
Monoaminas espinales y dolor neuropático

M. Feria

Departamento de Farmacología. Universidad de La Laguna.

Introducción

El dolor neuropático se define como aquel debido a una lesión o disfunción del sistema nervioso central o periférico, sin que sea necesariamente mediado por vías ascendentes que transmiten información nociceptiva. Cabe diferenciarlo, aunque existen situaciones mixtas, del dolor «nociceptivo», especie de redundancia que califica al dolor producido por la activación de nociceptores y la transmisión de señales nociceptivas a través de vías espinales ascendentes. Los pacientes con dolor neuropático constituyen una mayoría entre aquellos cuyo dolor permanece intratable a las terapias estándar. Entre las causas más comunes de dolor neuropático se encuentran¹ las neuropatías asociadas a diabetes, quimioterapia oncológica, infección por virus que causan inmunodeficiencia, herpes zoster, compresión de raíces nerviosas cervicales o lumbares, lesiones malignas de nervios, plexos o raíces, trauma nervioso (incluyendo amputación) y lesiones de vías centrales del dolor (incluyendo el tracto espinotalámico, tálamo o radiaciones talámicas)^{2,3}.

Mecanismos periféricos y centrales en el dolor neuropático

Se han propuesto diversos mecanismos periféricos y centrales para explicar el dolor neuropático. En virtud de la diversidad de síndromes dolorosos englobados bajo el término «neuropático», el predominio de unos u otros mecanismos, así como la adscripción central frente a periférica, será variable.

En las tablas I y II se ofrece un resumen de los mecanismos sobre los que existe un consenso más amplio.

Origen y distribución de las monoaminas espinales

En el cordón espinal se detecta un abundante contenido de noradrenalina (400 ng/g) y serotonina (500-1100 ng/g). La dopamina se encuentra presente en cantidades más exiguas (20-40 ng/g). Su distribución rostrocaudal y por

lámbras es variable según la monoamina que consideremos.

Noradrenalina y dopamina

Ambas parecen proceder casi exclusivamente de fuentes supraspinales. La noradrenalina pro-

TABLA I
MECANISMOS PERIFÉRICOS EN EL DOLOR NEUROPÁTICO²

Descarga anormal de los nervios lesionados
Neuromas o microneuromas, que se comportan como verdaderos marcapasos neurales ectópicos con capacidad de descarga repetitiva rítmica
Excitación cruzada entre neuronas lesionadas
Acoplamiento fisiopatológico entre axones eferentes simpáticos y aferentes sensoriales
Acoplamiento eléctrico directo entre axones (acoplamiento efáptico)

TABLA II
MECANISMOS CENTRALES EN EL DOLOR NEUROPÁTICO³

Hiperexcitabilidad de neuronas de las astas dorsales (debido a cambios neuroquímicos, funcionamiento de la membrana, liberación de aminoácidos excitatorios y cambios en la actividad, dependientes de los flujos de calcio de determinadas enzimas intracelulares)
Degeneración de neuronas centrales
Abolición de inhibiciones pre y postsinápticas
Alteración en el transporte axonal de sustancias de muy diversa cualidad (neuropéptidos, factor de crecimiento nervioso, etc.)
Muerte de células de ganglios de la raíz dorsal
Inestabilidad de los mecanismos de control

cede del *locus coeruleus*, núcleos parabraquiales y áreas asociadas, mientras la dopamina procede del núcleo hipotalámico A11. La noradrenalina se halla en las láminas I, II (en las cuales las neuronas noradrenérgicas constituyen un plexo denso de determinaciones y varicosidades), IV-VI y X, en tanto la dopamina se localiza en áreas superficiales de las astas dorsales. El contenido de noradrenalina es ligeramente superior en áreas caudales que rostrales, inversamente a lo que se observa con la dopamina. La evidencia actual sugiere que las neuronas noradrenérgicas actúan sobre las neuronas de origen de los tractos espinotalámico y trigeminotalámico a través de neuronas de circuito local en las astas dorsales. La actividad de las neuronas noradrenérgicas produce la inhibición y, posiblemente, la excitación de neuronas de las astas dorsales.

Serotonina

Es la monoamina mejor estudiada en el cordón espinal. Alrededor de un 85-98% procede de las neuronas serotoninérgicas descendentes, desde los núcleos bulbopontinos del rafe, como han demostrado estudios de transección. Aproximadamente entre el 2 y el 15% puede provenir de neuronas intraspinales situadas en la lámina X y capas marginal y gelatinosa, siendo más controvertida su presencia en alguna subpoblación de neuronas aferentes primarias. El contenido caudal de serotonina es el doble que en áreas rostrales.

