

# Caracterización matemática del periodo posdescarga aferente del asta dorsal de la médula espinal

Rossana Bosco<sup>1</sup>, Antonio Eblen-Zajjur<sup>2</sup>

## RESUMEN

La información sensorial nociceptiva que ingresa al asta dorsal medular (AD) a través de aferentes primarios, establece conexiones sinápticas con circuitos neuronales de la misma, a los que concurren además vías moduladoras supraespinales descendentes y/o vías propioespinales, ejerciendo una potente modulación excitatoria o inhibitoria de la experiencia nociceptiva. *Objetivo:* evaluar y caracterizar matemáticamente los periodos posdescarga de los potenciales evocados lumbares (PEL) del AD en ratas. *Materiales y métodos:* los experimentos se realizaron en ratas macho Sprague-Dawley a las que se aplicó un estímulo eléctrico pareado transcutáneo (20V; 0,2Hz; latencia interestímulo de 1 a 200 ms). Se registraron y almacenaron 5 pares de PEL por cada intervalo interestímulo, después se promediaron las ondas N y P generadas por el segundo estímulo condicionante (Nc y Pc). *Resultados:* para latencias interestímulo <7,5 ms la inhibición de las ondas Nc y Pc fue absoluta. La onda Nc mostró un periodo de inhibición posdescarga de 28 ms y un periodo supernormal (110%) entre los 28 a 80 ms de latencia. La onda P mantuvo un incremento constante de amplitud a partir de 9,5 ms sin periodo supernormal. La relación entre la latencia interestímulo y amplitud de las ondas N y P es de carácter polinomial pero con coeficientes muy diferentes. *Conclusiones:* los resultados sugieren que los periodos inhibitorios y excitatorios posdescarga aferente en el AD superan en duración a los reportados para fibras y neuronas individuales lo que aporta evidencia adicional sobre el comportamiento de circuitos neuronales propio y supraespinales de modulación de las aferencias al AD.

**Palabras clave:** aferentes primarios, asta dorsal

medular, circuitos inhibitorios, potenciales evocados lumbares.

## MATHEMATICAL CHARACTERIZATION OF THE AFFERENT POSTDISCHARGE PERIOD AT THE SPINAL DORSAL HORN

### ABSTRACT

The nociceptive sensory signals that enter the dorsal spinal horn (DH) through primary afferents, establish synaptic connections with neuronal circuits of itself, to which descendent supraspinal modulators pathways and/or propriospinal pathways converge too, exerting a powerful inhibiting or excitatory modulation of the nociceptive experience. *Objective:* to evaluate and characterize mathematically the postdischarge periods of the lumbar evoked potentials (LEP) of the DH in rats. *Materials and methods:* the experiments were done in male Sprague-Dawley rats; an electrical paired transcutaneous stimulus (20V; 0,2Hz; interstimulus latency of 1- 200ms) was applied. Five pairs of LEP by each interstimulus interval were registered and stored; the N and P waves generated by the second conditioner stimulus (Nc and Pc) were averaged. *Results:* for interstimulus latencies <7.5 ms the inhibition of the Nc and Pc waves was absolute. The Nc wave showed a

Recibido: 24 marzo 2008. Aceptado: 11 abril 2008.

<sup>1</sup>Laboratorio de Neurofisiología. <sup>2</sup>Departamento de Ciencias Fisiológicas Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo P.O. Box 3798, El Trigal, Valencia, Venezuela. Correspondencia: Rossana Bosco. P.O. Box 3798, El Trigal, Valencia, Venezuela E-mail:rboscoauc.edu.ve

postdischarge inhibition period of 28ms and a supernormal period (110%) between 28-80ms of latency. The P wave maintained a constant increase of amplitude from 9.5ms without supernormal period. The relation between the interstimulus latency and the amplitude of the N and P waves is of polynomial character but with very different coefficients. **Conclusions:** the results suggest that excitatory and inhibitory postdischarge afferent periods in the DH surpass in duration the ones reported for fibers and individual neurons, bringing additional evidence about the behavior of proprio and supraspinal neuronal circuits of afferent modulation at the DH.

