde centros olfatorios y gustativos, paralelamente recepción a información desde áreas ventrales y temporales superiores donde existen neuronas que responden a la visión de rostros (Gross et al., 1972). (Sanagua, N. 2007, p. 1).

### **Circuito funcional de la ínsula**

La corteza insular se ha propuesto como un sitio de conexión entre la corteza somatosensorial y estructuras límbicas en el lóbulo temporal, tal como la amígdala (Treede et al., 1999; Treede et al., 2000). La ínsula está relacionada con el síndrome de dolor pseudotalámico, en el cual hay una alteración en la apreciación de la temperatura. La ínsula caudal y el opérculo parietal posterior son dos áreas comúnmente relacionadas con esta patología. Se propuso que este síndrome es atribuible a la interrupción de las conexiones entre estas áreas corticales (al igual que la corteza somatosensorial) y el tálamo dorsal. El dolor espontáneo es una manifestación clínica de esta interrupción. La pérdida de la inhibición cortical hacia el tálamo puede ser el mecanismo responsable (Agustine J. 1996)

La corteza insular no solo se le relaciona como el lugar en donde se integra la percepción dolorosa como respuesta a un estímulo, sino que se integra a la anticipación a esta percepción dolorosa (Ploghaus A, Baraldi, Pagnoni, Serafini, et al. 1999), y con esto se relaciona con la memoria a largo plazo (Lenz, Gracely, et al. 1997).

## **1.5 Neurotransmisión en la ínsula**

Dentro de la corteza insular hay varios sistemas de neurotransmisión involucrados con el dolor, entre ellos la dopamina, el ácido gamma amino butírico (GABA), canabinoides (CB1) y los opioides.

### **1.5.1 Ácido gamma amino butírico (GABA)**

Considerado el neurotransmisor inhibitorio por excelencia en el Sistema Nervioso Central. Regula los sistemas estimuladores del cerebro; cualquier cambio en la activación de éste tendrá su efecto en aquellos. Existen tres tipos de receptores para este neurotransmisor, cada uno con características diferentes y relacionadas con diferentes sistemas de neurotransmisión.

Se libera por medio de un canal dependiente de calcio en las terminaciones nerviosas. Es recaptado por un sistema de transporte en que se ha detectado un componente de alta afinidad y uno de baja afinidad. Se han encontrado, según Flórez, dos tipos de transportadores: el GAT-A, que actúa en neuronas y la glía, y el GAT-B, que solo actúa en neuronas (Flórez J. 2008).

Hay tres tipos de receptores para este neurotransmisor: los tipos A, B, C.

Receptor GABA A: es una estructura compleja que incluye al receptor GABAérgico propiamente dicho, al receptor endógeno de las benzodiazepinas y el canal iónico que, como neurotransmisor inhibitorio, es un canal de cloro (Cl<sup>-</sup>), así como la GABA-modulina, una proteína de enlace entre las estructuras principales, es decir, entre el receptor GABA y el receptor benzodiazepínico (Stephenson F.A, 2006).

Clínicamente el receptor GABA A se ha asociado a la dependencia de alcohol. En el consumo agudo se observa disminución de la acción de glutamato sobre el receptor NMDA y un mayor efecto del GABA sobre receptores GABA A (Renfigo A et al, 2004).

Receptor GABA B: funciona a través de un sistema de segundos mensajeros, por medio de la unión a proteínas G (Flórez, J. 2008). Los receptores GABA presinápticos están subdivididos en los que controlan la recaptación del GABA (autoreceptores) y los que inhiben la recaptación de otros neurotransmisores (heteroreceptores).

Receptores GABA C: se expresa predominantemente en la retina, aunque su distribución también se detecta en otras partes del sistema nervioso central (Qian H, et al, 2009), juegan un papel importante en el control de la señalización visual de la retina las células bipolares, que vinculan a las amacrinas, fotorreceptores y las células ganglionares de la retina.

### **1.5.2 Receptores dopaminérgicos**

Existe un importante actividad dopaminérgica dentro de este sitio (corteza insular), que da por resultado una inhibición de la conducta nociceptiva (Burkey et al., 1999).

La dopamina desempeña un papel importante en cuanto al procesamiento del dolor, tal como lo es el Parkinson, ya que la disminución de la dopamina se ha asociado a síntomas dolorosos. La capacidad analgésica de la dopamina se produce como resultado de la activación de los receptores D2 de la dopamina.

La dopamina es una catecolamina endógena que influencia varias actividades celulares incluyendo comportamiento, síntesis y liberación de hormonas, presión sanguínea y transporte intracelular de iones. (Cavallotti C et al, 2004). El sistema dopaminérgico está implicado en el control motor, la función endocrina, el sistema de recompensa y la cognición. Los receptores de dopamina están ampliamente expresados en neuronas a través del cerebro y en ciertas poblaciones de células no neuronales (Tomé M et al, 2004).

Receptores D1: cumplen con funciones de memoria, adicción a fármacos y enfermedades neuropsiquiátricas. Ambas subclases de receptores de dopamina (D1 y D2) están localizados en el endotelio cerebromicrovascular. Los receptores D1, localizados en músculo liso, median efectos vasodilatadores directos, en tanto la estimulación de receptores D2, localizados presinápticamente, causan vasodilatación indirecta, contrarrestando la actividad vasoconstrictora de las fibras nerviosas simpáticas.

Receptores D2: se encuentran en oligodendrocitos y en astrocitos. También las células que bordean los ventrículos expresan receptores de dopamina. Las células endoteliales de los plexos coroideos expresan receptores de dopamina de ambas

familias, lo cual sugiere que la dopamina modula la producción de líquido cerebroespinal.

Receptor D3: es mucho menos abundante y se concentra casi exclusivamente en regiones cerebrales límbicas como el núcleo accumbens, tubérculo olfatorio e islas de Calleja. Estas son regiones asociadas a emociones, conducta, funciones cognitivas y mecanismos de recompensa y están implicadas en esquizofrenia, enfermedad de Parkinson y adicción a drogas.

Receptores D4: pertenecen a la familia de receptores D2, que incluye a los receptores D2 y D3. Fueron descubiertos por el uso de técnicas de clonación de genes por Hubert Van Tol y sus colegas en la Universidad de Toronto en 1991. Al igual que otros receptores acoplados a proteínas G, están organizados topográficamente en 7 segmentos transmembrana.

La expresión de receptores D4 es mayor en regiones corticales y límbicas del lóbulo frontal, con niveles variables en cerebelo y tálamo y cantidades sustancialmente menores en ganglios basales (Tarazi F, et al. 2004.)

### **1.5.3 CB1 (cannabinoides)**

Se ha clonado dos receptores para cannabinoides: el CB1 (Matsuda y cols., 1990), densamente expresado en el sistema nervioso central, y el receptor CB2 (Munro y cols., 1993), localizado fundamentalmente a nivel del sistema inmune. La identificación, caracterización farmacológica y localización de receptores específicos de membrana que mediaban los efectos centrales y periféricos de los cannabinoides llevó a los investigadores a emprender la búsqueda de ligandos endógenos que activaran estos receptores. De esta manera, a partir de un extracto lipídico obtenido del cerebro de cerdo, se aisló la anandamida (Devane y cols., 1992), el primer endocannabinoide conocido que resultó ser una amida de un ácido graso poliinsaturado, concretamente del ácido araquidónico.

Los ligandos endógenos de los receptores de cannabinoides son compuestos derivados de ácidos grasos poliinsaturados, siendo los más representativos la etanolamida del ácido araquidónico, conocida como anandamida (Devane y cols., 1992).

Las concentraciones de anandamida en el cerebro son muy bajas ya que este endocannabinoide no es almacenado en las células en su forma biológicamente activa sino que es sintetizado en respuesta a un determinado estímulo a partir de un precursor fosfolipídico presente en la membrana celular. Dentro del cerebro los niveles más altos de anandamida corresponden con áreas que también presentan una elevada densidad de receptores de cannabinoides tales como el hipocampo, la corteza, o el estriado (Felder y cols., 1996; Bisogno y cols., 1999).

La anandamida es capaz de unirse a los receptores CB1y CB2, aunque muestra una mayor afinidad por los CB1 (Felder y cols., 1995). El cuerpo humano posee sitios específicos de acople para los cannabinoides en la superficie de muchos tipos de células y nuestro organismo produce varios endocannabinoides (sustancias sintetizadas por el cuerpo), derivados de ácidos grasos, que se acoplan a estos receptores cannabinoides (CB) activándolos.

Los endocannabinoides se producen principalmente en el hipocampo, el tálamo, el cuerpo estriado, la corteza cerebral, el puente, el cerebelo y la médula espinal. En el cerebro actúan como neuromoduladores (Di Marzo V, et al., 2006).

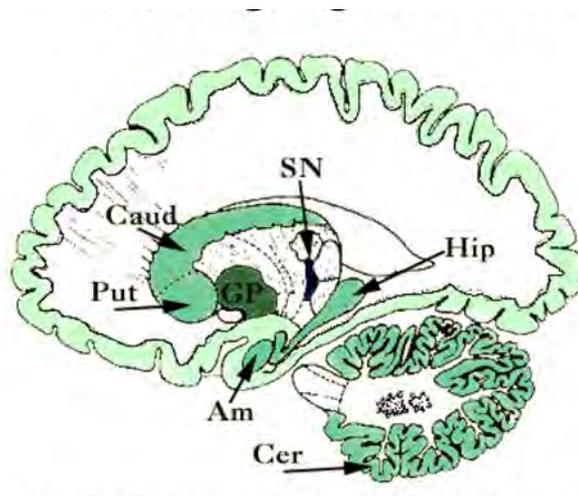
El sistema cannabinérgico parece tener un papel importante en el dolor, ya que cannabinoides endógenos y sintéticos producen analgesia.

Los cannabinoides son sustancias que tienen una estructura carboxílica con veintidós carbonos y están formados por tres anillos, ciclohexano, tetrahidropirano y benceno.

Los receptores, los CB1 y los CB2. Se diferencian en el modo de transmitir la señal y en su distribución en los diferentes tejidos. La activación de los receptores cannabinoides da lugar a una inhibición de la adenil ciclasa, lo que impide la conversión del ATP a AMP cíclico (AMPC). La activación de los receptores CB1 da lugar a los típicos efectos sobre la circulación y la psique conocidos tras el consumo de cannabis, mientras que la de los CB2 no los produce.

El receptor CB1 es muy abundante en el sistema nervioso central, pero no está distribuido de manera homogénea ya que se expresa principalmente en la corteza cerebral, hipocampo, núcleo caudado-putamen, sustancia nigra pars reticulata, globo pálido y cerebelo. Los receptores CB1 se expresan también en astrocitos,

donde podrían controlar el aporte de nutrientes a las neuronas, así como en células del endotelio vascular, donde su activación induce vasodilatación. Dependiendo del tipo de célula, la dosis y la situación del cuerpo, la activación de los receptores CB da lugar a múltiples efectos entre los que se encuentra euforia, ansiedad, sequedad de boca, relajación muscular, hambre y reducción del dolor. Agonistas CB1 aplicados localmente disminuyen la nocicepción ejerciendo su acción de manera periférica (Calignano, 1998). Los receptores CB1 se expresan (principalmente) de manera presináptica en el NPH en terminales serotoninérgicas, NPYérgicas y GABAérgicas, lo que sugiere que los cannabinoides tienen un papel neuromodulador de las señales orexigénicas y anorexigénicas (Nakazi, Bauer, Nickel, Kathmann & Schlicker, 2000). Los receptores CB2 se encuentran principalmente en las células inmunitarias, entre ellas los leucocitos, el bazo y las amígdalas. Una de las funciones de los receptores CB en el sistema inmunitario es la modulación de la liberación de las citoquinas, responsables de la inflamación y la regulación del sistema inmunológico. (EISohly M. 2002).



**Figura 7.** Distribución de los receptores cannabinoides CB1 en el cerebro.

#### 1.5.4 Opioides

En contraste con otros analgésicos, los opioides siguen siendo los más potentes medicamentos analgésicos capaces de controlar estados de dolor severo. Los opioides ejercen sus efectos a través del enlace a los receptores opioides, mismos que son proteínas complejas introducidas al interior de la membrana celular de las neuronas. Los receptores para los opioides fueron descubiertos en primer lugar, en áreas del cerebro relacionadas específicamente con el dolor, como el tálamo, el hipotálamo, la espina dorsal y las neuronas sensoriales primarias. Por eso los opioides producen una potente analgesia cuando son administrados de manera sistemática (vía oral, intravenosa, subcutánea, transcutánea o intramuscular), y espinalmente (vía intratecal ó epidural) y periféricamente (vía intra-articular ó tópica). Los receptores opioides son proteínas G acopladas a segundos mensajeros, cuyos ligandos naturales son los opioides endógenos (dinorfinas, encefalinas, endorfinas, endomorfina y nociceptina, entre otros) (Pattinson KTS, 2008).

Existen cuatro tipos de receptores opioides; mu (OP3, MOR), kappa (OP2, KOR), delta (OP1, DOR) y ORL-1 (opioid receptor like-1) (nociceptina/orfanina FQ, OP4, NOR), los cuales pertenecen a la familia de receptores de membrana acoplados a la proteína G. Los opioides son clasificados según su afinidad y eficacia en agonistas puros, agonistas-antagonistas, agonistas parciales y antagonistas. (Meunier J-C, et al 1995).

Se encuentran tanto en el SNC, como a nivel periférico. En su designación se emplean letras griegas, que en algunos casos se relacionan con el agonista que sirve de referencia a cada clase. El ORL-1 tiene esta denominación ya que se consideró huérfano (orphan) de ligandos específicos tradicionales. Su ligando endógeno es la nociceptina, un péptido de 17 aminoácidos, con cierto parecido a la dinorfina. (Calo'G, et al, 2000).

El ORL-1 y la nociceptina/orfanina FQ (N/OFQ) tienen una distribución anatómica amplia en el sistema nervioso, principalmente en los núcleos olfatorios, corteza cerebral, hipocampo, región septal, ganglios basales, tálamo, hipotálamo, puente, bulbo, pedúnculos cerebrales, médula espinal y retina, lo que evidencia su participación en diversas funciones cerebrales. Este ligando, llamado nociceptina por

el grupo de Meunier (1995), y orfanina FQ por el grupo de Reinscheid (1995), es estructuralmente idéntico en las dos especies de mamíferos. La administración de la N/OFQ puede producir hiperalgesia, alodinia, efectos antiopioides o analgesia.

El ORL-1, al igual que los receptores opioides, son proteína membranal acoplada a proteínas G de tipo inhibitorio (Gi), que inhibe la adenilato ciclase y la entrada de calcio a la célula, y que aumenta la conductancia de la membrana al potasio.

Los péptidos opioides clásicos provienen de tres proteínas precursoras de alto peso molecular: la proopiomelanocortina (POMC), la proencefalina A y la prodinorfina o proencefalina B. Estas proteínas precursoras contienen entre 209 y 267 aminoácidos. (Calo G, et al, 2000).

Los opioides exógenos presentan lo que se conoce como el llamado dualismo farmacológico, que consiste en dos fármacos opioides actuando sobre receptores distintos ( $\mu$ ,  $\kappa$ ), ejercen el mismo efecto farmacológico.

Estos receptores exógenos puede clasificarse según su origen, naturales, semisintéticos y sintéticos, su estructura química o su afinidad/eficacia sobre los receptores opioides. Estos se dividen en: - agonistas puros: opioides agonistas, básicamente del receptor  $\mu$ , con elevada eficacia (actividad intrínseca), a este grupo pertenece la morfina, heroína, petidina, metadona, fentanilo y derivados.

- Agonistas-antagonistas mixtos: actúan como agonistas de un receptor ( $\kappa$ ) y como agonistas parciales o incluso antagonistas en otro ( $\mu$ ). En la administración junto con un agonista puro pueden reducir o suprimir sus efectos analgésicos.
- Agonistas parciales: sobre receptores  $\mu$  actúan con eficacia inferior a la de los agonistas puros, son analgésicos administrados solos, pero antagonizan los efectos de un agonista puro.
- Antagonistas puros: poseen afinidad por los receptores pero no presentan eficacia. Impiden o revierten la acción de los agonistas y carecen de efectos analgésicos.

El opioide endógeno tiene diversas funciones fisiológicas, incluyendo la regulación del dolor (inhibiendo la respuesta al estímulo doloroso), la modulación de las funciones gastrointestinales, endocrinas, autonómica, el aprendizaje y la memoria.

