

Baclofeno para mejorar el dolor neuropático en ratas

¹David R. De Rungs-Brown, ²Andre Victor-Baldin, ³Marcos E. Robles-Chileno, ³Claudia Azcué Sánchez.

¹Médico residente de cirugía general. Departamento de Investigación y Cirugía Experimental. Hospital Ángeles Lomas. México DF.

²Médico residente de Cirugía Plástica y Reconstructiva. Departamento de Investigación y Cirugía Experimental. Hospital General "Manuel Gea González". México DF.

³Coordinador Clínico Unidad Médica Ambulatoria 199 del IMSS. Tlalnepantla, Edo de México. México. De_rungs@hotmail.com

Resumen:

El baclofeno es un fármaco agonista GABA_B, se utiliza principalmente para tratar la espasticidad. Ha mostrado algunas posibles propiedades analgésicas. Induce la antinocicepción por agonistas de GABA, deprimiendo el sistema nervioso central, por la disminución de la liberación de glutamato y aspartato, dando como resultado analgesia marginal. **Objetivo:** Determinar el efecto del baclofeno como analgésico en un modelo de medición del dolor neuropático en ratas. **Material y métodos:** Se realizó un estudio experimental, con treinta ratas sanas albinas macho de la cepa Wistar, con un peso entre 150 y 250 gramos. Se formaron 5 grupos iguales, A, B, C, D y E. Se distribuyeron aleatoriamente a cada grupo. Se anestesiaron con hidrato de cloral vía intraperitoneal. El nervio ciático posterior derecho fue aislado por disección y ligado para causar daño tipo neuropático por constricción. Se aplicó baclofeno a dosis de (1, 4, 6 mg/kg) vía intra-peritoneal. Fueron sometidas a una batería de diferentes pruebas de dolor. Cada prueba se realizó en ambas patas traseras. **Resultados:** Se realizó la medición del dolor con los filamentos de Von Frey de la pata posterior izquierda con resultado: (1.13 ± 0.32) mm con una línea de base en todos los grupos, en comparación con la pierna posterior derecha que resultó en (1.04 ± 0.36) mm como la misma condición. Los porcentajes en la alteración de la marcha en cada grupo fueron más notables en el grupo A y se mejoró en el grupo B, C y D (p < 0,001) no hubo cambios en el grupo E. La autotomía, edema y retracción en la pata dañada, fueron las principales complicaciones. **Conclusiones:** El baclofeno demostró ser un fármaco útil para antinocicepción, para tratar el dolor neuropático en ratas dependiente de la dosis.

Palabras clave: Baclofeno, dolor neuropático, autotomía, antinocicepción.

Abstact

Baclofen is a GABA agonist drug, it is primarily used to treat spasticity. It has shown some potential analgesic properties. Antinociception induced by GABA agonists,

depressing the central nervous system by decreasing the release of glutamate and aspartate, resulting marginal analgesia. **Objective.** To determine the effect of baclofen as an analgesic in a measurement model of neuropathic pain in rats. **Methods:** An experimental study was conducted, with thirty male albino Wistar healthy rats, weighing between 150 and 250 grams. They were distributed randomly in five groups, A,B,C,D and E. Each group was randomly distributed are formed. They were anesthetized with intraperitoneal chloral hydrate. The rear right sciatic nerve was isolated by dissection and bound to cause neuropathic constriction damage. Baclofen was applied in doses (1, 4, 6 mg / kg) via intraperitoneal. They were subjected to a battery of different pain tests in both hind legs. **Results:** pain measurement was performed with Von Frey filaments of the left hind paw with result: (1.13 ± 0.32) mm with a baseline in all groups compared with the right hind leg that resulted in (1.04 ± 0.36) mm in the same condition. The percentages in walking disturbance in each group were most notable in the group A and was improved in the B, C and D group (p < 0.001) there was no change in group E. The autotomy, edema and retraction in damaged leg were the main complications. **Conclusions:** Baclofen was shown to be a useful drug for antinociception, for treating neuropathic pain in rats in dose dependent

Key Words: Baclofen, neuropathic pain, autotomy, antinociception.

