

Cuando la conciencia corporal Se enferma

Francisco
Pellicer

INTRODUCCIÓN

Una de las funciones del sistema nervioso es censar la existencia y las modalidades perceptuales de todas y cada una de las partes de nuestro cuerpo, así como la relación en el espacio que guardan entre ellas. 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*.

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 ablución de un nervio y que consiste en seguir percibiendo la extremidad con un alto grado de realidad, tanto en sus componentes sensoriales como motores, a esta alteración perceptual se la denomina miembro fantasma. No se necesita separar de forma física las partes del cuerpo sino que el fenómeno de "fantasma" se puede experimentar de forma pasajera mediante anestesia local.

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.

Curiosamente, para la publicación del primer reporte de la existencia de miembros fantasma, en 1866 Silas Weir Mitchell escogió un periódico, el *Atlantic Monthly*, en vez de una publicación científica. Esto debido al posible escepticismo e incluso charlatanería con los que tales hechos serían tomados en un ámbito médico académico. En cambio, haciendo su comunicado noticia pública, generó una serie de respuestas de individuos, en su mayoría amputados en la Guerra de Secesión de los Estados Unidos, que finalmente avalaron su hallazgo.

Como podemos intuir, estamos ante una entidad patológica cuya complejidad compete a varios ámbitos relacionados con la salud, en especial el de la neurociencia. En primer término, la sensación de existencia y veracidad de una parte del organismo que ha sido removida; en segundo, que la presencia, sensorial y motora de ese miembro físicamente ausente cause dolor.

Con respecto a la primera situación existen varios interrogantes que han sido motivo de estudios clínicos y experimentales, tanto en humanos como en animales de laboratorio. La segunda, de génesis más compleja y de suma importancia clínica será revisada a la luz de hallazgos recientes.

PERIFÉRICO VS. CENTRAL

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

Se ha documentado desde Cajal 1928,³ y ha sido corroborado por otros autores,^{12, 15} que en el sitio de una sección nerviosa, en el cabo central, se produce un hinchazón 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 la que se denomina neuroma.⁹ Wall y Gutnick,⁴⁰ reportaron la presencia de descargas espontáneas masivas en las raíces dorsales lumbares de ratas a las que se les indujo un neuroma mediante la sección del nervio ciático. Estudios posteriores^{39, 41} corroboraron 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 en Israel, el cual demostró la presencia de canales ectópicos de Na⁺ activados por voltaje que producen una hiperexcitabilidad del neuroma.^{9, 21}

Experimentos posteriores han demostrado que el bloqueo de los impulsos nerviosos mediante anestésicos locales después de la sección nerviosa no elimina las descargas anormales en las neuronas de segundo y tercer orden en la médula espinal. Más aún, se ha descrito un incremento en la actividad neuronal del tálamo en personas con una sección medular alta que presentan miembros fantasmas de los niveles inferiores a la lesión espinal.²⁰ Woolf y Thompson⁴² han demostrado un proceso de sensibilización de las neuronas del asta

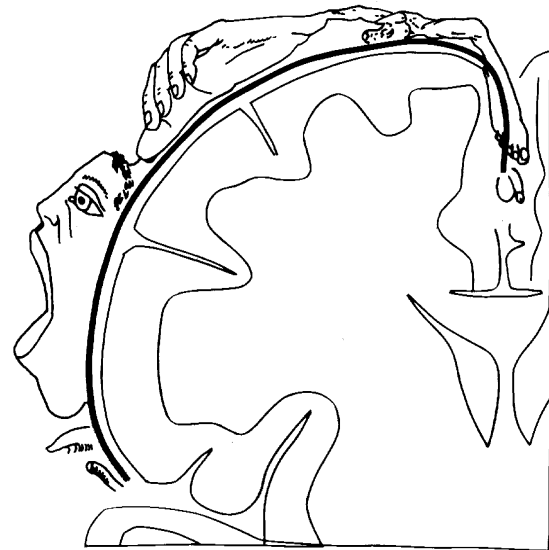


FIGURA 1. Esquema que muestra la representación corporal en la corteza somatosensorial, obtenida por estimulación eléctrica directa.²¹ Podemos observar que áreas distantes en la somatotopía del individuo se encuentran cercanas en la representación cortical del homínulo, por ejemplo, mejilla-mano, genitales-pie y cuello-mamas.

dorsal secundario a estimulación nociceptiva periférica que se manifiesta como una reducción en el 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 con antagonistas del receptor glutamatergico tipo NMDA o de sustancia P, previenen el establecimiento de la sensibilización central.^{5, 16, 43}

LA CASA DEL FANTASMA: EL CEREBRO

Una corriente de pensamiento reciente ha situado a la génesis del miembro fantasma como un proceso de alto grado de encefalización, inclusive como parte de un proceso más general en el que intervienen las esferas cognoscitivas y afectivas.

