

NUEVAS APROXIMACIONES AL PROBLEMA DEL MIEMBRO FANTASMA

Alberto López-Avila*, Francisco Pellicer*

SUMMARY

The present work analyzes the recent hypothesis related with phantom limb (PL) genesis. This alteration is characterized by the sensation presented by people who suffer limb amputation or nerve avulsion, and consists in the perception, with a high grade of reality, that the limb is still present. The first studies related with the genesis of this phenomenon are controversial. Some authors state that the phantom limb is generated in the amputated limb while others propose its genesis as a central phenomenon. One of the first proposals states that the PL is generated by ectopic discharges of the injured nerve or neuroma. Recent works situate the genesis of PL as the result of a high grade of encephalization, moreover, as a cognitive affective process based on the somatosensory representation in the cortex and in other cerebral nuclei. One of the hypothesis is the concept of the neuromatrix. It states the existence of a neural network that is genetically determined as well as distributed in several brain areas, that subserves body sensation. Another hypothesis is "the remapping hypothesis of the brain sensations", which suggests that the genesis of the phantom limb is due to the quick and precise cortical reorganization after deafferentation. Our group has developed another hypothesis which points out the genesis of the phantom limb in the place of the neural damage, and explains its persistence by a basic physiological mechanism of potentiation in the cerebral areas.

Key words: Phantom limb, hypothesis, genesis, amputation.

RESUMEN

El presente trabajo analiza las recientes hipótesis acerca de la génesis del miembro fantasma (MF). Este trastorno se caracteriza por la sensación que experimenta la mayoría de las personas a las que se les ha amputado un miembro o que han padecido la ablución de un nervio, que consiste en seguir percibiéndolo con un alto grado de realidad. Los primeros estudios acerca de la génesis del fenómeno se sitúan en un debate, es decir, se genera el fantasma en el muñón del miembro amputado o es un constructo del sistema nervioso central. Una de las primeras hipótesis propone que la evocación del MF se genera a partir de descargas ectópicas en el sitio de la

lesión neural o neuroma. Las recientes corrientes de pensamiento sitúan a la génesis del MF como el resultado de un alto grado de encefalización, inclusive como parte de un proceso cognoscitivo afectivo con base en una representación corporal localizada en la corteza y en diversos núcleos cerebrales. Una de las teorías propuesta es la de la neuromatriz, la cual establece que hay una red neuronal distribuida en varias áreas del cerebro, que procesaría información paralela a la entrada somatosensorial y generaría una referencia genéticamente determinada del cuerpo. Otra de las hipótesis es la denominada "cambio del mapa en lo concerniente a las sensaciones referidas", la cual sostiene que la génesis del MF se debe a la reorganización cortical rápida y precisa entre los sitios adyacentes a la representación cortical del sitio desaferentado. Nuestro grupo ha generado una hipótesis que consiste en situar al detonador del MF en el sitio de la amputación, y explica su persistencia mediante la activación de un mecanismo fisiológico básico de potenciación temporal y espacial en las áreas cerebrales.

Palabras clave: Miembro fantasma, hipótesis, génesis, amputación.

INTRODUCCIÓN

Una de las funciones del sistema nervioso central es censar la existencia y las modalidades perceptuales de todas y cada una de las partes de nuestro cuerpo. Estas sensaciones se dan a través de sistemas sensoriales múltiples y complejos que transmiten y procesan la información en el sistema nervioso y que constituyen, finalmente, la representación de *uno mismo*.

En este sentido, la definición de "individuo" cobra una cabal dimensión, es decir, cuando por algún accidente o proceso patológico se separa alguna de las porciones corporales de un sujeto, que funcionalmente se concibe como indivisible, se producen trastornos de identificación neural con el concepto de *uno mismo*.

*Departamento de Neurofisiología, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, y Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, México.

Correspondencia: Dr. Francisco Pellicer, Departamento de Neurofisiología, Subdirección de Neurociencias, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, Calzada México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, 14370, México, D.F. Fax: (525) 655 99 80. E mail: pellicer@imp.edu.mx
Recibido: 31 de enero de 2001. Aceptado: 20 de febrero de 2001.

Estos trastornos se caracterizan por la sensación que experimenta la mayoría de las personas a las que se les ha amputado un miembro o que han padecido la avulsión de un nervio, que consiste en seguir percibiéndolo con un alto grado de realidad tanto en sus componentes sensoriales como motores; a esta alteración perceptual se le denomina "miembro fantasma".

