

Cirugía y Cirujanos

Volumen 72
Volume

Número 4
Number

Julio-Agosto 2004
July-Agosto

Artículo:

Actividad antihiperálgica de la
clorimipramina y fenitoína sódica en un
modelo animal de dolor neuropático
inducido

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Academia Mexicana de Cirugía

Otras secciones de
este sitio:

- 📖 Índice de este número
- 📖 Más revistas
- 📖 Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- 📖 *Contents of this number*
- 📖 *More journals*
- 📖 *Search*



medigraphic.com

Actividad antihiperalgésica de la clorimipramina y fenitoína sódica en un modelo animal de dolor neuropático inducido

Acad. Dr. Uriah Guevara-López, * Dr. Bernardo Gutiérrez-Sougarret, ** Dra. Lucy López-Pavón, ***
Dr. J Antonio Aldrete, **** Dr. Antonio Tamayo-Valenzuela ***

Resumen

Introducción: el dolor neuropático es el resultado de una lesión o disfunción del sistema nervioso manifestado por síntomas dolorosos. Se ha estudiado en modelos experimentales con el propósito de reproducir sus efectos y buscar cómo suprimirlos. Para su tratamiento se han administrado antidepresivos tricíclicos o anticonvulsivantes.

Objetivo: evaluar la eficacia antihiperalgésica de la clorimipramina (CIP) versus fenitoína sódica (FS) intraperitoneal, en un modelo experimental de dolor neuropático inducido.

Material y métodos: después de la ligadura quirúrgica del nervio ciático derecho a 18 ratas, se midieron durante cuatro semanas, los tiempos de retiro de las patas en agua caliente a 45°C y fría a 10°C, antes y después de administrar CIP, difenilhidantoína o placebo en forma ciega.

Resultados: se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de retiro con agua caliente cuando se administró CIP y de ambos fármacos con placebo. Cuando se empleó agua fría, el incremento en el tiempo de retiro se presentó con difenilhidantoína.

Conclusiones: los hallazgos observados sugieren que CIP y FS son efectivos para el control del dolor neuropático en modelos experimentales inducido mediante ligadura del nervio ciático, así como para el control de la hiperalgia secundaria.

Palabras clave: antihiperalgésica, clorimipramina, difenilhidantoína, dolor neuropático.

Summary

Introduction: Neuropathic pain results from injury or impairment of the nervous system manifested by pain syndrome. Experimental models have been used to study its effects and how to suppress these. Tricyclic antidepressants (TCA) and anticonvulsant (AC) have been used for treatment.

Objective: To evaluate the antihyperalgesic efficiency of intraperitoneal (IP) chlorimipramine (CIP) vs IP phenytoine (DFH) for induced neuropathic pain in an experimental animal model.

Methods: After making a surgical ligature of the sciatic nerve in the right leg of 18 male rats, the time of withdrawal of both claws immersed in hot (45°C) and cold water (10°C) was measured during a four week period before and after IP CIP, DFH, or placebo administered in a double blind study.

Results: Significant statistical differences were observed in the time of withdrawal with CIP as compared with DFH and when both groups were compared with placebo (as tested by the paw immersion in hot water). When the thermal stimulus was cold water, an increase of the time of withdrawal was seen with DFH.

Conclusions: These findings suggest that CIP and FS are both effective in the treatment of neuropathic pain in an animal model, as well as for the treatment of secondary hyperalgesia.

Key words: Antihyperalgesic, Chlorimipramine, Phenytoine, Antinociceptive, Neuropathic pain.

- * Jefe de la Unidad de Medicina del Dolor y Paliativa, INCMNSZ. Médico Anestesiólogo Algólogo, Hospital de Traumatología "Victorio de la Fuente Narváez", IMSS.
- ** Médico Anestesiólogo Intensivista. Jefe del Área de Cuidados Intermedios, INCMNSZ.
- *** Médico Anestesiólogo Algólogo, INCMNSZ.
- **** Arachnoiditis Foundation, Inc., Aldrete Pain Care Center, Birmingham Alabama USA.

