



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**SINAPSIS GLICINÉRGICA COMO OBJETIVO EN EL TRATAMIENTO DEL  
DOLOR CRÓNICO**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO  
DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

**AUTORA: LETICIA OVIEDO CASTRO  
PROFESORA GUÍA: BQ. DRA. TRINIDAD MARIQUEO CANCINO**

**TALCA-CHILE  
2022**

## CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2023



## **DEDICATORIA**

*Este trabajo de memoria está dedicada a mi familia, en especial a mi madre Eleonor, mi tata Augusto y mi queridísima tía María, que me apoyaron en toda mi formación académica desde niña y siempre me dieron palabras de aliento. A mis primos Pablo y Denisse, que siempre me apoyan y ayudan en cualquier dificultad que aparece.*

*Por último, a toda mi familia primos y tías que siempre me apoyan y confían en mí, sobre todo en el área académica.*

## **AGRADECIMIENTOS**

*A la Universidad de Talca que fue mi casa de estudio y me formó como profesional, a la BQ. Dr. Trinidad Mariqueo que fue mi profesora guía y me ayudó a formar parte del mundo de la investigación científica.*

*A Nicolás Luarte por su apoyo en mi formación académica y su constante ayuda en la elaboración de este escrito. Por último, a mis amigos y futuros colegas que me dieron palabras de aliento para seguir avanzando en esta etapa.*

## TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN .....	7
2. INTRODUCCIÓN .....	8
3. OBJETIVO GENERAL .....	10
4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	10
5. METODOLOGÍA DE BUSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN 11	
6. MARCO TEÓRICO .....	14
6.1 Mecanismo fisiológico del dolor .....	14
6.2 Epidemiología del dolor crónico .....	18
6.3 Mecanismos fisiopatológicos bajo el dolor crónico .....	19
6.4 Fármacos utilizados en el manejo del dolor .....	23
6.4.1 Analgésicos no opioides .....	26
6.4.2 Opioides.....	26
6.4.3 Fármacos adyuvantes.....	28
6.5 Sinapsis inhibitoria glicinérgica .....	28
6.5.1 Receptor de glicina .....	30
6.5.2 Transportadores de glicina.....	41
6.6. Moduladores alostéricos positivos del receptor de glicina.....	43
6.6.1 Etanol y anestésicos generales.....	43
6.6.2 Cannabinoides .....	44
6.6.3 Gelsemina .....	45
6.6.4 Moduladores en estudio.....	47
6.7 Inhibidores de los transportadores de glicina .....	49
6.7.1 ORG25543.....	50

6.7.2 Sarcosina.....	51
6.7.3 ALX-1393.....	52
6.8 Consideraciones en el uso de moduladores del receptor de glicina e inhibidores de los transportadores de glicina.....	53
7. CONCLUSIONES.....	55
8. REFERENCIAS .....	56

## ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1: Diagrama de flujo sobre selección e inclusión de artículos en el documento.....	13
Figura 2: Disposición de fibras C en médula espinal. ....	15
Figura 3: Vías ascendentes y descendentes del dolor.....	17
Figura 4: Fisiopatología del dolor crónico. ....	22
Figura 5: Uso de fármacos de acuerdo con cadena de analgésicos de la OMS.....	24
Tabla 1: Fármacos recomendados para el manejo del dolor crónico en Chile.....	25
Figura 6: Esquematización de sinapsis glicinérgica. ....	30
Figura 7: Receptor de glicina canal de tipo ligando dependiente.....	31
Tabla 2: Subunidades del receptor de glicina. ....	32
Figura 8: Inhibición de la sinapsis glicinérgica por glutamato.....	34
Figura 9: Inhibición de receptores de glicina $\alpha 3\beta$ por PGE2. ....	37
Figura 10: Agrupación de receptores de glicina a través de gefirina. ....	40
Figura 13: Estructura molecular de la gelsemina. ....	46
Figura 14: Efectos de la gelsemina en las sinapsis inhibitorias vía alopregnanolona. ....	47
Figura 15: Estructura de transportador de glicina. ....	41
Figura 16: Acción de los inhibidores de los transportadores de glicina. ....	49
Figura 17: Estructura molecular de ORG25543. ....	50



## 1. RESUMEN

El dolor crónico representa un gran desafío para la salud pública, la fisiopatología de este cuadro es altamente compleja, encontrándose alteraciones en las cuales existen una pérdida de función de los controles inhibitorios de GABA y glicina. Actualmente las terapias utilizadas consisten en la administración de antiinflamatorios no esteroideos y opioides, pero estos fármacos tienen una serie de efectos adversos y no son totalmente efectivos, por ese motivo es necesaria la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas, como la sinapsis glicinérgica.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es comentar la participación de la sinapsis glicinérgica en el dolor crónico, además de comentar el efecto de los moduladores positivos de los receptores de glicina y de los inhibidores de los transportadores de glicina en distintos modelos de dolor, mediante la recopilación de diversos artículos contenidos en la base de datos PubMed en conjunto con el uso del motor de búsqueda Google Scholar.

Los receptores de glicina son inhibidos por una serie de mediadores inflamatorios liberados en el cuadro de dolor crónico, en el caso de los transportadores de glicina estos no ven afectada su funcionalidad. El uso de moduladores positivos de los receptores de glicina puede rescatar la inhibición y potenciar los efectos del receptor en modelos de dolor crónico, asimismo los inhibidores de los transportadores de glicina, pese a esto aun faltan estudios que evalúen los efectos secundarios de la aplicación de estos compuestos y no existen estudios clínicos en pacientes que padecen dolor crónico.

Palabras clave: *dolor crónico, analgesia, glicina, receptor de glicina, inhibidores, moduladores.*

## 2. INTRODUCCIÓN

A nivel de salud pública el dolor crónico ha representado una nueva problemática. A medida que pasan los años diversos autores han evaluado la prevalencia de esta condición lo que ha llevado a identificar un aumento en el padecimiento de esta, en el caso de Chile alrededor del 32% de la población adulta sufre de dolores crónicos y no es tan solo la fisiopatología de esta enfermedad sino también sus consecuencias emocionales, tales como ansiedad y depresión que afectan la vida diaria de quienes lo padecen(1,2)

La sensación de dolor es un mecanismo básico para advertirnos si un estímulo puede generar daño a nuestro cuerpo. La información es percibida por los nociceptores, estos conducen la información hacia el asta dorsal de la médula espinal, en donde ocurre una interacción con neuronas de proyección llevando la información hacia los centros superiores del sistema nervioso central, esta interacción no es única sino que participan interneuronas excitatorias e inhibitorias que controlan la intensidad del estímulo hacia las neuronas de proyección siendo una vía de control en las señales nociceptivas, que en áreas superiores del cerebro se adquiere consciencia sobre el estímulo doloroso.

Una desregulación en las vías del dolor conduce a la generación del dolor crónico. Cuando ocurre una inflamación o daño en las fibras nociceptivas estas se sensibilizan propiciando estados de hiperalgesia y alodinia en los que un estímulo inocuo es percibido como daño desencadenando respuestas exacerbadas, además de la sensibilización de las fibras nociceptivas se ha visto una pérdida de equilibrio entre señales excitatorias e inhibitorias, estas señales son provocadas por los neurotransmisores en donde participa activamente la sinapsis glutamatergica, activando los receptores NMDA y no-NMDA terminando en una hiperexcitabilidad de la conducción del dolor.

En el caso de la vías inhibitorias, existen dos neurotransmisores importantes: GABA y glicina. Ambos neurotransmisores, mediante la actividad en sus respectivos receptores, generan una retroalimentación negativa en la nocicepción. En caso de no existir esta retroalimentación negativa el estímulo doloroso no es inhibido y la información llega alterada. Los receptores GABA y glicina ven su funcionalidad afectada debido a la lesión que origina el dolor crónico libera una serie de mediadores que inhiben, mediante fosforilación, los receptores; así también la muerte de las interneuronas inhibitorias disminuyendo la disponibilidad de los agonistas de los receptores.

En la actualidad el estudio de la sinapsis glicinérgica ha permitido estudiar cada uno de sus componentes, ya sea los receptores como los transportadores de glicina como objetivos en el manejo del dolor crónico.

### **3. OBJETIVO GENERAL**

Comentar la participación de la sinapsis glicinérgica en el dolor crónico y en el manejo terapéutico de este cuadro clínico.

### **4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Comentar la participación de los transportadores y receptores de glicina en la fisiopatología del dolor crónico.
2. Comentar los efectos del uso de moduladores alostéricos positivos de los receptores de glicina e inhibidores de los transportadores de glicina en modelos de dolor.

## 5. METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN

### 5.1 Términos de búsqueda:

Se realizó una búsqueda utilizando los siguientes términos:

- Chronic pain, neuropathic pain, inflammatory pain, Chronic pain epidemiology.
- Glycine receptor, Glycine receptor subunits, GlyR alfa 3, Glycine transporter, Glycine transporter 1, Glycine transporter 2.
- Gephyrin, Gephyrin GlyR, Gephyrin neurotransmission
- Glycine receptor modulators, Cannabinoids, Analgesics, Ivermectin, Interleukin 1-beta, Picrotoxin.
- Glycine transporter, Inhibitor GlyT, GlyT chronic pain.

### 5.2 Bases de datos utilizadas en la búsqueda:

Para la realización de la búsqueda se utilizó la base de datos PubMed, además se incluye la utilización del motor de búsqueda Google Scholar.

### 5.3 Rango de fechas de publicaciones:

En la realización de la búsqueda no se asignó un rango de fechas con el fin de recabar la mayor cantidad de información disponible en la base de datos y el motor de búsqueda. Los artículos utilizados para la creación del texto se encuentran en un rango de años 1989-2022.

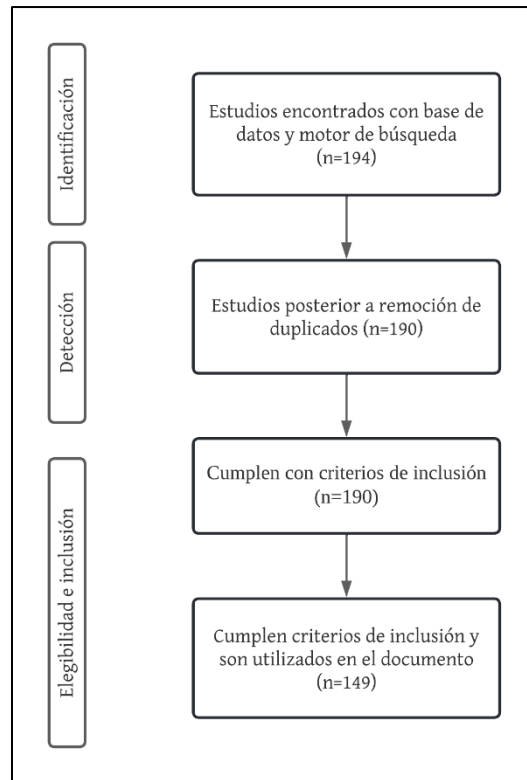
### 5.4 Criterios de inclusión

- Revisiones bibliográficas sobre sinapsis glicinérgica en el dolor inflamatorio y/o dolor neuropático.
- Revisiones bibliográficas sobre el receptor de glicina y el dolor inflamatorio y/o dolor neuropático
- Estudios que utilicen modelos animales de dolor inflamatorio y/o neuropático y caractericen al receptor de glicina.
- Estudios que utilicen fármacos en modelos animales con enfoque en efectos de la sinapsis glicinérgica y/o elementos de ella.
- Estudio y/o revisión bibliográfica se encuentra escritos en inglés o español.

#### 5.5 Gestión y almacenamiento de la información:

La información fue gestionada y almacenada utilizando el gestor bibliográfico de uso libre Zotero.

A continuación se presenta el diagrama de flujo de la selección de estudios para el desarrollo de la revisión bibliográfica (Figura 1).



**Figura 1: Diagrama de flujo sobre selección e inclusión de artículos en el documento.**  
*Elaboración propia.*

## 6. MARCO TEÓRICO

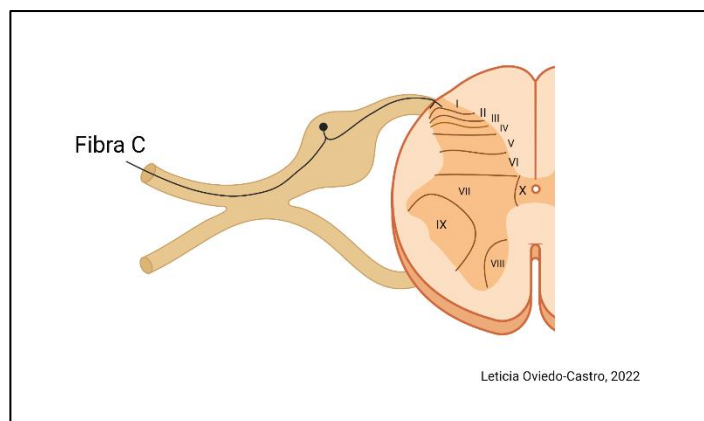
### 6.1 Mecanismo fisiológico del dolor

El dolor se define como un mecanismo de nocicepción en la cual se distinguen señales nocivas para nuestra integridad generando una reacción física que busca alejarnos de ese peligro, a estas señales se les denomina estímulo nociceptivo y pueden ser de diversa índole ya sea químicos, mecánicos, térmicos, etc. Es un proceso complejo ya que su percepción se ve modificada por el estado anímico de quien lo padece y afecta de manera distinta a cada individuo(3).

La llegada de un estímulo nociceptivo ya sea físico o químico, genera activación de los nociceptores, las fibras nociceptivas se dividen en: las fibras A que se subdividen en  $A\beta$  que son altamente mielinizadas conduciendo el estímulo de manera más rápida y las de tipo  $A\delta$  que son poco mielinizadas y conducen el estímulo de una manera más lenta que las  $\beta$ ; Y las fibras C caracterizadas por ser no mielinizadas que conducen lentamente los estímulos.

Las fibras C pueden clasificarse de acuerdo con su perfil neuroquímico: peptidérgicas que sintetizan principalmente la sustancia P, esta sustancia tiene un rol fundamental en la nocicepción y contribuye con la generación de citoquinas proinflamatorias(4), por ende, aportan en gran manera a la inflamación neurógena. Por último, las fibras C no peptidérgicas son caracterizadas por no generar el péptido C y son más bien asociadas a familias de receptores como el factor neurotrófico derivado de células gliales y receptores purinérgicos. Ambos subtipos de fibras nociceptivas se proyectan hacia la médula (Figura 1) donde se ubican las fibras C peptídicas en zonas más superficiales como la lámina I y II, y las fibras no peptidérgicas en la lámina III(5).





**Figura 2: Disposición de fibras C en médula espinal.** Ingreso de fibras C, por medio del asta dorsal en la médula espinal se ubica principalmente en la lámina I-III. *Elaboración propia.* Creada usando Biorender.com

Frente a un estímulo que genera un daño a nuestro organismo, ocurren diversas respuestas a este, principalmente una inflamatoria debido a que posterior a una lesión tisular se liberan una serie de mediadores excitatorios, como ATP y el ion  $H^+$ , estas moléculas estimulan a las fibras nociceptivas provocando despolarizaciones en ellas mediante la abertura de canales iónicos que conducen el estímulo a través de los exones(6,7). Paralelamente células inmunitarias responden al daño liberando sustancias neuro activas como: bradicina, serotonina y citoquinas entre las que se destaca el factor de necrosis tumoral alfa ( $TNF-\alpha$ )(6). Este medio proinflamatorio promueve la síntesis de prostaglandinas en las células contribuyendo a una inflamación mayor que difunde y estimula células adyacentes promoviendo las bases para la generación de hiperalgesia(5,6).

Como se mencionó anteriormente para que esta señal sea integrada esta debe seguir avanzando mediante las despolarizaciones en las fibras nociceptivas, siendo los canales de sodio y potasio activados por voltaje fundamentales para la generación de potenciales de acción, transmitiendo las señales de los nociceptores hacia el asta dorsal(8), en donde diversas neuronas procesan y modulan esta sensación llevándola hacia los centros superiores,

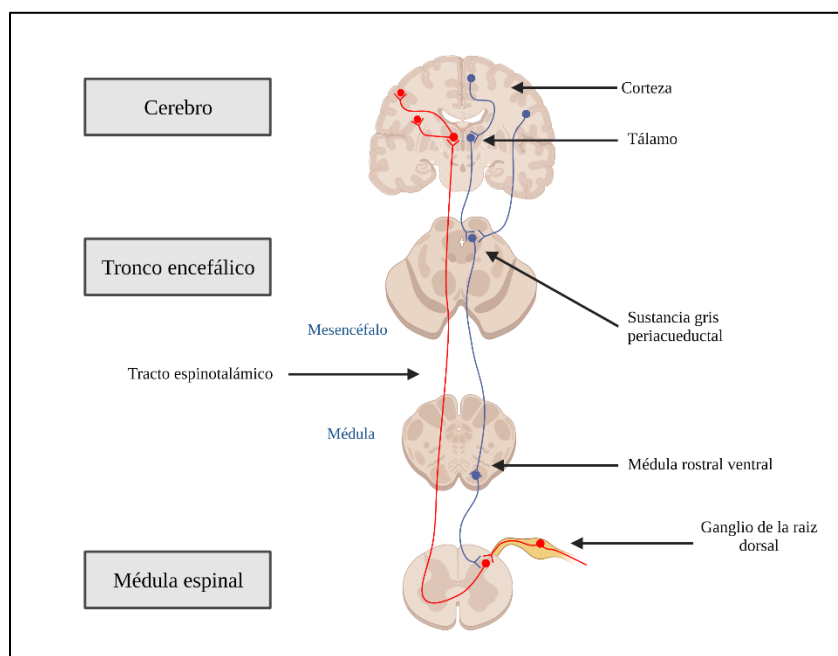
si bien las neuronas de proyección son las principales encargadas de transmitir la información sensorial de este proceso, estas solo representan una pequeña parte de las células a nivel del asta dorsal(6).

