

Universidad Nacional Autónoma de México



Doctorado en Ciencias Biomédicas

Instituto de Neurobiología

**Resonancia Magnética Funcional a 3.0 T en Sujetos
Amputados Durante la Sensación del Miembro Fantasma**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE:
DOCTOR EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

PRESENTA:

ERICK HUMBERTO PASAYE ALCARAZ

DIRECTOR DE TESIS:

DR. FERNANDO A. BARRIOS ÁLVAREZ

COMITÉ TUTORAL

DR. RAÚL GERARDO PAREDES GUERRERO

DR. JUAN FERNÁNDEZ RUIZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dedicatoria

Dedico este trabajo a mi Familia, quien ha sido mi pilar durante todo este tiempo de esfuerzo.

A mi esposa Iris quien me apoyo siempre en todas mis decisiones.

A mi hija Yatzel quien me dio la fuerza que nunca había sentido antes para salir adelante y concluir este trabajo.

A mi Padre José Gerardo y a mi Madre María de los Ángeles que caminaron a mi lado durante este trabajo guiando mi camino.

A mis hermanos David y Araceli que siempre conté con ellos.

A todos ustedes muchas gracias por haberme apoyado y confiado en mí.

Agradecimientos

Agradezco al M. en C. Sarael Alcauter Solorzano compañero y amigo, por toda su ayuda y colaboración en esta investigación pues sin ella no habría sido posible concluirse, por todas esas horas de trabajo juntos.

A mi Tutor Principal Dr. Fernando A. Barrios, compañero y amigo durante la realización de este trabajo.

A mis compañeros, compadres y amigos, Rafael Favila, Fernando Iturbe, Jorge Paz, quienes apoyaron en este trabajo.

Agradezco muy especialmente a Roberto Mercadillo compañero y amigo, que me ayudo a poder concluir este trabajo, el cual reviso con mucho detalle durante algunas noches de desvelo, gracias Rober por todo tu tiempo.

Al Instituto de Neurobiología de la UNAM y al Posgrado en Ciencias Biomédicas de la UNAM, por haberme permitido realizar mis estudios de posgrado en tan distinguido programa y en casa de estudios.

Al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS y al Departamento de Resonancia Magnética por el apoyo prestado para utilizar su equipo de 3.0T

A la Jefa del Departamento de Imágenes Cerebrales del Instituto Nacional de Psiquiatría Dra. Lourdes Martínez Gudiño por el apoyo en la adquisición de imágenes.

A la Dra. María del Refugio Pacheco y al Dr. Arturo Ramírez Mayorga Jefes del Servicio de Amputados del Instituto Nacional de Rehabilitación, por la referencia de los pacientes amputados que participaron en este trabajo.

En forma muy especial a todos los pacientes amputados que participaron en forma desinteresada en este estudio.

Al personal del Instituto de Neurobiología, M. en C. Juan José Ortiz, por su apoyo en la revisión en la secuencia de pulso y transferencia de datos relacionados con este trabajo. Al M. en C. Leopoldo Gonzales Santos por su ayuda con los procesos de análisis de imagen y respaldo de información de imagen de este proyecto. Al M. en C. Leonor Casanova, responsable del Posgrado del INB, por toda su ayuda en procesos administrativos, A la Psic. Lourdes Lara Ayala, por su ayuda con todas las videoconferencias para exámenes tutelares y reuniones de trabajo durante todo mi trabajo del doctorado.

Al CONACyT por la beca doctoral 197903, y a DGAPA PAPIIT donativo IX219104 por los recursos económicos para costear las imágenes por resonancia de este proyecto.

Contenido

Contenido.....	1
Resumen.....	4
CAPITULO 1	6
<i>Fundamentos de la Imagenología por Resonancia Magnética Funcional (IRMF)</i>	6
<i>Introducción a la Neuroimagen Funcional</i>	6
<i>Metabolismo Neuronal y Acoplamiento Vascular</i>	8
<i>Sistema Vascular del Cerebro</i>	10
<i>Hemoglobina</i>	11
<i>Imagen por Resonancia Magnética (IRM)</i>	12
<i>El Comienzo de la IRMF</i>	13
<i>Contraste por Nivel de Oxigenación en la Sangre (BOLD)</i>	16
<i>Función de la Respuesta Hemodinámica</i>	19
<i>Adquisición de Imágenes en Resonancia Magnética Funcional</i>	20
<i>Secuencias de Pulsos de Radio Frecuencia en IRMF Imágenes Eco-Planares (EPI)</i>	20
<i>Paradigma</i>	24
<i>Procesamiento de Datos y Mapeo Estadístico</i>	24
<i>Corrección Temporal de la Adquisición</i>	25
<i>Corrección del Movimiento</i>	26
<i>Corregistro</i>	27
<i>Segmentación</i>	28
<i>Normalización espacial</i>	28
<i>Suavizado</i>	30
<i>Análisis Estadístico</i>	30
CAPITULO 2	34
<i>Miembro Fantasma</i>	34
<i>Las vías sensoriales</i>	34
<i>Mecanorreceptores</i>	35
<i>Vía dorsal-leminiscal medial</i>	37
<i>Vía Espinotalámica</i>	37
<i>El Fenómeno del Miembro Fantasma</i>	39
<i>Incidencia</i>	39

<i>Duración</i>	40
<i>Partes del Cuerpo</i>	40
<i>Posturas</i>	41
<i>Movimiento del Fantasma</i>	41
<i>Telescoping</i>	41
<i>Factores atenuantes y estimulantes</i>	42
<i>Fantasmas Congénitos</i>	43
<i>Dolor Fantasma</i>	44
<i>Correlatos Neurales del Miembro Fantasma</i>	45
CAPITULO 3	47
<i>Hipótesis</i>	47
<i>Objetivos</i>	47
<i>Metodología Experimental</i>	48
<i>Criterios de Inclusión Pacientes</i>	48
<i>Criterios de Exclusión de Pacientes</i>	48
<i>Criterios de Inclusión de Controles</i>	49
<i>Criterios de Exclusión de Controles</i>	49
<i>Flujograma del Estudio</i>	50
<i>Visitas del Estudio.</i>	50
<i>Protocolo de Imagen</i>	51
<i>Estimulación</i>	51
<i>Paradigma</i>	52
<i>Infraestructura</i>	55
<i>Análisis</i>	55
CAPITULO 4	57
<i>Resultados</i>	57
<i>Sujetos Control</i>	58
<i>Pacientes</i>	61
<i>Paciente y Controles</i>	64
CAPITULO 5	65
<i>Conclusiones</i>	65
<i>Conclusiones para el grupo control</i>	66
<i>Activación en la región somatosensorial primaria (SI)</i>	66
<i>Activación en la corteza somatosensorial de segundo orden (SII) y en lóbulos frontales</i>	69

<i>La corteza insular</i>	72
<i>Conclusiones para los pacientes amputados</i>	74
<i>Bibliografía</i>	84
<i>Índice de Ilustraciones</i>	91
<i>Índice de Tablas</i>	95
<i>Apéndice 1</i>	96
<i>Resultados Individuales Sujetos Control</i>	96
<i>Imágenes Muslo Derecho</i>	96
<i>Imágenes Muslo Izquierdo</i>	97
<i>Imágenes Pie Derecho</i>	97
<i>Imágenes Pie Izquierdo</i>	98
<i>Resultados Individuales Pacientes Amputados</i>	99
<i>Imágenes Muñón</i>	99
<i>Imágenes Muslo Izquierdo</i>	101
<i>Apéndice 2</i>	105
<i>Información del Estudio Para Pacientes</i>	105
<i>Consentimiento Informado</i>	106
<i>Historial Clínico</i>	107
<i>Registro del Miembro Fantasma Muslo Derecho</i>	110
<i>Cuestionarios Post Registro De Mf</i>	111

Resumen

El fenómeno neurológico conocido como sensación del miembro fantasma, en pacientes amputados, ha servido como paradigma para estudiar la plasticidad de las cortezas sensorial y motora principalmente, sin embargo la experiencia de esta sensación nunca ha sido utilizada específicamente para investigar los mecanismos neurales como la percepción consciente del miembro fantasma, como parte integrativa de la imagen corporal en estos pacientes. La mayoría de los estudios realizados en pacientes amputados han sido en amputaciones de miembros superiores usando magnetoencefalografía (Dostrovsky, 1999) y/o resonancia funcional (Ersland et al., 1996) recientemente se han publicado trabajos de resonancia funcional (IRMF) en pacientes amputados de miembros inferiores (Romero-Romo et al., 2010) y (Condes et al 1999). En este trabajo presentamos el estudio del mapeo funcional de la actividad cerebral de pacientes amputados de miembros inferiores transfemorales, durante la sensación del miembro fantasma. El mapeo funcional se obtuvo por medio de Imagenología por Resonancia Magnética Funcional (IRMf) a 3.0 T por contraste del nivel de oxigenación en la sangre, usando un paradigma diseñado en bloques durante la adquisición de imágenes dinámicas pesadas a T2*. Imágenes funcionales de 12 pacientes amputados de miembro pélvico derecho se registraron entre sí para corregir a movimiento, se normalizaron al espacio de referencia común MNI (Montreal Neurological Institute), y se filtraron, para comparar con imágenes funcionales equivalentes de 18 sujetos control obtenidos bajo condiciones equivalentes de estimulación. El registro, normalización y cálculo estadístico se efectuaron usando el programa SPM (Friston, 2007a). Durante el experimento se utilizó como estimuladora una escobilla de cerdas suaves compatible con campos magnéticos. Los resultados nos permitieron analizar si existe alguna diferencia en las áreas activadas de la corteza primaria somatosensorial ipsilaterales o contralaterales a la representación cortical del miembro amputado así como del miembro intacto, además de poder observar las diferencias entre pacientes amputados y sujetos control, para determinar si existen diferencias en activación específica involucrada durante la experiencia del miembro fantasma. El interés del proyecto es determinar ¿cuál es la actividad neurofuncional que subyace a la estimulación sensorial superficial en el muñón generadora de sensación fantasma en pacientes amputados a nivel transfemoral?, ¿cuáles son las áreas cerebrales relacionadas en el procesamiento espacial y la identificación de las áreas cerebrales relacionadas con el procesamiento espacial de

estímulos sensoriales en pacientes con amputación del miembro pélvico derecho a nivel transfemoral? ¿Existen diferencias entre los correlatos neurales de este tipo de estimulación entre sujetos con su miembro intacto y los pacientes amputados?

CAPITULO 1

Fundamentos de la Imagenología por Resonancia Magnética Funcional (IRMF)

El alto coeficiente metabólico del cerebro requiere de un flujo continuo de sangre que le proporcione la glucosa y el oxígeno necesarios para llevar a cabo su actividad basal. Es a partir de este requerimiento metabólico, como podemos inferir la actividad neuronal que se correlaciona con algún tipo de proceso cognitivo, mediante el uso de la Imagenología por Resonancia Magnética Funcional (IRMF). En este capítulo, explicaremos los fundamentos físicos y fisiológicos que subyacen a esta herramienta de investigación.

Introducción a la Neuroimagen Funcional

La IRMF y otras técnicas imagenológicas utilizadas en la actualidad, permiten inferir la actividad neuronal a través de algún proceso fisiológico inherente a esta actividad. Por ejemplo, la Tomografía por Emisión de Positrones o PET (por sus siglas en inglés “Positron Emission Tomography”) y la Tomografía por Emisión de Fotón Único o SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) se basan en detectar y analizar la distribución tridimensional que adopta en el interior del cuerpo un radiofármaco de vida media ultracorta, administrado a través de una inyección intravenosa. El más importante de los fármacos utilizados para PET, es el Flúor-18, el cual es capaz de unirse a la 2-O-trifluorometilsulfonil manosa para obtener el trazador 18-Flúor-Desoxi-Glucosa (18FDG), a través de lo cual es posible identificar, localizar y cuantificar, el consumo de glucosa (Toga & Mazziotta, 2002). Algunas desventajas de estas técnicas son sus altos costos, así como el acceso limitado a estos

equipos en el país. Además, es necesario un estricto comité ético de investigación, para evaluar las repercusiones de la radiación ionizante y el uso de sustancias de contraste.

