

"EFECTOS CONDUCTUALES DE LA LESION DEL NERVIO CIATICO EN RATAS:

"Aportes al estudio del síndrome experimental del miembro fantasma".

José I. Navarro Guzmán

Universidad de Cádiz, España

BEHAVIORAL EFFECTS OF SCIATIC NERVE INJURY IN RATS: A CONTRIBUTION TO THE STUDY OF THE PHANTOM LIMB SYNDROME. In order to assess possible involvement of higher cognitive processes in phantom limb syndrome, the effects of a sciatic nerve injury on acquisition of an operant response was investigated in 73 male Wistar rats. Two independent variables: three levels of intervention (surgical injury of the sciatic nerve, surgical simulation without actual injury, and non intervention) and two levels of post-surgical habitat (isolated vs. group) were factorially crossed, yielding six experimental groups. All groups under surgical intervention and the control group without surgical operation but with change of habitat showed significant impairment in operant acquisition in comparison to the control group without surgical intervention and with constant habitat. Individual comparisons between groups did not reveal statistically significant differences neither between actual injury and simulation, nor between those under surgery and those without surgery but in group habitat. Results seem to indicate that acquisition impairment was not due to surgery but habitat condition seemed to have a significant impact. Some methodological and procedural considerations in terms of implications for future research are discussed. **KEYWORDS:** PHANTOM LIMB SYNDROME, PAIN, PHYSIOLOGICAL PSYCHOLOGY.

El dolor del "miembro fantasma" (MF) es uno de los fenómenos dolorosos más curiosos y su mecanismo de acción es todavía un misterio. Este tipo de dolor puede persistir durante años después que un miembro haya sido amputado. Además, las zonas dolorosas se expanden a áreas del cuerpo distantes entre sí. El fenómeno se complica todavía más por la paradójica observación según la cual el dolor en ocasiones es eliminado aumentando o disminuyendo los "inputs" sensoriales.

Recientes estudios fisiológicos han propuesto una nueva formulación del concepto de síndrome del MF, así como de los estados dolorosos relacionados con aquél, tales como las causalías. Muchas personas a las que les ha sido amputada una pierna o un brazo casi inmediatamente después de la amputación, presentan el

fenómeno del MF. Generalmente, este es descrito por los pacientes como una sensación de hormigueo, con una conformación definida, que se mueve en el espacio de la misma forma que se movía el miembro en sus condiciones normales anteriores a la amputación. Al principio, las sensaciones del MF son perfectamente normales en cuanto a tamaño y forma, de tal manera que el paciente amputado intenta alcanzar objetos con la mano amputada o trata de levantarse de la cama poniendo en el suelo su pierna amputada. Sin embargo, con el paso del tiempo, estas sensaciones comienzan a modificarse. Las sensaciones procedentes del brazo o de la pierna amputada comienzan a cambiar y pueden ir deteriorándose juntas, de tal forma que el pie o la mano "fantasma" pueden quedar suspendidos en el aire. Algunas veces el paciente tiene la sensación que el miembro está introduciéndose lentamente en el "muñón" dejado por la operación hasta el final de la mano o el pie, que quedan como salientes.

Aunque el hormigueo es la sensación dominante en el MF, los pacientes amputados también refieren otras sensaciones distintas tales

Las solicitudes de separatas se pueden dirigir a José I. Navarro Guzmán, Departamento de Farmacología, Unidad de Neuro-Psico-Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad de Cádiz, 11003 Cádiz, España.

como frío o calor, sensaciones de pinchazos de agujas, pesadez del miembro y otros tipos de dolor. Alrededor del 35 por ciento de los pacientes amputados manifiestan dolor del MF en alguna ocasión. Afortunadamente este tiende a me-

jorar y desaparece en la mayoría de ellos. Sin embargo, en 5 y un 10 por ciento de los pacientes el dolor permanece y empeora con el paso de los años. Este puede ser ocasional o continuo, describiéndose como calambres, punzadas, quemazón y sensación de aplastamiento. Habitualmente comienza inmediatamente después de la amputación, pero también es frecuente que lo haga semanas, meses e incluso años después.