En la modulación intervienen una serie de neuronas del asta dorsal, en ella encontramos neuronas de proyección, interneuronas locales y neuronas propio espinales(6), estas liberan diversas sustancias. Las neuronas de proyección como las fibras C peptidérgicas liberan sustancia P y neuromoduladores como el glutamato, interactuando con interneuronas locales ubicadas principalmente en la lámina I-III que representan la población mayoritaria, sobre todo en la lámina I y II ya que representan casi el 90% de la población neuronal en esa zona(9). La liberación de sustancias por parte de las neuronas de proyección genera una activación de las interneuronas, las que dependiendo de los péptidos que liberen se pueden clasificar como excitatorias e inhibitorias, principalmente las excitatorias son sensibles a la sustancia P y al glutamato que generan la activación de los receptores NMDA potenciando la conducción y la generación del dolor. Este sistema también incluye sustancias inhibitorias como lo es el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) y el aminoácido glicina los cuales activan sus receptores, GABA<sub>A</sub> y R<sub>Gly</sub> respectivamente. Las interneuronas inhibitorias ubicadas principalmente en la lámina II y ocupan entre el 90-95% de las interneuronas actuando a nivel de la neurona postsináptica(9), generando una hiperpolarización de la membrana traduciéndose en una retroalimentación negativa del dolor. Por otro lado la población neuronal no solo es compuesta por neuronas, sino por células gliales que si bien son reconocidas como células de soporte, últimamente ha ido cambiado la percepción de ellas ya que ante un daño son capaces de liberar citoquinas, quimioquinas y prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) modulando las señales excitatorias e inhibitorias de manera pre, post y extra sináptica(10).

Una vez que la información ha sido integrada en el asta dorsal esta sigue avanzando mediante las neuronas de proyección secundarias, esta información avanza de manera contralateral a la zona estimulada ascendiendo por la vía espinotalámica hasta realizar una

nueva sinapsis con neuronas de los núcleos cerebrales (Figura 3). Una vez que el dolor llegue a la corteza cerebral, nuestro organismo se vuelve consciente del dolor que se ha provocado.

El tálamo que contienen campos receptores, además de excitadores e inhibidores dentro de los que destacan los núcleos ventral posterolateral del tálamo (VPL) y el ventral postero medial (VPM) que emplean principalmente GABA como corriente inhibitoria(11), se ha visto que modula la respuesta hacia la sustancia gris periacueductal (SGP) mediante la liberación de opioides endógenos, neurotransmisores inhibitorios como GABA, serotonina, entre otros, logrando una inhibición descendente sobre los axones nociceptivos y neuronas de proyección del asta dorsal de la médula(12), principalmente por el sistema de los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$ (5).



**Figura 3: Vías ascendentes y descendentes del dolor.** Las vías ascendentes se representan de color rojo, las descendentes son representadas por el color azul. Tomado y adaptado de Cioffi, C. 2018(13).Creado usando Biorender.com

Otro elemento que se puede mencionar en los centros superiores es la amígdala, esta zona se caracteriza por el procesamiento emocional del dolor. El ingreso de información nociceptiva es a través de la red basolateral, la retrasmisión de la información es realizada por medio de la región de la salida, que corresponde al núcleo central (Cea)(14), contiene una serie de proyecciones hacia otras zonas como las regiones límbicas, hipotalámicas y el tronco encefálico incluida la SGP(15), las conexiones son complejas y aún no están claramente definidas, aumentando dificultad en la comprensión del procesamiento del dolor.

La fisiología del dolor es mediada por procesos complejos y debe ser correctamente procesada ya que si ocurre una alteración que conlleve a una pérdida del control inhibitorio, se da pasos a procesos patológicos generando estados de hiperalgesia, dolor espontáneo, alodinia y dolor irradiado(13), que contribuyen a las bases del cuadro de dolor crónico.

## **6.2 Epidemiología del dolor crónico**

En la actualidad el dolor crónico se ha manifestado como una pandemia silenciosa que afecta a una parte importante de la población, sobre todo a la población mayor de 65 años(16) y no solo la afectación física sino también psicológica ya que la mayoría de quienes lo padecen presentan una afectación emocional incluso promoviendo estados depresivos(17). En Europa alrededor del 20% de la población padece dolor crónico(18) y esto tiene un gran costo asociado, se estima que el costo financiero en Europa son 20 millones de euros al año, en el caso del continente americano, específicamente en EE.UU, los costos estimados en salud por dolor crónico alcanzan los 150.000 millones de dólares anuales(18).

Al revisar investigaciones sobre nuestro país, aproximadamente uno de cada cinco chilenos posee dolor crónico(19), siendo el dolor lumbar y la fibromialgia los más prevalentes(20). Como se mencionó anteriormente las implicancias del dolor no solo son físicas y emocionales, sino que también conllevan un costo monetario que afecta el sistema

de salud representado un costo estimado del 0,4% del PIB nacional sin evaluar los costos asociados al tratamiento para depresión atribuido a este cuadro que elevan los costos a \$94 millones de dólares (21), los costos para el manejo terapéutico del dolor crónico, leve y severo son \$63,5, \$101,82 y \$734,5 dólares por mes respectivamente(21).

En 2019 se publicaron nuevos datos epidemiológicos que establecen un perfil más claro del dolor crónico en la población chilena, en la que se evidenció una prevalencia del 32.1% siendo el grupo etario más afectado de 50-64 años. Además, este cuadro lo padecen mayoritariamente personas cesantes y en relación con su duración 44,6% refieren que lo su duración ha sido de más de un año y otro 40,6% dice que lo presenta a diario(22).

Como se ha mencionado anteriormente el costo del tratamiento y las consultas médicas es uno de los aspectos importantes del impacto del dolor en la salud pública. En relación a los tratamientos farmacológicos utilizados en la población chilena, el 70% ha utilizado antiinflamatorios no esteroideos (AINES), un 20% el paracetamol y menos del 10% ha utilizado opioides(1). Es importante destacar que alrededor del 30% de los encuestados en este estudio refirió que no presentó un alivio en el dolor y el 50% la respuesta al tratamiento fue moderada(1). Estos datos nos demuestran la relevancia de la creación de nuevos fármacos para el manejo del dolor que sean seguros, económicos y efectivos.

### **6.3 Mecanismos fisiopatológicos bajo el dolor crónico**

El dolor crónico se considera como un dolor recurrente que tiene una duración mayor a 3 meses(23), este abarca dos tipos de dolor: el neuropático e inflamatorio, el primero se define como “una lesión o enfermedad que causa un daño en el sistema somatosensorial”(24) en cambio el segundo es un proceso en el cual se desencadena una respuesta inflamatoria debido a un daño tisular y que trae como consecuencia que estímulos inocuos generen dolor(25). Si

bien estos procesos tienen una etiología diferentes poseen mecanismos subyacentes en la generación del dolor(26).

Después de una lesión se activan diversos mecanismos de respuesta, involucrando los procesos de traducción y transmisión, en este proceso patológico se ha visto que los potenciales de membrana se modifican alterando la conducción de la información correcta y propiciando la hiperexcitabilidad neuronal, en lesiones nerviosas se ha observado un cambio en la excitación de las neuronas en la zona lesionada e incluso en tejidos adyacentes(27). Asimismo las fibras A y C interactúan entre sí modificando los potenciales de acción, si bien en la fisiología normal no causan modificaciones en los potenciales, en presencia de lesiones generan cambios en los potenciales de acción(28). La explicación de estos cambios es probablemente por la participación del TNF- $\alpha$  que es secretado por células inmunitarias, así como por las células gliales, esta citoquina participa activamente en los procesos lesivos, el aumento de TNF- $\alpha$  sensibiliza las neuronas del ganglio de la raíz dorsal (DRG) mediante la activación de los canales iónicos sensibles al ácido(29), generando estados de alodinia, en el mismo sentido, promueve y mantiene el estado de hiperalgesia(30), además no solo actúa a nivel de asta dorsal, sino que se ha visto un papel en la disminución de la actividad glutamatérgica mediante GABA y dopaminérgica a nivel de la SGP ventrolateral(31).

Otro proceso involucrado en la generación patológica de dolor es el cambio de la composición de los canales iónicos, los canales de sodio juegan un rol crítico en los potenciales de acción de las membranas, durante las lesiones nerviosas en las neuronas DRG ocurre una redistribución de los canales de sodio lo que explicaría el cambio electrofisiológico en el dolor crónico(32), además de una hiperexcitabilidad de los canales de sodio dependiente de voltaje en sitios donde ha ocurrido un daño nervioso(33) e incluso mutaciones que generan una ganancia de función de estos(34), contribuyendo a una sensibilización en las fibras nociceptivas.

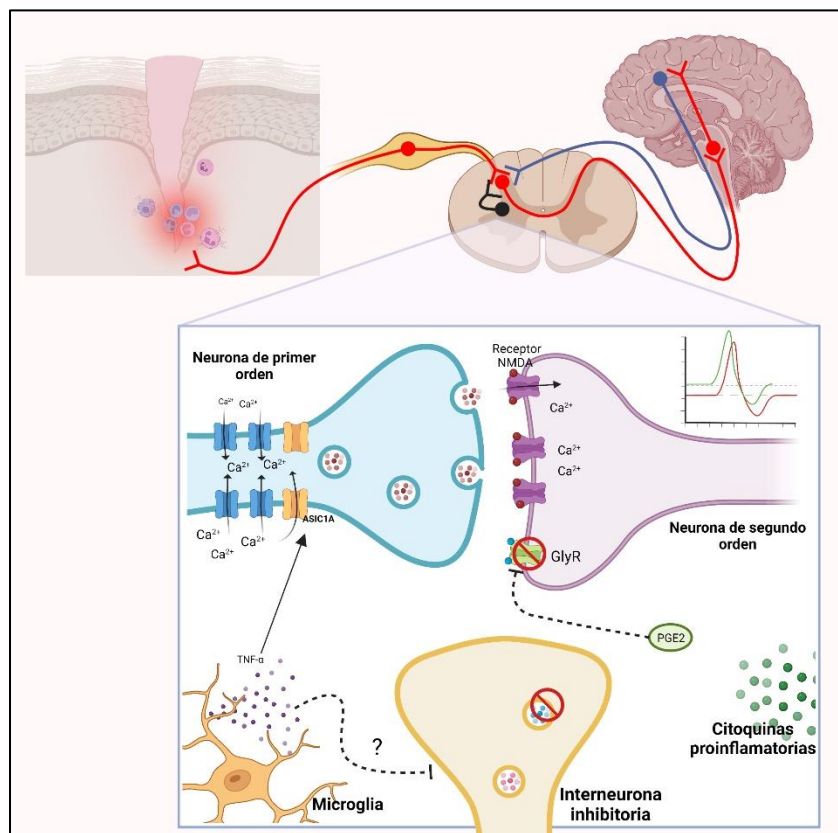
A nivel post sináptico, la inflamación promueve la liberación de glutamato, este realiza la activación de diversos receptores ionotrópicos(26), siendo el más importante NMDA el cual juega un rol principal en la hiperalgesia(35). Además de la liberación de glutamato, en condiciones inflamatorias ocurre un aumento en la expresión de los receptores NMDA, lo mismo ocurre después de una lesión nerviosa(36). Mediante el cambio del flujo del  $Ca^{++}$  promueve la activación de diversas moléculas influyendo en la excitabilidad de las neuronas post sinápticas del asta dorsal, incluidas las del tracto espinotalámico contribuyendo al proceso de sensibilización central(37,38). En centros superiores como la corteza anterior cingulada (ACC) la regulación positiva de los receptores NMDA contribuye a la mantención del dolor persistente en respuesta a eventos inflamatorios(35).

Como se mencionó en la sección anterior, el proceso del dolor es altamente regulado por lo que existen procesos inhibitorios que regulan la respuesta a este, cuando el dolor se cronifica se ha visto que ocurre una pérdida de inhibición(39) afectando a los receptores de glicina y GABA, en este último se ha visto que, si bien no existe pérdida de receptores a nivel presináptico, la liberación de GABA se encuentra disminuida afectando a la inhibición postsináptica(40). Por otro lado, autores han encontrado que existe un aumento de las neuronas GABAérgicas y glicinérgicas en modelos de dolor crónico y modelos inflamatorios(41).

La desinhibición de espinal es caracterizada por ser provocada a través de mediadores inflamatorios endógenos como la prostaglandina E2 (PGE2) y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)(42). La PGE2 activa los receptores de prostaglandina E del subtipo EP2 lo que conduce a una fosforilación e inhibición dependiente de la proteína quinasa A de los receptores de glicina que contienen la subunidad  $\alpha 3$  (GlyR $\alpha 3$ )(43,44), generando la pérdida de la sinapsis glicinérgica inhibitoria. En el caso del BDNF, las interacciones con receptores de tirosina quinasa (Trk) generan un aumento en las corrientes de calcio propiciando la plasticidad neuronal, así mismo un aumento en la vía BDNF/TrkB induce estados de hiperalgesia y la liberación de este mediador por las glías induce la liberación de citoquinas

proinflamatorias(45,46). En centros superiores se ha visto un efecto de estas citoquinas como la interleuquina 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) interactúa con las neuronas de la amígdala modulando la sinapsis inhibitoria glicinérgica mediante el receptor de glicina(47).

Los principales mecanismo se esquematizan en la Figura 4, donde estos factores contribuyen a la generación de dolor crónico y al mantenimiento del cuadro. El control de uno de estos factores podría ayudar al mejoramiento de la patología, como potenciar las corrientes inhibitorias de la médula espinal o disminuir la activación de los receptores NMDA.



**Figura 4: Fisiopatología del dolor crónico.** Después de una lesión se liberan una serie de mediadores proinflamatorios, estos activan los canales sensibles al ácido (ASIC1a) de las neuronas de primer orden despolarizándolas(29), además ocurre un aumento en la expresión de los canales de calcio ingresando este ion(32,33), esto promueve la liberación de las

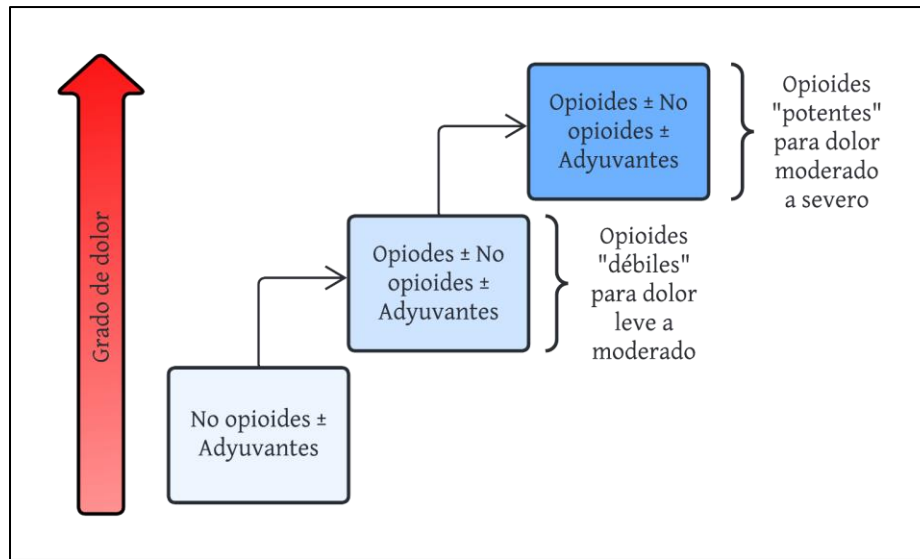


vesículas que contienen glutamato, el cual activa los receptores NMDA de la neurona de segundo orden(36); el aumento de cargas positivas genera hiperpolarización (línea verde) haciendo que las neuronas DRG sean hiperactivas. Paralelamente, las citoquinas proinflamatorias como la PGE2 inhibe los receptores inhibitorios de glicina(42) y la liberación de citoquinas proinflamatorias por la microglía generan una inhibición de las interneuronas inhibitorias impidiendo la liberación de GABA y glicina(40). De esta manera aumentan las señales potenciadoras del dolor y disminuyen las inhibitorias, generando el cuadro de dolor crónico. *Elaboración propia.* Creada usando Biorender.com.

#### **6.4 Fármacos utilizados en el manejo del dolor**

Como se ha mencionado en las secciones anteriores, el dolor es un proceso complejo que afecta a un parte de la población de manera tanto física como emocional, además de generar un impacto económico debido al requerimiento de terapias farmacológicas.

Los fármacos analgésicos utilizados se pueden dividir en opioides y no opioides, siendo la administración dependiente del grado del dolor que padezca el paciente, de acuerdo con la escala de la OMS(48) (Figura 5). Dentro de los analgésicos no opioides se encuentran los antiinflamatorios no esteroidales (AINEs) y el paracetamol, por otro lado, los opioides se subdividen en “débiles” y “potentes”, los primeros corresponden a codeína, tramadol e hidrocodona; en los “potentes” se encuentran la morfina, el fentanilo, oxycodona entre otros.



**Figura 5: Uso de fármacos de acuerdo con cadena de analgésicos de la OMS.** Tomado y adaptado de la OMS. 1996. (48)

En Chile el ministerio de salud no tiene guías clínicas para el manejo del dolor crónico no oncológico, y sus guías se centran en el cuidado paliativo de los dolores oncológicos. Sin embargo, la Sociedad de anestesiología de Chile (SACH) en 2007 formó un comité de expertos para realizar una recomendación en la administración de fármacos para el manejo del dolor crónico no oncológico, los cuales se resumen en la Tabla 1.

Por motivos de una mejor comprensión, se agruparán en tres grupos: no opioides, opioides y fármacos adyuvantes, donde se explicará en grandes rasgos el mecanismo de acción y los efectos adversos de su uso para el tratamiento del dolor crónico.

