

Modelos animales de dolor crónico no oncológico

R. ABALO DELGADO, A. BAGÜÉS ARIAS Y G. VERA PASAMONTES

RESUMEN

El dolor crónico no oncológico-no neuropático está constituido por diferentes entidades clínicas de abordaje extremadamente complejo, como la fibromialgia, la artrosis, el síndrome de intestino irritable (SII) o la endometriosis, entre otras. En el presente capítulo se describen brevemente los diferentes tipos de modelos disponibles en la actualidad para evaluar la fisiopatología y los posibles tratamientos del dolor crónico muscular, articular y visceral. La mayoría de ellos emplean estímulos químicos o mecánicos relativamente agresivos y todavía no reproducen de forma fiel la enfermedad o sus síntomas. Sin embargo, en los últimos años se han empezado a desarrollar modelos más traslacionales basados en la aplicación de diferentes estresores, solos o en combinación, tanto en la edad adulta como durante las etapas tempranas del desarrollo extrauterino de los animales. El perfeccionamiento de estos modelos y la inclusión de otros nuevos permitirán próximamente grandes avances en este campo.

Palabras clave: Dolor muscular. Dolor articular. Dolor visceral. Estrés. Modelos animales.

ABSTRACT

Chronic pain without a neuropathic or oncologic etiology includes different clinical entities with a very complex therapeutic approach, i.e. fibromyalgia, arthrosis, irritable bowel syndrome, or endometriosis. The present chapter will briefly describe the different animal models currently available to study the physiopathology and possible treatments of pain with a muscular, joint, and visceral origin. Most of these models use mechanical or chemical stimuli, which are relatively aggressive, and still do not exactly reproduce the pathology or symptoms of the disease. However, in the last few years, new and more translational pain models have been developed. These models use different stressors alone or in combination and can be applied in the adult or early after birth. Undoubtedly, improvement of these models and the inclusion of new ones will soon permit important advances in this area. (DOLOR. 2016;31:57-63)

Corresponding author: Raquel Abalo Delgado, raquel.abalo@urjc.es

Key words: Muscle pain. Joint pain. Visceral pain. Stress. Animal models.

Área de Farmacología y Nutrición, Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos; Unidad Asociada al Instituto de Química Médica (IQM) y al Instituto de Investigación en Ciencias de la Alimentación (CIAL) del CSIC; Grupo de Excelencia Investigadora URJC-Banco de Santander-Grupo Multidisciplinar de Investigación y Tratamiento del Dolor (i+DOL).

Dirección para correspondencia:
Raquel Abalo Delgado
Área de Farmacología y Nutrición
Departamento de Ciencias Básicas de la Salud
Universidad Rey Juan Carlos
Avda. de Atenas, s/n
28922 Alcorcón, Madrid
E-mail: raquel.abalo@urjc.es

INTRODUCCIÓN

El dolor crónico no oncológico-no neuropático puede afectar a vísceras o a estructuras somáticas (músculos, articulaciones). Este tipo de dolor afecta a un gran número de pacientes y tiene una alta repercusión sociosanitaria (bajas laborales, gasto farmacéutico, intervenciones medicoquirúrgicas...). Puede deberse a la sensibilización de los aferentes primarios que inervan la estructura anatómica, a la hiperexcitabilidad de las neuronas espinales ascendentes que reciben información de dichas estructuras (sensibilización central) y/o a la desregulación de las vías descendentes que modulan la transmisión espinal nociceptiva.

Los modelos animales que tratan de reproducir este tipo de dolor emplean diferentes tipos de estímulos (Tabla 1), desde los más sencillos, como la administración de sustancias químicas irritantes en las estructuras de interés, hasta los más sofisticados (y más traslacionales) como los estímulos estresantes o, muy frecuentemente, la combinación de varios estímulos. Antes, como medida basal, en diferentes momentos tras la aplicación de estos estímulos (preferiblemente cuando ya no existe lesión), se puede evaluar la aparición de conductas espontáneas de dolor (alteraciones de la marcha, contracciones abdominales o de los miembros, vocalización, etc.), pero muy frecuentemente se utilizan tests de provocación que permiten determinar si existe hipersensibilidad a estímulos (mecánicos, térmicos) inocuos (alodinia) o dolorosos de relativa baja intensidad (hiperalgesia), todo ello como manifestación de la existencia de dolor crónico. Finalmente, no hay que olvidar que también existen modelos animales con alteraciones genéticas que manifiestan, en ausencia de un estímulo inicial, tanto conductas espontáneas de dolor como respuestas de hipersensibilización en los tests de provocación.

