

Modelos animales de dolor neuropático

D. PASCUAL SERRANO, G. VERA PASAMONTES Y R. GIRÓN MORENO

RESUMEN

A pesar del avance en el campo del dolor, el tratamiento del dolor neuropático no tiene solución. Los tratamientos disponibles solo mejoran al 30% de los pacientes. Los modelos animales de dolor neuropático pueden contribuir al desarrollo de nuevos fármacos. En la actualidad, existen dos tipos de modelos animales: los que producen daño en los nervios periféricos y los que dañan el sistema nervioso central (SNC). El concepto de dolor neuropático engloba numerosas situaciones clínicas; por ello, es imposible encontrar un modelo que represente, como ejemplo, a todos los modelos neuropáticos. A pesar de estas limitaciones, los modelos animales pueden mejorar el conocimiento del dolor neuropático y muchos de ellos pueden ser útiles para probar la eficacia analgésica de nuevos fármacos.

Palabras clave: Modelos animales. Dolor neuropático. Fármacos. Analgesia.

ABSTRACT

Despite advances in pain research, the therapy of neuropathic pain still has no solution. Available treatments only improve about 30% of patients. Animal models may contribute to the knowledge of its pathophysiology, as well as to the development of new treatments. There are two types of animal models of neuropathic pain: those that cause a lesion in the peripheral nerves and those that injure the central nervous system. The concept of neuropathic pain includes many clinical situations. Thus, it will be impossible to find a model that represents an example for all neuropathic pain. Notwithstanding these limitations, these animal models may help to improve the knowledge of neuropathic pain and some of them are useful for testing the analgesic efficacy of new drugs. (DOLOR. 2016;31:70-6)

Corresponding author: David Pascual Serrano, david.pascual@urjc.es

Key words: Animal models. Neuropathic pain. Drugs. Analgesia.

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:

David Pascual Serrano
Farmacología y Nutrición
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad Rey Juan Carlos
Avda. Atenas, s/n
28922 Alcorcón, Madrid
E-mail: david.pascual@urjc.es

REVISIÓN DE LOS MODELOS ANIMALES DE DOLOR NEUROPÁTICO

El mejor modelo para estudiar una enfermedad es la propia enfermedad, pero esto la mayoría de las veces resulta imposible. Por ello hay que recurrir a modelos animales que simulen o intenten simular las situaciones clínicas que ocurren en las personas. El dolor no supone una excepción, y para comprender qué ocurre en las situaciones de dolor crónico y valorar si los distintos fármacos funcionan hay que recurrir a los modelos animales.

El problema de los modelos animales de dolor crónico en general y neuropático en particular es que su uso es relativamente nuevo. Es cierto que hay modelos animales de dolor agudo, como el *tail flick* (retirada de la cola) o el *hot plate* (placa caliente), de mediados del siglo pasado, pero hasta finales de la década de 1970 no se describió el modelo de autotomía por sección nerviosa (lo hizo Wall¹). Fue el primer modelo aceptado para estudiar el dolor neuropático, pero actualmente está en desuso. Desde entonces se han descrito numerosos modelos que han intentado afinar y simular con mayor o menor éxito el dolor neuropático humano.

Otra de las circunstancias con que nos encontramos es la complejidad existente para valorar el dolor neuropático. Mientras que en el dolor agudo las conductas nociceptivas son relativamente fáciles de observar, en el neuropático procesos como la alodinia y la hiperalgesia son más complejos. Además, existen síntomas de la clínica humana, como el dolor espontáneo, que son difíciles de evaluar con los modelos actuales.

CONSIDERACIONES GENERALES

La realización de modelos animales de dolor implica la producción de dolor. Por este motivo, en la mayoría de países, las investigaciones siguen las normas éticas dictaminadas por la IASP², y además tienen que establecer la intensidad y duración del dolor y el número de animales por grupo. Por otro lado, el modelo debe tener especificidad, validez, fiabilidad y reproducibilidad. Por lo tanto, estos modelos, antes de ser utilizados de manera general, han de ser validados por la comunidad científica.