Indudablemente, esta sensación la han experimentado los amputados durante centurias, sin embargo, la comunicación social de este fenómeno ha sido poco alentada por motivos obvios, ya que admitir la existencia de un miembro evidentemente ausente, pone en entredicho la salud mental del relator.

Uno de los primeros médicos que hablaron de esta sensación "extraña" en sus pacientes fue Ambroise Paré, cirujano militar francés del siglo XV, quien refirió: "Realmente, es un fenómeno impresionantemente extraño al igual que prodigioso, y puede ser desacreditado, excepto por los que lo han visto con sus ojos y escuchado con sus oídos, que el paciente al que varios meses antes le cortaron su pierna, se queje intensamente de sentir dolor excesivo en la pierna previamente cortada" (22).

En 1866, Silas Weir Mitchell, eminente neurólogo norteamericano, publicó un primer informe sobre los miembros fantasmas. Curiosamente, para la publicación de dicho reporte escogió un periódico, el *Atlantic Monthly*, en vez de una publicación científica. Esto fue debido al posible escepticismo, e incluso charlatanería, con el que tales hechos serían tomados en un ámbito médico académico. En cambio, haciendo de su comunicado una noticia pública, se generó una serie de respuestas de individuos amputados en la Guerra de Secesión de los Estados Unidos, que finalmente avalaron su hallazgo. Mitchell describió varios tipos de miembros fantasma: unos, a los que llamó espectros sensoriales, con la característica de ser extraordinariamente irreales; otros, en cambio, extremadamente reales, exactos, como réplicas o facsímiles fotográficos del miembro amputado; otros más, intensamente dolorosos, aunque según él la mayoría de los miembros fantasma son completamente indoloros; algunos otros los describió como muy alejados de la forma original del miembro. Fue también el primero en nombrar al fenómeno como "miembro invisible", y posteriormente como "miembro fantasma", y en proponer una etiología en la cual podían influir factores del sistema nervioso central o periférico (26,33). Una revisión que puede ayudar al lector a situar las primeras aproximaciones científicas al problema del miembro fantasma es la realizada por Fernández-Guardiola (13).

Como se puede intuir, estamos ante una entidad patológica cuya complejidad compete a varios ámbitos relacionados con la salud, en especial el de la

neurociencias. En primer término, la sensación de la existencia y la veracidad de una parte del organismo que ha sido eliminada; en segundo término, que la presencia sensorial y motora de ese miembro físicamente ausente cause dolor.

Con respecto a la primera situación, hay varias interrogantes que han sido motivo de estudios clínicos y experimentales, tanto en seres humanos como en animales de laboratorio. La segunda, de génesis más compleja y de suma importancia clínica, será revisada en trabajos posteriores.

PERIFÉRICO VS CENTRAL

Los primeros estudios para tratar de resolver la génesis del fenómeno se sitúan en un debate, es decir, se genera el fantasma en el muñón del nervio amputado o éste es un constructo del sistema nervioso central.

Ya Cajal, en 1928 (3) lo había propuesto, y otros autores han corroborado (12, 15) que en el sitio de una sección nerviosa, en el cabo central, se produce un hinchamiento o terminal bulbosa de donde emergen ramificaciones de axones que crecen de manera desorganizada, incrementando la masa nerviosa adyacente al corte; esta estructura anatómica es a la que se denomina como neuroma (9). Wall y Gutnick (40) indicaron que se producían descargas espontáneas masivas en las raíces dorsales lumbares de las ratas a las que se les había inducido un neuroma mediante la sección del nervio ciático. Los estudios posteriores corroboran (39, 41) que el neuroma es el sitio que genera las descargas ectópicas anormales. El origen de estas descargas fue estudiado inicialmente por el grupo de Devor, el cual demostró la presencia de canales ectópicos de Na^+ en el neuroma, dependientes del voltaje e hiperexcitables (9, 21).

En experimentos posteriores también se ha demostrado que el bloqueo de los impulsos nerviosos con anestésicos locales, después de seccionar el nervio, no elimina las descargas anormales en las neuronas de segundo y tercer orden en la médula espinal. Más aún, se ha descrito que la actividad neuronal del tálamo aumenta en las personas que han sufrido una sección medular alta; éstos presentan miembros fantasma de los niveles inferiores a la lesión espinal (20). Una explicación plausible de este fenómeno es la propuesta por Woolf (42), quien demostró un proceso de sensibilización de las neuronas del asta dorsal, secundario a la estimulación nociceptiva periférica, que se manifiesta como una reducción del umbral de disparo, un incremento en la respuesta de activación y un aumento o expansión del campo somatosensorial periférico debido al reclutamiento de aferencias no nociceptivas (4).