**Key words:** inhibitory circuits, lumbar evoked potentials, spinal dorsal horn, supernormal period.

La información sensorial nociceptiva que ingresa al asta dorsal medular (AD) a través de fibras aferentes primarias (AP), establece conexiones sinápticas con tres tipos de neuronas: las de proyección supraespinal cuyo blanco es el tálamo y la formación reticular; las neuronas propioespinales que proyectan a otros segmentos de la médula espinal y las interneuronas medulares localizadas en el mismo segmento. Todas ellas poseen características excitatorias o inhibitorias<sup>1-3</sup> e integran, en las diferentes láminas del AD, circuitos donde sus propiedades celulares concurren con las vías moduladoras supraespinales descendentes y/o las vías propioespinales, ejerciendo una potente modulación ya sea excitatoria o inhibitoria de la experiencia nociceptiva<sup>4,5</sup>. Esta organización neuronal permite interesantes posibilidades de control de las actividades excitatorias, de tal manera que éstas puedan ser limitadas, minimizando los estados de hiperexcitación con frecuencia asociadas con situaciones patológicas<sup>6</sup> donde los mecanismos de sumación temporal y potencialización están presentes<sup>7</sup>.

El estudio de esta red neuronal en especial su respuesta ante estímulos repetitivos ha sido una metodología usada para determinar parámetros interesantes que dependen de la existencia y tipo de conectividad neuronal, permitiendo determinar los ciclos de excitabilidad unitaria o multiunitaria<sup>8,9</sup>. Otras técnicas como los registros celulares *in vitro* de rebanadas de médula espinal<sup>3,4,10</sup> a pesar de su valor cuantitativo, tienen el problema de haber sido obtenidos en condiciones no basales de desafereenciación, condición de especial cuidado a la hora de evaluar el comportamiento de una red neuronal<sup>11,12</sup>. Por el contrario, el uso de una técnica *in situ*, e *in vivo* permite la evaluación funcional de las redes neuronales en condiciones más

cercanas a las fisiológicas, como es el caso del registro de los potenciales evocados lumbares (PEL); ellos aportan información acerca de la activación neuronal y los circuitos moduladores envueltos en la respuesta a un estímulo determinado, por lo general eléctrico. Un PEL típico consiste en una onda negativa (N) seguida por una o más ondas positivas (P). La onda N representa la integración de procesos excitatorios de las interneuronas del asta dorsal al ingreso de los impulsos por la vía de los AP, mientras que la onda P traduce la respuesta del AD luego del ascenso de los impulsos por las vías de proyección ascendente, activación de las estructuras supraespinales y posterior retorno al AD a través de axones descendentes, produciendo por último una despolarización de los AP<sup>13,14</sup>. Las respuestas neuronales expresadas en las ondas N y P de los PEL son relevantes para la comprensión del procesamiento nociceptivo en el AD en especial, lo referente a los periodos refractarios de la respuesta neuronal colectiva como factor limitante de la excitabilidad del AD ante el ingreso de información nociceptiva. El curso temporal y las características matemáticas del periodo inhibitorio dependerán directamente del tipo de interacción de las neuronas que constituyen la red del AD.

El objetivo del presente estudio es evaluar y caracterizar matemáticamente los periodos posdescarga de las respuestas evocadas en el AD por estimulación eléctrica nociva periférica, con énfasis en los componentes generados primariamente en el AD y en los que se expresan en ella como consecuencia de la actividad supraespinal.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Los experimentos se llevaron a cabo en ratas macho de la cepa Sprague-Dawley (350-400 g), tratadas según los lineamientos éticos de manejo de animales de laboratorio del *National Institute of Health* (1996)<sup>15</sup>. Los animales fueron anestesiados con tiopental sódico (60mg/kg<sup>-1</sup>) por vía intraperitoneal, hasta alcanzar un nivel profundo de anestesia evidenciado por la ausencia de reflejos corneal y de retirada de la cola; se administró 0.05 mg de atropina diluidos en 0.5 ml de solución fisiológica, por vía subcutánea para reducir las secreciones respiratorias. La tráquea fue canulada para garantizar una vía aérea permeable. A todo lo largo del experimento, la temperatura del animal se mantuvo constante (37.5±0.5°C; media±DE) gracias a una manta eléctrica colocada en la superficie ventral del animal, alimentada con corriente continua y regulada mediante retroalimentación con monitoreo

constante de la temperatura.

