Valor predictivo de los modelos experimentales de dolor crónico

J.M. González Darder

Sección de Neurocirugía, Hospital General de Castellón,

Concepto de dolor crónico

El dolor es definido por la International Association for the Study of Pain (IASP) como una sensación desagradable asociada a una lesión tisular real o supuesta, o descrita en los términos de dicho daño. Aunque se acepta desde un punto de vista clínico que el dolor crónico es aquel que se mantiene más de 6 meses, no está claro cuánto tiempo debe persistir el dolor en un modelo animal para que sea considerado como crónico.

En la conceptuación del dolor crónico en la clínica, más importante que la duración parece ser la respuesta conductual que se desarrolla en el ser humano ante una situación de dolor mantenido. En pacientes con dolor de más de 6 meses de causa orgánica identificada se encuentran altas puntuaciones en la 'tríada neurótica' del MMPI (hipocondriasis, depresión e histeria) y somatización, compulsión-obsesión, depresión, ansiedad y hostilidad en el test SCL-90. Se presentan cambios en los patrones sexuales, de alimentación, del sueño, de la actividad física y de las relaciones familiares y laborales1. La recogida de estos datos se hace a través de la anamnesis y se cuantifica por me-dio de tests o encuestas. Sin embargo, en el animal de experimentación la evaluación de estos cambios conductuales se ve limitada por la imposibilidad de comunicación lingüística, lo que obliga a la atenta observación de determinados patrones de comportamiento.

En el presente trabajo revisaremos someramente las características y tipos más utilizados de modelos de dolor crónico en animales pequeños. A la hora de trasladar los resultados de los estudios animales a la clínica nos centraremos en una sugestiva forma de tratamiento del dolor, concretamente en la posibilidad de su prevención. Esta «analgesia profiláctica» es un campo científico de gran novedad, aunque ya fue intuido por autores clásicos a principios de siglo, como G.W. Crile².

Características de los modelos de dolor crónico

Básicamente, los modelos experimentales tratan de reproducir patologías clínicas para el estudio de alternativas terapéuticas o mejor conocimiento de las mismas. Pueden considerarse una serie de características que deberían cumplir los modelos de dolor crónico:

1. El modelo ha de tener utilidad clínica: cualquier modelo de dolor debe reproducir situaciones de dolor clínico, para estudiar su fisiopatología o posibilidades de tratamiento farmacológico o quirúrgico.

2. El modelo debe ser cuantificable: el eventual efecto antiálgico de los tratamientos se valora midiendo en qué forma son capaces de reducir la intensidad del dolor que sufre el animal. lo que implica la cuantificación del mismo. Es un principio reconocido que cuanto más sencillo es el estímulo aplicado más fácil es la cuantificación de la respuesta v. consecuentemente, de las variaciones inducidas por la técnica analgésica. En el caso de los modelos de dolor crónico se ha valorado la hipervocalización, cambios en la ganancia de peso, actividad motora, alimentación, patrón sexual, de sueño y social, aprendizaje, hiperventilación, o autoagresión en forma de rascado, mordisqueo o autotomía, como formas de cambio conductual relacionadas con el dolor.

3. El modelo debe ser fácilmente reproducible: con lo que se garantiza la fiabilidad de los resultados permitiendo la comparación de los diversos tratamientos.

4. El modelo debe tener coherencia interna: con lo que significamos que debe existir una concordancia entre los aspectos conductuales, neuroquímicos, neurofisiológicos y anatomopatológicos. Esto lleva a una línea de investigación que consiste en estudiar el propio modelo experimental, sin tratar de hacer interpretaciones terapéuticas.

5. El modelo debe cumplir ciertas condiciones éticas: la utilización de los modelos de dolor animal sólo es justificable en el caso de que la información que se obtenga con su estudio suponga un beneficio relevante para la salud³. Ello implica tener en cuenta una serie de consideraciones éticas, recogidas por la IASP en forma de un lista de recomendaciones para los investigadores en modelos animales de dolor⁴.

6. El modelo ha de estar validado: los modelos pueden ser validados de una de las siguientes formas, utilizando tratamientos de eficacia reconocida en la clínica, buscando en el animal cambios conductuales semejantes a los que clínicamente presentan los pacientes con ese tipo de dolor crónico, o identificando cambios conductuales que puedan modificarse con tratamientos analgésicos y que, consecuentemente, sean indicativos de dolor.