Solicitud de sobretiros:

Acad. Dr. Uriah Guevara-López,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán",
Vasco de Quiroga 15, Tlalpan,
14000 México D. F. Tel.: 5355 5604, extensión 5008
E-mail: uriahguevara@hotmail.com

Recibido para publicación: 17-03-2004.

Aceptado para publicación: 02-06-2004.

Introducción

El dolor neuropático es producido por lesión o disfunción del sistema nervioso central o periférico; clínicamente ha sido reportado como dolor urente, punzante, continuo o paroxístico acompañado de trastornos de la sensibilidad⁽¹⁾.

Se presenta como consecuencia de diversas patologías metabólicas, traumáticas, infecciosas, degenerativas, tumorales, etc. Se ha observado que dependiendo del tipo de agente causal pueden presentarse diversos grados de trastornos morfológicos y funcionales en el sistema nervioso⁽²⁾. En lesiones mecánicas de estructuras periféricas se propician mecanismos reparadores como la gemación (*sprouting*) en la extremidad axonal interrumpida o cambios inespecíficos como la gliosis^(1,2).

Los cambios funcionales se presentan en forma de hiperexcitabilidad espontánea o evocada, además de trastornos de la modulación sensorial, mecanismos que generan un aumento de la descarga neuronal y liberación anómala de neuromoduladores en las neuronas del cuerno dorsal⁽³⁾. El daño producido al sistema nervioso da lugar a dolor espontáneo, hiperalgesia, alodinia e incremento de tiempo de duración de la respuesta al estímulo⁽⁴⁾.

Por otra parte, se han descrito diferencias entre los mecanismos periféricos con inflamación neurogénica (sensibilización periférica) y la hiperalgesia secundaria por sensibilización (hiperactividad central)⁽⁴⁾.

Estos mecanismos dan como resultado una reducción en el umbral de disparo y un incremento en la excitabilidad de las neuronas del sistema nervioso central involucradas en la transmisión del dolor. Las lesiones periféricas pueden a su vez inducir cambios centrales que persisten aun después de suprimido el daño, denominándose a este fenómeno neuroplasticidad central⁽⁴⁾.

Una de las dificultades para el rápido alivio de este tipo de dolor es la poca evidencia reportada acerca del manejo del dolor neuropático con anticonvulsivantes y con antidepresivos tricíclicos administrados por vía parenteral. En clínica cuando estos fármacos son administrados por la vía oral, se requiere de varios días para alcanzar concentraciones analgésicas efectivas, razón por la que nos planteamos el objetivo de explorar si el antidepresivo tricíclico clorimipramina (CIP) y el anticonvulsivante fenitoína sódica (FS) administrados por vía intraperitoneal son eficaces para aliviar el dolor neuropático inducido en un modelo murino.

Material y métodos

Observando los lineamientos para la investigación en animales y previa autorización del Comité de Ética para investigación de éstos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, se estudiaron en forma ciega, durante seis semanas, a 18 ratas machos, raza Wistar, con pesos entre 264 y 330 g.

Los animales fueron contenidos en cajas plásticas transparentes a temperatura de 23 grados centígrados, con ciclos de luz-oscuridad de 12 h e ingesta de agua y comida *ad libitum*.

Cada día durante las dos semanas previas a la cirugía fueron evaluados conductualmente por el mismo investigador en horarios fijos (8 y 16 horas).

Después de efectuar las mediciones basales de tiempo de retiro (prequirúrgicas), por inmersión de ambas patas en agua fría a 10° y caliente a 45° centígrados, se les practicó ligadura del nervio ciático de la pata trasera derecha.

Técnica quirúrgica

Previo administración de pentobarbital 40 mg por kilo vía intraperitoneal y éter a dosis respuesta para manteni-

miento anestésico, se procedió a la disección del nervio ciático, mediante incisión de aproximadamente 1.5 cm, disecando el músculo bíceps femoral para localizar la parte más proximal a la trifurcación del nervio y a 7 mm de ésta se aplicaron cuatro ligaduras con seda (cuatro ceros) a una distancia aproximada de 1 mm entre cada una de ellas (Figura 1). Terminado esto se suturó la piel con material reabsorbible.