Se llevaron a cabo laminectomías de los segmentos T11-L3 a fin de exponer el engrosamiento lumbar medular el cual se cubrió con aceite mineral. Las ratas se ubicaron en un marco estereotáxico con fijación céfalo-vertebral. Se colocó un electrodo de estimulación bipolar en la superficie plantar posterior izquierda del animal. Los PEL fueron registrados con un electrodo monopolar colocado sobre la superficie ipsilateral del AD en la metámera correspondiente al campo receptivo periférico. El esquema de estimulación consistió en pulsos cuadrados pareados cuya intensidad se fijó en 10 veces el umbral de la onda N del PEL basal (aproximadamente 20V), aplicados con una frecuencia de 0,2Hz, con el intervalo de separación entre los dos pulsos de 1 a 200 ms. Se almacenaron 5 pares de PEL por cada incremento del intervalo, siendo promediadas y analizadas estadísticamente tanto las ondas N como las P generadas por el segundo estímulo (PEL condicionado).

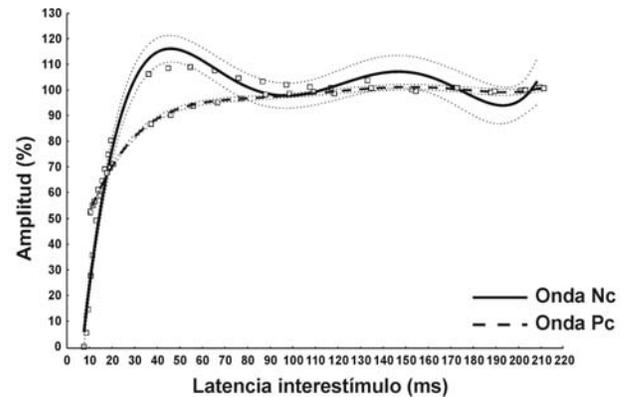
Los potenciales obtenidos fueron amplificadas (100.000x), filtrados ( $300 < f < 3000\text{Hz}$ ) y digitalizados (48ks/s, 16 bits) usando un computador personal. Las señales se almacenaron continuamente en el disco duro a fin de determinar, fuera de línea, las amplitudes y latencias correspondientes.

Los valores de amplitud absoluta ( $\mu\text{V}$ ; media  $\pm$  EEM) de las ondas condicionadas N y P (Nc y Pc) se calcularon en porcentajes de las ondas N y P basales (Nb y Pb). Se aplicó el ajuste de varias funciones para las curvas correspondientes a la relación entre el porcentaje de amplitud y la latencia del estímulo pareado a fin de mostrar la tendencia de los cambios en el tiempo.

## RESULTADOS

La reproducibilidad de los registros permitió obtener datos estadísticamente significativos a partir de tres animales, en los cuales fueron evaluadas al menos dos corridas de 5 estimulaciones para cada latencia interestímulo. La inhibición de las ondas Nc y Pc es absoluta para latencias interestímulo menores a 7.5 ms. Se aprecia una relación proporcional entre el tiempo interestímulo (pulsos pareados) y la amplitud de las ondas Nc y Pc (figura 1). Llama la atención que la onda Nc muestra un incremento de forma sustancialmente mayor que la onda Pc y en un gran intervalo de amplitud que va desde 0% a 110% al compararla con la onda Nb (figura 1). Este máximo de incremento (110%) ocurrió con latencias entre 28 a 80 ms evidenciando así un periodo supernormal. Sin em-

bargo, el incremento de la amplitud en la onda Nc retorna al 100% de la onda Nb para latencias mayores a 80 ms. Por su parte, la onda Pc mantiene un ascenso paulatino, constante y en un intervalo corto de amplitud que va desde 53% hasta 100% sin sobrepasar el valor máximo de la onda Pb (figura 1).



**Figura 1.** Amplitud de las ondas Nc y Pc expresadas como porcentaje de la ondas Nb y Pb respectivamente, ante la aplicación de un estímulo eléctrico pareado. Línea de ajuste polinomial de 6º orden e intervalos de confianza al 95% para ambas ondas.

