

Papel del sistema mesolímbico dopaminérgico en el componente afectivo del dolor crónico*

Francisco Sotres-Bayon**
Francisco Pellicer**

"El dolor es el medio por el que uno se descubre a uno mismo y una manera de entender la verdad básica con relación a uno mismo; sufro, por lo tanto soy"

Julien Teppe

Summary

Pain is a recognizable event, with an aversive emotional content a defined localizable topology and duration. The International Association for the Study of Pain has defined it as an unpleasant sensorial and emotional experience associated to a real or potential tissue injury, which includes a series of behaviors related to pain, visible or audible, that can be modified by learning.

A classification for its temporality has been suggested: acute or phasic pain and chronic or tonic pain. Acute pain is conducted by the lateral spinothalamic system, it is brief and its intensity decays rapidly. Chronic pain is persistent and is conducted by the medial spinothalamic system.

Chronic pain animal models have been developed with which it is intended to clear out the operating way of a complex phenomenon that requires more rational therapeutic alternatives. There are three basic models: irritative central focus, deafferentation and hiperestimulation. Our group has developed an hiperestimulation paradigm by means of an intraplantar carrageenan (CAR) injection, which triggers a self-injury behavior (SIB) associated to the unpleasant and persistent painful input. This abnormal behavior is exhibited in human syndromes such as: Lesh Nyhan, Gilles de la Tourette, congenital analgesia, and psychiatric disorders: obsessive-compulsive, depression and schizophrenia. In animals, this behavior is associated to disesthetic, spontaneous pains, hiperalgesia and allodynia, that, as well as chronic pain, is very variable between individuals and involve genetic, cognitive and affective factors not yet well identified.

The limbic system has been related to affective and cognitive processes. One of the brain areas linked to the limbic system is the anterior cingulate cortex (ACC). Ablution of this cortex (cingulotomy) diminishes the unpleasant painful sensation in some patients that suffer chronic pain.

On the other hand, one of the structures close related to the limbic system, and more specifically to the ACC, is the ventral tegmental area (VTA). Several works postulate the dopaminergic activity of this nucleus over the ACC. It receives neural projections from the VTA, mainly dopaminergic, by means of the medial forebrain bundle. It has been reported that in the rat, the electrical stimulation of the VTA increases

the behavioral response threshold to nociceptive stimulation. Moreover, there is electrophysiological evidence that nociceptive neuronal activity in the ACC is susceptible of inhibition by means of VTA electrical stimulation. In neurectomized rats it has been observed that self-stimulation of the VTA decreases the autotomy behavior; on the contrary, the lesioning of this nucleus induces an increase in the above mentioned behavior.

In this review we emphasize the importance of the dopaminergic mesolimbic system in the complexity of the experience of pain.

Key words: Pain, cognition, emotion, dopamine.

Resumen

El dolor es un evento reconocible, localizable topológicamente, de duración definible, y de contenido emocional aversivo. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor lo ha definido como una experiencia sensorial y emocional desagradable relacionada con un daño real o potencial del tejido, que incluye una serie de conductas relacionadas con el dolor, visibles o audibles, que pueden ser modificadas por el aprendizaje.

Por su duración se ha propuesto clasificarlo en: dolor agudo o fásico y dolor crónico o tónico. El dolor agudo conducido por el sistema espinotalámico lateral es breve y disminuye rápidamente en intensidad. El dolor crónico es persistente y se conduce por el sistema espinotalámico medial.

Se han desarrollado modelos animales de dolor crónico con los que se intenta esclarecer la forma de operar de un fenómeno complejo que requiere de alternativas terapéuticas más racionales. Hay tres modelos básicos al respecto: el foco central irritativo, la deafferentación y la hiperestimulación. Nuestro grupo desarrolló un modelo de hiperestimulación, inyectando carragenina (CAR) intraplantar, por medio de la cual se dispara una conducta de auto lesión (CAL) asociada con la entrada de información dolorosa, persistente y desagradable. Esta misma conducta anormal se presenta en los síndromes humanos como: el de Lesh-Nyhan, Gilles de la Tourette, analgesia congénita, y los trastornos psiquiátricos como el obsesivo compulsivo, depresión y esquizofrenia. En los animales, esta conducta anormal se ha relacionado con los dolores disestésicos, dolores espontáneos, con la hiperalgesia y la alodinia, que al igual que el dolor crónico, son muy variables de uno a otro individuo, y en las que intervienen factores genéticos, cognoscitivos y afectivos no muy bien identificados hasta el momento.

* Este trabajo fue parcialmente financiado por los proyectos IMP 3230 y CONACYT 28696-M de FP y por la beca de CONACYT para FS-B.

**Departamento de Neurofisiología, División de Neurociencias. Instituto Mexicano de Psiquiatría. Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, 14370, México, D.F.

Se ha relacionado al sistema límbico con los procesos afectivos y cognoscitivos. Una de las áreas cerebrales vinculadas al sistema límbico es la corteza anterior del cíngulo (CAC), cuya ablación (cingulotomía) disminuye la sensación dolorosa desagradable en algunos pacientes con dolor crónico.