Desde los años cincuenta se demostró, por Penfield y Rasmussen,³⁰ la existencia de un mapa cortical de la representación corporal en dos aspectos: motor y somatosensorial, al cual denominaron homínulo (figura 1). Recientemente, mediante técnicas electrofisiológicas de registro en macacos,³¹ así como de imágenes funcionales cerebrales en el hombre^{11, 14} se ha demostrado que la deaferentación nerviosa y la amputación producen cambios en la organización funcional del homínulo; éstos se manifiestan como la dis-

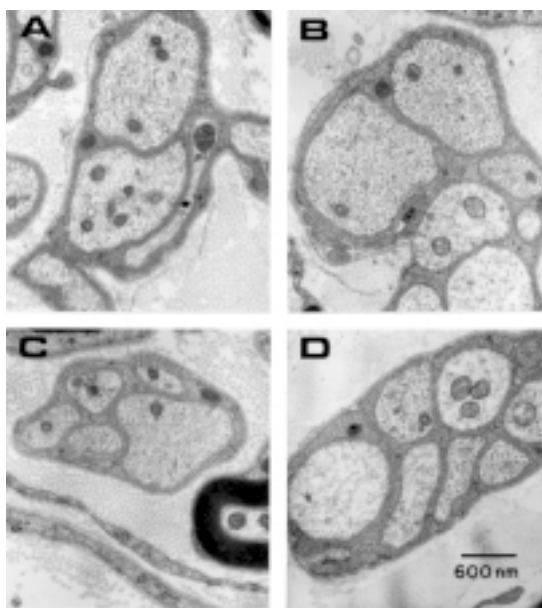


FIGURA 2. Serie de fotomicrografías mediante microscopía electrónica de transmisión. Se observan cortes transversales de axones oligomielínicos (fibras C) de nervio interdigital de la rata. A) Control en donde se aprecian axones, una capa de mielina y las estructuras propias con anatomía normal. B) Un campo similar con un proceso inflamatorio por carragenina de 24 h de evolución. C) Control 72 h y D) 72 horas de inflamación por carragenina. Obsérvese que tanto en B como en D no se aprecian alteraciones en la citoarquitectura.

minución topográfica del área de representación cortical del miembro afectado y su invasión por otras regiones.

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. A esta red neuronal, Melzack la denominó “neuromatriz”; ésta tiene una referencia del cuerpo genéticamente determinada, el “cuerpo genético del cerebro” que, además de responder a la estimulación sensorial, generaría información precisa que le da al “cuerpo real” la certeza de pertenencia. Si esta matriz se encuentra activada en ausencia de información sensorial periférica (miembro amputado) produciría la sensación de tener un miembro presente después de la pérdida.

Otra de las hipótesis es la propuesta por V. S. Ramachandran,³² quien observó que la estimulación de áreas distantes en la somatotopía, pero cercanas en la representación cortical del homúnculo (por ejemplo, mejilla-mano o genitales-pie) es capaz de activar el sitio cortical de la región deaferentada, así como evocar la sensación del fantasma. La hipótesis que propone se fundamenta en un cambio del mapa de las sensaciones referidas, es decir, que la génesis del miembro fantas-

ma se deba a la reorganización cortical de áreas adyacentes a la representación del sitio deaferentado. Ramachandran sugiere que esta reorganización consiste en una reconexión rápida, precisa y altamente organizada entre los sitios corticales adyacentes. Esta hipótesis presenta algunos problemas de interpretación como analizaremos más adelante.

Nuestro grupo ha generado una propuesta que hemos sometido a experimentación, con base en los siguientes antecedentes.

Desde 1937, Papez²⁸ vinculó a la corteza del cíngulo con el procesamiento de las emociones. Estudios posteriores^{8,1} han relacionado al cíngulo con áreas límbicas y más precisamente con procesos cognoscitivos y afectivos asociados al dolor y la autopercepción. El efecto de la cingulotomía y los estudios de neuroimagen durante la estimulación somática nociceptiva sugieren la intervención de la corteza anterior del cíngulo en el procesamiento de la sensación y percepción dolorosa normal.