Por otro lado, la Magnetoencefalografía (MEG) se fundamenta en los pequeños campos magnéticos que desencadena la actividad cerebral, específicamente, la actividad postsináptica y la activación sincrónica de millones de neuronas, lo cual genera una señal uniforme, diferenciada y localizada, que puede registrarse mediante magnetómetros colocados a lo largo de la convexidad craneal. La MEG registra la actividad eléctrica primaria, cuyos campos magnéticos asociados no sufren problemas de atenuación, distorsión o modificación de la conductividad (Toga & Mazziotta, 2002). Sin embargo, la pobre resolución espacial y la poca profundidad para la detección de los campos magnéticos que implica esta técnica, limita su uso para observación en niveles subcorticales de actividad neuronal.

Otra técnica, la Electroencefalografía (EEG), presenta una resolución temporal cercana a la MEG (aproximadamente entre 1 y 3 ms), pero su resolución espacial sigue siendo muy limitada. Las señales registradas por la EEG se ven afectadas por los diferentes grados de resistencia de los tejidos que traspasan hasta alcanzar el electrodo externo, lo que conlleva dificultades e imprecisiones para interpretar la localización de las diferentes fuentes cerebrales generadoras de la señal electroencefalográfica. Sin embargo, la EEG tiene una resolución espacial muy limitada (al número de electrodos) y no ofrece datos fiables de las partes más internas del cerebro. La principal ventaja de la EEG es el costo, además, de que es una técnica que puede utilizarse con relativa facilidad. Por otra parte, la EEG ofrece libertad de movimientos al sujeto, ya que éste puede moverse en una estancia e interactuar (cosa que no podría hacer con una fMRI, o no de manera tan sencilla).

Las técnicas mencionadas antes, presentan cualidades estructurales, espaciales, temporales y de costos, que las hacen viables, o no, para su uso en la medición de determinadas variables e intereses de investigación. La resonancia magnética funcional es hoy

en día una técnica no invasiva de un costo relativamente accesible y de buena resolución espacial (1 mm aproximadamente), además que permite observar tanto actividad cortical como subcortical y cerebelar, también posee defectos y virtudes que se veremos más adelante en este mismo capítulo. Todas estas técnicas intentan ver la actividad neuronal, por lo tanto para describir cualquiera de estas técnicas, es preciso observar el metabolismo neuronal, para poder entender cómo podemos atribuir la actividad neuronal a cambios en el requerimiento metabólico, por ejemplo, o cambios en el consumo de glucosa o en la respuesta vascular.

Metabolismo Neuronal y Acoplamiento Vascular

Para comprender el mapeo funcional cerebral que se obtiene mediante la IRMF, es necesario abordar el acoplamiento vascular al proceso metabólico que subyace a la actividad neural. Ya que éste es un tema extenso y complejo, nos centraremos en los elementos fundamentales. El lector puede consultar las referencias y el Apéndice para ampliar la información.

La transmisión de impulsos eléctricos y el estado de excitabilidad neuronal, derivan en un incremento metabólico que requiere la ingesta de nutrientes. En este sentido, el oxígeno, uno de los dos nutrientes primarios para llevar a cabo esta transformación energética, es transportado por la hemoglobina, proteína que debido a sus propiedades magnéticas, favorece la visualización del nivel de oxigenación sanguíneo en el cerebro, cuando se encuentra dentro de un campo magnético.

Las células gliales, en particular los astrocitos, son elementos importantes en este proceso, ya que su función se relaciona al mantenimiento del tejido neuronal, entrelazándose alrededor de la neurona para formar una red de sostén. Los extremos de las prolongaciones astrocitarias, o pies terminales, rodean los capilares del sistema nervioso y complementan sus

uniones, por lo cual coadyuvan la función de la barrera hematoencefálica para el paso de nutrientes, oxígeno, vitaminas y hormonas hacia el tejido nervioso (Gazzaniga, 2004) (Ilustración 1).

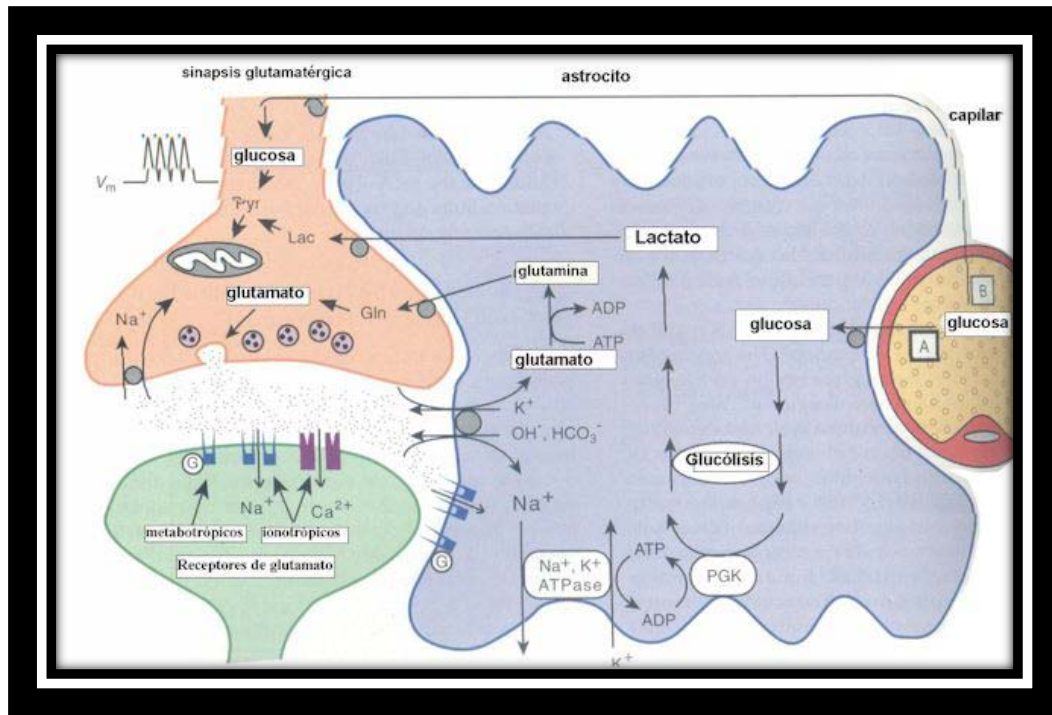


Ilustración 1: Compartimentalización del metabolismo cerebral: astrocito, neurona y capilar sanguíneo (Curtis & Barnes, 1989).

Otras propiedades características del metabolismo de la glucosa cerebral son la formación de ácido g-aminobutírico (GABA) y la generación de grandes depósitos de glutamato y aspartato. Aparte de los cuerpos cetónicos, que normalmente sólo existen a bajos niveles en la sangre y difícilmente son utilizados, la glucosa es el sustrato que, a lo largo de toda la vida, suple los requerimientos de energía del cerebro. Existe una correlación consistente entre los niveles de actividad funcional y los niveles de captación de glucosa y de fosforilación en el sistema nervioso. Esto implica que, durante la respuesta funcional, se está llevando a cabo una modulación rápida, prolongada y efectiva del metabolismo energético, que se acompaña de incrementos equivalentes en el volumen y flujo cerebral local (Gazzaniga, 2004). Lo anterior supone que los requerimientos energéticos varían constantemente, en lo referente a los componentes que utilizan energía del sistema nervioso, es decir, los

relacionados con la actividad eléctrica, con la transmisión de impulsos nerviosos y con la restauración de los potenciales de membrana neuronal. Esencialmente, este uso de la energía se centra sobre la actividad de la bomba “sodio-potasio”, Na^+K^+ ATPasa, necesaria para mantener los potenciales de membrana en reposo y restaurar sus gradientes iónicos asociados tras la actividad eléctrica.

Sistema Vascolar del Cerebro

El oxígeno y la glucosa llegan a las células nerviosas a través de dos pares de arterias craneales. Justo debajo del cuello, cada una de las dos arterias carótidas comunes se dividen en una rama externa: la carótida externa lleva sangre a la parte externa craneal y una rama interna, o carótida interna, lleva sangre al polo anterior del cerebro. Las dos arterias vertebrales se unen a las dos carótidas internas en la base del cerebro, conforman una estructura llamada polígono de Willis e irrigan la parte posterior del cerebro. El 25% del gasto cardiaco llega a los tejidos cerebrales a partir de una enorme red de arterias cerebrales y cerebelosas (Tamayo-Orrego & Duque-Parra, 2007).

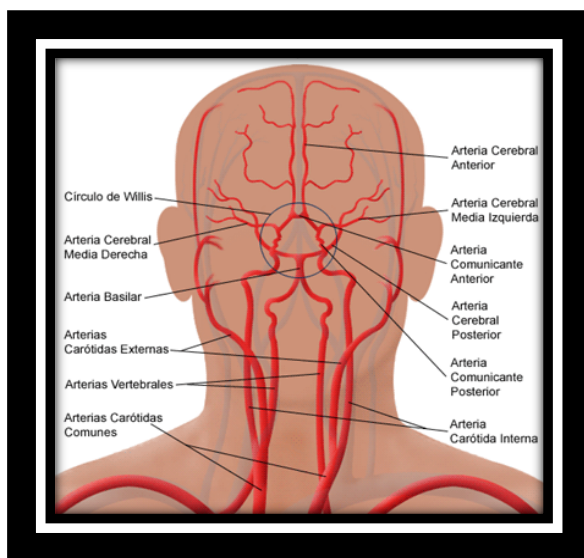


Ilustración 2: Circulación Arterial del Cerebro

Aunque el cerebro humano constituye el 2% del peso corporal, los procesos que consumen energía para asegurar su funcionamiento basal implican el 25% del total de la glucosa utilizada en el cuerpo y casi el 20% del consumo de O₂ de todo el organismo (Gazzaniga, 2004). Con un flujo global de 57 ml/100g/min, el cerebro extrae aproximadamente el 50% del oxígeno y el 10% de la glucosa de la sangre arterial. Por lo tanto, la utilización de glucosa por parte del cerebro, estimada por la diferencia entre sangre arterial y venosa, es de 31 mmol/100g/min. Como el consumo de oxígeno es prácticamente igual a la producción de CO₂, el cociente respiratorio (RQ) es cercano a 1.

Hemoglobina

La hemoglobina es una proteína contenida en los eritrocitos y constituye aproximadamente el 35% de su peso (Feinberg & Farah, 2003), así como es un pigmento especial que predomina en la sangre, cuya función es el transporte de oxígeno. Para combinarse con el oxígeno, los eritrocitos deben contenerla en cantidad suficiente, lo cual depende de los niveles de hierro en el organismo. Participa en el traslado de los nutrientes a las células del organismo y conduce sus productos de desecho hasta los órganos excretores. También transporta el oxígeno desde los pulmones, en donde es captado por la sangre, hasta los tejidos del cuerpo. Cuando la hemoglobina se satura de oxígeno, se le denomina **oxihemoglobina**. Después de liberar el oxígeno en los tejidos orgánicos, invierte su función y recoge el principal producto de la respiración celular o dióxido de carbono. La hemoglobina transporta esta molécula hasta los pulmones para su espiración, y en esta forma se denomina carboxihemoglobina.

La hemoglobina juega un papel fundamental en el metabolismo neuronal. Más adelante se detallarán algunas propiedades de esta proteína que serán indispensables para observar el contraste utilizado en imágenes de resonancia magnética funcional.

Imagen por Resonancia Magnética (IRM)

La Resonancia Magnética es una técnica tomográfica que produce imágenes del interior de un objeto, así como de sus características químicas. Su fundamento físico se basa en el fenómeno de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de la materia, descrito en 1946 por Félix Bloch en la Universidad de Standford y por Edward Purcell en Harvard. La formación de imágenes mediante el uso de la señal por RMN y un gradiente magnético, fue descrita originalmente por Paul Lauterburg en 1972, haciendo uso de los principios de codificación espacial de la información, originalmente conocida como *Zeugmatografía* (Liang, Lauterbur, & Society, 2000). Este desarrollo permitió utilizar la señal de RMN en tejidos biológicos y relacionar las diferencias de la señal con las características de los diferentes tejidos, lo cual asigna distintos contrastes a distintas concentraciones químicas.