La mayoría de las terminaciones serotoninérgicas espinales establecen sinapsis axosomáticas, axoaxónicas y axodendríticas con neuronas de las astas dorsales, especialmente en las láminas I y II, aunque existe alguna evidencia de un control serotoninérgico presináptico sobre aferencias primarias.

La administración de serotonina por icntoforesis inhibe la respuesta de neuronas de las láminas I y V, pero excita neuronas de capas más profundas (lámina VI), no estando muy claro si esta respuesta se debe a la acción sobre diversos subtipos de receptores serotoninérgicos o a la inhibición de interneuronas excitadoras en comparación con inhibitoras.

Monoaminas espinales en el dolor neuropático experimental

En comparación con la ingente cantidad de datos, a veces contradictorios, que existen en relación al papel de las monoaminas espinales

(noradrenalina, dopamina y serotonina) en el control y procesamiento de la información nociceptiva relativa a los acontecimientos de nuestra vida cotidiana, sorprende la escasa atención que ha merecido este tema cuando hablamos de dolor crónico de origen neuropático. A ello ha contribuido, sin duda, el hecho de no disponer hasta los últimos años de modelos animales de dolor neuropático.

Los modelos experimentales de dolor neuropático más utilizados actualmente consisten en la ligadura constrictiva unilateral de la mitad del ciático⁴, de los nervios espinales L5 y L6⁵ o la colocación no constrictiva de cuatro ligaduras sobre el ciático⁶, que reproducen, aunque con diferencias entre ellos, una situación que se postula extrapolable a la causalgia en humanos. Por otro lado, existen dos modelos basados en la desaferenciación de una parte del organismo, que consisten en la sección de 5 raíces dorsales⁷ o en la neurectomía periférica de los nervios ciático y safeno⁸, que inducen comportamientos de automutilación (denominados autotomía) hacia las áreas denervadas. La valoración de la conducta de autotomía en este último modelo se realiza, durante las 8-10 primeras semanas posneurectomía, a través de la asignación de 1 punto por el ataque a las uñas de la extremidad denervada, más 1 punto por cada medio dígito amputado (puntuación máxima de 11), valorándose, así mismo, el período de latencia hasta la aparición de la primera lesión y el porcentaje de animales desaferenciados que al final de la experiencia han desarrollado una conducta de intensidad moderada-grave (puntuación ≥ 6). Tales modelos han sido desarrollados como correlato experimental de otro tipo de dolor crónico neuropático, el miembro fantasma doloroso.

El papel que desempeñan las monoaminas espinales en estos modelos de dolor neuropático crónico se ha enfocado desde dos vertientes muy diferentes. Por un lado, se ha analizado la influencia que estas situaciones dolorosas crónicas ejercen sobre las monoaminas espinales (fundamentalmente sobre sus concentraciones en relación a la duración o intensidad de las conductas indicativas de dolor crónico). Por el otro, se ha estudiado el papel protector o intensificador del dolor crónico neuropático por la manipulación de las influencias monoaminérgicas espinales (activación o bloqueo de receptores, destrucción por neurotoxinas de terminales monoaminérgicos, trasplantes subaracnoideos de células cromafines adrenales).

En relación al primer enfoque, se ha demostrado⁹ que la rizotomía dorsal produce una disminución espinal generalizada del contenido de noradrenalina (NA) y dopamina (DA), mientras que la serotonina (5-HT) y el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) sólo disminuyen ipsilateralmente en los segmentos espinales desaferenciados. Tales cambios se correlacionaron temporalmente con los máximos de autoagresión. En nuestro laboratorio¹⁰, sin embargo, utilizando la neurectomía unilateral de nervios ciático y safeno y un protocolo experimental diferente (en el cual se tuvo en cuenta tanto el tiempo transcurrido tras la neurectomía como la intensidad de las conductas de automutilación) obtuvimos resultados algo divergentes. Así, 1) en todos los animales desaferenciados se detectó un incremento espinal generalizado del metabolismo serotoninérgico; 2) los animales que no se lesionaron a lo largo del experimento (8 semanas) poseían unas concentraciones de 5-HT y 5-HIAA significativamente mayores que los animales control, y 3) las concentraciones de DA fueron significativamente menores en los segmentos espinales denervados de las ratas que se atacaron intensamente al final de la experiencia. La plasticidad monoaminérgica, en concreto del sistema serotoninérgico, también se ha puesto en evidencia¹¹ tras sección de las raíces dorsales L2-S1, excepto la L5. Estos autores demostraron un incremento en la inmunorreactividad serotoninérgica ipsilateral a la lesión exclusivamente en los segmentos espinales denervados, pero no en el correspondiente a L5.