Hay que tener en cuenta que el concepto de dolor neuropático se emplea para describir numerosas

situaciones clínicas que solo tienen en común la lesión del SNC o del sistema nervioso periférico (SNP). Por ello es imposible encontrar un modelo que sirva como ejemplo de todos los dolores neuropáticos, y esto obliga a evitar la generalización y a ser muy precavidos al trasladar los resultados a la clínica humana (Fig. 1).

Una forma simple de estructurar los distintos modelos de dolor neuropático es dividirlos en los que lesionan el SNC y los que lesionan el SNP.

MODELOS ANIMALES DE DOLOR NEUROPÁTICO POR LESIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Existen pocos modelos de dolor neuropático por lesiones del SNC, si se compara con la lesión periférica, y la mayoría se centran en lesión medular espinal.

El primer modelo, descrito por Hao, et al.³, conlleva una lesión isquémica de la médula espinal. El mecanismo de producción consiste en inducir la activación por láser de una sustancia fotosensible, la eritrosina B, que produce una oclusión temporal de los vasos sanguíneos de un pequeño segmento de la médula espinal. La consecuencia es la aparición de una intensa alodinia mecánica en el dermatoma afectado, de modo que estimulaciones muy suaves producen una vocalización intensa por parte del animal y conductas de evitación. En este modelo no se describen disestesias o dolor espontáneo, síntomas frecuentes en las personas que han sufrido lesiones medulares.

Otros modelo en que se produce una lesión en el SNC es el descrito por Yeziarski y Park⁴. En este modelo, la administración de ácido quisquálico por vía espinal produce una alodinia mecánica intensa en el dermatoma. Esta toxina produce lesiones estructurales en la médula espinal (una serie de cavidades intraspinales rodeadas de degeneración), y además en las neuronas espinales contiguas a la lesión se produce un aumento sustancial de descargas anormales tras los estímulos mecánicos. Asimismo, existe una disminución del umbral de excitación y un grado importante de activación neuronal basal espontánea que podría corresponder a dolor o disestesia en el animal consciente.

En 1976 Basbaum y Wall⁵ describieron un modelo que podría incluirse dentro de este grupo y que consistía en la sección quirúrgica de varias raíces