Tiene un papel importante en el circuito cerebral de recompensa y la adicción. (Flórez, 2003)

Los receptores opioides representan el sustrato neurobiológico común que media las propiedades reforzadoras de la mayoría de las drogas de abuso, así como de la dependencia física (Gutstein, Akil, 2001).

En 1973 Snyder, Terenius y Simon descubrieron la existencia de receptores opioides, descubrieron los tres tipos principales ( $\mu$ ,  $\delta$  y  $\kappa$ ). En 1975, Hughes y Kosterlitz descubrieron la existencia de los péptidos opioides endógenos. Los opioides endógenos y exógenos se unen de forma específica a los receptores opioides que, se encuentran en el cerebro, especialmente en áreas como la materia gris periacueductal y a lo largo de la médula espinal y, en la periferia.

Estos opioides tienen efectos a nivel central como periférico; -centrales pueden ser la sedación; que los producen los agonistas puros, y depende de la persona a la que se le administre, a dosis mayores puede producir estupor, sueño profundo y coma. Dosis muy elevadas producen convulsiones.

Estos pueden provocar alguno de estos síntomas que se desglosa a continuación, sin embargo nos centraremos en la analgesia, ya que es la que nos concierne para el dolor.

- ✦ Euforia, placer y sensaciones de bienestar, con reducción de la ansiedad. Los agonistas-antagonistas producen disforia a dosis altas.
- ✦ Analgesia, ya se ha mencionado que el dolor posee componentes sensoriales y afectivos, los opioides reducen ambos componentes, la analgesia es la propiedad terapéutica más importante de los opioides. La analgesia se debe a la acción sobre receptores  $\mu$  que controlan el sistema aferente y eferente nociceptivos. Sobre el sistema eferente o desencadenante, que controla o regula la transmisión de la información nociceptiva en la médula espinal desde centros corticales, mesencéfalo y bulbo, activan el sistema neuronal inhibitor (sistema off del bulbo), e inhiben un sistema excitador (sistema on del bulbo), ambos de proyección descendente. Todo ello se expresa como una acción inhibitoria descendente en las astas posteriores de la médula. También

tienen acciones sobre el sistema límbico y cortical, atenuando la percepción del tono desagradable y la angustia que causa el dolor (Flórez J, 2003).

- + Depresión respiratoria
- + Supresión de la tos
- + miosis
- + náuseas y vómitos
- + acciones neuroendocrinas; por acción sobre el hipotálamo y la hipófisis, estimulan la secreción de ACTH (hormona adrenocorticotropa, corticotropina o corticotrofina), la hormona del crecimiento, la MSH (hormonas estimulantes de melanocitos) y la hormona antidiurética, e inhiben la secreción de la TSH (hormona estimulante de la tiroides u hormona tirotrópica) y las gonadotropinas (LH y FSH).

En los efectos periféricos tenemos:

- + Gastrointestinales
- + Cardiovasculares
- + Liberación de histamina
- + Renales y urinarios

## **1.6 Modelos experimentales de dolor**

Los modelos animales para la evaluación del dolor relacionan la respuesta a un estímulo nocivo y su posterior modulación por la manipulación experimental. El conocimiento que se tiene sobre la percepción del dolor en los animales se ha obtenido por medio de la anatomía, fisiología, patología y en la inferencia de las respuestas a las experiencias dolorosas en humanos, al ser evaluadas antes, fisiológicas y conductualmente en animales.

Existen modelos experimentales para evaluar la nociepción, los cuales difieren principalmente en el tipo (mecánico, químico, eléctrico o térmico), duración (fásico o tónico) e intensidad (mediana o severa) del estímulo nocivo empleado. Otra diferencia importante es el tipo de respuesta que se cuantifica, para los diferentes

tipos de estímulos, y la respuesta final, que puede ser un reflejo o una conducta organizada (Besson, 1999; Le Bars et al., 2001).

### **1.6.1 Modelos de dolor crónico**

En este tipo de modelos de dolor, se emplea el inducir una lesión inflamatoria o bien neural que de lugar a la aparición de una situación patológica que nos ofrezca la posibilidad de objetivar el dolor en el animal. La lesión inflamatoria localizada en articulaciones puede ofrecer un modelo de dolor entre agudo y crónico. En estos modelos de dolor inflamatorio se utilizan pruebas térmicas y mecánicas para detectar la presencia de hiperalgesia o alodinia.

La cuestión del dolor en los animales puede ser abordada solamente con referencias antropomórficas, aunque probablemente existen diferencias en comparación con los seres humanos, en particular en relación con determinadas estructuras cerebrales (Bateson, 1991).

### **1.6.2 Modelos de dolor neuropático**

El sujeto de experimentación más utilizado en estos modelos ha sido la rata. En la mayoría de los modelos de dolor neuropático, se produce una sección o daño anatómico a varios niveles de la vía nociceptiva: a nivel de la médula espinal (Saade et al., 1990), de la raíz dorsal (Lombard et al., 1979), o del nervio periférico (Wall et al., 1979); a los cuales se les conoce como cordotomía, rizotomía dorsal o neurectomía respectivamente. El daño anatómico también se puede realizar con una ligadura que constriñe parcialmente el nervio (Bennett & Xie, 1988).

#### **Constricción crónica (DCC):**

Propuesto por Bennett y Xie como un modelo de mononeuropatía periférica dolorosa. En este modelo se ponen cuatro ligaduras de catgut sueltas alrededor del nervio ciático de la rata (derecho o izquierdo). El modelo de DCC en ratas muestra signos espontáneos de dolor así como una moderada autotomía, lamido excesivo, cojeo de la pata ligada y la evitación de apoyar o poner peso en la misma. Con este modelo se pueden detectar tanto hiperalgesia por estimulación térmica y mecánica, así como

alodinia táctil y alodinia por frío. Este dolor puede durar hasta dos meses (Bennett & Xie, 1988).

### **1.7 Historia de la anestesia**

Durante el siglo XVIII aparecen dos corrientes originales frente al dolor; el mesmerismo, basada en un dudoso poder curativo de las manos y otra fundamentada en los avances de química moderna, concretamente en el campo de los gases. Estos últimos van a impulsar el desarrollo de la anestesia (James Y. Simpson, 1965).

El término anestesia apareció subsecuentemente en "An Universal Etymological English Dictionary" de Bailey (1721), como "un defecto de sensación", y en la Enciclopedia Británica (1771) como "privación de los sentidos".

J. Hipólito Unanue, en 1794, en Lima, escribió su primer ensayo químico acerca de la planta de coca: "sobre el cultivo y virtudes de la famosa planta del Perú llamada Coca".

En 1774 el sacerdote inglés, Joseph Priestley, teniendo referencia de los estudios de Boyle, descubre y prepara el oxígeno, óxido nitroso y el nítrico, etc., nace, así, la neumoterapia, difundiéndose por toda Europa durante este siglo (Cortés J, Franco A, Álvarez, 1995).

Durante más de 20 años, se considera el óxido nitroso mortal, pero en 1796 un inglés, Humpry Davy, aprendiz de farmacia y ayudante de cirugía, decide aspirar el gas. En vez de fallecer, experimentó una serie de sensaciones placenteras y extraordinarias. Un día, en la pequeña localidad inglesa de Penzance, inhaló el gas (nitrous oxide) varias veces para mitigar el dolor de una afección dental, dándose cuenta que era analgésico, podía masticar y además, no podía parar de reír. Davy afirmaba que el óxido nitroso parecía capaz de calmar el dolor físico y podía ser usado con ventaja en las intervenciones quirúrgicas. Este gas empezó a ser popular entre algún sector de la sociedad por sus "propiedades hilarantes" utilizándose a modo de diversión "ether parties" (fiestas de éter). El gas perdió credibilidad médica, fracasando de esta forma toda la corriente neumológica existente. H. Davy abandonó la "anestesia" dedicándose a la investigación de la física y química pura.

Gay Lussac recibió la aparición de la morfina con entusiasmo, considerándolo "el medicamento más notable descubierto por el hombre". P. Syng, en Estados Unidos (1800), describió las dosis tóxicas de alcohol para reducir fracturas, que también eran utilizadas por los dentistas.

En 1818 Michael Faraday, gran químico y físico inglés, alumno de Humphry Davy, publicó: "si se inhala la mezcla de vapores de éter con aire común se producen efectos similares a los observados por el óxido nitroso". Davy y Faraday estaban abriendo las puertas al futuro de la anestesia, aunque, como ya le ocurriera a Paracelso, no supieron darse cuenta de la trascendencia del descubrimiento.

El cirujano británico Henry Hill Hickmann (1823), llevó a la práctica ensayos consistentes en anestesiar animales y operarles en estado de inconsciencia, inhalando CO<sub>2</sub>. Nunca le fue permitido el uso en humanos, intentado demostraciones en Londres y París.

Serturner, farmacéutico de Westphalia, se dio cuenta que al tratar el opio con amoniaco observaba unos cristales blancos, que purificó con ácido sulfúrico y alcohol. Estos "residuos" producían sueño en los animales, lo denominó morfium (1804) en honor al dios del sueño Morfeo.

Al igual que Davy, probó la morfina durante una afección dental apreciando una considerable disminución del dolor. Serturner, desentrañaría los misterios del beleño, mandrágora, belladona, entre otras plantas, dejando de ser hierbas diabólicas para surtir a la medicina de alcaloides y analgésicos.

En 1827, E. Merck & Company comercializó por primera vez la morfina. Erróneamente se tiende a asociar el opio a la cultura china, pero su introducción fue mínima durante el siglo IX. El opio fue utilizado por el Imperio Británico como moneda de cambio en la importación de té durante el siglo XVIII; es aquí cuando se produce el gran consumo en la población china. La popularidad del opio y su consumo se disparó en los siglos XVIII-XIX, era barato, de libre circulación, e incluso bebido, sustituyendo a la ginebra en altas clases sociales.

Paralelamente al despertar de la morfina, se bifurcan teorías sobre dolor; Schiff (1858), Donaldson (1882) y Von Frey en 1894 defienden que el dolor es una

sensación equiparable a cualquier otro de los sentidos, perpetuando así la teoría de Avicena y Descartes. Esta era la teoría de la especificidad o sensorial. Una segunda teoría defendida por Godscheider, inicialmente formulada por Erasmus Darwin basada en criterios Aristotélicos, decía que el dolor nacía de la excesiva estimulación del sentido del tacto, presión, frío o calor: teoría de la intensidad. Tanto esta última como la aristotélica van perdiendo criterio y permanece la sensorial hasta estudios posteriores de Melzack y Wall (1965).

## II LA PSICOLOGIA Y EL DOLOR

A lo largo de la historia se ha mencionado al dolor como algo que nos puede llegar a limitar pero también ayudar a salvar nuestras vidas en determinadas situaciones que nos ponen en riesgo inminente.

En cuanto a la relación que se tiene de la psicología y el paciente con dolor es importante destacar las limitaciones y todas las implicaciones que el dolor puede tener en la vida cotidiana de las personas, viéndolo desde una perspectiva bio-psico-social.

### 2.1 La psicología del dolor

La Organización Mundial de la Salud define a la calidad de vida como la percepción que tienen los individuos acerca de su posición en la vida, teniendo en cuenta el contexto cultural y de valores en los que viven, y en relación con sus metas, expectativas, normas e intereses (OMS, 1993).

El dolor afecta significativamente la calidad de vida de una persona, tanto la que lo padece como de los que lo rodean, familia, amigos, trabajo, en general el entorno en el que se desenvuelve la persona.

El dolor afecta la capacidad funcional en la mayoría de las dimensiones de calidad de vida, y estas dimensiones son afectadas de diferentes formas por los sujetos que la padecen, como se ha dicho no todos perciben las situaciones ni el dolor de la misma manera.

Para Kreitler y Niv (2002), implica que los pacientes con dolor experimentan los diferentes aspectos de su vida de forma diferente a los que no lo experimentan, el tratamiento requiere abordar las diversas áreas afectadas, y por ultimo ver las áreas menos afectadas y apoyar estas.

La depresión suele ser la más evidente de las afectaciones en las personas con dolor crónico, ya que no se sabe el porqué de la presencia de este y por lo tanto no hay manera de quitarlo o controlarlo. Los cuadros depresivos suelen manifestar: humor bajo, episodios de llanto, baja autoestima, pensamientos de muerte y en casos más extremos el suicidio, disminución del sueño o imposibilidad de conciliarlo, al igual que

la disminución del apetito y de la libido, niveles bajos de energía y productividad, problemas de concentración, dificultades con la memoria a corto plazo y retraimiento social.

Para Sternbach “el dolor crónico y la depresión comparten muchas características similares”, como se explicó anteriormente las características depresivas hacen que el sujeto cambie varios aspectos de su vida y su propia visión, por lo que conlleva a una calidad de vida no óptima para la persona.

Otro factor importante en esta área es la ansiedad en los pacientes con dolor crónico, ya que es un efecto en cadena, esto debido a que todos los cambios y sensaciones que se perciben van deprimiendo a la persona, cambiando su percepción de sí mismo, y con ellos se crea una sensación de ansiedad, y a mayor ansiedad mayor dolor.

La ansiedad es habitual entre los pacientes con dolor y, es identificado como uno de los factores de riesgo más importantes en el dolor (Barcia, D, 2000).

El miedo al dolor y la ansiedad, al tener una enfermedad, son factores importantes en todo el proceso, ya que la incertidumbre y la falta de explicaciones son elementos importantes que contribuyen a las preocupaciones del paciente. (Schmutz U, et al 1996). Las conjeturas sobre este miedo, sobre la enfermedad misma, tienen consecuencias negativas en el comportamiento y crean comportamientos poco adecuados. Por eso es importante que a la par del tratamiento para el dolor se de un informe sobre la enfermedad y se tenga el conocimiento de esta, para poder tener herramientas, y entender que el dolor no solo es algo somático o fisiológico sino que también actúa bajo la influencia de aspectos psicológicos (percepciones, sentimientos y pensamientos). (McCracken, L.M.; Turk, D.C., 2002)

## **2.2 Calidad psíquica de los pacientes con dolor neuropático**

Las características de las personas con un dolor neuropático pueden ser muchas y muy complejas, todo depende de la persona, se ha visto anteriormente que cada quien tiene una percepción de dolor diferente, por lo que su calidad de vida psíquica es diferente a la de los demás.

Las áreas que se pueden abordar para una mejora psíquica, son en los aspectos de depresión, ansiedad, calidad del sueño, autoestima y mejora con su entorno social.

Una vez que las personas puedan encontrar una solución a este tipo de dolor tan complejo, van a poder mejorar en varios aspectos de su vida, logrando recuperar su confianza y autoestima, al igual que los síntomas depresivos pueden ir bajando paulatinamente, lo que sería un desencadenante para que la ansiedad también baje.

La Asociación de Centros de Trastornos del Sueño (Association of Sleep Disorders Centers) señala que una persona con dolor neuropático no tiene una buena calidad de sueño, por lo que el sueño, siendo tan necesario para la supervivencia y el buen orden del funcionamiento psicológico y orgánico, pueden ser afectados por tan gran número de eventos (físicos, biológicos, emocionales, cognitivos, conductuales o de cualquier otra índole).

Las quejas y malestar subjetivo se extienden al día siguiente, a esferas como dificultad para mantener la concentración y atención, alteraciones en el estado de ánimo o cansancio (Hauri, 1979). El círculo se cierra de nuevo al constatarse que las quejas de estas molestas dolencias se emiten con mayor vehemencia por quienes manifiestan características de personalidad neuróticas o preocupaciones excesivas. A su vez, y para que el problema quede redondo, las alteraciones emocionales del día siguiente son una de las variables más relevantes en la dificultad de conciliar el sueño para las personas que alternan períodos de insomnio con los de dormir normal (Coyle y Watts, 1991).

### **Padecimientos con dolor neuropático**

Dentro de estos dolores que se han mencionado, hay algunos que llaman más la atención debido a que no se conoce su causa específica, en seguida se explicaran algunos de ellos, y las causas desencadenantes del dolor.

### **2.3 Miembro fantasma**

El dolor de miembro fantasma (DMF) se refiere a la presencia de sensaciones dolorosas en una extremidad ausente y se clasifica como un dolor de origen neuropático. Ambroise Paré, cirujano francés, fue el primero en notar en 1552 que los pacientes se quejaban de dolor severo después de la amputación de una extremidad, postulando que factores periféricos y centrales participaban en la generación de dicha sensación. Siglos después (1872), Silas Weir Mitchell acuñó el término «dolor de miembro fantasma» para caracterizar esta entidad.

Se caracteriza por ser más intenso en las porciones distales, tipo punzante, palpitante, ardor o con calambres. El inicio puede ser inmediato o muchos años después de la amputación.

