

Baclofeno un agonista GABA B y su administración para mejorar el comportamiento del dolor neuropático en ratas

Dr. David R De Rungs-Brown,* Dr. André Víctor-Baldin,** Dr. Marcos E Robles-Chileno***

* Residente de Cirugía General del Departamento de Investigación y Cirugía Experimental en el Hospital Ángeles Lomas.

** Residente Cirugía Plástica y Reconstructiva del Hospital General «Manuel Gea González». Departamento de Investigación y Cirugía Experimental en el Hospital Ángeles Lomas.

*** Coordinador Clínico de la Unidad Médica Ambulatoria Núm. 199 del IMSS.

Solicitud de sobretiros:

Dr. David R De Rungs-Brown
Av. Vialidad de la Barranca S/N, Valle de las Palmas, 52763, Huixquilucan de Degollado, Estado de México
E-mail: de_rungs@hotmail.com

Recibido para publicación: 19-03-2015

Aceptado para publicación: 15-12-2015

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rma>

RESUMEN

El baclofeno es un fármaco agonista GABA B se utiliza principalmente para tratar la espasticidad pero ha mostrado algunas posibles propiedades analgésicas. El baclofeno induce la antinocicepción por agonistas de GABA, deprimiendo el sistema nervioso central por la disminución de la liberación de glutamato y aspartato teniendo como resultado analgesia marginal. **Objetivos:** Determinar el efecto del baclofeno como analgésico después de su administración en un modelo de medición del dolor neuropático en ratas. **Material y métodos:** Se utilizaron treinta ratas albinas macho de la cepa Wistar, con un peso entre 150 y 250 gramos. Las ratas se prepararon para la cirugía y se anestesiaron con hidrato de cloruro vía intraperitoneal. El nervio ciático derecho fue aislado por disección y fue ligado para causar daño neuropático por constricción. Se aplicó baclofeno en diferentes dosis (1, 4, 6 mg/kg) vía intraperitoneal de acuerdo con los grupos experimentales. Las ratas se sometieron a una batería de diferentes pruebas de dolor. Cada prueba se realizó en ambas patas traseras. Se utilizó la prueba ANOVA presentando una $p < 0.05$ significativa. **Resultados:** Se realizó la medición del dolor con los filamentos de Von Frey de la pierna izquierda con resultado: $1.13 (\pm 0.32)$ mm con una línea de base en todos los grupos, en comparación con la pierna derecha que resultando en $1.04 (\pm 0.36)$ mm como la misma condición. Se obtuvieron diferencias significativas en las pruebas después de la aplicación de baclofeno en todos los grupos. Los porcentajes en la alteración de la marcha en cada grupo fue más notable en el grupo A y se mejora en el grupo B, C y D ($p < 0.001$) y sin notar cambios en el grupo E. La autotomía, edema y retracción en la pata se observó como las principales complicaciones en el grupo C (20%) y D (40%). **Conclusiones:** El baclofeno se demostró como un fármaco excelente para la antinocicepción para tratar el dolor neuropático en ratas y es dependiente de la dosis.

Palabras clave: Baclofeno, dolor neuropático, GABA-B.

SUMMARY

Baclofen is a GABA-B agonist drug used to treat mainly spasticity but it has shown some possible analgesic properties. The baclofen induced antinociception by GABA agonists depressing the central nervous system by decreasing the release of glutamate and aspartate. **Objectives:** Determine the antinociception effect of Baclofen after its administration in a model of neuropathic pain in rats. **Material and methods:** Thirty male albino rats of Wistar strain, weighing between 150 and 250 grams were used. Rats were prepared for surgery and anesthetized with intraperitoneal chloral hydrate. Right sciatic nerve was isolated and injured by constriction. Baclofen was applied in different doses (1, 4,

6 mg/kg) intra-peritoneal according to the experimental groups. The rats were subjected to a battery of various pain tests. Each test was performed on both hind legs. Repetitive ANOVA test was used and the $p < 0.05$ was significant. **Results:** Pain measurement with Von Frey filaments of the left leg was 1.13 (± 0.32) mm as a base line in all groups, compared with the right leg that was 1.04 (± 0.36) mm as the same condition. Significant differences were obtained after baclofen application in all the groups. Altered gait percentages in each group was remarkable in group A, and was ameliorate in group B, C, and D ($p < 0.001$) and normal in group E. Autotomy, edema and leg retraction was observed like complications main in group C (20%) and D (40%). **Conclusions:** Baclofen demonstrated as an excellent antinociception drug to treat neuropathic pain in rats, and was dose-dependent.

Key words: Baclofen, neuropathic pain, GABA-B.

INTRODUCCIÓN

Se acepta generalmente que los analgésicos convencionales frecuentes son ineficaces en el tratamiento de dolor neuropático⁽¹⁾. Sin embargo, en muchos pacientes con dolor neuropático hay un componente de menor porcentaje de dolor nociceptivo susceptibles al responder a los analgésicos tradicionales⁽²⁾. Hay algunos esfuerzos para introducir drogas anti-espásticas concretas para tratar el dolor con base en observaciones clínicas en pacientes con espasticidad severa que mejoraron también el dolor neuropático pero sólo hay una experiencia empírica que podría ser demostrado científicamente. En este sentido, el baclofeno se utiliza principalmente como un relajante muscular a través de un agonista en los receptores inhibitorios GABA-B⁽³⁾.

Este receptor es de clase C siendo un inhibidor metabotrópico en el sistema nervioso central. La inhibición presináptica está mediada por la familia de la proteína G, principalmente mediante el bloqueo de los canales de calcio inhibiendo la tensión sináptica, actuando en la inhibición neuronal postsináptico por el flujo de potasio en la neurona, incluyendo el bloqueo de la actividad de la adenilato ciclasa⁽⁴⁾. El mecanismo incluye la supresión de los neurotransmisores excitatorios liberando los reflejos polisinápticos y monosinápticos, por lo tanto, el baclofeno es un tratamiento eficaz para reducir la rigidez y espasticidad de los músculos esqueléticos en ratas y humanos. El baclofeno es el único GABA agonista-B aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA)⁽⁵⁾.