Por tanto, parece claro que la desaferenciación, cualquiera que sea el procedimiento, induce cambios marcados en las monoaminas espinales que, de acuerdo con nuestros datos, parecen desempeñar un papel importante en determinar la susceptibilidad frente al dolor crónico neuropático.

El segundo enfoque del problema ha demostrado la posibilidad de modulación de las conductas de dolor crónico neuropático a través de la manipulación de los sistemas monoaminérgicos espinales. Si consideramos el sistema noradrenérgico espinal, tanto la administración intratecal crónica de clonidina¹², agonista de receptores alfa-2, como el implante de fragmentos de médula adrenal de rata en el espacio subaracnoideo¹³, produjeron una disminución marcada de las conductas de automutilación tras sección de nervios periféricos. En clínica, se ha comprobado, así mismo, la eficacia de la administración de clonidina epidural en dolores

TABLA III
SELECTIVIDAD RECEPTORIAL
DE FÁRMACOS SEROTONÉRGICOS

8-OH-DPAT	Agonista	5-HT _{1A}
CGS-12066B	Agonista	5-HT _{1B}
mCPP	Agonista	5-HT _{1B/1C}
DOI	Agonista	5-HT _{2/1C}
Ketanserina	Antagonista	5-HT _{2/1C}
2-metil-5-HT	Agonista	5-HT ₃
5-HT	Neurotransmisor	

neuropáticos asociados a lesiones en el cordón espinal¹⁴ o tras desaferenciación de miembros inferiores¹⁵. Por otro lado, se han obtenido resultados opuestos tras lesiones electrolíticas en el *locus coeruleus*¹⁶, uno de los lugares de origen de las proyecciones noradrenérgicas hacia la médula espinal, lo cual demuestra la capacidad del sistema noradrenérgico espinal de modular la expresión del dolor crónico neuropático.

La participación del sistema serotoninérgico espinal se revela igualmente importante y, en cierta forma, más compleja. En nuestro laboratorio¹⁷, utilizando ratas con neurectomía de ciático y safeno, hemos demostrado que la lesión selectiva del sistema serotoninérgico lumbosacro induce cambios relevantes en la conducta de autotomía, expresión de este dolor crónico neuropático. Así, la administración intratecal de 5,6-dihidroxitriptamina no induce cambios en la conducta de autotomía si es administrada 2 días antes de la neurectomía (depleción lumbosacra de 5-HT en un 68%), tiende a incrementarla si es administrada 7 días antes (depleción del 90%) y, por último, prácticamente la abole si se administra 14 días antes (depleción del 94%). Dado que no existían diferencias significativas entre los grados de depleción serotoninérgica detectados a los 7 frente a los 14 días, los efectos opuestos sobre la autotomía fueron interpretados como reflejo del curso temporal de mecanismos adaptativos activados por la lesión neurotóxica. Parte de estos mecanismos son receptoriales (*up o down regulations*) y, quizá, revelan la predominancia en un determinado momento de las influencias serotoninérgicas mediadas a través de alguno de los diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos espinales.

Estos resultados demuestran claramente la importancia del nivel, cuali y cuantitativo, de las influencias serotoninérgicas espinales en el momento de la llegada masiva de impulsos, como