Por otro lado, una de las estructuras estrechamente relacionadas con el sistema límbico, y más específicamente con la CAC, es el área tegmental ventral (ATV). Diversos trabajos postulan la acción dopaminérgica de este núcleo sobre la CAC. Esta recibe proyecciones neurales, principalmente dopaminérgicas, del ATV por medio del haz medial del cerebro anterior. Se ha indicado que la estimulación eléctrica del ATV aumenta el umbral de la respuesta conductual a la estimulación nociceptiva en la rata. Más aún, hay evidencia electrofisiológica de la actividad de las neuronas nociceptivas en la CAC, susceptibles de inhibirse por la estimulación eléctrica del ATV. En las ratas neurectomizadas se ha observado que la autoestimulación del ATV disminuye la conducta de autotomía; por el contrario, la lesión de este núcleo induce un incremento en la conducta antes mencionada.

En esta revisión se destaca la importancia del sistema mesolímbico dopaminérgico en la compleja experiencia afectiva del dolor.

Palabras clave: Dolor, cognición, emoción, dopamina.

Introducción

Todos hemos experimentado dolor, pero su definición no es del todo simple. La mayoría de nosotros concebimos al dolor como una sensación desagradable que se origina en los tejidos lesionados y nos avisa de un daño, pero también tiene cualidades emocionales. Gran parte de los filósofos antiguos pensaban en el dolor como una emoción. Aristóteles lo consideraba la pasión del alma (61,63). ¿Pero qué es el dolor científicamente? Es un fenómeno fisiológico complejo difícil de definir en los seres humanos, y aun más difícil de interpretar en los animales (26,42). El conocimiento científico de la percepción del dolor en los animales se ha obtenido mediante analogías con base en la anatomía comparada, la fisiología, la patología, y mediante inferencias con las respuestas subjetivas del dolor experimentado por los seres humanos (11,26).

Se han propuesto diversas definiciones de la experiencia dolorosa. Algunas incluyen solamente el contenido sensorial, mientras que otras la describen en términos conductuales (52,53). La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor lo define como: "una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño real o potencial del tejido, que incluye una serie de conductas relacionadas con el dolor, visibles o audibles, que pueden estar modificadas por el aprendizaje" (54). Al respecto, Chapman (21) expresa que: "la emoción no es simplemente una consecuencia de la sensación dolorosa que se presenta después de que llega un mensaje sensorial nocivo a la corteza somatosensorial, sino que es una parte fundamental de la experiencia".

Un factor determinante de la experiencia dolorosa, es su temporalidad, por lo que se ha clasificado como agudo y crónico (50). Una lesión breve da lugar a un dolor agudo, conducido por el sistema espinotalámico lateral, cuya intensidad surge y disminuye rápidamente. Por otro lado, el dolor persistente o crónico es evocado después de una lesión nerviosa o de un proceso inflamatorio. Este sistema se conduce por el sistema

espinotalámico medial que pasa por los tractos centrales del tallo cerebral, que mandan impulsos al sistema límbico, que incluye a las regiones subcorticales del cerebro que intervienen en los procesos afectivos (52). Según Melzack (52), este sistema es el responsable del componente emocional del dolor que produce las sensaciones desagradables.

Se han desarrollado varios modelos animales de dolor crónico con los que se intenta esclarecer la complejidad del fenómeno algésico. Estos se han clasificado en tres grupos (1).

Foco central irritativo: en el que las aferencias se modifican y se genera un foco excitatorio en los centros nerviosos. Este modelo se desarrolla mediante la inyección cerebral de sustancias que suprimen el efecto central inhibitorio, como la toxina tetánica, la estricnina y la penicilina, entre otras. Con este modelo se han observado respuestas anormales a la estimulación táctil como la alodinia y la hiperalgesia, así como las conductas de autoagresión (42).

Deaferentación: en ésta se suprime la entrada de información periférica. Este modelo pretende producir el dolor por la denervación, la constricción, el corte de la raíz dorsal o la ablación de un nervio; este procedimiento también dispara la conducta de auto mutilación, aparentemente relacionada con dos factores: con la activación ectópica del neuroma que se forma al cortar el nervio, y con la aparente falta de información periférica aferente (15).

Hiperestimulación: en ésta aumenta la información periférica. El modelo se produce mediante la inyección en los tejidos blandos de agentes inflamatorios como la carragenina (CAR) (13,17,27) y la formalina (14,16,77). Se ha indicado (75) que la inflamación puede causar la sensibilización de las neuronas nociceptivas que generalmente están "silentes" o inactivas, y que desarrollan descargas espontáneas, sensibles a la estimulación periférica. En el modelo de hiperestimulación, la conducta del animal se usa como un parámetro para evaluar la presencia y la intensidad del dolor (1). La conducta clásica que se correlaciona con el dolor en este procedimiento es la vocalización y la postura de evitación (14). Este modelo también puede evocar una conducta anormal de auto agresión en la parte del cuerpo en la que se infiltró el agente inflamatorio.