Según los valores registrados de las ondas Nc y Pc de los PEL (figura 1), el mejor ajuste entre la latencia interestímulo y el porcentaje de amplitud para cada onda corresponde a una función polinomial de 6º orden, que se describe a continuación con los coeficientes de regresión, determinación y la significación estadística correspondiente:

$$Nc = -89,33 + 14,78L - 0,40L^2 + 0,005L^3 - 4,10 \cdot 10^{-5}L^4 + 1,27 \cdot 10^{-7}L^5 - 1,7 \cdot 10^{-10}L^6 \quad r = 0,997; r^2 = 0,994; P < 0,0001$$

$$Pc = 26,88 + 3,39L - 0,070L^2 + 0,0008L^3 - 4,71 \cdot 10^{-6}L^4 + 1,46 \cdot 10^{-8}L^5 - 1,8 \cdot 10^{-11}L^6 \quad r = 0,998; r^2 = 0,998; P < 0,0001$$

Siendo:

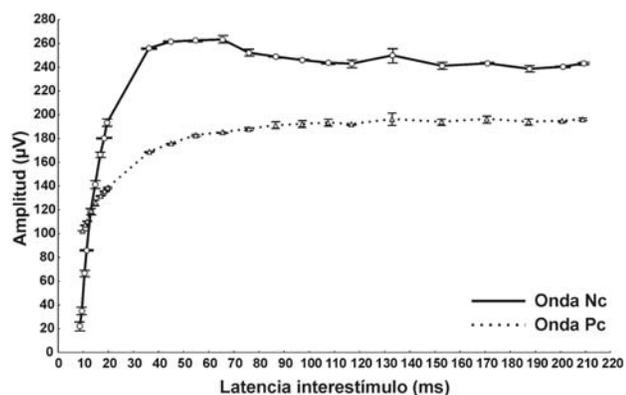
**Nc**= porcentaje de amplitud de la onda Nc en relación a la onda Nb. **Pc**= porcentaje de amplitud de la onda Pc en relación a la onda Pb. **L**= latencia interestímulo (ms).

**r**= Coeficiente de regresión.

**r<sup>2</sup>**= Coeficiente de determinación.

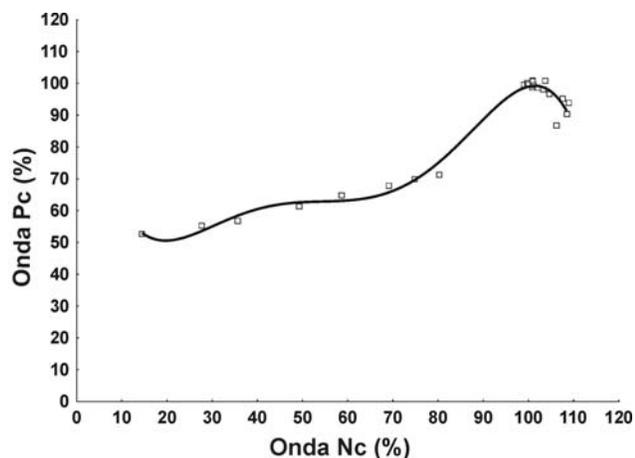
La figura 2 muestra la tendencia de los cambios en cada una de las ondas de los PEL expresadas en valores de amplitud absoluta ( $\mu\text{V}$ ) lo que permite evidenciar las diferencias entre ellas.

Los valores porcentuales de las ondas Nc y Pc se encuentran mutuamente correlacionados de manera directamente proporcional, mostrando una función de ajuste polinomial del 5º orden (figura 3).



**Figura 2.** Amplitud absoluta ( $\mu\text{V}$ ) de las ondas Nc y Pc de los PEL condicionados a la aplicación de un estímulo eléctrico pareado. Línea de ajuste polinomial de 6<sup>o</sup> orden e intervalos de confianza por lecturas al 95% para ambas ondas.

$$Pc = 109,72 - 8,14Nc + 0,39Nc^2 - 0,0082Nc^3 + 8.10^{-5}Nc^4 - 2,72.10^{-7}Nc^5 \quad r = 0,98 ; r^2 = 0,98 ; P < 0,0001$$



**Figura 3.** Relación entre las ondas Nc y Pc expresada en porcentaje. Línea de ajuste polinomial de 5<sup>o</sup> orden.