Introducción

Se acepta generalmente que los analgésicos convencionales son ineficaces en el tratamiento de dolor neuropático¹. En muchos pacientes con dolor neuropático hay un componente en menor porcentaje de dolor nociceptivo susceptibles de responder a los analgésicos tradicionales². Hay algunos esfuerzos para introducir drogas anti-espásticas concretas para tratar el dolor en base a 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_B³.

A medida que la dosis alta de Baclofeno 100 µg o > 6 mg/kg causa una depresión del sistema nervioso central, por su acción a nivel supraespinal como relajante muscular general. Observación que se dedujo tras la administración del medicamento por vía intratecal causando una depresión del sistema nervioso central en pacientes estudiados¹⁷.

Este receptor es de clase C de la vía del dolor siendo un inhibidor metabotrópico en el sistema nervioso central. Los receptores metabotrópicos, están acoplados a proteínas G, y modifican la respuesta de los canales de membrana y las concentraciones de segundos mensajeros como el diacilglicerol o el AMP cíclico. 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 postsináptica por el flujo de potasio en la neurona, incluyendo el bloqueo de la actividad de la adenilato ciclasa⁴. 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 FDA⁵.

Por otro lado, los receptores GABA-B juegan un papel importante en muchos procesos fisiológicos y patológicos, incluyendo la nocicepción⁷⁻¹⁵. 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 las terminales aferentes primarias de la sustancia gelatinosa neuronal y así disminuye la expresión de receptor NK-1 en el asta de la médula espinal⁷. Sin embargo, se utilizó el baclofeno para demostrar los resultados en un ensayo clínico, pero tiene una eficiencia fluctuante en la clínica en pacientes neuropáticos⁸.

La evaluación del dolor neuropático es complejo, ya que

sólo se puede utilizar en estímulos que no producen daño irreversible⁹. Los modelos animales se han desarrollado con el propósito principal de simular la fisiopatología del dolor y evaluar posibles tratamientos¹⁰. Dentro de la amplia variedad de modelos animales de dolor existen dos utilizados con frecuencia: a) 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 neuropático¹¹.

El modelo más aceptado es la 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 han sido ampliamente utilizados¹². Este modelo, ha mostrado un estado de dolor, que comienza a partir de la primera semana y se mantiene estable durante unas seis semanas, las cuales se irán eliminando gradualmente dentro de los siguientes 2-3 meses¹³, 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 estímulos¹⁴. La alodinia se define como dolor provocado por un estímulo normalmente indoloro.

El objetivo del presente trabajo fue utilizar el modelo de dolor neuropático estándar de ligadura del nervio ciático en ratas, para observar los efectos terapéuticos, en diferentes dosis de administración del baclofeno.

Material y métodos

Se estudiaron 30 ratas sanas albinas machos, de la cepa *Wistar* con un peso entre 150 y 250 gramos. Alimentan a libre demanda y bajo el cuidado adecuado de la regulación ética de animal en México, incluyendo en la Ley General de Salud (NOM- 012- SSA3-2012).

Fueron divididos 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" también conocido como grupo control o falso ya que solo es un distractor de comparación con animales sanos.

A todas las ratas se les diseco el nervio ciático de la pata posterior derecha la cual fue lesionado intencionadamente mediante sutura. El grupo E o grupo control se hizo una incisión en la zona glútea derecha para visualizar el nervio ciático del mismo lado, al cual no se le realizó ningún tipo de daño al nervio ciático, no se tocó el músculo y la piel fue suturada con polipropileno cuatro ceros. Simplemente se diseco para identificar que no haya alteraciones de conducción nerviosa del nervio ciático. Las ratas se prepararon para la cirugía y se anestesiaron con hidrato de cloral vía intraperitoneal a una dosis de 10% (20 mg/kg).