Se supone que la conducta de auto lesión (CAL) es consecuencia de la entrada de información periférica de mensajes nociceptivos persistentes a estructuras centrales. Según Levitt (42), el complejo patrón de comportamiento sugiere el esfuerzo que se hace para escapar de las sensaciones desagradables. Sin embargo, la conducta se presenta de manera espontánea, como un proceso no continuo, por lo que no se debe de considerar como un dolor permanente y severo. Este comportamiento anormal se ha definido como un trastorno en el que el mismo individuo se produce la lesión en su cuerpo mordiendo o rascándose intensamente (69). La CAL se presenta en las personas que tienen diversos síndromes como el de Lesh Nyhan (8,9,30,59), y el de Gilles de la Tourette (10), así como otros trastornos psiquiátricos: trastorno obsesivo compulsivo (TOC), esquizofrenia y depresión (69).

Se ha sugerido que esta conducta no sólo está relacionada con el dolor crónico, sino también con el dolor

disestésico. En los animales experimentales, al igual que en los seres humanos, se ha sugerido la presencia de disestesias dolorosas en la parte agredida del cuerpo (42).

En este tipo de sensaciones dolorosas desagradables, así como en el dolor crónico, están relacionados factores genéticos (25), cognoscitivos y afectivos no bien identificados hasta el momento (15).

El sistema límbico ocupa un lugar importante por el número de referencias que hay sobre el papel que desempeña en los procesos cerebrales afectivos (20,36,41,73).

Broca sentó las bases anatómicas de lo que llamó el "gran lóbulo límbico", refiriéndose al anillo de tejido que forma la pared medial de cada hemisferio cerebral. Sugirió que la información que procesan estas estructuras se relaciona con el dolor y con el placer (68). Posteriormente, Papez (58) relacionó al cerebro límbico con las emociones. McLean (49), sugirió que el lóbulo límbico interviene en la elaboración de las expresiones de las emociones, y acuña el término "sistema límbico".

Actualmente sabemos que el sistema límbico se identifica con los procesos afectivo-emotivos del cerebro (72). En las investigaciones sobre el dolor, el componente emocional parece fundamental, puesto que ayuda a la adaptación y a la supervivencia de la especie, facilitando el aprendizaje, la memoria y los procesos cognoscitivos relacionados (51).

Hay evidencia de que el sistema límbico recibe proyecciones espinoreticulares y espinotalámicas que desempeñan un papel importante en la dimensión afectiva del dolor (21, 52). La evidencia actual muestra que las estructuras límbicas, aunque desempeñan un papel en muchas otras funciones, proporcionan una base neural para el procesamiento de la información aversivoafectiva del dolor. Aunque la investigación en el campo del dolor aún no ha identificado con precisión las conexiones que hay entre la nocicepción y el procesamiento límbico, hay fundamentalmente, evidencias psicocirúrgicas de imágenes funcionales cerebrales, y de la electrofisiología que indican que uno de los que integran la experiencia dolorosa afectiva del sistema límbico es la corteza del cíngulo. Una de las áreas cerebrales vinculadas al sistema límbico y su componente emotivo-afectivo es la corteza anterior del cíngulo (CAC)(24, 74).

La corteza del cíngulo se localiza en la superficie medial frontal del cerebro, a lo largo del cuerpo calloso. Es un componente mayor del sistema límbico que interviene en el procesamiento de la información afectiva, cognoscitiva, sensorial, motora, procesos atentos en las funciones de aprendizaje y de memoria.

Se ha observado que la actividad excesiva de esta área, como en las crisis convulsivas, produce alteraciones en los estados de conciencia, en los estados afectivos y en la expresión de las emociones, e influye en la actividad esquelotomotora y autonómica. Se ha indicado que en las patologías clínicas, la hiperactividad del cíngulo provoca conductas psicopáticas, sociopáticas y estereotípicas, un comportamiento social aversivo, síndromes como el de Gilles de la Tourette y trastorno obsesivo compulsivo.

Por otra parte, la poca actividad en el cíngulo, debido a las lesiones quirúrgicas o a los infartos, contribuye a que se presenten trastornos como la depresión, el

mutismo aquinético y la disminución de la percepción de la autoconciencia, de la iniciación motora, del comportamiento aversivo y de la respuesta al dolor (24).