La investigación sobre las causas de tal fenómeno ha sido y continúa siendo muy intensa (Melzack 1971, Carlen y Cols. 1978). Históricamente, la investigación se ha referido a la implicación del SNP y el SNC, lo cual ha dado origen a diferentes tratamientos. El fracaso de dichos tratamientos para curar todos los casos ha llevado a una explicación posterior en la que se implican factores psicológicos. Se afirma que estos pacientes son neuróticos o imaginan un dolor (Merkey Cronholm y Speac, 1951, 1967). Sin embargo, la evidencia experimental y clínica especifica que no hay una sola causa. En realidad, las explicaciones sugeridas anteriormente -incluida la alteración emocional- pueden contribuir a la explicación del dolor producido por el MF.

Junto a los datos clínicos aportados por pacientes que sufrieron una o varias amputaciones, se ha llevado a cabo una importante cantidad de investigación básica con organismos infrahumanos. Sabemos que las lesiones de nervios periféricos en el hombre suele estar acompañada de estados de dolor crónico intenso, tales como las causalgias y el ya referido síndrome del MF (Inbal y Cols. 1980), esto ha hecho que se haya provocado este tipo de lesiones en animales de laboratorio con el fin de localizar un modelo simulado experimental de dolor crónico. (Wall, Devor y Cols. 1979). Una de las lesiones más estudiadas experimentalmente ha sido la sección del nervio ciático de la rata. Este tipo de lesión origina en los animales una conducta de autotomía del miembro lesionado sin que hasta el momento exista una explicación definitiva de las razones de esta curiosa conducta, habiéndose sugerido causas nociceptivas (Dib y Duchaux, 1982). No obstante, los datos experimentales son en ocasiones contradictorios. Si bien es cierto que la estimulación nociceptiva aumenta la autoadministración de morfina intracerebroventricular en ratas, en nuestro trabajo hemos podido observar que la administración periférica y crónica de morfina, no sólo no disminuía las auto-

tomías (1) en las ratas operadas, sino que las hacía más severas en relación al grupo de control, lo cual sugiere que no se trata sólo de un fenómeno doloroso.

El objetivo de este trabajo consiste en desarrollar distintos experimentos en los que pueda estudiarse la existencia de alteraciones comportamentales en ratas con el nervio ciático seccionado, con el fin de comprobar si en estos animales aparecen alteraciones de funciones superiores tal y como sucede en condiciones de stress y dolor crónico experimental.

METODO

Sujetos

Se utilizaron 73 ratas macho de la raza Wistar criadas en nuestro estabulario, con un peso comprendido entre 175 y 275 gr. al inicio de la experiencia. Dos semanas antes del comienzo de las pruebas las ratas se mantuvieron en el hábitat experimental como período de adaptación. Se colocaron en jaulas de 70 x 25 x 15 cm. en grupos de 5 animales o bien, en jaulas de un sólo animal de 30 x 30 x 15 cm. Las condiciones ambientales fueron de $21^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$ de temperatura y ciclos de luz-oscuridad de 12 horas. Los animales disponían de comida "ad libitum" y sólo eran privados de agua cuando las condiciones experimentales así lo exigían.

Cirugía

La operación fue realizada bajo anestesia quirúrgica inducida por 35 mg./K i. p. de pentobarbital y 0.3 mg. de atropina. El nervio ciático fue seccionado unilateralmente en el muslo izquierdo del animal, tras afeitar y limpiar convenientemente la zona.

Procedimiento

Los animales fueron divididos en seis grupos dependiendo de si habían sido mantenidos en grupo o en jaulas individuales. La experiencia desarrollada tenía por objeto evaluar los efectos de la sección del ciático sobre la capacidad de aprender una conducta de adquisición; la Tabla 1 recoge la distribución de los diferentes grupos de animales y su composición.

Una vez operados (o bien simulada la operación), los animales eran devueltos a sus cajas-hogar manteniéndose allí durante 15 días de postoperatorio con agua y comida "ad libitum". Durante este tiempo eran manipuladas diariamente por la misma persona para evaluar

1 La sección del nervio ciático en la rata origina una conducta de autotomía o autoagresión consistente en que el animal se va comiendo lentamente el miembro en el que se ha realizado la operación, sin que se conozca su causa hasta el momento.

el grado de autotomías realizado. Privados de agua durante 24 horas, eran introducidas en una caja de Skinner standard (Letica S.A.) en las siguientes condiciones:
Programa de reforzamiento: RF-1

Duración de las sesiones: 30 minutos.
Periodicidad de las sesiones: 1 cada 24 horas.
Reforzador utilizado: agua
Tiempo de privación: 24 horas