Por otro lado, los receptores GABA-B juegan un papel importante en muchos procesos fisiológicos y patológicos, incluyendo la nocicepción⁽⁷⁾. Este fármaco induce la antinocicepción en modelos animales de dolor, pero los resultados en algunos de ellos no son tan claros para disminuir el dolor. Al parecer, depende del modelo, la vía de administración y la dosis del fármaco. Se demostró que su mecanismo de antinocicepción incluye la inhibición de glutamato liberado desde los terminales aferentes primarios de la sustancia gelatinosa

neuronal y así disminuye la expresión de receptor NK-1 en el asta de la médula espinal⁽⁷⁾. Sin embargo, se utilizó el baclofeno para demostrar los resultados en un ensayo clínico, pero tiene una eficiencia fluctuante en la clínica en pacientes neuropáticos⁽⁸⁾.

La evaluación del dolor neuropático es complejo, ya que sólo se puede utilizar en estímulos que no producen daño irreversible e incluso se hace difícil reunir un número significativo de pacientes para un ensayo clínico⁽⁹⁾. Por lo tanto, los modelos animales se han desarrollado con el propósito principal de la comprensión de la fisiopatología del dolor y evaluar posibles tratamientos para el mismo⁽¹⁰⁾.

Dentro de la amplia variedad de modelos animales de dolor existe una variable ampliamente utilizada con frecuencia: La compresión o constricción de los nervios periféricos o en las raíces nerviosas terminales. Estos modelos pretenden reproducir la situación de la hiperalgesia, alodinia y dolor espontáneo típica del dolor neuropático⁽¹¹⁾.

El modelo más aceptado es el de constricción crónica del nervio ciático de rata utilizando múltiples técnicas con poca rigidez para evitar la interrupción de la transmisión neural que fluye alrededor de los espaciados milímetros de cada terminación nerviosa. Este modelo fue introducido por Xie y Bennett, en 1988 y ha sido ampliamente utilizado⁽¹²⁾. En este modelo, el estado de dolor comienza a partir de la primera semana y se mantuvo estable durante unas seis semanas que se irán eliminando gradualmente dentro de 2-3 meses⁽¹³⁾. Estos animales demuestran un estado de dolor espontáneo, que es reconocido por el apoyo de la extremidad inferior en el suelo produciendo una hiperalgesia a estímulos térmicos y mecánicos con una alodinia a diferentes estímulos⁽¹⁴⁾.

OBJETIVO

El objetivo de esta investigación, es utilizar el modelo de dolor neuropático estándar de ligadura del nervio ciático en ratas

para observar los efectos terapéuticos en diferentes dosis de administración baclofeno.

MATERIAL Y MÉTODOS

Animales

Se utilizaron treinta ratas albinas machos de la cepa Wistar, con un peso entre 150 y 250 gramos. Todos se alimentan de libitum y con el cuidado adecuado de la regulación ética animal en México, incluyendo en la Ley General de Salud (NOM-012-SSA3-2012).

Técnica quirúrgica

Se utilizó la técnica de Xie y Bennet. Las ratas se prepararon para la cirugía y se anestesiaron con hidrato de coral vía intraperitoneal a una dosis de 10% (20 mg/kg).

Se realizó una limpieza mecánica y la antisepsia y sepsia de la zona quirúrgica con yodo, se realizó una incisión de 2.5 cm en la región inguinal disecando tejido subcutáneo y músculos adyacentes exponiendo el nervio ciático derecho; posteriormente, el nervio ciático derecho fue aislado para proceder a inducir la lesión, se realizaron tres ligaduras con seda 2-0 espaciados en 1.5 cm, posteriormente se procedió a suturar la incisión con polímero sintético; inmediatamente se aplicó baclofeno intra-peritoneal según el grupo experimental. Finalmente, se administró una dosis de antibiótico profiláctico (gentamicina 20-50 mg/kg) vía intramuscular.

Las ratas se dividieron en cinco grupos distintos: grupo A: «control/lesiones» sin baclofeno; grupo B: «lesión con baclofeno» (1 mg/kg); grupo C: «lesión con baclofeno» (4 mg/kg); grupo D: «lesión con baclofeno» (6 mg/kg) y el grupo E: «Sham», en éste se hizo una incisión en la zona glútea derecha para visualizar el nervio ciático, pero no se tocó el músculo y la piel fue suturada con polipropileno 4-0.

Las ratas se sometieron a una batería de diferentes pruebas de dolor. Cada prueba se realizó en ambas patas traseras. Las pruebas fueron:

- 1) El dolor espontáneo: fue la observación y registro de cualquier variable negativa al apoyar la pata lesionada con un comportamiento protector de la pierna.
- 2) Alodinia: se utilizaron filamentos de Von Frey (diámetro 6, 5, 4, 4, 08 y 3, 22 mm). Se utilizaron para observar el comportamiento de la extremidad a un estímulo mecánico en la superficie plantar. Cada filamento aplica presión sobre la pata en cinco intentos, a la espera de una reacción de rechazo o retracción de la pata. La rata se encuentra en una parrilla metálica para probar cada pata. Por otro lado la alodinia térmica se evaluó como una respuesta a los estímulos dolorosos utilizando un pulverizador de cloruro de etilo en ambos extremos.
- 3) La hiperalgesia térmica: se evaluó como una mayor respuesta a estímulos ligeramente dolorosos utilizando un plato térmico en la que apoya la extremidad lesionada para observar cualquier reacción y de ese modo medir el tiempo en segundos con un cronómetro en el momento en que la rata intenta eliminar la nocipección en la extremidad inferior.

