

Estudio del dolor crónico: la alternativa de los modelos animales

Francisco Pellicer
Martha León-Olea

El estudio clínico experimental del dolor tónico o crónico en el humano presenta serios problemas relacionados con el diseño experimental; por ejemplo, en cuanto a la homogeneidad de los casos a estudiar, en cuanto a la selección de los grupos testigo y en cuanto a las estrictas condiciones bioéticas que se tienen que observar en los pacientes con dolor, especialmente a largo plazo.

Tal vez la única ventaja, si es que así lo podemos determinar, es que el estudio en humanos nos ofrece un correlato cognitivo conductual altamente preciso relacionado con el fenómeno doloroso.

Recientemente se han desarrollado diversos modelos humanos para el estudio del dolor tónico; sin embargo, el estudio electrofisiológico, farmacológico, así como el de la génesis y mantenimiento del dolor crónico tiene muchas limitaciones para su estudio experimental.

Es en este contexto que los modelos animales de dolor, y especialmente el relacionado con plazos largos y de origen neuropático o central, nos proveen una herramienta invaluable para el abordaje experimental.

Por este motivo se han desarrollado diversos modelos animales con el fin de tratar de entender la complejidad del fenómeno doloroso, sobre todo para el enfermo que lo padece.

En este punto nos vemos obligados a clarificar algunos conceptos relacionados con el dolor y la nocicepción. Se ha definido al dolor como un mecanismo de alarma que previene al organismo de un daño real o potencial, de contenido emocional y sensorial desagradable.

Normalmente el dolor se asocia a una fuente reconocible de daño con topografía (dónde se origina o localiza), magnitud (qué tanto me duele) y temporalidad (qué tanto dura); que aunado a las características de cómo se percibe, es lo que definimos como *qualia*, es decir, la calidad sensorial del dolor, que se reporta de forma verbal por el afectado. La contraparte animal del término es nocicepción. En este caso lo que se evalúa son una serie de respuestas motoras, endocrinas, emocionales y finalmente conductuales que se encuentran asociadas al nivel de desarrollo filogenético, fisiológico, así como al cognoscitivoafectivo de la especie en estudio.

La investigación experimental de la nocicepción crónica, mediante la utilización de animales íntegros también ha sido un abordaje con problemas metodológicos que involucran estrechamente la esfera bioética (Pellicer, 2007) y el análisis e interpretación de resultados a través del tiempo. Al respecto, pensamos que un modelo experimental para el estudio del dolor crónico debe de tener las siguientes características:

a) Que el modelo animal utilizado presente un fenómeno razonablemente equiparable al que se presenta en el humano.

b) Que el modelo provea los mecanismos fisiológicos intrínsecos para el entendimiento del fenómeno nociceptivo que se pretende estudiar.

c) Que se lleve a cabo dentro de las normas y criterios bioéticos para la experimentación con dolor.

Albe-Fessard y colaboradores (1990) realizaron una revisión de los diferentes modelos animales para el estudio del dolor crónico y los clasificaron de acuerdo con el mecanismo de génesis del mismo en tres grupos: hiperestimulación, desafección y foco central irritativo.

Con estos tres modelos el animal despliega una conducta nociceptiva caracterizada por vocalización, autolesión y pérdida de la función del área afectada. Cabe resaltar que en estos modelos se han observado conductas autolesivas caracterizadas por lamido intenso, mordisqueo, rasguño e incluso hasta la autoamputación del sitio afectado.

A este respecto diversas revisiones de varios autores han coincidido en que esta conducta autolesiva es el resultado de la estimulación nociceptiva periférica, la cual genera alteraciones morfofuncionales, por ejemplo, la aparición de canales de Na⁺ dependientes de voltaje en el neuroma o cicatriz glial, un proceso de sensibilización central, así como alteraciones en los sistemas corticales inhibitorios que regulan la percepción nociceptiva.

EL MODELO DE HIPERESTIMULACIÓN

Este modelo consiste en la producción de un foco irritativo periférico mediante la inyección de un agente quimionociceptivo (carragenina o formalina) de manera subcutánea o intraarticular (adyuvante completo de Freund, o el modelo de impedimento funcional inducido por dolor en la rata PIFIR, por sus siglas en inglés), los cuales desencadenan un comportamiento caracterizado por vocalización, rascado y mordisqueo, así como pérdida de la función del área afectada.

A este respecto, en nuestro laboratorio hemos desarrollado un modelo experimental que despliega una conducta de autolesión cuantificable y con recuperación conductual *ad integrum*.