Modelos de dolor crónico

Test del formol

La invección en el dorso de la pata de la rata de una solución de formol produce una respuesta dolorosa en el animal, de forma que tiende a evitar el apoyo de la pata o la somete a lameteo o rascado. Esta respuesta conductual es de tipo bifásico. Hay una fase precoz o de dolor agudo de unos 3-5 min, seguida de una fase quiescente de 10-15 min y una fase tardía o de dolor tónico de entre 20 y 40 min y que persiste hasta los 80 min5. Estos cambios conductuales se corresponden con una respuesta excitatoria bifásica en la neuronas del asta posterior lumbar, con un inmediato aumento con pico a los 10 min y una segunda fase tónica, que empieza 10 min más tarde y se extingue a los 45 min⁶. El test fue diseñado por Dubuisson y Dennis⁷ se supone que la fase inicial corresponde a la respuesta vehiculada por las fibras C, mientras que la segunda fase estaría relacionada con una facilitación inducida en la médula como consecuencia de esas aferencias iniciales. Así, mientras que la anestesia general del animal al invectar el formol suprime la fase inicial pero no la segunda, la morfina administrada antes del test suprime ambas fases aunque se revierta con naloxona, y la anestesia local previa del lugar donde se invecta el formol anula ambas fases.

Este test produce un dolor de duración limitada y con una buena correlación neurofisiológica y neuroquímica⁵. Por su duración se le considera un dolor fásico, entre el dolor tónico

de los modelos agudos del tail-flik o hot plate y el dolor crónico de los modelos que describimos a continuación. Las características del modelo, basado en la lesión tisular, lo asemejan al dolor postoperatorio.

Modelo de artritis

El modelo se consigue por la inoculación en la base del rabo de la rata de una solución oleosa de Mycobacterium butyricum, con lo que se desarrollan una serie de cambios bioquímicos y anatomopatológicos semejantes a los de las enfermedades reumáticas. El cambio clínico más evidente es el desarrollo de un edema v tumefacción de múltiples articulaciones, especialmente de las patas traseras. Dicha tumefacción comienza entre los días 11 y 16 de la inoculación y persiste unas 2 semanas, pudiendo parmanecer crónicamente durante meses9. En la práctica pueden obtenerse comercialmente ratas artríticas de las casas habituales de cría de animales, lo que asegura la homogeneidad del modelo.

El modelo se cuantifica midiendo las variaciones de volumen de la pata o del diámetro de la articulación tibiotarsiana. Más objetivo es el test de presión (paw pinch test de Shillito), que consiste en realizar una presión progresiva de la articulación del animal hasta que éste retira la pata o produce una vocalización. Otros estudios han demostrado que, de entre todos los cambios conductuales que puede desarrollar la rata artrítica, parece que sólo debe ser valorado como signo de dolor el rascado¹⁰.

Dolor por lesión del sistema nervioso periférico

La lesión del sistema nervioso periférico se sigue de una serie de cambios a lo largo del mismo que pueden desembocar en una situación de dolor crónico.

La situación extrema es la sección de los axones, donde esquemáticamente los cambios son los siguientes:

En las fibras nerviosas: aumento de la presión endoneural y disminución del flujo endoplasmático, que en casos de lesión axonal más severa llegan a la degeneración walleriana y aparición de abundantes macrófagos portadores de sustancias algógenas.

En los brotes axonales: evidencia de actividad eléctrica espontánea, mecanosensibilidad y aumento de la sensibilidad a las catecolaminas

TABLA I CARACTERÍSTICAS DE LOS MODELOS ANIMALES DE DOLOR CRÓNICO NEUROPÁTICO

| | Sección del ciático¹² | Rizotomía posterior ¹³ | Sección parcial ¹⁸ | Ligadura múltiple ¹⁹ | Ligadura de raices ²⁰ |
|-----------------------|--------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|
| Trastorno motor | +++ | + + | + | + | + |
| Hiperestesia/Alodinia | _ | - | + (inmed.) | + (1s) | + (1d) |
| Hiperalgesia | _ | - | + (inmed.) | + (1s) | + (3d) |
| Anestesia | + (inmed.) | + (inmed.) | - | | _ |
| Dolor espontáneo | + | + | + | + | + |
| Autotomía | + + + (1s) | + + (1s) | - | + | _ |
| Cambios en espejo | | + | + | _ | + |
| Efecto simpatectomía | +1- | - | + | _ | + |

Inmed.: inmediato.