Se observó mediante la colocación de la rata en una superficie plana: la marcha alterada. Determinando la presentación de una marcha normal o anormal, dependiendo de la observación marcha claudicante.

Cada semana los diferentes grupos fueron evaluados en el mismo día y a la misma hora. En el momento del estudio los animales estaban menos estresados. Se realizó el análisis estadístico utilizando los medios de comunicación de las medidas centrales y las desviaciones estándar para las medidas de dispersión. Se realizó un ensayo repetitivo-medida con la prueba de ANOVA con un alfa de 0.05 y se estableció la beta de 0.20.

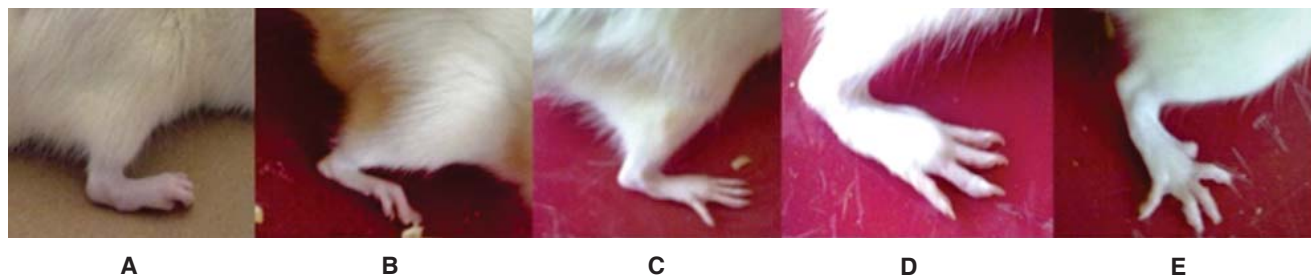


Figura. A. Evolución de la pierna derecha en los diferentes grupos y diferentes dosis respectivas. **B.** Resultados de las mediciones de Von Frey diámetro de la pierna izquierda. **C.** Los resultados de medición de Von Frey de diámetro de la pierna derecha. **D.** Alterada porcentajes de la marcha en cada uno de los grupos. **E.** Los porcentajes de complicaciones observadas durante la evaluación.

RESULTADOS

Cada grupo demostró diferentes efectos en la extremidad derecha después de la cirugía. En el grupo A, la rata mostró una pata en garra que nunca mejoró durante el tiempo. En el grupo B, el efecto es una pata con un movimiento limitado de los dedos, en los grupos C y D se notó mejoría después de la administración del baclofeno en dosis crecientes. Por fin, el grupo E ilustra la extremidad normal con extensión completa de los dedos (Figura 1).

El dolor espontáneo se probó en ambos pies en dos condiciones diferentes después de la maniobra: con el daño (grupo A) y sin daño (grupo E), en comparación con los otros grupos con lesión en el nervio ciático derecho respondieron a la aplicación de dosis crecientes de baclofeno en los grupos (B, C y D) (Figuras 1 y 3). Cuando se utilizaron los filamentos de Von Frey para medir la alodinia en las extremidades izquierda, no se notó respuesta anormal (Figura 2). En el caso de la lesión del nervio derecho hubo una respuesta al notar retracción de todos los grupos excepto los del grupo E, que fue el grupo