**Tabla 1: Fármacos recomendados para el manejo del dolor crónico en Chile**

<b>Clasificación</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Dosis máxima</b>
<b>AINEs</b>	Meloxicam	15 mg c/ 24h
	Diclofenaco	200 mg c/24h
	Ketoprofeno	300 mg c/24h
	Celecoxib	400 mg c/24h
<b>Paracetamol (acetaminofeno)</b>		4 g c/24h
<b>Opioides</b>	Tramadol	200-300 mg c/24h
	Morfina oral	10-60 mg c/24h
	Oxicodona	20-40 mg c/24h
	Buprenorfina*	35 ug/h
	Fentanilo*	25-50 ug/h
<b>Antidepresivos</b>	Amitriptilina	25-75 mg c/24h
	Clomipramina	75 mg c/24h
	Venlafaxina	150-225 mg c/24h
	Duloxetina	30-60 mg c/24h
<b>Anticonvulsivantes</b>	Gabapentina	3600 mg c/24h
	Pregabalina	600 mg c/24h
	Lamotrigina	400 mg c/24h
	Oxcarbazepina	2400 mg c/24h
	Topiramato	100 mg c/24h
<b>Hipnóticos</b>	Zolpiden	20 mg/acostarse

Tomado y adaptado de Recomendaciones para el manejo del dolor crónico no oncológicos, Sociedad de Anestesiología de Chile, 2007(49).

\*Modo de administración en forma de parches dérmicos.

### **6.4.1 Analgésicos no opioides**

De acuerdo con lo mencionado anteriormente, en esta categoría se encuentran el paracetamol (acetaminofén), aspirina y otros AINEs. El mecanismo de acción es mediante la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), es importante mencionar que existen dos tipos de COX; COX-1 de tipo constitutiva, necesaria para funciones fisiológicas en el estómago, riñones y plaquetas(50), y por último la COX-2 de tipo inducible asociada a la respuesta inflamatoria.

Estos fármacos tienen buena adhesión a las proteínas plasmáticas, explicando así su buena biodisponibilidad, ya que no se excretan por el riñón. La metabolización es realizada a nivel hepático específicamente en el citocromo P450(51), que inactiva el compuesto y permite la excreción a nivel renal y biliar.

Actualmente los AINES se utilizan con moderación debido a la generación de efectos adversos, estos efectos están relacionados a la inhibición inespecífica de las COX, siendo la inhibición de la COX-1 la principal causa de los daños debido a que los efectos de protección en la mucosa intestinal y la perfusión renal son inhibidos(52). Pese a esto el uso de AINES muestra una buena efectividad e incluso un estudio comparativo con opioides demostró que no existe una diferencia significativa en los efectos de mejora de función en pacientes con dolor de espalda crónico y osteoartritis de cadera o rodilla(53).

### **6.4.2 Opioides**

Los opioides son fármacos que interactúan con los receptores opioides, de estos existen cuatro tipos: Mu, Kappa, Delta y Sigma, que se encuentra acoplados a un proteína G y su distribución es diferente en cada parte del SNC y en tejidos periféricos(54,55). En la normalidad estos receptores son estimulados, post un estímulo nociceptivo, por los opioides endógenos como la encefalina, la endorfinas y la dinorfina. La llegada de un estímulo

nociceptivo, genera la liberación de las vesículas que los contienen, esta liberación ocurre a medida que avanza el estímulo en donde los opioides endógenos se infunden llegando incluso a otros sitios extra sinápticos, de manera que incluye áreas más amplias de sinapsis(54).

El mecanismo de acción de los opioides es mediante el acoplamiento del receptor a la proteína G, la activación del receptor conlleva que la proteína G se disocie(54), modulando un serie de efectores intracelulares que provoca una disminución en la generación de AMPc(55) y una disminución del ingreso de  $Ca^{+2}$  con un aumento de la salida de  $K^{+}$  intracelular resultando en una hiperpolarización celular(56), además la reducción del calcio inhibe la liberación de vesículas que contienen neurotransmisores excitatorios y neuropéptidos(57), de esta manera las señales nociceptivas son inhibidas generando un estado de analgesia.

La indicación de opioides para el manejo del dolor crónico requiere una evaluación clínica extensa que evalúe el beneficio-daño de la terapia, debido a que tienen una gran probabilidad de generar adicción, la mayoría de estas adicciones inician como un tratamiento bajo receta médica y controlado, pero luego un uso desproporcionado o indebido genera este trastorno. Por ese motivo el uso del tipo de opioide y dosis debe ser evaluado individualmente, empezando por pequeñas dosis para evitar el desarrollo de eventos adversos(58).

Otro efecto no deseado de la terapia con opioides es el desarrollo de una hiperalgesia en paciente tratados prolongadamente con estos fármacos(57), en modelos animales se ha graficado esta característica, pero aún faltan datos para saber el verdadero origen de este efecto paradójico. También estos efectos adversos se relacionan con la sensibilidad a la ansiedad en los pacientes, siendo esta un factor predictor para el abuso de la terapia con opiáceos(59).

### **6.4.3 Fármacos adyuvantes**

Los fármacos adyuvantes son empleados de manera que “ayuden” a los fármacos primarios para el dolor (opioides y AINEs). Aunque la finalidad de estos es el tratamiento de otras patologías complementan el tratamiento del dolor crónico, debido a que pueden presentar sinergia entre si(60).

Los más utilizados son los anticonvulsivantes, su uso es mayoritariamente para el dolor de tipo neuropático sobre todo en dolores lancinantes, es decir de tipo calambre, estos pueden ser usados como monoterapia, así como en combinación con otros fármacos(60). Dentro de estos encontramos la gabapentina y pregabalina, estos fármacos son derivados de GABA y se cree que su mecanismo de acción es mediante la unión a los canales de calcio, de manera que modula su ingreso(61); Otorgándole efectos antiepilépticos, analgésicos y sedantes. En relación con los efectos adversos, la mayoría es somnolencia, mareos y edema periférico(62,63). Otros fármacos utilizados, pero de dudosa eficacia son la lamotrigina, oxcarbazepina y topiramato, estos son mal tolerados y presentan más efectos adversos como pérdida de peso(60), además de los mencionados anteriormente.

### **6.5 Sinapsis inhibitoria glicinérgica**

La glicina es un aminoácido no esencial que forma parte de los 20 aminoácidos presentes en las células animales y se encuentra ampliamente distribuido, en zonas como el tronco cerebral y a nivel de la médula espinal se encuentra fuertemente expresada en la sustancia gris especialmente en la zona ventral del área lumbar(64). Si bien es uno de los aminoácidos más pequeños participa en diversos procesos biológicos, como el control motor a través de las células de Renshaw que por medio de este neurotransmisor inhiben los impulsos motores descontrolados de las motoneuronas(65) y como se ha mencionado participa en la regulación del sistema nociceptivo.

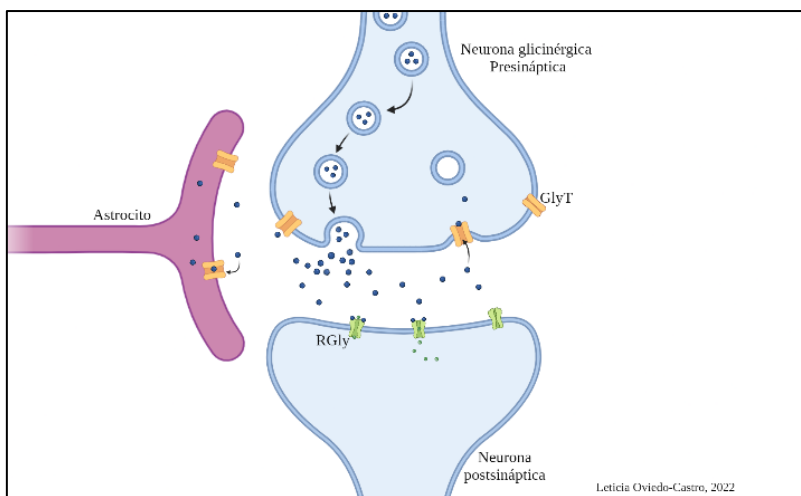
De acuerdo con la información previamente mencionada, el receptor NMDA juega un rol importante en la despolarización de membranas de las fibras aferentes primarias en el dolor, la glicina interactúa con este receptor facilitando la interacción con su ligando el glutamato, de manera que ocurra su apertura contribuyendo a aumentar los potenciales excitatorios a nivel del SNC(66), la hiperexcitabilidad de las fibras nociceptivas ocurre en el dolor neuropático(28).

Las interneuronas glicinérgicas inhibitorias con la llegada de un estímulo que causa una despolarización que trae como resultado la generación de un potencial de acción, el aumento del calcio en la neurona presináptica libera las vesículas permitiendo que estas se acerquen a la membrana del terminal sináptico, un complejo molecular de la pared de la vesícula denominado V-SNARE, interactúa con otro complejo molecular análogo llamado T-SNARE, fijando la vesícula en la membrana, esta vesícula se funde con la membrana de la neurona presináptica generando la exocitosis que trae como consecuencia la liberación del contenido, en este caso el neurotransmisor glicina, hacia la hendidura sináptica(67).

La liberación de glicina a la hendidura sináptica genera la activación de sus receptores (RGly) en la neurona postsináptica, estos receptores generan la entrada del anión cloro (Cl-) hiperpolarizando la neurona, por ende, inhibiendo la propagación de la señal. Este efecto se revierte cuando las concentraciones de glicina a nivel de la hendidura sináptica disminuyen, mediante la reincorporación de esta en las neuronas, esta acción esta mediada por los transportadores de glicina (GlyT) que se encuentran ubicados a nivel de la membrana del terminal sináptico de la neurona presináptica y en células gliales (Figura 6).

Los transportadores de glicina han sido estudiados como una posible diana terapéutica, la inhibición de estos genera un efecto de anti-alodinia(68) debido que se incrementa la concentración de glicina a nivel post sináptico aumentando la interacción con receptores de glicina que tienen un efecto inhibitorio en la transmisión del dolor. Asimismo, los agonistas

del receptor de glicina han sido ampliamente estudiados como posibles fármacos para el tratamiento en especial por la variabilidad de subunidades que presentan distintos perfiles farmacológicos.



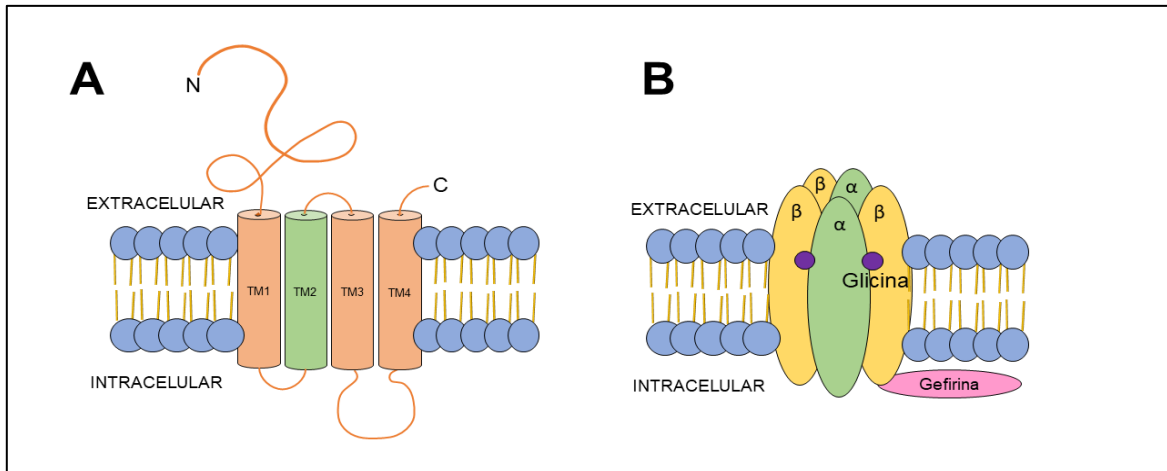
**Figura 6: Esquemática de sinapsis glicinérgica.** Se puede observar la liberación de glicina en hendidura sináptica estimulando los receptores de glicina (RGly) de la neurona postsináptica. La glicina es recapturada a través de los transportadores de glicina (GlyT) de la neurona presináptica y de los astrocitos. *Elaboración propia.* Creada usando Biorender.com

### 6.5.1 Receptor de glicina

Los RGly son canales iónicos activados por ligando (LGIC) del grupo I que pertenecen a la familia de receptores del bucle Cys(69), están conformados por las subunidades  $\alpha(1\rightarrow 4)$  y  $\beta$ , las subunidades alfa son codificadas por cuatro diferentes genes denominados *Gla(1\rightarrow 4)*, en cambio la subunidad  $\beta$  es codificada por un único gen *Glr $\beta$* . Cada subunidad consta de un gran dominio de unión extracelular, cuatro segmentos transmembrana (M1-M4) y un bucle intracelular largo entre M3 y M4 (Figura 7A), la unión de sus agonistas interactúa



con residuos de segmentos terminales de M2 generando una rotación abriendo el poro del canal(68).



**Figura 7: Receptor de glicina canal de tipo ligando dependiente.** A) Composición de subunidad B) Receptor de glicina heteropentámero con disposición  $2\alpha:3\beta$ , la subunidad  $\beta$  interacciona con la proteína gefirina que se encuentra en el citoplasma. *Elaboración propia.*

La composición de RGly puede ser homopentamérica o heteropentamérica, la subunidad  $\beta$  no puede formar canales por si sola por lo que siempre será encontrada asociada a subunidades  $\alpha$  en una disposición estequiométrica de  $3\alpha: 2\beta$  o  $2\alpha: 3\beta$ . Durante el desarrollo es posible encontrar diversos subtipos del receptor (Tabla 2), dependiendo de la isoforma de la subunidad  $\alpha$ , encontrándose en la adultez las isoformas  $\alpha 1$  y  $\alpha 3$ , en su mayoría, conformando este receptor(69).

Tabla 2: Subunidades del receptor de glicina.

<b>Gen</b>	<b>Ubicación cromosómica</b>	<b>Proteína</b>	<b>Lugares de expresión</b>	<b>Mutaciones</b>	<b>Referencia</b>	<b>Cuadro Clínico asociado</b>
<b>GLRA 1</b>	5q33.1	Subunidad $\alpha 1$ del receptor de glicina	Médula espinal y tronco encefálico	Mutación $\alpha 1S270T$	Wu et al. 2020 (70)	Hiperekplexia hereditaria
<b>GLRA 2</b>	Xp22.2	Subunidad $\alpha 2$ del receptor de glicina	Médula espinal, tronco encefálico y colon.	Mutación sin sentido p.N136S	Iossifov et al. 2014 (71)	Trastorno del espectro autista
<b>GLRA 3</b>	4q34.1	Subunidad $\alpha 3$ del receptor de glicina	Fuertemente expresado en el SNC	Gen silenciado	Muñoz-Montesino et al. 2020 (72)	Hiperalgnesia térmica y alodinia
<b>GLRA 4</b>	Xq22.1	No codifica proteína	-	-	-	-
<b>GLRB</b>	4q32.1	Subunidad $\beta$ del receptor de glicina	Fuertemente expresado en el SNC	Sustituciones M177R, L285R y W310C	James et al. 2013 (73)	Hiperekplexia hereditaria

*Elaboración propia.*

Como ya se ha mencionado anteriormente, un cambio en las corrientes inhibitorias se ha visto implicado en dolor crónico(39). RGly es uno de los receptores más importantes, a nivel de SNC junto con GABA<sub>A</sub>; anteriormente se consideraba que este estaba mayormente presente a nivel de asta dorsal, pero se ha visto que su distribución es amplia encontrándose en zonas como el bulbo olfatorio, núcleo vestibular, cerebelo; áreas en donde se ve implicado el procesamiento emocional del dolor(74). El mecanismo de inhibición es mediante el ingreso de iones cloro (Cl<sup>-</sup>) hiperpolarizando las membranas de las neuronas postsinápticas. En estados crónicos mediadores inflamatorios, como lo es PGE<sub>2</sub>, reduce la sinapsis glicinérgica propiciando estados de hiperalgnesia y alodinia(43), por este motivo los receptores de glicina

están siendo utilizados como una diana terapéutica(75), un ejemplo de esto es el uso de cannabinoides los cuales modulan alostéricamente el receptor teniendo un efecto de anti alodinia en dolor inflamatorio y neuropático(76).

A continuación se describirán los RGly que contienen diferentes subunidades  $\alpha$  y su participación en la nocicepción.

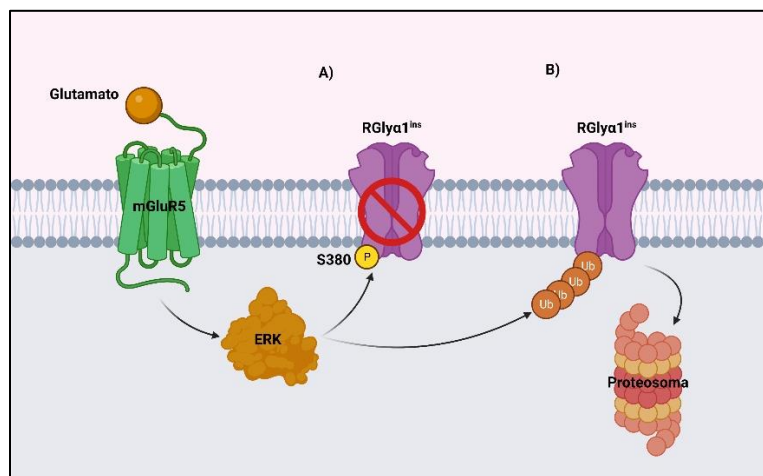
#### **6.5.1.1 Receptores de glicina que contienen subunidad $\alpha 1$**

El receptor de glicina compuesto por subunidades  $\alpha 1$ , es codificado por el gen *Gla1* ubicando en el cromosoma 5. Esta subunidad se encuentra fuertemente expresada en el asta dorsal y ventral de la médula espinal, y en los núcleos del tronco encefálico(74). Para el caso de la subunidad beta en receptores heteroméricos esta se encuentra ampliamente distribuida en el sistema nervioso central.