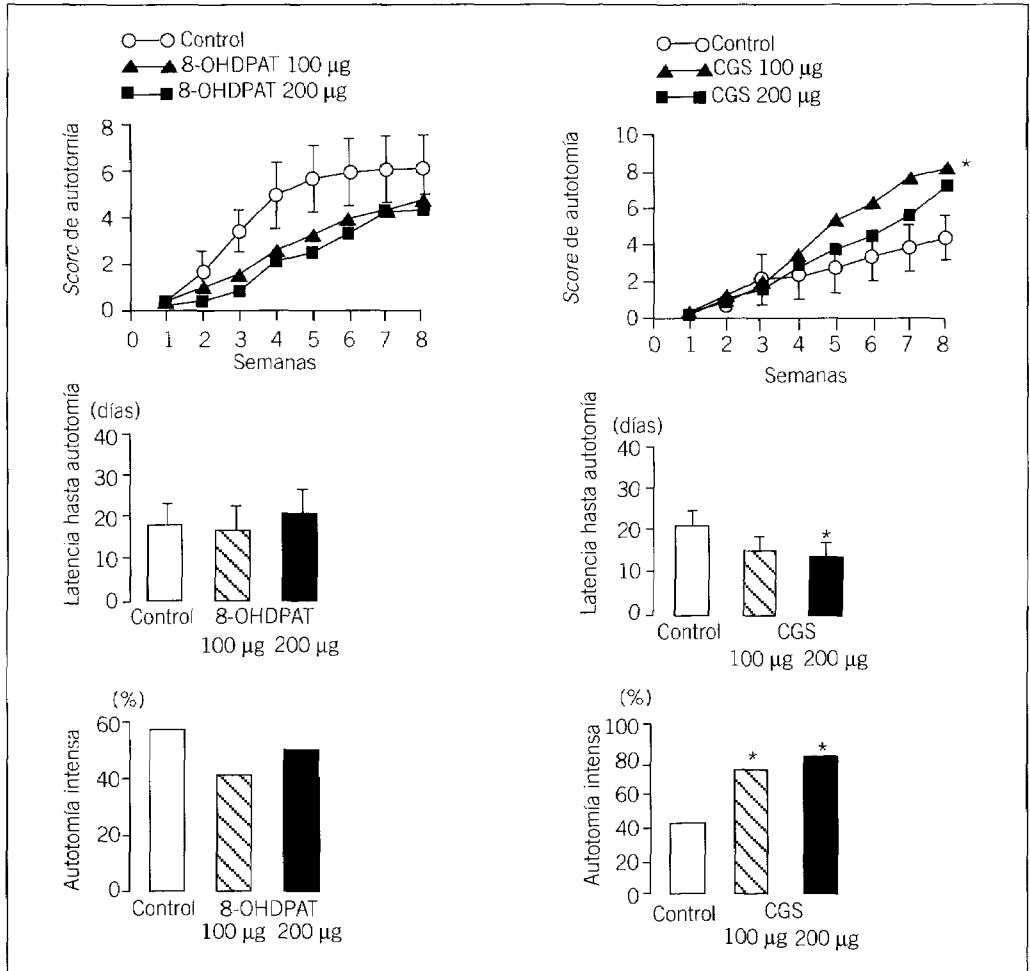


Fig. 1. Curso temporal de la conducta de autotomía, latencia hasta la presentación de lesiones y porcentaje de animales que, en cada grupo, desarrollan una conducta de autotomía intensa (score ≥ 6). El 8-OH-DPAT y el CGS 12066B fueron administrados por vía intratecal 5 min antes de la neurectomía de ciático y safeno; * $p < 0,05$ frente a grupo control ($n=12$).

consecuencia de la neurectomía, y su papel en la modulación del dolor neuropático que se inicia semanas más tarde. Por otro lado, sugieren nuevas formas de tratamiento preventivo del mismo a través de la activación o bloqueo de los diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos espinales.

A fin de profundizar en esta hipótesis hemos realizado otras experiencias consistentes en activar, mediante agonistas serotoninérgicos, diferentes subtipos de receptores a nivel lumbosacro 5 min antes de llevar a cabo la neurectomía

periférica. En la tabla III se muestran los fármacos utilizados y sus selectividades receptoriales. Los resultados de estas experiencias, expresados como curso temporal de la conducta de autotomía, período de latencia hasta la aparición de las primeras lesiones y porcentaje de animales que, en cada grupo, se autolesionan con intensidad moderada o grave, se recogen en las figuras 1-3 y se resumen en la tabla IV.