TABLA 1

Distribución de los grupos de animales utilizados en el experimento

* Entre paréntesis aparece el número asignado a cada grupo para facilitar su identificación.

| | OPERADAS | NO OPERADAS | SIMULACION |
|----------------------------|-------------|-------------|-------------|
| MANTENIDAS EN GRUPO | N=10 (1) | N=21 (2) | N=10 (3) |
| MANTENIDAS INDIVIDUALMENTE | N=10 (4) | N=12 (5) | N=10 (6) |

Tras finalizar las sesiones en la caja de Skinner, se les administraba una dieta de agua de 10 c.c. por animal al día y una vez transcurrida la sesión en la que conseguía el criterio de aprendizaje, la administración de la dieta se hacía aleatoriamente. Cuando en una sesión el animal había conseguido una tasa de 30 respuestas, se consideraba que había aprendido. En ningún caso el animal fue introducido en la caja de Skinner más de 10 sesiones, utilizando esta cantidad como valor computable para los animales que no consiguieron la tasa de respuestas indicada anteriormente. La variable dependiente (VD) utilizada fue el número de sesiones requeridas para alcanzar el criterio de aprendizaje.

RESULTADOS

Una vez operados los animales (o simulada la operación) y transcurrido el correspondiente período postoperatorio, la adquisición de la

conducta operante en las condiciones ya señaladas sufrió un considerable retardo en todos los grupos, excepto en el grupo control que no fue sometido ni a la operación, ni a la simulación y cuyos animales permanecieron en la misma caja-hogar durante toda la experiencia. Los valores medios aparecen registrados en la Tabla II y cabe destacar que el análisis estadístico comparativo para los diferentes grupos, realizado mediante la "U" de Mantwithney, y recogido en la Tabla III, indica que no se encontraron diferencias significativas entre los animales operados y no operados que fueron criados en grupo y los que fueron sometidos a simulación, con respecto a los no operados y con las mismas condiciones de mantenimiento (U = 12; p n. s.); tampoco se encontraron diferencias entre los grupos de simulación y operados (U = 10; p n.s.), cualquiera que hubiese sido la condición en la que fue mantenido durante la experiencia.

TABLA 2

Puntajes promedio obtenidos en las sesiones (+ E.S.) en las cuales se entrenó a los diferentes grupos de animales en un programa de RF-1 en la caja de Skinner standard. Una vez habían sido sometidos a la operación de sección del nervio ciático, simulación de la operación y no operación.

| | OPERADAS | NO OPERADAS | SIMULACION |
|----------------------------|-----------|-------------|------------|
| MANTENIDAS EN GRUPO | 5.2 (0.6) | 6 (0.6) | 1.6 (0.5) |
| MANTENIDAS INDIVIDUALMENTE | 7 (0) | 6.1 (0.3) | 5.7 (0.7) |

Si se tienen en cuenta los resultados anteriores, parece que todos los animales operados presentan una importante alteración de su conducta adquirida en la caja de Skinner, si bien este déficit no cabe atribuirlo a la operación en sí, sino a otra de las variables independientes (VI) manejadas en el experimento, como fue el ser mantenidas aisladas o en grupo y, probablemente, el efecto del anestésico. En conclusión todos los animales (incluidos los no operados) presentan una significativa alteración de su conducta de

adquisición en un programa de RF-1. Cualquier comparación estadística realizada entre éstos y los del grupo de control no operado y mantenido en grupo, arroja diferencias significativas (ver Tabla 3). Esto sugiere que no es sólo la operación por sí misma la causante de las alteraciones del aprendizaje que parecen observarse en estos animales.

Aunque en la literatura consultada no se especifica el sistema de mantenimiento, habi-

TABLA 3

Comparaciones estadísticas realizadas mediante el test "U" de Mann Whitney entre los diferentes grupos de animales utilizados en los experimentos. Aparece también el grado de significación. Los números de los grupos a comparar corresponden a los que aparecen en la Tabla 1.

| LOTES A COMPARAR | VALOR DE "U" | VALOR DE P < |
|---------------------|-----------------|-----------------|
| 1-2 | 25 | 0.001 |
| 2-3 | 32 | 0.0001 |
| 4-5 | 12 | n.s |
| 5-6 | 10 | n.s |
| 1-4 | 11 | n.s |
| 3-6 | 3 | n.s |
| 2-5 | 22 | 0.01 |
| 2-4 | 35 | 0.001 |
| 2-5 | 21 | 0.01 |
| 2-6 | 26 | 0.001 |

tualmente suelen mantenerse a los animales con sección del nervio ciático en jaulas individuales para así asegurarse que las autotomías son ciertamente originadas por el propio animal y no por los demás miembros de la colonia. Un aspecto interesante a estudiar sería la existencia de diferencias en el grado de autotomías dependiendo del sistema de crianza empleado con los animales, a juzgar por los resultados obtenidos en este experimento.