La sumación temporal de potenciales de acción lentos parece ser el mecanismo fundamental para la inducción de la sensibilización central (10). En este sentido se ha demostrado que el bloqueo de los potenciales lentos por los antagonistas del receptor NMDA o de las neurocininas previenen el establecimiento de la sensibilización central (5,16,43).

Una corriente de pensamiento reciente ha situado la génesis del miembro fantasma como un proceso con un alto grado de encefalización, inclusive como parte de un proceso cognoscitivo afectivo más general.

Desde los años 50, Penfield y Rasmussen (30) demostraron la existencia de un mapa cortical de la representación corporal en dos aspectos: el motor y el somatosensorial, al cual lo denominaron *homúnculo* (figura 1). Recientemente, se demostró mediante técnicas de registro electrofisiológicas, en los macacos (31), y mediante imágenes funcionales cerebrales, en el hombre (11, 14), que la desaferentación nerviosa y la amputación producen cambios en la organización funcional del homúnculo.

Muchas de las propuestas teóricas contemporáneas para explicar la génesis del miembro fantasma, se basan en la existencia de una representación corporal asentada en la corteza y en diversas estructuras cerebrales.

Una de las teorías más espectaculares de la última década es la propuesta por Ronald Melzack (25), en la que define la existencia de una red neuronal, distribuida en varias áreas del cerebro (sistema límbico, tálamo y cortezas) que procesaría información paralela a la entrada somatosensorial y que sería susceptible de ser modificada por la entrada sensorial real. Melzack denominó a esta red neuronal "neuromatriz", la cual tiene una referencia del cuerpo genéticamente determinada, el "cuerpo genético del cerebro" que, además de responder a la estimulación sensorial, generaría la información precisa que le da al "cuerpo real" la certeza de pertenencia. Si esta matriz se encuentra activada sin la información sensorial periférica (el miembro amputado) producirá la sensación de tenerlo después de haberlo perdido.

Otra de las hipótesis es la propuesta por V.S Ramachandran (32), quién observó que la estimulación de las áreas distantes en la somatotopía, pero cercanas en la representación cortical del homúnculo (por ejemplo, mejilla-mano o genitales-pié) puede activar el sitio cortical de la región desaferentada, y evocar la sensación del miembro fantasma. La hipótesis que propone se fundamenta en un cambio del mapa de las sensaciones referidas, es decir, que la génesis del miembro fantasma se deba a la reorganización cortical de las áreas adyacentes a la representación del sitio desaferentado. Ramachandran sugiere que esta reorganiza-

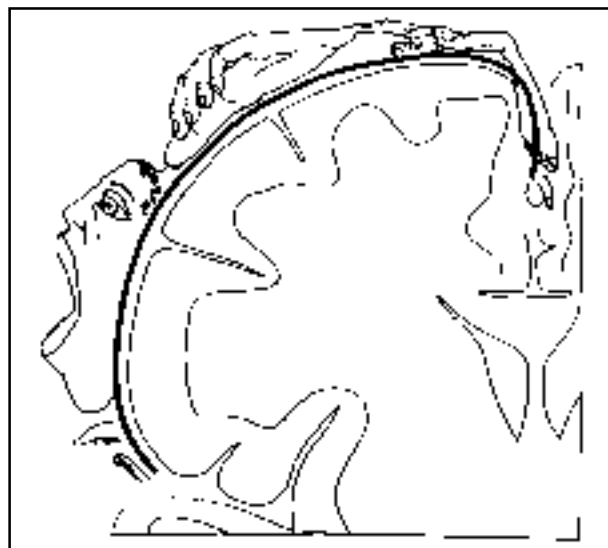


Fig. 1. Esquema que muestra la representación corporal en la corteza somatosensorial, obtenida por estimulación eléctrica directa (21). Podemos observar que algunas áreas distantes en la somatotopía del individuo se encuentran cercanas en la representación cortical del homúnculo; por ejemplo, mejilla-mano, genitales-pié y cuello-mamas.

ción consiste en la reconexión rápida, precisa y altamente organizada entre los sitios corticales adyacentes. Esta hipótesis presenta algunos problemas de interpretación, como analizaremos más adelante.