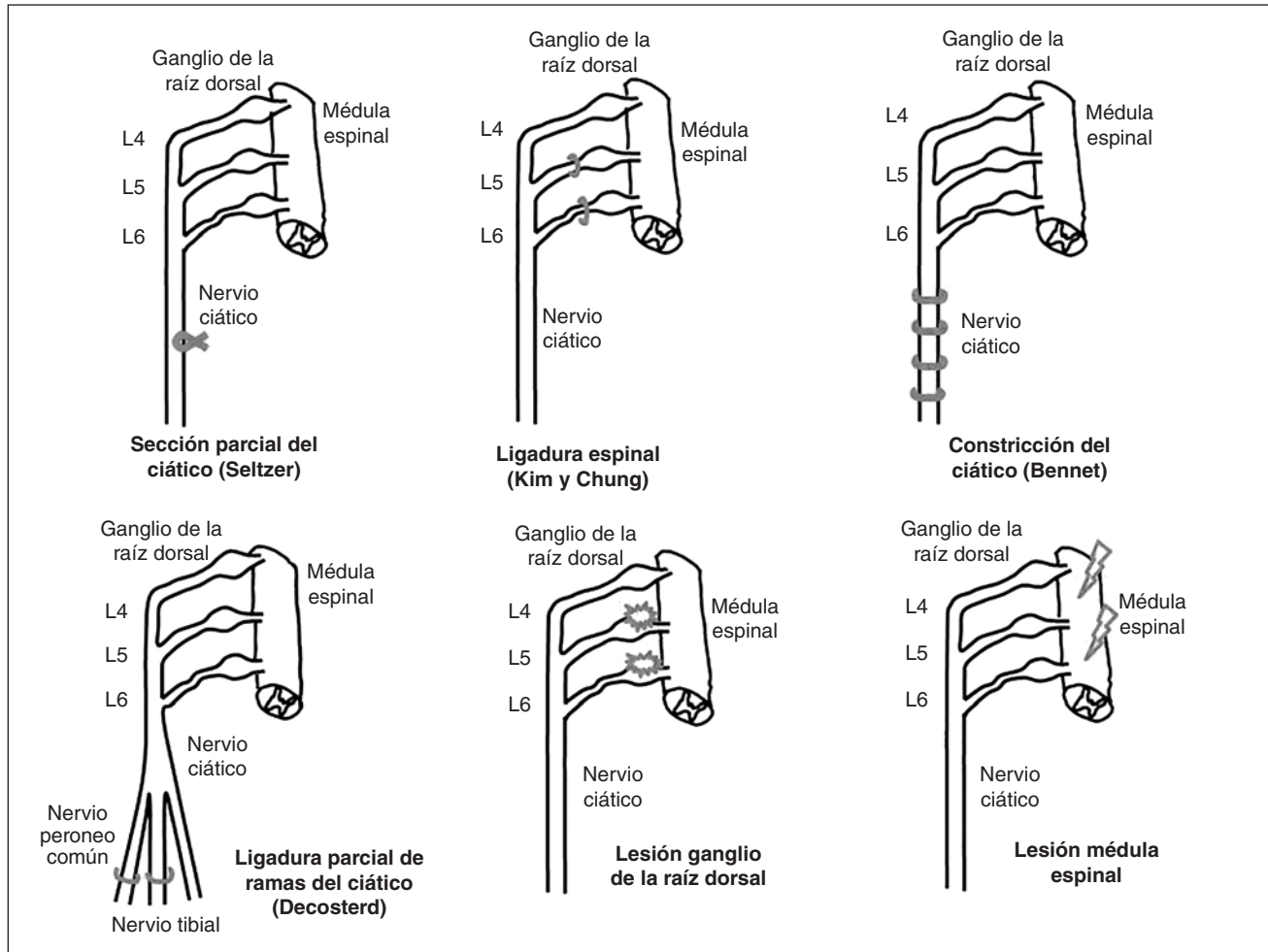


Figura 1.

nerviosas posteriores. Los animales a los que se les practicó esta rizotomía presentaron una conducta de automutilación de la extremidad correspondiente (autotomía) y un rango de conductas que sugirió la presencia de sensaciones dolorosas anormales. Esta lesión se acompañó también de la activación nerviosa aumentada de las neuronas somatosensoriales de la médula espinal y del tálamo.

MODELOS ANIMALES DE DOLOR NEUROPÁTICO POR LESIONES DE LOS NERVIOS PERIFÉRICOS

Estos modelos experimentales de dolor neuropático, que implican la lesión de unos o varios nervios periféricos, son los más estudiados y mejor descritos. Pueden clasificarse atendiendo a la forma en que

se puede producir la lesión. Las manifestaciones nociceptivas no tienen por qué coincidir en todos los modelos. En la tabla 1 se presentan los distintos modelos descritos.

El primer modelo descrito, desarrollado por Wall, et al.¹ en 1979, consiste en la sección completa del nervio ciático. Esta lesión supone una interrupción irreversible de la conducción nerviosa periférica. El corte provoca la degeneración walleriana de los axones y la aparición de un crecimiento anormal (*sprouting*) de los axones en un intento de regenerar la conducción nerviosa, formándose finalmente un neuroma.

Este modelo permitió aumentar el conocimiento que se tenía sobre lo que puede suceder con las personas amputadas y demostrar la existencia de actividad espontánea en las terminaciones lesionadas, lo que podría explicar las sensaciones dolorosas que sienten las personas con este tipo de lesiones. Este modelo producía en los animales una conducta de autotomía

Tabla 1.