Al igual que otros instrumentos tomográficos digitales, un escáner de Resonancia Magnética genera una señal de salida, codificada en un arreglo multidimensional de datos, representando una distribución espacial de alguna cantidad física detectable. Así, la RM genera imágenes bidimensionales (cortes) de un objeto en cualquier orientación, las cuales pueden unirse para reproducir imágenes volumétricas tridimensionales. Este tipo de adquisición se repite a través del tiempo y repercute en la generación de imágenes en cuatro dimensiones, las cuales representan una distribución temporal-espacial.

Un aspecto importante de la IRM, es que la señal utilizada para la formación de una imagen, se irradia directamente de la materia que constituye el objeto. En este sentido, la señal de RM es una forma de “emisión” tomográfica, similar a las de PET y SPECT. Sin embargo, a diferencia de estas dos, en la IRM no utiliza radiación ionizante y no es necesario inyectar alguna sustancia marcada con radiotrazadores dentro del objeto en estudio.

Además, la IRM opera a través de radiación electromagnética no ionizante en el intervalo de la radiofrecuencia, por lo que constituye una técnica de bajo riesgo para la salud de los individuos (Skvarca & Aguirre, 2006). Finalmente, las imágenes por RM se caracterizan por un intenso contraste en respuesta al tejido, debido a que el valor del píxel en la imagen depende un conjunto de parámetros intrínsecos que lo conforman. Estos incluyen la densidad de espines nucleares (ρ), la constante de tiempo de relajación longitudinal (T1) de los vectores de magnetización, la constante de tiempo de relajación transversal (T2), el movimiento molecular (difusión y perfusión), los efectos de susceptibilidad magnética y los corrimientos químicos. Los efectos producidos en la imagen a partir de estos parámetros, pueden ser atenuados o realzados de manera intencional a través de otro tipo parámetros, tales como el tiempo de repetición (TR) tiempo de repetición, el tiempo de eco (TE) y el ángulo de inclinación α . De esta forma, una imagen de resonancia magnética obtenida de una misma región anatómica (o región de interés), puede mostrar diferencias drásticas dependientes de los protocolos de adquisición. Estas características de la imagen, permiten obtener diferentes tipos de contrastes en las imágenes de RM, logrando observar, por ejemplo, un mapa espacial de la densidad de espines estacionarios o de espines movimiento (angiografías), o bien, los contrastes para cada tiempo de relajación.

El Comienzo de la IRMF

La tecnología de la resonancia magnética fue mejorada notablemente durante las décadas de 1980 y 1990, a partir del desarrollo de sistemas de gradiente de alto poder y velocidad, lo cual permitió que los sistemas comerciales fueran capaces de correr imágenes de alta velocidad EPI (Echo Planar Imaging) en forma regular.

Este avance condujo a la Resonancia Magnética Funcional a principios de la década de 1980, época en la que George Radda y sus colegas de la Universidad de Oxford, descubrieron que la resonancia magnética se podía utilizar para registrar los cambios en el nivel de oxígeno

de la sangre y realizar un seguimiento de la actividad fisiológica, a lo que también se le ha denominado señal BOLD (blood oxygen level dependent) o dependiente del nivel de oxígeno de la sangre. El principio para la obtención de imágenes con contraste BOLD fue descrito en 1936 por los químicos Linus Pauling y Charles D. Coryell en el California Institute of Technology. Su trabajo consistió en la descripción del magnetismo de la hemoglobina (el pigmento que transporta el oxígeno y que le otorga el color a los glóbulos rojos) así como en el descubrimiento de que la susceptibilidad magnética de la sangre arterial completamente oxigenada, difería hasta en un 20% de la susceptibilidad magnética de la sangre venosa totalmente desoxigenada (Pauling & Coryell, 1936).

En 1990, Seiji Ogawa, de los laboratorios Bell de AT&T, informó que en estudios realizados con animales, la hemoglobina desoxigenada colocada en un campo magnético aumentaba la potencia de dicho campo, mientras que la hemoglobina oxigenada no. Así, una zona que contiene gran cantidad de hemoglobina desoxigenada deforma ligeramente el campo magnético que rodea al vaso sanguíneo, deformación que se ve reflejada en una imagen por resonancia magnética (Ogawa, Lee, Kay, & Tank, 1990).

Otros investigadores comenzaron a estudiar estos efectos en seres humanos. En 1992, S. Ogawa, J.W. Belliveau del Massachusetts General Hospital y P. Bandettini del Medical College of Wisconsin, publicaron los resultados de una serie de imágenes funcionales obtenidas por resonancia magnética, sobre la respuesta cerebral a la estimulación sensorial (Ilustración 3).

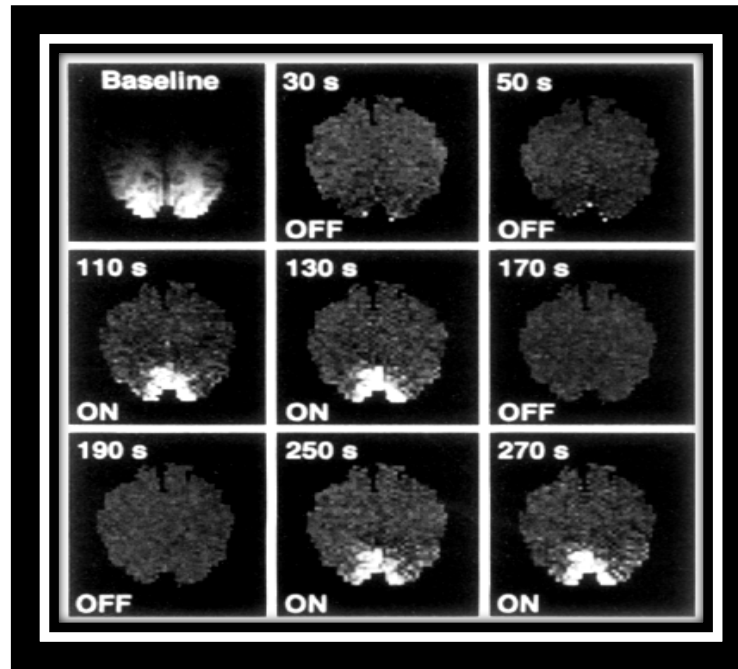


Ilustración 3: Primeras imágenes de Resonancia Funcional en humanos. Activación de la corteza occipital durante la estimulación visual (Belliveau et al., 1992).

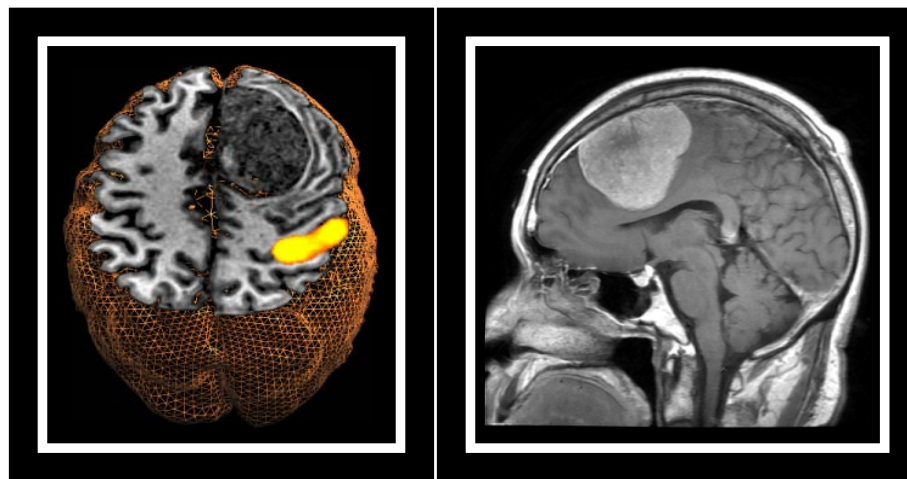


Ilustración 4: Estudios pre-operatorios. Derecha, imagen de RM en T1 contrastado de paciente con meningioma frontal derecho. Izquierda, Resonancia Magnética funcional del paciente con meningioma frontal derecho, mostrando la activación del movimiento de su mano izquierda con relación a la lesión tumoral (Cortesía de Instituto Nacional de Neurología y neurocirugía MVS).

Desde las primeras imágenes de resonancia magnética funcional en humanos publicadas en 1992, se han generado diversos grupos de trabajo en la aplicación y el uso de esta técnica para el mapeo funcional cerebral. De hecho, se conformó The Organization for the Human Brain Mapping, OHBM, que anualmente se reúne en distintas partes del mundo, para mostrar una gran cantidad de investigaciones usando técnicas de neuroimagen. Actualmente, las imágenes obtenidas por resonancia magnética funcional no sólo se utilizan para la investigación, sino que también ha incurrido en el ámbito clínico, por ejemplo, en su aplicación para abordajes neuroquirúrgico con el objetivo de preservar regiones cerebrales de gran importancia funcional para el paciente (Ilustración 4).

Contraste por Nivel de Oxigenación en la Sangre (BOLD)

Como se mencionó anteriormente, uno de los componentes celulares de la sangre son los eritrocitos, que contienen a la hemoglobina o proteína responsable para el transporte de oxígeno. Cuando la hemoglobina no contiene oxígeno, cada grupo “hemo” presenta un momento magnético neto debido a los 4 electrones desapareados de hierro (Pauling y Coryell, 1936). Tan pronto como se obtiene el oxígeno, el momento magnético neto desaparece debido a una redistribución de los electrones disponibles entre el hierro y el oxígeno. Por lo tanto el estado magnético de la sangre reflejara su nivel de oxigenación.

Un parámetro importante en la IRM es el T2 o Tiempo de Relajación Transversal. Éste es una constante de tiempo específica del tejido, que describe la pérdida de la magnetización transversa. Además del T2, se clasifica como T2* al tiempo de relajación causado por la heterogeneidad del campo magnético externo y las variaciones locales magnéticas actúan sobre los núcleos de los protones de agua. Las moléculas paramagnéticas, como la deoxihemoglobina, tienen un gradiente local de campo magnético. Este gradiente local contribuirá al decaimiento de la magnetización transversal y por consiguiente acortará el

tiempo de decaimiento $T2^*$. Los cambios en los niveles de deoxihemoglobina (más precisamente, cambios en la proporción de deoxihemoglobina y oxihemoglobina), resultan en cambios de la señal por RM pesada a $T2^*$. Este efecto se demostró empíricamente *in vivo* en un trabajo con animales llevado a cabo por Ogawa y colegas (1990) y por Turner y colegas (1991), lo que dio lugar al concepto de señal BOLD, descrito en el apartado previo. Ambos grupos mostraron que la manipulación experimental en la proporción de oxihemoglobina a la de deoxihemoglobina (normalmente por hipoxia), producía los cambios de contraste perceptibles en los vasos sanguíneos y, críticamente, dentro del tejido circundante de los vasos sanguíneos.

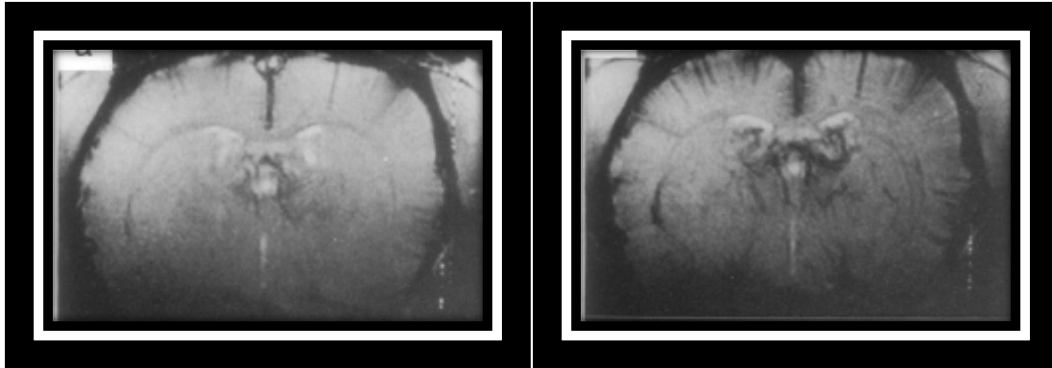


Ilustración 5: Trabajo de Ogawa, 1990. Izquierda imagen del cerebro de rata con una alta concentración de O_2 , Derecha baja concentración de O_2 .