Los RGly $\alpha 1$  y RGly $\alpha 1\beta$  han sido ampliamente estudiados por su relación con el cuadro hiperekplexia hereditaria, en la cual se han identificado mutaciones sin sentido en el gen *Gla1* resultando en sustituciones aminoacídicas en dentro del bucle extracelular que une los segmentos transmembranales M2 y M3, así también cambios dentro del segmento M2(77). Un estudio realizado en pacientes que poseen hiperekplexia hereditaria y mutaciones en el gen *Gla1*, demostró que las mutaciones en esta subunidad generan una menor tolerancia al dolor (78).

Como se ha mencionado anteriormente, en el asta dorsal de la medula espinal se encuentra una gran cantidad de fibras nociceptivas, especialmente en las láminas I a IV, siendo la puerta de entrada de la información nociceptiva hacia los centros superiores. En modelos de dolor inflamatorio, las corrientes glicinérgicas se encuentran inhibidas en la lámina II y III (79), los RGly $\alpha 1$  y RGly $\alpha 1\beta$  se encuentran fuertemente expresados en la lámina II. Por otro lado,

la sensibilización periférica se encuentra asociada al asta dorsal de la médula(80), por ende se puede asociar a una participación de estos subtipos del receptor de glicina en la pérdida de inhibición que propia la sensibilización de las fibras nociceptivas. Otro estudio realizado por Patrizio y colaboradores (2017), utilizó IL-1 $\beta$  en células cultivadas que expresaban receptores de glicina  $\alpha 1$  y  $\alpha 3$ , determinando que las corrientes inhibitorias de receptores  $\alpha 1$  se encuentran disminuidas, en comparación con  $\alpha 3$  que no se modificaban(81). En el mismo sentido, estas citoquinas contribuyen a la activación de los canales de calcio promoviendo la liberación de glutamato desde las vesículas, este al interactuar con los receptores de glutamato (mGluR) presentes en la neurona postsináptica suprimen la sinapsis glicinérgica mediante una fosforilación dependiente de la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK) y por una ubiquitinación del RGly $\alpha 1^{ins}$  (Figura 8) contribuyendo al dolor inflamatorio en el modelo de ratón de inyección de formalina(82).



**Figura 8: Inhibición de la sinapsis glicinérgica por glutamato.** La activación del receptor metabotrópico de glutamato 5 (mGluR5) por el glutamato activa una proteína quinasa regulada por señales extracelulares (ERK) que (A) fosforila el residuo S380 del receptor de glicina inhibiéndolo, (B) también genera una ubiquitinación del receptor provocando la endocitosis para luego ser degradado por el proteasoma. Tomado y adaptado de San Martín, V. 2022(83). Creada usando BioRender.com

Otro rol importante es la plasticidad neuronal otorgada por  $\alpha 1$ , un estudio con ratones de genotipo *Gla3*<sup>-/-</sup>(84), las sinapsis inhibitorias se encuentran controladas de manera dual, es decir con GABA y glicina, además ocurre un aumento en la expresión del ARN mensajero de la subunidad  $\alpha 1$  y  $\beta$ , por ende se puede concluir que este subtipo es el encargado de compensar la pérdida de  $\alpha 3$ .

Estos estudios demuestran que los RGly $\alpha 1$  participan en el control de la nocicepción e incluso compensan la perdida de funcionalidad de otra isoforma. Esta subunidad es afectada afectados por componentes involucrados en la fisiopatología del dolor crónico, como el aumento de la liberación de glutamato y la elevación de la IL-1 $\beta$ .

#### **6.5.1.2 Receptores de glicina que contienen subunidad $\alpha 2$**

La subunidad  $\alpha 2$  es codificada por el gen *Gla2* ubicado en el cromosoma X, esta subunidad se encuentra en poca cantidad en el sistema nervioso en ratones adultos, pero en estadios embrionarios se encuentra fuertemente expresada(74), por ese motivo es considerada de baja relevancia en los estímulos nociceptivos.

Un estudio reveló que en interneuronas corticales, los receptores de glicina homoméricos  $\alpha 2$  se encuentran fuertemente expresados y promueve la migración de interneuronas corticales, un proceso clave en el desarrollo del sistema nervioso central(85). Por otro lado ratones adultos *Gla2*<sup>-/-</sup> inyectados con Zymosan muestran una hiperalgesia prolongada en comparación con ratones de genotipo normal, lo que nos sugiere la contribución de la subunidad  $\alpha 2$  en la resolución del dolor inflamatorio(86).

En modelos de neuropáticos, en 2011 un estudio de Esmaeili y colaboradores utilizando un modelo de lesión de la médula espinal (SCI) se demostró que la expresión del ARN mensajero de la subunidad  $\alpha 2$  se encuentran disminuida en tejido caudal y no se recuperan estos niveles incluso en 10 días posteriores a la lesión(87). En cambio, un estudio del 2019 desarrollado por Yu y colaboradores, utilizando un modelo de ligadura del nervio espinal (SNL) midieron los niveles de RNA del gen *Gla2* utilizando RNA-Seq, se encontró un aumento en la expresión de *Gla2* a los 7 días de la cirugía(88). Pese a que ambos resultados son contradictorios, posiblemente la diferencias en el modelo de dolor utilizado, ambos tienen en común existencia de un cambio en la expresión de RNA de la subunidad, por ende podría contribuir a cambios en las corrientes inhibitorias glicinérgicas mediadas por la subunidad  $\alpha 2$  después de una lesión nerviosa.

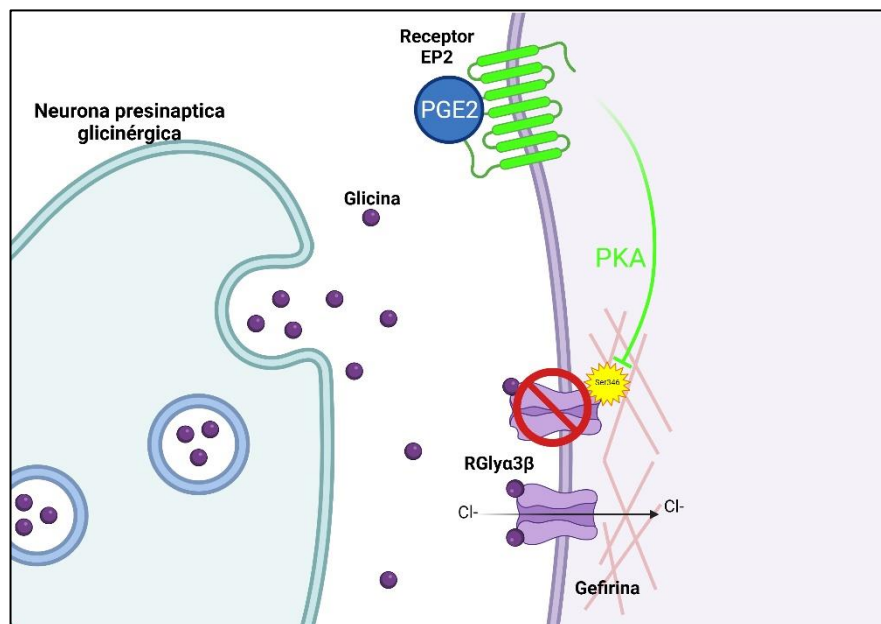
Pese a que esta subunidad no se ha relacionado directamente con la generación del dolor crónico, la ausencia de ella genera hiperalgesia y alodinia y su expresión se encuentra alterada en situaciones de lesión nerviosa, por lo que un podría atribuirse una participación en la desinhibición espinal en el dolor crónico.

### **6.5.1.3 Receptores de glicina que contiene la subunidad $\alpha 3$**

La subunidad  $\alpha 3$  es codificada por el gen *Gla3* ubicado en el cromosoma 4, se encuentra fuertemente expresado todo el sistema nervioso central, especialmente en el asta dorsal de la medula espinal sobre todo en las láminas II y III(74).

En la inflamación ocurre un aumento de PGE2 como respuesta al daño, esta genera la disminución de las corrientes inhibitorias glicinérgicas(43).Un estudio utilizando ratones *Gla3*<sup>-/-</sup> la inyección de PGE2 no genera estados de hiperalgesia ni afecta las sinapsis glicinérgicas(89), asimismo otro estudio utilizando el mismo modelo *Gla3*<sup>-/-</sup> al ser sometidos a estímulos dolorosos como con inyección de Zymosan y CFA estos no generan sensibilización ni hiperalgesia(90).

La inhibición  $\text{RGly}\alpha_3$  en inflamación se podría explicar por una fosforilación en aminoácidos específicos de la subunidad. Han y colaboradores (2013)(91) encontraron que el aminoácido serina 346 ubicado entre el segmento  $\text{TM3}$  y  $\text{TM4}$  al ser fosforilado ejerce un cambio conformacional que se propaga al sitio de unión de la glicina en  $\text{RGly}\alpha_3$ , por ende afectando las corrientes glicinérgicas. Asimismo un estudio reciente de Werynska y colaboradores (2021)(92) mediante la técnica CRISPR indujo una mutación en la serina 346 de la subunidad, estos ratones al ser sometidos a Zymosan y  $\text{PGE}_2$  no generan hiperalgesia en comparación con los ratones salvajes. Ambos estudios permiten identificar a  $\text{S346}$  como un punto crítico en el desarrollo del dolor crónico de origen inflamatorio, debido a que la fosforilación generada en ese aminoácido inhibe la funcionalidad del receptor (Figura 9).



**Figura 9: Inhibición de receptores de glicina  $\alpha_3\beta$  por  $\text{PGE}_2$ .** La unión de  $\text{PGE}_2$  con el receptor E2, genera vía PKA la fosforilación de la serina 346 de manera que ocurren cambios conformacionales en la subunidad  $\alpha_3$  que impiden la unión de la glicina, por ende se inhibe la función del  $\text{RGly}\alpha_3\beta$ . *Elaboración propia.* Creado usando BioRender.com

La inhibición de los RGly $\alpha$ 3 por la PGE2, la ausencia de hiperalgesia y alodinia en ratas *Gla3*<sup>-/-</sup> en modelos de dolor inflamatorio, puede ser indicativo de que esta isoforma es clave en la desinhibición ocasionada en el dolor crónico de origen inflamatorio.

#### **6.5.1.4 Subunidad $\beta$ auxiliar en el receptor de glicina**

La subunidad  $\beta$  del receptor de glicina es codificada por el gen *Glr $\beta$*  y tiene un peso molecular de 58 kDa(69), esta subunidad no tiene la capacidad de formar canales funcionales por sí sola, pese a esto mutaciones en esta subunidad generan estados patológicos como de hiperreflexia(93), además la generación de ratones knock-out en el gen *Glr $\beta$*  genera ratones con síndrome espásticos(94), lo que nos indica la relevancia en el funcionamiento del receptor.

Por otra parte, la subunidad  $\beta$  mediante la interacción con la proteína gefirina media la formación de clústeres sinápticos, las modificaciones y la eliminación de los RGly(95). Además participa en la respuesta farmacológica del receptor, debido a que existe una diferencia de afinidad a fármacos entre receptores homopentámeros y heteropentámeros, uno de estos fármacos es ICS 205-930, utilizado para evitar la emesis en pacientes sometidos a quimioterapia, la respuesta de los receptores compuestos por  $\alpha$ 1 $\beta$  y  $\alpha$ 2 $\beta$  se potencia con bajas concentraciones de ICS, algo que no ocurre en receptores solo compuestos por subunidades  $\alpha$  lo que indica que la subunidad  $\beta$  tiene un rol crítico(96); de la misma manera esta subunidad es la subunidad ligando predominante en los RGly sinápticos heteropentámeros(97).

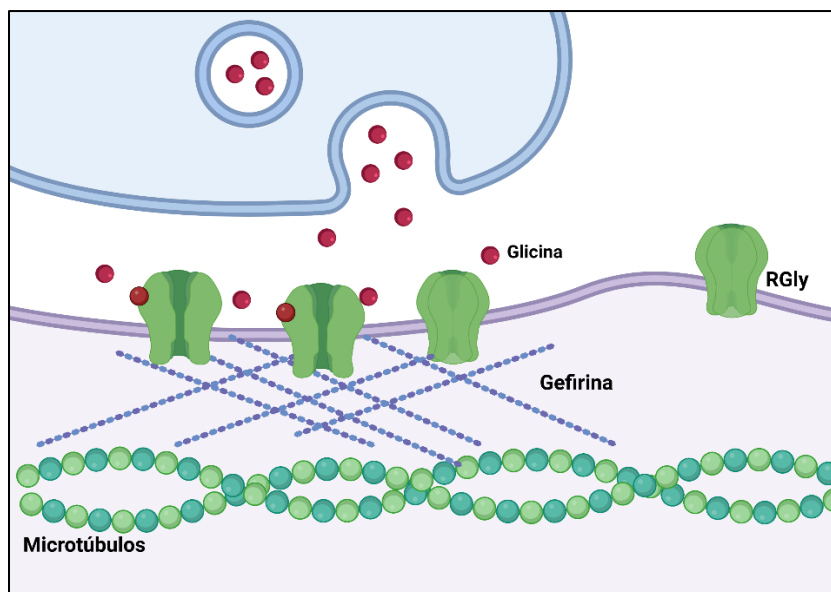
La relación de esta subunidad con el dolor crónico no ha sido estudiada, pero su importancia radica en la formación de clústeres sinápticos que hacen mas eficiente la sinapsis inhibitoria y la modulación del perfil farmacológico del receptor un punto clave en la generación de fármacos, ya que esta tiene una amplia distribución en el SNC.



### **6.5.1.5 Gefirina y receptor de glicina**

La gefirina es una proteína multifuncional codificada por el gen GPHN ubicado en el cromosoma 14. Es la responsable de la biosíntesis del cofactor de molibdeno y del agrupamiento de receptores inhibitorios RGly y GABA<sub>r</sub> tipo A en el sistema nervioso central, mediante el anclaje de los receptores inhibitorios en las neuronas postsinápticas uniéndose a las subunidades y dímeros de tubulina, de manera que queda fija en el citoesqueleto de la neurona(98).

La unión de los receptores a esta proteína genera los denominados clústeres, quedando una alta concentración de receptores en la membrana de la neurona postsináptica haciendo más eficiente la conducción de las señales inhibitorias (Figura 10). Cambios en la gefirina ya sea fosforilaciones, acetilaciones, entre otros, dificultan su unión con los microtúbulos de la célula neuronal, por ende no se pueden generar complejos estables de los receptores inhibitorios afectando en cierta medida las sinapsis glicinérgica, fosforilaciones en residuos aminoacídicos como ser207 regula negativamente la unión gefirina-microtúbulo(99). La dinámica RGly y gefirina es mediada por fuertes interacciones entre la subunidad  $\beta$  y la proteína y coexisten con uniones de proteínas andamios gefirina-RGly más débiles, otorgando un cierto grado de plasticidad a la sinapsis inhibitoria glicinérgica(100).

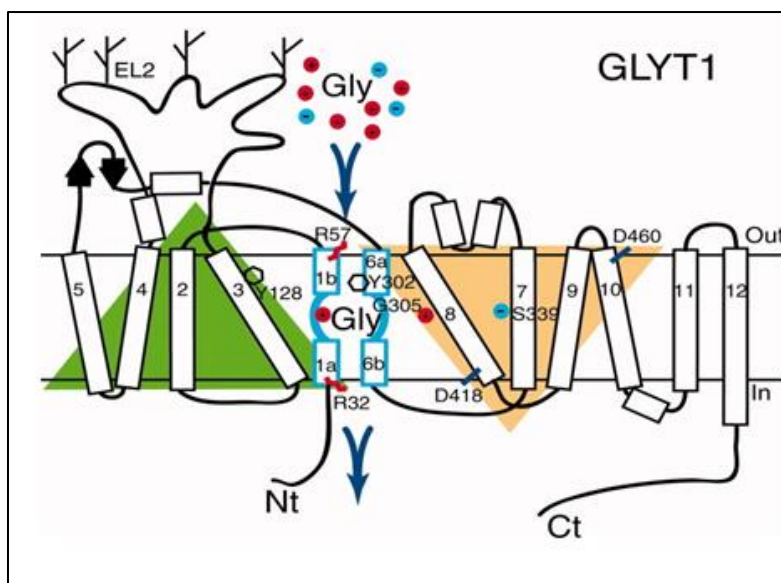


**Figura 10: Agrupación de receptores de glicina a través de gefirina.** La gefirina interactúa con el citoesqueleto de la neurona postsináptica, especialmente los microtúbulos, y con los receptores de glicina, específicamente con la subunidad beta, de manera que los fija a la membrana, agrupando varios receptores de glicina aumentando la eficacia de la neurotransmisión. *Elaboración propia.* Creado usando Biorender.com

En centros superiores como el hipocampo, la gefirina genera la agrupación de receptores de glicina heteropentámeros  $\alpha 2$  (RGly $\alpha 2\beta$ ) que se localizan entre la sinapsis GABAérgicas, posiblemente para modularlas positivamente la transmisión GABAérgica(101). Por lo tanto la gefirina es un componente clave para la agrupación de los RGly, además esta proteína podría ser modulada farmacológicamente lo que podría generar cambios en la neurotransmisión glicinérgica, un ejemplo de son los fármacos antipalúdicos denominados artemisininas que atacan la señalización de GABA<sub>A</sub> a través de la interacción con la gefirina, por ende es probable que un mayor estudio sobre moduladores de la gefirina tuviese efectos en la neurotransmisión glicinérgica(102).