| Modelo | Referencia |
|--|---------------------------------|
| SNC | |
| Rizotomía posterior | Basbaum y Wall |
| Infarto medular por eritrosina activada por láser | Hao, et al. |
| Neurotoxicidad por administración de ácido quisquálico | Yeziarski y Park |
| Nervio periférico | |
| Lesión mecánica | |
| Neuroma o síndrome de autotomía (sección nerviosa) | Wall, et al. |
| Constricción nerviosa crónica del ciático (ligadura laxa) | Bennett y Xie |
| Ligadura nerviosa parcial del ciático (ligadura apretada) | Seltzer, et al. |
| Ligadura de nervios espinales | Kim y Cheng |
| Neuropatía por constricción con manguito de polietileno | Mosconi y Kruger |
| Modelo de denervación parcial | Decosterd y Woolf |
| Lesión física | |
| Lesión criogénica (crioneurólisis) | DeLeo, et al. |
| Lesión por láser de argón | Kupers, et al. |
| Lesión por alteración metabólica | |
| Neuropatía diabética por estreptozocina | Courteix, et al. |
| Neuropatía por síndrome metabólico | Poudyal, et al. |
| Lesión por infección | |
| Neuropatía por infección del virus de la varicela | Fleetwood-Walker, et al. |
| Neuropatía por infección del virus herpes | Takasaki, et al. |
| Neuropatía por la administración de resiniferatoxina | Wu, et al. |
| Lesión por neurotoxicidad | |
| Neuropatía por vincristina | Authier, et al. |
| Neuropatía por paclitaxel | Polomano, et al. |
| Neuropatía por cisplatino y oxiplatino | Authier, et al. Ling, et al. |
| Lesión por neuroinflamación | |
| Neuropatía por la aplicación local de ACF o carragenina | Eliav, et al. |
| Neuropatía por la administración de TNF | Wagner y Myers |
| Neuropatía por la administración de NGF | Ruiz, et al. |
| Otros | |
| Neuropatía por la administración de estavudina (antirretroviral) | Huang, et al. |
| Neuropatía alcohólica | Kandhare, et al. |

o mutilación de la extremidad afectada, hecho que produjo una fuerte controversia y posiblemente fuera uno de los motivos por los que poco a poco se fue abandonando. Otro motivo podría ser que la mayoría de los dolores neuropáticos humanos cursan con hiperalgesia y alodinia, sin que exista una denervación completa. A partir de entonces se comenzaron a desarrollar otros modelos en los que la lesión nerviosa era parcial.

Años más tarde, Bennett y Xie⁶ describieron el modelo de ligadura del nervio ciático o constricción crónica del ciático (*chronic constriction injury* [CCI]). Este modelo consiste en la colocación de varias ligaduras alrededor del nervio ciático de la rata mediante sutura quirúrgica. Con el fin de evitar la interrupción total de la conducción nerviosa y la consiguiente autotomía, las ligaduras se mantienen

laxas, sin comprimir excesivamente el nervio. Los animales a los que se les realiza esta lesión presentan hiperalgesia mecánica y térmica, alodinia mecánica y en ocasiones se pueden observar indicios de dolor espontáneo, por la elevación espontánea de la pata. También muestran una conducta característica como la protección de la pata ipsilateral, correspondiente a la pata donde se ha realizado la lesión. Todos estos síntomas aparecen una semana después de realizar la ligadura del nervio y pueden durar más de dos meses⁶.

A principios de la década de 1990, se describió otro modelo que se conoce como ligadura parcial del nervio ciático. Fue descrito por Seltzer, et al.⁷ y se diferencia del modelo de Bennett en que la ligadura es más fuerte, pero afecta solo a una parte del tronco nervioso. Igual que el modelo anteriormente descrito, produce alodinia mecánica e hiperalgesia térmica.

Kim y Chung⁸ describieron un modelo de dolor neuropático por ligadura de los nervios espinales L5 y L6. A diferencia del modelo de Bennett, la CCI, en este el sistema nervioso simpático está muy implicado, ya que el desarrollo de este modelo induce en los animales síntomas parecidos al síndrome de dolor regional complejo, síntomas que se revierten con una simpactomía.

Durante la última década del siglo pasado se describieron modelos similares en los que se lesionaban nervios periféricos con distintos métodos. En 1996, Mosconi y Kruger⁹ desarrollaron un modelo en el que se producía la lesión mediante la colocación de un manguito de polietileno en el nervio ciático. Esta lesión producía alteraciones en la marcha, hiperalgesia mecánica, alodinia al frío y alteraciones morfológicas como la desmielinización. Poco después, DeLeo, et al. describieron un modelo en el que se lesionaba el nervio ciático mediante una sonda a -60 °C durante 1 min (crioneurólisis)¹⁰. Esta lesión producía en los animales una alodinia mecánica bilateral y cierto grado de autotomía, pero no hiperalgesia térmica. Unos años antes¹¹ se había descrito un tipo de lesión isquémica del nervio ciático mediante la activación de una sustancia fotosensible, la eritrosina B. Este grupo había utilizado este mismo sistema para inducir una lesión en el SNC³.