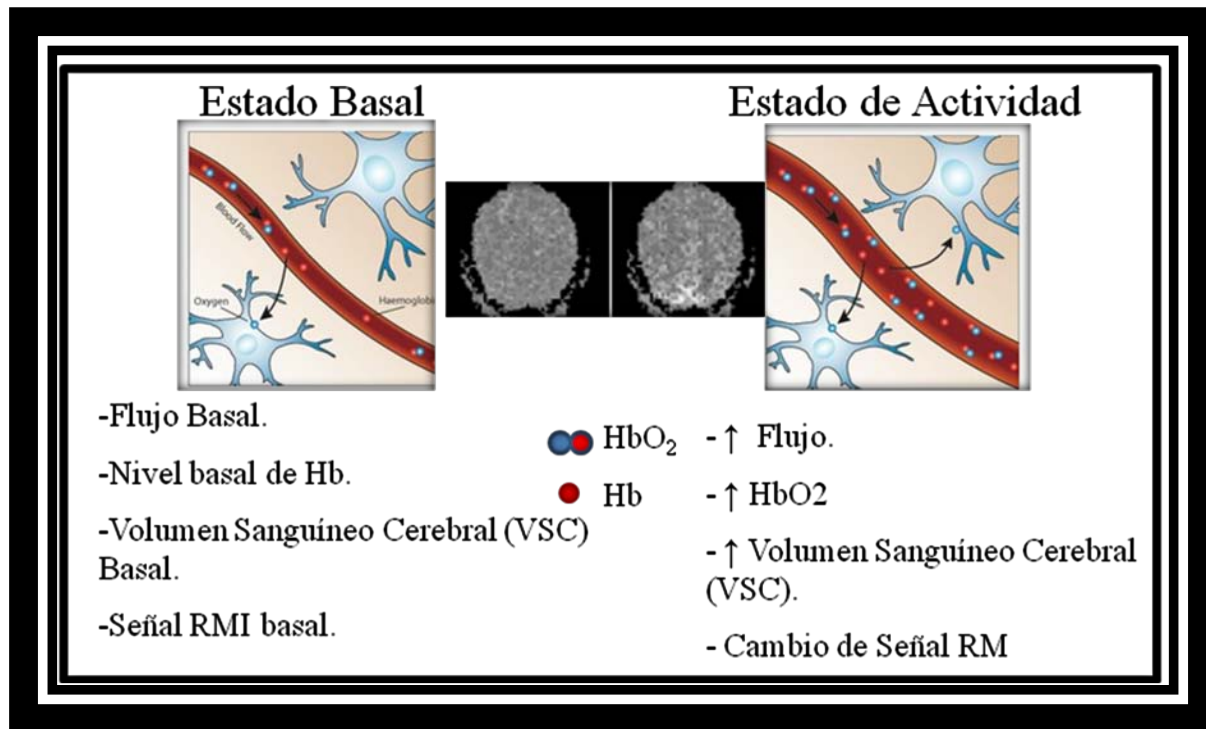


Ilustración 6: Bajo condiciones basales, la hemoglobina oxigenada es convertida en hemoglobina desoxigenada de forma constante en la cama capilar (izquierda). Cuando las neuronas se encuentran en estado activo, el sistema vascular suple con más hemoglobina oxigenada requerida por las neuronas, mediante el incrementando del flujo sanguíneo.

Durante un estado neural activo, el sistema vascular suple con una sobrecarga de hemoglobina oxigenada a las neuronas activas, a través del incremento del flujo sanguíneo y la dilatación de los capilares (Duelli y Kuschinsky, 1993). Esto resulta en un incremento neto del cociente oxihemoglobina/deoxihemoglobina, que corresponde al decremento de la señal de resonancia magnética debido a los efectos sobre T2* (señal BOLD). Si la actividad neural continúa, los cambios vasculares y metabólicos alcanzan el equilibrio de 1-3 s. Si la actividad neuronal cesa, el flujo sanguíneo retorna su estado basal, aunque el volumen de sangre en las vénulas drenadas permanecen elevados de 30-60s después de que el flujo de sangre se ha reequilibrado (Mandeville et al., 1999).

Función de la Respuesta Hemodinámica

La respuesta BOLD puede comprenderse como un modelo trifásico. En la fase inicial se produce una ligera disminución de la repuesta BOLD (ver el Declive inicial en la Ilustración 7). Posteriormente, el flujo de sangre local aumenta entre 0.5 y 1 segundos después de la presentación de un estímulo. Finalmente, la respuesta neurovascular causa una disminución mayor en las concentraciones de la deoxihemoglobina. El aumento del contraste BOLD evocado por esta disminución de la deoxihemoglobina, constituye la señal que es medida en los experimentos de IRMF. La actividad neuronal contingente a un estímulo ocurre en el orden de milisegundos. En tanto, a la respuesta BOLD le toma varios segundos evolucionar. De esta forma, aunque pueden adquirirse varias imágenes de IRMF en un segundo teórico, el suavizado temporal de la señal neuronal subyacente, efectuado por la respuesta BOLD, finalmente dicta la resolución temporal eficaz de IRMF. El curso temporal de la respuesta neurovascular debe considerarse en el análisis estadístico de las series en el tiempo.

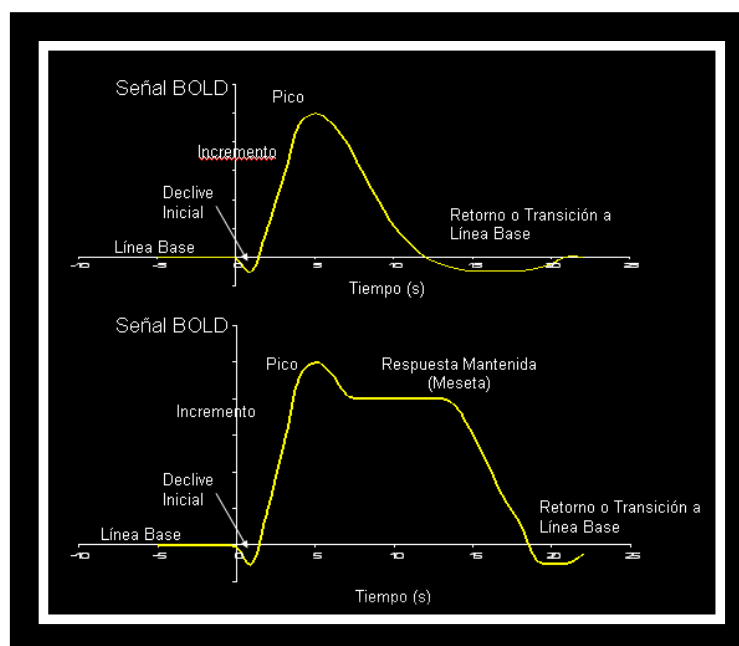


Ilustración 7: Grafica de Función de Respuesta Hemodinámica. Eje de las Abscisa tiempo, ordenadas, nivel de oxigenación o señal BOLD. Arriba Respuesta Hemodinámica generada por un evento menor a 6 seg. Abajo Respuesta Hemodinámica generada por un evento sostenido o bloque.

Adquisición de Imágenes en Resonancia Magnética Funcional

Secuencias de Pulsos de Radio Frecuencia en IRMF Imágenes Eco-Planares (EPI)

Las imágenes Eco-Planares constituyen una metodología para adquirir datos mediante RMF de una manera rápida. En este método, descrito por Mansfield en 1977, y emplea originalmente la siguiente estrategia: más que adquirir una sola línea de la imagen (en espacio k) después de la fase de preparación de la secuencia de pulsos, es adquirida la imagen entera de RM. Las técnicas Eco-Planares adquieren múltiples ecos de gradiente por excitación. La versión más extrema de esta técnica de multi-eco, es el “*single-shot*”, en donde todos los ecos usados para formar la imagen son obtenidos después de un simple pulso de excitación. Este es acompañado por un rápido y oscilante gradiente de frecuencia (G_f), que produce numerosos ecos de gradientes (Ilustración 8).

La adquisición de imágenes Eco-Planares están catalogadas como unas de las más rápidas en RM, usualmente requieren menos de 100 ms para su adquisición completa (Huettel, Song, & McCarthy, 2004). Sin embargo, necesita de un cambio de gradientes muy alto, además de un intervalo finito de tiempo para muestrear cada eco. Durante este tiempo, la magnetización transversal decae pesándose hacia el tiempo de relajación $T2^*$, el cual incluye un decaimiento secundario debido a imperfecciones locales generadas por el campo magnético principal y por los gradientes.

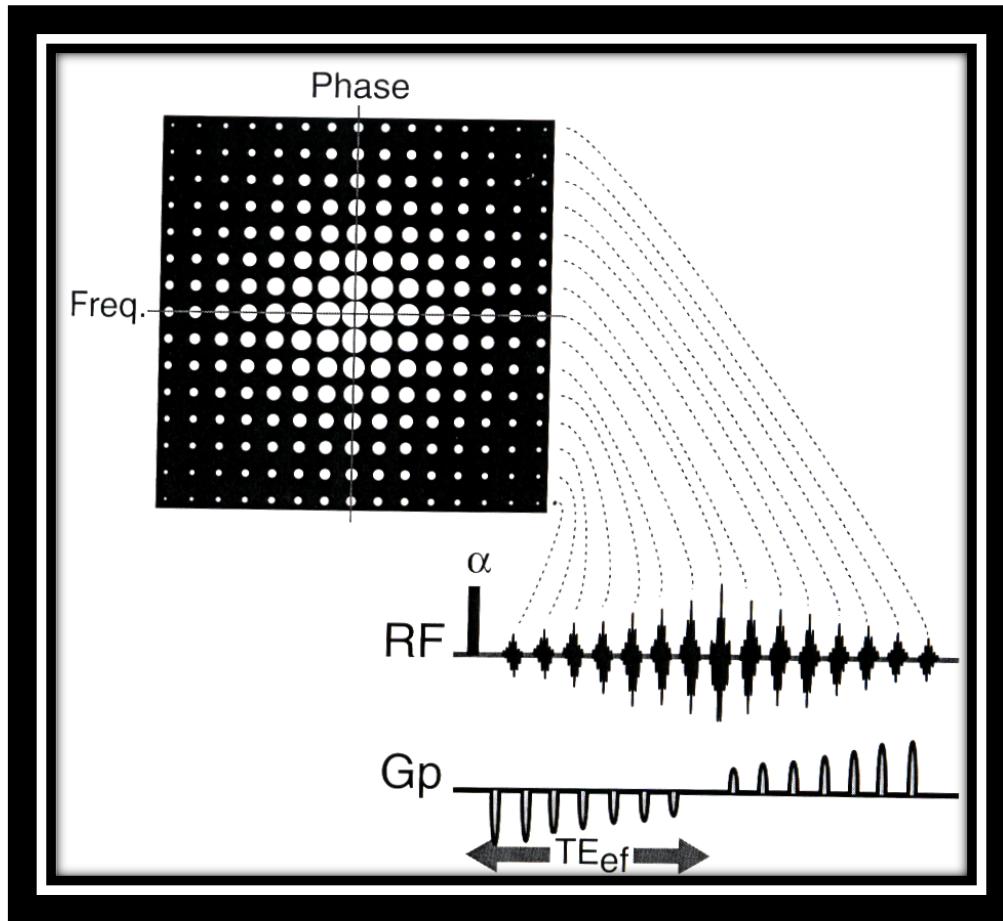


Ilustración 8: Llenado del espacio K para un “single-shot” de una técnica de multi-eco. Cada eco tiene una diferente magnitud de gradiente de codificación de fase (G_p). Los fuertes gradientes de codificación de fase producen un débil eco, el cual empieza a llenar las líneas periféricas del espacio K para los detalles finos de la imagen. En cambio, los gradientes débiles de codificación de fase, producen fuertes ecos que llenan las líneas centrales del espacio K y define el efectivo TE (TE_{ef}).