(especialmente agonistas alfa-1), cininas y prostaglandinas. También aumentan los canales de Na+, K+ y Ca++, lo que explica el aumento de la actividad espontánea.

En las células ganglionares: aumento de la actividad espontánea y aumento del ARNm, aunque más importante es el aumento de la inervación con terminaciones simpáticas de las células ganglionares tipo B.

En el asta posterior de la médula: se producen importantes cambios con aumento de la actividad espontánea, aumento de las respuestas a las aferencias por fibras C y A-beta o sensibilización, cambio de los campos receptivos y aumento del ARNm específico de determinadas proteínas, como la dinorfina y encefalinas.

Existen un serie de modelos que han permitido estudiar todos estos acontecimientos (tabla I), y que podemos clasificar en dos grandes grupos:

Modelos de desaferentación. Se caracterizan por producir un déficit motor severo, abolición total de la sensibilidad y conducta de autotomía11. Los dos modelos más estudiados son el de sección del nervio ciático12 y el de la rizotomía cervical posterior13. Sin embargo, hay una diferencia básica entre ambos modelos, ya que el primero supone el desarrollo de un neuroma terminal, que no se forma en la rizotomía, y que es sustrato de algunos cambios descritos anteriormente y que pueden ser causa de dolor14. Como en ambos modelos se produce una parálisis y anestesia completas, la valoración de la intensidad del dolor se hace con la cuantificación de la autotomía de la extremidad denervada. En la actualidad se acepta que la autotomía no es consecuencia de la anestesia de la extremidad denervada y que probablemente se

debe a las sensaciones anómalas (disestésicas o nociceptivas) que sufre el animal y que refiere especialmente sobre la zona denervada. Sin embargo, no está aclarado si la intensidad de la autotomía puede correlacionarse con la intensidad de las sensaciones anómalas que siente el animal¹⁵⁻¹⁷.

Estos modelos pretenden reproducir la situación de dolor crónico que puede aparecer con el desarrollo de un neuroma o tras la avulsión del plexo braquial, rizotomía o lesiones radiculares, o bien en los amputados. Son fácilmente reproducibles, aunque las condiciones ambientales influyen considerablemente sobre la automía, y éticamente están aceptados. Un gran número de estudios muestran una clara correlación entre los cambios neurofisiológicos y neurohumorales con la distribución temporal de la autotomía¹⁶.

Modelos de alodinia o hiperestesia. Se caracterizan por producir un déficit motor discreto, respuestas nociceptivas a estímulos inocuos no dolorosos (hiperestesia o alodinia), respuestas exageradas a los estímulos táctiles y térmicos nociceptivos (hiperalgesias táctil y térmica) y autotomía, y en donde la participación del sistema nervioso vegetativo parece evidente. Seltzer et al describieron un modelo por sección parcial del tronco del nervio ciático en la rata¹⁸. mientras que Bennett y Xie describen otro modelo en el que se realizan cuatro ligaduras poco apretadas sobre el nervio ciático de la rata¹⁹. Un tercer modelo, descrito por Kim y Chung, consiste en la ligadura de las raíces L5 y L6 a nivel posganglionar extrarraquídeo20.

Todos estos modelos tratan de reproducir la situación clínica de la causalgia. En los modelos de sección parcial del ciático y de las raíces, las anomalías dolorosas se presentan «en

espejo» y la denervación simpática reduce la respuesta hiperestésica, dos características muy típicas de la causalgia, mientras que en el modelo de ligadura se asiste con el tiempo a una total denervación simpática periférica, de forma que el bloqueo simpático tiene efectos variables según el momento en el que se realiza. La ventaja de estos modelos sobre los anteriores reside en que la cuantificación es más fácil, ya que se hace sobre las respuestas a estímulos controlados, aunque el animal exhibe, además, patrones de comportamiento indicativos de dolor espontáneo.

Modelos de tratamiento crónico

Uno de los planteamientos terapéuticos más revolucionarios en el tratamiento del dolor crónico ha sido la posibilidad de administrar crónicamente fármacos con acción analgésica, como la morfina, cerca de sus receptores en el sistema nervioso. En los últimos años se ha desarrollado la tecnología suficiente como para asegurar la administración crónica de fármacos en el espacio epidural o subaracnoideo espinal o a nivel intraventricular, bien de forma continua o mediante la administración de bolos.