La explicación fisiológica para este padecimiento se divide en dos factores, los periféricos y los Factores centrales/Plasticidad espinal. Explicados a continuación:

#### **Factores periféricos**

Posterior a la sección de un nervio se presenta degeneración retrógrada y acortamiento de las neuronas aferentes y, como consecuencia de la lesión, edema y regeneración de los axones, fenómeno conocido en inglés como sprouting, produciendo la formación de neuromas, es decir, llevando a la formación de terminaciones ampliadas y desorganizadas de fibras tipo A $\delta$  y C, cuya descarga es ectópica y se aumenta durante el estímulo mecánico y químico. (Flor H, 2002). Las fibras tipo C se caracterizan por mostrar una descarga ectópica con un patrón irregular y lento, relacionándose con una regulación al alza o expresión de novo de canales de sodio y disminución de canales de potasio, así como una alteración de las moléculas de transducción de señales mecano-sensibles (Flor H, et al, 2006), (Gorodetskaya N, et al, 2003).

## Factores centrales

### Plasticidad espinal

Posterior a la lesión de un nervio periférico, las neuronas del asta dorsal de la médula espinal muestran sensibilización central, proceso que se caracteriza por presentar potenciación a largo plazo, en el cual estímulos nociceptivos de corta duración generan potenciales postsinápticos aumentados durante un largo período de tiempo (Lasch K et al. 2006). Así mismo se presenta hiperexcitabilidad, reducción de procesos inhibitorios, cambios estructurales de las terminaciones nerviosas centrales sensoriales primarias, interneuronas y proyecciones neuronales. (Jürgen Sandkühler, 2000).



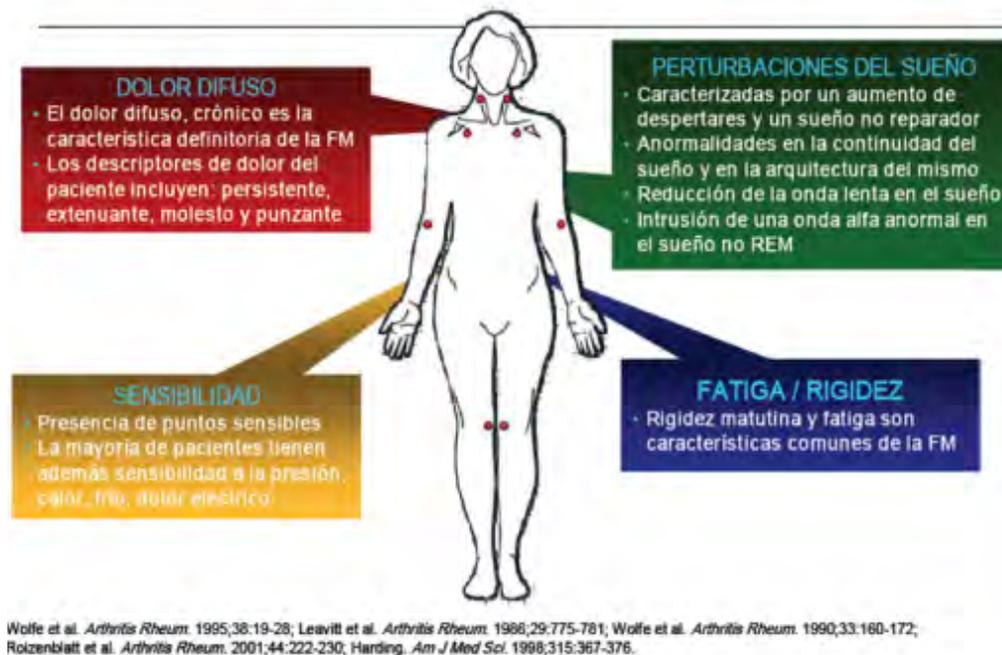
**Figura 8.** El miembro fantasma, es la percepción errónea de que un miembro amputado aun forma parte del cuerpo de la persona.

## 2.4 Fibromialgia

Consiste en un dolor en los músculos y en el tejido fibroso (ligamentos y tendones). La fibromialgia se caracteriza por dolor musculoesquelético generalizado y sensación dolorosa a la presión en unos puntos específicos (puntos dolorosos). Este dolor se parece al originado en las articulaciones pero no es una enfermedad articular.

El dolor es difuso y afecta a una gran parte del cuerpo. El dolor puede empezar de forma generalizada y en otras de manera específica. Los pacientes que padecen fibromialgia también presentan rigidez, por lo que provocan una mala calidad de sueño, lo que provoca que tenga otros problemas a lo largo del día, como cansancio, desesperación y falta de concentración, lo que en la mayoría desencadena un cuadro depresivo y ansiedad en diferentes grados.

### Características Clínicas de la Fibromialgia



**Figura 9.** Puntos de la fibromialgia. Causas y consecuencias.

## 2.5 Herpes zoster

Herpes zóster (HZ) es una enfermedad neurocutánea causada por la reactivación del virus varicelazóster (VVZ) a partir de una infección latente en los ganglios sensoriales, siendo reconocido como una importante causa de morbilidad, especialmente entre las personas de más edad (Liesegang T. 1999).

El virus varicela-zóster (VVZ), pertenece a la familia Herpesviridae que agrupa entre más de 100 virus a los 8 tipos diferentes de virus Herpes que afectan al ser humano. Están agrupados en torno a tres subfamilias, de las que alfa-herpesvirus es la que integra, por una parte, a los virus Herpes simplex 1 y 2 (HSV- 1,HSV-2) y, por otra, al VVZ (o también denominado HHV-3), siendo éstos los representantes más agresivos de toda la familia Herpesviridae, por su capacidad de replicación y por generar una infección productiva de forma muy efectiva en un gran número de tipos celulares y tejidos afectados, destruyendo las células infectadas y estableciendo un fenómeno de latencia. Los alfa-herpesvirus comprenden a los géneros: Simplexvirus (entre otros HSV-1 y 2,) y Varicellovirus (VVZ). Se caracterizan en el ser humano por afectar preferentemente a estructuras nerviosas, mientras que los beta- y los gamma –herpesvirus, tienen un mayor tropismo por las células sanguíneas, leucocitos en general o, de forma más restringida, monocitos (Citomegalovirus, CMV) o linfocitos B (Virus Epstein-Barr, EBV). (Moore PS, et al, 1996).

El herpes zóster es una enfermedad que afecta la calidad de vida de las personas que lo sufren. Las áreas que más se afectan son la capacidad funcional y el estado emocional, así como la capacidad de trabajo en la población activa. Se disponen de instrumentos para valorar la repercusión de la enfermedad en esta área que deben aplicarse en los estudios dirigidos a la prevención y tratamiento del herpes zóster. Concretamente, el Zoster Brief Pain Inventory es una adaptación para medir el dolor e incluye también actividades de la vida diaria, y el Zoster Impact Questionnaire es una medida específica de actividades de la vida diaria. La calidad de vida global debe medirse a través del cuestionario EuroQol (EQ-5D).

El dolor y las parestesias en la metámera afectada, preceden a las lesiones cutáneas en 1-7 días (1-3 días en el 90% de casos). Estos pródromos varían desde un prurito

leve, hasta sensación de hormigueo o ardor e incluso un dolor lancinante, constante o intermitente. Este dolor en ocasiones es acusado y puede simular afectación pleural, infarto de miocardio, ulcus duodenal, colecistitis, cólico renal o biliar, apendicitis, prolapso de disco intervertebral, glaucoma, etc. El dolor suele acompañarse de hiperestesia de la piel que rodea la metámera afectada.

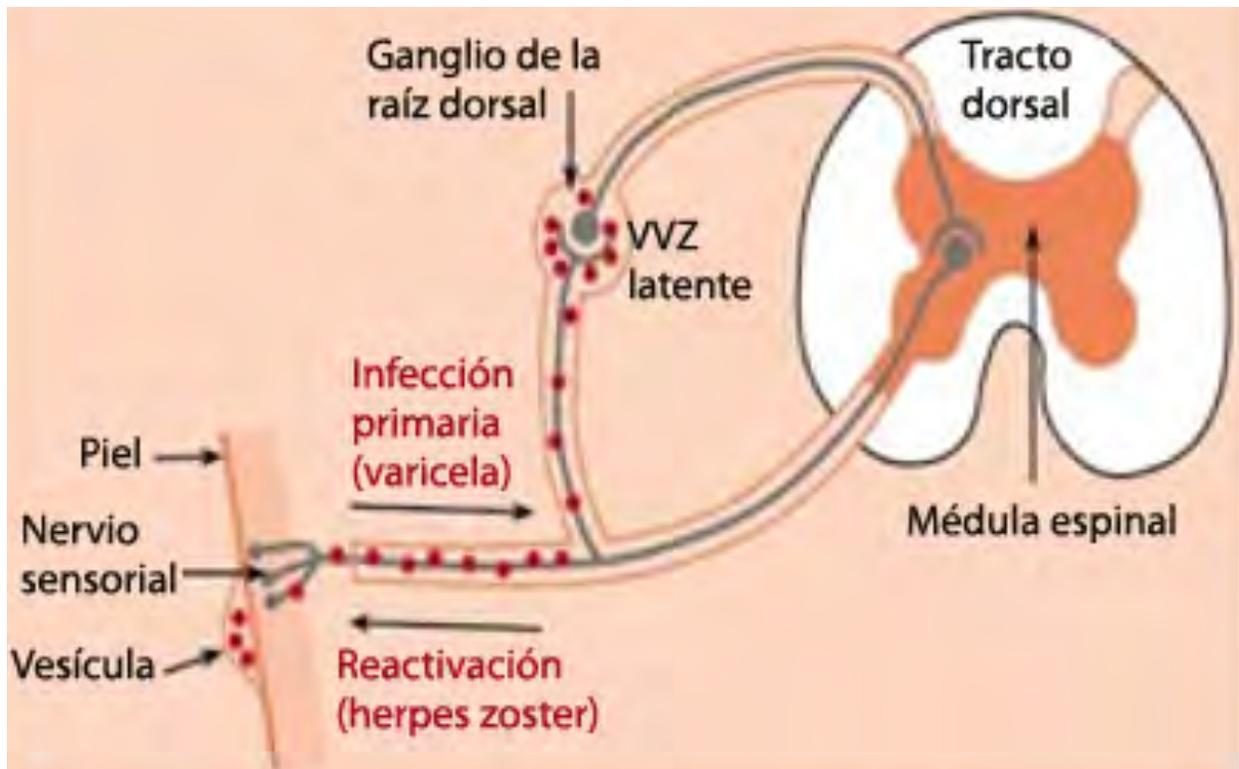
(Rockley PF, Tyring SK, 1994).

Las primeras lesiones suelen iniciarse en el punto más cercano al sistema nervioso central, para que en días sucesivos ir apareciendo las nuevas lesiones siguiendo el trayecto del nervio (situándose en el área de la piel inervada por una sola raíz nerviosa dependiente de un ganglio medular sensitivo).

En pacientes inmunocompetentes continúan apareciendo lesiones nuevas durante 2 a 4 días (a veces hasta 7) evolucionando por brotes sucesivos similares a los de la varicela, con dolor paroxístico, acompañado de parestesias y alteraciones de la sensibilidad y dolor que suele ser moderado en la infancia y adolescencia, pero que puede llegar a ser muy intenso en los ancianos, en los que puede persistir hasta varios meses tras el episodio agudo, de forma continua o intermitente, a veces de difícil tolerancia, con una importante alteración de la calidad de vida.

La severidad de las lesiones cutáneas y el dolor se relacionan positivamente con la edad de los pacientes, así como con la incidencia de neuralgia post-herpética. (Nagasako EM et al, 2002).

Puede afectar a cualquier raíz nerviosa, las localizaciones más prevalentes son: torácica (más del 50% de los casos), cervical (10-20%), área del trigémino (15%, del 7-10% corresponden a la primera rama) y lumbosacra (L1-L2). Se debe tener en consideración al herpes que se localiza en la primera rama del trigémino, ya que se trata de la zona que mayor número de complicaciones ocasiona, y además es particularmente dolorosa.



**Figura 10.** Infección por virus del Herpes zóster.

### III SALVIA DIVINORUM

*Salvia* proviene del latín “salvare”, que significa “curar”, debido a sus propiedades curativas. *Divinorum*, que significa “de los adivinos” o “de los dioses”. Es una salvia perteneciente a la familia de las mentas o Labiatae. En mazateco recibe los nombres de *Ŝka Pastora* y *Ŝka María Pastora*. *Ŝka* significa hoja en mazateco; por esta razón se llama Hoja de la Pastora y Hoja de María Pastora en español. Los nombres Pastora y María hacen referencia a una representación sincrética de la Virgen María. R. Gordon Wasson propuso que correspondía al *Pipiltzintzintli* de los antiguos nahuas, pero la información provista en 1772 por una fuente confiable, el presbítero Antonio Alzate, enciclopédico erudito de la Colonia, indica explícitamente que este nombre fue dado al cáñamo de la marihuana importado a través de la Nao de la China desde Asia por su fibra y que desde entonces fuera utilizada para efectos adivinatorios (Díaz JL., 1975).

La planta *Salvia Divinorum*, utilizada de manera tradicional por los Mazatecos, sus usos van desde medicinales, curativos hasta alucinógenos (Weitlaner, 1952). Es una planta poco estudiada, por este motivo es importante llegar a conocer las propiedades de esta y sus posibles usos y beneficios.

El nombre de *divinorum* le fue dado por los botánicos Epling y Játiva, haciendo alusión a su uso adivinatorio, mencionado por R. Gordon Wasson en 1962 (Johnson JB. 1939).



**Figura 11.** *Salvia divinorum*.

### 3.1 Antecedentes

*Salvia Divinorum*, hierva de la familia de la menta, también conocida como María Pastora, hojas de María, (para relacionarla con la Virgen María), nativa del sureste de México, utilizada desde hace siglos por la cultura Mazateca, con propósitos médicos; dolores de cabeza, reumatismo, inflamación abdominal y diarrea, así como para practicas no médicas debido a sus efectos alucinatorios (Valdés, Díaz & Paul, 1983).

Sus efectos alucinatorios son comparados con la dietilamida de ácido lisérgico (LSD), en intensidad pero no en duración, los efectos de la salvia son de corta duración, por lo que actualmente está tomando popularidad (Siebert DJ, 1994).

Salvia Divinorum contiene también los compuestos estructuralmente relacionados de salvinorina B, salvinorina C, salvinorina D, Salvinorina E, Salvinorina F y Salvinorina G, que se producen en la planta a concentraciones más bajas que la salvinorina A. La salvinorina A se ha demostrado que es un agonista para los receptores opioide kappa. Diversos estudios han demostrado que la salvinorina B, salvinorina D, y salvinorina E son inactivos (Siebert DJ. 2004).

Con la planta Salvia Divinorum, el grupo del fitoquímico Alfredo Ortega, del Instituto de Química de la UNAM, reunió en 1982 suficiente material proveniente de la región mazateca y pronto en su laboratorio aislaron un nuevo diterpeno neo clerodano al cual nombraron *Salvinorina A* (Ortega A. et al., 1982). De manera independiente, Valdés aisló dos componentes que fueron llamados Divinorina A y Divinorina B, pero después confirmó que correspondían a las estructuras de la *Salvinorina A* y *Salvinorina B* de Ortega. Se sabe que la *Salvinorina A* tiene el efecto activo. No se encontró ningún efecto de la *Salvinorina B* por lo que para nuestro estudio se tomó como un control negativo.

Como se mencionó, uno de los principales componentes activos de la salvia es la *salvinorina A*, la cual es responsable de las alucinaciones. Además, también puede reducir el dolor agudo y tiene efectos antiinflamatorios en modelos animales y celulares de dolor (Chavkin, et al., 2004).

Recientemente se ha trabajado con la *Salvia Divinorum* y sus salvinorinas, y eventualmente con componentes químicamente modificados para crear agentes analgésicos, antidepresivos o que contrarresten los efectos de la adicción (Díaz 2014).