En este capítulo se revisan los modelos animales empleados con más frecuencia para estudiar el dolor crónico muscular, articular y visceral.

MODELOS DE DOLOR MUSCULAR

El dolor muscular es una de las principales razones de incapacidad y problemas de salud, y en las últimas dos décadas el número de estudios relacionados con este dolor ha crecido exponencialmente. Este tipo de dolor puede deberse a un trauma directo, a

contracciones musculares (máximas o de baja intensidad repetidas) o puede ser secundario a otras enfermedades sistémicas o al uso de fármacos (estatinas). También existen enfermedades, de origen aún no bien conocido (fibromialgia, síndrome de dolor regional complejo), en las que una parte importante de la clínica consiste en dolor muscular. Muchas de las enfermedades que cursan con dolor muscular, ya tengan un origen muscular o no, parecen deberse a la combinación de factores predisponentes (alteraciones genéticas) y precipitantes (estrés, alteraciones del sueño), pero su fisiopatología aún no se conoce bien; de ahí la necesidad de desarrollar nuevos modelos animales, más traslacionales.

En la literatura existen múltiples modelos de dolor muscular; en la mayoría se administran sustancias algógenas, se somete a los animales a ejercicio físico intenso o contracciones excéntricas. Los modelos más utilizados son aquellos en los que se administran sustancias proinflamatorias, como la carragenina o el coadyuvante de Freund. También se han desarrollado modelos en los que se administran sustancias no inflamatorias, tanto exógenas (suero hipertónico, suero ácido) como endógenas (ATP, bradiquinina, sustancia P), que se liberan típicamente tras la lesión muscular, para estudiar aspectos determinados de la nocicepción muscular¹.

Los modelos anteriores inducen alodinia e hiperalgesia, pero de manera aguda o con un componente inflamatorio tan importante que solo permiten estudiar enfermedades muy concretas, como la miositis². De ahí la necesidad de desarrollar modelos más precisos de enfermedades musculares crónicas cuya etiología aún no se conoce bien y para las que no existe un tratamiento eficaz, como el síndrome miofascial. Sluka, et al. desarrollaron un modelo de dolor crónico inducido por la administración de suero ácido³, en que aparece hiperalgesia mecánica persistente en las patas ipsilateral y contralateral. La existencia de esta hiperalgesia secundaria se ha atribuido al desarrollo de sensibilización central, y esto, sumado a la ausencia de una lesión primaria significativa, se ha propuesto como modelo para estudiar la fibromialgia⁴. Curiosamente, empleando la misma metodología, este modelo no se reproduce en el masetero⁵. De hecho, existen muchas diferencias entre los músculos de inervación espinal y trigeminal, por lo que los hallazgos en un músculo no se pueden extrapolar directamente a los otros⁶.

El estrés puede exacerbar la sensación de dolor y es un importante factor etiológico para otras enfermedades crónicas, como la fibromialgia. Por ello, se

Tabla 1. Modelos animales de dolor crónico no oncológico-no neuropático y sus características