Durante más de cuatro décadas se ha utilizado la ablación del CAC (cingulectomía) o la interrupción del haz del cíngulo (cingulotomía) para manejar a los pacientes con dolor crónico, así como a los pacientes con cáncer, que presentan dolor refractario al tratamiento farmacológico; también en los pacientes psiquiátricos con trastornos de neurosis obsesivo-compulsiva y con enfermedad depresiva (22, 40). Los pacientes con cingulotomía indican que pueden identificar en su cuerpo, la fuente de la estimulación sensorial nociva pero ya no les importa; es decir, el dolor pierde su cualidad de alarma desagradable. Estos hechos ponen de manifiesto el importante papel que desempeñan las estructuras prefrontales, como la corteza del cíngulo, en el matiz afectivo de los procesos relacionados con el dolor persistente. Recientemente, en los estudios sobre el dolor, en los que se usó la tomografía por emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética funcional, mostraron la activación de la CAC con diferentes estímulos nocivos. Rainville y cols. (62) observaron que aumentaba la actividad de la CAC, por los pacientes calificados como displacentera y asociada a un estímulo doloroso. Así mismo, Craig y cols. (19) en otra investigación, consideraron que la importancia de la CAC se reflejaba como un componente del procesamiento de la información dolorosa desagradable, cuando se activa esta área en el individuo al que se le presenta una ilusión sensorial no algésica, pero que considera dolorosa.

En los experimentos con animales sobre la lesión y la estimulación de la CAC, han arrojado resultados muy interesantes. Se ha indicado que algunas neuronas de esta área responden a los estímulos nociceptivos eléctricos, mecánicos, térmicos y químicos, tanto en forma contralateral como ipsilateral. Así mismo sus neuronas responden a la estimulación de un amplio campo receptivo, tanto a la estimulación somatosensorial como a la visceral. Todo esto indica la gran complejidad y selectividad de la CAC en el procesamiento de la información nociceptiva asociada al componente afectivo cognoscitivo del dolor (24, 74).

El sistema mesolímbico dopaminérgico

Una de las estructuras estrechamente relacionadas con el sistema límbico es el área tegmental ventral (ATV), cuya actividad dopaminérgica sobre el CAC ha recibido poca atención, pero que es de gran interés para el estudio del dolor.

El ATV contiene al grupo A10 de las neuronas dopaminérgicas, que consiste en un pequeño grupo heterogéneo de células que subyacen juntas cerca de la línea media, en la base del *tegmentum* del cerebro medio (mesencéfalo) (figura 1).

El ATV proyecta y recibe proyecciones de una gran variedad de núcleos. Setenta por ciento de las proyecciones del ATV son dopaminérgicas, y sus principales terminales están en las estructuras del sistema límbico (56). Dentro de las conexiones eferentes dopaminérgicas



Figura 1. Esquema en el que se muestra la localización anatómica del área tegmental ventral (ATV) y su principal proyección dopaminérgica por medio del haz medial del cerebro anterior a la corteza anterior del cíngulo (CAC). Sistema mesolímbico dopaminérgico.

gicas del ATV se han distinguido dos diferentes sistemas por su distribución y su función: a) el sistema mesolímbico, que proyecta del ATV al componente medial del sistema límbico y b) el sistema mesocortical que tiene proyecciones a la neocorteza, y más densamente a la corteza prefrontal. Estos dos sistemas intervienen en los síntomas de diferentes enfermedades neurológicas y psiquiátricas, como la esquizofrenia, el Parkinson, el Gilles de la Tourette, etc. (38). Esto demuestra que el sistema dopaminérgico del ATV está en una posición anatómica determinante para la relación que hay entre el sistema límbico y la corteza del cíngulo.

El ATV envía proyecciones dopaminérgicas a la CAC (laminas II a V) mediante el sistema mesolímbico dopaminérgico, por el haz medial del cerebro anterior (65).

Los estudios anatómicos demuestran que el ATV, en general, y sus proyecciones dopaminérgicas, en particular, intervienen en la modulación de la función neural integrativa en diversas regiones del cerebro (56). Se le han atribuido diferentes funciones al ATV en distintos procesos, como el reforzamiento (12), la adicción (18, 28), el estrés (5, 35, 38), el dolor y la antialgesia (2-7). Con respecto al dolor y la antialgesia, hay evidencia experimental del papel que desempeña el ATV en la modulación nociceptiva dopaminérgica (2, 6).

Mediante la estimulación electrofisiológica del ATV se ha encontrado que disminuye las respuestas conductuales nociceptivas en el dolor agudo y crónico. En las ratas neurectomizadas se ha observado que la autoestimulación del ATV disminuye la conducta de

autotomía (67). También la estimulación eléctrica del ATV aumenta el umbral de la respuesta conductual a la estimulación nociceptiva mecánica en la rata (48). Más aún, hay evidencia electrofisiológica de que 73% de la actividad espontánea e inducida de las neuronas nociceptivas en el CAC, son susceptibles de inhibirse por medio de la estimulación eléctrica del ATV (29, 34). Así mismo, se ha reportado que la estimulación periférica mecanonociceptiva incrementa la expresión de un marcador de actividad nerviosa funcional, el c-fos (45, 46, 70), e inhibe 37% de las células del ATV (33). En cuanto a la estimulación por medios químicos se ha indicado que la aplicación iontoforética de dopamina disminuye la frecuencia de disparo de 53% de las neuronas en la corteza prefrontal. De igual manera, la aplicación local periférica de la sustancia P aumenta la actividad neuronal en 83% de las células del ATV (76). Se ha observado que los agonistas opiodes aumentan la actividad metabólica dopaminérgica (47) y que con el factor liberador de corticotropina se puede incrementar la actividad locomotora y el metabolismo dopaminérgico (37).