Las ratas se seleccionaron aleatoriamente para cada grupo. Se utilizó la técnica quirúrgica de *Xie y Bennet*, para producir una mononeuropatía periférica mediante la colocación de ligaduras vagamente constrictivas alrededor del nervio ciático derecho (contricción crónica). Previa limpieza mecánica 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 dos ceros 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 sometieron a una batería de diferentes pruebas de dolor. Cada prueba se realizó en ambas patas posteriores o traseras en forma comparativa. 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), para observar el comportamiento de la extremidad a un estímulo mecánico en la superficie plantar. Cada filamento produce una presión sobre la pata en cinco intentos, a la espera de una reacción de rechazo o retracción de la pata. La rata se colocó 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 nocicepción en la extremidad inferior.

La marcha se observó mediante la colocación de la rata en una superficie plana, para poder determinar si la marcha era normal o anormal, dependiendo de la observación de marcha claudicante.

Las ratas fueron evaluadas una vez por semana el mismo día y a la misma hora. En el momento del estudio los animales estaban menos estresados.

Se eliminaron del estudio las ratas con infección de la herida quirúrgica, y muertes por causa no determinada.

El análisis estadístico fue a través de medidas de tendencia central y desviaciones estándar para las medidas de dispersión. Se realizó un ensayo repetitivo medido con la prueba de ANOVA con un alfa de 0,05 y se estableció un beta de 0,20.

Resultados

Con respecto a la extremidad posterior derecha, se presentaron los siguientes cambios. Cada grupo demostró diferentes efectos en la extremidad posterior derecha después de la cirugía. El grupo A, mostró una pata en "garra" que nunca mejoró durante el tiempo de estudio. El grupo B, mostro una pata con un movimiento limitado de los dedos, los grupos C y D mostraron mejoría después de la administración del baclofeno en dosis crecientes, porque la presentación clínica determinada en base a la marcha no mostro datos de dolor sin retracción espontanea de la pata. El grupo E ilustra la extremidad normal con extensión completa de los dedos (Figura 1-5).

Figura 1: Grupo A: Evolución de la pata posterior derecha. Muestra la respuesta de la pierna en los dos grupos diferentes después de la maniobra, con y sin daños.

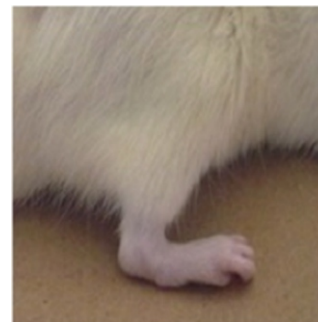


Figura 2: Grupo B: Pata posterior derecha. Respuesta a la aplicación del primer incremento de dosis crecientes de baclofeno . No demuestra garras en puño.

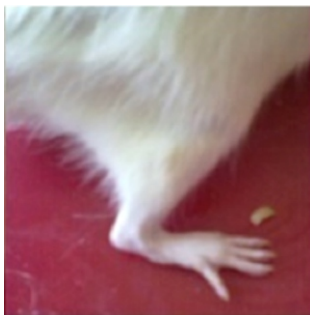


Figura 3: Grupos C: Pata posterior derecha. Respuesta a la aplicación del segundo incremento de dosis de baclofeno. No demuestra garras en puño ni retracción de la pata en respuesta al dolor. Función disminuida.

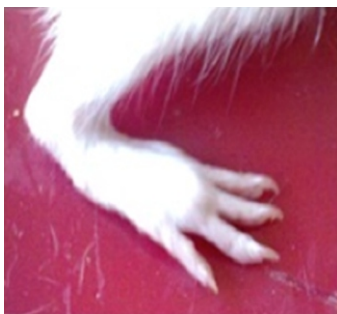


Figura 4: Grupo D: Pata posterior derecha. Respuesta a la aplicación del tercer incremento de dosis de baclofeno. No demuestra garras en puño ni retracción de la pata en respuesta al dolor. Función conservada.