### 6.5.2 Transportadores de glicina

Los transportadores de glicina (GlyT) pertenecen a la familia de transportadores dependientes de  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  (SLC6) correspondientes a proteínas politópicas con 12 dominios transmembrana (TM) y extremos amino y carboxilo localizados en el interior celular (Figura 15). Estos se ubican en el SNC en las membranas de las neuronas glicinérgicas y en células gliales. La función de estos transportadores es retirar la glicina de la hendidura sináptica mediante un mecanismo en contra gradiente de concentración. En los mamíferos es posible encontrar dos isoformas, GlyT1 y GlyT2 ambos generados por dos genes distintos, *Slc6a9* y *Slc6a5* respectivamente. Estos transportadores tienen funciones complementarias en la sinapsis glicinérgica debido a que tienen diferente distribución siendo GlyT2 expresado en las membranas de las neuronas glicinérgicas de la médula espinal, tronco encefálico y cerebelo aportando no solo en la recaptación sino también en la recuperación de las reservas vesiculares, en cambio GlyT1 se concentra en las células gliales en donde los astrocitos reactivos envuelven la sinapsis glicinérgica(103).



**Figura 11: Estructura de transportador de glicina.** Tomada de Zafra, F. 2008. (103).

Otra diferencia entre ambos transportadores es la forma en que se acoplan termodinámicamente al gradiente electroquímico del sodio, GlyT2 requiere la unión de tres iones de sodio para transportar una molécula de glicina, GlyT1 requiere solo dos iones de sodio(103), de esta manera utilizan las concentraciones intracelulares de los iones Na<sup>+</sup> y Cl<sup>-</sup> para iniciar el transporte de glicina en contra la gradiente de concentración. El proceso de transporte ocurre a través de un mecanismo de acceso alterno en el que el sustrato y los iones co-transportados están expuestos al lado extracelular o citoplasmático. Durante la translocación del estado abierto hacia afuera al abierto hacia adentro, el dominio central (TM1, TM2, TM6 y TM7) sufre cambios conformacionales, mientras los otros dominios transmembranales o dominios de andamiaje (TM3, TM4, TM8 y TM9) permanecen estables(104).

La participación de los transportadores de glicina (GlyT) en el dolor crónico ha sido pobremente estudiada y ha sido enfocada en el dolor crónico de origen neuropático, siendo las células gliales un paso importante de los cambios de expresión de los GlyT durante el dolor neuropático. Un estudio realizado por Cavaliere y colaboradores (2007) evaluó la expresión de las células gliales y del transportador GlyT1 en un modelo de lesión por constricción crónica (CCI), después de la lesión ocurre un aumento de las células gliales en el asta dorsal de la medula espinal, pero ocurre una disminución en la expresión de los GlyT1(105). Otro estudio realizado por Schlösser y colaboradores (2017), utilizó el modelo CCI pero evaluó la expresión de los transportadores en el ganglio de la raíz dorsal (DRG), en donde se observó que se expresa GlyT1 sin cambios posterior a la lesión. Ambos estudios son contradictorios, pero el uso de inhibidores de los GlyT podría ser una nueva terapia farmacológica, debido a que reducen la hiperalgesia y alodinia en ratones CCI(106).

El uso de los GlyT como una diana terapéutica para el manejo del dolor crónico es debido a que la inhibición de estos mantiene constantes las concentraciones de glicina en las hendiduras sinápticas, un estudio de Bradaia y colaboradores (2004) usando ORG 24598 y

ORG 25543, inhibidores de GlyT1 y GLT2 respectivamente, se comprobó la prolongación de las corrientes inhibitorias glicinérgica(107).

Actualmente no existen fármacos utilizados en la clínica, una mejor comprensión de los sitios de unión de los inhibidores en el transportador, podrían permitir la formulación de compuestos de unión reversible y factibles como tratamiento, aportando en la farmacología para el dolor crónico.

## **6.6. Moduladores alostéricos positivos del receptor de glicina**

### **6.6.1 Etanol y anestésicos generales**

El etanol es un depresor que altera la función del sistema nervioso central. Es capaz de inhibir los receptores NMDA y AMPA, mientras que potencia el efecto del receptor de GABA y glicina.

En concentraciones de 10mM el etanol es capaz de potenciar las corrientes glicinérgicas en células espinales cultivadas, asimismo en un entorno sináptico modula positivamente los eventos glicinérgicos potenciando los efectos inhibitorios en las células neuronales(108). Aunque los efectos del etanol en el receptor está estrechamente ligado a las isoformas de la subunidad  $\alpha$  presentes en el receptor, siendo  $\alpha 1$  y  $\alpha 2$  cruciales para los efectos en el SNC; mutaciones en estas subunidades generan receptores menos sensibles, por ende no se obtiene el efecto de sedación(109,110). La sensibilidad del receptor igual se ve afectada por la expresión de la subunidad  $\beta$ , los receptores que contienen  $\alpha 2\beta$  son mayormente sensibles al etanol(111).

En el caso de los anestésicos generales, esto es un grupo de moduladores alostéricos que generan en el SNC sedación, analgesia, inconsciencia, entre otros efectos. Los analgésicos

se pueden clasificar en volátiles e intravenoso, siendo los más utilizados el Propofol, Tiopentato de sodio, Isoflurano, entre otros.

El efecto del Propofol está principalmente dirigido hacia los receptores de GABA, la dosis terapéutica es menor a 1 mM, al aumentar a concentraciones mayores a 3  $\mu$ M se ha visto un efecto en las corrientes glicinérgicas. Derivados del Propofol 2,6-di-terc-butilfenol (2,6-DTBP) carecen de actividad sobre GABA<sub>A</sub> pero en altas concentraciones activa los RGly e incluso en modelos murinos de dolor inflamatorio tiene efectos anti-hiperalgesicos(112).

### **6.6.2 Cannabinoides**

Los cannabinoides son compuestos orgánicos, se pueden obtener de la planta *Cannabis sativa* y en el último tiempo han despertado interés debido al debate de su uso en ámbitos terapéuticos como recreativos.

El efectos de los cannabinoides está mediado por su interacción sus los receptores de cannabinoides; los cannabinoides exógenos mayormente estudiando son el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) y el cannabidiol (CBD), un metaanálisis desarrollado Whiting y colaboradores (2015) analizó 79 estudios clínicos en los que se concluyó que existe una evidencia moderada para avalar el uso de cannabinoides en el tratamiento de síndromes espásticos y de dolor crónico(113,114).

La relación entre cannabinoides y RGly se descubrió en ratones CB1 <sup>-/-</sup> y CB2<sup>-/-</sup>, en los cuales el THC y CBC mantenían el efecto analgésico en el ratón. Para analizar la contribución de los receptores en esta analgesia se estudió con ratones RGly $\alpha$ 3 knock-out los cuales no respondieron a las concentraciones de THC(115). Asimismo se ha logrado identificar residuos aminoacídicos críticos para la interacción y efecto de los cannabinoides, estos

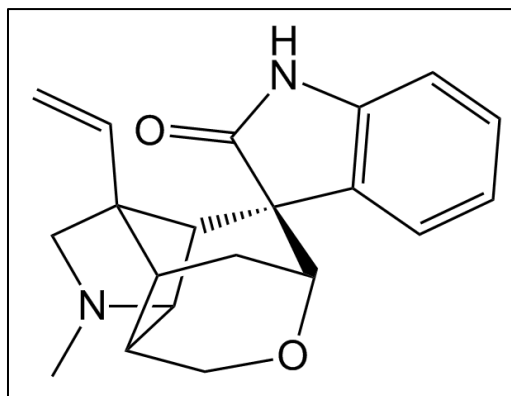
residuos se encuentran principalmente en las subunidades  $\alpha 1$  y  $\alpha 3$ (116), los sitios críticos se encuentran en la tercera hélice transmembranal de la subunidad y corresponden a los residuos de serina S296 y S309(115), ubicados en la  $\alpha 1$  y  $\alpha 3$  respectivamente, esta ubicación se encuentra cercana a la interfaz lipídica de la subunidad del receptor con la membrana de la neurona y se ha visto que el contenido de colesterol de membrana potencia o disminuye el efecto de los cannabinoides en la potenciación del RGly(117).

En modelos de dolor con ratas Sprague-Dawley se ha visto que en medios inflamatorios, la hiperalgesia inducida por CFA se ve disminuida al inyectar CBD (50mg/kg) generando efectos analgésicos. Además en el modelo de lesión del nervio lumbar (SNL) mejoró la hiperalgesia. Los efectos de analgesia son modulados por RGly $\alpha 3$  e incluso los cannabinoides en especial CBD y el derivado DH-CBD son capaces de rescatar la inhibición de estos receptores por los efectos de la PGE2(76).

Los efectos de los cannabinoides en la modulación del receptor de glicina, especialmente en las isoformas  $\alpha 1$  y  $\alpha 3$  que se encuentran fuertemente expresadas en el SNC(74), representan una posible diana terapéutica para el manejo del dolor, la investigación de compuestos análogos con bajos efectos psicoactivos pueden abrir una nueva ruta farmacológica.

### **6.6.3 Gelsemina**

La gelsemina es un principio activo y alcaloide presente en *Gelsemium elegans* (Figura 13), una planta de tipo trepadora nativa del continente asiático. Este compuesto ha sido estudiado como tratamiento en dolor crónico en modelos murino los cuales al emplear una dosis de 4 mg/Kg ejercieron efectos anti nociceptivos(118).

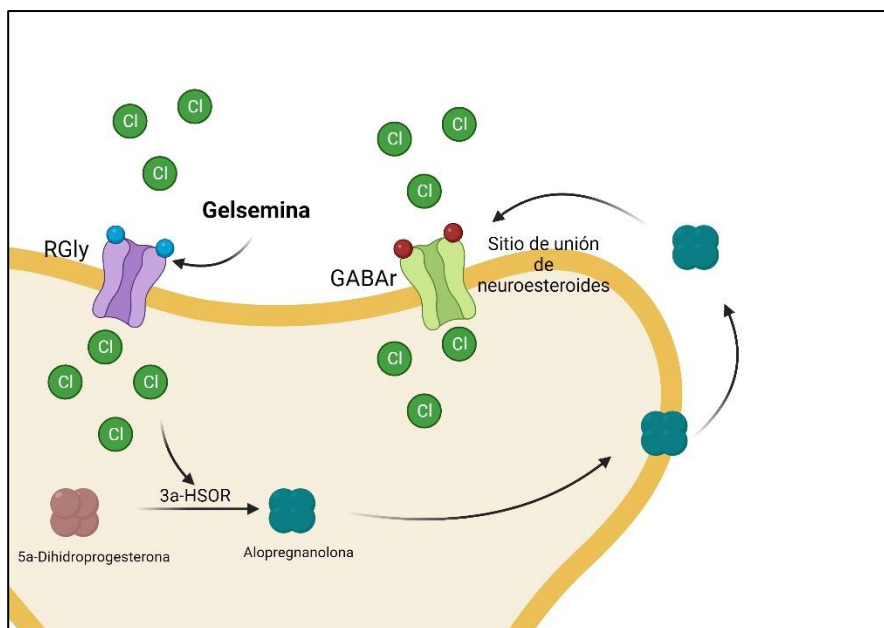


**Figura 12: Estructura molecular de la gelsemina.** Tomado de Wu, Y. 2015.(118)

Los efectos del alcaloide dependen de la conformación del receptor, tanto del isotipo de la subunidad y si es homopentámero o heteropentámero, siendo las  $RGly\alpha 1$  homopentámeros mayormente sensibles a la gelsemina aumentando la apertura del canal, por ende potenciación de la sinapsis inhibitoria, asimismo ocurre en los receptores conformados por subunidades  $\alpha 2$  y  $\alpha 3$ , lo que nos permite inferir que los efectos están asociados a sitios de unión en las subunidades  $\alpha$  (119).

El mecanismo posible de los efectos de la gelsemina mediante la activación del receptor del glicina, especialmente  $RGly\alpha 3$ , está asociado a la síntesis de alopregnanolona que modula al receptor GABA generando efectos anti-alodínicos(120). La entrada de cloruro debido a la estimulación del  $RGly\alpha 3$  por gelsemina estimula la acción de  $3\alpha$ -HSOR en la  $5\alpha$ -Dihidroprogesterona generando alopregnanolona que por acción paracrina estimula los receptores GABA adyacentes, generando efectos inhibitorios en la conducción de la señal (Figura 14).





**Figura 13: Efectos de la gelsemina en las sinapsis inhibitorias vía alopregnanolona.** La gelsemina se une al receptor de glicina favoreciendo su apertura, el ingreso de cloro estimula la 3 $\alpha$ -hidroxiesteroide oxidorreductasa (3 $\alpha$ -HSOR) que pasa de 5 $\alpha$ -Dihidroprogesterona a alopregnanolona, esa sale de la neurona y estimula al receptor GABA mediante el sitio de unión de neuroesteroides, ingresando más cloro de manera que se hiperpolariza. Tomado y adaptado de Shoaib, R. 2019 (120). Creado usando Biorender.com

## 6.6.4 Moduladores en estudio

### 6.6.4.1 Interleuquina 1 $\beta$

Se puede considerar un modulador bifásico, debido a efectos de potenciación e inhibición de la sinapsis glicinérgica(47). Es una citoquina proinflamatoria secretada en respuesta a la inflamación y es un potente agente hiperalgesico, contribuyendo a la sensibilización periférica. Su expresión se encuentra elevadas en el líquido cerebroespinal de pacientes con síndrome de dolor regional complejo(121).

Estudios de corrientes glicinérgicas en el núcleo central de la amígdala (Cea) demostraron que esta interleuquina puede modular las amplitudes y el tiempo de esta corriente. Además el sitio de unión con el receptor se ubicaría en la subunidad beta del RGly en la zona posterior del bucle C siendo los residuos tirosina 240, lisina 235 y aspartato 237 puntos críticos para la modulación del receptor(47) generando efectos bifásicos, es decir, en un inicio potencia las corrientes de glicinérgicas en la neurona postsináptica, pero luego genera una disminución resultando en la inhibición de estas(47).

#### **6.6.4.2 Ivermectina**

La ivermectina (IVM) es un compuesto antihelmíntico utilizado en la industria agrícola y para el tratamiento de parasitosis en humanos.

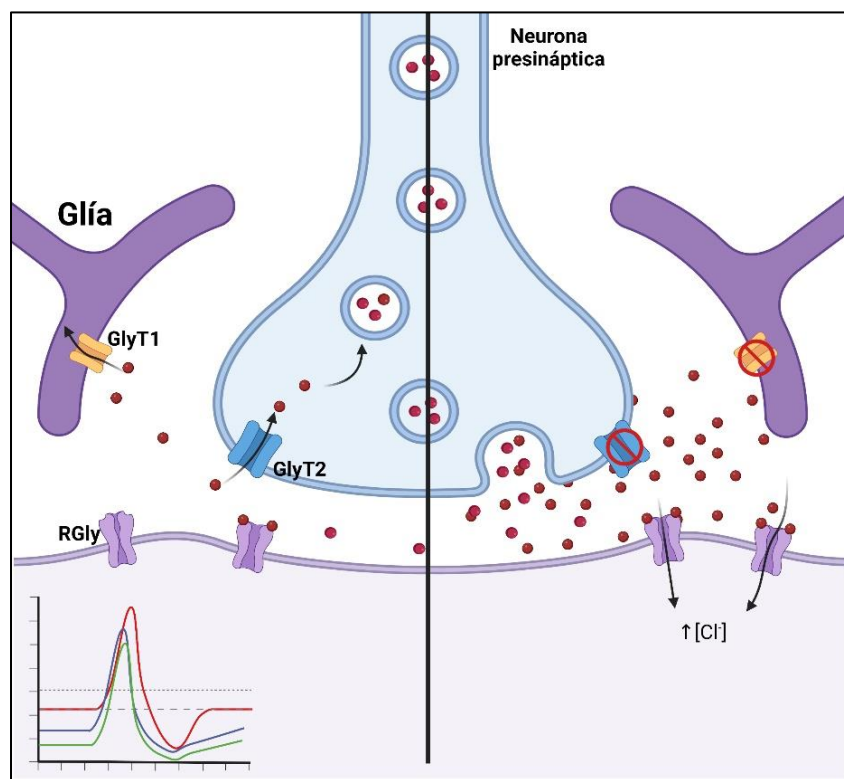
En el caso de los RGly, la unión de la IVM ocurre en TM2 siendo Ser267 y Ala288 uniones críticas para sus efectos moduladores(122), es considerado un modulador alostérico positivo cuando se encuentra en bajas concentraciones, ya que potencia la activación del receptor en concentraciones bajas de glicina(123). El posible mecanismo de esta potenciación es por la unión de la IVM en los dominios transmembrana que genera cambios conformacionales lo que podría potenciar la actividad del receptor(124). Aunque los efectos de la ivermectina en las corrientes glicinérgicas son modelados, se podría esperar un efecto similar en la clínica, debido a que las concentraciones de IVM en el torrente sanguíneo después de una dosis estándar (0,2mg/Kg) son alrededor de 0,09 $\mu$ M y de acuerdo con lo mencionado en los estudios de Shan (2001) “en concentraciones de 0,03 $\mu$ M ocurre una potenciación de los RGly”(123), esto haría consistente que las dosis clínicas empleadas pudieran activar los RGly sistémicos(125).

Por otro lado, existe una contradicción en el efecto potenciador debido a que la IVM en neuronas corticales de rata genera una inhibición de las corrientes glicinérgicas(126).

Recientemente, Bukanova y colaboradores (2021) demostraron en aislados de neuronas piramidales del hipocampo de ratas Wistar la adición de IVM inhibía las corrientes glicinérgicas(127), de esta manera en las zonas corticales este modulador adquiere una característica antagonista del RGly(126,127).

## 6.7 Inhibidores de los transportadores de glicina

A continuación, se caracterizarán los inhibidores de transportadores de glicina (figura 16) más usados en investigación sobre manejo de dolor neuropático e inflamatorio.