Por el contrario, la lesión de este núcleo induce un incremento en la conducta de automutilación (31, 66) y en la respuesta conductual en las pruebas de dolor agudo (66), y la potenciación y el incremento de la CAL (60). En otro contexto, también se ha documentado que las neuronas dopaminérgicas del ATV median la analgesia inducida por estrés (5).

La efectividad para aliviar el dolor crónico, conferida por algunos fármacos psicotrópicos, particularmente antidepresivos, que tienen como mecanismo de acción

la inhibición de la recaptura de las aminas, se debe en parte a la acción dopaminérgica en los fenómenos antialgésicos relacionados con los procesos cognoscitivo-afectivos. La dopamina *per se* se ha relacionado directamente con la modulación del dolor (64, 65). Por ejemplo, se ha mostrado la eficacia de la administración sistémica de L-dopa (precursor dopaminérgico) en el tratamiento de diversas condiciones dolorosas crónicas, como el herpes, el dolor por cáncer, el dolor en los pacientes con enfermedad de Parkinson y en otros dolores neuropáticos. Aunque en las ratas se ha encontrado que la L-dopa tiene efectos paradójicos, a bajas dosis facilita el dolor y a altas dosis provoca una respuesta antinociceptiva (57). La administración de agonistas dopaminérgicos (anfetaminas, cocaína, apomorfina), además de evocar hiperactividad y estereotipias conductuales, como morderse (23) o efectuar movimientos circulares repetitivos (71), provocan tal grado de analgesia que se ha establecido la administración de anfetamina o cocaína como un modelo para evaluar otros fármacos administrados en condiciones dolorosas (43, 55). Los agonistas dopaminérgicos también producen disminución de las conductas antialgésicas en los modelos animales (44). Por el contrario, la administración de antagonistas dopaminérgicos (haloperidol y pimozide) a las ratas tiene un efecto algogénico (39). Sin embargo, algunos trabajos invitan a ahondar en la investigación de la actividad dolor-analgesia de la dopamina puesto que se ha sugerido un posible efecto dosis dependiente (32) o ningún efecto en algunas zonas del cerebro (3).

Estas evidencias nos llevaron a investigar la posible participación del ATV como parte del sistema mesolímbico dopaminérgico que proyecta al CAC, en un modelo de dolor crónico inducido por la infiltración de CAR en la pata de la rata, evaluado como CAL.

Los datos experimentales obtenidos en nuestro laboratorio indican que la falta de dopamina que resulta de la lesión de ATV incrementa la CAL; por el contrario, la estimulación eléctrica del mismo núcleo retarda la aparición de la conducta anormal. Estos resultados concuerdan con lo anteriormente reportado en la bibliografía, y demuestran el papel inhibitorio importante que ejerce la dopamina, a través del sistema mesolímbico dopaminérgico, en la expresión de las conductas patológicas producidas por el dolor crónico. Estas conductas pueden constituirse en un buen modelo animal que refleje los procesos que se llevan a cabo en el dolor crónico y en otros padecimientos de los seres humanos.

Aunque el procesamiento de la información del componente afectivo del dolor está gobernado por muchos neurotransmisores y por la intervención de diversas vías neurales, la dopamina, en particular, parece desempeñar un papel relevante. En esta revisión hacemos hincapié en la importancia del sistema mesolímbico dopaminérgico en la compleja experiencia afectiva del dolor. Esta limitada perspectiva pretende ofrecer una versión simplificada de un modelo que cuenta una historia enfocada a un solo sistema.