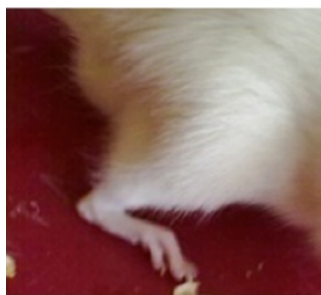


Figura 5: Grupo E: Pata posterior derecha. Grupo "SHAM" o "Control" con pata totalmente normal en función y respuesta motora.



El dolor espontáneo se probó en ambas patas en dos condiciones diferentes después de la maniobra experimental: Exponiendo la respuesta de la pata después de la maniobra con o sin daños, respondieron a la aplicación de dosis de 4 a 6 mg/kg de baclofeno al momento de realizar las pruebas de nocicepción.

Las pruebas realizadas para medir la nocicepción, las cuales fueron Prueba de Von Frey, Placa térmica y constricción quirúrgica del nervio ciático, se muestran en las (Gráficas 2,3,4) que corresponde a los grupos (B,C,D). Cuando se utilizaron los filamentos de *Von Frey* para medir la alodinia en las patas posteriores no se notó respuesta anormal (Grafica 2).

En el caso de la lesión del nervio derecho de la extremidad posterior lesionada, hubo respuesta al dolor al notar retracción de la pata de todos los grupos, excepto los del grupo E, que fue el grupo de tratamiento simulado.

Los diámetros en los filamentos de *von Frey* variaron en respuesta a los grupos de alodinia, que respondieron más a filamentos finos, principalmente en el grupo B y C. No hay diferencia significativa a la séptima semana frente a su línea de base, ni en cualquier otro momento (Gráfica 2).

En la alodinia mecánica de la pata posterior derecha se utilizó el mismo mecanismo, mostrando las ratas lesionadas, un mayor dolor a la segunda semana en relación a la semana seis evaluado por la retracción de la pata al inducir dolor (Grafica 1). La variable dependiente que es la determinación de la respuesta al dolor de las dosis creciente a 1-4-6 mg/kg de baclofeno en cada grupo estudiado permitió la recuperación en la cuarta semana (Graficas 2,3,4) ($p < 0,0001$) con la tendencia a mejorar en comparación con el grupo E o (Grafica 3).

Hay una mejora en la respuesta al dolor desde el comienzo de la quinta semana (Grafica 2) y a la sexta semana (Grafica 3), y desde la cuarta semana (Grafica 4) Nunca mejoraron las ratas de los grupos A y E (Grafica 1,5).

De acuerdo con la prueba de la placa caliente se determinó que la alodinea mejoro (Graficas 1,5) a 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 $(0,71 \pm 0,55)$ segundos, que se

determinó en la semana siete que se muestran en las (Gráficas 2-4), así como en las (Gráficas 1-5), tuvieron una respuesta umbral de dolor a la inducción térmica con una línea de base de (0.9 ± 0.53) segundos, en el primer día en comparación con un tiempo de $(0.60 \pm 0,16)$ segundos en la semana 7.

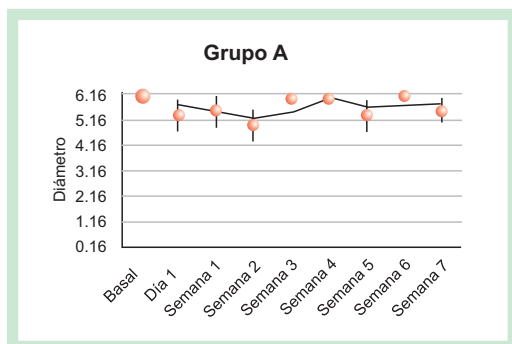
En las (Gráfica 3) se muestra respuesta a la alodinea con una línea de base representado por (0.57 ± 0.33) segundos, relacionada con la séptima semana con una puntuación de (1.50 ± 1.36) segundos.

En la prueba de la placa caliente se observó dolor térmico, encontrando en la pierna izquierda (Gráficas 1,2,3,5) los cambios inmediatos. En la (Gráfica 4) no se notó ningún cambio utilizando como base de referencia (0.62 ± 0.09) segundos de retracción, en comparación con la séptima semana de (0.81 ± 0.54) segundos de retracción. (Figura 5).