ANIMALES QUE PRODUCEN FANTASMAS

A partir de estos estudios nos interesó investigar el papel de estructuras límbicas en un modelo de percepción dolorosa en el laboratorio.

Este modelo consiste en inducir un proceso doloroso mediante la infiltración de un agente inflamatorio (carragenina) en tejidos blandos de la pata. Esto desencadena una inflamación reversible (de cinco a diez días) que a su vez dispara una conducta de autoagresión caracterizada por lesiones cutáneas cuantificables en su tiempo de inicio, intensidad y duración.

Nuestro 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 el haz del cíngulo 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 también produce un incremento en la conducta de autotomía.³⁷

Otra de las estructuras límbicas explorada fue el área tegmental ventral. Este núcleo presenta la característica de estar constituido por neuronas dopaminérgicas inhibitorias^{27, 24} que

proyectan de manera directa hacia la corteza anterior del cíngulo mediante el haz medial del cerebro anterior. Nuestros resultados muestran que la destrucción bilateral de esta área incrementa significativamente la conducta de autotomía, mientras que la estimulación eléctrica produce un retardo en la aparición de la conducta.^{35, 36}

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

Por otro lado, un modelo animal propuesto para el estudio del miembro fantasma es el de denervación.³⁸ Los animales sometidos a este procedimiento presentan una conducta de autotomía del área denervada la cual se considera que refleja la intensidad dolorosa. A su vez la denervación produce insensibilidad del área denervada. Esta aparente paradoja llevó a Wall y cols.³⁸ a denominarla “anestesia dolorosa”.

Bajo este modelo hemos demostrado 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 como estímulo nociceptivo 30 minutos antes de la denervación incrementa significativamente la conducta de autotomía. En contraste, la inyección de carragenina, 24 horas previas a la denervación, disminuye significativamente la autotomía. Estos resultados sugieren que existen 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 previos a la denervación condicionan estados algésicos posteriores a la denervación. Por otro lado, los resultados obtenidos con la inyección de carragenina 24 horas previas a 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 inhibitor descendente.

Una de las conclusiones de nuestros trabajos experimentales es la importancia de lo que hemos denominado como *qualia* sensorial, es decir, la característica de temporalidad, intensidad y tipo de experiencia somatosensorial y motora previa a la manipulación nerviosa, ya sea lesión o estimula-



ción del sistema nervioso. Cabe notar que la sola estimulación eléctrica o lesión de estos núcleos, sin el estímulo sensorial específico, no genera la conducta de autotomía.

NUESTRA HIPÓTESIS

Nuestra propuesta consiste en situar al detonador del miembro fantasma en el sitio de la amputación. En este punto coincidimos parcialmente con la hipótesis del grupo de Devor⁹ en el sentido de que la denervación genera una hiperactividad neuronal periférica. No obstante, en nuestro modelo de inflamación hemos observado mediante microscopía electrónica que el proceso inflamatorio inducido por carragenina no desencadena cambios morfológicos de importancia en las estructuras nerviosas de los aferentes primarios amielínicos relacionados con la transmisión de la información nociceptiva (figura 2).

Al respecto hemos observado que la estimulación previa y durante la lesión neural, condiciona de manera determinante la aparición de la conducta de autotomía.²³ Asimismo, se ha observado en pacientes que el estado somatosensorial previo a la lesión neural, condiciona el estado sensorial del miembro fantasma, es decir, el paciente con dolor o lesión neural previa a la amputación, presentará una mayor incidencia de miembro fantasma doloroso.¹⁸

El incremento de excitabilidad de los aferentes primarios, por denervación o ablución, produce un incremento en la actividad de neuronas de varios núcleos del sistema límbico como el tálamo,⁶ el haz del cíngulo, la corteza,¹⁷ además de estructuras del sistema mesolímbico.

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

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 bloqueo anestésico de los aferentes, la activación central persiste.³⁴ En este sentido, nuestra propuesta, a diferencia de la de Ramachandran *vide supra*, no se necesita sustentar en la formación de nuevas conexiones, cuya existencia no ha sido apoyada de forma experimental. Proponemos que este hecho



se puede explicar mediante la activación de un mecanismo fisiológico básico de potenciación temporal y espacial, esto es, la actividad de baja frecuencia condicionada por la deafe-rentación es susceptible de ser potenciada por la activación somatosensorial de áreas corticales aledañas a la deafe-rentada 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; esto no significa que exista una reinervación.