El diseño para adquirir secuencias EPI, implica problemas de distorsión geométrica que las hacen muy sensibles a las variaciones de susceptibilidad magnética tisular. A lo largo de la adquisición de los ecos, los spin sometidos a distintos campos magnéticos locales van acumulando, progresivamente, mayor desfase, ya que no existe ningún pulso refasador de 180° durante el llenado del espacio K. Ello origina que la diferencia de frecuencias aparezca como un artefacto de distorsión en la dirección de la fase, lo cual se evidencia en las interfaces de distintas susceptibilidades, por ejemplo, en la base de cráneo o en la periferia de las zonas aéreas (Ilustración 9).

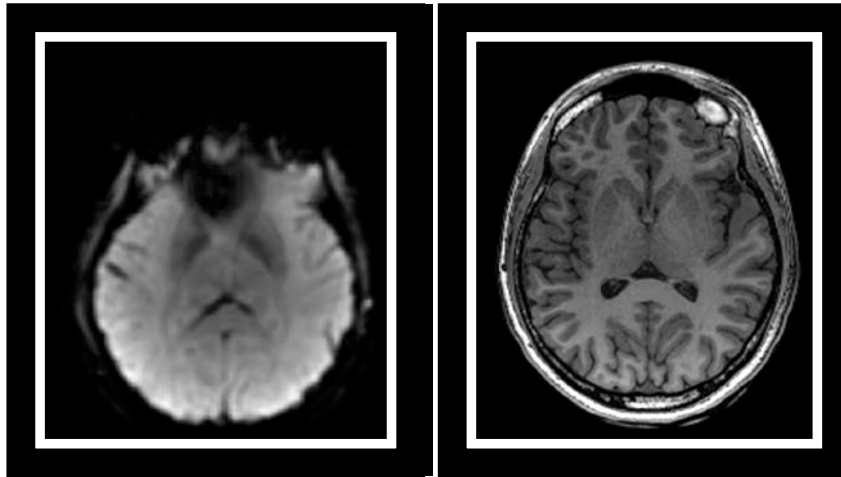


Ilustración 9: Izquierda: Imagen axial EPI mostrando artefacto de distorsión geométrica en los lóbulos frontales, debido al cambio de interfaces de susceptibilidades magnéticas. Derecha: Imagen axial T1, al mismo nivel de corte que la imagen EPI sin distorsiones.

El problema del desplazamiento químico entre el agua y la grasa, origina una distorsión en la dirección de la fase que conlleva que en las secuencias EPI siempre se realice una saturación espectral de la grasa, lo cual implica dificultades en su utilización en campos bajos (menores a 1T).

Una manera de disminuir los artefactos de distorsión geométrica debido a la susceptibilidad magnética, es utilizar EPI Multi Shot o EPI Segmentada. En éstas, el espacio K se llena en varios TR (Multi Shot) repitiendo la secuencia y variando ligeramente la codificación de fase en cada shot, logrando trayectorias sobre el espacio K ligeramente desplazadas en la dirección de fase y llenándose líneas distintas del espacio K.

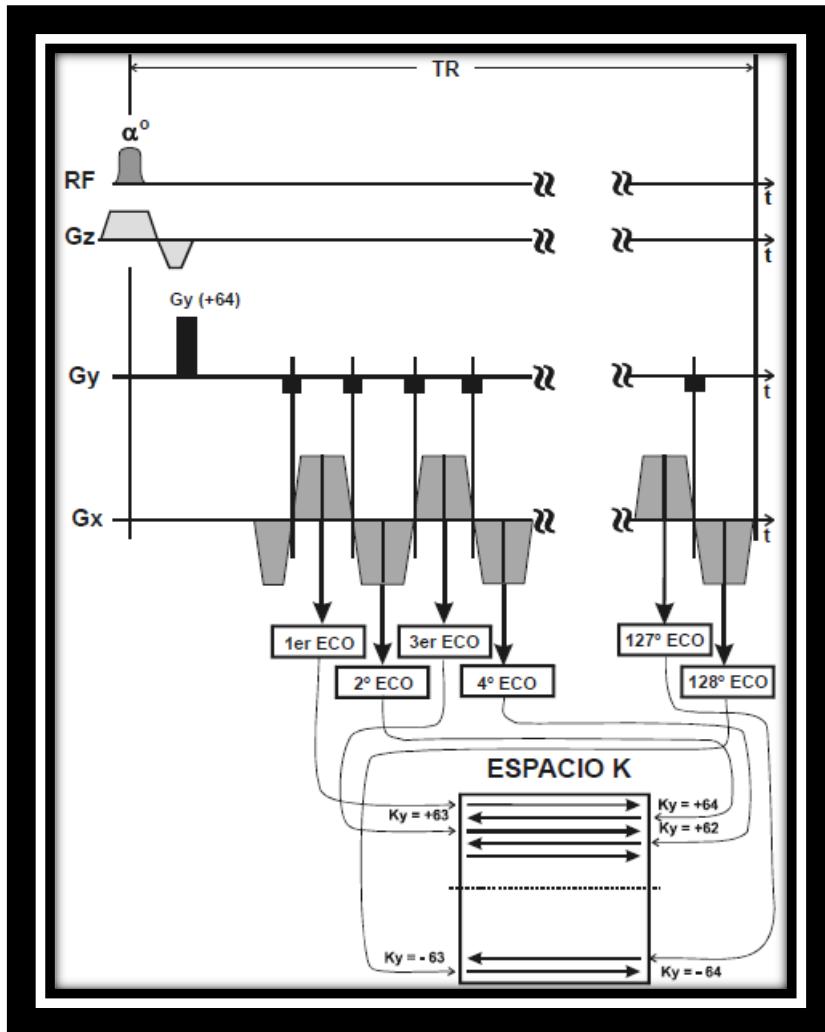


Ilustración 10: Secuencia de pulsos Eco-Planar Single Shot, mostrando múltiples ecos formando un simple pulso de excitación α (single-shot). El TE_{ef} corresponde al más débil de los gradientes G_p .

La resolución espacial de un single-shot en una secuencia EPI está limitado por la longitud de la duración del tren de eco, también conocido como “ventana de adquisición”. Las imágenes EPI adquiridas con single-shot, pueden ser extremadamente pesadas a T2 y T2*, ya que no hay e un TR y “la excitación no es repetida”, lo cual es a veces referido como un TR infinito.

Paradigma

Paradigma se refiere a un modelo o patrón en cualquier disciplina científica u otro contexto epistemológico. En resonancia magnética funcional, se denomina paradigma a la prueba o tarea que el sujeto debe ejecutar dentro del equipo de resonancia, para observar, mediante su nivel de oxigenación en la sangre, una zona cerebral activa con respecto a un estado base. Esta actividad es sincrónica con la aplicación de la secuencia EPI- BOLD y la adquisición de imágenes. Desde el punto de vista del diseño, se pueden plantear dos categorías de paradigmas: bloques y relacionados a evento. En el paradigma de bloques se presentan eventos del mismo tipo, en secuencias periódicas, a iguales intervalos de tiempo; el análisis se obtiene al examinar el cambio promedio de señal a través de todo el bloque, basados en el contraste entre el píxel activo y el píxel inactivo. En el paradigma relacionado con el evento, se intenta aislar la respuesta a un estímulo individual o incluso a sus componentes, basado en la detección de cambios hemodinámicos secundarios a eventos neurales de corta duración.

Procesamiento de Datos y Mapeo Estadístico

El procesamiento de datos comprende varias etapas. Primero, los datos son transformados del formato DICOM (Digital Imaging and Communication in Medicine) al formato del programa que se utilizará. El formato DICOM es el estándar reconocido mundialmente para el manejo, almacenamiento, impresión y transmisión de imágenes médicas. En nuestro caso, se transformó NIFTI (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) o ANALYSE, que utiliza el programa de mapeo estadístico paramétrico SPM (Statistical Parametric Mapping) (Friston, 2007a). Este programa informático de libre distribución en Internet (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), tiene la finalidad de realizar mapas estadísticos paramétricos para la búsqueda de efectos de interés, presentes en imágenes funcionales PET, SPECT o IRMF. Desde su primera aparición en 1991, la comunidad de investigadores de neuroimagen funcional ha aceptado y utilizado ampliamente las actualizaciones de 1996,

1999, 2002, 2005 y 2008, ya que proporcionan una gran flexibilidad en el diseño de los experimentos que pueden analizarse.

Procesamiento de Imágenes

El procesamiento y análisis de las imágenes comprende varias etapas: primero, se realiza un procesamiento a fin de adaptar espacial y temporalmente las imágenes, además de mejorar la relación señal a ruido de éstas. En la segunda etapa, se realiza un cálculo estadístico sobre las imágenes buscando la variación de la señal vóxel a vóxel en todo momento, empleando varios procedimientos estadísticos. Finalmente, los resultados de los análisis de activación son sobreimpuestos sobre una imagen estructural de alta resolución espacial. El principal propósito del procesamiento es eliminar diferentes tipos de artefactos en los datos y prepararlos para poder maximizar la sensibilidad en el análisis estadístico. El procesamiento en SPM incluye las siguientes etapas:

Corrección Temporal de la Adquisición

El análisis estadístico asume que todos los cortes de un mismo volumen fueron adquiridos en el mismo tiempo (instante inicial). Sin embargo, debido a las limitaciones técnicas del instrumento, distintos puntos espaciales de un mismo volumen, son adquiridos en distintos tiempos. Para reducir este sesgo en el análisis estadístico, se realiza una corrección temporal mediante una interpolación “sinc” sobre los datos adquiridos. De esta manera, es posible obtener el valor estimado del vóxel en la posición temporal deseada. Al volver a muestrear la señal interpolada en las posiciones corregidas, se obtiene la corrección temporal. Estos cálculos se realizan en el espacio K.

Corrección del Movimiento

Esta fase tiene por objetivo corregir los movimientos involuntarios de la cabeza, que realiza el sujeto dentro del equipo, ya que pueden provocar artefactos o cambios bruscos en la intensidad de la señal, lo cual afectará la varianza estadística. Este proceso, denominado realineado, corrige las diferencias de posición entre imágenes de un mismo sujeto (Ilustración 11 y 12). Es decir, se debe lograr que cada vóxel de la imagen adquirida coincida espacialmente con el mismo vóxel del siguiente volumen. Para esta corrección, se aplican las traslaciones y rotaciones adecuadas que compensen estas diferencias, con el fin de que las imágenes coincidan en un mismo eje de coordenadas espaciales, definido normalmente por la posición en que se encuentra el sujeto en la primera de la serie (Woods RP, et al.1993). El método utilizado se denomina transformación de cuerpo rígido, calculado con base en la mínima diferencia de cuadrados según tres traslaciones y tres rotaciones en los ejes cartesianos (x, y, z) de los volúmenes, conforme a un volumen de referencia.

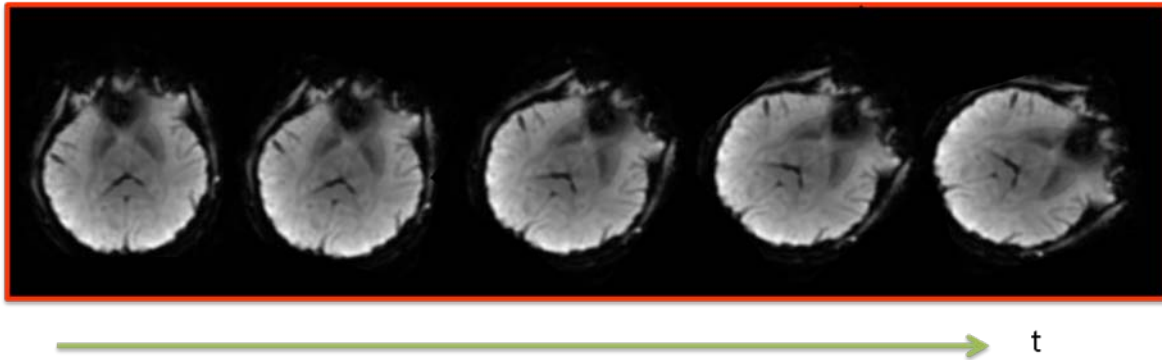


Ilustración 11: Imágenes Eco Planares de un mismo corte a través del tiempo, mostrando el movimiento de un sujeto dentro del escáner.