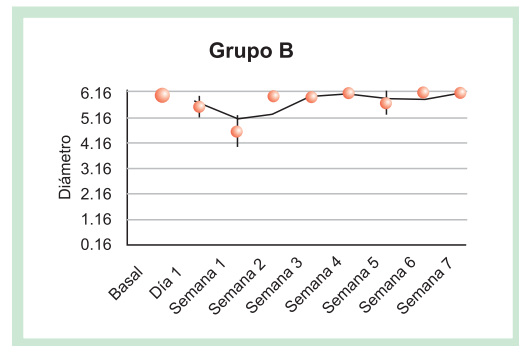
Con respecto a la marcha alterada, el grupo A (Gráfica 6) se determinó alteración al 100% sin mejoría. En el grupo B, (Gráfica 7), se produjo una mejoría en 40% en las semanas 6 y 7. En el grupo c (Gráfica 8), se muestra el modo de marcha alterado en el 100 % en las primeras 6 semanas, con una mejoría de 60% en la semana 7.

En el grupo D (Gráfica 9) se determinó marcha alterada en 100% para las primeras tres semanas, pero comenzó a tener una respuesta positiva o mejoramiento a la marcha, en la semana cinco (40%). En la semana seis (80%). En el grupo E no se alteró la marcha en cualquiera de las semanas de estudio.

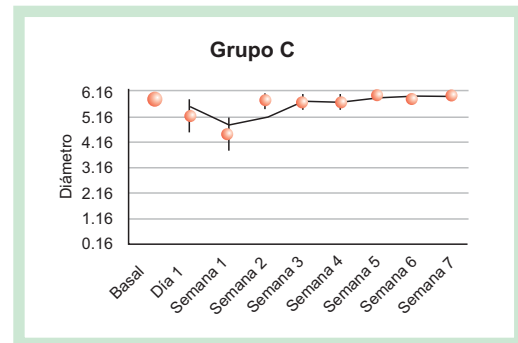
Gráfica 1: Grupo A: Resultados de la medición de Von Frey: Con un diámetro de filamento de 0,616 mm, de diámetro en la pata izquierda con una fuerza de 10G.



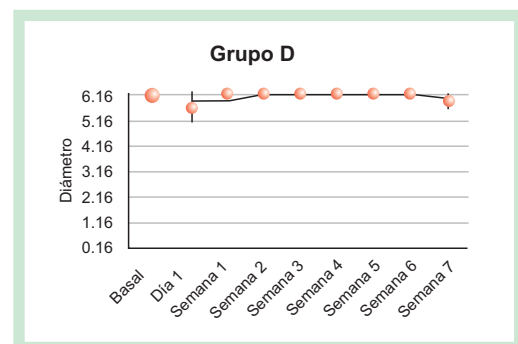
Gráfica 2: Grupo B: Resultados de la medición de Von Frey: Con un diámetro de filamento de 0.635 mm diámetro en la pata izquierda con una fuerza de 10G.



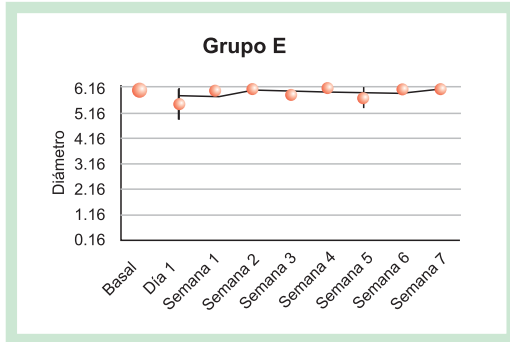
Gráfica 3: Grupo C: Resultados de la medición de Von Frey: Con un diámetro de filamento de 0.635 mm de diámetro en la pata izquierda con una fuerza de 10G.