Al séptimo día de la cirugía las ratas fueron asignadas aleatoriamente a uno de tres grupos experimentales; se efectuaron las mediciones pretratamiento (medición 1) media hora antes de aplicarles el fármaco correspondiente:

- *Grupo A:* FS a dosis de 7.5 mg por kilo (aforado a 0.8 ml).
- *Grupo B:* CIP a dosis de 90 µg por kilo (aforado a 0.8 ml).
- *Grupo C:* Placebo 0.8 ml de solución salina por vía intraperitoneal.

Estas dosis se establecieron con base en determinaciones previas realizadas en nuestro laboratorio.

Una hora después de la administración de los fármacos se efectuaron las mediciones postratamiento (medición 2) en el mismo orden y secuencia, repitiéndose la operación durante cuatro semanas.

Los datos obtenidos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS versión 11, utilizando análisis de varianza (ANOVA) multivías y de dos vías para las variables continuas y una χ^2 para las variables categóricas, considerando una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

Resultados

Cuando se estimuló la pata derecha con calor (45°C) se observaron diferencias estadísticamente significativas entre

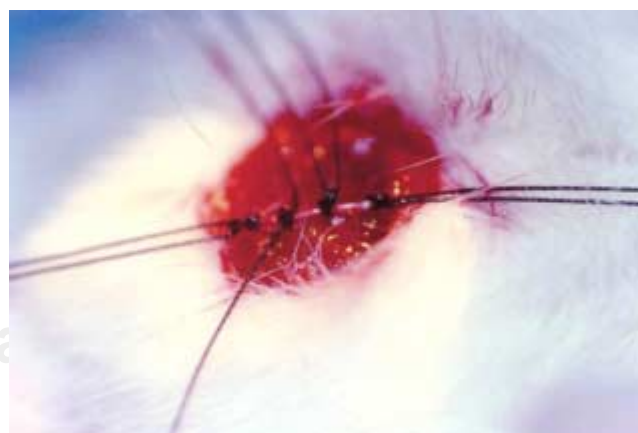


Figura 1. Técnica de disección y ligadura del nervio ciático de la pata trasera derecha.

las ratas que recibieron FS y CIP y entre éstas y las que recibieron placebo ($p < 0.05$), observándose el mayor incremento en el tiempo de retiro a partir de la tercera medición (Figura 2).

Al evaluar la respuesta de la pata derecha al frío (10°C) se observaron diferencias estadísticamente significativas

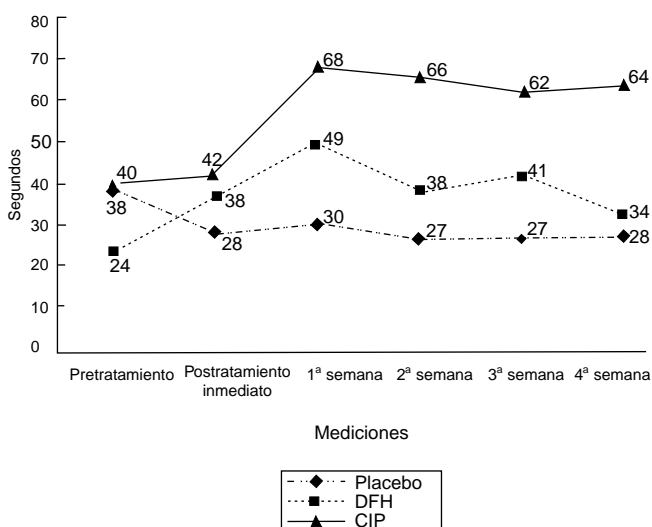


Figura 2. Comportamiento de los umbrales de retiro de la pata derecha (ligada) en respuesta al calor (45°C) y respecto a los fármacos empleados: difenilhidantoína (DFH), clorimipramina (CIP) y placebo, durante el tiempo de observación ($p < 0.05$).