Experimentalmente se han descrito diferentes técnicas para la colocación de catéteres espinales^{21,22}, mientras que la administración se puede hacer de forma continua por medio de bombas osmóticas implantables tipo ALZET, que aseguran un flujo de entre 0.5 y 10 μl/h y una duración de entre una y 4 semanas. La administración crónica de fármacos puede hacerse sobre modelos de dolor crónico o bien repitiendo periódicamente estímulos nociceptivos. Esto es interesante a la hora de valorar resultados, ya que no puede considerarse un dolor crónico a la simple repetición de situaciones de dolor agudo. Otro factor a considerar es que a nivel epidural se produce una importante reacción fibrosa a cuerpo extraño contra el catéter y el material inyectado, lo que puede dificultar la difusión del fármaco. Esto no sucede a nivel subaracnoideo, por lo que los resultados experimentales son más fiables23.

Muy recientemente, se ha planteado a nivel experimental la posibilidad de realizar el trasplante de la médula suprarrenal al espacio subaracnoideo espinal, con el fin de aprovechar la acción analgésica de la liberación continua de catecolaminas y metencefalina a partir de la médula trasplantada, actuando como una especie de «bomba biológica». El trasplante ha sido testado con resultados esperanzadores en

varios modelos animales de dolor, tanto agudos como crónicos^{24,25}, y ha sido empleado de forma puntual en la clínica humana^{26,27}.

Prevención del dolor

La evolución de los conocimientos fisiopatológicos del dolor ha permitido plantear la posibilidad de prevenir el desarrollo del dolor que aparece tras situaciones previsibles, como es el caso del dolor postoperatorio y del dolor que eventualmente se desarrolla tras la lesión del sistema nervioso periférico. Es una observación clínica clásica que el dolor postamputación desarrolla más frecuentemente en pacientes que han sufrido un dolor severo y duradero antes de la amputación. Esto se explicaba por la existencia de una «memoria del dolor», cuyo sustrato fisiopatológico empieza a entreverse en la actualidad.

Analgesia preventiva

El dolor postoperatorio es posiblemente el acontecimiento de hiperalgesia secundaria a una situación de nocicepción que es más previsible v consecuentemente más fácilmente evitable. Las aferencias por las fibras C desencadenan en el asta posterior de la médula una serie de fenómenos que acaban facilitando la entrada de nuevas aferencias hacia las neuronas del asta posterior, exagerando su respuesta o aumentando su campo receptivo periférico. El bloqueo de estas aferencias iniciales a través de las fibras C sería eventualmente capaz de prevenir el desarrollo de la fase hiperalgésica tardía. Esto ha sido estudiado por Abram y Yaksh en el modelo de dolor por invección de formol, demostrando que la morfina administrada en la primera fase suprime la segunda fase, aun cuando se revierta con naloxona²⁸. Otros tratamientos, no necesariamente analgésicos, que actuarían sobre la cadena de acontecimientos que son causa de la hiperalgesia tardía, tendrían potencialmente este mismo efecto. Tal es el caso de los anestésicos locales, agonistas alfa-2, los antagonistas NMDA y los AINE.

Diversos estudios clínicos han sido diseñados apoyándose en estas ideas, existiendo evidencias de que los niveles de dolor y las necesidades de analgesia postoperatorios son menores cuando a la anestesia general o espinal se asocia la administración de diferentes agentes analgésicos, de anestésicos locales u opioides espinales antes de la incisión quirúrgica, frente a

placebos o a la administración postoperatoria de los mismos agentes por las mismas vías^{29,32}.

Prevención del dolor por lesión del sistema nervioso periférico

Algunas veces, como en las amputaciones, rizotomías y otras técnicas neuroquirúrgicas lesivas, el traumatismo del sistema nervioso está programado de antemano y constituye otra situación clínica donde la prevención de eventuales situaciones de dolor crónico puede ser interesante. Concretamente, el miembro fantasma doloroso supone un problema crónico en el 7% de los amputados, siendo las sensaciones fantasma no dolorosas, pero generalmente desagradables, prácticamente la norma en el amputado. En este sentido, se han desarrollado varias vías de investigación clínica a partir de estudios sobre modelos animales de dolor crónico.

Prevención de las aferencias nociceptivas. La sección de un nervio periférico se sigue de una abundante descarga de aferencias que dura unos segundos o minutos y que se denomina injury discharge. En 1986 demostramos que el bloqueo anestésico del nervio ciático previo a la sección del mismo reduce la conducta de autotomía en un 50%33, resultados reproducidos más tarde por otros grupos³⁴. Esta descarga inicial pondría en marcha los mecanismos para el desarrollo del dolor neuropático. Otros estudios demuestran que la presencia de dolor previo a la sección del nervio o el mantenimiento de aferencias después de la sección del nervio ciático aumentan la conducta de autotomía³⁴.