Modelo	Tipo de estímulo	Características, ventajas, inconvenientes
Interferencia oclusal Cementado de una corona en el primer molar de ratas	Mecánico	Dolor muscular masticatorio crónico, con reducción bilateral de los umbrales mecánicos en el masetero durante al menos 1 mes. La hiperalgesia mecánica se mantiene aun retirando la corona a los 6 días. Modelo poco traslacional. No está claro que las interferencias oclusales sean la causa de dolor muscular masticatorio
Ligadura del tendón masetero Dos ligaduras en el tendón del masetero, con <i>catgut</i> , separadas por 2 mm. Abordaje intraoral	Mecánico	Dolor muscular y del tendón del masetero crónico, con reducción de los umbrales mecánicos en el masetero ipsilateral durante al menos 8 semanas. Modelo poco traslacional
Distensión mecánica de vísceras huecas Incremento de la presión intravisceral por un balón que se distiende mediante un esfigmomanómetro u otro dispositivo	Mecánico	Dolor visceral agudo o crónico. Se suele emplear como estímulo de provocación en órganos hipersensibilizados previamente por diferentes estímulos (distensión mecánica, irritación química, infección, estrés...)
Suero ácido (pH 4) Administración repetida (2 x 100 µl, con una separación de 2-5 días) en el gemelo de ratas adultas	Químico	Dolor muscular crónico. Se reducen los umbrales mecánicos durante 5 semanas. No se reproduce en el masetero
Suero ácido (pH 4) Administración repetida (6 días consecutivos) de suero ácido (pH 4) en el gemelo de ratas neonatas	Químico	Hiperalgesia visceral en la rata adulta
Reserpina Administración subcutánea repetida (3 días consecutivos) de reserpina (1 mg/kg)	Químico	Modelo de dolor crónico generalizado. Utilidad controvertida como modelo de fibromialgia (por ejemplo, no se han encontrado alteraciones en la presión arterial o la temperatura rectal)
Neostigmina Administración subcutánea de neostigmina (0,1 mg/kg) en ratón	Químico	Modelo de dolor miofascial, con puntos gatillo reconocibles electrofisiológica e histológicamente. Reproduce la fisiopatología del punto gatillo. Duración muy corta
Irritación e inflamación de vísceras huecas Administración intravisceral de sustancias irritantes o toxinas (capsaicina, ácido acético, alcohol, aceite de Crotona, TNBS, DSS, toxina colérica...) que producen inflamación	Químico	Dolor visceral crónico. Se evalúa la hipersensibilidad mediante la distensión visceral, una vez resuelta la inflamación ocasionada por el estímulo inicial
Infeción e inflamación Se inocula un patógeno (<i>T. spiralis</i> , etc.)	Infecioso	Dolor visceral crónico. Muy usado para enfermedad colónica. Se evalúa cuando se ha resuelto la colitis inicial
Natación forzada Se introduce al animal (rata o ratón) en un cubo de dimensiones adecuadas relleno con agua hasta una altura que impide al animal tocar el fondo con las patas. Se somete al animal al test durante 10 min, 3 días seguidos	Estrés en el adulto	Dolor muscular postestrés, con hiperalgesia mecánica, térmica e inflamatoria 24-48 h tras la última inmersión. Puede ocasionar hipersensibilidad visceral. Combinable con otros modelos para conocer el efecto del estrés sobre otras enfermedades. No se conoce bien si puede ser útil como modelo de dolor muscular crónico
Evitación del agua Se mantiene al animal (rata) durante 1 h/día, 10 días consecutivos, sobre una plataforma situada dentro de una cubeta con 1 cm de agua	Estrés en el adulto	Hiperalgesia visceral (por distensión colorrectal) y somática. Con tan solo 1 h ya se induce una hiperalgesia visceral transitoria. Modelo traslacional y combinable con otros modelos
Estrés impredecible Durante varios días/semanas se somete al animal a diversos estresores (descargas eléctricas en las patas, ruido, inmovilización, frío, aislamiento, rotación del suelo de la jaula...), combinados en un orden impredecible para el animal. Se utiliza en ratas	Estrés en el adulto	Hiperalgesia mecánica somática y visceral
Deprivación/separación materna Deprivación materna: se aísla al neonato durante 24 h antes del día 14 posnacimiento. Separación materna: se separa a la cría de la madre durante 3 h/día los días 2-14 posnacimiento. Se utilizan en ratas	Estrés neonatal	Hiperalgesia mecánica somática y visceral durante la etapa adulta. Se ha utilizado como modelo de síndrome de colon irritable. Permite estudiar las alteraciones que provoca el estrés sufrido durante la infancia a lo largo de la vida del animal

han desarrollado varios modelos de dolor inducido por estrés⁷. Según el momento de la vida en que se someta a la rata al estímulo estresante, el estrés se pueden dividir en:

- Estrés neonatal, por separación/deprivación materna. El estrés durante la infancia es un factor de riesgo para el desarrollo de alteraciones psiquiátricas y somáticas en la edad adulta. Estos modelos de estrés neonatal se asocian a una respuesta de estrés tanto en la cría como en la madre⁸. En ambos modelos se desarrolla hiperalgesia visceral durante la edad adulta y en el de deprivación materna, además, hiperalgesia mecánica y térmica somática⁷.
- Estrés crónico en la edad adulta. Se han utilizado diferentes estímulos, pero destaca el modelo de natación forzada, relacionado con la aversión que las ratas presentan al contacto con el agua. En ausencia del deterioro físico típico de otros modelos más agresivos, los umbrales de dolor somático a distintos estímulos disminuyen, hay una alteración en los mecanismos descendentes inhibitorios^{9,10} y empeora la hiperalgesia inducida por otros modelos de dolor¹¹. Otro modelo frecuente consiste en restringir los movimientos de la rata, pero sin impedirlos completamente; esto reduce los umbrales de dolor mecánico, térmico e inflamatorio de manera prolongada, y los asociados a otros modelos⁷. También se usan muchos otros estresores (frío, ruido, etc.), solos o en combinación.

Finalmente, dado que en los síndromes que cursan con dolor crónico existe una alteración de las catecolaminas del sistema nervioso central, se ha desarrollado un modelo que consiste en administraciones repetidas de reserpina, induciendo hiperalgesia y alodinia mecánica, así como hiperalgesia térmica¹².

MODELOS DE DOLOR ARTICULAR: ARTROSIS

La artrosis es una enfermedad que afecta a las articulaciones debido a la degradación del cartílago, las superficies articulares, la cápsula sinovial y los tejidos conectivos adyacentes. El tratamiento actual va dirigido a paliar la sintomatología¹³. En líneas generales, los modelos animales de artrosis que se han desarrollado se pueden clasificar de la siguiente manera¹⁴:

- Modelos inducidos quirúrgicamente mediante una meniscectomía o una osteotomía: reproducen las artrosis postraumáticas.

- Modelos inducidos mediante la administración intraarticular de algógenos: en ratas este modelo se asemeja histológicamente a la artrosis en humanos y es útil para el estudio del dolor provocado por esta enfermedad.
- Modelos espontáneos: la artrosis se produce de forma natural y en ratones alterados genéticamente; presentan una progresión muy lenta, pero fisiopatológicamente se asemejan más a la artrosis en humanos.

MODELOS DE DOLOR VISCERAL

El dolor visceral puede afectar hasta al 25% de la población. Se produce por la disfunción y/o inflamación de diferentes órganos (vísceras): vejiga urinaria (cistitis), intestino (colitis, SII), útero (fibrosis y endometriosis), uréter (cálculos), próstata (prostatitis), etc.¹⁵. El dolor visceral es diferente del somático. Sus características fundamentales son¹⁶:

- No todas las vísceras tienen inervación sensorial.
- No está necesariamente relacionado con lesión visceral.
- Está referido a otras localizaciones (convergencia viscerosomática).
- Es difuso y mal localizado.
- Se acompaña de reflejos motores y autónomos.

Por ello, en los modelos animales de dolor visceral, además de valorar las respuestas somáticas de dolor referido a los dermatomas inervados por el mismo segmento medular de la víscera en cuestión, es muy útil evaluar las alteraciones de la frecuencia cardíaca o respiratoria, la presión arterial, la temperatura o, incluso, la sudoración.

Cuando es crónico, el dolor visceral no se restringe a un solo órgano y algunas veces se solapa con otras vísceras y estructuras somáticas, manifestándose como alodinia/hiperalgesia mecánica y térmica. Se ha demostrado que en roedores los órganos pélvicos (vejiga, colon y órganos reproductores) tienen una vía espinal común que trasmite señales a los sitios supraspinales por una dicotomía axonal periférica y/o convergencia de dos aferentes viscerales en la misma neurona espinal. Así, en los modelos en los que se produce una irritación local de la pelvis también quedan afectados el intestino y la vejiga debido a las vías de convergencia (viscerovisceral) de las aferentes pélvicas¹⁵.

La mayoría de modelos de dolor visceral se han desarrollado en roedores, pero, debido a su tamaño, suelen usarse más las ratas porque su manipulación es más fácil.