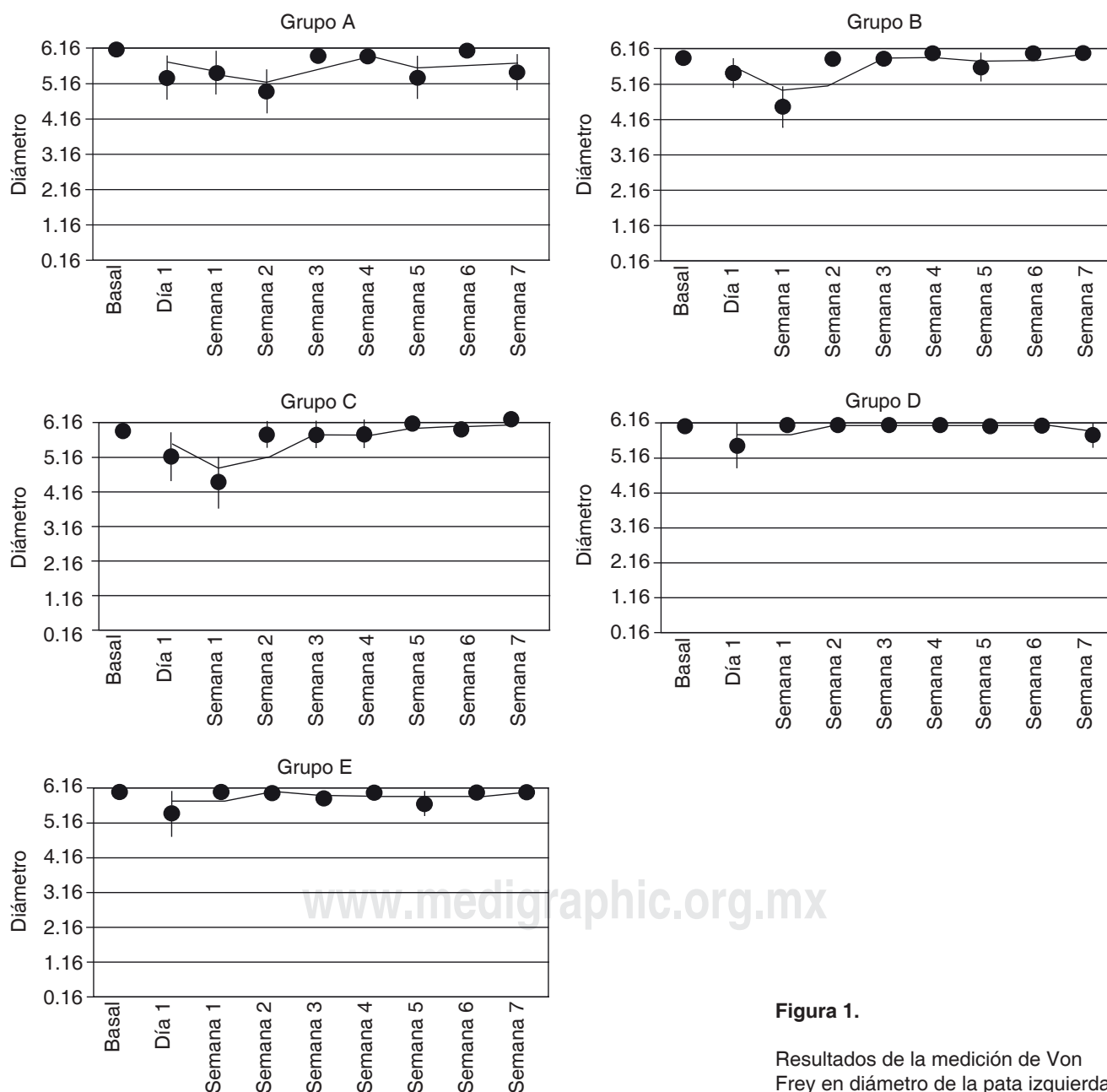


Figura 1.

Resultados de la medición de Von Frey en diámetro de la pata izquierda.

de tratamiento simulado. Los diámetros en los filamentos de Von Frey variaron en respuesta a los grupos de alodinia que respondieron a más filamentos finos, principalmente en el grupo B y C. No hay diferencia significativa en la séptima semana frente a su línea de base, ni en cualquier otro momento (Figura 2). En la alodinia mecánica derecha se utilizó el mismo mecanismo, mostrando las ratas lesionadas (grupo

A), que presentan un mayor dolor de la segunda semana a la semana seis. La variable dependiente de la dosis creciente para cada grupo permitió la recuperación en la cuarta semana en los grupos B, C y D la cual es altamente significativa ($p < 0.0001$) con la tendencia a mejorar a medida que el grupo E (Figura 3).

Hay una mejora desde el comienzo de la quinta semana para el grupo B, de la sexta semana para el grupo C y desde

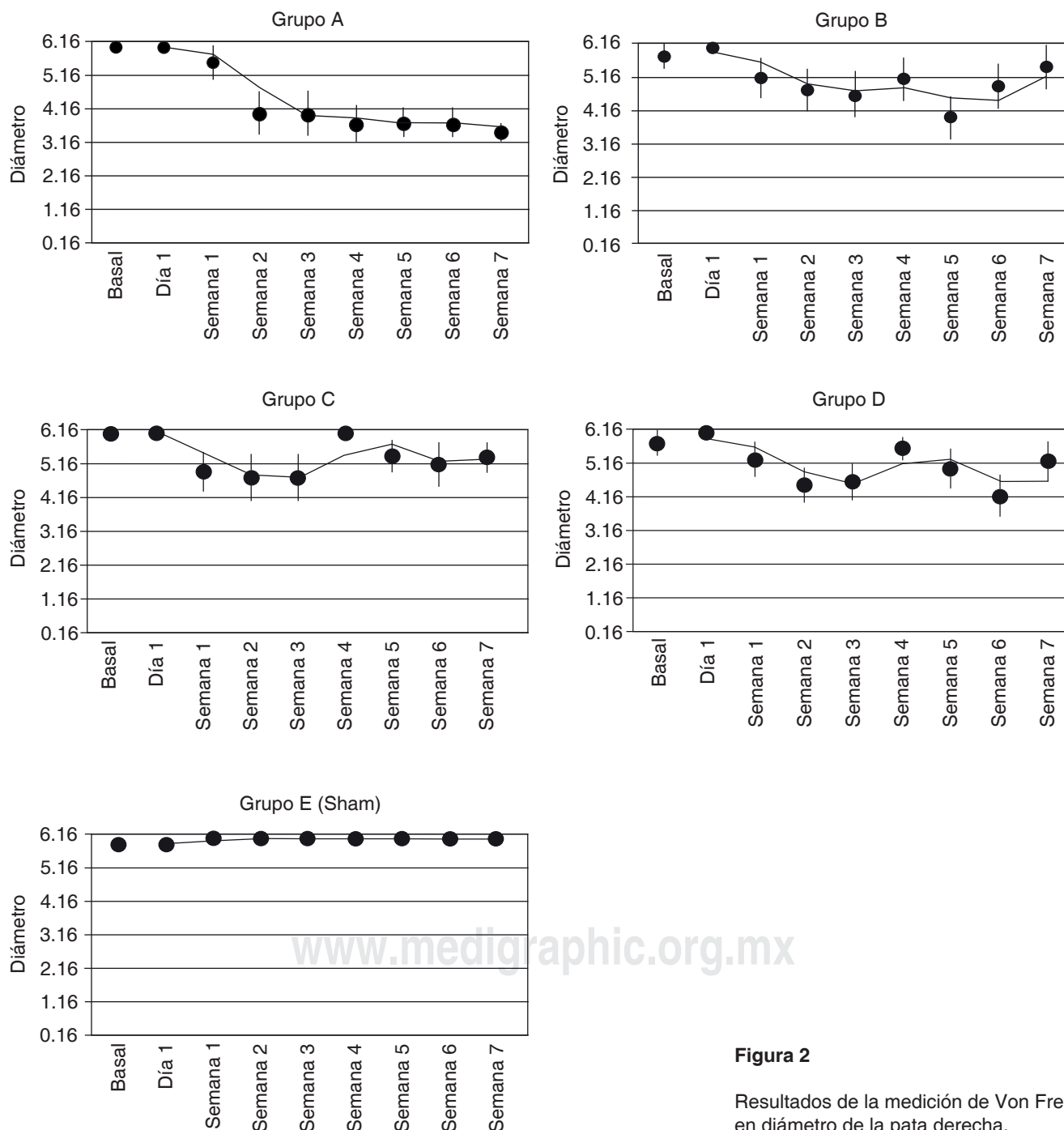


Figura 2

Resultados de la medición de Von Frey en diámetro de la pata derecha.

la cuarta semana en el grupo D. Nunca mejoró el grupo A y el grupo E se utilizó como un control estándar (Figura 4).