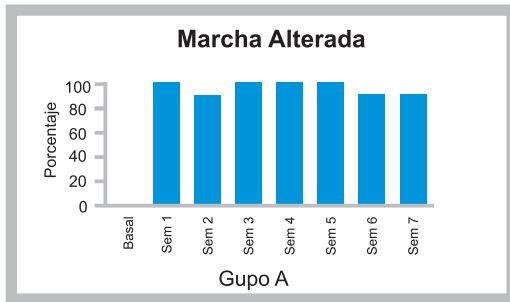
Gráfica 4: Grupo D: Resultados de la medición de Von Frey: Con un diámetro de filamento de 0.635 mm de diámetro en la pata izquierda con una fuerza de 10G.



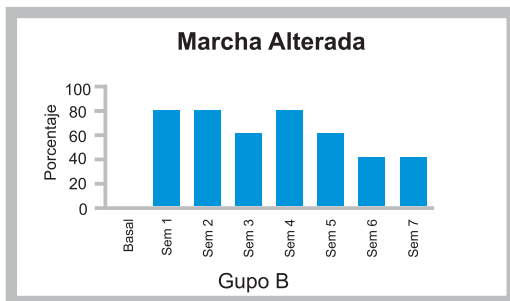
Gráfica 5: Grupo E: Resultados de la medición de Von Frey: Con un diámetro de filamento de 0.635 mm de diámetro en la pata izquierda con una fuerza de 10G.



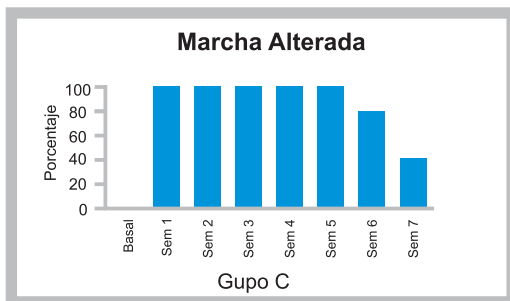
Gráfica 6: marcha alterada. (grupo A)



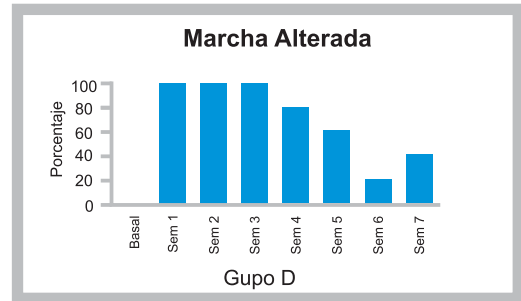
Gráfica 7: marcha alterada. (grupo B)




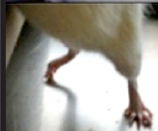

Gráfica 8: marcha alterada. (grupo C)



Gráfica 9: marcha alterada. (grupo D)



Se encontraron tres tipos de complicaciones durante el estudio, las cuales se describen como autotomía o automutilación, rechazo para apoyar la pata posterior y edema. La autotomía fue del 20% para el grupo C y del 40% para el grupo D. El rechazo para apoyar la pata posterior derecha fue del 20% en el grupo A y de cero en el resto de los grupos. El edema fue del 10% para el grupo A, 40% en el grupo C y de 20% en el grupo D. (Cuadro 1)

	Grupo A %	Grupo B %	Grupo C %	Grupo D %	Grupo E %
 Autotomía	0	0	20	40	0
 Rechazo al apoyar la pata	20	0	0	0	0
 Edema	10	0	40	20	0

Discusión

De acuerdo con la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor, el dolor neuropático es definido como el causado por una lesión o disfunción en el sistema nervioso central o periférico. Pero en la práctica es una entidad difícil de definir. Se presenta en diversos trastornos del sistema nervioso, con signos y síntomas que pueden o no guardar relación con el sitio lesionado, lo cual hace difícil su diagnóstico y tratamiento^{20,21}.

Los relajantes musculares de la musculatura esquelética están indicados para tratar procesos asociados a

hipertonía muscular, específicamente la espasticidad y los espasmos musculares. Los fármacos como el baclofeno tienden a disminuir la excitabilidad y la contracción a nivel de la médula espinal, en la placa motora o incluso a nivel del mismo músculo. Las características más notables de la espasticidad son las contracturas, posturas anormales y dolor.