DISCUSION

El síndrome del MF constituye un modelo útil para analizar las alteraciones fisiológicas y psicológicas generadas por el dolor crónico. En su versión clínica, este tipo de dolor está caracterizado por cuatro propiedades principales:

1) El dolor se mantiene largo tiempo después de cicatrizar los tejidos dañados. Continúa más de un año en el 70 por ciento de los pacientes y, en muchos, persiste incluso décadas (Sunderland, 1968).

2) Las zonas doloridas pueden extenderse a otras zonas sanas en el mismo lado contralateral. También hay evidencia de que pacientes amputados que hicieron 25 años después una angina de pecho, se quejaban de dolores en el MF en cada episodio anginal doloroso, incluso aunque nunca hubiese presentado dolor del MF con anterioridad.

3) El dolor del MF es más probable que aparezca en pacientes que se quejaban antes de la amputación, siendo muy raro, por ejemplo, en amputados por herida de guerra (Appenzeller y Bicknell, 1969).

4) El dolor, es en ocasiones, eliminado completamente por un incremento o disminución temporal de los "inputs" somáticos. La inyección local de procaina en los tejidos del "muñón" puede detener el dolor durante días, sema-

nas o permanentemente, incluso aunque la anestesia haya dejado de tener efecto. Paradójicamente el incremento en los "inputs" sensoriales algunas veces reinicia el dolor. La inyección de pequeñas cantidades de agua salina hipertónica en el tejido interespinal del amputado, produce un dolor punzante que recorre todo el miembro fantasma del paciente, desapareciendo al poco tiempo, aunque puede generar la continuidad del dolor durante semanas e, incluso, indefinidamente.

Estas propiedades hacen que en el estudio por conocer las causas de semejante síndrome se escapen, exclusivamente, del interés fisiológico y se hayan intentado localizar explicaciones de marcado matiz psicológico, así como desarrollado modelos experimentales que estudien las alteraciones conductuales de dicho síndrome. En efecto, Melzack (1971) comenta mediación de las alteraciones emocionales en el fenómeno del MF, si bien estas contribuciones ya habían sido introducidas por Kolb (1954), Mogestern (1964), Mersley y Sreear (1967) y Sterbach (1968). Los datos aportados por estos autores, junto con el fracaso frecuente de la terapia quirúrgica tradicional, han sugerido la presencia del síndrome con base a las necesidades psicopatológicas personales de los pacientes. Es cierto que aquellos que sufren de MF, a menudo ofrecen alteraciones emocionales, trastornos de ansiedad y dificultades para el ajuste social. En realidad, un dolor intenso, incontrolable y duradero puede originar por sí mismo cambios en la personalidad, e incluso, actitudes paranoicas. Sin embargo, la hipótesis establecida respecto a que el síndrome del MF tiene en todos los casos una base psicopatológica no se sostiene. Sería un error asumir que la administración de las sustancias anteriormente referidas tiene sólo un efecto placebo y, por otra parte, Ewalt y Cols. (1979) han

referido que la tasa de neuróticos entre poblaciones con síndrome del MF no es mayor que para aquellos que no presentan dicho síndrome.

Tomando conjuntamente los datos procedentes de las distintas explicaciones fisiológicas y psicológicas, lo único que se puede concluir es que el síndrome del MF no puede ser explicado satisfactoriamente por un mecanismo único tal como el psicológico, la acción del Sistema Nervioso Simpático o la excitación periférica. De alguna forma todos estos mecanismos contribuyen, la cuestión es cómo.