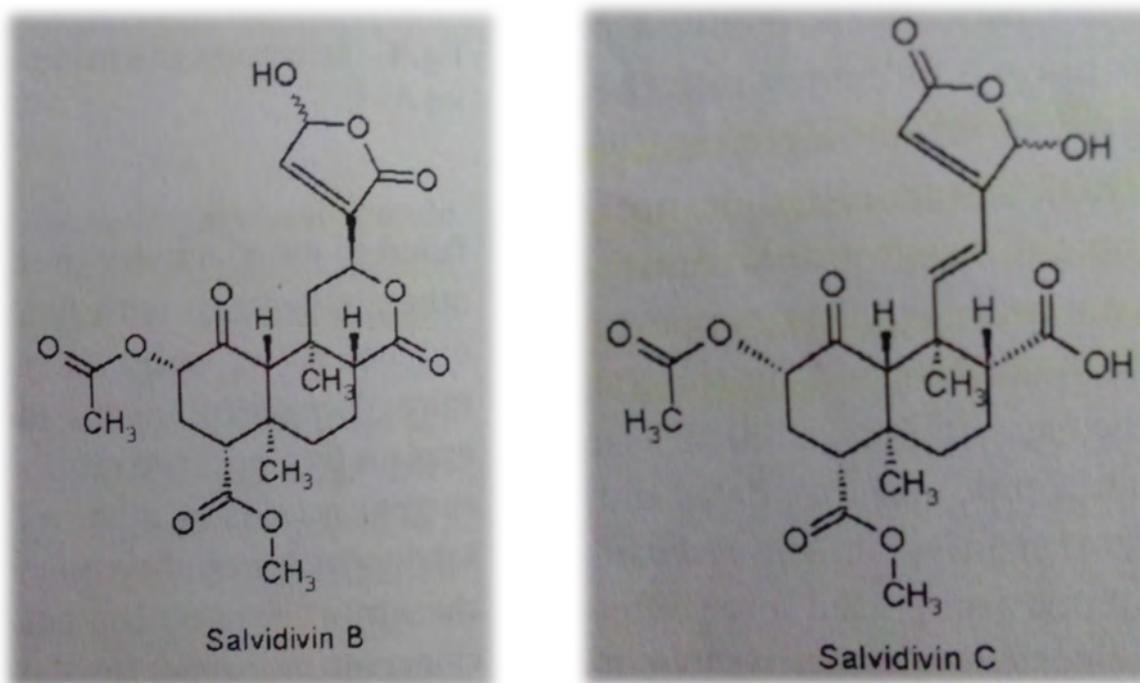


Figura 12. *Salvinorina B y C.*

### 3.2 Componentes químicos (*Salvinorina A*)

Como se ha mencionado anteriormente, la *Salvinorina A* es el mayor componente activo de la *Salvia Divinorum*, es encargado de los efectos alucinógenos de la planta, es un agonista receptor Kappa opioide (KOR) y, actúa de manera simultánea como agonista del receptor CB1 canabinoide.

De acuerdo a un estudio de Harding et al. (2005) tiene una estructura única, a diferencia de los alucinógenos no es un alcaloide, su molécula no contiene nitrógeno.

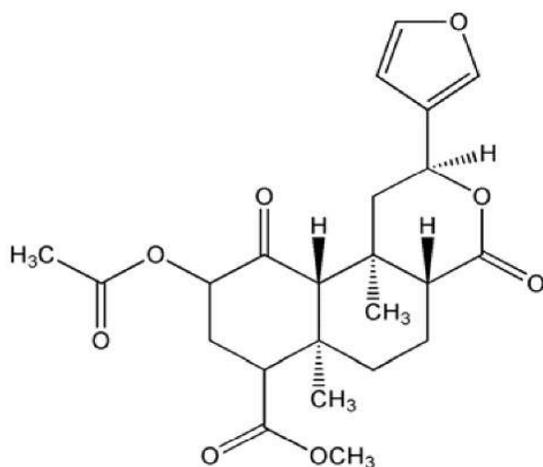
Se ha demostrado que es un agonista fuerte y selectivo en los KOR, mediante la proyección de 50 sistemas distintos, que implican receptores, transportadores y canales de iones. Se ha visto que su perfil distintivo es, diferente de la del LSD.

Hasta ahora, la SA muestra una alta afinidad sólo para KOR's tanto *in vitro* como *in vivo* que parece seguir un nuevo método de unión y activación de interacciones iónicas, pero posiblemente con la participación de interacción hidrofóbica.

La *Salvinorina A* no es estable en soluciones alcalinas y es soluble en disolventes orgánicos convencionales; acetona, acetonitrilo, cloroformo, metanol y dimetilsulfóxido, es esencialmente insoluble en agua y hexano.

La *Salvinorina A* comparte la afinidad de los receptores opioides kappa con las dinorfinas, no es sorprendente que muchos de los efectos reportados de la *Salvia Divinorum* también se hayan encontrado en estos péptidos, incluyendo su posible efecto antidepresivo (Hanes KR, 2001).

McCurdy et al., demostraron que este diterpeno es un potente ligando del receptor kappa opioide que puede ser un analgésico de acción veloz en administración sistémica, también advierten que su utilidad clínica es limitada por su corta duración y por los efectos psicoactivos que se producen con dosis similares. Su propuesta es que los análogos estructuralmente relacionados podrían tener un efecto analgésico con mayor duración y sin esta actividad psicotrópica indeseada (McCurdy et al. 2006).



Formula molecular: C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>O<sub>8</sub>

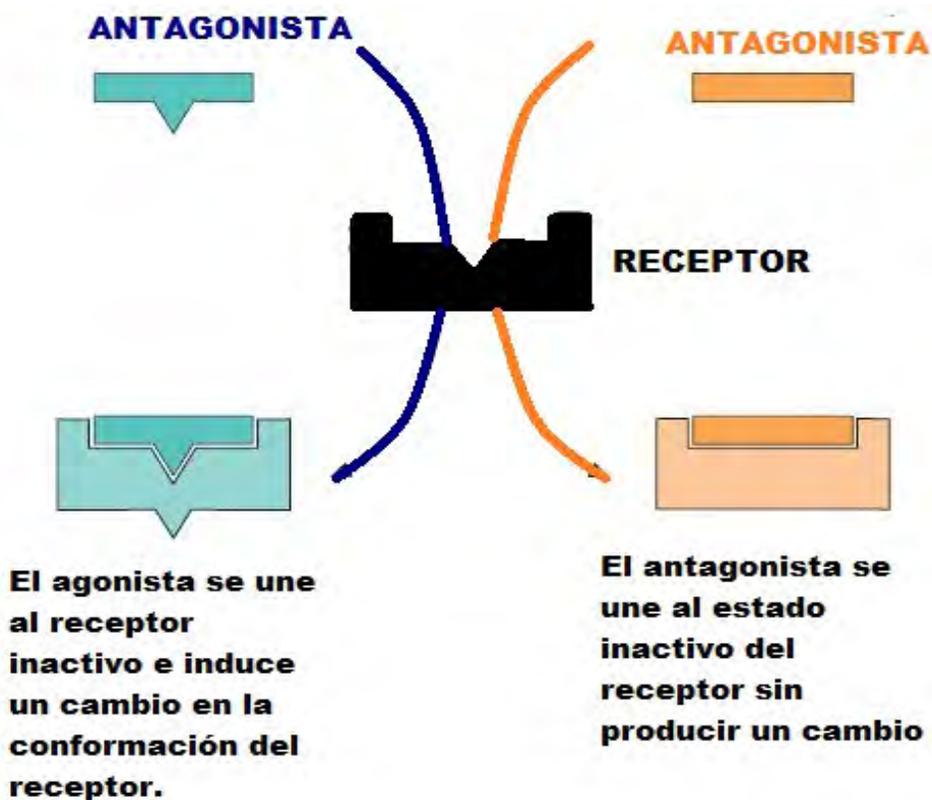
**Figura 13.** Molécula de componente activo *Salvinorina A*.

### 3.3 ¿Qué es un agonista y un antagonista?

Un agonista es un compuesto químico capaz de simular el efecto de una sustancia producida por nuestro cuerpo de manera natural (sustancia endógena). El agonista no es la sustancia original de nuestro cuerpo, pero actúa de manera similar. Las sustancias naturales actúan sobre los receptores, si un agonista imita esta sustancia estimula al receptor y se logra el efecto de esa sustancia natural. Los agonistas junto con otras sustancias trabajan para provocar alguna reacción.

Los efectos farmacológicos principales de los agonistas son sedación, euforia, analgesia, náuseas y vómito, miosis, supresión de la tos, depresión respiratoria, rigidez, estreñimiento, enrojecimiento facial y prurito, retención urinaria.

Un antagonista hace un efecto contrario, imita la sustancia natural y ocupa su lugar en el receptor, pero ahora lo bloquea y no produce efectos, ya que su receptor está ocupado por el antagonista. Los antagonistas se combinan con sustancias químicas para bloquear alguna acción (Badia A, 1996).



**Figura 14.** Se muestra la manera en la cual actúan los agonistas y los antagonistas para hacer el efecto o bloquearlo respectivamente.

### **3.4 Posibles usos de la *salvinorina A***

La *Salvinorina A* aplicada de manera adecuada y en dosis controladas podría lograr que las personas con dolor crónico tuvieran una mejor calidad de vida, tanto con ellos mismos como con sus actividades cotidianas, las cuales generalmente las descuida o en el peor de los casos abandona.

Recientemente, se demostró que tiene efectos antidepresivos. En una mujer de 26 años que sufría de depresión crónica desde la adolescencia. Tomó dosis orales mínimas de hojas de *Salvia Divinorum* tres veces por semana (Hanes, Karl R., 2001). Después de la terapia la mujer tuvo una remisión completa de los síntomas depresivos, medida por la escala de depresión de Hamilton. El efecto antidepresivo de la *Salvinorina* también se confirmó en experimentos de comportamiento, tanto en la prueba de nado forzado en ratas y en el ensayo de suspensión en ratones. En ese estudio, la *salvinorina* indujo un efecto antidepresivo a dosis de 0.001-1000 µg/kg.

Por otro lado, en estudios de adicciones a cocaína, se ha demostrado que agonistas del receptor kappa inhiben la liberación de dopamina en las neuronas dopaminérgicas del sistema mesolímbico y atenúan algunos efectos en el comportamiento de cocaína en roedores (Roland R. Griffiths & Matthew W. Johnson, et al. 2010).

## IV METODOLOGIA

Se utilizó el modelo de daño por constricción crónica, el cual consiste en poner cuatro ligaduras sueltas en el nervio ciático de la pata trasera de la rata, lo que desencadena un efecto nociceptivo de tipo neuropático. A los 10 días de la ligadura, se implantó una cánula guía por encima de la corteza insular (AP: 1 mm, L: 4.8 mm y DV: 5.2 mm, con respecto a bregma), de tal forma que la cánula de inyección quedó específicamente dentro de la misma. A los 12 días posteriores a la ligadura los animales recibieron los diferentes tratamientos farmacológicos y se sometieron a una prueba de nocicepción térmica (Plantar test) y mecánica (Von Frey).

### 4.1- Objetivos

- Investigar el efecto analgésico de la *Salvinorina A* administrada directamente en la corteza insular de la rata, en un modelo de dolor neuropático.
- Determinar la participación de receptores Kappa opioide y canabinoide CB1 en el efecto analgésico de *Salvinorina A*.

### 4.2.- Hipótesis

*Salvinorina A*, producirá un efecto analgésico en un modelo de dolor neuropático al ser administrada directamente en la corteza insular de la rata.

### 4.3- Diseño experimental

Los grupos experimentales quedaron como sigue:

1. – Grupo SA (n = 6): 12 días posteriores a la ligadura, se microinyectó salvinorina A (11.55 nm/μl, 2μl/min), directamente en la corteza insular.
2. – Grupo SB (n = 6): Igual que el grupo anterior pero con la inyección de salvinorina B (12.8 nm/μl, 2μl/min).
3. – Grupo NOR+SA (n = 6): Bajo los mismos parámetros experimentales pero con la inyección de Nor-BNI (51.6 nm/μl), el cual es un antagonista de los receptores K opioide, seguido de la inyección de SA.

4. – Grupo AM+SA (n = 6): Siguiendo el mismo diseño experimental que el grupo anterior, pero con la microinyección de AM251 (antagonista CB1, 180 nm/μl) y SA.
5. – Grupo NOR+AM+SA (n = 6): Utilizando los mismos parámetros pero con la inyección de Nor-BNI, AM-251 y SA.
6. – Grupo VE (n = 8): Siguiendo los parámetros anteriores pero con la microinyección únicamente del vehículo.

#### **4.4.- Población**

Se utilizaron ratas Wistar macho con un peso de 250-300 gramos al momento de la cirugía. Durante el periodo de observación las ratas se mantuvieron en cajas de acrílico transparente con ciclos normales de luz oscuridad 12x12 horas, y con alimentación e hidratación *ad libitum*.

#### **4.5.- Consideraciones éticas**

Los procedimientos experimentales realizados fueron bajo las consideraciones éticas de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (Zimmermann, 1983), y fueron aprobados por los Comités de Proyectos y Bioética del Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”.

#### **4.6 Procedimientos**

Las ratas que se utilizaron fueron machos Wistar de 250-300 gr. Puestas a habituar durante una semana por periodos de tiempo de 30 minutos en las cajas de acrílico del Plantar test y de las cajas con rejilla de Von Frey.

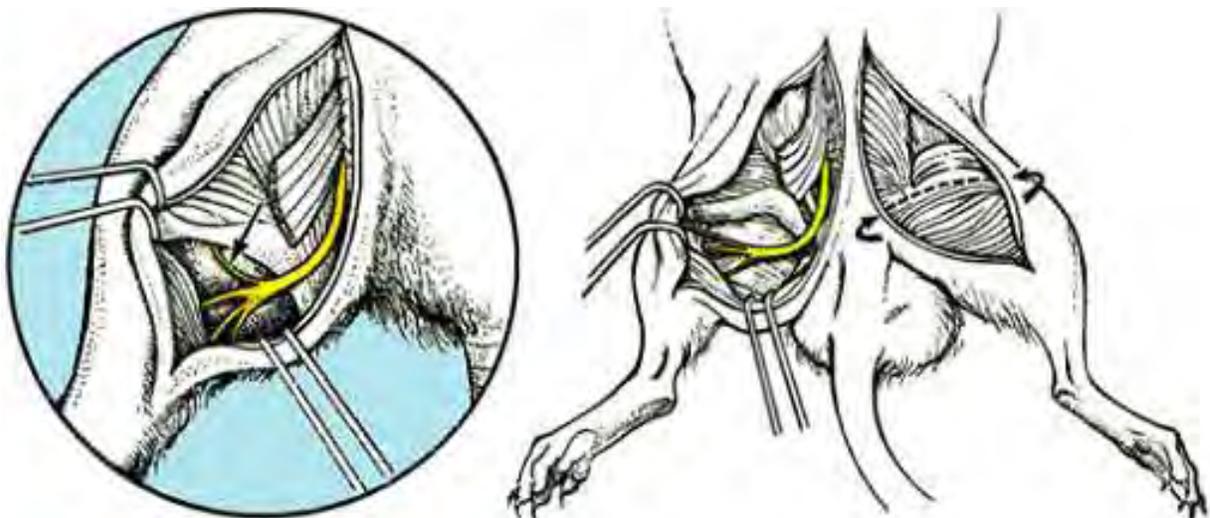
Después de la habituación, se hizo la cirugía para lesionar el nervio ciático de la pata derecha de las ratas.

Posteriormente (a los 10 días) se realizó la implantación de las cánulas guía en la corteza insular, de tal forma que la cánula de inyección quedó específicamente dentro de la misma. A los 12 días posteriores a la ligadura, los animales recibieron los diferentes tratamientos farmacológicos y se sometieron a una prueba de nocicepción térmica (Plantar test) y mecánica (Von Frey).

#### 4.6.1 Lesión en el nervio ciático

La cirugía se realizó con el método publicado por Bennett y Xie (Bennett & Xie, 1988). La cual consistió en exponer el nervio ciático derecho, en la región proximal a la trifurcación ciática, se colocaron cuatro ligaduras sueltas alrededor del nervio (5.0 Ethicon chromic catgut) con espacio de 1 mm entre cada una. Este procedimiento se realizó bajo anestesia general (isoflurano al 2% mezclado con O<sub>2</sub>)

Después de la cirugía, a los doce días, los animales se probaron con *Salvinorina A* y CB1.