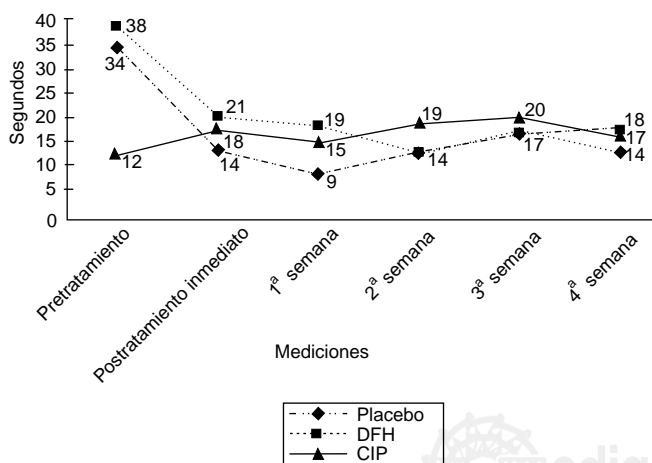


Figura 3. Comportamiento de los umbrales de retiro de la pata derecha (ligada) en respuesta al frío (10°C) y respecto a los fármacos empleados: difenilhidantoína (DFH), clorimipramina (CIP) y placebo, durante el tiempo de observación ($p < 0.05$).

entre los grupos, pero al comparar FS contra CIP fue mayor la respuesta para difenilhidantoína. Al comparar ambos fármacos con el placebo, obviamente la respuesta fue mayor para los fármacos (Figura 3).

El análisis de la respuesta obtenida en la pata no ligada con el calor a 45°C mostró diferencias significativas entre

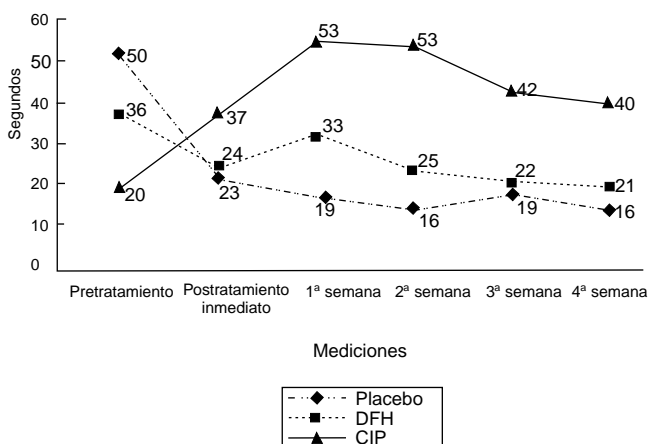


Figura 4. Comportamiento de los umbrales de retiro de la pata izquierda (no ligada) en respuesta al calor (45°C) y respecto a los fármacos empleados: difenilhidantoína (DFH), clorimipramina (CIP) y placebo, durante el tiempo de observación ($p < 0.05$).

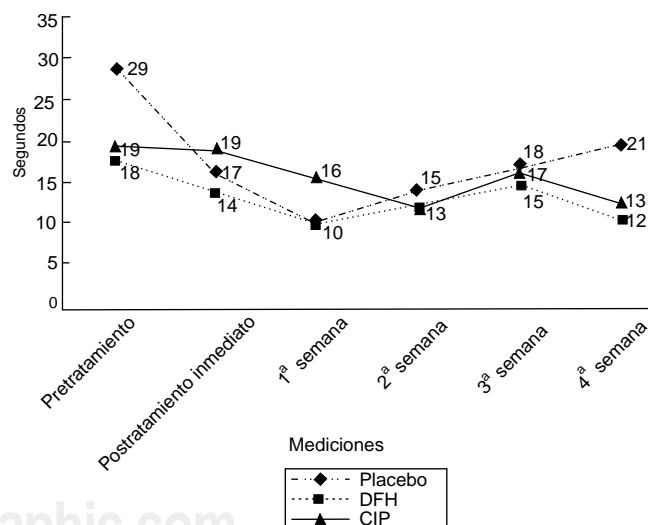


Figura 5. Comportamiento de los umbrales de retiro de la pata izquierda (no ligada) en respuesta al frío (10°C) y respecto a los fármacos empleados: difenilhidantoína (DFH), clorimipramina (CIP) y placebo, durante el tiempo de observación.

los grupos, con un evidente aumento en los umbrales de retiro en el grupo de CIP sobre el de FS, y de éstos con el grupo placebo (Figura 4). Finalmente, al evaluar esta pata con frío a 10°C los resultados fueron semejantes a lo que observamos en la pata ligada (Figura 5).