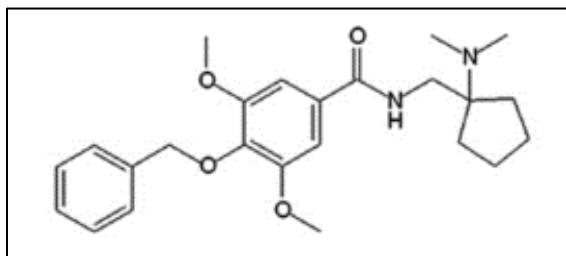


**Figura 14: Acción de los inhibidores de los transportadores de glicina.** La inhibición de los transportadores genera el aumento de las concentraciones de glicina en la hendidura sináptica, aumentando la activación de los receptores de glicina en la neurona post sináptica de manera que ingresan altas concentraciones de cloro, generando una hiperpolarización

mayor (línea verde) que con los transportadores de glicina activos (línea azul). *Elaboración propia.* Creada usando Biorender.com

### 6.7.1 ORG25543

El ORG25543 es un compuesto inhibidor selectivo del GlyT2 (Figura 17) tiene una afinidad nanomolar por el transportador uniéndose a los segmentos transmembranales 1, 3, 6 y 8 bloqueando la orientación hacia afuera de este, por ende inhiben el transporte de glicina(128). Morita y colaboradores (2008) utilizaron ORG25543 intravenoso en ratones con ligadura parcial del nervio ciático (pSNL), donde se generó una disminución en la alodinia aunque el efecto fue durante unas horas; en este mismo estudio la adición de estricnina, inhibidor específico de RGly $\alpha$ 3, inhibe el efecto anti-alodínico del fármaco(129). Esto nos sugiere que la efectividad de inhibidores de los GlyT depende de las condiciones de los receptores de glicina.



**Figura 15: Estructura molecular de ORG25543.** Tomado de Mingorance-Le, M. 2013.(130)

Un estudio realizado por Mingorance-Le Meur y colaboradores (2013) determinó las propiedades farmacológicas del compuesto mediante el ensayo con ovocitos que expresan GlyT2 humano, mediante la aplicación de glicina 15  $\mu$ M se midieron las corrientes de glicina de tres inhibidores de GlyT antes y después de un lavado, observando que en ORG25543 no ocurren cambios, por ende se une de manera irreversible al transportador, asimismo el uso

del inhibidor en un modelo murino en concentraciones de 20mg/Kg genera efectos nocivos como convulsiones y la muerte de algunos ratones además de una acumulación en el líquido cerebro espinal (130). Aunque en un estudio reciente de Mohammadzadeh y colaboradores (2021) utilizaron el inhibidor en ratas Wistar pSNL en concentraciones de 2mg/kg y 4mg/Kg observándose un efecto anti-alodínico con el uso de 4mg/kg en comparación al control(131), es decir una quinta parte de la dosis que genera efectos anti-alodínicos pero sin efectos secundarios graves.

Con los estudios mencionados anteriormente, podemos deducir que el inhibidor ORG25543 tiene un buen rendimiento como terapia en dolor crónico de origen neuropático, además se ha visto que este compuesto combinación con otro fármacos mejora su capacidad anti-alodínica y analgésica, un estudio de Kuo y colaboradores (2021) utilizó 3-piridil amida un derivado de ORG25543 (10mg/kg) en conjunto con Pregabalina (3 a 100 mg/kg) e Indometacina (10mg/Kg), fármacos utilizados comúnmente para el dolor neuropático. Este estudio fue desarrollado en ratas Sprague-Dawley que presentaban neuropatía periférica inducida por quimioterapia, el uso de ambos compuesto generaron efectos analgésicos y anti-alodínicos(132).

### **6.7.2 Sarcosina**

La sarcosina es un producto intermedio de la degradación de la glicina, inhibidor selectivo del GlyT1, Centeno y colaboradores (2009) demostró que la administración de sarcosina (500mg/Kg) en ratas con lesión nerviosa conservada (SNI) tiene un efecto anti-alodínico y un uso repetido tiene efectos anti neuropáticos a largo plazo(133).

Anteriormente, Tanabe y colaboradores (2008) realizó estudios con sarcosina en un modelo Stelzer de ligadura parcial del nervio ciático, en hipersensibilidad por estreptozotocina (neuropatía diabética) e inyección por formalina (dolor inflamatorio). En

todos los modelos analizados la adición de sarcosina genera efectos analgésicos disminuyendo la hipersensibilidad y reflejos nociceptivos (134)

Ambos estudios demuestran que el uso de un inhibidor del transportador de glicina, como la sarcosina, mejora la hiperalgesia y alodinia en cuadros de dolor crónico, sin reportarse efectos secundarios como con otros inhibidores. Aún faltan estudios que comprueben su efectividad clínica en humanos sobre todo en cuadros de origen inflamatorio, representando una arista investigativa importante para el desarrollo de fármacos para el tratamiento del dolor crónico.

### **6.7.3 ALX**

Este compuesto es un inhibidor de GlyT2, la utilización de este inhibidor induce corrientes tónicas glicinérgicas y suprime potenciales de acción espontáneos(135). Estudios en modelos CCI de Hermanns y colaboradores (2008) ALX-1393 en concentraciones 100µg mejoró considerablemente la alodinia(136), aunque otro autores con menores dosis han conseguido los mismos efectos(129)

En 2010 Haranishi y colaboradores observaron los efectos del inhibidor en ratas con dolor agudo, obteniéndose que en concentraciones menor a 40µg efectos de anti-alodina e hiperalgesia reducida, en dosis altas (60µg) ocurren complicaciones motoras y muerte por supresión respiratoria(137). Otro estudio realizado por Yoshikawa y colaboradores (2012) evaluó los niveles del ARN mensajero (ARNm) de GlyT y los efectos anti nociceptivos en ratas con vejiga irritada en donde el ARNm de GlyT2 era mayor que GlyT1 en la médula espinal, además el efecto anti nociceptivo era más notorio en ALX 1393 (inhibidor de GlyT2) en dosis 3 a 10µg, en comparación con sarcosina (inhibidor de GlyT1)(138). Barthel y colaboradores (2014) nuevamente en modelos CCI comprobaron que la adición de ALX-

1393 mejora la hiperalgesia térmica y la alodinia mecánica, además este inhibidor no altera la expresión del transportador en la médula espinal(139).

Anteriormente se mencionaron los principales hallazgos del uso de ALX-1393 en ratas con dolor neuropático, donde al emplear este inhibidor ocurren disminuciones en la hiperalgesia y alodinia, pero también es importante evaluar los efectos en modelos inflamatorios, por este motivo Takahashi y colaboradores (2015) evaluaron los efectos de la aplicación de este inhibidor en ratas con dolor inflamatorio agudo usando una inyección en la pata trasera de formalina 5%, la administración de ALX-1393 fue mediante una inyección intracerebroventricular a un volumen de 5 $\mu$ L en concentraciones de 25, 50 y 100 $\mu$ g generando efectos anti nociceptivos posiblemente por la activación del sistema descendente inhibidor del dolor(140).

En modelos inflamatorios y neuropáticos la expresión de ARNm de GlyT2 es mayor, en comparación con GlyT1(105,138), por lo que un inhibidor de GlyT2 como el ALX 1393 tendría mejor efecto como posible terapia en el dolor crónico. El uso de este inhibidor en diversos estudios de modelos neuropáticos e inflamatorios genera efectos anti nociceptivos, disminuye la hiperalgesia térmica y la alodinia mecánica(136,139,140), además solo un estudio ha reportado efectos secundarios motores en dosis elevadas que corresponde a casi el doble de la dosis necesaria para generar los efectos anti nociceptivos(137)

## **6.8 Consideraciones en el uso de moduladores del receptor de glicina e inhibidores de los transportadores de glicina.**

Las sinapsis glicinérgicas participan en la mantención del tono muscular, en modelos de esclerosis lateral amiotrófica se ha encontrado una reducción de las sinapsis glicinérgicas y una disminución de los niveles de ARNm de la subunidad  $\alpha$ 1(141). En el mismo sentido, mutaciones del gen que codifica la subunidad  $\alpha$ 1 se ha asociado a la generación de

hiperekplexia(77). En el mismo sentido el bloqueo de los receptores de glicina estriquina generan espasmos musculares esqueléticos involuntarios y dolorosos(142), por lo que la potenciación de los RGly sería esperable un efecto de relajación muscular.

En el caso los de los GlyT se ha visto que ratas con el gen del GlyT2 silenciado desarrollan un fuerte temblor espontáneo y deficiencias motoras(143), lo mismo ocurre en ratones deficientes de GlyT1, además de trastornos en la respiración(144). De esa manera es esperable que los inhibidores de GlyT tengan efectos en la respiración y musculares, solo un estudio ha reportado efectos nocivos en el uso de concentraciones elevadas inhibidor(130).

Otra consideración es el sistema de recompensa, este se encuentra ubicado en el núcleo accumbens (nAc), las sustancias altamente adictivas generan en nAc la liberación de dopamina. Los RGly se encuentran expresados en esta zona(145); El uso de moduladores positivos como el etanol y THC eleva las concentraciones de dopamina en nAc(146), lo que nos podría demostrar que los efectos adictivos de estas sustancias están regulados por los RGly del nAc. De esta manera, el uso de moduladores alostéricos positivos tiene un cierto grado de riesgo en generación de adicción. Contrariamente el uso de inhibidores de GlyT en ratas wistar ha demostrado una baja en el consumo y preferencia por el etanol(147,148), el padecimiento de dolor es un factor de riesgo para la generación de adicciones y abusos de sustancias(149). Por ese motivo, la generación de fármacos que afecten los transportadores y receptores de glicina debe considerar los efectos en el sistema de recompensa.



## 7. CONCLUSIONES

La revisión sistemática de literatura nos indica que la fisiopatología bajo el dolor crónico es diversa teniendo cambios tanto en las fibras nociceptivas como en las células gliales, además de la desregulación de los sistemas excitatorios e inhibitorios, dentro de estos últimos encontramos la sinapsis inhibitoria glicinérgica que en último tiempo ha cobrado gran relevancia debido a que ocurren desregulaciones en los receptores de glicina y en la expresión de los transportadores de glicina.

El uso de fármacos que influyen en la sinapsis inhibitoria glicinérgica como moduladores alostéricos positivos de los receptores de glicina ha demostrado una mejora en la alodinia e hiperalgesia en condiciones de dolor crónico, convirtiéndose en posibles agentes para el manejo de esta patología que afecta a uno de cada cinco chilenos(19). Asimismo los inhibidores de los transportadores de glicina han mostrados efectos anti nociceptivos y de disminución de hiperalgesia y alodinia, sobre todo en combinación con fármacos ya utilizados en el manejo del dolor crónico. Por este motivo la sinapsis inhibitoria glicinérgica es viable como objetivo farmacológico para el tratamiento en el dolor crónico y un estudio constante ayudaría a la generación de fármacos de última generación que sean seguros y eficaces en el tratamiento de esta pandemia silenciosa.

## 8. REFERENCIAS

1. Bilbeny N, Miranda JP, Eberhard ME, Ahumada M, Méndez L, Orellana ME, et al. Survey of chronic pain in Chile – prevalence and treatment, impact on mood, daily activities and quality of life. *Scand J Pain* [Internet]. 26 de julio de 2018 [citado 11 de abril de 2021];18(3):449-56. Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/sjpain-2018-0076/html>
2. Wager J, Brown D, Kupitz A, Rosenthal N, Zernikow B. Prevalence and associated psychosocial and health factors of chronic pain in adolescents: Differences by sex and age. *Eur J Pain* [Internet]. abril de 2020 [citado 17 de julio de 2021];24(4):761-72. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejp.1526>
3. Villemure C, Bushnell CM. Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? *Pain* [Internet]. febrero de 2002 [citado 30 de marzo de 2022];95(3):195-9. Disponible en: <https://journals.lww.com/00006396-200202000-00001>
4. Mashaghi A, Marmalidou A, Tehrani M, Grace PM, Pothoulakis C, Dana R. Neuropeptide substance P and the immune response. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. noviembre de 2016 [citado 31 de marzo de 2022];73(22):4249-64. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00018-016-2293-z>
5. Plaghki L, Mouraux A, Le Bars D. Fisiología del dolor. *EMC - Kinesiterapia - Med Física* [Internet]. febrero de 2018 [citado 5 de abril de 2021];39(1):1-22. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1293296518886030>
6. Das V. An Introduction to Pain Pathways and Pain “Targets”. En: *Progress in Molecular Biology and Translational Science* [Internet]. Elsevier; 2015 [citado 30 de abril de 2021]. p. 1-30. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877117315000046>
7. Le Bars D, Willer JC. Fisiología del dolor. *EMC - Anest-Reanim* [Internet]. 2005 [citado 5 de abril de 2021];31(1):1-29. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1280470305700128>
8. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell*. 16 de octubre de 2009;139(2):267-84.
9. Todd AJ. Identifying functional populations among the interneurons in laminae I-III of the spinal dorsal horn. *Mol Pain* [Internet]. enero de 2017 [citado 31 de marzo de 2022];13:174480691769300. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1744806917693003>
10. Ji RR, Berta T, Nedergaard M. Glia and pain: Is chronic pain a gliopathy? *Pain* [Internet]. diciembre de 2013 [citado 1 de abril de 2022];154(Supplement 1):S10-28. Disponible en: <https://journals.lww.com/00006396-201312001-00003>

11. Levy MN, Koeppe BM, Staton BA. Fisiología [Internet]. Madrid, etc.: Elsevier; 2009 [citado 2 de abril de 2022]. Disponible en: <http://www.elsevierlibrary.es/product/berne-y-levy-fisiologa-student-consultcom>
12. Viera C. Neurofisiología del dolor musculoesquelético. Nocicepción. En 2017. p. 91-114.
13. Cioffi CL. Modulation of Glycine-Mediated Spinal Neurotransmission for the Treatment of Chronic Pain. *J Med Chem* [Internet]. 12 de abril de 2018 [citado 30 de abril de 2021];61(7):2652-79. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jmedchem.7b00956>
14. Schaible HG, editor. *Pain Control*. 1st ed. 2015. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg : Imprint: Springer; 2015. 1 p. (Handbook of Experimental Pharmacology).
15. Thompson JM, Neugebauer V. Amygdala Plasticity and Pain. *Pain Res Manag* [Internet]. 2017 [citado 2 de abril de 2022];2017:1-12. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/prm/2017/8296501/>
16. Domenichiello AF, Ramsden CE. The silent epidemic of chronic pain in older adults. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* [Internet]. julio de 2019 [citado 8 de abril de 2022];93:284-90. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278584619300831>
17. Rodríguez I, Abarca E, Herskovic V, Campos M. Living with Chronic Pain: A Qualitative Study of the Daily Life of Older People with Chronic Pain in Chile. *Pain Res Manag* [Internet]. 1 de abril de 2019 [citado 8 de abril de 2022];2019:1-9. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/prm/2019/8148652/>
18. van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth* [Internet]. julio de 2013 [citado 25 de mayo de 2022];111(1):13-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007091217329616>
19. Durán J, Zitko P, Barrios P, Margozzini P. Chronic Musculoskeletal Pain and Chronic Widespread Pain in Chile: Prevalence Study Performed as Part of the National Health Survey. *JCR J Clin Rheumatol* [Internet]. septiembre de 2021 [citado 8 de abril de 2022];27(6S):S294-300. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/RHU.0000000000001642>
20. Zitko P, Bilbeny N, Balmaceda C, Abbott T, Carcamo C, Espinoza M. Prevalence, burden of disease, and lost in health state utilities attributable to chronic musculoskeletal disorders and pain in Chile. *BMC Public Health* [Internet]. diciembre de 2021 [citado 25 de mayo de 2022];21(1):937. Disponible en: <https://bmcpublihealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-021-10953-z>
21. Vargas C, Bilbeny N, Balmaceda C, Rodríguez MF, Zitko P, Rojas R, et al. Costs and consequences of chronic pain due to musculoskeletal disorders from a health system

- perspective in Chile. PAIN Rep [Internet]. septiembre de 2018 [citado 8 de abril de 2022];3(5):e656. Disponible en: <https://journals.lww.com/01938936-201810000-00005>
22. Bilbeny N. DOLOR CRÓNICO EN CHILE. Rev Médica Clínica Las Condes [Internet]. noviembre de 2019 [citado 11 de abril de 2021];30(6):397-406. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0716864019300884>
  23. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. Pain [Internet]. junio de 2015 [citado 3 de mayo de 2021];156(6):1003-7. Disponible en: <https://journals.lww.com/00006396-201506000-00006>
  24. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice ASC, et al. A new definition of neuropathic pain. Pain [Internet]. octubre de 2011 [citado 14 de mayo de 2021];152(10):2204-5. Disponible en: <https://journals.lww.com/00006396-201110000-00008>
  25. Kidd BL, Urban LA. Mechanisms of inflammatory pain. Br J Anaesth [Internet]. julio de 2001 [citado 30 de abril de 2021];87(1):3-11. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0007091217363390>
  26. Xu Q, Yaksh TL. A brief comparison of the pathophysiology of inflammatory versus neuropathic pain. Curr Opin Anaesthesiol [Internet]. agosto de 2011 [citado 10 de junio de 2021];24(4):400-7. Disponible en: <https://journals.lww.com/00001503-201108000-00008>
  27. Devor M, Wall PD. Cross-excitation in dorsal root ganglia of nerve-injured and intact rats. J Neurophysiol [Internet]. 1 de diciembre de 1990 [citado 11 de junio de 2021];64(6):1733-46. Disponible en: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/jn.1990.64.6.1733>
  28. Amir R, Devor M. Functional cross-excitation between afferent A- and C-neurons in dorsal root ganglia. Neuroscience [Internet]. noviembre de 1999 [citado 11 de junio de 2021];95(1):189-95. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306452299003887>
  29. Wei S, Qiu CY, Jin Y, Liu TT, Hu WP. TNF- $\alpha$  acutely enhances acid-sensing ion channel currents in rat dorsal root ganglion neurons via a p38 MAPK pathway. J Neuroinflammation [Internet]. diciembre de 2021 [citado 9 de abril de 2022];18(1):92. Disponible en: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-021-02151-w>
  30. Schäfers M, Lee DH, Brors D, Yaksh TL, Sorkin LS. Increased sensitivity of injured and adjacent uninjured rat primary sensory neurons to exogenous tumor necrosis factor- $\alpha$  after spinal nerve ligation. J Neurosci Off J Soc Neurosci. 1 de abril de 2003;23(7):3028-38.