La estrategia clínica para prevenir el dolor postamputación de acuerdo a estos presupuestos sería bloquear las aferencias en el momento de la sección de los nervios mayores mediante el uso de anestésicos locales, así como reducir en lo posible el dolor previo a la amputación. En este sentido Bach et al³⁵ demuestran que el bloqueo epidural preamputación previene la aparición de miembro fantasma, mientras que en los pacientes no tratados aparece en un 27% de los casos.

Prevención de la actividad eléctrica anómala. El sustrato neurofisiológico de estos cambios se concreta en la aparición de una serie de descargas eléctricas espontáneas de características epileptiformes a lo largo de las vías ascendentes nociceptivas, concretamente en el asta posterior de la médula y núcleos talámicos. La actividad medular sería consecuencia de la desaferentación, mientras que la encontrada a niveles más altos sería favorecida pero no creada por la desaferentación³⁶. En una serie de trabajos experimentales hemos estudiado el efecto de la administración de antiepilépticos en la prevención de la conducta de autotomía tras la sección del ciático o rizotomía cervical, demostrando que el fenobarbital administrado a partir del día de la intervención reduce significativamente la conducta de autotomía. Esta reducción es más significativa en el modelo de rizotomía, probablemente porque no existe la actividad anómala generada en el neuroma^{37,38}.

Dado que en enfermos con dolor crónico se ha detectado esta misma hiperactividad durante registros peroperatorios³⁹, desde un punto de vista clínico podría sugerirse la administración de anticonvulsionantes tras las amputaciones u otro tipo de cirugía ablativa para prevenir el desarrollo de esa actividad eléctrica anómala y de su consecuencia clínica en forma de dolor.

Prevención del desarrollo del neuroma. Cuando se trata de la sección de un nervio periférico. además del componente de desaferentación, se añade la actividad espontánea generada en el neuroma y en las células ganglionares del asta posterior⁴⁰. Hemos demostrado que las técnicas que previenen la formación del neuroma también reducen el comportamiento de autotomía, concretamente la anastomosis centrocentral41,42, mientras que si el desarrollo del neuroma no se detiene la conducta de autotomía se mantiene sin cambios43. La anastomosis centrocentral impide el desarrollo del neuroma y protege a los brotes axonales del ambiente tisular y humoral extraño que es el neuroma, al crecer en el seno del mismo un fascículo nervioso.

Desde un punto de vista clínico, la forma de prevenir el dolor postamputación es evitar el desarrollo del neuroma terminal. En este sentido, Sunderland⁴⁴ describía una larga lista de técnicas que hasta el momento han sido utilizadas, todas ellas sin éxito reconocido. Sugería que la mejor forma de evitar el desarrollo de un neuroma doloroso es realizar una técnica quirúrgica limpia y cuidadosa. Ante un neuroma terminal doloroso, la simple extirpación del mismo va seguida de la remisión del dolor en un cierto porcentaje de casos, aunque la norma es el fracaso o la recidiva. La anastomosis centrocentral sería una técnica a considerar para prevenir la formación de un neuroma terminal, tanto

profilácticamente tras la realización de una amputación mayor, como en el tratamiento del neuroma doloroso terminal de amputación. Muy recientemente, Barberá y Albert-Pampló⁴⁵ han descrito la remisión completa de la clínica dolorosa en pacientes con dolor por neuroma, tras su exéresis y realización de una anastomosis centrocentral.

Conclusiones

Dado que la experimentación animal se basa en modelos, el desarrollo de los conocimientos fisiopatológicos y de los ensayos terapéuticos en el dolor crónico se ha hecho en parte gracias al estudio de los modelos de dolor crónico. La justificación del uso de estos modelos se basa en su beneficio para la especie humana, lo que implica tener en cuenta una serie de normas éticas. Este beneficio se ha plasmado en el desarrollo de nuevos procedimientos para el tratamiento del dolor y en mejorar en el conocimiento de la fisiopatología del dolor. En este sentido, desde la proposición de Melzack v Wall⁴⁶ en 1965 de su teoría de la compuerta medular, como uno de los mecanismos moduladores del dolor, se han abierto nuevas posibilidades terapéuticas. Una línea es la profilaxis del dolor en aquellas circunstancias donde el episodio lesionante sea programado. como es el caso del dolor postoperatorio y algunas formas de dolor neuropático.