Baclofeno (*-(p-clorofenil)-GABA*) es un mimético lipofílico del gama amino butirato, que actúa relajando la actividad muscular. De actividad central primariamente inhibiendo las gamamotoneuronas y reflejos espinales monosimpáticos y presinápticos. Aparte de su efecto antiespástico tiene propiedades analgésicas y reduce los problemas esfinterianos. Es bien tolerado, produce somnolencia pero comparativamente menos que otras benzodiazepinas. El baclofeno actúa uniéndose a los receptores GABA_B. Aunque el mecanismo de acción del baclofeno no se conoce con precisión, se cree que actúa sobre la médula bloqueando la vía aferente de la transmisión sináptica espinal. La unión de un agonista al receptor presináptico GABA_B disminuye la entrada de calcio en la célula, causando con ello una menor liberación de glutamato, aspartato y monoamina.

La unión al receptor presináptico produce una hiperpolarización de la neurona, reduciéndose la liberación de neurotransmisores.

Los efectos secundarios están relacionados con sus efectos depresores sobre el SNC, incluyendo sedación, letargia y fatiga, puede producir disminución de la concentración y de la memoria en pacientes de edad avanzada, además de confusión, mareos y náusea.

La lesión del nervio ciático de la pata posterior derecha intencionada mediante sutura quirúrgica, es una lesión grave y profunda, cuyas consecuencias pueden ser variables, que van desde atrofia o hipotrofia, edema, movilidad limitada y daño a los dedos de la extremidad, en un tiempo más o menos corto. Por lo que es de esperarse la llamada pata en “garra” como ocurrió en el estudio. Las ratas que no recibieron dosis de baclofeno fueron las más dañadas en varios parámetros, incluyendo mejoramiento en la marcha. El mejoramiento en la marcha fue entre 40% y 80% con predominio en las últimas semanas del estudio, compatible con las dosis más altas del medicamento. Lo mismo ocurre en la respuesta al dolor, en donde se

aprecia una franca mejoría desde la cuarta semana de tratamiento y muy posiblemente en relación a las dosis mayores del baclofeno. Situación que ha sido demostrada por otros investigadores como *Shi-Liang Liu* quien describe una franca mejoría del dolor en pacientes con espasticidad³⁰. Por otra parte baños y colaboradores demostraron que solo un tercio de sus pacientes mostraron analgesia a un estímulo nociceptivo determinado previa a la aplicación de baclofeno.

Con respecto al fenómeno de alodinia derecha mecánica provocada existe un mayor dolor a la segunda semana en relación a la semana seis de tratamiento, lo cual puede ser explicable por la acción analgésica aunque débil del baclofeno.

El tipo de lesión producida representa un modelo de simulación de dolor neuropático, más que de dolor agudo, La lesión del nervio ciático es una lesión de modelo de dolor neuropático o bien una lesión aguda que luego se convierte en una lesión de carácter neuropático. Por lo tanto sus características clínicas y de presentación pueden ser diferentes. El baclofeno muestra cierto grado de analgesia que puede ser de utilidad más bien en lesiones de carácter crónico. Mejora el dolor pero también mejora la espasticidad de origen central.

Por otra parte hay que mencionar que los modelos de ratas usados en este estudio, a medida que el estudio es más duradero y las pruebas son repetidas, los animales, pueden crear disfunciones en los resultados, ya que pueden presentar conductas de aprendizaje por los estímulos repetidos. En la práctica este hecho se resuelve parcialmente con el método del doble control.

En resumen, los modelos animales suponen una contribución importante al conocimiento de cómo se genera el dolor neuropático y de cómo elaborar estrategias para su prevención y tratamiento. Sin embargo, debe recordarse que el mejor modelo de la enfermedad es la propia enfermedad y finalmente sólo los ensayos clínicos bien realizados darán luz y respuestas correctas en población de pacientes. No se midieron los efectos secundarios del medicamento, relacionados con sus efectos depresores sobre el SNC, incluyendo sedación, letargia y fatiga, ya que estos estaban fuera del objetivo del estudio.