31. Pati D, Kash TL. Tumor necrosis factor- $\alpha$  modulates GABAergic and dopaminergic neurons in the ventrolateral periaqueductal gray of female mice. *J Neurophysiol* [Internet]. diciembre de 2021 [citado 9 de abril de 2022];126(6):2119-29. Disponible en: <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/jn.00251.2021>
32. Waxman SG, Kocsis JD, Black JA. Type III sodium channel mRNA is expressed in embryonic but not adult spinal sensory neurons, and is reexpressed following axotomy. *J Neurophysiol* [Internet]. 1 de julio de 1994 [citado 11 de junio de 2021];72(1):466-70. Disponible en: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/jn.1994.72.1.466>
33. Matzner O, Devor M. Hyperexcitability at sites of nerve injury depends on voltage-sensitive Na<sup>+</sup> channels. *J Neurophysiol* [Internet]. 1 de julio de 1994 [citado 9 de abril de 2022];72(1):349-59. Disponible en: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/jn.1994.72.1.349>
34. Dib-Hajj SD, Geha P, Waxman SG. Sodium channels in pain disorders: pathophysiology and prospects for treatment. *Pain* [Internet]. abril de 2017 [citado 9 de abril de 2022];158(1):S97-107. Disponible en: <https://journals.lww.com/00006396-201704001-00014>
35. Li XH, Miao HH, Zhuo M. NMDA Receptor Dependent Long-term Potentiation in Chronic Pain. *Neurochem Res* [Internet]. marzo de 2019 [citado 7 de mayo de 2021];44(3):531-8. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s11064-018-2614-8>
36. Zhuo M. Ionotropic glutamate receptors contribute to pain transmission and chronic pain. *Neuropharmacology* [Internet]. enero de 2017 [citado 9 de abril de 2022];112:228-34. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0028390816303495>
37. Latremoliere A, Woolf CJ. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *J Pain* [Internet]. septiembre de 2009 [citado 3 de mayo de 2021];10(9):895-926. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526590009006099>
38. Luo C, Seeburg PH, Sprengel R, Kuner R. Activity-dependent potentiation of calcium signals in spinal sensory networks in inflammatory pain states. *Pain* [Internet]. 30 de noviembre de 2008 [citado 11 de junio de 2021];140(2):358-67. Disponible en: <https://journals.lww.com/00006396-200811300-00012>
39. Yaksh TL. Behavioral and autonomic correlates of the tactile evoked allodynia produced by spinal glycine inhibition: effects of modulatory receptor systems and excitatory amino acid antagonists. *Pain* [Internet]. abril de 1989 [citado 11 de junio de 2021];37(1):111-23. Disponible en: <https://journals.lww.com/00006396-198904000-00015>
40. Moore KA, Kohno T, Karchewski LA, Scholz J, Baba H, Woolf CJ. Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal

horn of the spinal cord. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1 de agosto de 2002;22(15):6724-31.

41. Delaney AJ, Esmaeili A, Sedlak PL, Lynch JW, Sah P. Differential expression of glycine receptor subunits in the rat basolateral and central amygdala. *Neurosci Lett* [Internet]. enero de 2010 [citado 4 de abril de 2021];469(2):237-42. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304394009015730>
42. Zeilhofer HU, Zeilhofer UB. Spinal dis-inhibition in inflammatory pain. *Neurosci Lett* [Internet]. junio de 2008 [citado 10 de abril de 2022];437(3):170-4. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304394008003777>
43. Ahmadi S, Lippross S, Neuhuber WL, Zeilhofer HU. PGE2 selectively blocks inhibitory glycinergic neurotransmission onto rat superficial dorsal horn neurons. *Nat Neurosci* [Internet]. enero de 2002 [citado 4 de mayo de 2021];5(1):34-40. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/nn778>
44. Zeilhofer HU. The glycinergic control of spinal pain processing. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. septiembre de 2005 [citado 4 de abril de 2021];62(18):2027-35. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00018-005-5107-2>
45. Cappoli N, Tabolacci E, Aceto P, Dello Russo C. The emerging role of the BDNF-TrkB signaling pathway in the modulation of pain perception. *J Neuroimmunol* [Internet]. diciembre de 2020 [citado 20 de abril de 2022];349:577406. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165572820304379>
46. Zhou W, Xie Z, Li C, Xing Z, Xie S, Li M, et al. Driving effect of BDNF in the spinal dorsal horn on neuropathic pain. *Neurosci Lett* [Internet]. junio de 2021 [citado 20 de abril de 2022];756:135965. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304394021003438>
47. Solorza J, Oliva CA, Castillo K, Amestica G, Maldifassi MC, López-Cortés XA, et al. Effects of Interleukin-1 $\beta$  in Glycinergic Transmission at the Central Amygdala. *Front Pharmacol*. 2021;12:613105.
48. OMS. Alivio del dolor en el cancer con una guia sobre la disponibilidad de opioides. Suiza: Organization of American States, General Secretariat; 1996.
49. Sociedad de Anestesiología de Chile. Recomendaciones para el Manejo del Dolor Crónico no Oncológico [Internet]. 2007. Disponible en: [https://www.sachile.cl/upfiles/rc/RC\\_Manejo\\_del\\_dolor\\_cronico\\_no\\_oncologico\\_SACH.pdf](https://www.sachile.cl/upfiles/rc/RC_Manejo_del_dolor_cronico_no_oncologico_SACH.pdf)
50. Portenoy RK. Current Pharmacotherapy of Chronic Pain. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. enero de 2000 [citado 10 de junio de 2022];19(1):16-20. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0885392499001244>

51. Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacol* [Internet]. octubre de 2020 [citado 10 de junio de 2022];180:114147. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000629522030383X>
52. Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EDF, Silva Junior GB da. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol Orgao Of Soc Bras E Lat-Am Nefrol.* marzo de 2019;41(1):124-30.
53. Krebs EE, Gravely A, Nugent S, Jensen AC, DeRonne B, Goldsmith ES, et al. Effect of Opioid vs Nonopioid Medications on Pain-Related Function in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis Pain: The SPACE Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 6 de marzo de 2018 [citado 10 de junio de 2022];319(9):872. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2018.0899>
54. Corder G, Castro DC, Bruchas MR, Scherrer G. Endogenous and Exogenous Opioids in Pain. *Annu Rev Neurosci.* 8 de julio de 2018;41:453-73.
55. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. *Pain Physician.* marzo de 2008;11(2 Suppl):S133-153.
56. Al-Hasani R, Bruchas MR. Molecular mechanisms of opioid receptor-dependent signaling and behavior. *Anesthesiology.* diciembre de 2011;115(6):1363-81.
57. Brush DE. Complications of long-term opioid therapy for management of chronic pain: the paradox of opioid-induced hyperalgesia. *J Med Toxicol Off J Am Coll Med Toxicol.* diciembre de 2012;8(4):387-92.
58. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain.* febrero de 2009;10(2):113-30.
59. Rogers AH, Kauffman BY, Bakhshaie J, McHugh RK, Ditre JW, Zvolensky MJ. Anxiety sensitivity and opioid misuse among opioid-using adults with chronic pain. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2019;45(5):470-8.
60. Torre-Mollinedo F, Azkue JJ, Callejo-Orcasitas A, Gomez-Vega C, La-Torre S, Arizaga-Maguregui A, et al. Analgesicos coadyuvantes en el tratamiento del dolor. *Gac Médica Bilbao* [Internet]. enero de 2007 [citado 18 de junio de 2022];104(4):156-64. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304485807745961>
61. Eroglu Ç, Allen NJ, Susman MW, O'Rourke NA, Park CY, Özkan E, et al. Gabapentin Receptor  $\alpha 2\delta$ -1 Is a Neuronal Thrombospondin Receptor Responsible for Excitatory CNS Synaptogenesis. *Cell* [Internet]. octubre de 2009 [citado 20 de junio de 2022];139(2):380-92. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867409011854>

62. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice AS, Tölle TR, Phillips T, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 9 de junio de 2017 [citado 20 de junio de 2022];2020(2). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007938.pub4>
63. Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 23 de enero de 2019 [citado 20 de junio de 2022]; Disponible en: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007076.pub3>
64. Patrick JT, McBride WJ, Felten DL. Brief communication. Brain Res Bull [Internet]. marzo de 1983 [citado 21 de abril de 2022];10(3):415-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0361923083901156>
65. Mtui E, Gruener G, Dockery P. Neuroanatomía clínica y neurociencia. 2017.
66. Johnson JW, Ascher P. Glycine potentiates the NMDA response in cultured mouse brain neurons. Nature [Internet]. febrero de 1987 [citado 13 de junio de 2021];325(6104):529-31. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/325529a0>
67. Miras Portugal MT, Rodríguez Artalejo A. Avances en neurociencia neurotransmisores y patologías nerviosas. Madrid: Real Academia Nacional de Farmacia; 2009.
68. Dohi T, Morita K, Kitayama T, Motoyama N, Morioka N. Glycine transporter inhibitors as a novel drug discovery strategy for neuropathic pain. Pharmacol Ther [Internet]. julio de 2009 [citado 30 de abril de 2021];123(1):54-79. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163725809000771>
69. Dutertre S, Becker CM, Betz H. Inhibitory Glycine Receptors: An Update\*. J Biol Chem [Internet]. noviembre de 2012 [citado 30 de abril de 2021];287(48):40216-23. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021925820621652>
70. Wu Z, Lape R, Jopp-Saile L, O'Callaghan BJ, Greiner T, Sivilotti LG. The startle disease mutation  $\alpha$ 1S270T predicts shortening of glycinergic synaptic currents. J Physiol [Internet]. agosto de 2020 [citado 22 de abril de 2022];598(16):3417-38. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1113/JP279803>
71. Iossifov I, O'Roak BJ, Sanders SJ, Ronemus M, Krumm N, Levy D, et al. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. Nature [Internet]. noviembre de 2014 [citado 22 de abril de 2022];515(7526):216-21. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/nature13908>
72. Muñoz-Montesino C, Burgos CF, Lara CO, Riquelme CR, Flaig D, San Martín VP, et al. Inhibition of the Glycine Receptor alpha 3 Function by Colchicine. Front Pharmacol. 2020;11:1143.



73. James VM, Bode A, Chung SK, Gill JL, Nielsen M, Cowan FM, et al. Novel missense mutations in the glycine receptor  $\beta$  subunit gene (GLRB) in startle disease. *Neurobiol Dis* [Internet]. abril de 2013 [citado 22 de abril de 2022];52:137-49. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969996112003841>
74. Malosio ML, Marquèze-Pouey B, Kuhse J, Betz H. Widespread expression of glycine receptor subunit mRNAs in the adult and developing rat brain. *EMBO J* [Internet]. septiembre de 1991 [citado 13 de abril de 2021];10(9):2401-9. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/j.1460-2075.1991.tb07779.x>
75. Zeilhofer HU, Acuña MA, Gingras J, Yévenes GE. Glycine receptors and glycine transporters: targets for novel analgesics? *Cell Mol Life Sci* [Internet]. febrero de 2018 [citado 8 de abril de 2021];75(3):447-65. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00018-017-2622-x>
76. Xiong W, Cui T, Cheng K, Yang F, Chen SR, Willenbring D, et al. Cannabinoids suppress inflammatory and neuropathic pain by targeting  $\alpha 3$  glycine receptors. *J Exp Med* [Internet]. 4 de junio de 2012 [citado 13 de junio de 2021];209(6):1121-34. Disponible en: <https://rupress.org/jem/article/209/6/1121/41297/Cannabinoids-suppress-inflammatory-and-neuropathic>
77. Brune W, Weber RG, Saul B, von Knebel Doeberitz M, Grond-Ginsbach C, Kellerman K, et al. A GLRA1 null mutation in recessive hyperekplexia challenges the functional role of glycine receptors. *Am J Hum Genet*. mayo de 1996;58(5):989-97.
78. Vuilleumier PH, Fritsche R, Schliessbach J, Schmitt B, Arendt-Nielsen L, Zeilhofer HU, et al. Mutations affecting glycinergic neurotransmission in hyperekplexia increase pain sensitivity. *Brain* [Internet]. 1 de enero de 2018 [citado 13 de mayo de 2022];141(1):63-71. Disponible en: <http://academic.oup.com/brain/article/141/1/63/4633496>
79. Takazawa T, Choudhury P, Tong CK, Conway CM, Scherrer G, Flood PD, et al. Inhibition Mediated by Glycinergic and GABAergic Receptors on Excitatory Neurons in Mouse Superficial Dorsal Horn Is Location-Specific but Modified by Inflammation. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1 de marzo de 2017;37(9):2336-48.
80. Sivilotti L, Woolf CJ. The contribution of GABAA and glycine receptors to central sensitization: disinhibition and touch-evoked allodynia in the spinal cord. *J Neurophysiol* [Internet]. 1 de julio de 1994 [citado 5 de mayo de 2021];72(1):169-79. Disponible en: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/jn.1994.72.1.169>
81. Patrizio A, Renner M, Pizzarelli R, Triller A, Specht CG. Alpha subunit-dependent glycine receptor clustering and regulation of synaptic receptor numbers. *Sci Rep* [Internet]. diciembre de 2017 [citado 4 de abril de 2021];7(1):10899. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41598-017-11264-3>
82. Zhang ZY, Bai HH, Guo Z, Li HL, He YT, Duan XL, et al. mGluR5/ERK signaling regulated the phosphorylation and function of glycine receptor  $\alpha 1$  subunit in spinal

- dorsal horn of mice. Zeilhofer HU, editor. PLOS Biol [Internet]. 21 de agosto de 2019 [citado 21 de junio de 2022];17(8):e3000371. Disponible en: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pbio.3000371>
83. San Martín VP, Sazo A, Utreras E, Moraga-Cid G, Yévenes GE. Glycine Receptor Subtypes and Their Roles in Nociception and Chronic Pain. *Front Mol Neurosci* [Internet]. 23 de marzo de 2022 [citado 12 de mayo de 2022];15:848642. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnmol.2022.848642/full>
  84. Rajalu M, MÅ¼ller UC, Caley A, Harvey RJ, Poisbeau P. Plasticity of synaptic inhibition in mouse spinal cord lamina II neurons during early postnatal development and after inactivation of the glycine receptor  $\hat{\pm}3$  subunit gene: Plasticity of synaptic glycine receptors. *Eur J Neurosci* [Internet]. diciembre de 2009 [citado 15 de mayo de 2022];30(12):2284-92. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1460-9568.2009.07018.x>
  85. Avila A, Vidal PM, Dear TN, Harvey RJ, Rigo JM, Nguyen L. Glycine Receptor  $\alpha 2$  Subunit Activation Promotes Cortical Interneuron Migration. *Cell Rep* [Internet]. agosto de 2013 [citado 14 de mayo de 2022];4(4):738-50. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2211124713003781>
  86. Kallenborn-Gerhardt W, Lu R, Lorenz J, Gao W, Weiland J, Del Turco D, et al. Prolonged zymosan-induced inflammatory pain hypersensitivity in mice lacking glycine receptor alpha2. *Behav Brain Res* [Internet]. enero de 2012 [citado 14 de julio de 2021];226(1):106-11. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166432811006589>
  87. Esmaeili A, Zaker SR. Differential expression of glycine receptor subunit messenger RNA in the rat following spinal cord injury. *Spinal Cord* [Internet]. febrero de 2011 [citado 4 de mayo de 2021];49(2):280-4. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/sc2010109>
  88. Yu H, Zhang P, Chen YR, Wang YJ, Lin XY, Li XY, et al. Temporal Changes of Spinal Transcriptomic Profiles in Mice With Spinal Nerve Ligation. *Front Neurosci* [Internet]. 17 de diciembre de 2019 [citado 14 de mayo de 2022];13:1357. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2019.01357/full>
  89. Harvey RJ. GlyR 3: An Essential Target for Spinal PGE2-Mediated Inflammatory Pain Sensitization. *Science* [Internet]. 7 de mayo de 2004 [citado 9 de abril de 2021];304(5672):884-7. Disponible en: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.1094925>
  90. RÁCz I, SchütZ B, Abo-Salem OM, Zimmer A. Visceral, inflammatory and neuropathic pain in glycine receptor alpha 3-deficient mice: *NeuroReport* [Internet]. diciembre de 2005 [citado 15 de mayo de 2022];16(18):2025-8. Disponible en: <http://journals.lww.com/00001756-200512190-00011>