El grupo de Decosterd y Woolf¹² desarrolló una variación del modelo de denervación parcial, el *spared nerve injury* (SNI). Este modelo involucra la lesión de dos de las tres ramas del nervio ciático (nervios tibial y peroneo común), dejando intacta la rama del nervio sural. Este modelo difiere de los de Chung,

Bennett y Seltzer en que no todos los axones están lesionados, lo cual permite realizar estudios comportamentales en zonas de la piel invadidas por nervios que no están dañados para poder compararlas con zonas invadidas por nervios dañados. Este modelo produce una respuesta temprana que se puede observar en menos de 24 h, que puede durar más de seis meses y es muy reproducible.

Además, se han desarrollado modelos que han intentado describir otras situaciones de dolor neuropático, como la neuralgia del trigémino. Esta enfermedad, que puede tener un origen central y/o periférico, produce un dolor muy intenso que suele afectar a la zona de la cara. La compresión del ganglio es una de las causas de este tipo de neuralgias. El grupo de Ahn¹³ describió un modelo en el que se realizaba la compresión del ganglio, lo cual inducía un comportamiento nociceptivo en las ratas.

A semejanza de los modelos de lesión del nervio ciático, se ha desarrollado uno por ligadura del nervio infraorbitario (CCI-ION) en que los animales también desarrollan hiperalgesia térmica¹⁴.

Más recientemente se han presentado modelos que intentan reproducir una enfermedad que en sí misma provoca dolor neuropático. Dos de estas enfermedades son la neuralgia postherpética y la neuropatía diabética.

La principal dificultad para el estudio de la neuralgia postherpética es conseguir un modelo que simule la reactivación del virus y produzca la lesión nerviosa dolorosa. Hay modelos que han intentado simular esta situación tanto en ratas como en ratones. La inoculación del virus de la varicela zoster en la rata produce alodinia e hiperalgesia sin generar lesiones herpéticas¹⁵, mientras que la inoculación del virus herpes simple 1 induce alodinia, hiperalgesia¹⁶ y lesiones cutáneas de tipo herpes. En otros modelos se busca provocar los síntomas clínicos de la neuropatía postherpética mediante la administración de resiniferatoxina¹⁷.

Con respecto a la neuropatía diabética, se han logrado modelos más fiables, que reproducen la diabetes en animales, así como alteraciones nerviosas. La diabetes se puede lograr en ratas de varias maneras. Quizás el modelo más utilizado, por su facilidad y reproducibilidad, sea la inyección de estreptozotocina, fármaco que destruye los islotes de Langerhans¹⁸. Este modelo simula una diabetes de tipo I o insulín dependiente y cursa con hiperalgesia y alodinia, tanto mecánica como térmica.

Otra opción para estudiar la neuropatía diabética es emplear ratas Zucker¹⁹. Estas ratas desarrollan espontáneamente una diabetes de tipo II o no insulino-dependiente, con todas las manifestaciones clínicas que se presentan en los seres humanos²⁰, incluyendo las neuropatías²¹. Recientemente se ha desarrollado un modelo experimental de síndrome metabólico por dieta²²: se alimenta a los animales con una dieta sólida hipercalórica e hipergrasa (22% de grasa, 48% de carbohidratos y 20% de proteínas) y una dieta líquida enriquecida en azúcares simples (dextrosa y/o fructosa al 25%); tras ocho semanas de alimentación, los animales presentan alteraciones endocrinas y metabólicas típicas del síndrome metabólico M, y tras 12-15 semanas ya tienen establecida la neuropatía sensorial periférica.

Más recientes son los modelos animales que intentan estudiar los mecanismos por los que algunos fármacos antineoplásicos producen neuropatías como efecto adverso limitante de su tratamiento. Existen numerosos modelos que emplean distintos fármacos antitumorales, como el paclitaxel²³, que induce una neuropatía periférica que cursa con hiperalgesia y alodinia a distintos estímulos térmicos y mecánicos. El cisplatino²⁴, la vincristina²⁵ y el oxaliplatino²⁶ son otros antitumorales que inducen neuropatías que cursan con hiperalgesia y alodinia. Estos modelos se comentan en el artículo correspondiente a modelos de dolor oncológico.