De acuerdo con la prueba de la placa caliente se determinó que la alodinea mejoró en los grupos A y E en la semana 3 y 7 con una puntuación media de $1.33 (\pm 0.59)$ segundos, que se utilizó como base de referencia en comparación con un $0.71 (\pm 0.55)$ segundos que se determinó en la semana siete. En los grupos B y D, así como en los grupos A y E, tuvieron una respuesta umbral de dolor a la inducción térmica con una línea de base de $0.9 (\pm 0.53)$ segundos en el primer día en comparación con un tiempo de 0.60 segundos (± 0.16) en la

semana siete. El grupo C no mostró respuesta a la alodinea con una línea de base representado por $0.57 (\pm 0.33)$ segundos relacionada con la séptima semana con una puntuación de $1.50 (\pm 1.36)$ segundos.

En la prueba de la placa caliente, se observó la pierna izquierda en los grupos A, B, C y E, pero en el grupo D no se notó ningún cambio utilizando como base de referencia $0.62 (\pm 0.09)$ segundos de retracción en comparación con la séptima semana de $0.81 (\pm 0.54)$ segundos (Figura 5).

Con respecto a la marcha alterada, el grupo A se determinó alteración, en todos los grupos casi al 100% sin mejoría. En el

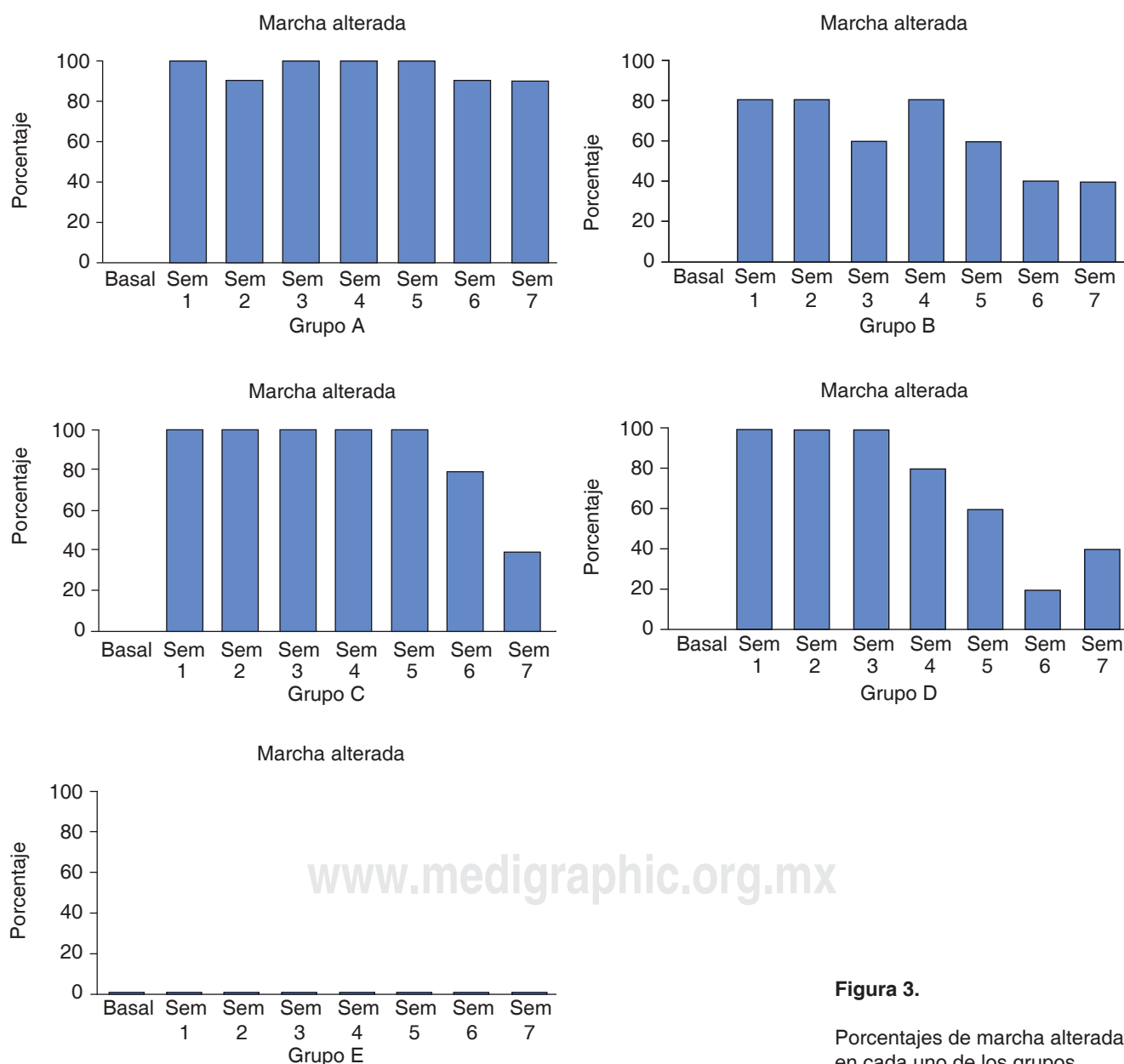


Figura 3.

Porcentajes de marcha alterada en cada uno de los grupos.