Nuestros resultados sugieren que la activación de diferentes subtipos de receptores serotoninérgicos contribuye a intensificar o inhibir las

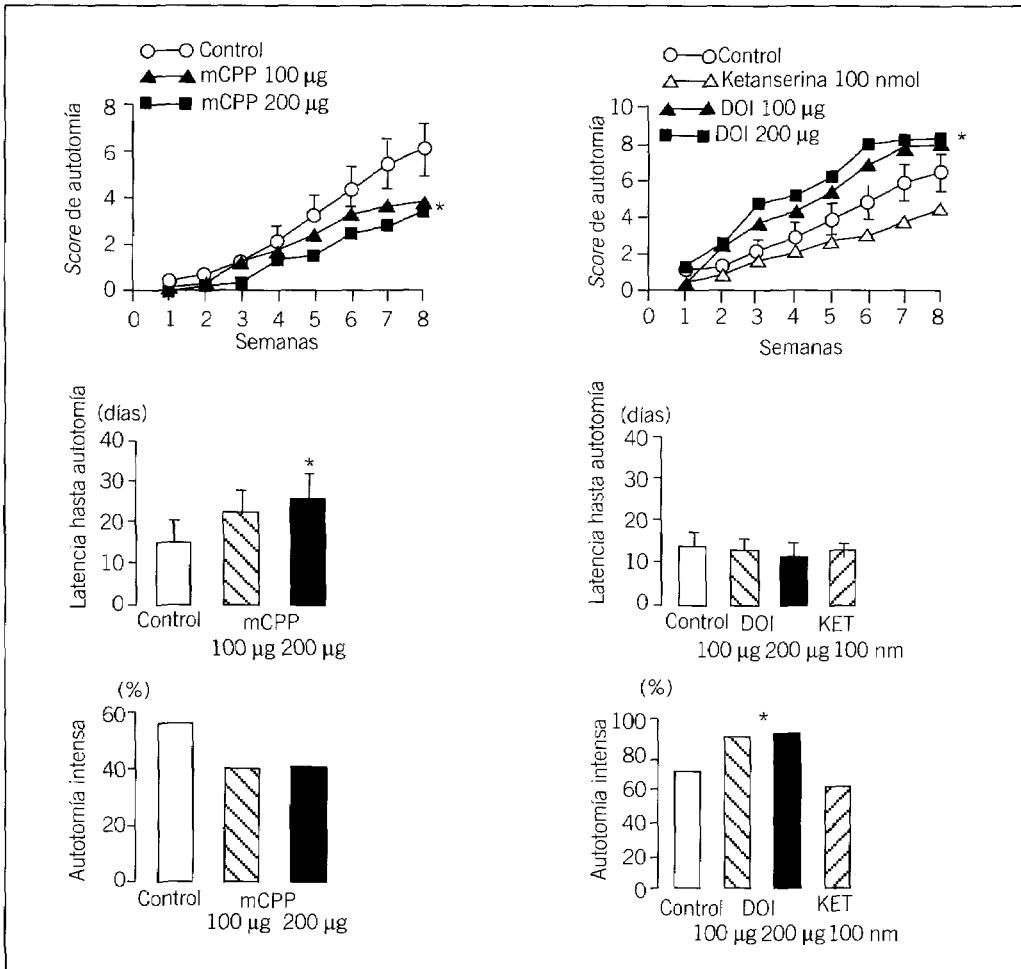


Fig. 2. Curso temporal de la conducta de autotomía, latencia hasta la presentación de lesiones y porcentaje de animales que, en cada grupo, desarrollan una conducta de autotomía intensa (score ≥ 6). El mCPP, DOI y ketanserina fueron administrados por vía intratecal 5 min antes de la neurectomía de ciático y safeno; * $p < 0,05$ frente al grupo control ($n=12$).

consecuencias de la aferencia masiva de impulsos, desencadenada por la sección de nervios periféricos, lo que repercute posteriormente en la disminución o en el incremento de la conducta de autotomía, expresión en este modelo del dolor crónico neuropático.

El mecanismo íntimo de la acción del sistema serotoninérgico en este modelo de dolor neuropático es aún oscuro, aunque no puede descartarse una interacción entre el sistema serotoninérgico espinal y los aminoácidos excitatorios. Así, la evidencia más reciente indica que

la descarga aferente evocada por la sección nerviosa (*injury discharge*) libera masivamente aminoácidos excitatorios en la médula espinal, lo cual condiciona decisivamente el comienzo y la intensidad de la conducta de autotomía¹⁸. Por otro lado, los efectos facilitadores e inhibidores de la serotonina en diversas regiones cerebrales han sido asociados con las respuestas mediadas por receptores para aminoácidos excitatorios^{19,20}.