Nuestro propio grupo generó una propuesta que hemos sometido a experimentación animal, con base en los siguientes antecedentes.

Desde 1937, Papez (28) vinculó a la corteza del cíngulo con el procesamiento de las emociones. Los estudios posteriores (1,8) han relacionado al cíngulo con las áreas límbicas, precisamente con los procesos cognoscitivos y afectivos relacionados con el dolor y la autopercepción. El efecto de la cingulotomía y de los estudios de neuroimagen durante la estimulación somática nociva sugieren la intervención directa de la corteza anterior del cíngulo en el procesamiento de la sensación y la percepción dolorosa normal.

A partir de estos estudios nos interesó investigar en el laboratorio el papel que desempeñan las estructuras límbicas en un modelo animal de autopercepción dolorosa.

Este modelo consiste en inducir un proceso doloroso mediante la infiltración de carragenina en los tejidos blandos de la pata. Este procedimiento desencadena un proceso inflamatorio reversible que, a su vez, dispara una conducta de autoagresión caracterizada por lesiones cutáneas cuantificables en inicio, intensidad y duración.

El primer resultado experimental al respecto fue que la estimulación eléctrica del haz del cíngulo, aunado a

un proceso inflamatorio doloroso, incrementa la conducta de autotomía (29). Otros componentes anatómicos relacionados con esta vía son los núcleos anterior medial y medial dorsal del tálamo. Estos núcleos tienen proyecciones directas excitatorias, predominantemente glutamatérgicas, hacia la corteza anterior del cíngulo. La estimulación eléctrica puntual en estos sitios produce un incremento en la conducta de autotomía (37).

Otra de las estructuras límbicas que se exploró fue la del área tegmental ventral. Este núcleo presenta la característica de estar constituido por neuronas dopaminérgicas inhibitorias (24,27) que se proyectan directamente hacia la corteza anterior del cíngulo mediante el haz medial del cerebro anterior. Nuestros resultados muestran que la destrucción bilateral de esta área aumenta significativamente la conducta de autotomía, mientras que su estimulación eléctrica retarda la aparición de esta conducta (35,36).

Hemos observado que la conducta de autotomía es susceptible de modificarse por medio de la lesión y la estimulación eléctrica de las vías y los núcleos relacionados con las estructuras límbicas corticales y subcorticales asociadas a los procesos animales de percepción corporal dolorosa.

Por otro lado, la denervación es el modelo animal propuesto para el estudio del miembro fantasma (38). Los animales sometidos a este procedimiento presentan una conducta de autotomía del área denervada, la cual refleja la intensidad del dolor. A su vez, la denervación produce insensibilidad del área denervada. Esta aparente paradoja llevó a Wall y cols. (38) a denominarla "anestesia dolorosa". Con este modelo se demostró que la intensidad de la conducta de autotomía está determinada por la ventana temporal que se establece entre un estímulo nociceptivo y la denervación (23). La inyección de carragenina 30 minutos antes de la denervación, como estímulo nociceptivo, incrementa significativamente la conducta de autotomía. En contraste, una inyección de carragenina 24 hrs antes de la denervación disminuye significativamente la autotomía. Estos resultados sugieren que intervienen diversos mecanismos temporales en el desarrollo de dicha conducta. En el primer caso hemos propuesto un fenómeno de adición algésica somatosensorial que incrementa esta conducta. Este hecho apoya la propuesta de Katz y Melzack acerca de la "memoria dolorosa" (18), la cual sugiere que los estados dolorosos anteriores a la denervación condicionan los estados algésicos posteriores a la denervación. Por otro lado, los resultados obtenidos con la inyección de carragenina 24 hrs antes de la denervación sugieren la activación de un proceso inhibitorio, como el propuesto por Le Bars (19), en el cual un estímulo nociceptivo es capaz de disminuir

otro estímulo nociceptivo mediante la activación del sistema difuso inhibitorio descendente.

Una de las conclusiones de nuestros trabajos experimentales es la importancia de lo que hemos denominado como "cualia sensorial", es decir, la característica de temporalidad, intensidad y tipo de experiencia somatosensorial y motora previa a la manipulación nerviosa, ya se trate de una lesión o de la estimulación del sistema nervioso. Cabe hacer notar que la sola estimulación eléctrica o la lesión de estos núcleos sin la cualia periférica no generan la conducta de autotomía.