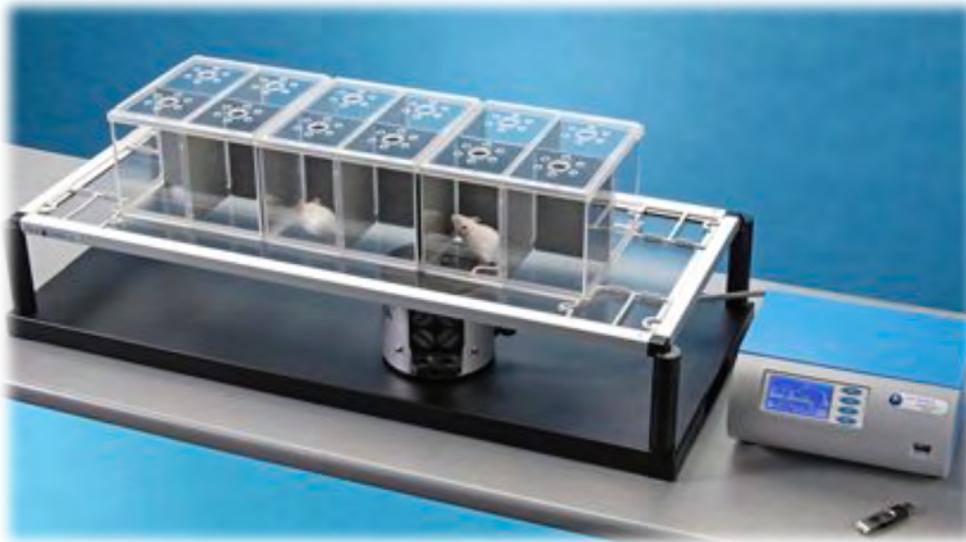


**FIGURA 15.** Dolor neuropático por constricción crónica.

#### 4.6.2 Modelo 1: Hiperalgnesia

##### Hiperalgnesia por estimulación térmica

Para medir la estimulación térmica se utilizó el Test Plantar, la sensibilidad termotáctil en la superficie plantar de ratas o ratones. Se registra el tiempo de latencia en segundos del reflejo de retirada de la pata ante la estimulación térmica nociceptiva.



**Figura 16.** Se coloca a las ratas en cajas acrílicas, donde un estímulo térmico va a provocar el reflejo de flexión de la pata de la rata. Se registra el tiempo que le toma a la rata retirar la pata.

### Hiperalgia por estimulación mecánica

Los filamentos de von Frey, según el método descrito por Chaplan y Col. (Chaplan et al., 1994), consiste en que los animales se coloquen dentro de una caja de plástico abierta encima de una rejilla metálica, permitiendo el acceso de los filamentos a las extremidades, para así poder hacer el reflejo del umbral de retiro de la pata, observado el tiempo (segundos) en que pasa este efecto y el peso (gramos), para así poder tener un registro del antes y después de la ligadura.



**Figura 17.** La rata se coloca en la caja y por la rendija entra el filamento directamente en la pata, aplicando presión, por lo cual la rata retira la pata. Se registra el peso y los segundos en los que fue el retiro de la pata.

## 4.7 Material

En este apartado se verán los componentes que se ocuparon a la par de la *Salvinorina A* para lograr el fin del estudio.

Las dosis que se utilizaron para la investigación fueron las siguientes:

SA	11.55 nmol/1uL
SB	12.8 nmol/1uL
Nor-BNI	51.6 nmol/1uL
AM-251	180 nmol/1uL

### 4.7.1 Nor-BNI y AM-251

Estos dos componentes son fármacos antagonistas, que se utilizaron para ver la efectividad de los receptores ante la combinación de estas (Nor-BNI y AM-251) con la *Salvinorina A*. Adquiridos en SIGMA-ALDRICH

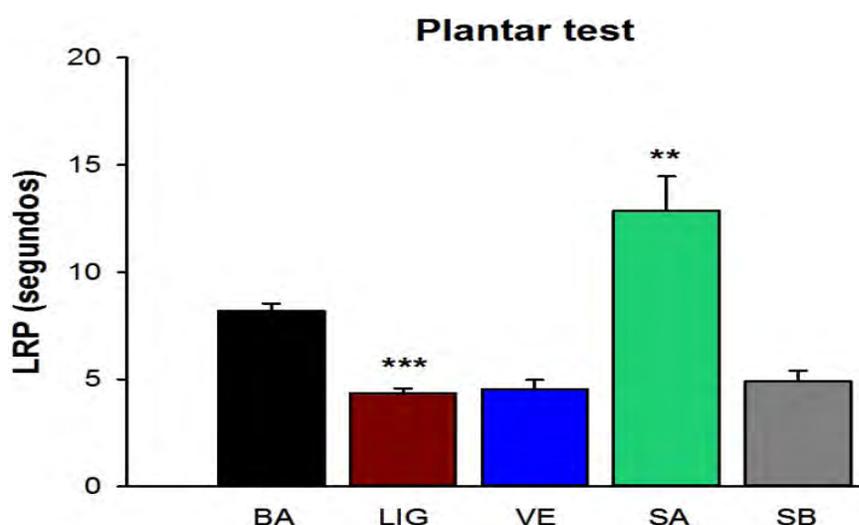
El nombre completo del producto Nor-BNI es: nor-Binaltorphimine dihydrochloride, su fórmula:  $C_{40}H_{43}N_3O_6 - 2HCl$ .

Información del antagonista AM-251 es la siguiente: 1-(2,4-Dichlorophenyl)-5-(4-iodophenyl)-4-methyl-N-1-piperidinyl-1H-pyrazole-3-carboxamide. Su fórmula es:  $C_{22}H_{21}N_4OCl_2I$ .

## V RESULTADOS

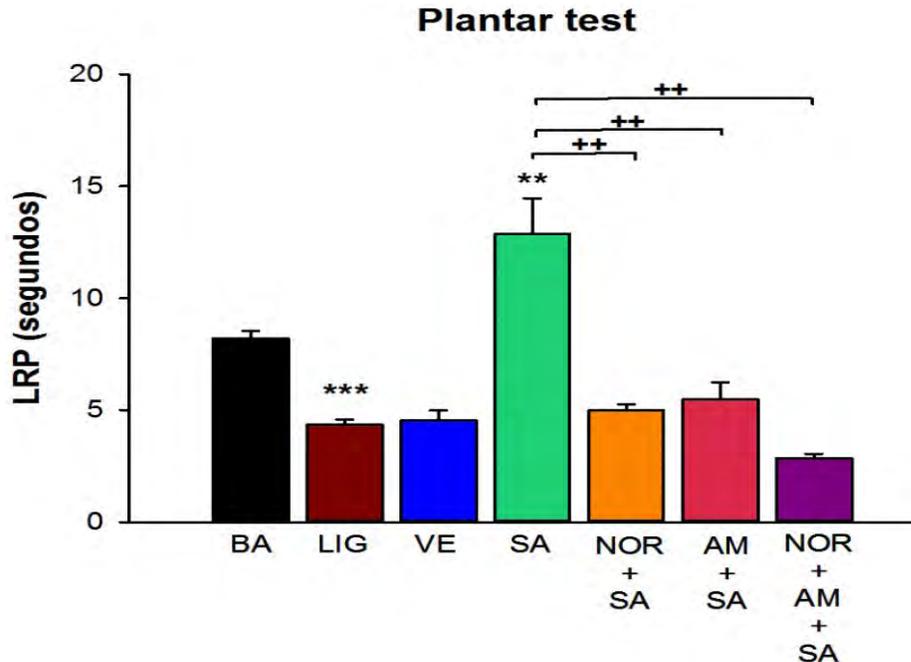
El uso de la *Salvia Divinorum*, en específico de su componente activo, inyectado directamente en la corteza insular de las ratas, produjo una respuesta positiva, ya que la respuesta antinociceptiva a los estímulos, tanto mecánico como térmico, mostró una disminución en la latencia de retiro de la pata de las ratas después de la administración de SA.

En la primer gráfica se puede observar la respuesta antinociceptiva térmica de la *Salvinorina A*, se muestra una disminución significativa (t de student  $***p<0.001$ ) de la latencia de retiro de la pata (LRP) por efecto de la ligadura (LIG) con respecto a los valores basales (BA) (antes del procedimiento de la ligadura). La administración de *salvinorina A* (SA) indujo un incremento significativo de la LRP con respecto a los animales tratados con vehículo (agua), y por último se observó que no se presentó ningún efecto con la administración de *Salvinorina B* (SB), ya que como se había comentado, el efecto que se buscaba fue con la SA y no se obtuvo ningún efecto con la SB (ANOVA, seguida de la prueba de Dunnet,  $**p<0.001$ ). Todos los datos están expresados como la media  $\pm$  SEM.



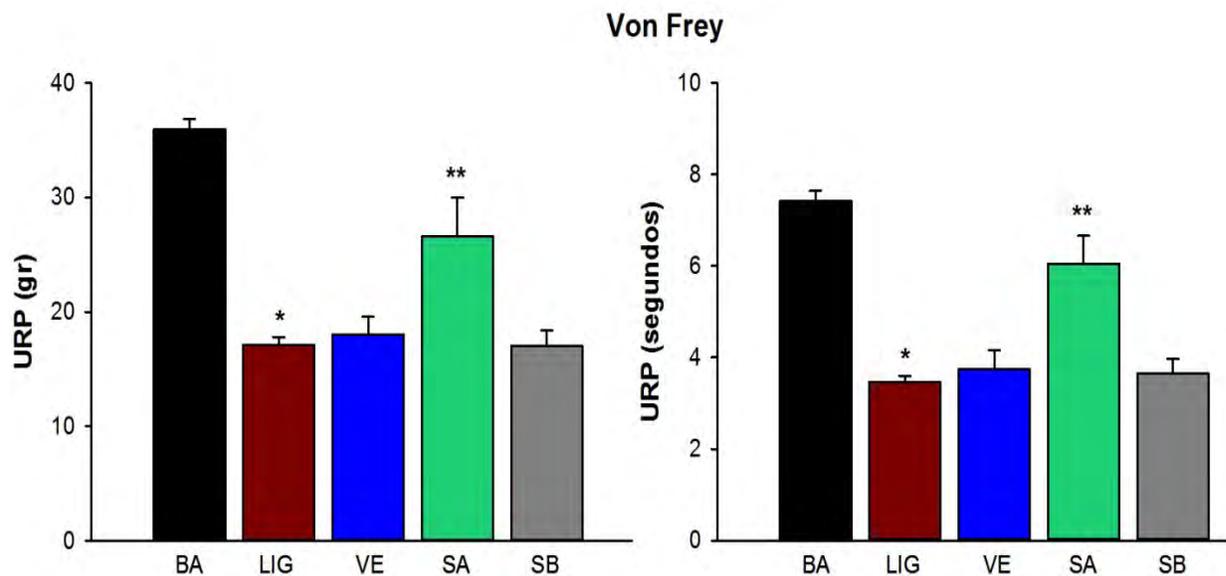
**Grafica 1.** Respuesta antinociceptiva en la administración de la SA comparada con las respuestas basales, ligadura, vehiculo y SB.

En la segunda gráfica se muestra el efecto de la co-administración de un antagonista de receptores kappa, el NOR-BNI (NOR+SA), así como de un antagonista de receptores CB1, el AM251 (AM+SA), así como la combinación de estos antagonistas (NOR+AM+SA), los cuales produjeron una disminución significativa de la LRP inducida por SA (t de Student: ++p < 0.01). Además, este último tratamiento (NOR+AM+SA) indujo una disminución de la LRP con respecto a los animales tratados con VE (ANOVA, \*\*p<0.001).



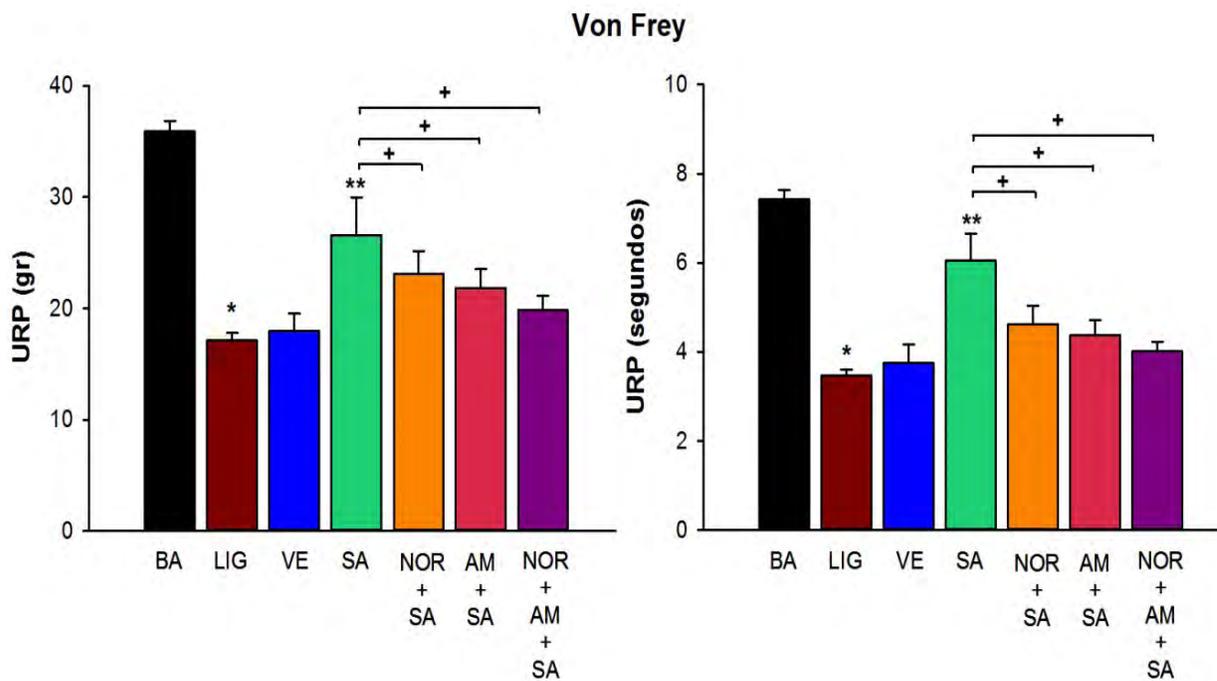
**Grafica 2.** Respuesta antinociceptiva de la SA con respecto a los diversos tratamientos aplicados para ver la latencia de retiro de la pata.

En la respuesta antinociceptiva mecánica, la gráfica muestra los valores del umbral de retiro de la pata (URP) expresado en gramos (gr) y latencia (seg) en condiciones basales (BA) y posterior al proceso de ligadura (LIG), los valores del URP son significativamente menores en el grupo LIG (t de student \* $p < 0.05$ ). El grupo tratado con *Salvinorina A* (SA), pero no los tratados con *Salvinorina B* (SB), presenta valores de URP significativamente mayores comparados con el grupo tratado con vehículo (VE).



**Grafica 3.** Respuesta del umbral de retiro de la pata con SA y los diferentes tratamientos administrados.

Los valores del URP, tanto en gramos (gr) como en segundos (seg) del grupo tratado solo con *Salvinorina A* (SA) se bloquean al ser co-administrada con un antagonista de receptores kappa (NOR+SA), con un antagonista de receptores CB1 (AM+SA) y la combinación de antagonistas (NOR+AM+SA) (comparaciones pareadas t de student \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ ). Todos los datos están expresados como la media  $\pm$  SEM.



**Grafica 4.** Umbral de retiro de la pata sin tratamiento y con el procedimiento de ligadura al igual que con los demás tratamientos administrados.

## VI DISCUSIÓN

En este estudio se evaluó el efecto analgésico de la planta *Salvia Divinorum*, en específico su componente activo *Salvinorina A*, administrada directamente en la corteza insular de las ratas, en un modelo de dolor neuropático. La evaluación se llevó a cabo con ayuda de las pruebas de nocicepción térmica (Plantar test), y mecánica (test Von Frey).

La *Salvia Divinorum* también se utiliza para fines medicinales como antiparasitarios, contra diarrea y una cura para una enfermedad inflamación abdominal llamado "panzón de borrego". (Valdés, L.J., 1983). Más aún, los mazatecos empleaban las hojas de la *Salvia Divinorum* para tratar la adicción al alcohol y a los disolventes volátiles desde hace ya bastante tiempo.

Con la planta *Salvia Divinorum*, el grupo del fitoquímico Alfredo Ortega, del Instituto de Química de la UNAM, reunió en 1982 suficiente material proveniente de la región mazateca y pronto en su laboratorio aislaron un nuevo diterpeno neo clerodano al cual nombraron *Salvinorina A* (Ortega A. et al., 1982). De manera independiente, Valdés aisló dos componentes que fueron llamados *Divinorina A* y *Divinorina B*, pero después confirmó que correspondían a las estructuras de la *Salvinorina A* y *Salvinorina B* de Ortega. Se sabe que la *Salvinorina A* tiene el efecto activo. No se encontró ningún efecto de la *Salvinorina B* por lo que para nuestro estudio se tomó como un control negativo.