Este modelo consiste en la inyección subcutánea de 250 microlitros de carragenina al 1% en la región plantar, lo que desencadena un proceso inflamatorio con su pico máximo a las 24 h y que se resuelve en un lapso aproximado de 10 días (Figura 1). Los animales también presentan una conducta de autolesión cuantificable en 5 grados (Figura 2) (Pellicer *et al.*, 1999).

Figura 1. La gráfica muestra el porcentaje de inflamación plantar producida por 250 μ l de solución salina (Control) vs 250 μ l de carragenina al 1% (Car 250). Nótese que el pico máximo del proceso inflamatorio se presenta a las 24 h de la inyección de carragenina. Este procedimiento genera un estado hiperalgésico circunscrito a la región plantar infiltrada y resuelve en un lapso de 10 a 14 días. Hay que recalcar que este procedimiento no provoca dolor inescapable ni cambios en las variables fisiológicas generales como peso y curvas de crecimiento ponderal.

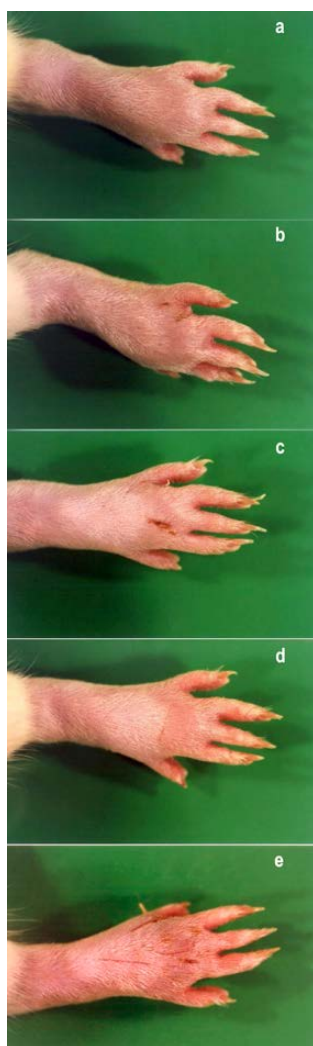
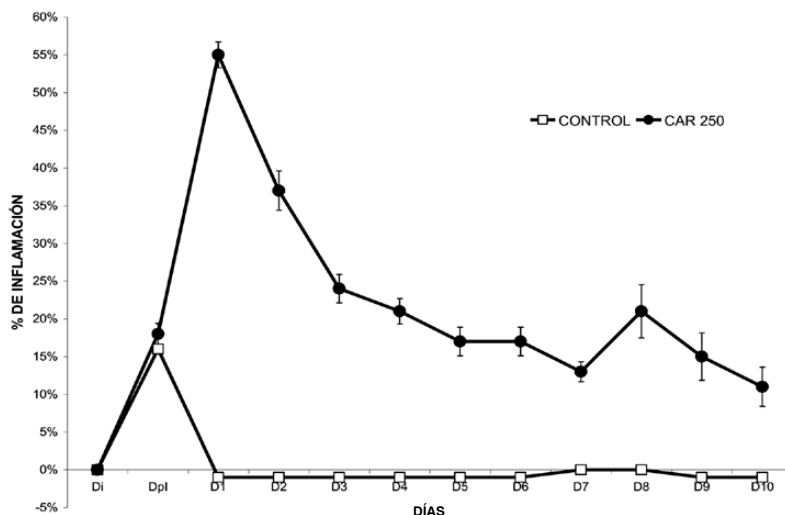


Figura 2. Estas imágenes muestran los cinco grados de la conducta de autolesión producida por un proceso inflamatorio secundario a la inyección intraplantar de 250 μ l de carragenina. a) Cero puntos sin lesión. b) Un punto por una lesión menor a 3 mm. c) Dos puntos por múltiples lesiones menores a 3 mm, d) tres puntos por una lesión de 3 mm o más y e) cuatro puntos por múltiples lesiones de 3 mm.

EL MODELO DE DESAFERENTACIÓN

La desafferentación ha sido ampliamente utilizada en la experimentación del dolor crónico y se ha sugerido que es el modelo animal más adecuado para el estudio de patologías humanas como miembro fantasma doloroso, avulsión del plexo braquial y otras neuropatías en que el daño y la destrucción neural es extensa o completa.

Este procedimiento consiste en la sección o ablación de la raíz dorsal en regiones cervicales, lumbares, plexo braquial o nervio ciático, la cual desencadena una manifestación conductual autolesiva cuantificable conocida como autotomía (Figura 3).