Nuestra propuesta consiste en situar el detonador del miembro fantasma en el sitio de la amputación. En este punto coincidimos parcialmente con la hipótesis del grupo de Devor (9), en el sentido de que la denervación genera una hiperactividad neuronal periférica. Al respecto hemos observado que la cualia anterior, y la que se presenta durante la lesión neural, condicionan de manera determinante la aparición de la conducta de autotomía (23). Así mismo, se ha observado que en los pacientes, el estado somatosensorial previo a la lesión neural, condiciona el estado sensorial del miembro fantasma, es decir, que en el paciente con dolor o lesión neural previa a la amputación, se presentará con mayor frecuencia la sensación dolorosa del miembro fantasma (18).

El incremento de la excitabilidad de los aferentes primarios, por denervación o ablución, aumenta la actividad de las neuronas de varios núcleos del sistema límbico: del tálamo (6), del haz del cíngulo y de la corteza prefrontal (17), además de otras estructuras del sistema mesolímbico.

Esta activación se suma a la que ocurre en los sistemas tradicionalmente descritos como los mapas somatosensoriales y motores que contienen las representaciones corporales tanto en la corteza como en el propio tálamo.

La actividad neuronal en los núcleos centrales parece no presentar una relación temporal concordante con la activación periférica; esto es, en ausencia de un estímulo periférico por denervación o, inclusive, de manera experimental mediante el bloqueo anestésico de los aferentes, persiste la activación central (34). En este sentido, nuestra propuesta, a diferencia de la de Ramachandran *vide supra*, no necesita sustentarse en la formación de nuevas conexiones, cuya existencia no ha sido apoyada de forma experimental, sino que se puede explicar por la activación de un mecanismo fisiológico básico de potenciación temporal y espacial, esto es, que la actividad de baja frecuencia condicionada por la desaferentación, es susceptible de ser potenciada por la activación somatosensorial de las áreas corticales aledañas a la desaferentada, como ya se mencionó. Esto traería como consecuencia la ampliación

topográfica de la activación cortical, lo cual se percibe como la presencia del miembro fantasma, aunque esto no significa que haya una reinervación.

Un hecho importante que sustenta nuestro punto de vista es la evocación de sensaciones erógenas por la estimulación de sitios somatotópicamente lejanos a éstas, por ejemplo, cuello-mamas, pie-genitales, lo que sugiere que hay una conexión fisiológica y no de neoformación (figura 1).

Volviendo a la hipótesis de la neuromatriz, ésta es difícil de demostrar en forma experimental, aunque hay algunos procesos patológicos como la anosognosia, que pueden ayudar a comprender cómo se sustenta. Este término fue acuñado por Babinski, en 1914, y consiste en la incapacidad del individuo para reconocer una parte del cuerpo como propia (2). Aquí se propone que la anosognosia sería el extremo opuesto del miembro fantasma, ya que el individuo no identifica como propia una parte de su cuerpo lo que implica que hay una desorganización en los núcleos en donde se integra la conciencia corporal. Se ha observado clínicamente que la anosognosia es el resultado de las lesiones de diversas capas corticales del hemisferio derecho que procesan estímulos corporales; así pues, la anosognosia sólo se produce como resultado de una lesión específica del hemisferio derecho. Las lesiones topográficamente similares en el hemisferio contralateral no generan el síndrome(7).

Este estudio apoya la existencia de una matriz neuronal que se cree que está constituida por dos sistemas neuronales en paralelo y en comunicación constante. El primer gran sistema, y el más estudiado, es el sistema somatosensorial y motor, que estaría encargado de producir la cualia, en la que los principales núcleos involucrados son el tálamo y la corteza somatosensorial. El segundo sistema estaría constituido por una red neuronal "pequeña" encargada de verificar la existencia de las diferentes porciones corporales, en especial, de las musculoesqueléticas. Esta red neuronal encargada de la percepción corporal estaría principalmente distribuida en el hemisferio derecho, ya que se ha observado clínicamente que, como hemos visto, las lesiones de este hemisferio pueden producir alteraciones de la percepción corporal.