La *Salvia Divinorum* no crea hábito ni es adictiva. Esto se ha demostrado en varios estudios con animales a lo largo de los últimos años, y ha sido de nuevo reconfirmado en un estudio publicado en enero de 2015 en el *Journal of Psychopharmacology* (Serra et al., 2015). En este estudio, los autores concluyen que aunque la *Salvinorina A* afecta a la transmisión de dopamina en el núcleo accumbens, demuestra ser diferente a otros compuestos que actúan en la misma

área cerebral y que tienen potencial de abuso: la *Salvinorina A* no instaura ni mantiene el comportamiento de autoadministración en los animales. De hecho, la investigación en animales muestra que la *Salvinorina A* tiene propiedades antiadictivas. La investigación actual para el desarrollo de medicamentos para tratar la adicción a estimulantes como la cocaína, y al alcohol, muestra que la *Salvinorina A* resulta extremadamente prometedora en el tratamiento de las adicciones (Aashish S. Morani et al., 2009), (Oliver Grundmann et al., 2007).

La prueba definitiva de que *la Salvinorina A* es la principal molécula psicoactiva de la *Salvia Divinorum* fue provista por Daniel Siebert (Siebert DJ., 1994) quien demostró la existencia de efectos mentales con una dosis menor a 0.5 mg del precipitado crudo, lo que significa que este compuesto es el psicoactivo natural más activo que se conoce, casi al mismo nivel de potencia que el LSD.

La *Salvinorina A* es un terpeno presente en las hojas de la planta *Salvia Divinorum*, actúa como un potente y altamente selectivo agonista del receptor kappa opioide, por lo que tiene un enorme potencial para el desarrollo de una amplia variedad de medicamentos valiosos. Entre ellos, los más prometedores incluyen analgésicos seguros sin propiedades adictivas, antiinflamatorios, antidepresivos, neuroprotectores, anestésicos de corta duración que no depriman la respiración, medicación para tratar la adicción al alcohol y a los estimulantes, medicamentos para trastornos como la esquizofrenia, el trastorno bipolar y la enfermedad de Alzheimer, y medicamentos para tratar diversos tipos de cáncer (Roland R. Griffiths & Matthew W. Johnson, et al. 2010).

Valdés reportó que la *Salvinorina A* y los extractos activos de *Salvia Divinorum* mostraron efectos sedantes no específicos en ratones y algunos cambios en la conducta similares a los producidos por la mezcalina (Valdes III LJ. Et al., 1984).

El efecto de la SA, esta mediado tanto por los receptores CB1 como por el KO, dado que la SA tiene afinidad por ambos receptores Roth et al. descubrieron el hecho de que la SA es un agonista altamente selectivo y de rápida acción del receptor opioide kappa. La SA resultó ser un ligando kappa sorprendente, ya que es una molécula de

diterpeno, carente de nitrógeno, que muestra una alta selectividad para este receptor y virtualmente ninguna afinidad por otros receptores de las drogas psicoactivas (Roth BL et al. 2002). Chavkin et al. demostraron que la SA es un agonista kappa más eficaz que los agonistas tradicionales de estos receptores y también más efectivo que la dinorfina 1-13 para activar los receptores kappa, lo cual indica que la SA es el agonista kappa no péptido y de origen natural más eficaz conocido (Chavkin C et al. 2004). Numerosos estudios han mostrado que los agonistas opioides kappa son efectivos en el tratamiento del dolor, la drogadicción, trastornos alimenticios y la depresión (McCurdy CR et al. 2006).

En nuestro estudio, la *Salvinorina A* produjo analgesia en un modelo de dolor neuropático. En este sentido, estudios recientes habían encontrado este efecto en los modelos de tail flick, como el publicado por McCurdy et al. (2006), en el cual se demostró que la administración sistémica de *Salvinorina A* produce un efecto antinoceptivo importante durante el tail-flick, el hot plate y pruebas de constricción abdominal. La administración sistémica de *Salvinorina A* disminuye los niveles de dopamina en el Núcleo accumbens, el cual recibe información aferente directa del asta dorsal de la médula espinal (Burstein & Giesler, 1989), sin afectar los niveles extracelulares de serotonina (Carlezon et al., 2005).

De acuerdo a la revisión realizada, este estudio es el primero en el que se reporta un efecto analgésico en un modelo de dolor crónico en la corteza insular.

La corteza insular tiene una participación en el dolor neuropático, ya que la corteza insular no solo se le relaciona como el lugar en donde se integra la percepción dolorosa como respuesta a un estímulo, sino que se integra a la anticipación a esta percepción dolorosa (Ploghaus A, Baraldi, Pagnoni, Serafini, et al. 1999), y con esto se relaciona con la memoria a largo plazo (Lenz, Gracely, et al. 1997).

En un estudio realizado con un modelo de colitis en ratones, encontraron resultados similares (Fichna J et al., 2012), sus resultados sugieren que los fármacos basados en la estructura de SA tienen el potencial para convertirse en una herramienta

terapéutica valiosa con efectos antiinflamatorios o analgésicos para el tratamiento de enfermedades gastrointestinales (Valdes LJ.III, et al., 1983).

Actualmente, los opioides son los analgésicos más potentes, sin embargo son muchos los efectos no deseados que producen. Por eso es la importancia que tiene la SA como una alternativa para tratamiento de dolor, la cual comparte este mecanismo de acción, pero sin los efectos secundarios de los opioides clásicos (Burstein & Giesler, 1989).

De manera importante encontramos que el antagonismo dual de CB1 y Kappa, bloqueaba el efecto de SA incluso llevándolo por debajo que los animales tratados con VE, por lo tanto es posible que al antagonizar estos receptores se interfiera con un nivel incrementado tanto de endocannabinoides como de opioides endógenos inducido por el mismo modelo de ligadura.

Por otro lado tenemos el lado psicológico, que se reportó con la mejora de la depresión por el uso de la *Salvinorina A* (Hanes, Karl R., 2001), lo que es benéfico para las personas, ya que en tratamientos alternos como este, pueden encontrar una forma efectiva a lo que antes no habían podido hacerlo. Y no solo hablando de la depresión en sí, sino que esto conlleva a la recuperación en otros aspectos de la vida de las personas.

Como se comentó antes, el dolor neuropático afecta diversas áreas en la vida de la persona, provocando estrés, ansiedad y problemas sociales y personales, con esta nueva investigación podrían darle solución a estas problemáticas, ya que en muchas ocasiones es el mismo dolor el que desencadena las demás sintomatologías y al erradicar o disminuir este, lo demás podrían ir bajando de igual manera.

## CONCLUSIONES

En la experimentación que se realizó con *Salvia Divinorum*, en específico con su componente activo *Salvinorina A*, se comprobó que tiene un efecto antinociceptivo administrado en las ratas Wistar de manera directa en la corteza insular.

Al igual que se observó que la *Salvinorina B* no tiene efecto alguno en cuanto a la antinocicepción, y al ser co-administrada con los otros componentes (NOR, AM) la respuesta nociceptiva fue equiparable a la ligadura sin tratamiento antinociceptivo.

Con las dos pruebas aplicadas, térmicas y mecánicas, Plantar test y Von Frey respectivamente, con el modelo de daño por constricción crónica (ligadura en el nervio ciático), se vio como al ser administrada (SA), la nocicepción disminuyó notablemente.

Al igual que se vio como la *Salvinorina A*, el mayor componente activo, y debido a que es un potente conector del receptor Kappa opioide, puede ser un analgésico de acción veloz.

Es importante resaltar que de acuerdo a los estudios revisados esta sustancia puede ayudar en el tratamiento, no solo en el alivio de la sintomatología física, sino que abre las posibilidades de que la persona afectada pueda lograr una mejoría física y psicológica, tales como el estrés, depresión, ansiedad, y algunos trastornos del sueño que pudieran haber sido desencadenados por el dolor crónico.

La importancia de esta investigación radica principalmente en su aporte para mejorar la calidad de vida en pacientes con diversa sintomatología desencadenada por el dolor neuropático, brindándoles un tratamiento alternativo.

## REFERENCIAS

- Abdulla, F.A.; Moran, T.D. & Smith, P.A. (2000). *Cellular neurophysiological actions of nociceptin/orphanin FQ*. ELSEVIER, Volume 21, Issue 7. Pp. 969–976.
- Abejón, D.; Ortiz, J.R.; Pérez-Cajaraville, J. & Pérez, J.R. (2005). *El dolor y su tratamiento a través de la historia*. Revista de la Sociedad Española del Dolor. Pp. 373-384.
- Abu-Shaar, M.; Munro, S. & Thomas, K.L. (1993). *Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids*. Nature. PubMed, Bethesda MD.
- Acevedo González, J.C. (2012). *Teoría de la compuerta (Ronald y Patrick D. Wall, 1965)*. Univisitas Médica. Pontificia Universidad Javerian Colombia. Pp. 395-419.
- Akil, H. & Gutsein, H.B. *Opioid Analgesics*. En Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors. Goodman and Gilman's. the pharmacological basis of therapeutics. 10<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill; 2001. Pp. 569-619.
- Albe-Fessard, D.; Lombard, M.; Nashold, B.J.; Sakr, C. & Salman, N. (1979). *Deafferentation hypersensitivity in the rat after dorsal rhizotomy: a possible animal model of chronic pain*. Pain, 6, Pp. 163-174.
- Alegre de Miquel, C.; Ballina García, J.; Feroso García, J.I.; García-Vicente, J.A.; González Sarmiento, R.; Gutiérrez Rivas, E.; Laguna del Estal, P.; Llorca Ramón, G.; Martín las Cuevas, P.; Merchán Cifuentes, M.; Monsalve Dolz, V.; Moya, M.; Reig Ruigómez, E.; Rivera Redondo, J.; Santos Lamas, J.; Villasante Claudios, F. & Yusta Izquierdo, A. (2001). Fibromialgia. Reunión de expertos. Recuperado de: <http://www.fundaciongrunenthal.es/cms/cda/file/Fibromialgia.pdf?fileID=58100211&cacheFix=1238142977000&k=91d742e7e88cbe69929a57d18a42d265>  
Consultado el 28/08/15.
- Almanza, A.; Coffeen, U.; Contreras, B.; Jaimes, O.; Magis, L.; Mercado, F.; Pellicer, F. & Simón, K. (2012). *Procesamiento central del dolor neuropático: una aproximación integrativa*. Departamento de Neurofisiología Integrativa. Salud Mental vol.35 no.5 México. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

- Al-Mefty, O.; Dianne C. H. Yaşargil, R.N.; Türe, U. & Yaşargil, M. G. (1999). *Topographic anatomy of the insular region*. Journal of Neurosurgery. Volumen 90. Pp. 720-733.
- Al-Mefty, O.; M. Gazi Yasargil, M.D.; Türe, U. & Yasagil, D.C. (1999). *Topographic anatomy of the insular region*. Journal of Neurosurgery. Pp. 720-733.
- Almli, C.R.; Finger, S.; LeVere, T. & Stein, D.G. (1988). *Brain Injury and Recovery: Theoretical and Controversial Issues*. New York: Plenum Press.
- Álvarez, Y. & Farré, M. (2005). *Farmacología de los opioides*. Sociedad Científica Española de Estudios sobre el Alcohol, el Alcoholismo y las otras Toxicomanías Palma de Mallorca, España. Adicciones, vol. 17, núm. 2, pp. 21-40.
- Alvinerie, P.; Butour, J-L.; Costentin, J.; Ferrara, P.; Guillemot, J-C.; Mazargull, H.; Meunier, J-C.; Moisand, C.; Mollereau, C.; Monsarrat, B.; Parmentier, M.; Suaudeau, C.; Toll, L. & Vassart G. (1995). *Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptorlike ORL-1 receptor*. Nature, pp. 532-534.
- Anand KJ. & Craig KD. (1996). *New perspectives on the definition of pain*. PubMed indexed for MEDLINE. Pp.3-6.
- Anderson-Barnes, V.C.; Tsao, J.W. & Weeks, S.R. (2010). *Phantom limb pain: Theories and therapies*. The Neurologist. Pp. 277-286 Medline. Recuperado de: [http://journals.lww.com/theneurologist/Abstract/2010/09000/Phantom\\_Limb\\_Pain\\_Theories\\_and\\_Therapies.1.aspx](http://journals.lww.com/theneurologist/Abstract/2010/09000/Phantom_Limb_Pain_Theories_and_Therapies.1.aspx). Revisado el: 29/09/15.
- Andrew, D.; Craig, A.D. & Krout, k. (2001). *Quantitative response characteristics of thermoreceptive and nociceptive lamina I spinothalamic neurons in the cat*. Journal of Neurophysiology. PubMed.
- Angarita, M.A.; Garcia, R.G.; Ribero, O.F.; Sieger, F.A. & Villa, S.C. (2014). *Fisiopatología y tratamiento del dolor de miembro fantasma*. Revista Colombiana Anestesiol. Vol. 42 Núm.01.
- Apkarian, A.V.; Bromm, B.; Greenspan, J.D.; Lenz, F.A. & Treede, R.D. (2000). *Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus*. Pain, 87, Pp. 113-119.
- Ardati A.; Bourson A.; Bunzow, J.R.; Civelli, O.; Grandy, D.K.; Henningsen R.A.; Langen, H.; Monsma, F.J. Jr.; Nothacker, H.P. & Reinscheid, R.K. (1995). *Orphanin FQ: a*

- neuropeptide that activates an opioidlike G protein-coupled receptor*. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine.
- Arnstein, P. (2000). *The mediation of disability by self-efficacy in different samples of chronic pain patients*. Disability & Rehabilitation. PubMed indexed for MEDLINE. Pp.794-801.
- Aronoff, G.M.; Gallagher, R.M. & Feldman, J.B. (2002). *Evaluación biopsicosocial y tratamiento del dolor crónico*. En P. Prithvi Raj, Tratamiento práctico del dolor Madrid: EDIDE S.L. Pp. 165-174.
- Atweh, S.F.; Jabbur, S.J.; Saade, N.E. & Wall, P.D. (1990). *Effects of lesions in the anterolateral columns and dorsolateral funiculi on self-mutilation behavior in rats*. Pain, 42, Pp. 313-321.
- Augustine, J.R., (1996). *Circuitry and functional aspects of the insular lobe in primates including humans*. Brain Research Reviews 22. Source: PubMed. Pp. 229-244.
- Axelrod, J.; Becker, G.W.; Briley, E.M.; Felder, Ch. C.; Koppel, G.A.; Nguyen, D.N.; Nielsen, A.; Palkovits, M.; Paul, S.M.; Priller, J.; Richardson, J.M. & Riggin, R.M. (1996). *Isolation and measurement of the endogenous cannabinoid receptor agonist, anandamide in brain and peripheral tissues of human and rat*. FEBS Lett. Pp. 231-235.
- Bach, F.W.; Chaplan, S.R.; Chung, J.M.; Pogrel, J.W. & Yaksh, T.L. (1994). *Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw*. Journal of Neuroscience Methods - Elsevier, 53. Pp. 55-63.
- Badia, A. (1996). *Análisis de la interacción funcional fármaco-receptor: agonismo y antagonismo*. En: Garcia Sevilla JA, ed. Receptores para neurotransmisores. Barcelona: ediciones en neurociencias.
- Baker, D.; Pryce, G.; Davies, W.L. & Hiley, C.R. (2006). *In silico patent searching reveals a new cannabinoid receptor*. Trends in Pharmacological Sciences. Volume 27. Pp. 1-4.
- Baldessarini, R.J.; Tarazi, F.I & Zhang, K. (2004). *Dopamine D4 Receptors: Beyond Schizophrenia*. Journal of Receptors and Signal Transduction. Vol. 24, No. 3, Pp.131-147.