	A	B	C	D	E
Autonomía 	0%	0%	20%	40%	0%
Retracción de la pata	10%	0%	0%	0%	0%
Rechazo a apoyar 	20%	0%	0%	0%	0%
Edema 	10%	0%	40%	20%	0%

Figura 4. Porcentajes de complicaciones observadas durante la evaluación.

grupo B, se produjo una mejoría en el 40% en la que se ejecuta en las semanas 6 y 7. En el grupo C, el modo de marcha fue alterado para el 100% en las primeras seis semanas, pero hubo una mejoría de 60% en la semana siete. En el grupo D se determinó marcha alterada en el 100% en las primeras tres semanas, pero comenzó a tener una respuesta positiva a la marcha en la semana 5 de 40%. En la semana seis un 80% presentó alteraciones en la marcha, comparado con la semana siete, la cual sólo presentó alteraciones en la marcha en un 40% de la muestra. En el grupo E no se alteró la marcha en cualquiera de las semanas (Figura 3).

Se determinaron tres tipos de complicaciones detectadas durante el estudio, que se presentaron como una respuesta autónoma; la retracción de la pata y edema (Figura 3). La autotomía del grupo C mostró un 20%, en el grupo D un 40% y en los grupos A, B y E no se mostró ninguna autotomía. La retracción de la pata se mostró en el grupo A, en un 10% lo que causó el rechazo de la pata en apoyo en 20%. En los grupos

B, C, D y E no se demostró ningún tipo de complicaciones. En contraste, el edema estuvo presente en el grupo A en un 10%. En el grupo C mostró edema en un 40% y en el grupo D en un 20%. La cual fue temporal. No se determinó ninguna otra complicación en ratas durante el estudio.

DISCUSIÓN

Mecanismo de acción: el mecanismo de acción del baclofeno no se conoce con precisión, aunque se cree que el fármaco actúa sobre la médula bloqueando la vía aferente de la transmisión sináptica espinal.

El baclofeno es un medicamento GABAérgico que actúa como un agonista en los receptores GABA-B específicos. Hay varios tipos de receptores GABA, en general se dividen en: inotrópicos como GABA-A y en metabotrópicos como GABA B y C⁽¹⁵⁾. La unión de un agonista al receptor presináptico GABA-B disminuye la entrada de calcio en la célula, causando

Derecha	Línea de base	Día 1	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7	p
Grupo A	1.33 (± 0.59)	1.43 (± 1.24)	1.30 (± 1.02)	1.11 (± 1.32)	0.94 (± 0.83)	1.11 (± 1.11)	1.18 (± 1.05)	1.14 (± 1.07)	0.71 (± 0.55)	no
Grupo B	0.9 (± 0.53)	1.39 (± 1.12)	0.61 (± 0.19)	0.47 (± 0.17)	0.49 (± 0.16)	1.09 (± 1.10)	1.08 (± 1.10)	0.67 (± 0.29)	0.60 (± 0.16)	
Grupo C	0.57 (± 0.33)	1.75 (± 1.41)	1.54 (± 1.32)	1.01 (± 1.13)	1.01 (± 1.13)	1.63 (± 1.24)	1.63 (± 1.24)	1.65 (± 1.22)	1.50 (± 1.36)	
Grupo D	0.61 (± 0.09)	2.39 (± 1.60)	0.79 (± 0.63)	0.52 (± 0.16)	0.59 (± 0.14)	0.73 (± 0.14)	0.73 (± 0.14)	0.73 (± 0.14)	0.59 (± 0.16)	
Grupo E	1.8 (± 0.27)	1.3 (± 0.44)	0.70 (± 0.27)	0.43 (± 0.21)	0.55 (± 0.16)	0.47 (± 0.14)	0.48 (± 0.09)	0.44 (± 0.14)	0.45 (± 0.07)	
p										
Izquierda	Línea de base	Día 1	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7	p
Grupo A	1.51 (± 0.65)	0.78 (± 0.27)	0.68 (± 0.39)	0.53 (± 0.12)	0.62 (± 0.15)	0.55 (± 0.18)	0.99 (± 0.75)	1.007 (± 0.75)	0.79 (± 0.58)	no
Grupo B	1.03 (± 0.23)	2.39 (± 0.90)	0.65 (± 0.17)	0.47 (± 0.12)	0.47 (± 0.12)	1.37 (± 0.97)	1.37 (± 0.97)	0.91 (± 0.37)	0.71 (± 0.08)	
Grupo C	0.73 (± 0.22)	1.54 (± 1.40)	0.56 (± 0.03)	0.44 (± 0.10)	0.44 (± 0.10)	0.81 (± 0.32)	0.98 (± 0.48)	1.02 (± 0.50)	0.58 (± 0.09)	
Grupo D	0.62 (± 0.09)	1.27 (± 0.91)	0.85 (± 0.62)	0.60 (± 0.14)	0.63 (± 0.12)	0.78 (± 0.33)	0.78 (± 0.33)	0.8 (± 0.32)	0.81 (± 0.54)	24
Grupo E	1.8 (± 0.44)	1.5 (± 0.61)	0.99 (± 0.50)	0.40 (± 0.05)	0.52 (± 0.13)	0.49 (± 0.07)	0.44 (± 0.05)	0.52 (± 0.10)	0.54 (± 0.12)	
p										

Figura 5. Prueba de placa caliente

con ello una menor liberación de glutamato, aspartato y monoamina⁽¹⁶⁾. Se determinó esta teoría mediante la búsqueda de la farmacocinética del baclofeno de los receptores GABA-B y los niveles de glutamato en las ratas estudiadas⁽¹⁷⁾.