CONCLUSIÓN

Un hecho relevante en la fisiopatología del MF es su relación con los procesos cognoscitivos y afectivos, los cuales se han estudiado profundamente en la última década. Se ha puesto especial atención en las relaciones fisiológicas de los núcleos, los neurotransmisores y las vías anatómicas precisas que han proporcionado

algunos datos sobre el discernimiento del fenómeno de la conciencia corporal.

Ciertamente, ninguna de las hipótesis mencionadas en este trabajo se ha demostrado completamente en forma experimental, debido a la naturaleza compleja del fenómeno; sin embargo, todas ellas han aportado elementos con los cuales se pueden generar nuevos tratamientos clínicos y experimentales más adecuados para la posible solución del problema del MF.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue parcialmente financiado por los proyectos IMP 3230 y CONACyT 28696-M de FP. y por la beca de DGEP-CONACyT 153073 para LA-A.

REFERENCIAS

1. ABBOTT F, MELZACK R: Analgesia produced by stimulation of limbic structures and its relation to epileptiform discharges. *Exp Neurol*, 62:720-734, 1978.
2. BABINSKI J: Contributions à l'étude des troubles mentaux dans l'hémiplégie organique cérébrale (anosognosie). *Revue Neurologique*, 27:845-847, 1914.
3. CAJAL R: *The Degeneration and Regeneration of the Nervous System*. Haffner, Nueva York, 1928.
4. CERVERO F, LAIRD J: From acute to chronic pain: mechanism and hypothesis. En: Carli G, Zimmermann M (eds). *Towards the Neurobiology of Chronic Pain*. Elsevier, 3-15, Amsterdam, 1996.
5. CODERRE T, MELZACK R: Central neural mediators of secondary hyperalgesia following heat injury in rats: neuropeptides and excitatory amino acids. *Neurosci Lett*, 131:71-74, 1991.
6. CONDES-LARA M, SANCHES-MORENO R, OMAÑA-ZAPATA I: Cortical facilitatory action on centralis lateralis thalamic activity during the development of carrageenin-produced inflammation. *Arch Med Res*, 27:265-73, 1996.
7. DAMASIO A: *Descartes' Error*. Grosset/PutnamBook.G.P. Putnam's Sons, Nueva York, 1994.
8. DELGADO J: Cerebral structures involved in transmission and elaboration of noxious stimulation. *J Neurosurg*, 18:261-275, 1955.
9. DEVOR M: The pathophysiology of damaged peripheral nerves. En: Wall P, Melzack R (eds). *Textbook of Pain*. Churchill, Livingstone, 79-100, 1994.
10. EIDE P: Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective. *Eur J Pain*, 4:5-7, 2000.
11. ELBERT T, FLOR H, BIRBAUMER N, KNECHT S, HAMPSON S, LARBIG W, TAUB E: Extensive reorganization of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury. *Neuro Report*, 5:2593-2597, 1994.
12. FAWCETT J, KEYNES R: Peripheral nerve regeneration. *Ann Rev Neurosci*, 13:43-60, 1990.
13. FERNANDEZ-GUARDIOLA A: Las alteraciones del esquema corporal: herramientas para una teoría de la percepción sensorial. En: Pérez-Rincón H (ed). *Imágenes del Cuerpo*. Fondo de Cultura Económica, 67-106, México, 1994.
14. FLOR H, ELBERT T, KNECHT S, WINBRUCH C, PANTEV C, BIRBAUMER N, LARBIG W, TAUB E: Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*, 375:482-484, 1995.