Cabe esperar que futuras investigaciones en este campo contribuyan a mejorar nuestro co-

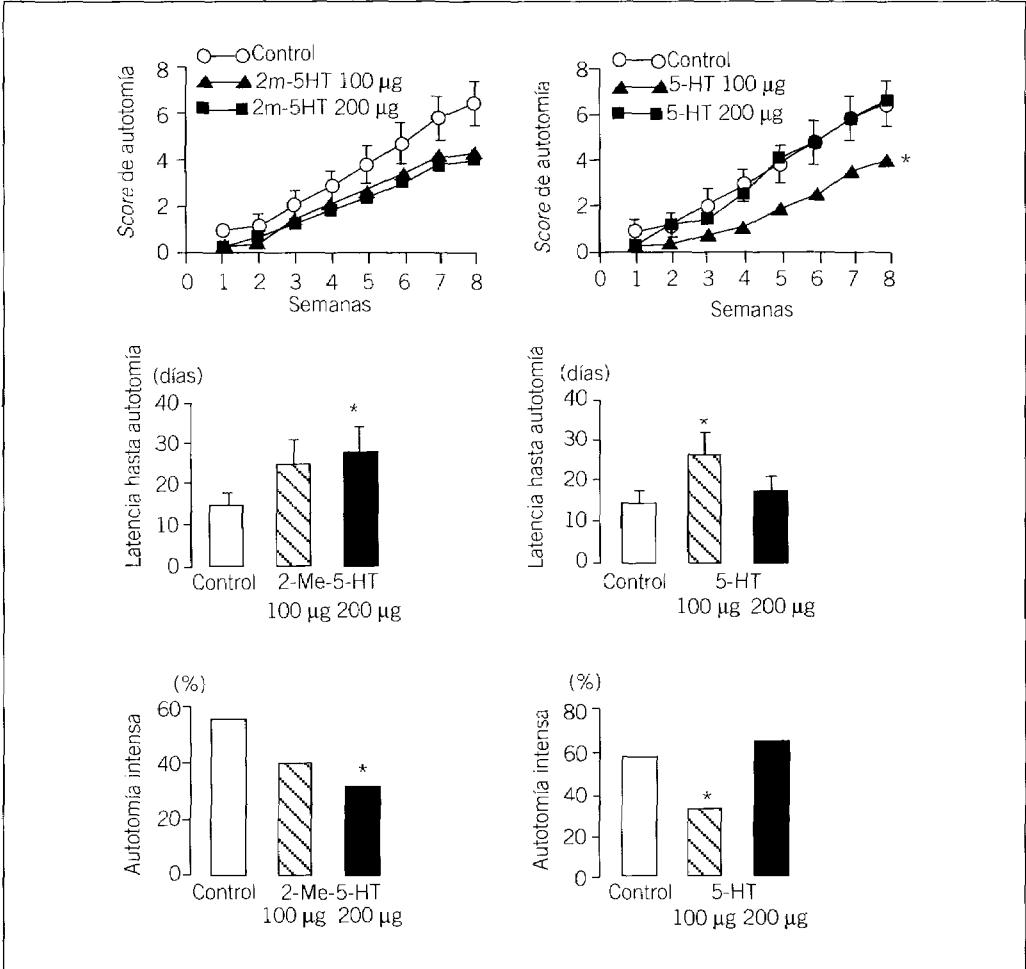


Fig. 3. Curso temporal de la conducta de autotomía, latencia hasta la presentación de lesiones y porcentaje de animales que, en cada grupo, desarrollan una conducta de autotomía intensa (score ≥ 6). El 2m-5HT y la 5HT fueron administrados por vía intratecal 5 min antes de la neurectomía de cláctico y safeno; * $p < 0,05$ frente al grupo control ($n = 12$).

TABLA IV
RESUMEN DE LOS EFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN PREVIA DE FÁRMACOS SEROTONÉRGICOS SOBRE LA CONDUCTA DE AUTOTOMÍA

	Conducta de autotomía global	Latencia hasta autotomía	Porcentaje de autotomía intensa
8-OH-DPAT	↓	—	↓
CGS-12066B	↑	↓	↑
mCPP	↓	↑	↓
DOI	↑	—	↑
Ketanserina	↓	—	↓
2-metil-5-HT	↓	↑	↓
5-HT	↓	↑	↓