REFERENCIAS

1. ALBE-FESSARD D, MAG, RAMPIN O: Comparison of different animal models of chronic pain. En: *Advances in Pain Research and Therapy*, Lipton S y cols (eds), 11-27 R Press, Nueva York, 1990.
2. ALTIER N, STEWART J: Dopamine receptor antagonists in the nucleus accumbens attenuate analgesia induced by ventral tegmental area substance P or morphine and by nucleus accumbens amphetamine. *Pharmacology Experimental Therapeutics*, 285:208-15, 1998.
3. ALTIER N, STEWART J: Intra-VTA infusions of the substance P analogue, DiMe-C7, and intra-accumbens infusions of amphetamine induce analgesia in the formalin test for tonic pain. *Brain Research*, 628:279-85, 1993.
4. ALTIER N, STEWART J: Neuropeptide FF in the VTA blocks the analgesic effects of both intra-VTA morphine and exposure to stress. *Brain Research*, 758:250-4, 1997.
5. ALTIER N, STEWART J: Opioid receptors in the ventral tegmental area contribute to stress-induced analgesia in the formalin test for tonic pain. *Brain Research*, 718:203-6, 1996.
6. ALTIER N, STEWART J: Tachykinin NK-1 and NK-3 selective agonists induce analgesia in the formalin test for tonic pain following intra-VTA or intra-accumbens microinfusions. *Behavioural Brain Research*, 89:151-65, 1997.
7. ALTIER N, STEWART J: The tachykinin NK-1 receptor antagonist, RP-67580, infused into the ventral tegmental area prevents stress-induced analgesia in the formalin test. *Physiology Behavior*, 66:717-21, 1999.
8. ANDERSON L T, ERNST M: Self-injury in Lesch-Nyhan disease. *J Autism Developmental Disorders*, 24:67-81, 1994.
9. BREESE GR, CRISWELL HE, DUNCAN GE, MUELLER RA: Dopamine deficiency in self-injurious behavior. *Psychopharmacol Bull*, 25:353-7, 1989.
10. BUITELAAR JK: Self-injurious behaviour in retarded children: clinical phenomena and biological mechanisms. *Acta Paedopsychiatr*, 56:105-11, 1993.
11. CARLI G: The existence of pain in animals. En: *Pain and Society*. Kosterlitz H W, Tenerius L V, p. 3-12, Verlag Chemie, Berlín, 1980.
12. CARLSON NR: *Physiology of Behavior*. Ally & Bacon, Boston, 1998.
13. CASTRO-LOPES JM, TAVARES I, TOLLE TR, COIMBRA A: Carrageenan-induced inflammation of the hind foot provokes a rise of GABA-immunoreactive cells in the rat spinal cord that is pre-sevoted by peripheral neurectomy or neonatal capsaicin treatment. *Pain*, 56:193-201, 1994.
14. CODERRE T J, FUNDYTUS ME, MCKENNA JE, DALAL S, MELZACK S: The formalin test: a validation of the weighted-scores method of behavioural pain rating. *Pain*, 54:43-50, 1993.
15. CODERRE TJ, GRIMES RW, MELZACK R: Deafferentation and chronic pain in animals: an evaluation of evidence suggesting autotomy is related to pain. *Pain*, 26:61-84, 1986.
16. CODERRE TJ, VACCARINO AL, MELZACK R: Central nervous system plasticity in the tonic pain response to subcutaneous formalin injection. *Brain Research*, 535:155-158, 1990.
17. CONDES-LARA M, SANCHEZ-MORENO RM, OMANAZAPATA I: Cortical facilitatory action on centralis lateralis thalamic activity during the development of carrageenin-produced inflammation. *Archives Medical Research*, 27:265-73, 1996.
18. CORRIGALL WA, FRANKLIN KB, COEN KM, CLARKE PB: The mesolimbic dopaminergic system is implicated in the reinforcing effects of nicotine. *Psychopharmacology*, 107:285-9, 1992.