El incremento progresivo en la amplitud de la onda Pc asociado al incremento de la amplitud de la onda Nc presenta un patrón progresivo; sin embargo, cuando la onda Nc sobrepasa el 100% de la amplitud de la onda Nb (periodo supernormal), la amplitud de la onda Pc se reduce en 12% (figura 3).

### DISCUSIÓN

En el presente estudio se analizaron las respuestas evocadas del AD de la médula espinal ante estímulos eléctricos pareados de diferentes latencias interestímulo, aplicadas de forma transcutánea peri-

férica e ipsilateral.

El periodo de inhibición posdescarga de 28 ms y la intensidad del mismo (0% a 100% de la respuesta basal) observado para la onda Nc, sobrepasa en un 40% a los periodos refractarios reportados para fibras y/o células individuales<sup>16,17</sup>. Estos datos sugieren la existencia de una red neuronal con un notorio componente inhibitorio, que coincide con hallazgos reportados por estudios de correlación cruzada de las descargas neuronales del AD en las que se evidencian efectos inhibitorios de larga duración<sup>18</sup>. Dado que la generación de la onda N se fundamenta en la integración de las descargas neuronales del AD ante la estimulación de los aferentes primarios<sup>13</sup>, la intensa inhibición (0%) de la onda N en latencias interestímulo menores a 7,5 ms muy probablemente se deba a los periodos refractarios absolutos de cada neurona constitutiva de la red. En el caso de la onda P, cuyo origen se considera debido al arribo de los impulsos moduladores descendentes supraespinales al AD, lo cual ocurre en tiempo ulterior a la generación de la onda N (9,5 ms), la inhibición se mostró menos intensa (53 a 100%). Este hecho, aunado a lo tardío de la generación de la onda P en relación con la onda N, podría ser explicado por el origen supraespinal de la onda P<sup>13,19</sup>, es decir que las estructuras supraespinales a partir de las cuales surge la modulación descendente, una vez activadas por las señales espinales de proyección supraespinal (onda N), ejercen una acción tónica descendente sobre el AD<sup>20</sup>. Esta acción descendente se incrementa progresivamente en la medida que se incrementa la descarga aferente al AD, de ahí la correlación directamente proporcional encontrada entre las amplitudes de las ondas N y P. Es necesario recalcar que, en este estudio se emplearon intensidades de estimulación eléctrica transcutánea de alrededor de 10 veces el umbral para la generación de la onda N, lo que significa un estímulo de carácter nociceptivo. Este tipo de intensidad es en particular necesario para la activación del sistema de modulación descendente<sup>1,2,7</sup>.

Las relaciones matemáticas descritas en el presente estudio entre la latencia interestímulo y amplitud de las ondas Nc y Pc, aportan nuevas evidencias sobre las diferencias en los mecanismos de generación de cada una de estas ondas. Las ecuaciones de regresión que mejor se ajustan estadísticamente a los datos son funciones polinomiales de 6<sup>o</sup> orden en ambos casos; sin embargo, poseen coeficientes absolutamente diferentes en magnitud y signo.

A pesar de la gran cantidad de reportes morfológicos y funcionales que revelan al AD como

compuesta por una gran variedad de neuronas inmersas en una compleja matriz estromal plena de prolongaciones dendríticas y axónicas<sup>19,21-24</sup>, son escasos los reportes sobre el desempeño de la organización funcional de la red neuronal. Los mecanismos espinales que subyacen a la actividad tanto excitatoria como inhibitoria de ciertas redes neuronales aún no han sido bien establecidos, aunque sin duda, deben estar involucrados componentes tanto pre como postsinápticos<sup>20</sup> y algún grado de organización temporal o dinámica de las células que integran la red neuronal del AD<sup>18</sup>.

Cuando dos estímulos separados por un intervalo menor a 8 ms son aplicados a un nervio, el segundo estímulo no produce una respuesta propagada lo que evidencia un periodo refractario absoluto durante los primeros 2 ms sin importar la intensidad del estímulo<sup>25,26</sup> pero, a partir de ese momento hasta aproximadamente 12 ms, la excitabilidad del nervio, a pesar de aumentar gradualmente, es menor que la normal (periodo refractario relativo); después, hasta aproximadamente 28 ms, sobreviene el periodo supernormal en el cual, un enlentecimiento en la cinética de activación de la conductancia al potasio<sup>27</sup> hace que el tejido nervioso sea más excitable a un segundo estímulo, generando un incremento de las amplitudes de las respuestas; luego de este periodo, el nervio regresa a su estado de excitabilidad previo al primer estímulo<sup>17,27</sup>.