Se pueden utilizar distintos estímulos:

- Estímulos mecánicos: se pueden utilizar los orificios naturales para producir la distensión de las vísceras huecas sin necesidad de realizar intervenciones quirúrgicas. Existen modelos de distensión del tracto gastrointestinal, la vejiga urinaria y el tracto uretral y los uréteres, la vagina y el útero, y las vías y la vesícula biliar¹⁷. Muy frecuentemente, este tipo de estímulo se emplea para provocar la respuesta dolorosa en animales previamente sensibilizados a otros estímulos.
- Estímulos químicos: la administración en las cavidades de sustancias irritantes produce hiperalgesia, que se manifiesta en forma de movimientos estereotipados (contracciones abdominales, estiramientos de las patas). Se evalúa el número de comportamientos nociceptivos frente al algógeno o la latencia y la duración de la respuesta¹⁸. Estos estímulos son agudos; para estudiar el dolor crónico, se recurre a la administración repetida del irritante o, una vez resuelta la inflamación, se evalúa si existe hipersensibilidad a la distensión.
- Otros estímulos: estresantes (pequeñas descargas eléctricas en las patas, natación forzada, separación/deprivación materna, frío, ruido...); infección-inflamación por patógenos. Estos estímulos se emplean para provocar situaciones más parecidas a las encontradas en la clínica, pero la sintomatología que se produce en el animal no siempre es semejante a la de los pacientes.

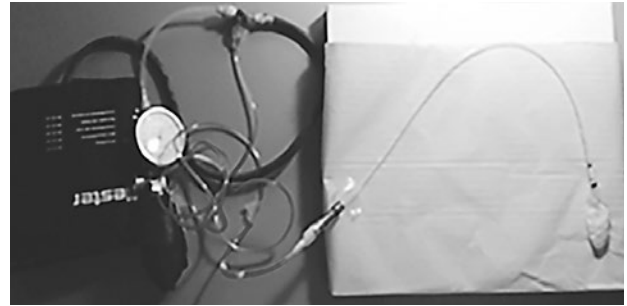


Figura 1. Dispositivo para la estimulación mecánica intracolónica en ratas (sonda con balón intracolónico, conectada a un esfigmomanómetro).

A continuación, se repasan brevemente algunos modelos que tratan de imitar enfermedades específicas que cursan con dolor visceral:

- Síndrome de intestino irritable: reproducir el dolor visceral en el SII resulta particularmente difícil, puesto que es un síndrome complejo que cursa con distintas alteraciones de la función intestinal. Los modelos suelen utilizar un estímulo (irritante, patógeno o estresor) y posteriormente se evalúa la hipersensibilidad a la distensión colorrectal¹⁹. Para ello, se inserta un balón en la cavidad colorrectal que se distiende mediante un esfigmomanómetro u otros dispositivos (Fig. 1). En la rata, se producen conductas de retirada y contracción de la musculatura abdominal (Fig. 2), así como respuestas autónomas, que incluyen alteraciones de la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca²⁰. La electromiografía (EMG), mediante electrodos insertados en el músculo oblicuo externo, permite registros más precisos de la contracción muscular abdominal^{8,20}. En cuanto a los estímulos



Figura 2. Estudio de sensibilidad visceral a la estimulación mecánica intracolónica en ratas. Tras la inserción del balón intracolónico, se marca el abdomen con un rotulador grueso indeleble (izquierda), lo que facilita la visualización de las contracciones abdominales (derecha).

empleados, el estrés durante el desarrollo puede tener efectos a largo plazo y producir SII en la edad adulta⁸. La irritación colónica neonatal produce hipersensibilidad crónica en la rata adulta, aun cuando la inflamación se ha resuelto²¹. La separación materna en ratas produce hiperalgesia visceral y un aumento de la función motora colónica en respuesta al estrés; además, estos animales son más propensos a la depresión¹⁸. Otro modelo utilizado para producir estrés consiste en administrar pequeñas descargas eléctricas en la superficie plantar de los animales adultos; este tipo de estímulo produce una sensibilización en la respuesta cardiovascular a la distensión colónica²². También se usa el modelo de evitación del agua para inducir SII; a los 10 días aparece una hiperalgesia visceral persistente⁸. Los estímulos infecciosos, como *Trichinella spiralis*, también se han utilizado para producir SII; se produce una hipersensibilización a la distensión colónica medida con EMG (en las ratas) o mediante el reflejo de retirada del abdomen (en los ratones)¹⁸.