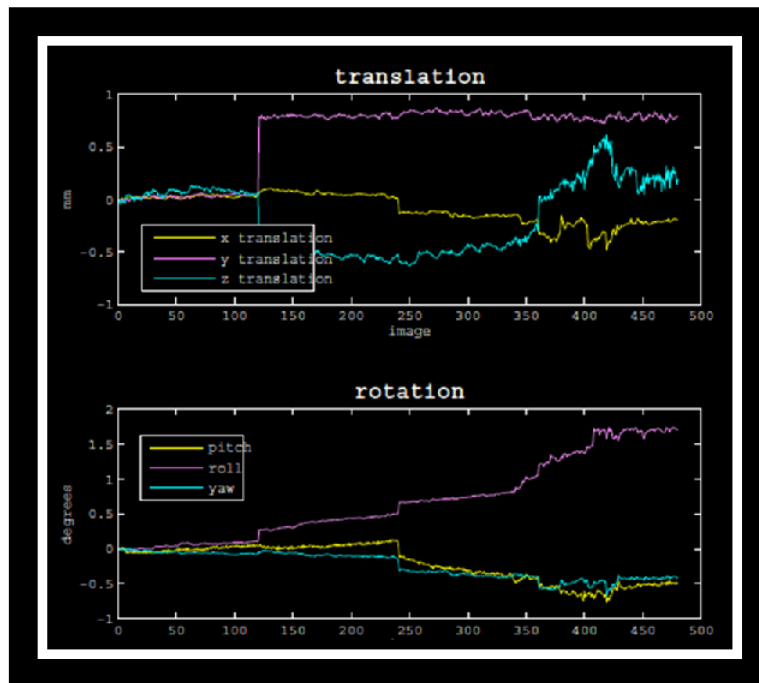


Ilustración 12: Graficas generadas mediante el programa SPM, que muestra las correcciones a través del tiempo en cada imagen en 6 variables: 3 de ángulos de rotación (grafica inferior) y 3 de variables de traslación (x, y, z) (grafica superior).

Corregistro

El corregistro es la determinación de las transformaciones espaciales necesarias para obtener correspondencia de puntos homólogos entre las imágenes. Una vez corregistradas las imágenes, hay una correspondencia punto a punto. Este corregistro puede realizarse entre imágenes de la misma modalidad o puede ser intermodal. En ocasiones es necesario observar los resultados de las imágenes EPI en imágenes de más alta resolución donde se pueda distinguir mejor la neuroanatomía de la región. El promedio de las imágenes funcionales es corregistrado con una imagen anatómica de alta resolución, o imagen de referencia, la cual permanece estacionaria. Los parámetros estimados son aplicados a todas las imágenes funcionales. De esta manera es la imagen fuente (imagen promedio de las imágenes funcionales), la que se lleva desde su espacio al espacio de la imagen de referencia. Así, es

posible alinear las imágenes funcionales de baja resolución con una imagen estructural de alta resolución de forma que las activaciones puedan ser vistas en el contexto de una imagen de cerebro de buena calidad. Esto ayuda en la interpretación de las activaciones.

Segmentación

Consiste en asignar a cada píxel una clasificación sobre el tipo de tejido que éste representa. A través de SPM, es posible segmentar materia gris, materia blanca y líquido encéfalo-raquídeo, a partir de plantillas base para las reconstrucciones tridimensionales del sujeto. El modelo es un proceso que combina la segmentación mediante Tissue Probability Maps y el registro de la materia gris resultante de la segmentación con un mapa estándar de materia gris. Los parámetros obtenidos al finalizar este proceso de segmentación y registro pueden ser usados para la siguiente etapa de normalización (Friston, 2007b).

Normalización espacial

Para realizar un análisis vóxel a vóxel, los datos de distintos sujetos deben corresponderse con un espacio anatómico estándar. En esta etapa se realiza una deformación elástica de las imágenes de modo que coincidan con un patrón anatómico estándar. Para que la transformación espacial sea correcta, las imágenes deben ser razonablemente similares al patrón utilizado, tanto morfológicamente como en contraste.

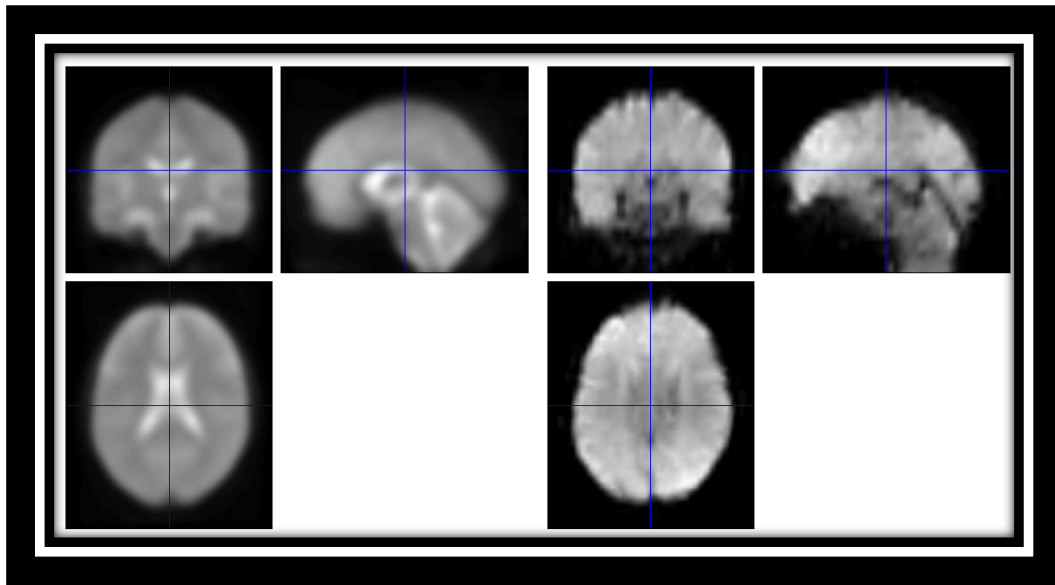


Ilustración 13: Resultados de la normalización espacial. Izquierda imágenes triplanares del template MNI152 del Instituto Neurológico de Montreal (espacio estándar). Imágenes triplanares de un volumen de un sujeto control de esta investigación el cual fue convertido al espacio estándar mediante la normalización.

En esta etapa, se pueden utilizar los parámetros de registro estimados en la etapa de segmentación, o bien, calcularlos mediante el registro de la imagen anatómica de alta resolución con el atlas MNI (Montreal Neurological Institute). Actualmente, se utiliza la plantilla llamada MNI ICBM152, la cual representa el promedio de 152 imágenes por resonancia magnética, que se han adaptado a la MNI305 utilizando un parámetro 9 transformación afín. El Consorcio Internacional para el Mapeo Cerebral adoptado como su plantilla estándar, es el modelo estándar en SPM99 y posteriores versiones de este programa. Este registro se logra mediante el algoritmo de mínimos cuadrados.

Suavizado

Las imágenes son suavizadas convolucionándolas con un núcleo gaussiano isotrópico caracterizado por Full Width at Half Maximum (FWHM). De esta manera, se crea un promedio local interpolado de los píxeles vecinos. La amplitud del núcleo Gaussiano determina la escala de máxima sensibilidad para evidenciar los cambios morfológicos. El uso de este núcleo posibilita una distribución de los datos más adecuada a una curva Gaussiana. Lo anterior incrementa la validez de los análisis estadísticos que se realizarán en la siguiente fase, además de que se mejora la relación señal a ruido en las imágenes (Ashburner y Friston, 1999).

Análisis Estadístico

Después de concluir la etapa de pre-procesamiento de las imágenes, se debe realizar un análisis estadístico para determinar cuáles vóxeles han sido activados. Mediante SPM es posible realizar numerosas pruebas estadísticas, como la *t* de Student, la prueba F, el análisis de varianza (ANOVA) o regresiones. Como todo análisis estadístico, SPM supone la adecuación de los datos a un cierto modelo teórico *a priori*, el modelo lineal general (GLM, por sus siglas en Inglés, General Linear Model).

El modelo se ajusta para cada vóxel por separado. En el caso particular de un sólo estímulo, se representa la siguiente ecuación:

$$y(t) = \beta x(t) + b + e(t) \tag{a}$$

Donde, $y(t)$ representa la intensidad adquirida de un vóxel en el tiempo, $x(t)$ es el modelo al que se ajustarán los datos, β es el parámetro que se debe estimar en el modelo para ajustar la amplitud entre $x(t)$ e $y(t)$, b es una constante para ajustar el valor basal y $e(t)$ es el error en el ajuste del modelo que se busca minimizar.

La versión más simple que se podría utilizar para el modelo $x(t)$, corresponde al vector de estímulo, representado por “0” en el caso de reposo y “1” en el caso de la activación. Dado que la señal BOLD no sufre variaciones tan bruscas en el tiempo y presenta un retraso respecto a la aplicación del estímulo, es conveniente realizar una convolución entre este vector y la respuesta hemodinámica canónica (Ilustración 14). De esta forma, se obtiene un vector $x(t)$ con valores suavizados y retrasados respecto al vector de estímulos. A este vector se le denomina matriz de diseño.

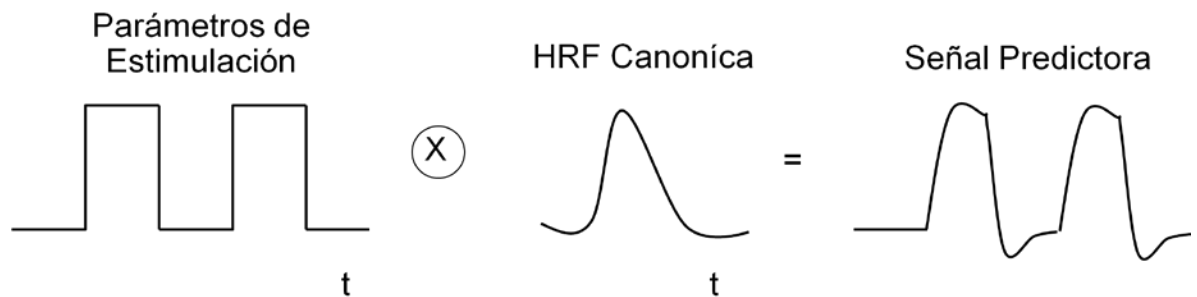


Ilustración 14: Señal predictora $x(t)$.

En el caso de tener más de un estímulo, la ecuación (a) se puede extender a:

$$y(t) = \beta_1 x_1(t) + \beta_2 x_2(t) + \dots + \beta_n x_n(t) + b + e(t) \quad (b)$$

Valores de $\beta_i > \beta_j$ indican que el estímulo asociado a x_i es mayor que el asociado a x_j .

Es necesario definir el contraste c , que corresponde a los pesos asignados a los parámetros estimados (β) en el momento de ser visualizados tal y como se indica en la ecuación que sigue:

$$c_1\beta_1 + c_2\beta_2 + \dots + c_n\beta_n \quad (c)$$

Modificando el valor de c es posible visualizar cada uno de los estímulos por separado ($c_k=1$ y 0 para el resto) o realizar estudios más complejos combinando distintos valores de c . Una vez realizada la estimación de los parámetros, se realiza un test estadístico dependiendo de la prueba que se quiera realizar. Una posibilidad mencionada anteriormente, es realizar una prueba t de Student, a partir de la cual se convierten los parámetros β en un valor estadístico útil t , que a su vez puede ser convertido en un valor de probabilidad p , el cual permite observar si el periodo de estimulación produjo una activación significativa respecto al periodo de reposo. El análisis realizado otorga valores de t , los cuales representan la activación registrada en un vóxel. Sin embargo, es necesario definir si esa activación corresponde a la producida efectivamente por el estímulo o si se trata de ruido u otras variables, para lo cual se hace necesario fijar un umbral de significancia.

Al fijar un umbral para el valor de probabilidad p , es probable que surjan falsos positivos, cuyo porcentaje de falsos positivos será igual al valor p asignado. Una forma de corregir este sesgo, es mediante la corrección de Bonferroni (Chatfield et al., 1980), la cual divide el valor del umbral p entre la cantidad de vóxeles de la imagen. Este método permite disminuir los falsos positivos, aunque, al producir una corrección excesiva, puede originar la aparición de falsos negativos. Otra posible corrección consiste en un método basado en la teoría de campos gaussianos, el cual no pretende disminuir la probabilidad de tener falsos positivos, sino controlar la cantidad de ellos. En este caso, el valor p determina la proporción de activaciones erróneas y no la proporción de vóxeles erróneos sobre toda la imagen.