BIBLIOGRAFÍA

- Hendler N. Psychiatric considerations on pain. En: Youmans JR, editor. Neurological Surgery. Filadelfia: WB Saunders Co., 1982; 3.480-3.522.
- Katz J. George Washington Crile, anociassociation, and pre-emptive analgesia [editorial]. Pain 1993; 43: 243-245.
- 3. Wall PD. Vigilance in defense of animal welfare [editorial]. Pain 1993; 54: 239.
- Zimmermann M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. Pain 1983; 109-110.
- Wheler-Aceto H, Porreca F, Cowan A. The rat formalin test: comparison of noxious agents. Pain 1990; 40: 229-238.
- Dickenson AH, Sullivan AF. Subcutaneous formalin-activity of dorsal horn neurones in the rat: differential response to an intrathecal opiate administered pre or post formalin. Pain 1987; 30: 349-360.
- 7. Dubuisson D, Dennis SG. The formalin test: a

- quantitative study of the analgesic effect of morphine, meperidine and brain stem stimulation in rats and cats. Pain 1977; 4: 161-174.
- Tjolsen A, Berge OG, Hunskaar S, Rosland JH, Hole K. The formalin test: an evaluation of the method. Pain 1992; 51: 5-17.
- Colpaert FC. Evidence that adjuvant arthritis in the rat is associated with chronic pain. Pain 1987; 28: 201-222.
- De Castro-Costa M, Gybels J, Kupers R, Van Hees J. Scratching behaviour in artritic rats: a sing of chronic pain or itch? Pain 1987; 29: 123-131.
- González-Darder JM. Modelos animales de dolor crónico por deaferentación. Res Surg 1990;
 Supl 5: 57-64.
- Wall PD, Devor M, Inbal R, Scadding JW, Schonfeld D, Seltzer Z et al. Autotomy following peripheral nerve lesions: experimental anesthesia dolorosa. Pain 1979; 7: 103-113.
- Lombard MC, Nashold BS, Albé-Fessard D, Salman N, Sakr C. Deafferentation hypersensitivity in the rat after dorsal rhizotomy: a possible animal model of chronic pain. Pain 1979; 6: 164-173.
- 14. Rossitch E Jr. Experimental animal models of chronic pain. En: Nashold BDJr, Ovelmen-Levitt J, editores. Deafferentation Pain Syndromes: Pathophysiology and Treatment. Nueva York: Raven Press 1991; 217-227.
- Dong WK. Is autotomy a valid measure of chronic pain? En: Nashold BDJr, Ovelmen-Levitt J, editores. Deafferentation Pain Syndromes: Pathophysiology and Treatment. Nueva York: Raven Press, 1991: 463-472.
- Coderre TJ, Grimes RW, Melzack R. Deafferentation and chronic pain in animals: an evaluation of evidence suggesting autotomy is related to pain. Pain 1986; 26: 61-84.
- 17. Blumenkopf B, Lipman JJ. Studies in autotomy: its pathophysiology and usefulness as a model of chronic pain. Pain 1991; 45: 203-210.
- Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. Pain 1990; 43: 205-218.
- Bennett GJ, Xie YKA. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. Pain 1988; 33: 87-107.
- Kim SO, Chung JM. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. Pain 1992; 50: 355-363.
- Yaksh TL, Rudy TA. Chronic catheterization of the spinal subarachnoid space. Physiol Behav 1976; 17: 1.031-1.036.
- González-Darder JM, Gómez-Cárdenas E, Gil-Salú JL. Cateterización microquirúrgica del espacio intratecal de la rata para infusión crónica de fármacos. Rev Esp Anestesiol Reanim 1989; 36: 153-156.
- 23. Yaksh TL. Leakage of fluid after epidural injection [carta]. Pain 1991; 44: 325.