Recientemente se ha descrito la conexión que existe entre el dolor crónico y el sistema inmune, y cómo este interactúa con el sistema nervioso para contribuir al desarrollo y mantenimiento del dolor neuropático²⁷. Esto ha llevado al desarrollo de modelos en que está presente el componente neuroinflamatorio. El grupo de Bennett²⁸ describió cómo la administración de coadyuvante de Freund en el nervio ciático induce una neuropatía ipsilateral con hiperalgesia y alodinia de una semana de duración.

Otros modelos que emplean la misma estrategia se basan en la administración de citoquinas proinflamatorias en un nervio periférico. La administración de factor de necrosis tumoral α (TNF- α) produce hiperalgesia térmica y alodinia mecánica²⁹, y la de factor de crecimiento nervioso (NGF), citoquina involucrada en la generación y mantenimiento de numerosos estados dolorosos, produce hiperalgesia y alodinia³⁰.

Existen otras sustancias, como la estavudina³¹ o el alcohol³², que también inducen neuropatías dolorosas. La estavudina es un antirretroviral que se utiliza en el tratamiento del VIH. Su administración

en animales también produce hipersensibilidad mecánica. El tratamiento crónico con alcohol intenta imitar la conocida neuropatía alcohólica. La administración en animales disminuye el umbral nociceptivo y produce alodinia mecánica, hiperalgesia mecánica e hiperalgesia térmica³³.

CONCLUSIONES

Probablemente los modelos de dolor neuropático son los más empleados actualmente, dada la dificultad que existe en la clínica para comprender y tratar este tipo de dolor. Se trata de un ejemplo de cómo la investigación traslacional puede contribuir no solo al estudio del fenómeno doloroso, sino también a la búsqueda de herramientas y estrategias terapéuticas para su abordaje.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wall PD, Devor M, Inbal R, et al. Autotomy following peripheral nerve lesions. *Experimental anesthesia dolorosa*. *Pain*. 1979;7(2):103-13.
2. Zimmermann M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain*. 1983;16(2):109-10.
3. Hao JX, Xu XJ, Aldskogius N, Seiger A, Wiesenfeld-Hallin Z. Allodynia-like effects in rats after ischaemic spinal cord injury photochemically-induced by laser irradiation. *Pain*. 1991;45(2):175-86.
4. Yezierski RP, Park SH. The mechanosensitivity of spinal sensory neurons following intraspinal injections of quisqualic acid in the rat. *Neurosci Lett*. 1993;157(1):115-9.
5. Basbaum AI, Wall PD. Chronic changes in the response of cells in adult cat dorsal horn following partial deafferentation: the appearance of responding cells in a previously non-responsive region. *Brain Res*. 1976;116(2):181-204.
6. Bennett G, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*. 1988;33(1):87-107.
7. Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioural model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain*. 1990;43(2):205-18.
8. Kim S, Chung JM. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain*. 1992;50(3):355-63.
9. Mosconi T, Kruger L. Fixed-diameter polyethylene cuffs applied to the rat sciatic nerve induce a painful neuropathy: Ultrastructural morphometric analysis of axonal alterations. *Pain*. 1996;64(1):37-57.
10. DeLeo JA, Coombs DW, Willenbring S, et al. Characterization of a neuropathic pain model: sciatic cryoneurolysis in the rat. *Pain*. 1994;56(1):9-16.
11. Kupers R, Yu W, Persson JK, Xu XJ, Wiesenfeld-Hallin Z. Photochemically-induced ischemia of the rat sciatic nerve produces a dose-dependent and highly reproducible mechanical, heat and cold allodynia, and signs of spontaneous pain. *Pain*. 1998;76(1-2):45-59.
12. Decosterd I, Woolf CJ. Spared nerve injury: an animal model of persistent peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2000;87(2):149-58.
13. Ahn DK, Lim EJ, Kim BC, et al. Compression of the trigeminal ganglion produces prolonged nociceptive behavior in rats. *Eur J Pain*. 2009;13(6):568-75.
14. Imamura Y, Kawamoto H, Nakanishi O. Characterization of heat-hyperalgesia in an experimental trigeminal neuropathy in rats. *Exp Brain Res*. 1997;116(1):97-103.