Este análisis estadístico se realiza de manera individual sobre cada conjunto de imágenes adquiridas de cada sujeto y se le denomina análisis de primer nivel. Una vez obtenidos los mapas paramétricos estadísticos individuales, es posible realizar un análisis de segundo nivel, en el cual se introduce la información de los mapas de cada uno de los sujetos que conforman un grupo, y se observan los Voxeles estadísticamente significativos en el promedio de la población. De esta forma, se obtiene un solo mapa de parámetros estadísticos por población y contraste, mostrando el resultado global de la prueba.

Hasta este punto ha tratado de mostrar, de manera general, como es que podemos observar un actividad neural traducida en imágenes de resonancia magnética, su consideraciones y su análisis, ahora es tiempo de hablar de un tema que es objeto de este trabajo y por el cual nos dimos la tarea de investigar y conocer personas que, viven literalmente con un fantasma en su cerebro, pacientes amputados de su extremidad inferior derecha viviendo el día a día con la Sensación Fantasma.

CAPITULO 2

Miembro Fantasma

El físico alemán Albert Einstein (1879-1955) mencionó que *“la realidad no es otra cosa que la capacidad que tienen de engañarse nuestros sentidos”*. La alusión de Einstein se suma a las aproximaciones que diversos científicos y filósofos han dado a la realidad; en el ámbito de la neurociencia, ésta puede entenderse, de primera mano, a partir del concepto de “percepción”. Aunque este concepto también ha involucrado variadas definiciones, básicamente implica un proceso nervioso que permite al organismo, recibir, elaborar e interpretar la información proveniente de su entorno mediante el ingreso de ésta a través de los sistemas sensoriales. La información ingresada se configura como una representación del entorno y constituye una realidad dada. Esta postura, sin embargo, permite preguntarnos ¿Es el objetivo de la “percepción” mostrar la “realidad”? o más aún ¿es la “realidad” directamente dependiente de la “percepción”? Si bien la investigación por resonancia magnética funcional no pretende dilucidar el concepto de realidad, los estudios en pacientes con amputación y “sensación fantasma”, han permitido interrogar el papel de la percepción en la realidad corporal del individuo. Antes de abordar este punto, central en la presente tesis, los siguientes apartados describen el sistema sensorial somático, su función y anatomía, con el cual podemos, literalmente, sentir el mundo y sin cuya función, seguramente, ningún filósofo, poeta o científico se hubiera percatado de la realidad que definen.

Las vías sensoriales

El sistema sensorial somático nos proporciona algunas de las experiencias más agradables de la vida, así como algunas de las más desagradables. La sensibilidad somática permite a nuestros cuerpos sentir y experimentar dolor y escalofríos, así como registrar la actividad de diversas partes del cuerpo. Este sistema es sensible a diversos tipos de estímulos, por ejemplo,

la presión de objetos contra la piel, la posición de músculos y articulaciones, la distensión de la vejiga y la temperatura de las distintas partes del cuerpo. Cuando los estímulos son potencialmente perjudiciales, existe una sensación somática que permite percibirlos en tal circunstancia: el dolor. El sistema sensorial somático responde, por lo menos, a cuatro modalidades sensoriales: tacto, temperatura, propiocepción (el sentido que informa al organismo de la posición de los músculos y la posición relativa de partes corporales contiguas) y dolor (Gazzaniga, 2000). Un solo estímulo suele activar varios receptores, y un solo receptor es capaz de codificar diversas características del estímulo, como la intensidad, la duración, la posición o la velocidad.

Así, la sensibilidad somática se ocupa de muchos tipos de información procedente de diversas partes del cuerpo, de los músculos, tendones, ligamentos, tejido conectivo de las articulaciones y de los órganos internos. Los estímulos varían en mecánicos, químicos o físicos, por lo que existen diferentes tipos de receptores.

Mecanorreceptores

La mayor parte de los receptores del sistema sensorial somático son mecanorreceptores, que son sensibles a la deformación física, monitorizan el contacto con la piel, la presión del corazón y los vasos sanguíneos, la distensión de los órganos digestivos y la vejiga, entre otros. En el centro de cada mecanorreceptor existen ramas de axones no mielinizados, los cuales poseen canales iónicos mecanosensibles, cuya apertura depende del estiramiento o de los cambios de tensión de la membrana que los rodea (Jacobson & Marcus, 2008a). Estos son los corpúsculos de Meissner y de Pacini, las terminaciones de Ruffini, los receptores de Merkel y los mecanorreceptores de los folículos pilosos.

Nos centraremos fundamentalmente en los mecanorreceptores de la piel, para lo cual debemos distinguir los dos tipos de piel que existen en el cuerpo. La piel lampiña o glabra (sin pelo, por ejemplo, la de las palmas de las manos), y la piel hirsuta (áspera y dura, por ejemplo, la del dorso de la mano y los brazos).

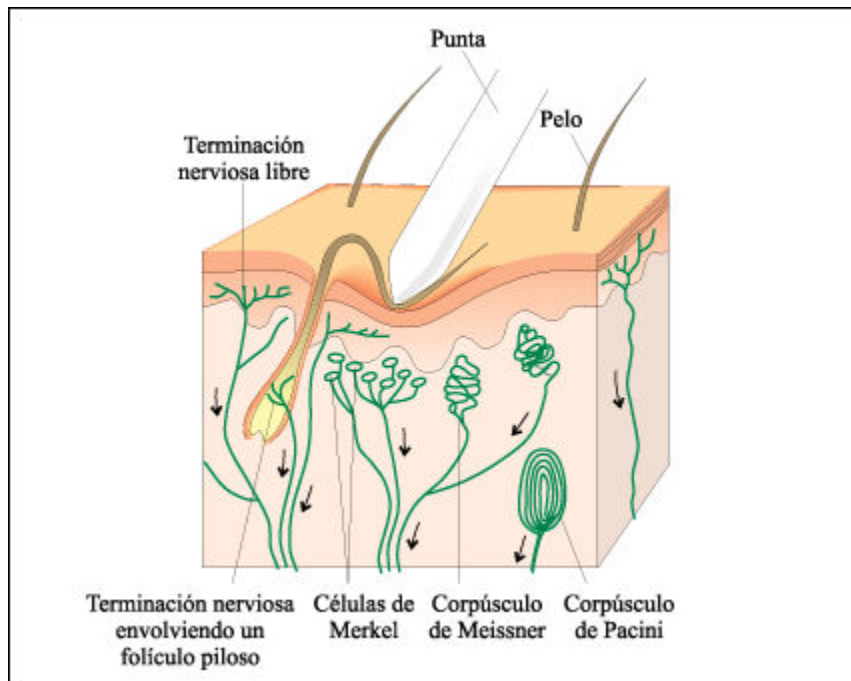


Ilustración 15: Mecanorreceptores de la Piel (Curtis & Barnes, 1989).

Se denomina campo receptivo de una neurona sensitiva a la región del espacio en la cual la presencia de un estímulo altera la respuesta de dicha neurona, esto es, la tasa de impulsos electroquímicos que ésta genera (Hunter, Joel Katz, & Davis, 2005). Los distintos mecanorreceptores se distinguen por el tamaño de su campo receptivo, la persistencia de su respuesta y el margen de frecuencias al que responden. Por ejemplo, el campo receptivo de los corpúsculos de Meissner y de los receptores de Merkel es pequeño (algunos mm), sin embargo, para las terminaciones de Ruffini y para los corpúsculos de Pacini los campos receptivos son más extensos. También podemos observar la persistencia de la repuesta de los distintos mecanorreceptores a estímulos de larga duración. Los corpúsculos de Meissner y los de Pacini se denominan receptores de adaptación rápida, es decir, tienden a responder rápidamente al principio, pero después interrumpen las descargas aunque el estímulo se mantenga. Otros receptores, como los receptores de Merkel y las terminaciones de Ruffini, son de adaptación lenta y generan una respuesta más persistente durante el estímulo prolongado. Los distintos mecanorreceptores también son sensibles a diferentes frecuencias, así, los corpúsculos de Pacini son más sensibles a vibraciones alrededor de 200-300 Hz, mientras que los de Meissner responden mejor a los 50 Hz. Para transmitir esta información, existen dos vías principales ascendentes hacia el cerebro. Los receptores mecánicos y de propiocepción utilizan

la vía dorsal-lemniscal medial, en tanto los receptores térmicos y de dolor que utilizan nervios más lentos la información ingresa por la vía espinotalámica.

Vía dorsal-lemniscal medial

Los receptores mecánicos, de tacto y vibración, así como los receptores de propiocepción utilizan una vía más rápida: la información sensitiva viaja hacia la médula espinal por los nervios sensitivos o mixtos e ingresa al asta dorsal. Las fibras mielínicas gruesas de las extremidades superiores e inferiores, ascienden por las columnas dorsales hasta el bulbo ipsilateral, sin hacer sinapsis en las neuronas del asta posterior. Las fibras de estas columnas se desplazan medialmente, a medida que se van agregando nuevas fibras, de manera que a nivel cervical las fibras de las piernas están ubicadas medialmente (tracto Gracilis) y las de los brazos lateralmente (tracto Cuneatus). Ambas terminan, respectivamente, en los núcleos Gracilis y Cuneatus del bulbo, de donde salen fibras que cruzan la línea media y ascienden al tálamo como el lemnisco medial. Este sistema transmite información de presión, posición, vibración, dirección de movimiento, reconocimiento de textura y de forma y discriminación de dos puntos (Jacobson & Marcus, 2008a) (Ilustración 16).

Vía Espinotalámica

Los receptores térmicos y de dolor utilizan nervios más lentos y forman una sinapsis en cuanto ingresan a la médula. Esta información se trasmite a través del tracto o fascículo espinotalámico, proyectándose directamente hacia el tálamo y a partir de éste, se proyecta hacia la corteza sensorial. En este caso, la información que se trasmite es contralateral y decusa en la medula espinal, a diferencia de la información propioceptiva y táctil. Las dos vías son paralelas y se aproximan, sobre todo, a partir del bulboraquideo, aunque permanecen anatómicamente separadas (Ilustración 16).