La respuesta a esta pregunta ha abordado una importante cantidad de trabajos experimentales y clínicos con un marcado matiz interdisciplinario. Aunque los datos no son resolutivos hasta el momento, la sección experimental del nervio ciático en ratas de laboratorio genera un importante conjunto de alteraciones del comportamiento cuya etiología no es posible aclarar por el momento. A la ya comentada aparición de las autotomías, hay que añadir las alteraciones referidas a las dificultades de adquisición de conductas operantes sencillas, si bien resulta aventurado establecer su por qué. Una detenida mirada a la Tabla 2 permite observar que, aunque las ratas sometidas a operación retardan su adquisición ($x \pm ES = 5.2 \pm 0.6$) con respecto a los animales no operados; no obstante estas diferencias no existen con respecto al auténtico grupo de control (el de simulación). Y, lo que es más sorprendente, cuando las condiciones de mantenimiento del animal pasan de ser en jaulas de grupo a individuales (condiciones habituales de experimento de autotomías, como ya fue referido anteriormente) dejan de aparecer diferencias entre los tres grupos, pero siguen existiendo alteraciones en la conducta de adquisición muy importantes, si se comparan con el grupo de ratas no operadas y mantenidas en grupo (ver Tabla 3).

Pueden existir algunas explicaciones de estos resultados como son las diferencias de respuesta al dolor de los animales sometidos a manipulaciones quirúrgicas neurológicas. Otra alternativa podría ser que las diferencias encontradas en los patrones conductuales estudiados reflejan un alto nivel de stress crónico para los animales manipulados quirúrgicamente y/o confinados en cajas individuales. Este tipo de situaciones stressantes se ha visto recientemente que genera importantes alteraciones del comportamiento (Wiesenfeld y Hallin, 1980).

Sería conveniente también indicar, que los resultados obtenidos muestran que la utiliza-

ción de la conducta de adquisición como mecanismo que posibilite facilitar datos sobre supuestas alteraciones de procesos complejos, originados por las operaciones presentadas o sus consecuencias, puede no ser adecuado ya que se trata de un tipo de VD sensible a muchas influencias, pudiendo tener mayor fiabilidad la utilización de procesos asociativos derivados del condicionamiento respondiente o bien, la utilización de programas de reforzamiento más complejos para el animal.

REFERENCIAS

- Apenzeller, O. y Bicknell, J.M. (1969) Effects of nervous system lesions on phantom experience in amputees. *Neurology*, 19, 141-146.
- Carlen, P.L., Wall, P.D., Nadvorna, H. y Steinbach, T. (1978) Phantom limbs and related phenomena in recent traumatic amputations. *Neurology*, 28, 211-217.
- Cronholm, B. (1951) Phantom Limbs in amputees. *Acta Psychiatrica Neurologica Scandinavica*, 72, 1-61.
- Dib, B. y Duclaux, R. (1982) Intracerebroventricular self-injection of morphine in response to pain in the rat. *Pain*, 13, 395-406.
- Ewalt, J.R., Randall, G.C. y Morris, H. (1979) The phantom limb. *Psychosomatic Medicine*, 9, 118-123.
- Inbal, R., Devor, M., Tuchendler, O. y Lieblich, I. (1980) Autotomy following nerve injury: genetic factors in the development of chronic pain. *Pain*, 9, 327-337.
- Kolb, I.C. (1951) *The painful phantom: psychology, and treatment*. Ch. C. Thomas: Springfield.
- Melzack, R. (1971) Phantom limb pain: implications for treatment of phatologic pain. *Anesthesiology*, 4, 409-419.
- Merkey, H. y Speac, F.G. (1967) *Pain: psychological and physiological aspects*. Tindall and Gasell: London.
- Morgenstern, F.S. (1964) The effects of sensory input and concentration on postamputation phantom limb. *Psychosomatic Medicine*, 6, 65-86.
- Sternbach, R.A. (1968) *Pain: a Psychophysiological analysis*. Academic Press: NY.
- Sunderland, D. (1968) *Nerves and nerve injuries*. Churchill-Livingstone: London.
- Wall, P.D., Devor, M., Inbal, R., Scadding, J.W., Seltzer, S. y Tomkiewicz, M.M. (1979) Autotomy following peripheral nerve lesions: experimental anesthesia. *Pain*, 7, 103-113.
- Weiss, J.M., Goodman, P.A., Nosti, R.G., Corrigan, S., Charry, J.M. y Bailey, W.H. (1981) Behavioral depression produced by uncontrollable stressor. *Brain Research Review*, 3, 167-175.