19. CRAIG AD, REIMAN EM, EVANS A, BUSHNELL MC: Functional imaging of an illusion of pain [see comments]. *Nature*, 384:258-60, 1996.
20. CRAWFORD JP: The anatomy of emotion. *Med Hypotheses*, 4:311-23, 1978.
21. CHAPMAN CR: Limbic processes and the affective dimension of pain. *Prog Brain Res*, 110:63-81, 1996.
22. DAVIS KD, HUTCHISON WD, LOZANO A M, DOSTROVSKY J O: Altered pain and temperature perception following cingulotomy and capsulotomy in a patient with schizoaffective disorder. *Pain*, 59:189-99, 1994.
23. DELFS J, KELLEY A: The role of D1 and D2 dopamine receptor in oral stereotypy induced by dopaminergic stimulation of the ventrolateral striatum. *Neuroscience*, 39:59-67, 1990.
24. DEVINSKY O, MORRELL MJ, VOGT BA: Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 118(Pt 1):279-306, 1995.
25. DEVOR M, INBAL R, GOVRIN-LIPMANN R: Genetic factors in the development of chronic pain. En: *Genetics of the Brain*. Lieblisch I (ed), p. 273-296. Elsevier Biomedical, Amsterdam 1982.
26. ERICKSON H: Animal pain. En: *Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience*. (CD-rom ed.). Adelman G, Smith B H (eds). Elsevier Science, Londres, 1997.
27. FLETCHER D, KAYSER V, GUILBAUD G: Influence of timing of administration on the analgesia effect of bupivacaine infiltration in carrageenin-injected rats. *Anesthesiology*, 84:1129-37, 1996.
28. FRANKLIN KB: Analgesia and the neural substrate of reward. *Neurosci Biobehav Rev*, 13:149-54, 1989.
29. GOUBOUT R, MANTZ J, PIROT S, GLOWINSKI J, THIERRY AM: Inhibitory influence of the mesocortical dopaminergic neurons on their target cells: electrophysiological and pharmacological characterization. *J Pharmacology Experimental Therapeutics*, 258:728-38, 1991.
30. GOLDSTEIN M: Dopaminergic mechanisms in self-inflicting biting behavior. *Psychopharmacol Bull*, 25:349-52, 1989.
31. GOREA E, LOMBARD MC: The possible participation of a dopaminergic system in mutilating behavior in rats with forelimb deafferentation. *Neuroscience Letters*, 48:75-80, 1984.
32. GUPTA YK, CHUGH A, SETH SD: Opposing effect of apomorphine on antinociceptive activity of morphine: a dose-dependent phenomenon. *Pain*, 36:263-9, 1989.
33. HENTALL ID, KIM JL, GOLLAPUDI L: Responses of neurons in the ventromedial midbrain to noxious mechanical stimuli. *Neuroscience Letters*, 133:215-8, 1991.
34. JAY TM, GLOWINSKI J, THIERRY AM: Inhibition of hippocampoprefrontal cortex excitatory responses by the mesocortical DA system. *Neuroreport*, 6:1845-8, 1995.
35. JENSEN TS, SMITH DF: The role of consciousness in stress-induced analgesia. *J Neural Transm*, 52:55-60, 1981.
36. JOSEPH R: The limbic system: emotion, laterality, and unconscious mind. *Psychoanalytic Review*, 79:405-56, 1992.
37. KALIVAS P W, DUFFY P, LATIMER L G: Neurochemical and behavioral effects of corticotropin-releasing factor in the ventral tegmental area of the rat. *J Pharmacol Exp Ther*, 242:757-763, 1987.
38. KANDEL E R, SCHWARTZ JM, JESSEL TM: *Principles of Neural Science*. Appleton & Lange, Norwalk, 1991.
39. KLOCKGETHER T, SCHWARZ M, TURSKE L, SONTAG KH: Catalepsy after microinjection of haloperidol into the rat medial prefrontal cortex. *Exp Brain Res*, 70:445-7, 1988.
40. KURODA R, YORIMAE A, YAMADA Y, FURUTA Y, KIM A: Frontal cingulotomy reconsidered from a WGA-HRP and c-Fos study in cat. *Acta Neurochir Suppl*, 64:69-73, 1995.
41. LeDOUX JE: Emotional memory systems in the brain. *Behavioural Brain Research*, 58:69-79, 1993.
42. LEVITT M: Dysesthesias and self-mutilation in humans and subhumans: a review of clinical and experimental studies. *Brain Research*, 357:247-90, 1985.
43. LIN Y, MORROW TJ, KIRITSY-ROY JA, TERRY LC, CASEY KL: Cocaine: evidence for supraspinal, dopamine-mediated, non-opiate analgesia. *Brain Research*, 479:306-12, 1989.
44. LYERLY MA, ROSSITCH JR, OVELMEN-LEVITT EJ, NASHOLD BS: The deafferentation syndrome in the rat: effects of intraventricular apomorphine. *Experimental Neurology*, 100:188-202, 1988.
45. MA QP, ZHOU Y, HAN JS: Electroacupuncture accelerated the expression of c-Fos protooncogene in dopaminergic neurons in the ventral tegmental area of the rat. *International J Neuroscience*, 70:217-22, 1993.
46. MA QP, ZHOU Y, HAN JS: Noxious stimulation accelerated the expression of c-fos protooncogene in cholecystokinergic and dopaminergic neurons in the ventral tegmental area. *Peptides*, 14:561-6, 1993.
47. MANNING BH, FRANKLIN KB: Morphine analgesia in the formalin test: reversal by microinjection of quaternary naloxone into the posterior hypothalamic area or periaqueductal gray. *Behavioural Brain Research*, 92:97-102, 1998.
48. MAYER DJ, LIEBESKIND JC: Pain reduction by focal electrical stimulation of the brain: an anatomical and behavioral analysis. *Brain Res*, 68:73-93, 1974.
49. McLEAN PD: Some psychiatric implications of physiological studies on frontotemporal portion of limbic system (visceral brain). *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 4:374-382, 1952.
50. MELZACK R: Pain past, present and future. *Canadian J Experimental Psychology*, 47:615-29, 1993.
51. MELZACK R: Phylogenetic evolution of pain expression on animals. En: *Pain and Society*, Kosterlitz H W, Tenerius L V (eds) p. 3-12, Verlag Chemie, Berlin, 1980.
52. MELZACK R: Tragedy of needless pain. *Scientific American*, 262(2):19-25, 1990.
53. MELZACK R, WALL PD: *The Challenge of Pain*. Penguin Books, Londres, 1996.
54. MERSKEY H, BODGUK N: *Classification of Chronic Pain: Description of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms*, 210, IASP Press, Seattle, 1990.
55. MORGAN MJ, FRANKLIN KB: Dopamine receptor subtypes and formalin test analgesia. *Pharmacology Biochemistry Behavior*, 40:317-22, 1991.
56. OADES RD, HALLIDAY GM: Ventral tegmental (A10) system: neurobiology. 1. Anatomy and connectivity. *Brain Research*, 434:117-65, 1987.
57. PAALZOW G: L-dopa induces opposing effects in intact rats: (-) sulphiride, SCH 23390 or alpha methyl DL p tyrosine methylester hydrochloride reveals profound hyperalgesia in large antinociceptive doses. *J Pharmacol Exp Ther*, 263:470-479, 1992.
58. PAPEZ JW: A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiatry*, 38:725-743, 1937.
59. PELLICER F, BUENDIA-ROLDAN I, PALLARES-TRUJILLO VC: Selfmutilation in the Lesch-Nyhan syndrome: a corporal consciousness problem?—a new hypothesis. *Medical Hypotheses*, 50:43-7, 1998.
60. PELLICER F, TORRES-LOPEZ E, SOTRES-BAYON F, DEL-ANGEL R: Lesion and stimulation of the ventral tegmental area modifies pathologic pain process induced by a painful inflammatory process in the rat. *Noveno Congreso Mundial Sobre Dolor*, 1:276-277, 1999.
61. PROCACCI P: History of the pain concept. En: *Pain and Society*, Kosterlitz H W, Tenerius L V (eds), p. 3-12. Verlag Chemie, Berlin, 1980.
62. RAINVILLE P, DUNCAN GH, PRICE DD, CARRIER B, BUSHNELL MC: Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*, 277:968-71, 1997.
63. REY R: *The History of Pain*. Harvard University Press Londres, 1995.
64. ROTH R H: Dopamine. En: *Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience* (CD-rom ed.), Adelman G, Smith B H (eds). Elsevier Science, Londres, 1997.
65. ROTH RH, ELSWORTH JD: Dopamine systems. En: *Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience* (CD-rom ed.). Adelman G, Smith B H (eds): Elsevier Science, Londres, 1997.