Cabe mencionar que además de las alteraciones en los tiempos de retiro, los animales presentaron trastornos conductuales en el ciclo sueño-vigilia, de sus hábitos de acicalamiento, chillidos al apoyar la pata ligada y lamido constante de ésta; de igual forma se observó en algunos animales, alteraciones en la marcha y cambios tróficos en la pata con ligadura (uña larga, curvas, quebradizas, piel seca, fría, y coloración cianótica) sin obtenerse diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Discusión

Los cambios en el sistema nervioso central secundarios al dolor crónico liberan diversos mediadores intracelulares, como los neuropéptidos en las fibras C y los aminoácidos excitatorios responsables de la transmisión de estímulos nocivos^(5,6), produciéndose incremento del calcio intracelular y de la excitabilidad de la célula.

Los aminoácidos excitatorios, los receptores N-D-metil-aspartato (NMDA), la proteína relacionada con el gen de la calcitonina (PRGC) y la sustancia P (SP), entre otros, actúan sobre los canales de calcio estimulando la entrada de este ion por dos vías:

- a) Por la movilización y liberación de los depósitos intracelulares⁽⁴⁻⁶⁾.
- b) Por cambios en la permeabilidad de la membrana, influyendo en la sobreexpresión de protooncogenes (C fos y C-jun)^(1,7).

Se ha probado en animales de experimentación que el factor C fos y su producto proteico Fos se expresan en las neuronas postsinápticas del cuerno dorsal después de un estímulo térmico o químico persistente, lo cual genera plasticidad central e hiperalgesia, las que se pueden observar incluso en el asta dorsal contralateral, dando como resultado trastornos en sitios distantes de donde se produjo el daño⁽⁷⁻⁹⁾.

A pesar de los avances en la comprensión de la fisiopatología de este síndrome doloroso, para el clínico el dolor neuropático significa un reto diagnóstico y terapéutico, lo que ha propiciado el desarrollo de diversos modelos experimentales para reproducirlo y ensayar posibles alternativas terapéuticas. Entre estos modelos el más empleado es el descrito por Bennett y Xie⁽¹⁰⁾, que consiste en la ligadura del nervio ciático de ratas para inducir desórdenes sensoriales complejos asociados con desaferentación y formación de neuromas^(10,11).

Por otra parte, el dolor neuropático, además de su complejidad, no se alivia con la administración de analgésicos tipo antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y con opiáceos, respondiendo favorablemente a los anticonvulsivantes y a los antidepresivos tricíclicos solos o combinados⁽¹²⁻²⁴⁾.

En el presente estudio se pudo observar que después de la ligadura del nervio ciático se afectaron los umbrales de retiro que siguieron un patrón característico, el cual se modificó de forma distinta con cada uno de los fármacos administrados (FS o CIP) pero no así con el placebo; en el caso de la FS los umbrales de retiro variaron siguiendo una tendencia gráfica irregular (Figura 2), lo cual se puede interpretar como un pobre efecto del medicamento ante el estímulo nocivo; cabe la consideración de que este tipo de respuesta podría variar con la administración frecuente o a mayores dosis de este fármaco.

Analizando el grupo con CIP encontramos una tendencia gráfica más consistente (Figura 2), con incremento en los valores a partir de la segunda dosis (89 a 141%) respecto a los valores basales, manteniéndose esta tendencia en forma de meseta; esto se interpreta como un efecto más sostenido. Estos hallazgos tienen semejanzas con lo reportado por Ardid y Guilbaud,⁽²¹⁾ quienes concluyen que la inyección repetida de antidepresivos tricíclicos en un modelo semejante posee un efecto antinociceptivo potente y prolongado. Estos autores describieron también el fenómeno de hiperalgesia secundaria en ratas ligadas del nervio ciático; en nuestro estudio pudimos observar este fenómeno al realizar las mediciones en las patas izquierdas, donde se encontró una disminución en los tiempos de retiro a pesar de no estar ligadas^(9,10).