- Sagen J, Wang H, Pappas GD. Adrenal medullary implants in the rat spinal cord reduce nociception in a chronic pain model. Pain 1990; 42: 69-80.
- 25. Ruz-Franzi JI, González-Darder JM. Study of the analgesic effects of the implant of adrenal medulary into the subarachnoid space in rats. Acta Neurochir 1991; Supl 52: 39-41.
- 26. Vaquero J, Martínez R, Oya S, Coca S, Salazar FG, Colado MI. Transplantation of adrenal medulla into spinal cord for pain relief: disappointing outcome. Lancet 1988; 2: 1.315.
- 27. Sagen J, Winnie AP, Aebischer P, Wilcox GL. Is there a therapeutic future for tissue transplants to control pain? [resumen 652]. 7th World Congress on Pain. París, agosto 22-27, 1993. Seattle: IASP Publications, 1993.
- Abram SE, Yaksh TL. Morphine, but not inhalation anesthesia, blocks post-injury facilitation: the role of pre-emptive supression of afferent transmission. Anesthesiology 1993; 78: 713-721.
- McQuay HJ, Carrol D, Moore RA. Post-operative orthopedic pain - The effect of opiate premedication and local anesthetics blocks. Pain 1988; 33: 291-295.
- Tverskoy M, Cozacov C, Ayache M, Bradley EL, Kissin I. Postoperative pain after inguinal herniorraphy with different types of anesthesia. Anesth Analg 1990; 70: 29-35.
- Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN, Nierenberg H, Boylan JF, Friedlander M, Shaw BF. Preemptive analgesia: clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. Anesthesiology 1992; 77: 439-446.
- Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. Pain 1993; 52: 259-285.
- González-Darder JM, Barberá J, Abellán MJ. Effect of prior anesthesia on autotomy following sciatic transection in rats. Pain 1986; 24: 87-91.
- Seltzer Z, Beilin BZ, Ginzburg R, Paran Y, Shimko T. The role of injury discharge in the induction of neuropathic pain behavior in rats. Pain 1991; 46: 327-336.
- 35. Bach S, Noreng MF, Tjellden NU. Phantom limb

- pain in amputees during the first 12 months following limb amputation, after preoperative lumbar epidural blockabe. Pain 1988; 33: 297-302.
- Albé-Fessard D, Rampin O. Neurophysiological studies in rats deafferented by dorsal rhizotomy. En: Nashold BD Jr, Ovelmen-Levitt J, editores. Deafferentiation Pain Syndromes: Pathophysiology and Treatment. Nueva York: Raven Press, 1991; 125-139.
- 37. González-Darder JM, Ortega-Alvaro A, Ruz-Franzi I, Segura-Pastor D. Antinociceptive effects of phenobarbital in 'tail-flick' test and deafferentation pain. Appeth Analg 1992: 75: 81-86
- pain. Anesth Analg 1992; 75: 81-86. 38. González-Darder JM, Bernal-Cerezo J, Ruz-Franzi I. Efecto del fenobarbital administrado por vía intratecal en modelos animales de dolor por deaferentación. Dolor 1992; 7: 150-153.
- Loeser JD, Ward AAJr, White JE. Chronic deafferentation of human spinal cord neurons. J Neurosurg 1968; 29: 48-50.
- Burchiel KJ. Effects of electrical and mechanical stimulation on two foci of spontaneous activity which develop in primary afferent neurons after peripheral axotomy. Pain 1984; 18: 249-265.
- González-Darder JM, Barberá J, Abellán MJ, Mora E. Centrocentral anastomosis in the prevention and treatment of painful terminal neuroma. An experimental study in the rat. J Neurosurg 1985; 63: 754-758.
- González-Darder JM, Barberá J, Gil-Salú JL, García-Vázquez F. Nerve regeneration in the centrocentral anastomosis. En: Samii M, editor. Peripheral Nerve Lesions. Berlín-Heidelberg: Springer-Verlag 1990; 75-80.
- 43. González-Darder JM, Barberá J, Alamo J, García-Vázquez F. Fascicular ligation in the prevention and treatment of painful terminal neuroma. Neurosurgery 1987; 21: 215-217.-
- 44. Sunderland S. Nerves and Nerve Injuries. Filadelfia: Churchill Livingstone, 1978.
- 45. Barberá J, Albert-Pampló R. Centrocentral anastomosis of the proximal nerve stump in the treatment of painful amputation neuromas of major nerves. J Neurosurg 1993; 79: 331-334.
- nerves. J Neurosurg 1993; 79: 331-334. 46. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: A new theory. Science 1965; 150: 971-979.