66. SAADE NE, ATWEH S F, BAHUTH N B, JABBUR SJ: Augmentation of nociceptive reflexes and chronic deafferentation pain by chemical lesions of either dopaminergic terminals or midbrain dopaminergic neurons. *Brain Research*, 751:1-12, 1997.
67. SARKIS D, SOUTEYRAND JP, ALBE-FESSARD D: Self-stimulation in the ventral tegmental area suppresses self-mutilation in rats with forelimb deafferentation. *Neuroscience Letters*, 44:199-204, 1984.
68. SCHILLER F: *Paul Broca: Founder of French Anthropology, Explorer of the Brain*. Oxford University Press, Nueva York, 1992.
69. SHARMA R, MANCHANDA SK, NAYAR U: Role of opioid receptors in self-aggression in rats. *Indian J Physiology Pharmacology*, 35:165-9, 1991.
70. SMITH WJ, STEWART J, PFAUS JG: Tail pinch induces fos immunoreactivity within several regions of the male rat brain: effects of age. *Physiology Behavior*, 61:717-23, 1997.
71. St-PIERRE J, BEDARD P: Systemic administration of the NMDA receptor antagonist MK-801 potentiates circling induced by intrastriatal microinjection of dopamine. *Eur J Pharmacol*, 272:123-129, 1995.
72. SWANSON L W: Limbic system. En: *Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience* (CD-rom ed.), Adelman G, Smith B H (eds). Elsevier Science, Londres, 1997.
73. VANDERWOLF CH, KELLY ME, KRAEMER P, STREATHER A: Are emotion and motivation localized in the limbic system and nucleus accumbens? *Behavioural Brain Research*, 27:45-58, 1988.
74. VOGT BA: Cingulate cortex. En: *Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience* (CD-rom ed.), Adelman G, Smith B H (eds). Elsevier Science, Londres, 1997.
75. WALL PD: Pain: Neurophysiological mechanisms. En: *Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience* (CD-rom ed.), Adelman G, Smith B H (eds). Elsevier Science, Londres, 1997.
76. WEST CH, MICHAEL RP: Substance P injections into the ventral tegmentum affect unit activity in mesolimbic terminal regions. *Brain Research Bulletin*, 26:229-33, 1991.
77. WHEELER-ACETO H, PORRECA F, COWAN A: The rat paw formalin test: comparison of noxious agents. *Pain*, 40:229-38, 1990.

SALUD MENTAL

SUSCRIPCIONES 2000

	M.N.	US Dólares
– Suscripción anual para México	\$ 430.00	
– Estudiantes mexicanos con credencial vigente	\$ 250.00	
– Suscripción anual para instituciones en el extranjero (Annual subscriptions for institutions abroad)		110.00
– Suscripción anual para personas físicas en el extranjero (Personal subscriptions abroad)		90.00
– Números atrasados (past issues)	\$ 140.00	33.00

- El envío de la revista se hace por vía de superficie.
- Las suscripciones empiezan con el primer número de año
(Subscriptions begin with the first issue of calendar year)
- Las suscripciones se envían cuatro semanas después de haber recibido el pago
(Subscriptions begin 4 weeks following receipt of payment)
- Las reclamaciones para los ejemplares no recibidos deberán hacerse antes de que pasen 6 meses de la publicación de cada número
(Claims may be submitted to the publisher for missing issues in a period of 6 months after publication of each individual issue)

Correspondencia y suscripciones en:

Composición Editorial Láser, S.A. de C.V.
 Revista Salud Mental
 Lago Alberto 442-7, Col. Anáhuac
 11320 México D. F.
 Tels.: 260 02 50 y 260 00 48
 Fax: 260 00 48

Director de la Publicación:
 Dr. Ramón De La Fuente

No. ISSN: 0185-3325