nocimiento de la participación de las monoaminas espinales en el dolor crónico neuropático, así como la prevención y tratamiento del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Max MB. Neuropathic pain syndromes. En: Max M, Portenoy R, Laska E, editores. *Advances in pain research and therapy*. Nueva York: Raven Press 1991; 18: 193-219.
2. Devor M. Neuropathic pain and injured nerve: Peripheral mechanisms. *Br Med Bull* 1991; 47: 619-630.
3. Wall PD. Neuropathic pain and injured nerve: Central mechanisms. *Br Med Bull* 1991; 47: 631-643.
4. 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.
5. Kim SH, Chung JM. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 1992; 50: 355-363.
6. Bennett GJ, Xie Y-K. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988; 33: 87-107.
7. Albé-Fessard D, Nashold BS, Lombard MC, Yamaguchi Y, Boureau F. Rat after dorsal rhizotomy, a possible animal model for chronic pain. En: Bonica J, Liebeskind JC, Albé-Fessard D, editores. *Advances in Pain Research and Therapy*. Nueva York: Raven Press 1979; 3: 761-766.
8. Wall PD, Scadding JW, Tomkiewicz MM. The production and prevention of experimental anesthesia dolorosa. *Pain* 1979; 175-182.
9. Colado MI, Arnedo A, Peralta E, Del Río J. Unilateral dorsal rhizotomy decreases monoamine levels in the rat spinal cord. *Neurosci Lett* 1988; 87: 302-306.
10. Feria M, Abreu P, Abad F, Sánchez A. Relationship between autotomy behaviour and spinal cord monoaminergic levels in rats. *Pain* 1992; 48: 429-437.
11. Polistina DC, Murray M, Glodberger ME. Plasticity of dorsal root and descending serotonergic projections after partial deafferentation of the adult rat spinal cord. *J Comp Neurol* 1990; 299: 349-363.
12. Puke MJC, Xu X-J, Wiesenfeld-Hallin Z. Intrathecal administration of clonidine suppresses autotomy, a behavioral sign of chronic pain in rats after sciatic nerve section. *Neurosci Lett* 1991; 133: 199-202.
13. Ginzburg R, Seltzer Z. Subarachnoid spinal cord transplantation of adrenal medulla suppresses chronic neuropathic pain behavior in rats. *Brain Res* 1990; 147-150.
14. Glynn CJ, Jamous MA, Teddy PJ, Moore RA, Lloyd JW. Role of spinal noradrenergic system in transmission of pain in patients with spinal cord injury. *Lancet* 1986; 2: 1.249-1.250.
15. Coventry DM, Todd G. Epidural clonidine in lower limb deafferentation pain. *Anesth Anal* 1989; 424-425.
- 16.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. Feria M, Sánchez A, Abad F, Abreu P. Effects of selective neurotoxic lesion of lumbosacral serotonergic and noradrenergic systems on autotomy behaviour in rats. *Pain* 1992; 51: 101-109.
18. Seltzer Z, Cohn S, Ginzburg R, Beilin B. Modulation of neuropathic pain behavior in rats by spinal disinhibition and NMDA receptor blockade of injury discharge. *Pain* 1991; 45: 69-75.
19. Reynolds JN, Baskys A, Carlen PL. The effects of serotonin on N-methyl-D-aspartate and synaptically evoked depolarizations in rat neocortical neurons. *Brain Res* 1988; 456: 286-292.
20. Eaton SA, Salt TE. Modulatory effects of serotonin on excitatory amino acid responses and sensory synaptic transmission in the ventrobasal thalamus. *Neuroscience* 1989; 33: 285-292.

DISCUSIÓN

F. MIRALLES: Me ha impresionado el proceso experimental pero me gustaría descender un poco a la realidad clínica. ¿Qué sugeriría usted para aplicar este tipo de profilaxis cuando se va a efectuar una amputación?

M. FERIA: Aunque no soy clínico, creo que lo que se recomienda en la actualidad es el bloqueo previo de la zona con anestésico local. En las series que conozco, con el bloqueo anestésico analgésico se consigue disminuir muy significativamente el dolor crónico por miembro fantasma.

F. MIRALLES: Mi pregunta se refería más bien a la posibilidad de actuar sobre los receptores serotoninérgicos. ¿Tendría usted alguna sugerencia al respecto?

M. FERIA: En estos momentos, no se dispone de un gran número de agonistas de los receptores serotoninérgicos en terapéutica. Entre los antagonistas, el que con mayor probabilidad podría utilizarse en esta indicación, aunque previamente serían necesarios muchos más estudios, es la ketanserina, antagonista de receptores 5HT₂/5HT_{1C}.

M.I. MARTÍN: Entiendo que en todos los estudios que se han presentado el tratamiento se administró antes de la lesión. ¿Existen datos relativos a lo que ocurre cuando el tratamiento se aplica inmediatamente después de la lesión?