DISCUSIÓN

- J. FLÓREZ: Aparte del fenobarbital, ha mencionado también al ácido valproico y la fenitoína, ¿qué efectos producían?
- J.M. Gonzalez Darder: El valproato no tenía prácticamente ningún efecto en el cambio de la conducta de la autotomía. Con la fenitoína no había una relación dosis-efecto, y tampoco el efecto era muy brillante. El fenobarbital se utilizaba en dosis que evidentemente no alteraran la actividad motora, que también era valorada.
- F. Cerveró: Quisiera hacer un comentario que creo que es importante desde el punto de vista fisiopatológico, en relación con los modelos de neuropatía periférica que ha presentado. Si bien es cierto que en todos estos modelos los autores describen que hay pocas alteraciones motoras, creo que eso refleja básicamente lo que se denomina wishful thinking. Estamos hablando de modelos animales en los que se secciona el nervio ciático o raíces de nervios espinales, o se produce una degeneración de

hasta el 90% de fibras mielínicas en el nervio periférico. Por otro lado, la única manera de valorar la presencia de alteraciones de conducta en esos animales es por lo que hacen, no por lo que dicen, por lo tanto si empezamos a plantear el problema de que alguna de las cosas que hacen pueden estar relacionadas con un fallo motor, el modelo en sí mismo sufre un poco. Me sorprende que se hable de poca alteración motora, aun cuando se ha seccionado el nervio ciático. El segundo problema es el de la anestesia. Un territorio que no está inervado es por definición anestésico, lo que ocurre es que si el proceso neuropático produce actividad espontánea del neuroma o de las fibras nerviosas que están alteradas, obviamente se van a producir sensaciones parestésicas que el animal las refiere a esa zona, pero creo que este tipo de sensación aberrante producida en la lesión del nervio no permite afirmar que el animal tiene alodinia o sensaciones anormales de la parte que está denervada.

- J.M. González Darder: En relación a la actividad motora, es posible que no haya quedado bien definida la separación entre los 2 grupos; en el caso de la sección del nervio periférico hay una parálisis motora total con atrofia como consecuencia de una lesión del nervio periférico. Cuando hablamos de la rizotomía posterior se produce alteración motora que es distinta, no existe atrofia muscular porque evidentemente la raíz anterior funciona y, sin embargo, hay un trastorno motor como consecuencia del fallo del arco reflejo. En el caso de los otros modelos, personalmente sólo tengo experiencia con el de ligadura. Se produce un trastorno motor, pero en relación al que se observa con los otros modelos es prácticamente despreciable. Por otra parte, al hablar de anestesia quizás estoy aplicando un término clínico; otra cosa es lo que el animal o el paciente noten y refieran a una zona cutánea denervada existente o no existente.
- E. PLANAS: Ha comentado un modelo consistente en la inyección de formol en la pata de la rata, ¿cómo valoran el dolor en este caso?
- J.M. GONZÁLEZ DARDER: Administramos formol con la idea única y exclusivamente de aumen-

tar las aferencias nociceptivas para ver si esto modifica la autotomía. Hay una serie de grados bien conocidos en lo que concierne a la actividad motora, pero muchas veces más que valorar grados, que es una situación un tanto subjetiva, lo que se hace es valorar o contar actitudes, que es algo más objetivo, contar lameteos, contar rascados, contar vocalizaciones en un determinado tiempo. El diseño de la cuantificación del modelo es importante a la hora de evaluar los resultados.

- M.I. Martín: Usted ha hablado de mecanismos de producción crónica del dolor, pero ha pasado muy por encima los tratamientos crónicos de este dolor: querría saber qué tipos de tratamiento y qué vías de administración han utilizado para prevenir autotomías, por ejemplo.
- J.L. González Darder: Formamos una sección de neurocirugía y siempre tratamos de reproducir situaciones clínicas, pero al diseñar los procedimientos siempre hablamos con los farmacólogos. Generalmente cuando se ha utilizado un fármaco, se ha administrado de forma crónica mediante inyección por la vía adecuada, generalmente intratecal en bolos o mediante bombas de infusión continua que es la forma más segura y más fiable de asegurar una dosis de forma continua.
- M.I. Martín: En el caso de la administración intratecal, quisiera saber si han utilizado catéteres implantados, porque aunque no se refiere en la literatura, en mi experiencia y en la de otros grupos esto induce una alodinia bastante importante que puede alterar casi todas las respuestas dolorosas. A veces se olvida que el tratamiento que estamos aplicando puede alterar por sí mismo la percepción dolorosa independientemente de la lesión que se intente tratar. Lo que quería saber es si en su experiencia habían hecho algún tipo de valoración sobre las posibles diferencias en función de las técnicas utilizadas para el tratamiento.
- J.M. González Darder: Efectivamente, hemos observado esta situación, por eso a la hora de medir los valores basales debe hacerse no antes de la implantación del catéter, sino después de la misma.