El hecho de que la duración del periodo supernormal, descrita en el presente estudio para la onda Nc, excede en un 185% el reportado para fibras y/o células<sup>16,25,26</sup> obliga a incorporar otros factores en su explicación, entre ellos la activación de un componente excitatorio en la red neuronal del AD de la médula espinal. A este respecto, existen reportes de la existencia de circuitos reverberantes de efecto excitatorio en el AD que deben ser considerados<sup>18</sup>, adicionalmente, recientes evidencias sostienen que, las neuronas superficiales del AD están unidas por conexiones sinápticas excitatorias conformando circuitos recurrentes capaces de amplificar y modular las aferencias primarias provenientes de fibras A $\delta$  y C que se dirigen hacia otros centros del sistema nervioso<sup>4</sup>.

Sobre la base de estos hallazgos podemos afirmar que, en este estudio, el segundo estímulo tiene un efecto facilitador sobre el circuito neuronal del AD durante latencias interestímulo que van de 28 a 80 ms; pero, este efecto no es evidenciado en los registros de la onda Pc, lo que sugiere una vez más que estamos ante la presencia de sistemas de procesamiento de la actividad neuronal diferente.

Por otra parte, se ha descrito en la corteza sensorial, corteza motora y AD de animales en estado de vigilia y anestesiados, circuitos neuronales complejos, que al recibir un estímulo repetitivo, algunas neuronas constitutivas desarrollan una corriente hiperpolarizante que inhibe temporalmente al circuito; una vez que éstas dejan de descargar, la corriente hiperpolarizante decae y las respuestas al estímulo se reanudan<sup>28,29</sup>.

Cuando las fibras aferentes primarias son estimuladas, se generan a nivel del AD, corrientes posinápticas excitatorias e inhibitorias. Convencionalmente se ha asumido que, la actividad inhibitoria generada por los circuitos de retroalimentación negativa y/o positiva, evocada por estímulos somatosensoriales a nivel del AD, es mediada por glutamato<sup>30</sup>. Sin embargo, Nakatsuka, *et al* (2005)<sup>9</sup> han reportado el papel de la sustancia P (SP) endógena como mediador de ciertos mecanismos de retroalimentación positiva a través de la excitación directa de neuronas inhibitorias que expresan receptores NK1. Esta actividad mediada por la SP es de larga duración y tiene una fase temporal distinta a la actividad inhibitoria mediada por glutamato.

En la mayoría de los mamíferos, la estimulación eléctrica de fibras A $\delta$  produce un potencial de campo negativo que se corresponde electrofisiológicamente a la onda N del PEL<sup>14</sup>. Schouenborg (1984)<sup>31</sup> demostró, en ratas, que los potenciales de campo negativos también pueden ser registrados en el AD en respuesta a estimulación de fibras C en el nervio sural. Más recién se ha documentado, en estos mismos animales, una conexión inhibitoria particular entre dos tipos de neuronas de la lámina II del AD, que reciben señalización de fibras aferentes primarias tipo C. La neurona presináptica (célula en islote) envía una proyección monosináptica inhibitoria a una neurona vecina postsináptica (neurona central de tipo transitoria). Este circuito implica que, la excitación de células en islote por señales aferentes provenientes de fibras C, inhibe a las neuronas que están recibiendo a su vez, señales también excitatorias por parte de un contingente distinto de fibras nociceptivas aferentes. Estos circuitos inhibitorios son bicuculina sensibles, lo que sugiere una probable mediación GABA<sub>A</sub><sup>10</sup>.