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

Retomando la hipótesis de la neuromatriz, ésta presenta dificultades para ser demostrada de forma experimental, aunque existen algunos procesos patológicos como la anosognosia, que pueden ayudar a comprender su sustento. Este término fue acuñado por Babinski en 1914 y consiste en la incapacidad del individuo para reconocer una parte del cuerpo como propia.² Nosotros proponemos que la anosognosia sería el extremo opuesto del miembro fantasma, ya que el individuo tiene una parte del cuerpo que no identifica como propia, lo que implica una desorganización en los núcleos donde se integra la conciencia corporal. Clínicamente se ha observado que la anosognosia es el resultado de lesiones de diversas capas corticales del hemisferio derecho que procesan estímulos corporales. Lesiones topográficamente similares en el hemisferio contralateral no generan el síndrome.⁷

Nosotros apoyamos la existencia de una matriz neuronal, pero creemos que está constituida por dos sistemas neuronales en paralelo y en comunicación constante. El primer gran sistema, y el más estudiado, sería el sistema somatosensorial y motor, el cual estaría encargado de generar el qualia; 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 las musculoesqueléticas. Esta red neuronal encargada de la percepción corporal estaría principalmente distribuida en el hemisferio derecho.

CONCLUSIÓN

Un hecho relevante en la fisiopatología del MF es su relación con procesos cognoscitivos y afectivos, los cuales se han estudiado más profundamente en la última década con énfasis especial en las relaciones fisiológicas de núcleos, neurotransmisores y vías anatómicas precisas que han dado luz en el campo del discernimiento del fenómeno de la conciencia corporal.

Ciertamente ninguna de las hipótesis referidas en este trabajo se ha demostrado de forma experimental completa, dada la naturaleza compleja del fenómeno, sin embargo, cada una de ellas ha aportado elementos con los cuales se pueden generar abordajes más adecuados, tanto en los tratamientos clínicos como en los experimentales, 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. Quiero hacer patente mi reconocimiento a los integrantes del Departamento de Neurofisiología por sus aportaciones al trabajo experimental referido en este texto: Alberto López Ávila, Francisco Sotres Bayón, Edgar Torres López, Rosendo del Ángel, Ivette Buendía Roldán y José Mendoza.

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, New 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, Amsterdam, 3-15, 1996.
- ⁵Coderre 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., Sánchez-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 Faecett J., Keynes R., Peripheral Nerve Regeneration, *Ann Rev Neurosci*, 13:43-60, 1990.

¹³ Fernández-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 México, México, 67-106, 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 of 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*, Nueva York, Plenum Press, 467-504, 1986.

²⁰ Lenza 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 López-Ávila A., Pellicer F., Sotres-Bayón F., Del Ángel 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. I. 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., López-Ávila A., López-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 Pendfield W., Rasmussen T., The cerebral cortex of man: A clinical study of localisation of function. Mac Millan, New York, 1950.

³¹ Pons T., Preston A., Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques, *Science*, 252:1857-1991.

³² Ramachandran V., Blakeslee S., *Phantoms in the Brain*, Fourth State, London, 1999.

³³ Sacks O., *The Man Who Mistook His Wife for a Hat: And Other Clinical Tales*, Harper-Collins, New 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-Bayón F., Pellicer F., Papel del sistema mesolímbico dopaminérgico en el componente afectivo del dolor crónico, *Salud Mental*, 23:23-29, 2000.

³⁶ Sotres-Bayón F., Torres-López E., López-Ávila A., Del-Ángel R., Pellicer F., Lesion and electric stimulation of the ventral tegmental area modify nociceptive pain in the rat (Somatido a publicación- *Brain Research*).

³⁷ Torres-López E., Del Ángel 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*, (En Prensa).

³⁸ Wall P., Gutnick M., Properties of afferent nerve impulses originating from a neuroma, *Nature*, 248:743, 1974.

³⁹ Wall P., Devor M., Inbal R., Scadding J., Shonfeld D., Seltzer S., 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 of 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*, 293-299, 1991.

⁴³ Woolf C., The dorsal horn: state-dependant sensory processing and the generation of pain, en Wall P., Melzack R., (eds), *Textbook of Pain*, Churchill Livingstone, 101-112, 1994.

Francisco Pellicer es investigador de la Subdirección de Neurociencias del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente", Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, México.