M. FERIA: No, según mi información no se ha investigado esta posibilidad ya que sabemos que una vez que se secciona un nervio un 30% de las neuronas de la raíz dorsal mueren y actualmente no hay posibilidades de reparación. Hemos intentado tratamientos de 21 días, por ejemplo, con antidepresivos tricíclicos y lo cierto es que retrasan estas conductas, contribuyen un poco a lo que sería la calidad de vida del animal, pero no eliminan las conductas.

M.M. PUIG: ¿No podría ser que el animal mostrara la conducta de morderse la pata como consecuencia de la estimulación de un determinado tipo de fibra que libera serotonina en la médula espinal?

M. FERIA: Una vez producida la desaferenciación no, porque el hecho de que muerda la pata debe atribuirse en principio a otros mecanismos que sean capaces de poner en marcha elementos centrales, ya que el animal tiene la pata insensible.

J.M. GONZÁLEZ DARDER: Quisiera insistir en los 2 grupos de modelos radicalmente distintos de lesión del sistema nervioso periférico: los modelos de desaferenciación con anestesia, parálisis motora, etc., como el modelo en el que está trabajando el Dr. Feria y otros modelos donde hay una lesión parcial del nervio. En el primer caso no existe vía nerviosa hacia o de vuelta desde la zona donde se está produciendo la autotomía. En los otros modelos con lesión parcial del nervio, etc., sí que existen estas vías nerviosas. Esto es importante porque precisamente el fenómeno de la autotomía se detiene en la zona donde el animal empieza a tener sensibilidad.

M. FERIA: Efectivamente, la autotomía se detiene ahí donde empieza a haber otra vez sensibilidad. De todas maneras, situaciones de hiperexcitabilidad condicionan hiperalgesia contralateral, eso sí que se produce, lo que ocurre es que generalmente no prestamos atención a la hiperalgesia contralateral, a no ser que observemos fenómenos extraños, como en la actualidad estamos viendo que el animal no sólo se ataca la extremidad inervada, sino que está atacando la extremidad con la inervación intacta; eso podría ser consecuencia de un exceso de hiperexcitabilidad.

F. CERVERÓ: Entiendo que la única justificación posible de este tipo de modelos animales es que reproduzcan o tengan alguna aplicación en circunstancias que se ven en la clínica. Y no conozco ninguna justificación clara para el modelo de autotomía cuando existen otros modelos aparentemente más útiles.

M. FERIA: Estoy de acuerdo en las causalgias pero no en los modelos de desaferenciación, es decir, la desaferenciación no se puede estudiar con los nervios intactos.

F. CERVERÓ: Pero la desaferenciación en humanos no produce autotomía, existe una casuística enorme que demuestra que una sección de nervio tratada quirúrgicamente en la que el nervio se vuelve a poner en contacto regenera al cabo de algunos meses. Con el modelo de autotomía no creo que estemos abordando una situación clínica experimental ya que los problemas neuropáticos se presentan con lesiones de nervios. La desaferenciación en humanos produce pocas situaciones de dolor crónico.

M. FERIA: No puedo estar de acuerdo con esta afirmación. Según los datos de que dispongo sobre desaferenciación en humanos en casos de amputaciones de miembros entre un 80 y un 90% de los amputados presenta dolor del miembro fantasma poco después de la amputación. En la mayoría de los casos éste desaparece, pero persiste aproximadamente, según las series, entre un 5 y 10% con dolor incoercible e intratable, para lo cual se han intentado unos 250 tratamientos, ninguno de ellos idóneo. Nuestra experimentación se dirige a esa situación clínica para la que no existen modelos, lo que ocurre es que la reacción ante esta situación es muy distinta en animales o en humanos. La rata reacciona con autotomía mientras que el ser humano puede reaccionar comunicándose verbalmente, deprimiéndose, pero la neurofisiología básica es similar.

J.M. GONZÁLEZ DARDER: Creo que única y exclusivamente se debe considerar la autotomía como una forma de medir lo que está pasando, no hay necesidad de inferir que eso signifique dolor. No existe ninguna seguridad de que realmente la intensidad de la autotomía refiera intensidad de dolor, aunque los datos disponibles sugieran que algo tiene que ver porque con sistemas diseñados para modificar determinados mecanismos fisiopatológicos se puede modificar la autotomía, es decir, hay una relación pero no puede afirmarse que la autotomía sea dolor.