Estudios sobre el dolor

a) En las ratas:

A mediados de la década de los 80, Linsey et al fueron los primeros en realizar una ligadura del nervio ciático y tratar de mejorar el dolor en ratas, por lo que la conclusión de que la unión del baclofeno a una vía postsináptica GABA-B aumenta la producción de potasio extracelular como un potencial inhibitorio lento^(18,19). Sin embargo, aunque estos autores comenzaron los experimentos, no fueron los pioneros de la teoría, ya que en la década de los 90 varios autores como Baños, Bessou, Campers, Coghill y Leo, concluyeron que el baclofeno podría mejorar el dolor con la administración peritoneal e intratecal en una muestra de 50 ratas en virtud de la inducción térmica, química y mecánica dolor en el nervio ciático de cada rata, principalmente por la prueba de Von Frey, pero los métodos no se estandarizaron en todos los experimentos y era difícil de establecer el efecto preciso de baclofeno en todos los estudios⁽²⁰⁻²³⁾.

En 1993, Coghill fue el primer científico en realizar una estimulación nociceptiva térmica exclusivamente en el asta anterior de la médula espinal L4 con el uso de C-2-desoxiglucosa (2-DG) para el mapeo sensorial en 37 ratas^(24,25).

Quería señalar la contribución del número de estímulos activados en la estimulación nociceptiva, en el que no hubo respuesta electrofisiológica neuronal a la irritación térmica, pero se encontró con la respuesta metabólica neuronal mediante la asignación de la C-2-desoxiglucosa (2-DG) en este nivel⁽²⁶⁻²⁸⁾.

En 1988, Campero realizó diferentes estimulaciones nerviosas musculocutáneas en ocho ratas con neuropatía periférica que mostraron respuestas sensibles positivos utilizando técnicas que causan parestesia y disestesia. Una técnica que De Leo et al en 2007 describieron que fue mediante la investigación de la acción analgésica de la morfina y el dolor neuropático con gabapentina mediante sondeo con la prueba de Von Frey en ratas y los resultados mostraron una antihiperalgia en casi el 100% por la administración subcutánea de morfina y gabapentina durante un período de 30 minutos⁽²⁸⁻³⁰⁾.

b) Los estudios en humanos:

En el año 2006, Baños et al identificaron la relación entre la intensidad de estímulo de dolor y el aumento de la respuesta observada entre el umbral de tolerancia y el dolor en ratas con

dolor neuropático inducido⁽³¹⁾. En el que el modelo puede ser capaz de mostrar los cambios en la respuesta tras la administración de analgésicos o distinguir entre un fuerte analgésico y uno débil, sólo un tercio de los pacientes mostró un alivio adecuado a la respuesta a estímulo nociceptivo^(32,33).

Otro estudio realizado por Zhi-Liang Liu et al, en año 2012 acordó la teoría que describe el mecanismo del baclofeno inhibiendo la transmisión del impulso a través de estas vías que actúan como un inductor hiperpolarizando los nervios terminales primarios y la inhibición de la liberación de neurotransmisores excitadores, produciendo de ese modo una disminución en la excitabilidad de las vías del dolor nociceptivo o neuronas alfa-motor, que también demostró por el mapeo respuesta metabólica neuronal 2-DG en pacientes con espasticidad central. Esta teoría se introdujo al notar la mejora del dolor en pacientes con espasticidad⁽³⁴⁻³⁶⁾.

A medida que la dosis alta de baclofeno (100 µg o > 6 mg/kg) causa una depresión del sistema nervioso central, se ha afirmado que el fármaco también actúa a nivel supraespinal como relajante muscular general. Se determinó esta teoría mediante el estudio de los efectos del baclofeno administrado a través de vía intratecal causando una depresión del sistema nervioso central en los pacientes estudiados⁽³⁷⁻³⁹⁾.

El uso de baclofeno para la analgesia no está indicada en todos los pacientes⁽⁴⁰⁾, ya que un estudio realizado por Franek et al en el año 2009⁽⁴¹⁾, mostró que en los pacientes

neonatales el sistema GABA no se ha desarrollado, por lo que los fármacos agonistas GABA no tienen un efecto adecuado⁽⁴²⁾. Este efecto fue confirmado también en un estudio realizado con ratas de 5 a 10 días de edad⁽⁴³⁾, no se observaron cambios en la respuesta nociceptiva y administración de baclofeno⁽⁴⁴⁾. Describiendo brevemente los estudios anteriores en animales y humanos se puede determinar que no había ninguna descripción clara del uso de baclofeno y dolor⁽⁴⁵⁾.

Describiendo brevemente los estudios anteriores en animales y humanos se puede determinar que no había ninguna descripción clara del uso de baclofeno y dolor.

En contraste, los resultados de este estudio mostraron que el uso de baclofeno intraperitoneal es realmente eficaz en el tratamiento del dolor neuropático y es dependiente de la dosis. El presente estudio demostró claramente que el uso de baclofeno ha mejorado significativamente la alodinia mecánica causado por la ligadura del nervio ciático, en la que permite la apertura espontánea de la pierna en ratas y mejora el soporte en la marcha, resultando en una mejora de la gradual en ratas de este estudio.

CONCLUSIONES

El baclofeno es un relajante muscular importante que actúa sobre los receptores GABA-B, pero también es un importante mediador para tratar el dolor neuropático en modelo de rata.