91. Han L, Talwar S, Wang Q, Shan Q, Lynch JW. Phosphorylation of  $\alpha 3$  glycine receptors induces a conformational change in the glycine-binding site. *ACS Chem Neurosci*. 16 de octubre de 2013;4(10):1361-70.
92. Werynska K, Gingras J, Benke D, Scheurer L, Neumann E, Zeilhofer HU. A *Gla3* phosphodeficient mouse mutant establishes the critical role of protein kinase A-dependent phosphorylation and inhibition of glycine receptors in spinal inflammatory hyperalgesia. *Pain*. 1 de septiembre de 2021;162(9):2436-45.
93. Chung SK, Bode A, Cushion TD, Thomas RH, Hunt C, Wood SE, et al. *GLRB* is the third major gene of effect in hyperekplexia. *Hum Mol Genet* [Internet]. 1 de marzo de 2013 [citado 13 de junio de 2021];22(5):927-40. Disponible en: <https://academic.oup.com/hmg/article-lookup/doi/10.1093/hmg/dds498>
94. Kingsmore SF, Giros B, Suh D, Bieniarz M, Caron MG, Seldin MF. Glycine receptor  $\beta$ -subunit gene mutation in spastic mouse associated with *LINE-1* element insertion. *Nat Genet* [Internet]. junio de 1994 [citado 4 de abril de 2021];7(2):136-42. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/ng0694-136>
95. Kneussel M, Betz H. Clustering of inhibitory neurotransmitter receptors at developing postsynaptic sites: the membrane activation model. *Trends Neurosci* [Internet]. septiembre de 2000 [citado 2 de mayo de 2021];23(9):429-35. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166223600016271>
96. Supplisson S, Chesnoy-Marchais D. Glycine Receptor  $\beta$  Subunits Play a Critical Role in Potentiation of Glycine Responses by ICS-205,930. *Mol Pharmacol* [Internet]. 1 de octubre de 2000 [citado 2 de mayo de 2021];58(4):763-70. Disponible en: <http://molpharm.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/mol.58.4.763>
97. Grudzinska J, Schemm R, Haeger S, Nicke A, Schmalzing G, Betz H, et al. The  $\beta$  Subunit Determines the Ligand Binding Properties of Synaptic Glycine Receptors. *Neuron* [Internet]. marzo de 2005 [citado 5 de mayo de 2021];45(5):727-39. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896627305000607>
98. Tyagarajan SK, Fritschy JM. Gephyrin: a master regulator of neuronal function? *Nat Rev Neurosci* [Internet]. marzo de 2014 [citado 7 de mayo de 2022];15(3):141-56. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/nrn3670>
99. Zhou L, Kiss E, Demmig R, Kirsch J, Nawrotzki RA, Kuhse J. Binding of gephyrin to microtubules is regulated by its phosphorylation at Ser270. *Histochem Cell Biol* [Internet]. julio de 2021 [citado 7 de mayo de 2022];156(1):5-18. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s00418-021-01973-2>
100. Chapdelaine T, Hakim V, Triller A, Ranft J, Specht CG. Reciprocal stabilization of glycine receptors and gephyrin scaffold proteins at inhibitory synapses. *Biophys J* [Internet]. marzo de 2021 [citado 7 de mayo de 2022];120(5):805-17. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006349521000825>

101. Lévi S, Logan SM, Tovar KR, Craig AM. Gephyrin is critical for glycine receptor clustering but not for the formation of functional GABAergic synapses in hippocampal neurons. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 7 de enero de 2004;24(1):207-17.
102. Kasaragod VB, Schindelin H. Structure-Function Relationships of Glycine and GABAA Receptors and Their Interplay With the Scaffolding Protein Gephyrin. *Front Mol Neurosci*. 2018;11:317.
103. Zafra F, Giménez C. Glycine transporters and synaptic function. *IUBMB Life* [Internet]. diciembre de 2008 [citado 23 de abril de 2022];60(12):810-7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/iub.128>
104. Frangos ZJ, Cantwell Chater RP, Vandenberg RJ. Glycine Transporter 2: Mechanism and Allosteric Modulation. *Front Mol Biosci* [Internet]. 5 de noviembre de 2021 [citado 24 de abril de 2022];8:734427. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmolb.2021.734427/full>
105. Cavaliere C, Cirillo G, Rosaria Bianco M, Rossi F, De Novellis V, Maione S, et al. Gliosis alters expression and uptake of spinal glial amino acid transporters in a mouse neuropathic pain model. *Neuron Glia Biol* [Internet]. mayo de 2007 [citado 16 de mayo de 2022];3(2):141-53. Disponible en: [https://www.cambridge.org/core/product/identifider/S1740925X07000695/type/journal\\_article](https://www.cambridge.org/core/product/identifider/S1740925X07000695/type/journal_article)
106. Cioffi CL. Inhibition of Glycine Re-Uptake: A Potential Approach for Treating Pain by Augmenting Glycine-Mediated Spinal Neurotransmission and Blunting Central Nociceptive Signaling. *Biomolecules* [Internet]. 10 de junio de 2021 [citado 16 de mayo de 2022];11(6):864. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2218-273X/11/6/864>
107. Bradaña A, Schlichter R, Trouslard J. Role of glial and neuronal glycine transporters in the control of glycinergic and glutamatergic synaptic transmission in lamina X of the rat spinal cord: Glycine transporters and synaptic transmission in the spinal cord. *J Physiol* [Internet]. agosto de 2004 [citado 16 de mayo de 2022];559(1):169-86. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1113/jphysiol.2004.068858>
108. Burgos CF, Muñoz B, Guzman L, Aguayo LG. Ethanol effects on glycinergic transmission: From molecular pharmacology to behavior responses. *Pharmacol Res*. noviembre de 2015;101:18-29.
109. Gallegos S, San Martin L, Araya A, Lovinger DM, Homanics GE, Aguayo LG. Reduced sedation and increased ethanol consumption in knock-in mice expressing an ethanol insensitive alpha 2 subunit of the glycine receptor. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. febrero de 2021 [citado 22 de abril de 2022];46(3):528-36. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41386-020-0689-9>
110. San Martin L, Gallegos S, Araya A, Romero N, Morelli G, Comhair J, et al. Ethanol consumption and sedation are altered in mice lacking the glycine receptor  $\alpha 2$  subunit. *Br J Pharmacol*. septiembre de 2020;177(17):3941-56.

111. Muñoz B, Mariqueo T, Murath P, Peters C, Yevenes GE, Moraga-Cid G, et al. Modulatory Actions of the Glycine Receptor  $\beta$  Subunit on the Positive Allosteric Modulation of Ethanol in  $\alpha 2$  Containing Receptors. *Front Mol Neurosci*. 2021;14:763868.
112. Acuña MA, Yévenes GE, Ralvenius WT, Benke D, Di Lio A, Lara CO, et al. Phosphorylation state-dependent modulation of spinal glycine receptors alleviates inflammatory pain. *J Clin Invest* [Internet]. 6 de junio de 2016 [citado 2 de abril de 2021];126(7):2547-60. Disponible en: <https://www.jci.org/articles/view/83817>
113. Lafaye G, Karila L, Blecha L, Benyamina A. Cannabis, cannabinoids, and health. *Dialogues Clin Neurosci*. septiembre de 2017;19(3):309-16.
114. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 23 de junio de 2015 [citado 6 de julio de 2022];313(24):2456. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2015.6358>
115. Xiong W, Cheng K, Cui T, Godlewski G, Rice KC, Xu Y, et al. Cannabinoid potentiation of glycine receptors contributes to cannabis-induced analgesia. *Nat Chem Biol*. mayo de 2011;7(5):296-303.
116. Lu J, Fan S, Zou G, Hou Y, Pan T, Guo W, et al. Involvement of glycine receptor  $\alpha 1$  subunits in cannabinoid-induced analgesia. *Neuropharmacology* [Internet]. mayo de 2018 [citado 23 de abril de 2022];133:224-32. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0028390818300479>
117. Yao L, Wells M, Wu X, Xu Y, Zhang L, Xiong W. Membrane cholesterol dependence of cannabinoid modulation of glycine receptor. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. agosto de 2020;34(8):10920-30.
118. Wu Y er, Li Y dong, Luo Y jia, Wang T xiao, Wang H jing, Chen S nan, et al. Gelsemine alleviates both neuropathic pain and sleep disturbance in partial sciatic nerve ligation mice. *Acta Pharmacol Sin* [Internet]. noviembre de 2015 [citado 5 de mayo de 2022];36(11):1308-17. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/aps201586>
119. Lara CO, Murath P, Muñoz B, Marileo AM, Martín LS, San Martín VP, et al. Functional modulation of glycine receptors by the alkaloid gelsemine: Gelsemine modulation of glycine receptors. *Br J Pharmacol* [Internet]. julio de 2016 [citado 6 de mayo de 2022];173(14):2263-77. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.13507>
120. Shoaib RM, Zhang JY, Mao XF, Wang YX. Gelsemine and koumine, principal active ingredients of Gelsemium, exhibit mechanical antiallodynia via spinal glycine receptor activation-induced allopregnanolone biosynthesis. *Biochem Pharmacol* [Internet]. marzo de 2019 [citado 6 de mayo de 2022];161:136-48. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006295219300206>

121. Boakye PA, Tang SJ, Smith PA. Mediators of Neuropathic Pain; Focus on Spinal Microglia, CSF-1, BDNF, CCL21, TNF- $\alpha$ , Wnt Ligands, and Interleukin 1 $\beta$ . *Front Pain Res* [Internet]. 25 de agosto de 2021 [citado 29 de abril de 2022];2:698157. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpain.2021.698157/full>
122. Huang X, Chen H, Shaffer PL. Crystal Structures of Human GlyR $\alpha$ 3 Bound to Ivermectin. *Structure* [Internet]. junio de 2017 [citado 6 de julio de 2022];25(6):945-950.e2. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969212617301089>
123. Shan Q, Haddrill JL, Lynch JW. Ivermectin, an Unconventional Agonist of the Glycine Receptor Chloride Channel. *J Biol Chem* [Internet]. abril de 2001 [citado 23 de abril de 2022];276(16):12556-64. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021925819343534>
124. Lynagh T, Lynch JW. Molecular mechanisms of Cys-loop ion channel receptor modulation by ivermectin. *Front Mol Neurosci* [Internet]. 2012 [citado 23 de abril de 2022];5. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnmol.2012.00060/abstract>
125. DiNicolantonio JJ, Barroso-Aranda J, McCarty MF. Anti-inflammatory activity of ivermectin in late-stage COVID-19 may reflect activation of systemic glycine receptors. *Open Heart*. abril de 2021;8(1):e001655.
126. Dawson GR, Wafford KA, Smith A, Marshall GR, Bayley PJ, Schaeffer JM, et al. Anticonvulsant and adverse effects of avermectin analogs in mice are mediated through the gamma-aminobutyric acid(A) receptor. *J Pharmacol Exp Ther*. diciembre de 2000;295(3):1051-60.
127. Bukanova JV, Solntseva EI, Kondratenko RV, Skrebitsky VG. Antiviral Drug Ivermectin at Nanomolar Concentrations Inhibits Glycine-Induced Chloride Current in Rat Hippocampal Neurons. *Bull Exp Biol Med* [Internet]. marzo de 2021 [citado 6 de julio de 2022];170(5):649-53. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s10517-021-05125-3>
128. Benito-Muñoz C, Perona A, Felipe R, Pérez-Siles G, Núñez E, Aragón C, et al. Structural Determinants of the Neuronal Glycine Transporter 2 for the Selective Inhibitors ALX1393 and ORG25543. *ACS Chem Neurosci* [Internet]. 2 de junio de 2021 [citado 24 de abril de 2022];12(11):1860-72. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acchemneuro.0c00602>
129. Morita K, Motoyama N, Kitayama T, Morioka N, Kifune K, Dohi T. Spinal Antiallodynia Action of Glycine Transporter Inhibitors in Neuropathic Pain Models in Mice. *J Pharmacol Exp Ther* [Internet]. agosto de 2008 [citado 24 de abril de 2022];326(2):633-45. Disponible en: <http://jpet.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/jpet.108.136267>

130. Mingorance-Le Meur A, Ghisdal P, Mullier B, De Ron P, Downey P, Van Der Perren C, et al. Reversible inhibition of the glycine transporter GlyT2 circumvents acute toxicity while preserving efficacy in the treatment of pain. *Br J Pharmacol*. noviembre de 2013;170(5):1053-63.
131. Mohammadzadeh A, Lakatos PP, Balogh M, Zádor F, Karádi DÁ, Zádori ZS, et al. Pharmacological Evidence on Augmented Antiallodynia Following Systemic Co-Treatment with GlyT-1 and GlyT-2 Inhibitors in Rat Neuropathic Pain Model. *Int J Mol Sci*. 1 de marzo de 2021;22(5):2479.
132. Kuo A, Corradini L, Nicholson JR, Smith MT. Assessment of the Anti-Allodynic and Anti-Hyperalgesic Efficacy of a Glycine Transporter 2 Inhibitor Relative to Pregabalin, Duloxetine and Indomethacin in a Rat Model of Cisplatin-Induced Peripheral Neuropathy. *Biomolecules* [Internet]. 24 de junio de 2021 [citado 24 de abril de 2022];11(7):940. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2218-273X/11/7/940>
133. Centeno MV, Mutso A, Millecamps M, Apkarian VA. Prefrontal cortex and spinal cord mediated anti-neuropathy and analgesia induced by sarcosine, a glycine-T1 transporter inhibitor. *Pain* [Internet]. septiembre de 2009 [citado 24 de abril de 2022];145(1):176-83. Disponible en: <https://journals.lww.com/00006396-200909000-00029>
134. Tanabe M, Takasu K, Yamaguchi S, Kodama D, Ono H. Glycine Transporter Inhibitors as a Potential Therapeutic Strategy for Chronic Pain with Memory Impairment. *Anesthesiology* [Internet]. 1 de mayo de 2008 [citado 18 de mayo de 2022];108(5):929-37. Disponible en: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/108/5/929/8372/Glycine-Transporter-Inhibitors-as-a-Potential>
135. Eckle VS, Antkowiak B. ALX 1393 inhibits spontaneous network activity by inducing glycinergic tonic currents in the spinal ventral horn. *Neuroscience* [Internet]. diciembre de 2013 [citado 18 de mayo de 2022];253:165-71. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0306452213007306>
136. Hermanns H, Muth-Selbach U, Williams R, Krug S, Lipfert P, Werdehausen R, et al. Differential effects of spinally applied glycine transporter inhibitors on nociception in a rat model of neuropathic pain. *Neurosci Lett* [Internet]. noviembre de 2008 [citado 19 de mayo de 2022];445(3):214-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304394008012457>
137. Haranishi Y, Hara K, Terada T, Nakamura S, Sata T. The Antinociceptive Effect of Intrathecal Administration of Glycine Transporter-2 Inhibitor ALX1393 in a Rat Acute Pain Model. *Anesth Analg* [Internet]. febrero de 2010 [citado 18 de mayo de 2022];110(2):615-21. Disponible en: <https://journals.lww.com/00000539-201002000-00058>
138. Yoshikawa S, Oguchi T, Funahashi Y, de Groat WC, Yoshimura N. Glycine Transporter Type 2 (GlyT2) Inhibitor Ameliorates Bladder Overactivity and Nociceptive Behavior in Rats. *Eur Urol* [Internet]. octubre de 2012 [citado 18 de mayo

de 2022];62(4):704-12. Disponible en:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283812001200>

139. Barthel F, Urban A, Schlösser L, Eulenburg V, Werdehausen R, Brandenburger T, et al. Long-term Application of Glycine Transporter Inhibitors Acts Antineuropathic and Modulates Spinal *N*-methyl- D -aspartate Receptor Subunit NR-1 Expression in Rats. *Anesthesiology* [Internet]. 1 de julio de 2014 [citado 18 de mayo de 2022];121(1):160-9. Disponible en: <https://pubs.asahq.org/anesthesiology/article/121/1/160/13858/Long-term-Application-of-Glycine-Transporter>
140. Takahashi Y, Hara K, Haranishi Y, Terada T, Obara G, Sata T. Antinociceptive effect of intracerebroventricular administration of glycine transporter-2 inhibitor ALX1393 in rat models of inflammatory and neuropathic pain. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. marzo de 2015 [citado 18 de mayo de 2022];130:46-52. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0091305715000039>
141. Chang Q, Martin LJ. Glycine receptor channels in spinal motoneurons are abnormal in a transgenic mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 23 de febrero de 2011;31(8):2815-27.
142. Otter J, D'Orazio JL. Strychnine Toxicity. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 8 de julio de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459306/>
143. Gomeza J, Ohno K, Hülsmann S, Armsen W, Eulenburg V, Richter DW, et al. Deletion of the Mouse Glycine Transporter 2 Results in a Hyperekplexia Phenotype and Postnatal Lethality. *Neuron* [Internet]. noviembre de 2003 [citado 8 de julio de 2022];40(4):797-806. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0896627303006731>
144. Gomeza J, Hülsmann S, Ohno K, Eulenburg V, Szöke K, Richter D, et al. Inactivation of the Glycine Transporter 1 Gene Discloses Vital Role of Glial Glycine Uptake in Glycinergic Inhibition. *Neuron* [Internet]. noviembre de 2003 [citado 8 de julio de 2022];40(4):785-96. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S089662730300672X>
145. Jonsson S, Morud J, Pickering C, Adermark L, Ericson M, Söderpalm B. Changes in glycine receptor subunit expression in forebrain regions of the Wistar rat over development. *Brain Res* [Internet]. marzo de 2012 [citado 8 de julio de 2022];1446:12-21. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006899312001539>
146. Jonsson S, Adermark L, Ericson M, Söderpalm B. The involvement of accumbal glycine receptors in the dopamine-elevating effects of addictive drugs. *Neuropharmacology* [Internet]. julio de 2014 [citado 8 de julio de 2022];82:69-75. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0028390814001051>
147. Lidö HH, Marston H, Ericson M, Söderpalm B. The glycine reuptake inhibitor Org24598 and acamprosate reduce ethanol intake in the rat; tolerance development to



acamprosate but not to Org24598: A glycine transporter-1 inhibitor potently decreases ethanol intake. *Addict Biol* [Internet]. septiembre de 2012 [citado 10 de julio de 2022];17(5):897-907. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1369-1600.2011.00367.x>

148. Molander A, Lido HH, Lof E, Ericson M, Soderpalm B. THE GLYCINE REUPTAKE INHIBITOR ORG 25935 DECREASES ETHANOL INTAKE AND PREFERENCE IN MALE WISTAR RATS. *Alcohol Alcohol* [Internet]. 24 de octubre de 2006 [citado 10 de julio de 2022];42(1):11-8. Disponible en: <https://academic.oup.com/alcalc/article-lookup/doi/10.1093/alcalc/agl085>

149. LeBlanc DM, McGinn MA, Itoga CA, Edwards S. The affective dimension of pain as a risk factor for drug and alcohol addiction. *Alcohol* [Internet]. diciembre de 2015 [citado 10 de julio de 2022];49(8):803-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0741832914202333>