La presencia de hiperalgesia secundaria se ha explicado a través de los complejos cambios que experimentan las astas posteriores como consecuencia de un estímulo nocivo continuo (neuroplasticidad central)^(1,9,10).

Por otra parte, la mejoría observada fue progresiva en los animales tratados con FS y con CIP a diferencia del grupo placebo en el que no se obtuvo beneficio alguno, lo que coincide con lo reportado por otros autores quienes también notaron que la CIP fue más efectiva para el control de la hiperalgesia inducida por calor⁽¹⁶⁻²³⁾ que cuando se inducía por frío; en lo referente a esta última la mejor respuesta se obtuvo con la FS, lo que se explica probablemente por la mayor sensibilidad de los receptores vaniloides al frío^(24,25), lo cual se ha observado clínicamente en pacientes portadores de dolor neuropático.

En cuanto a la pata no ligada se encontró que la CIP fue útil para prolongar el umbral de respuesta a ambos estímulos, infiriendo que existe un efecto protector de este fármaco sobre la hiperalgesia secundaria. La FS modificó significativamente los umbrales al frío, pero no los del calor, sin

embargo, la respuesta fue tan irregular que no pudo mantener esta tendencia respecto a la CIP.

Aún no se han establecido totalmente los mecanismos de acción de los anticonvulsivantes en el dolor neuropático, sin embargo, se ha propuesto que intervienen modificando la actividad de los aminoácidos excitatorios como el glutamato, el aspartato y kainato en las neuronas presinápticas, además de inhibir la excitabilidad neuronal producida por alteraciones iónicas del Ca^{++} , Na^{+} y Mg^{++} intracelulares a nivel postsináptico⁽²⁶⁻²⁸⁾.

En cuanto a los antidepresivos tricíclicos, se ha postulado que actúan en la hendidura sináptica bloqueando por diferentes mecanismos la recaptura de noradrenalina o serotonina (5-HT), inhibiendo los impulsos nociceptivos mediante cambios iónicos aún no bien determinados. En el caso de la administración de antidepresivos como la amitriptilina, disipramina, clorimipramina y algunos de segunda o tercera generación, se ha propuesto que pueden ser más de uno los mecanismos que intervienen en la mejoría observada clínicamente^(21,23).

Un fenómeno que puede acompañar al dolor neuropático es la alodinia, la cual no fue objetivo principal de este estudio, pero dada su importancia consideramos que se requieren experimentos específicos empleando métodos específicos (*pain brush* con filamento de Von Frey) para identificar el potencial efecto antialodínico de estos fármacos.

Una parte complementaria a las mediciones de dolor experimental es la observación conductual de los animales. En este estudio hubo diferencias no significativas en cuanto a los trastornos de los ciclos sueño-vigilia, pérdida del acicalamiento y lamido constante de la pata afectada, los que se interpretaron como signos de dolor espontáneo⁽¹¹⁾. De igual forma, se presentaron cambios tróficos progresivos manifestados por alteración en la temperatura, coloración cianótica en piel y uñas y atrofia muscular, lo cual sugiere la probable participación del componente simpático⁽¹¹⁾.

En cuanto a la vía de administración, la mayor parte de los reportes evalúan el uso de fármacos empleando la vía oral^(22,29-31), si bien se sabe que es hasta la segunda semana cuando éstos tienen su mayor efecto farmacológico. Esta particularidad dificulta el manejo agudo de los pacientes con dolor neuropático, por lo que explorar en este estudio la administración intraperitoneal de ambas familias farmacológicas nos permitió constatar su mejor y más rápido efecto, lo cual se puede extrapolar a la clínica como un recurso para el control rápido de crisis de este tipo y evitar síntomas gástricos.

Lo anterior nos permite concluir que el uso de CIP y FS por vía intraperitoneal tienen actividad antihiperalgésica, pudiendo ser de utilidad para el control del dolor neuropático inducido y la hiperalgesia secundaria, lo cual podría aplicarse en los pacientes con dolor neuropático.