REFERENCIAS

1. Adriaenssen H. Response properties of thin myelinated (a-delta) fibers in human ski nerves. *J Neurophysiol.* 1983;49:111-122.
2. Baños JE, Ruiz-Barría G. La evaluación del dolor experimental en el laboratorio: los modelos de dolor neuropático en animales. *Rev Soc Esp Dolor.* 2006;13:542-552.
3. Bessou P. Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibres to noxious stimuli. *J Neurophysiol.* 1969;32:1025-1043.
4. Campero M. Ectopic impulse generation and autoexcitation in single myelinated afferent fibers in patients with peripheral neuropathy and positive sensory symptoms. *Muscle and Nerve.* 1998;21:1661-1667.
5. Catafau S, Bosque Q. Antiepilepticos en el manejo del dolor neuropático. Editorial Médica Panamericana. ISBN 9788479038410, 2003.
6. Coghill RC. The roles of spatial recruitment and discharge frequency in spinal cord coding of pain: a combined electrophysiological and imaging investigation. *Pain.* 1993;53:295-309.
7. De la OM, Godínez B, Guevara U, Cortés AR, López F. Efecto antihiperalgésico de una combinación de morfina y gabapentina en dolor neuropático inducido por constricción crónica en rata. *Artemisa.* 2007;75:363-369.
8. DeLeo JA, Coombs DW, Willenbring S, Colburn RW, Fromm C, Wagner R, et al. Characterization of a neuropathic pain model: sciatic cryoneurolysis in the rat. *Pain.* 1994;56:9-16.
9. Dubner R. Neuronal plasticity and pain following peripheral tissue inflammation of nerve injury. *Amsterdam.* 1991;263-276.
10. Franek M, Vaculin S. Role of GABAB receptor agonist Baclofen in acute pain modulation during the early postnatal period. *Pharmacology.* 2009;84:104-110.
11. González-Darder JM. Modelos animales de dolor y aspectos éticos de la experimentación animal. *Rev Soc Esp Dolor.* 2000;7:313-318.
12. Kim SH, Chung JM. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain.* 1992;50:355-363.
13. Koester J. Principles of neural science. 3a ed. Estados Unidos, 1991.
14. LaMotte RH. Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms. *J. Neurophysiol.* 1991;66:190-211.
15. Landry M, Nagy F. GABA(B) receptors and sensitization to pain. *J Soc Biol.* 2009;203:87-97.
16. Lindblom U, Verillo RT. Sensory functions in chronic neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1979;42:422-435.
17. Lisney SJ, Devor M. Afterdischarge and interactions among fibres in damaged peripheral nerve in the rat. *Brain Res.* 1987;415:122-136.
18. López I, Troncoso M, Avaria MA, Clunes A, Hernández M. Efectividad de baclofeno en el tratamiento de espasticidad de origen cerebral. *Rev Chil Pediatr.* 1996;67:206-211.
19. McCleane G. Pharmacological management of neuropathic pain. *CNS Drugs.* 2003;17:1031-1043.
20. Nyström B, Hagbarth KE. Microelectrode recordings from transected nerves in amputees with phantom limb pain. *Neurosci Lett.* 1981;27:211-216.
21. Nordin M, Nyström B, Wallin U, Hagbarth KE. Ectopic sensory discharges and paresthesias in patients with disorders of peripheral nerves, dorsal roots and dorsal columns. *Pain.* 1984;20:231-245.
22. Ochoa J, Torebjörk E. Sensation evoked by intraneural microstimulation of C nociceptor fibres in human skin nerves. *J Physiol.* 1989; 415:583-599.

23. Ochoa J. Pain in local nerve lesions. New York: Oxford University Press. 1982.
24. Rasminsky M. Ephaptic transmission between single nerve fibres in the spinal nerve roots of dystrophic mice. *J Physiol.* 1980;305:151-169.
25. Ribera M. Definición, terminología y clasificación del dolor neuropático. España: Sociedad Española del Dolor. Presentado en VIII Reunión de la sociedad del Dolor (Ferrol 2006), 2006.
26. Roberts MHT. Denervation supersensitivity in the central nervous system: possible relation to central pain syndromes. Raven Press, New York; 1991. pp. 219-231.
27. Sato J, Perl ER. Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury. *Science.* 1991;251:1608-1610.
28. Scadding JW. Development of ongoing activity, mechanosensitivity and adrenalin sensitivity in severed peripheral nerve axons. *Exp Neurol.* 1981;73:345-364.
29. 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.
30. Serra J, Peres J. Sensibilidad y su patología. En: Codina Puiggrós A. ed. *Tratado de Neurología.* Madrid Libro del Año, Arán Grupo. 1994; pp. 7-16.
31. Simone DA. Neurogenic hyperalgesia: central neural correlates in responses of spinothalamic tract neurons. *J Neurophysiol.* 1991;66:228-246.
32. Tal M, Bennett GJ. Extra-territorial pain in rats with a peripheral mononeuropathy: mechano-hyperalgesia and mechano-allodynia in the territory of an uninjured nerve. *Pain.* 1994;57:375-382.
33. Tinel J. Le signe du "fourmillement" dans les lesions des nerfs peripheriques. *Press Med.* 1915;47:388-389.
34. Torebjörk HE. Afferent C units responding to mechanical, thermal and chemical stimuli in human non-glabrous skin. *Acta Physiol Scand.* 1974;92:374-390.
35. Torebjörk HE. Central changes in the processing of mechanoreceptive input in capsaicin-induced secondary hyperalgesia in humans. *J Physiol.* 1992;448:765-780.
36. Hagbarth KE. Microelectrode recordings from human peripheral nerves (microneurography). *Muscle & Nerve.* 2002;25:S28-S35.
37. Wall P, Melzack R. *Textbook of pain.* Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994.
38. Wallin G. Preliminary observations on the pathophysiology of hyperalgesia in the causalgic pain syndrome. Oxford: Pergamon Press. 1976;489-502.
39. Woolf CJ. Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature.* 1992;355:75-78.
40. 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.
41. Liu ZL, Ma H, Xu RX, Dai YW, Zhang HT, Yao XQ, et al. Potassium channels underlie postsynaptic but not presynaptic GABAB receptor-mediated inhibition on ventrolateral periaqueductal gray neurons. *Brain Res Bull.* 2012;88:529-533.
42. Zimmermann M. Central nervous mechanisms modulating pain-related information: do they become deficient after lesions of the peripheral or central nervous system? *Pain and central nervous.* *Cell.* 1991;60:585-595.
43. NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012. Disponible en: <http://www.dof.gob.mx>, SEGOB, Mexico City. México