15. Fleetwood-Walker SM, Quinn JP, Wallace C, et al. Behavioural changes in the rat following infection with varicella-zoster virus. *J Gen Virol*. 1999;80(Pt 9):2433-6.
16. Takasaki I, Andoh T, Shiraki K, Kuraishi Y. Allodynia and hyperalgesia induced by HSV-1 infection in mice. *Pain*. 2000;86(1-2):95-101.
17. Wu CH1, Lv ZT, Zhao Y, et al. Electroacupuncture improves thermal and mechanical sensitivities in a rat model of postherpetic neuralgia. *Mol Pain*. 2013;9:18.
18. Courteix C, Eschalier A, Lavarenne J. Streptozocin-induced diabetic rats: behavioural evidence for a model of chronic pain. *Pain*. 1993;53(1):81-8.
19. Clark JB, Palmer CJ, Shaw WN. The diabetic Zucker fatty rat. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1983;173(1):68-75.
20. Peterson RG, Shaw WN, Neel MA, Little LA, Eichberg J. Zucker diabetic fatty rat as a model for non-insulindependent diabetes mellitus. *ILAR News*. 1990;32:16-9.
21. Peterson RG, Ned M-A, Little LA, Kincald JC, Eichberg J. Neuropathic complications in the Zucker diabetic fatty rat (ZDF/Drt-Fa). En: Shafir E, ed. *Frontiers in Diabetes Research: Lessons from Animal Diabetes*, III. Londres: Smith-Gordon; 1990. p. 456-8.
22. Poudyal H, Panchal SK, Waanders J, Ward L, Brown L. Lipid redistribution by α -linolenic acid-rich chia seed inhibits stearyl-CoA desaturase-1 and induces cardiac and hepatic protection in diet-induced obese rats. *J Nutr Biochem*. 2012;23(2):153-62.
23. Polomano RC, Mannes AJ, Clark US, Bennett GJ. A painful peripheral neuropathy in the rat produced by the chemotherapeutic drug, paclitaxel. *Pain*. 2001;94(3):293-304.
24. Authier N, Gillet JP, Fialip J, Eschalier A, Coudore F. An animal model of nociceptive peripheral neuropathy following repeated cisplatin injections. *Exp Neurol*. 2003;182(1):12-20.
25. Authier N, Coudore F, Eschalier A, Fialip J. Pain related behaviour during vincristine-induced neuropathy in rats. *Neuroreport*. 1999;10(5):965-8.
26. Ling B, Authier N, Balayssac D, Eschalier A, Coudore F. Behavioral and pharmacological description of oxaliplatin-induced painful neuropathy in rat. *Pain*. 2007;128(3):225-34.
27. Watkins LR, Maier SF. Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. *Physiol Rev*. 2002;82(4):981-1011.
28. Eliav E, Herzberg U, Ruda MA, Bennett GJ. Neuropathic pain from an experimental neuritis of the rat sciatic nerve. *Pain*. 1999;83(2):169-82.
29. Wagner R, Myers RR. Endoneurial injection of TNF-alpha produces neuropathic pain behaviors. *Neuroreport*. 1996;7(18):2897-901.
30. Ruiz G, Ceballos D, Baños JE. Behavioral and histological effects of endoneurial administration of nerve growth factor: possible implications in neuropathic pain. *Brain Res*. 2004;1011(1):1-6.
31. Huang W, Calvo M, Karu K, et al. A clinically relevant rodent model of the HIV antiretroviral drug stavudine induced painful peripheral neuropathy. *Pain*. 2013;154(4):560-75.
32. Kandhare AD, Ghosh P, Ghule AE, Bodhankar SL. Elucidation of molecular mechanism involved in neuroprotective effect of Coenzyme Q10 in alcohol-induced neuropathic pain. *Fundam Clin Pharmacol*. 2013;27(6):603-22.
33. Chopra K, Tiwari V. Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73(3):348-62.