- Baldisserotto, A.; Calo, G.; Fischetti, C.; Guerrini, R.; Kapusta, D.R.; Marzola, G.; Regoli, D.; Rizzi, A.; Salvadori, S.; Spagnolo, B. & Wainford, R.D. (2007). *In vitro and in vivo studies on UFP-112, a novel potent and long lasting agonist selective for the nociceptin/orphanin FQ receptor*. Author manuscript; available in PMC. Published in final edited form as: Peptides. Pp. 1240–1251.
- Baraldi, P.; Facchin, P.; Maieron, M.; Nichelli, P.; Pagnoni, G.; Porro, C.A. & Serafini, M. (2002). *Does Anticipation of Pain Affect Cortical Nociceptive Systems?*. The Journal of Neuroscience. Recuperado de: <http://www.jneurosci.org/content/22/8/3206.full.pdf>
- Barber, J. (2000). *La evaluación psicológica del paciente con dolor*. Tratamiento del dolor mediante hipnosis y sugestión. Una guía clínica. Bilbao: DDB. Pp. 71-85.
- Barcia, D. (2000). *Dolor y depresión*. Archivos de psiquiatría. Psicología del dolor. Pp.123-138.
- Bargas, J.; Greengard, P.; Hemmings Jr. H.C.; Nairn, A.C. & Surmeier, D.J. (1995). *Modulation of calcium currents by a D1 dopaminergic protein kinase/phosphatase cascade in rat neostriatal neurons*. Neuron, Vol. 14. Pp. 385-390.
- Baron & Ralf M.D. (2000). *Peripheral Neuropathic Pain: From Mechanisms to Symptoms*. Clinical Journal of Pain. P. 12.
- Barth, F.; Bonner, T.I.; Cabral, G.; Casellas, P.; Devane, W.A.; Felder, C.C.; Herkenham, M.; Howlett, A.C.; Mackie, K.; Martin, B.R.; Mechoulam, R. & Pertwee, R.G. (2002). *International Union of Pharmacology. XXVII. Classification of cannabinoid receptors*. Pharmacological Reviews.
- Basbaum AI. & Julius D. (2001). *Molecular mechanisms of nociception*. Nature. PubMed. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11557989>.
- Basbaum, A. & Jessell, T. (2000). *The perception of pain*. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, editors. Principles of Neural Science. 4th ed. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK32659/>
- Bateson, P. (1991). *Assessment of pain in animals*. Animal Behaviour - Journal – Elsevier. Volume 42. Pp. 827–839.

- Bauer, U.; Kathmann, M.; Nakazi, M.; Nickel, T. & Schlicker, E. (2000). *Inhibition of serotonin release in the mouse brain via presynaptic cannabinoid CB1 receptors*. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. Volume 361. Pp. 19-24.
- Baulac, M.; Boullieret, V.; Dupon, S.; Hasboun, D. & Semah, F. (2003). *Functional anatomy of the insula: new insights from imaging*. Surgical and Radiologic Anatomy, 25, Pp. 113–119.
- Baumann, M.H.; Beguin, C.; Carlezon, W.A.; Cohen, B.M.; Dinieri, J.A.; Lee, D.Y.; Ma, Z.; Richards, M.R.; Rothman, R.B. & Todtenkopf, M.S. (2005). *Depressive-like effects of the  $\kappa$ -opioid receptor agonist salvinorin A on behavior and neurochemistry in rats*. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. Pp. 440–447.
- Bear, M.F. & Connors, B.W. (2001) *Neurociencia: exploración del cerebro*. Paradiso. 2da. Ed. Lippincott Williams & Wilkins. P. 422-432.
- Beaulieu, P.; Dickenson, A.H.; Lussier, D. & Porreca, F. (2010). *Pharmacology of pain. International association for the study of pain. Annual Report*. Recuperado de: [http://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/AboutIASP/IASPAnnualReport\\_2010.pdf](http://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/AboutIASP/IASPAnnualReport_2010.pdf) r.
- Beischel, S.; Evans, J.M.; Lopez, E.; Roth, B.L. & Westkaemper, R.B. (2004). *Screening the receptorome to discover the molecular targets for plant-derived psychoactive compounds: a novel approach for CNS drug discovery*. Pharmacol Ther.. Review. PubMed. Revisado el 7/09/15.
- Benarroch, E.E.; Daude, J.R.; Reagan, T.J.; Sandok, B.A. & Westmoreland, B.E. (1994). *Neurociencia médica: un enfoque a la anatomía, patología y fisiología por sistemas y niveles*. 3era. Ed. Boston: Little, Brown and Co. Pp. 146-54.
- Bennett, G.J. & Xie, Y.K. (1988). *A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man*. Pain, 33. Pp. 87-107.
- Bermúdez-Silva, F.J.; Jiménez, A.J.; Pérez-Figares, J.M.; Richter, H.; Rodríguez EM.; Tomé, M. & Vio, K. (2004). *The Subcommissural Organ Expresses D2, D3, D4, and D5 Dopamine Receptors*. PubMed.Pp. 65–77. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15197646>. Revisado el 27/09/15.
- Besson, J.M. (1999). *The neurobiology of pain*. Lancet, 353, Pp. 1610-1615.

- Bing, Z.; Bouhassira, D.; Le Bars, D. & Villanueva, L. (1989). *Encoding of electrical, thermal, and mechanical noxious stimuli by subnucleus reticularis dorsalis neurons in the rat medulla*. Journal of Neurophysiology. Pp. 391-402.
- Bing, Z.; Le Bars, D. & Villanueva, L. (1990). *Ascending pathways in the spinal cord involved in the activation of subnucleus reticularis dorsalis neurons in the medulla of the rat*. Journal of Neurophysiology. Pp. 424-438.
- Bisogno, T.; Berrendero, F.; Ambrosino, G.; Cebeira, M.; Ramos, J.A.; Fernández-Ruiz, J.J. & Di Marzo, V (1999) *Brain regional distribution of endocannabinoids: implications for their biosynthesis and biological function*. Biochemical and Biophysical Research Communications Volume 256. Pp. 377–380.
- Blount, J.F.; Manchand, P.S. & Ortega, A. (1982). *Salvinorin, a new trans-neoclerodane diterpene from Salvia divinorum (Labiatae)*. Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions. Pp. 2505–2508.
- Bogduk, N. & Merskey, H. (1994). *Classification of Chronic Pain*. IASP Press: Seattle.
- Bohenzky, R.A.; Chang, Y.; Flore, O.; Moore, P.S. & Sarid, R. (1998). *Transcription Mapping of the Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus (Human Herpesvirus 8) Genome in a Body Cavity-Based Lymphoma Cell Line (BC-1)*. Journal of Virology. Washington DC. Pp. 1005–1012.
- Bonica, J.J. (1991). *History of pain concepts and pain therapy*. Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine. Pp. 191-202.
- Bonica, J.J.; Chapman, C.R. & Pilowsky, I. (1979). *Pain, depression, and illness behavior in a Pain Clinic population*. Elsevier B.V. Volume 4, Pp. 183-192.
- Bonner, T.I.; Brownstein, M.J.; Lolait, S.J.; Matsuda, L.A. & Young, A.C. (1990). *Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA*. National Center for Biotechnology Information, U.S.
- Bradshaw, S.; Chang, A.H.; King, M.A.; Pasternak, G.W. & Pintar, J.E. (2001). *Potentiation of Opioid Analgesia in Dopamine2Receptor Knock-Out Mice: Evidence for a Tonically Active Anti-Opioid System*. The Journal of Neuroscience. Pp. 7788-7792.
- Breuer, A.; Devane, W.A.; Etinguer, A.; Gibson, D.; Griffin, G.; Hanus, L.; Mandelbaum, A.; Mechoulam, R.; Pertwee, R.G. & Stevenson, L.A. (1992). *Isolation and*

- structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor.* Experimental and Clinical Psychopharmacology, Vol. 258. pp. 1946-1949.
- Burkey, A.R.; Carstens, E. & Jasmin, L. (1999). *Dopamine Reuptake Inhibition in the Rostral Agranular Insular Cortex Produces Antinociception.* The Journal of Neuroscience, Pp. 4169-4179.
- Burkey, A.R.; Carstens, E.; Wenniger, J.J.; Tang, J. & Jasmin, L. (1996). *An opioidergic cortical antinociception triggering site in the agranular insular cortex of the rat that contributes to morphine antinociception.* The Journal of Neuroscience. Recuperado de: <http://www.jneurosci.org/content/16/20/6612.full.pdf+html>
- Burstein, R.; Giesler Jr.; G.J. (1989). *Retrograde labeling of neurons in spinal cord that project directly to nucleus accumbens or the septal nuclei in the rat.* Brain research. Pp. 149–154.
- Butelman, E. R.; Byrd, N.; Cobb, H.; Dersch, C. M.; Harding, W. W.; Prisinzano, T. E.; Rothman, R. B. & Tidgewell, K. (2005). *Neoclerodane Diterpenes as a Novel Scaffold for  $\mu$  Opioid Receptor Ligands.* Journal of Medicinal Chemistry. Pp 4765–4771.
- Butterweck, V.; Grundmann, O.; Phipps, S.M. & Zadezensky, I. (2007). *Salvia Divinorum and Salvinorin A: An update on Pharmacology and Analytical Methodology.* Planta Med. New York. Pp. 1039-1046.
- Cadavid Puentes, A.M. & Castañeda Marin, E.M. (2013). *Miembro fantasma doloroso muy temprano luego de amputación de la extremidad inferior. Reporte de caso.* Revista colombiana anestesiología. Pp. 236–239.
- Cadden, S.W.; Gozariu, M. & Le Bars, D. (2001). *Animal models of nociception.* Pharmacological Reviews, 53, Pp. 597-652.
- Cajaraville, J.; Abejón, D.; Ortiz, J.R. & Pérez, J.R. (2005). *El dolor y su tratamiento a través de la historia.* Revista de la Sociedad Española. Dolor v.12 n.6 Narón (La Coruña).
- Calignano, A.; La Rana, G.; Giuffrida, A. & Pomelli, D. (1998). *Control of pain initiation by endogenous cannabinoids.* Nature International weekly journal of science. Pp. 277-281.

- Campbell, J.N. & Meyer, R.A. (2007). *Mechanisms of Neuropathic Pain*. Neuron. Volume 52. Pp. 77–92. Recuperado de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0896627306007288>
- Carrillo Villa, S.; García, R.G.; Gomezese Ribero, O.F.; Malavera Angarita, M.A. & Silva Sieger, F.A. (2014). *Fisiopatología y tratamiento del dolor de miembro fantasma*. Revista Colombiana de Anestesiología Colombian Journal of Anesthesiology. Pp. 40–46.
- Casselmann, I.; Heinrich, M.; Nock, C.J.; Weatherby, R.P. & Wohlmuth, H. (2014). *From local to global - fifty years of research on Salvia divinorum*. Journal of Ethnopharmacology, vol. 151, no. 2, pp. 768-783. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2013.11.032>
- Castillo-Olivares, M.E.; Guevara-López, U.M. & Plata-Muñoz, M.E. (2004). *Evaluación de afrontamiento, depresión, ansiedad e incapacidad funcional en pacientes con dolor crónico*. Revista Mexicana de Anestesiología. Vol. 27. No. 1. Pp. 16-23
- Cavallotti, Frati, A.; Cavallotti, D. & FM Tranquilli Leali (2004). *Dopaminergic receptors in rat dura mater: pharmacological characteristics*. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. Volume 31, pp. 190–194.
- Cendejas Trejo, N.M.; Cruz Martínez, A.M.; Escartín Pérez, R.E.; Florán Garduño, B.; González Hernández, B. & Mancilla Díaz, J.M. (2010). *Inhibición de la saciedad alimentaria inducida por activación de receptores CB1 hipotalámicos*. Revista mexicana de análisis de la conducta. Volumen 36. No. 2.
- Cervero F. Laird J. (1999). *Visceral pain*. The Lancet Volume 353. Pp. 2145–2148. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673699013069>
- Cerveró, F. & Laird, J.M. (2002). *Fisiología del dolor*. A: Aliaga L, Baños JE, Barutell C, Molet J, Rodriguez de la Serna A. Tratamiento del dolor. Teoría y práctica. 2° ed. Barcelona: Publicacions Permanyer. Pp. 9-25.
- Chapman V. (1998) *A novel spinal action of mexiletine in spinal somatosensory transmission of nerve injured rats*. Pain. Pp. 289-296.
- Chavkin, C.; Hufeisen, S.J.; Jin, W.; Roth, B.L.; Siebert, D.J.; Stewart, J.; Sud, S.; Toth, B.A. & Zjawiony, J.K. (2004). *Salvinorin A, an active component of the*

- hallucinogenic sage salvia divinorum is a highly efficacious kappa-opioid receptor agonist: structural and functional considerations*. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. Pp.197-203. Recuperado de: <http://www.sagewisdom.org/chavkinetal.pdf>
- Chóliz, M. (1999). *Ansiedad y trastornos del sueño*. En E.G. Fernández-Abascal y F. Palmero (Eds.): Emociones y Salud Barcelona: Ariel. Pp. 159-182.
- Chung, J.M.; LaMotte R.H.; Oh, U.; Owens, C.; Simone, D.A.; Sorkin, L.S. & Willis WD. (2001). *Neurogenic hyperalgesia: central neural correlates in responses of spinothalamic tract neurons*. Journal of neurophysiology. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1919669>
- Cisterna C., R. (2014). *Prevención de Herpes Zóster y Neuralgia Post-Herpética*. Dpto. Inmunología, Microbiología y Parasitología Facultad de Medicina. UPV / EHU Barrio Sarriena s/n. LEIOA BIZKAIA. Recuperado de [http://vactodate.es/descargas/documentos/resumen\\_ejecutivo\\_del\\_consensode\\_herpes\\_zoster.pdf](http://vactodate.es/descargas/documentos/resumen_ejecutivo_del_consensode_herpes_zoster.pdf)
- Clare, S.; Gati, J.; Matthews, P.; Menon, R.; Ploghaus, A.; Rawlins, J. & Tracey, I. (1999). *Dissociating pain from its anticipation in the human brain*. Science, 284, Pp. 1979-1981.
- Clare, S.; Gati, J.S.; Matthews, P.M.; Menon, R.S.; Ploghaus, A.; Rawlins, J.N. & Tracey, I. (1999). *Dissociating pain from its anticipation in the human brain*. Science, New York.
- Clebsch, B. (2008). *The new book of salvias: sages for every garden*. Timber Press; 2nd edition. Pp.143-153.
- Collu, R.; Fadda, P.; Fattore L.; Fratta, W.; Scherma, M.; Serra, V. & Spano, M.S. (2015). *Behavioral and neurochemical Assessment of Salvinorin A abuse potencial in the rat*. Psychopharmacology (Berl). Pp. 91-100.
- Constantin, C.; Gorodetskaya, N. & Jänig, W. (2003). *Ectopic activity in cutaneous regenerating afferent nerve fibers following nerve lesion in the rat*. European Journal of Neuroscience. Volume 18. Pp. 2487–2497.

- Coren, S. (1988). *Prediction of insomnia from arousability predisposition scores: scale development and cross-validation*. Behaviour Research and Therapy, vol. 26, Pp. 415-420.
- Cortés J, Franco A. (1996). *Historia de la analgesia. En: El dolor. Un enfoque multidisciplinar*. Editor: López Guerrero. Universidad de Santiago de Compostela. Pp: 139-156.
- Coyle, k. & Watts, F.N. (1991). *The factorial structure of sleep dissatisfaction*. Behaviour Research and Therapy Volume 29. Pp. 513-520.
- Craig, A.D.; Han, Z.S. & Zhang, E.T. (1998). *Nociceptive and thermoreceptive lamina I neurons are anatomically distinct*. Nature Neuroscience, 1, Pp.218-225.
- Damasio AR. (1996). *El error de Descartes la emoción, la razón y el cerebro humano*. Barcelona. Edit Critica.
- De Andrés, J. & Cerdá-Olmedo, G. (2001). *Dolor crónico*. Guía de actuación clínica en A. P. Recuperado de: <http://www.san.gva.es/documents/246911/251004/guiasap014dolorcronico.pdf>
- de las Mulas. M.; Fernández-Torres, B. & Márquez-Espinós, C. (1999). *Dolor y enfermedad: evolución histórica II. Del siglo XX a la actualidad*. Revista de la Sociedad Española del Dolor. Vol. 66. Pp. 368-379.
- Di Marzo, V. & De Petrocellis, L. (2006) *Plant, synthetic, and endogenous cannabinoids in medicine*. Annual Reviews.
- Díaz, J.L. (2014). *Salvia divinorum: a psychopharmacological enigma and the mind-body problem*. De la Academia Mexicana. Department of History and Philosophy of Medicine, Faculty of Medicine, UNAM. Member of the Editorial Committee of SALUD MENTAL. Recuperado de: [http://saludmental.edilaser.net/en/pdf/3703/SM\\_14.03.01\\_EN\\_p179-188.pdf](http://saludmental.edilaser.net/en/pdf/3703/SM_14.03.01_EN_p179-188.pdf)
- Díaz, J.L.; Paul, A.G. & Valdes, L.J. III. (1983). *Ethnopharmacology of ska Maria Pastora (salvia divinorum Epling and Sativa-M)*. J Ethnopharmacol. PubMed. Pp. 287-312. Revisado el: 4/10/15.
- Díaz, J.L.; Paul, A.G. & Valdes, L.J. III. (1987). *Studies of salvia divinorum (lamiaceae), an hallucinogenic mint from the Sierra Mazateca in Oaxaca, central Mexico*. Economic Botany. Pp. 283-291.