Los circuitos neuronales del AD reciben también aferencias provenientes de vías supramedulares, que se extienden desde la corteza frontal, hipotálamo, sustancia gris periacueductal (SGP) y la región rostroventrobulbar (RVB) y desde allí, al asta posterior de la médula, a través del funículo dorsolateral<sup>32-36</sup>. La activación de este sistema provoca una supresión selectiva de las neuronas nociceptoras del AD, con la

consiguiente producción de analgesia<sup>37</sup>. Esta vía moduladora descendente se caracteriza por la presencia de receptores específicos para encefalinas, además de receptores aminérgicos<sup>19,38-40</sup>. Distintas investigaciones sugieren que, en este sistema modulador endógeno se establece un *feedback* negativo, de manera que un estímulo nociceptivo puede activar el sistema, el cual, a su vez, suprime la transmisión del impulso generado<sup>36,41,42</sup>. Estudios en los que se han usado técnicas de espinalización reversible sugieren adicionalmente que, la modulación descendente no solo ejerce una acción inhibitoria de la actividad neuronal sino también, acciones de excitación neuronal<sup>20</sup>.

## CONCLUSIÓN

Nuevas investigaciones son necesarias a fin de esclarecer el comportamiento de las diferentes redes neuronales a nivel del AD y su integración con el resto del sistema nervioso.

## REFERENCIAS

1. Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM, Villanueva L. Aspects of sensory processing through convergent neurons, In Yaksh TL, ed. *Spinal afferent processing*. New York. Plenum 1986; 467-504.
2. Besson JM, Chaouch A. Peripheral and spinal mechanisms of nociception. *Physiol Rev* 1987; 6: 67-186.
3. Sandkühler J, Chen JG, Cheng G, Randic M. Low-frequency stimulation of afferent A $\delta$ -fibers induces long-term depression at primary afferent synapses with substantia gelatinosa neurons in the rat. *J Neurosci* 1997; 17: 6483-91.
4. Lu Y, Perl ER. Modular organization of excitatory circuits between neurons of the spinal superficial dorsal horn (laminae I and II). *J Neurosci* 2005; 25: 3900-7.
5. Streit J, Tschertner A, Darbon P. Rhythm generation in spinal cultures: is it the neuron or the network?. In Taketani M, Baudry M, eds. *Advances in network electrophysiology using multi-electrode arrays*. New York. Springer 2005; (in press).
6. Ren K, Dubner R. Descending modulation in persistent pain: an update. *Pain* 2002;100:1-6.
7. Villanueva L. Asta dorsal medular: ¿cuál es su rol en el procesamiento de los impulsos que generan la sensación dolorosa?. *Rev Soc Esp Dolor* 1998; 5: 52-69.
8. Vikman KS, Kristensson K, Hill RH. Sensitization of dorsal horn neurons in a two-compartment cell culture model: wind-up and long-term potentiation-like responses. *J Neurosci* 2001;21:1-6.
9. Nakatsuka T, Chen M, Takeda D, King C, Ling J, Xing H, et al. Substance P-driven feed-forward inhibitory activity in the mammalian spinal cord. *Mol Pain* 2005; 29;1-20.
10. Lu Y, Peri ER. A specific inhibitory pathway between substantia gelatinosa neurons receiving direct C-fiber input. *J Neurosci* 2003; 23: 8752-8.
11. Jankowska E. Spinal interneuronal systems: identification, multifunctional character and reconfigurations in mammals. *J Physiol* 2001; 15: 31-40.
12. Lin TB. Tetanization-induced pelvic-to-pudendal reflex plasticity in anesthetized rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287: 245-51.
13. Shimoji K. Origins and properties of spinal cord evoked potentials. In Dimitrijević MR, Halter JA, eds. *Atlas of human spinal cord evoked potentials*. Washington: Butterworth-Heinemann 1995; 1-25.
14. Galik J, Conway C. Evoked potentials: principles and techniques. In Patterson M, ed. California. *Kopf D Instruments* 1997.
15. National Institute of Health (NIH). *Guide for the care and use of laboratory animals*. Washington (DC). National Academy Press; 1996.
16. Tanaka H, Ono K, Shibasaki H, Isa T, Ikenaka K. Conduction properties of identified neural pathways in the central nervous system of mice *in vivo*. *Neurosci Res* 2004; 49: 113-22.