- Enfermedad inflamatoria intestinal (EII): la administración repetida de dextrano sulfato sódico (DSS), por vía oral, o de ácido trinitrobenceno sulfónico (TNBS), por vía colorrectal, se emplea para producir EII, aunque también se pueden utilizar como irritantes para producir SII. En estos modelos, además del dolor visceral, se pueden estudiar la proliferación epitelial y los mecanismos de inflamación intestinal autoinmune mediados por las células T durante la evolución de la enfermedad²³.
- Dispepsia: para producir dispepsia en las crías, se pueden administrar irritantes mediante una sonda intragástrica (iodoacetamida) o intracolónica (TNBS), lo que aumenta la corticosterona y produce dispepsia funcional en la rata adulta. En el adulto, se puede administrar repetidamente ácido acético en la capa submucosa de la porción glandular del estómago. En estos modelos la dispepsia se manifiesta tras producir la distensión gástrica¹⁸.
- Pancreatitis: aunque hay numerosos modelos de pancreatitis en ratas, la nocicepción se ha evaluado poco. Se emplea una única administración de dibutiltin diclorhidrato (intravenosa) o de TNBS (intraductal)¹⁸, o la administración repetida de etanol en el agua de beber²⁴, y se evalúa el dolor referido tras la estimulación mecánica y térmica del abdomen y/o patas traseras. También

se puede registrar el número de comportamientos nociceptivos frente a la estimulación eléctrica del páncreas²⁵.

- Cistitis: en animales adultos, se puede producir cistitis mediante la administración repetida de ciclofosfamida²⁶, la de estímulos estresantes como la evitación del agua²⁷ o la instilación vesical de *Escherichia coli*²⁸. En estos modelos aparece una hipersensibilidad visceral que se evalúa como dolor referido, tanto en las patas traseras como en el abdomen, mediante el test de los filamentos de Von Frey, aunque también se puede evaluar la respuesta EMG del oblicuo externo frente a la distensión vesical. Otro modelo utilizado es la administración intravesical de zimosán en las crías, que produce una hipersensibilidad a la distensión en el adulto, evaluada mediante EMG²⁹.
- Dolor pélvico-endometriosis: el dolor pélvico a veces está ocasionado por una endometriosis, un trastorno que sufren el 5-10% de las mujeres en edad reproductiva y se caracteriza por la presencia de tejido endometrial fuera del útero (normalmente en la cavidad abdominal). En la rata, se pueden transferir trocitos del útero al músculo gastrocnemio, donde se vascularizan e inervan de manera similar a como sucede en las mujeres con endometriosis³⁰.

CONCLUSIONES

Existen numerosos modelos animales para el estudio del dolor crónico no oncológico-no neuropático. Sin embargo, en dichos modelos no se ha conseguido reproducir exactamente la complejidad de la mayoría de las entidades clínicas incluidas en esta categoría de dolor. Debido a la gran cantidad de pacientes que las sufren, es de esperar que los modelos actuales se perfeccionen y se incorporen otros nuevos que permitan una aproximación más cercana a la situación clínica. Todos ellos ayudarán a conocer mejor la fisiopatología subyacente y a encontrar nuevas estrategias terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Capra N, Ro J. Human and animal experimental models of acute and chronic muscle pain: intramuscular algescic injection. *Pain*. 2004;110(1-2):3-7.
2. Dessem D, Lovering RM. Repeated muscle injury as a presumptive trigger for chronic masticatory muscle pain. *Pain Res Treat*. 2011; 2011:647967.