- Dicay, M.; Fichna, J.; Janecka, A.; Lewellyn, K.; MacNaughton, W.K.; Storr, M.A. & Zjawiony, J.K. (2012). Salvinorin A has antiinflammatory and antinociceptive effects in experimental models of colitis in mice mediated by KOR and CB1 receptors. PubMed. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21953882>
- Dougherty P.M.; Gracely, R.H.; Lenz, F.A.; Romanoski, A.J. & Zirh, A.T. (1997). The sensory-limbic model of pain memory: Connections from thalamus to the limbic system mediate the learned component of the affective dimension of pain. Elsevier. Pain Forum. Volume 6. Pp. 22–31.
- Dworkin, R.H.; Griffin, D.R.; Johnson, R.W. & Nagasako, E.M. (2002). *Rash severity in herpes zoster: correlates and relationship to postherpetic neuralgia*. Journal of the American Academy of Dermatology.
- Espie, C.A. (1991). *The psychological treatment of insomnia*. British Journal of General Practice. P. 483.
- Espie, C.A. (1991): *The psychological treatment of insomnia*. Chichester: John Wiley & Sons. Primary Medical Care, University of Southampton. P. 206.
- Espie, C.A.; Brooks, D.N. & Lindsay, W.R. (1989): *An evaluation of tailored psychological treatment of insomnia*. Journal of Behaviour Therapy and Experimental Psychiatry. Pp.143-153.
- Evans, C.J.; Kieffer, B.L., Pradhan, A.A. & Smith, M.L. (2012). *Ligand-directed signalling within the opioid receptor family*. British Journal of Pharmacology. Pp. 960–969.
- Flor H.; Nikolajsen, L. & Staehelin, J.T. (2006). Phantom limb pain: A case of maladaptive CNS plasticity? Nature Reviews Neuroscience. Pp. 873-881.
- Flor, H. (2002). Phantom-limb pain: Characteristics, causes, and treatment. Lancet Neurology. Pp. 182-189
- Flórez, J. (2003). *Fármacos analgésicos opioides*. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. Farmacología humana. 4ª ed. Barcelona: Masson. Pp. 461-478.
- Flórez, J. (2008). *Farmacología humana*, quinta edición, Barcelona: Elsevier Masson. Pp. 503-505.
- Foreman, R.D.; Milne, R.J. & Willis, W.D. (1982). *Responses of primate spinothalamic neurons located in the sacral intermediomedial gray (Stilling's nucleus) to*

- proprioceptive input from the tail.* Brain research. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7059828>
- Gerhart, K.D.; Giesler, G.J., Jr.; Willis, W.D. & Yeziarski, R.P. (1981). *Spinothalamic tract neurons that project to medial and/or lateral thalamic nuclei: evidence for a physiologically novel population of spinal cord neurons.* Journal of neurophysiology, 46, Pp. 1285-1308.
- Gerrits, M.A.; Lesscher, H.B. & van Ree, J.M. (2003). *Drug dependence and the endogenous opiois system.* The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14636958>
- Gnann, J.W. & Whitley, R.J. (2002). *Clinical Practice: herpes zoster.* The New England Journal of Medicine.
- Gracely, R.H.; Jones, A.K.; Kenshalo, D.R. & Treede, R.D. (1999). *The cortical representation of pain.* Pain, 79, Pp. 105-111.
- Griffiths, R.R.; Johnson, M.W.; MacLean, K.A.; Prisinzano, T.E. & Reissig, C. J. (2010). *Human psychopharmacology and dose-effects of salvinorin A, a kappa-opioid agonist hallucinogen present in the plant Salvia divinorum.* US National Library of Medicine National Institutes of Health. Pp. 150–155.
- Grotenhermen, F. & Russo, E. (2002). *Chemical constituents of cannabis.* En ElSohly, M.A. *Cannabis and cannabinoids.* Pharmacology, Toxicology and therapeutic Potencial. The Haworth Press, Inc. Pp. 27-36.
- Grotenhermen, F. (2005). *Cannabinoids.* Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders, Volume 4, Number 5. Publisher: Bentham Science Publishers. Pp. 507-530.
- Grotenhermen, F. (2006). *Cannabinoids and the Endocannabinoid System.* nova-Institut, Goldenbergstraße 2, D-50354 Hürth, Germany. Pp. 10-14. Recuperado de: [clinicametamorfosis.com.mx/casa-de-medio-camino/](http://clinicametamorfosis.com.mx/casa-de-medio-camino/)
- Halbert, J.; Crotty, M. & Cameron, I.D. (2002) *Evidence for the optimal management of acute and chronic phantom pain: A systematic review.* The Clinical Journal of Pain. Pp. 84-92.

- Hanes & Karl R. (2001). *Antidepressant Effects of the Herb Salvia Divinorum: A Case Report*. Cognitive-Behavioural Treatment Centre, Melbourne, Victoria, Australia. *Journal of clinical psychopharmacology*. Pp. 636-635.
- Hauri, P. (1979). *What can insomniacs teach us about the function of sleep?* En Drucker-Colin, R. Shkurovick, M. y Serman, M.B. (Eds.). *The functions of sleep*. New York: Academic Press.
- Hernández-Bello, R.; García-Rodríguez, R. V.; García-Sosa, K.; Peña-Rodríguez, L. M.; Vázquez-Hernández, M.; RamosMorales, F. R.; Corcoran, O. & Sánchez-Medina. A. (2015). *Salvinorin A content in legal high products of Salvia divinorum sold in Mexico*. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25710779>
- Hosoi, Y., Katao, Y., Katsumata, S., Maekawa, K., Minami, T., Onogi, T., Satoh, M., Toya, T. & Yabuuchi, K. (1993). *In situ hybridization of k-opioid receptor mRNA in the rat brain*. *Neuroscience Letters*. Volumen 162. Pp. 161- 164.
- Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. *Dolor de miembro fantasma: fisiopatología y tratamiento*. (2014). *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas*. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/pdf/473/47330738010.pdf>
- Johnson, JB (1939). *The elements of Mazatec witchcraft*. Goteborg Ethnografiska Museum Ethnologiska Studier, 9. Pp. 119-149.
- Kandel, E.; Schwartz, J. & Jessell. (1997) *Neurociencia y Conducta*. Madrid. Edit Prentice Hall.
- Kandel, E.R., Schwartz, J.H. & Jessell, T.M. (1995). *Essentials of neuroscience and behavior*. Norwalk, CT: Appleton and Lange.
- Kieffer, B.L. (1997). *Molecular Aspect of opioid Receptots*. En *The pharmacology of pain*. Volume 130 of the series *Handbook of Experimental Pharmacology*. Pp. 281-303.
- Kinder, D.H.; Krall, D.M.; McCurdy, C.R. & Willmore-Fordham, C.B. (2007). *The Hallucinogen Derived from Salvia divinorum, Salvinorin A, Has k-opioid Agonist Discriminative Stimulus Effects in Rats*. ELSEVIER. *Neuropharmacology*. Pp. 481-486.

- Kivell, B.; Morani, A.S.; Prisinzano, T.E & Schenk, S. (2012). *Single injection of novel kappa opioid receptor agonist salvinorin A attenuates expression of cocaine induced behavioral sensitization in rats*. Behavioural Pharmacology. Pp.162–170.
- Lasch, K.; Lynch, N.T.; Rutherford, K.; Sherman, C. & Webster, D. (2006). *Psychological and Cultural Influences on Pain and Recovery from Landmine Injury*. Pain Medicine. Volume 7. Pp. 213-217.
- Leiman, A.I. & Rosenzweig, M.R. (1992). *Psicología fisiológica*. Segunda edición. Mc Graw Hill.
- León-Olea, M.; Miller-Pérez, C.; Ramírez, S.M. & Sánchez-Islas, E. (2001). *El receptor ORL-1 y su péptido endógeno, la nociceptina/orfanina FQ. Nuevos miembros de la familia de los opioides*. Salud Mental, Vol. 24, No. 6. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz Distrito Federal, México.
- Liesegang T. (1999). *Varicella zoster viral disease*. Mayo Clinic Proceedings. Pp. 983-999.  
Recuperado de:  
[http://vactodate.es/descargas/documentos/resumen\\_ejecutivo\\_del\\_consenso\\_de\\_herpes\\_zoster.pdf](http://vactodate.es/descargas/documentos/resumen_ejecutivo_del_consenso_de_herpes_zoster.pdf)
- Lille Fuentes, R. & López Guevara, U. (1999). *Neurofisiología del dolor*. Ed. 1 Merck. Clínica del dolor. EDIMPLAS, S.A. DE C.V. Pp. 31-55.
- Maqueda, A.E. (2013). *Salvia Divinorum: regular, no ilegalizar*. SkaPastora. Recuperado de: <http://xkapastora.org/2013/06/19/salvia-divinorum-regular-no-ilegalizar/>
- Marzo, V.; Hill, M.P.; Bisogno, T.; Crossman A.R. & Brotchie J.M. (2000). *Enhanced levels of endogenous cannabinoids in the globus pallidus are associated with a reduction in movement in an animal model of Parkinson's disease*. The FASEB Journal vol. 14 no. 10. Pp.1432-1438.  
Recuperado de: <http://www.fasebj.org/content/14/10/1432.long>
- Mas Hesse B. y Comeche Moreno (2001) *Aspectos psicofisiológicos implicados en el dolor crónico*. Facultad de psicología UNED. Madrid. www.Doyma.es. Actualizaciones en dolor crónico Pp. 241-251.
- McCracken, L.M. & Turk, D.C. (2002). *Behavioral and cognitive-behavioral treatment for chronic pain: outcome, predictors of outcome, and treatment process*. National

- Center for Biotechnology Information. Recuperado de:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12435995>
- Mello, N.K. & Negus, S.S. (2000). Interactions between kappa opioid agonists and cocaine. Preclinical studies. PubMed. Recuperado de:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10911926>
- Melzack, R. & Wall, P.D. (1965). *Pain mechanisms: a new theory*. Science, 150, Pp. 971-979.
- Melzack, R. (1990). *The Tragedy of Needless Pain*. scientific american, 262, Pp. 19-25.
- Méndez, A.S. (1999). *Una concepción cultural del dolor*. Clínica del dolor. MERCK. Pp. 17-31.
- Mesulam, M.M. & Mufson, E.J. (1982). *Insula of the old world monkey. I. Architectonics in the insulo-orbito-temporal component of the paralimbic brain*. Journal of Comparative Neurology. Pp. 1-22.
- Modelo de señalización por endocannabinoides a través de receptores CB 1. Abreviaturas: mGluR: receptor metabotrópico de glutamato; AMPc, adenosín monofosfato. *Fisiología general del sistema cannabinoide*. Recuperado de:  
<http://slideplayer.es/slide/1838118/>
- Morani, A.S.; Kivell, B.; prisinzano, T.E. & Schenk, S. (2009). *Effect of Kappa-Opioid Receptor Agonist, U50488H, Spiradoline and Salvinorin A on Cocaine-Induced Drug-Seeking in Rats*. Pharmacology, Biochemistry, and Behavior. Pp. 244-249.
- Morris, D. (1991). *Los significados del dolor*. La cultura del dolor. Editorial de Andres Bello. Pp. 35-65.
- Nathan, P.W.; Noordenbos, W. & Wall, P.D. (1973). *Ongoing activity in peripheral nerve: interactions between electrical stimulation and ongoing activity*. Experimental Neurology, 38, Pp. 90-98.
- Nilges, P.; Saile, H. & Schmitz, U. (1996). *Coping with chronic pain: flexible goal adjustment as an interactive buffer against pain-related distress*. Pain. Pp. 41-51.
- Patel, N.B. (2010). *Physiology of Pain*. Guide to Pain Management in Low-Resource Settings. IASP, SEATTLE. Pp. 13-17.
- Pattinson, KTS. (2008). *Opioids and the control of respiration*. PubMed  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456641>

- Perl, E.R. (1984). *Why are selectively responsive and multireceptive neurons both present in somatosensory pathways?* In: Somatosensory Mechanisms, edited by Ottoson D. New York: Plenum. Pp. 141–161.
- Peschanski, M. & Weil-Fugacza, J. (1987). *Aminergic and cholinergic afferents to the thalamus: experimental data with reference to pain pathways.* In Besson J., Glibaud G., Peschanski, M. (eds) Thalamus and Pain. Excerpta Medica, Amsterdam, Pp. 127-154.
- Pizarro, F. (2014). *Descartes: su aporte al entendimiento del dolor.* Departamento de Anestesiología, Clínica Las Condes. Pp. 714-716.
- Qian, H. & Ripps, H. (2009). *Focus on Molecules: The GABAC Receptor.* National Center for Biotechnology Information. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2683180/>
- Rains, D. (2002). *Principios de neuropsicología humana.* McGraw-Hill Companies, Inc.
- Renfigo, A., Spinel, C. & Tapiero C. (2004). *Receptores GABA<sub>A</sub> (ácido gamma-aminobutírico) y su relación con la dependencia al alcohol.* Ingeniería y ciencia, Volumen 1, número 1, pp. 77-96. Recuperado de: <http://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/2305487.pdf>
- Rockley, P.F. & Tying, S.K. (2007). *Pathophysiology and clinical manifestations of varicella zoster virus infections.* International Journal of Dermatology. Volume 33, Pp. 227–232.
- Sanagua, N (2007). *Cortex Insular y su rol putativo en la configuración de trastornos Alimenticios.* Revista Chilena de Neuropsicología. Pp. 1-7.
- Sandkühler, J. (2000). Learning and memory in pain pathways. ELSEVIER. Department of Physiology and Pathophysiology. Volume 88. Pp. 113-118.
- Schäfer, M. (2010). Guía para el manejo del dolor en condiciones de bajos recursos. Recuperado de: [http://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/Publications2/FreeBooks/GuidetoPainManagement\\_Spanish.pdf](http://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/Publications2/FreeBooks/GuidetoPainManagement_Spanish.pdf)
- Sepulveda, J.D. (1994). *Definiciones y clasificaciones del dolor.* Boletín Esc. de Medicina, P. Universidad Católica de Chile. Pp. 148-151

- Siebert, D.J. (1994). *Salvia divinorum and salvinorin A: New pharmacologic findings*. Journal of Ethnopharmacology, vol. 43. Pp. 53-56.
- Siebert, D.J. (2004). *Localization of salvinorin A and related compounds in glandular trichomes of the psychoactive sage, Salvia divinorum*. National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine. Pp. 763-771.
- Simpson, J.Y. tomado de: módulo 1: anestesia inhalatoria: conceptos generales. Recuperado de: <http://anestesiainhalatoria.com/lesson/modulo-1/> revisado el 4/08/15.
- Stefancci, L. & Amaral, D.G. (2000). *Topographic organization of cortical inputs to the lateral nucleus of the macaque monkey amygdala: A retrograde tracing study*. Journal of Comparative Neurology. Volume 421, Pp. 52–79
- Stephenson F.A. (2006). *Structure and trafficking of NMDA and GABA A receptors*. Biochemical Society Transactions. Pp. 877-881.
- Uhl, G.R. *An opiate receptor gene family reunion*. Trends Neurosciences. Volume 17. Pp. 89-93. Recuperado de: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0166223694901104>.
- Uso de Opioides en tratamiento del DOLOR Manual para Latinoamérica. En La Asociación Latinoamericana de Cuidados Paliativos. Recuperado de: <http://cuidadospaliativos.org/uploads/2012/11/ManualOpioides.pdf>
- Valdés, L. J. (1983). *The Pharmacognosy of Salvia divinorum (Epling and Játiva-M): An Investigation of Ska María Pastora (Mexico)*. University of Michigan, Ann Arbor.
- Valverde Alfaro, E. (2011). *RECEPTORES GABA*. Universidad DE Costa Rica, Hospital Nacional Psiquiatrico. Recuperado de: <http://www.binasss.sa.cr/bibliotecas/bhp/cupula/v24n1-2/art2.pdf>
- Warwick & Williams (1980). *Gray's Anatomy*. Barcelona: 36Ta Edición. Editoria SAUNDERS.
- Wasson RG. (1962). *A new Mexican psychotropic drug from the mint family*. Botanical Museum Leaflets Harvard University. Pp. 77-84.
- Weeks, S.R.; Anderson-Barnes, V.C. & Tsao JW. (2010) *Phantom limb pain: Theories and therapies*. The Neurologist. Volume 16. Pp. 277-286.

Weitlaner, R.J. (1952). Curaciones mazatecas. Anales del Museo Nacional de México  
Pp. 279-285.

Zimmermann, M. (1983). *Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals*. Pain, 16. Pp. 109-110.

Zimmermann, M. (2001). *Pathobiology of neuropathic pain*. European Journal of Pharmacology. Volume 429. Pp. 23-37.