Referencias

1. Wolf CJ, Manion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms and management. *Lancet* 1999;35:1959-64.
2. Bonica J. Management of pain. Vol. 1. 2nd ed. Philadelphia, PA, USA. Lea and Febiger; 1990. pp. 122-179.
3. Raj P. Tratamiento práctico del dolor. 1^a ed. española. USA: Mosby; 1994. pp. 499-539.
- 4.Coderre T, Katz J, Vaccarino A. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain. Review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993;52:259-285.
5. Attal N. Chronic neuropathic pain: mechanisms and treatment. *Clin J Pain* 2000;16:S118-S130.
6. Mannion RJ. Pain mechanisms and management: a central perspective. *Clin J Pain* 2000;16:S144-S156.
7. Dworkin RH. An overview of neuropathic pain: syndromes, symptoms, and several mechanisms. *Clin J Pain* 2002;18(6):343-349.
8. Bennett GJ. Are the complex regional pain syndromes due to neurogenic inflammation? *Neurology* 2001;57:2161-2162.
9. Yaksh TL. Spinal systems and pain processing: development of novel analgesic drugs with mechanistically defined models. *Trends Pharmacol Sci* 1999;20:329-337.
10. Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988;33:87-107.
11. Kim Hu Sun, Na Sic, Sheen K, Chung J. Effects of sympathectomy on a rat model of peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 1992;50:355-363.
12. Sabers A, Gram L. Drugs treatment of epilepsy in the 1990. *Drugs* 1996;52:483-493.
13. Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996;334(3):168-175.
14. McQuay H, Carroll D, Hadad A. Anticonvulsants drugs for management of pain. A systematic review. *Br Med J* 1995;311:1047-1052.
15. Eadie MJ. Anticonvulsants drugs. An update. *Drugs* 1984;27:328-363.
16. McQuay H, Tramer M, Carroll D, Wiffen P. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996;68:217-227.
17. Magni G. The use of antidepressants in the treatment of chronic pain. A review of the current evidence. *Drugs* 1991;42:730-748.
18. Kasper S, Fuger J, Moller J. Comparative efficacy of antidepressants. *Drugs* 1992;43(Suppl 2):11-23.
19. Bowsher D. The effects of pre emptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline. A randomized double blind, placebo controlled trial. *J Pain Symp Manage* 1997;13(6):327-331.
20. Gómez-Pérez FJ, Rull JA, Dies H, et al. Nortryptiline and fluphenazine in the symptomatic treatments of diabetic neuropathy. A double-blind cross-over study. *Pain* 1985;23:395-400.
21. Ardid D, Guilbaud G. Antinociceptive effects of acute and chronic injections of tricyclic antidepressants drugs in a new model of mononeuropathy in rats. *Pain* 1992;49:279-287.
22. Rosenblatt R, Reich J, Dehring D. Tricyclic antidepressants in treatment of depression and chronic pain. Analysis of the supporting evidence. *Anesth Analg* 1984;63:1025-1032.
23. Onghena P, Houdenhove B. Antidepressants induced analgesia in chronic non malignant pain. A meta-analysis of 39 placebo controlled studies. *Pain* 1992;49:205-219.
24. Julius D, Basbaum A. Molecular mechanisms of nociception. *Nature* 2001;413(6852):203-210.
25. Mc Keny, Neuheusser JD. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermo sensation. *Nature* 2002;416(6976):52-58.
26. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW. The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia* 1997;38(8):859-880.

27. Fiel MJ, Oles RJ, Lewis AS, McCleary S, Huges J, Singh L. Gabapentin (neurontin) and S-(+)-3-isobutyl GABA represent a novel class of selective antihyperalgesic agents. *Br J Pharmacol* 1997;121:1513-1522.
28. Partridge B, Chaplan SR, Sakamoto E, Yaksh TL. Characterization of the effects of gabapentin and 3-isobutyl GABA on substance P-induced thermal hyperalgesia. *Anesthesiology* 1998;88:196-205.
29. Backonja M, Beydoun A, Edwards K, Schwartz SL, Fonseca V, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. A randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1831-1836.
30. Hill CM, Bakenohl M, Thomas DW, Walker R, Mathe H, Murria G. Pregabalin in patients with postoperative dental pain. *Euro J Pain* 2001; 5:119-124.
31. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia. A randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280: 1837-1842.