15. FRIED K, GOVRIN-LIPPMANN R, ROSENTHAL F, ELLISMAN M, DEVOR M: Ultrastructure of afferent axon endings in a neuroma. *J Neurocytol*, 6:79-99, 1991.
16. HALEY J, SULLIVAN A, DICKENSON A: Evidence for spinal N-methyl-D-aspartate receptor involvement in prolonged chemical nociception in the rat. *Brain Res*, 518:218-226, 1990.
17. HSIEH J-C, BELFRAGE M, STONE-ELANDER S, HANSSON P, INGVAR M: Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography. *Pain*, 63:225-236, 1995.
18. KATZ J, MELZACK R: Pain 'memories' in phantom limbs: review and clinical observations. *Pain*, 43:319-336, 1990.
19. LE BARS D, DICKENSON A, BESSON J, VILLANUEVA L: Aspects of sensory processing through convergent neurons. En: Yaksh T (ed). *Spinal Afferent Processing*. Plenum Press, 467-504, Nueva York, 1986.
20. LENZ F, TASKER R, DOSTROVSKY J: Abnormal single-unit activity recorded in the somatosensory thalamus of a quadriplegic patient with central pain. *Pain*, 31:225-236, 1987.
21. LINSEY S, DEVOR M: Afterdischarge and interaction among fibers in damage peripheral nerve in the rat. *Brain Res*, 415:122-136, 1987.
22. LIVINGSTON WK: *Pain and Suffering*. IASP Press. Seattle, 1998.
23. LOPEZ-AVILA A, PELLICER F, SOTRES-BAYON F, DEL ANGEL R: Time span between nociceptive stimulus and denervation modifies autotomy behavior in the rat. *Analgesia*, 4:475-478, 1999.
24. MANTZ J, MILLA C, GLOWINSKI J, THIERRY A: Differential effects of ascending neurons containing dopamine and noradrenaline in the control of spontaneous activity and of evoked responses in the rat prefrontal cortex. *Neuroscience*, 27:517-26, 1988.
25. MELZACK R: Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. *TINS*, 13:88-92, 1990.
26. MELZACK R: Phantom limbs. *Sci Am*, 266:120-6, 1992.
27. OADES R, HALLADAY G: Ventral tegmental (A10) system: neurobiology. 1. Anatomy and connectivity. *Brain Research*, 434:117-65, 1987.
28. PAPEZ J: A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiatry*, 38:725-743, 1937.
29. PELLICER F, LOPEZ-AVILA A, LOPEZ-TORRES E: Electric stimulation of the cingulum bundle precipitates onset of autotomy induced by inflammation in the rat. *Eur J Pain*, 3:287-293, 1999.
30. PENFIELD W, RASMUSSEN T: *The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localisation of Function*. Mac Millan, Nueva York, 1950.
31. PONS T, PRESTON A: Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. *Science*, 252:1857-1860, 1991.
32. RAMACHANDRAN V, BLAKESLEE S: *Phantoms in the Brain*. Fourth State, Londres, 1999.
33. SACKS O: *The Man Who Mistook His Wife for a Hat: And Other Clinical Tales*. Harper-Collins, Nueva York, 1985.
34. SELTZER Z, BEILIN B, GINZBURG R, PARAN Y, SHIMKO T: The role of injury discharge in the induction of neuropathic pain behavior in rats. *Pain*, 46:327-336, 1991.
35. SOTRES-BAYON F, PELLICER F: Papel del sistema mesolímbico dopaminérgico en el componente afectivo del dolor crónico. *Salud Mental*, 23(1):23-29, 2000.
36. SOTRES-BAYON F, TORRES-LOPEZ E, LOPEZ-AVILA A, DEL-ANGEL R, PELLICER F: Lesion and electric stimulation of the ventral tegmental area modify nociceptive pain in the rat. *Brain Research*, 898(2):342-349, 2001.
37. TORRES-LOPEZ E, DEL ANGEL R, PELLICER F: Stimulation of the thalamic anteromedial and mediodorsal nuclei enhances the self-injury behaviour induced by an inflammatory process in the rat. *Analgesia* 5(2), 2001.
38. WALL P, GUTNICK M: Properties of afferent nerve impulses originating from a neuroma. *Nature*, 248:740-743, 1974.
39. WALL P, DEVOR M, INBAL R, SCADDING J, SHONFELD D, SELTZER Z, TOMKIEWICZ M: Autotomy following peripheral nerve lesions: experimental *anesthesia dolorosa*. *Pain*, 7:103-113, 1979.
40. WALL P, DEVOR M, INBAL R, SCADDING J, SHONFELD D, SELTZER Z, WIESENFELD Z, LINDBLOM U: Behavioural and electrophysiological effects of various types of peripheral nerve lesions in the rat: a comparison of possible models for chronic pain. *Pain*, 8:285-298, 1980.
41. WELK E, LEAH J, ZIMMERMAN M: Characteristics of A- and C-fibers ending in a sensory nerve neuroma in the rat. *J Neurophysiol*, 63:759-766, 1990.
42. WOOLF C, THOMPSON S: The induction and maintenance of central sensitization is dependant on N-methyl-D-aspartic acid hypersensitivity states. *Pain*, 44:293-299, 1991.
43. WOOLF C: The dorsal horn: state-dependent sensory processing and the generation of pain. En: Wall P, Melzack R (eds). *Textbook of Pain*. Churchill, 101-112, Livingstone, 1994.