Conclusiones

El Baclofeno es un relajante muscular importante que actúa a nivel central sobre los receptores GABA_B, con alguna acción como mediador para tratar el dolor neuropático en modelos de ratas con dolor neuropático. El baclofeno ha mejorado significativamente la alodinea 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, en animales de experimentación.

Referencias

1. Adriaensen H. Response properties of thin myelinated (a-delta) fibers in human ski nerves. *Journal of Neurophysiology*. 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. 2006;8:542-552.
3. Bessou P. Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibres to noxious stimuli. USA. *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. 2003; ISBN 9788479038410.
6. Coghill RC. The roles of spatial recruitment and discharge frequency in spinal ccrd coding of pain: A combined electrophysiological and imaging investigation. *Pain* 1993;53:295-309.
7. De la O-Arechiga M, Godinez-Chaparro B, Guevara-López U, Cortés-Arroyo AR, López-Muñoz FJ. 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 J, Coombs D, Willenbring S, Colburn W, FrommCh, Wagner R, Twitchell B. 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 JM. Modelos animales de dolor y aspectos éticos de la experimentación animal. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2000;7:313-318.
12. Kim S, Chung J. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental espinal nerve ligation in the rat. *Pain*. 1992;50:355-363.
13. Lamotte Rh. Neurogenic hyperalgesia: psychophysical studies of underlying mechanisms. *J. Neurophysiol*. 1991;66:190-211.
14. Landry M, Nagy F. GABAB receptors and sensitization to pain. *J Soc Biol*. 2009;203:87-97.
15. Lsiney SJ. After discharge and interactions among fibres in damaged peripheral nerve in the rat. *Brain Res*; 1987; 415: 122-136.
16. López I, Troncoso M, Avaria M, Clunes A, Hernández M. Efectividad de baclofeno en el tratamiento de espasticidad de origen cerebral. *Revista Chilena de Pediatría*. 1996;67:206-211.
17. McCleane G. Pharmacological management of neuropathic pain. *CNS Drugs*, 2003;17:1031-1043.
18. Nordin M. Ectopic sensory discharges and paresthesias in patients with disorders of peripheral nerves, dorsal roots and dorsal columns. *Pain*. 1981;20:231-245.
19. Rasminsky M. Ephaptic transmission between single nerve fibres in the spinal nerve roots of dystrophic mice. *J Physiol*. 1980;305:151-169.
20. 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).
21. Sato J. Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury. *Science*, 1991;251:1608-16010.
22. Scadding J. Developmnet of ongoing activity, mechanosensitivity and adrenalin sensitivity in severed peripheral nerve axons. *Experimental Nerurology*;1991; 73:345-364.
23. Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioral model of neutopathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain*. 1990;43:205-218.
24. Simone D. Neurogenic hyperalgesia: central neural correlates in responses of spinothalamic tract neurons. *J Neurophysiol* 1991;66:228-246.
25. Tal M, Bennett G. 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.
26. Torebjork He. Central changes in the processing of mechanoreceptive input in capsaicin induced secondary hyperalgesia in humans. *J physiol*. 1994;448:765-780.
27. Wallin G. Preliminary observations on the pathophysiology oh hyperalgesia in the causalgic pain syndrome. Oxford: Pergamon Press. 1976;489-502.
28. Woolf CJ. Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature*. 1992;355:75-78.
29. Xie YK, Bennett GJ. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*. 1988;33:87-107.
30. Zhi-Liang L. Potassium channels underlie postsynaptic but not presynaptic GABAB receptor-mediated inhibition on ventrolateral periaqueductal gray neurons. *Audio and Electroacoustics Newsletter. IEEE* 2012-08-01.
31. <https://www.dof.gob.mx>, NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012. SEGOB, México City. México.