Esta conducta consiste en un excesivo autocuidado o autolimpieza del sitio afectado expresado como lamido intenso, mordeduras y eventualmente la amputación del sitio denervado.

La autotomía es un fenómeno que se ha observado en diferentes especies animales como en la rata, el ratón y el mono, pero no es exclusivo de estas, ya que se ha reportado autotomía en humanos con neuropatías. Así mismo, la desnervación genera un síndrome clínico conocido como "anestesia dolorosa"; este se reporta como dolor en el sitio desnervado o anestesiado.

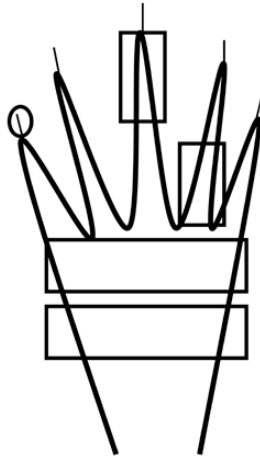


Figura 3. Grado de autotomía secundaria a la sección del nervio ciático y safeno propuesta para la evaluación de la nocicepción crónica (Wall *et al.*, 1979).

- 1 Punto una o todas las uñas.
- 1 Punto por la porción distal de cada dedo.
- 1 Punto por la porción proximal de cada dedo.
- 1 Punto por la porción distal de la pata.
- 1 Punto por la porción proximal de la pata.

FOCO CENTRAL IRRITATIVO

El foco central irritativo consiste en generar un sitio hiperexcitable a través de la inyección de gel de alúmina, penicilina y otras sustancias, en áreas del sistema nervioso involucradas en la nocicepción, como el ganglio del trigémino o la raíz dorsal de la médula espinal.

El mecanismo propuesto para este modelo es el de la hiperestimulación irritativa de estos núcleos, lo cual desencadena una manifestación conductual de rascado en el sitio inervado por el núcleo previamente infiltrado. Esta aproximación experimental apoya la hipótesis de que las conductas de autoagresión son el resultado de la disfunción de núcleos y vías centrales involucradas en la nocicepción.

En los trabajos realizados por nuestro grupo (Pellicer *et al.*, 1999; Sotres-Bayón *et al.*, 2001) hemos utilizado un modelo que incorpora varios de los abordajes mencionados como, por ejemplo, la hiperestimulación a través de quimionocicepción o termonocicepción previa a la desnervación del ciático ipsilateral a la estimulación nociceptiva.

El motivo de combinar el modelo de hiperestimulación con el de desaferentación es el de que, en la mayoría de las patologías dolorosas secundarias a desaferentación, antes de la misma, los pacientes generalmente cursan con lesiones inflamatorias o térmicas dolorosas, entre otras.

Este modelo nos ha ayudado a explicar cómo el estado somatosensorial previo a la desnervación es determinante en el desarrollo del dolor crónico y neuropático.

Resulta evidente que es con el estudio multidisciplinario, donde los modelos animales de experimentación han jugado un papel determinante en la comprensión de un fenómeno complejo como el dolor, que daremos respuestas a interrogantes sin resolver, tales como los estados de percepción algésica alterada como la hiperalgesia, la alodinia, el miembro fantasma doloroso o el dolor recurrente de origen no orgánico; entidades clínicas que presentan un reto para su entendimiento y su tratamiento racional.

B I B L I O G R A F Í A

Albe-Fessard D, Giamberardino MA and Rampin O (1990). Comparison of Different Animal Models of Chronic Pain. In LS (Ed.), *Advances in Pain Research and Therapy*, Vol. 13, (pp. 11-27). New York: Raven Press.

Pellicer F, Lopez-Avila A and Torres-Lopez E (1999). Electrical stimulation of the cingulum bundle precipitates onset of autotomy induced by inflammation in rat. *Eur J of Pain* 3:287-293.

Pellicer F (2007). Bioethical guidelines for the study of chronic pain in animals: a paradox. *Salud Mental* 30(6):20-24.

Sotres-Bayon F, Torres-Lopez E, Lopez-Avila A, del-Angel R and Pellicer F (2001). Lesion and electrical stimulation of the ventral tegmental area modify persistent nociceptive behavior in the rat. *Brain Research* 898:342-349.

Francisco Pellicer
Laboratorio de Neurofisiología Integrativa
pellicer@imp.edu.mx

Martha León-Olea
Departamento de Neuromorfología Funcional
Dirección de Investigaciones en Neurociencias
Instituto Nacional de Psiquiatría
Ramón de la Fuente Muñiz