3. Sluka K, Rohlwing J, Bussey R, et al. Chronic muscle pain induced by repeated acid injection is reversed by spinally administered mu- and delta-, but not kappa-, opioid receptor agonists. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;302(3):1146-50.
4. Sluka KA, Kalra A, Moore SA. Unilateral intramuscular injections of acidic saline produce a bilateral, long-lasting hyperalgesia. *Muscle Nerve*. 2001;24(1):37-46.
5. Ambalavanar R, Yallampalli C, Yallampalli U, et al. Injection of adjuvant but not acidic saline into craniofacial muscle evokes nociceptive behaviors and neuropeptide expression. *Neuroscience*. 2007;149(3):650-9.
6. Sanchez E, Bagues A, Martin MI. Contributions of peripheral and central opioid receptors to antinociception in rat muscle pain models. *Pharmacol Biochem Behav*. 2010;96(4):488-95.
7. Jennings EM, Okine BN, Roche M, Finn DP. Stress-induced hyperalgesia. *Prog Neurobiol*. 2014;121:1-18.
8. Moloney RD, O'Mahony SM, Dinan TG, Cryan JF. Stress-induced visceral pain: toward animal models of irritable-bowel syndrome and associated comorbidities. *Front Psychiatry*. 2015;6:15-15.
9. Quintero L, Cardenas R, Suarez-Roca H. Stress-induced hyperalgesia is associated with a reduced and delayed GABA inhibitory control that enhances post-synaptic NMDA receptor activation in the spinal cord. *Pain*. 2011;152(8):1909-22.
10. Imbe H, Okamoto K, Donishi T, Senba E, Kimura A. Involvement of descending facilitation from the rostral ventromedial medulla in the enhancement of formalin-evoked nociceptive behavior following repeated forced swim stress. *Brain Res*. 2010;1329:103-12.
11. Imbe H, Kimura A. Repeated forced swim stress prior to complete Freund's adjuvant injection enhances mechanical hyperalgesia and attenuates the expression of pCREB and ΔFosB and the acetylation of histone H3 in the insular cortex of rat. *Neuroscience*. 2015;301:12-25.
12. Frange C, Hirotsu C, Hachul H, et al. Fibromyalgia and Sleep in Animal Models: A Current Overview and Future Directions. *Curr Pain Headache Rep*. 2014;18(8):434.
13. Zhang R, Ren K, Dubner R. Osteoarthritis pain mechanisms: basic studies in animal models. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(9):1308-15.
14. Teeple E, Jay GD, Elsaid KA, Fleming BC. Animal models of osteoarthritis: challenges of model selection and analysis. *AAPS J*. 2013;15(2):438-46.
15. Zhang J, Banerjee B. Role of MicroRNA in Visceral Pain. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015;21(2):159-71.
16. Cervero F, Laird JM. Visceral pain. *Lancet*. 1999;353(9170):2145-8.
17. Sengupta JN. Visceral pain: the neurophysiological mechanism. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;194:31-74.
18. Greenwood-Van Meerveld B, Prusator DK, Johnson AC. Animal models of gastrointestinal and liver diseases. Animal models of visceral pain: pathophysiology, translational relevance, and challenges. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2015;308(11):G885-903.
19. Ness TJ, Gebhart GF. Colorectal distension as a noxious visceral stimulus: physiologic and pharmacologic characterization of pseudodiffuse reflexes in the rat. *Brain Res*. 1988;450(1-2):153-69.
20. Larauche M, Mulak A, Tache Y. Stress and visceral pain: From animal models to clinical therapies. *Exp Neurol*. 2012;233(1):49-67.
21. Al-Chaer ED, Kawasaki M, Pasricha PJ. A new model of chronic visceral hypersensitivity in adult rats induced by colon irritation during postnatal development. *Gastroenterology*. 2000;119(5):1276-85.
22. Stam R, Ekkelenkamp K, Frankhuijzen AC, et al. Long-lasting changes in central nervous system responsiveness to colonic distention after stress in rats. *Gastroenterology*. 2002;123(4):1216-25.
23. Valatas V, Bamias G, Kolios G. Experimental colitis models: Insights into the pathogenesis of inflammatory bowel disease and translational issues. *Eur J Pharmacol*. 2015;759:253-64.
24. McIlwrath SL, Westlund KN. Pharmacological attenuation of chronic alcoholic pancreatitis induced hypersensitivity in rats. 2015;21(3):836-53.
25. Zhao J, Liao D, Nissen TD. Animal models of pancreatitis: Can it be translated to human pain study? *World J Gastroenterol*. 2013;19(42):7222-30.
26. DeBerry JJ, Schwartz ES, Davis BM. TRPA1 mediates bladder hyperalgesia in a mouse model of cystitis. *Pain*. 2014;155(7):1280-7.
27. Lee UJ, Ackerman AL, Wu A, et al. Chronic psychological stress in high-anxiety rats induces sustained bladder hyperalgesia. *Physiol Behav*. 2015;139:541-8.
28. Rosen JM, Klumpp DJ. Mechanisms of pain from urinary tract infection. *Int J Urol*. 2014;21 Suppl 1:26-32.
29. Miranda A, Mickle A, Schmidt J, et al. Neonatal cystitis-induced colonic hypersensitivity in adult rats: a model of viscerovisceral convergence. *Neurogastroenterol Motil*. 2011;23(7):683-E281.
30. Alvarez P, Levine JD. Screening the role of pronociceptive molecules in a rodent model of endometriosis pain. *J Pain*. 2014;15(7):726-33.