17. Cardinali D. Los componentes del sistema nervioso. Generación y conducción de potenciales en el sistema nervioso. In Tresguerres JAF, ed. *Fisiología humana*. Madrid: McGraw Hill Interamericana; 1999; 57-8.
18. Eblen-Zajjur A, Sandkühler J. Synchronicity of nociceptive and non-nociceptive adjacent neurons in the spinal dorsal horn of the rat: stimulus-induced plasticity. *Neuroscience* 1997;76:39-54.
19. Willis WD, Coggeshall RE. *Sensory mechanisms of the spinal cord*. New York: Plenum Press; 2004.
20. Sandkühler J, Eblen-Zajjur A, Fu Q-G, Forster C. Differential effect of spinalization on the discharges of simultaneously recorded nociceptive and non-nociceptive spinal dorsal horn neurons. *Pain* 1995; 60: 55-65.
21. Earle KM. The tract of Lissauer and its possible relation to the pain pathway. *J Comp Neurol* 1952; 96: 93-109.
22. Pearson AA. Role of gelatinous substance of spinal cord in conduction of pain. *Arch Neurol Psychiatry* 1952; 68: 515-29.
23. Réthelyi M, Szentágothai J. The large synaptic complexes of the substantia gelatinosa. *Exp Brain Res* 1969; 7: 258-74.
24. Grudt TJ, Perl ER. Correlations between neuronal morphology and electrophysiological features in the rodent superficial dorsal horn. *J Physiol (Lond)* 2002; 540: 189-207.
25. Adrian ED, Lucas K. On the summation of propagated disturbances in nerve and muscle. *J Physiol* 1912; 44: 68-124.
26. Caputo C, Jaffe E. Transmisión sináptica. In Tresguerres JAF, ed. *Fisiología humana*. Madrid: McGraw Hill Interamericana; 2005.
27. Stockbridge N. Etiology of the supernormal period. *Biophys* 1988; 54: 777-80.
28. Collins JG. A descriptive study of spinal dorsal horn neurons in the physiologically intact, awake, drug-free cat. *Brain Res* 1987; 416: 34-42.
29. Latham PE, Richmond BJ, Nelson PG, Nirenberg S. Intrinsic dynamics in neuronal networks. I. Theory. *J Neurophysiol* 2000; 83: 808-27.
30. Yoshimura M, Jessell T. Amino acid-mediated EPSPs at primary afferent synapses with substantia gelatinosa neurons in the rat spinal cord. *J Physiol* 1990; 430: 315-35.
31. Schouenborg J. Functional and topographical properties of field potentials evoked in rat dorsal horn by cutaneous C-fibre stimulation. *J Physiol* 1984; 356: 169-92.
32. Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control mechanism: review and hypothesis. *Ann Neurol* 1978; 4: 451-62.
33. Vanegas H, Barbaro NM, Fields HL. Tail-flick related activity in medullospinal neurons. *Brain Res* 1984a; 321: 135-41.
34. Vanegas H, Barbaro NM, Fields HL. Midbrain stimulation inhibits tail-flick only at currents sufficient to excite rostral medullary neurons. *Brain Res* 1984b; 321: 127-33.
35. Cross SA. Pathophysiology of pain. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 375-83.
36. Vanegas H, Schaible HG. Descending control of persistent pain: inhibitory or facilitatory?. *Brain Res Rev* 2004;46:295-309.

37. Serrano-Atero MS, Páramo F, Cañas A, García-Saura P, Serrano-Álvarez C, Caballero J. Modulación descendente de la información nociceptiva (I). *Rev Soc Esp Dolor* 2002; 9: 382-90.
38. Kim KW, Cox BM. Inhibition of norepinefrine release from rat cortex slices by opioids: differences among agonist in sensitivities to antagonist suggest receptor heterogeneity. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267: 1153-60.
39. Schoffelmeer ANM, DeVries TJ, Hogenboom F, Mulder AH. Mu and delta receptor inhibitorily linked to dopamine-sensitive adenilate cyclase in rat striatum display a selectivity profile toward endogenous opioid peptides different from that of presinaptic mu, delta and kappa receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 267: 205-10.
40. Zemian FP, Murphy AZ, Behbehani MM. 5-HT1A receptors mediate the effect of the bulbospinal serotonin system on spinal dorsal horn nociceptive neurons. *Pharmacol* 1994;48:1-10.
41. Fields HL, Basbaum AI. Central nervous system mechanism of pain modulation. In Wall PD, Melzack R, eds. *Textbook of pain*. Londres: Chrchill Livingstone; 1999; 309-29.
42. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002; 66: 355-474.