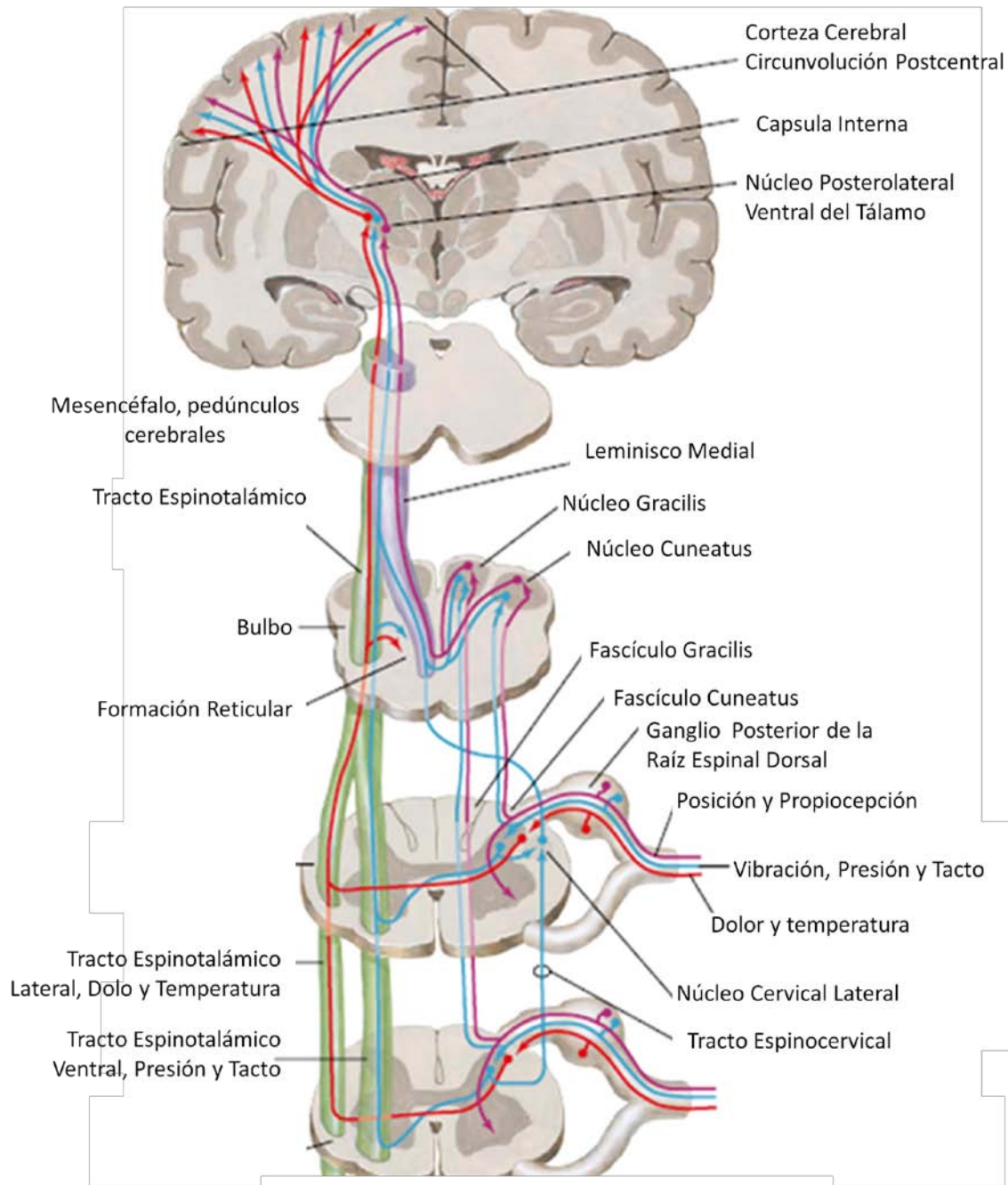


Ilustración 16: Vía Sensorial, el Fascículo Gracilis y Cuneatus del sistema espinal lemniscal transmite propiocepción, vibración y sensaciones táctiles al tálamo (Núcleo Posterolateral Ventral, líneas en azul y púrpura) y de ahí a la corteza somatosensorial primaria. Dolor y Temperatura es transmitido hacia la corteza somatosensorial primaria a través de los tractos espinotalámico y espinoreticular. Adaptación de Anatomía de Netter (MD, 2010).

Una vez descritas las rutas básicas de transmisión sensorial, es posible abordar, propiamente, lo que ocurre cuando se trunca esta transmisión y se priva al cerebro de información sensorial sobre una extremidad.

El Fenómeno del Miembro Fantasma

Uno de los efectos después de la amputación de un brazo o una pierna, en la mayoría de los casos, es la experiencia del “miembro fantasma”. En ésta, la persona refiere percibir sensaciones en el miembro amputado (V. S. Ramachandran & Blakeslee, 1999), generalmente similares a aquellas que se sienten en un miembro intacto, incluyendo calor, picazón, sensación de posición y una moderada compresión. Se ha propuesto que tanto el síndrome del miembro fantasma, como el dolor de miembro fantasma, son efectos colaterales del intento del cerebro por reorganizarse después de una interrupción seria de la información sensorial que recibe del resto del cuerpo (V S Ramachandran, Stewart, & D. C. Rogers-Ramachandran, 1992). Esta experiencia constituye un claro argumento a favor de la existencia de un esquema corporal mental, que subyace y modifica la experiencia con nuestro propio cuerpo.

Incidencia

Casi inmediatamente después de la pérdida de un miembro del cuerpo, entre el 90 y el 98% de los pacientes que sufren de una amputación experimenta la sensación fantasma. Existen reportes de que la incidencia puede llegar a ser mayor si la amputación es de tipo traumático, por ejemplo un accidente, o si ha existido una condición dolorosa pre-amputación en el miembro en lugar de que hubiera existido una planeación quirúrgica no dolorosa (V S Ramachandran, 1998).

Duración

En muchos casos, la sensación fantasma está presente inicialmente por algunos días o semanas y se desvanece con el tiempo. En otros, puede persistir durante años e incluso décadas (30% de los pacientes) (Sunderland, 1978). Algunos pacientes son capaces de evocar su miembro fantasma con sólo concentrarse en su recuerdo o simplemente con recibir un roce en su muñón (Ramachandran & Hirstein, 1998).

Partes del Cuerpo

Las experiencias de miembros fantasmas no solamente ocurren tras la pérdida de extremidades, sino también tras la pérdida de otros órganos como los dientes, los genitales externos o la mama (Feinberg & Farah, 2003). Esto último ocurre hasta en el 40% de las mujeres tras la mastectomía; en un tercio de ellas, la sensación fantasma está limitada al pezón. Esta tendencia a la percepción de la parte corporal más distal es congruente con la tendencia a percibir, en las extremidades, la parte más distal de la misma, por ejemplo, la mano o los dedos en el caso de la amputación de un brazo. En la descripción del miembro fantasma es importante distinguir dos grupos de alteraciones: En primer lugar, la experiencia del miembro fantasma como una percepción del miembro amputado en lo que se refiere a sus características espaciales; en este caso, constituiría la persistencia del esquema mental corporal (Halligan, 2002). En segundo lugar, a diferencia de lo anterior, estarían las sensaciones percibidas procedentes del miembro fantasma (parestesias, dolor, sensación de pesadez, de calor, de frío, calambres, etc.). Esta distinción entre el fenómeno de miembro fantasma en sí mismo y las sensaciones percibidas en el mismo es esencial, ya que su patogénesis es diversa y son experimentados por el sujeto de forma distinta. De esta forma, el fenómeno de miembro fantasma constituye una parte de la experiencia integral normal de la propia corporalidad (Funk, Shiffrar, & Peter Brugger, 2005).

La experiencia del miembro fantasma es extremadamente realista en las fases iniciales y, en consecuencia, el enfermo con un miembro amputado puede cometer muchos errores motores. Conforme pasa el tiempo, se produce un reajuste y los errores se dejan de producir,

por ejemplo, un paciente amputado de miembro pélvico con sensación fantasma es capaz de levantarse por la mañana de su cama y llegar a caerse al tratar de incorporarse.

Posturas

El miembro fantasma está constituido por componentes somestésicos y toda la información somestésica de tamaño, longitud, peso, posición y movimiento está presente. Inicialmente, la posición del miembro fantasma suele ser la misma que la que tenía el miembro antes de ser amputado. Posteriormente, el miembro fantasma puede asumir tanto la posición relajada como contraída; en este último caso, suele ser similar a una espasticidad tras una hemiplejía. Pero el miembro fantasma también puede asumir una postura bizarra.

Movimiento del Fantasma

El miembro fantasma puede realizar diferentes movimientos, y la mayoría de las personas amputadas pueden, en algún momento, “mover” el miembro fantasma a voluntad (Hunter et al., 2005). También pueden existir movimientos involuntarios hasta en un 25% de los casos. El miembro fantasma tiene propiedades topognósicas; muchos pacientes amputados siguen percibiendo claramente el lugar de la herida que motivó la amputación del miembro.

Telescoping

Otra característica importante del miembro fantasma es el fenómeno telescópico descrito por Gueniot en 1861: El miembro fantasma se hace de forma gradual más pequeño y peor definido, y la porción distal que permanece estable se aproxima finalmente al muñón hasta desaparecer dentro del mismo (V. S. Ramachandran & Blakeslee, 1999). Resalta, sin embargo, que antes de que esto suceda, el miembro fantasma ya ha comenzado a desaparecer, sobre todo en las zonas situadas entre las grandes articulaciones.

Factores atenuantes y estimulantes

Diversos factores pueden influir tanto en la experiencia del miembro fantasma como en las sensaciones del mismo (Doetsch, 1997): emociones, cambios climatológicos, uso de prótesis, alcohol, dolor en otras partes del cuerpo o uso del miembro contralateral y sus características son independientes del lado del miembro amputado. La percepción del miembro fantasma puede ocurrir no solamente tras una amputación, sino también cuando las vías sensitivas aferentes de ese miembro se dañan, como es el caso de neuropatías periféricas, plexopatías, lesiones medulares o lesiones cerebrales subcorticales. En estos casos, el miembro desaferentizado puede experimentarse como un miembro adicional. La percepción de un miembro fantasma puede ocurrir también como experiencia transitoria de origen epiléptico; debido a que en estos casos el miembro real está presente, se ha descrito esta vivencia como "tercer miembro fantasma" o como "miembro fantasma supernumerario" (McGonigle et al., 2002). Como el miembro real está presente, estos miembros fantasmas, por lo general, no son permanentes sino que se experimentan de forma transitoria bajo la influencia de factores como la oscuridad. La experiencia de miembro fantasma adicional puede incapacitar al sujeto permanentemente, sobre todo cuando existen lesiones medulares.

Sin embargo, la experiencia del miembro fantasma puede persistir incluso cuando no hay una estimulación táctil de las zonas cutáneas adyacentes (Feinberg & Farah, 2003)(donde se hubiera podido trasladar la representación topográfica del miembro amputado), por lo que pareciera que el sustrato neurológico de esta alteración no debiera estar en la misma corteza sensorial primaria, de hecho, no se ha descrito ningún caso en el que el sujeto tenga esta alteración cuando existe un daño localizado exclusivamente en esta corteza. En consecuencia, por lo que respecta al posible sustrato neurológico de la percepción de un miembro fantasma, es posible pensar que se requiere de la preservación de una corteza sensorial primaria, en la cual se ha producido un proceso de plasticidad topográfica tras la pérdida o deaferentización de un miembro. Esta remodelación en la representación de las diferentes partes corporales se realiza de forma errónea. En vez de suprimirse la funcionalidad de las áreas donde está representado corticalmente el miembro amputado, se conserva su función o se traslada, lo que da lugar a una interpretación errónea de la información entrante. La interpretación de la información se llevaría a cabo en áreas de asociación posteriores, tales como en el lóbulo

42

parietal, en donde residiría un supuesto esquema corporal mental (V S Ramachandran, 1998). En este sentido, la percepción de un miembro fantasma demuestra la existencia de un esquema corporal mental, que persiste incluso tras perder su correlato real. De hecho, tal como se planteará en los siguientes apartados, podríamos indagar si este esquema corporal-mental es de origen innato o adquirido.

Fantasmas Congénitos

En favor del innatismo, se han reportado experiencias del miembro fantasma en niños pequeños con una ausencia congénita de extremidades (P Brugger et al., 2000). Sin embargo, la frecuencia de esta alteración de la percepción corporal es mucho menor cuanto menor es la edad de los sujetos que pierden su miembro. Esto sugiere que la percepción del esquema corporal se va haciendo más intensa y duradera con la experiencia continuada de la propia corporalidad. Algo similar sugiere el hecho de que la experiencia del miembro fantasma va disminuyendo en algunos casos conforme transcurre el tiempo tras la amputación de un miembro.

La mayoría de los estudios neurobiológicos realizados en pacientes amputados se refieren a amputaciones de miembros superiores usando magnetoencefalografía (Dostrovsky, 1999) y/o la resonancia magnética funcional (Condés-Lara et al., 2000), aunque recientemente se han publicado trabajos de resonancia funcional (fMRI) en pacientes amputados de miembros inferiores (Romero-Romo et al., 2010). Algunos estudios han descrito la anatomía funcional de la representación mental de los movimientos imaginarios (la representación consciente de una acción) (Jeannerod & Frak, 1999) durante la planeación, visualización e intención motora, tanto en sujetos sanos como en pacientes con diferentes enfermedades neurológicas. En tanto, la mayoría de los estudios recientes se han centrado en la diferencia entre el movimiento imaginario y el movimiento ejecutado (Roux et al., 2003). Existe una discrepancia entre la mínima cantidad de estudios hechos en pacientes amputados de miembro pélvico y el hecho de que cerca del 80% de la población general de pacientes amputados es, precisamente, de estos miembros. Inicialmente, los mapas cerebrales funcionales de la representación perceptual de la sensación de miembro fantasma en sus diferentes modalidades

demonstraron la presencia de: activación normal sensorio motora (Lotze, Flor, Grodd, Larbig, & Birbaumer, 2001) y reorganización cortical (Cruz, Nunes, Reis, & Pereira, 2003). Los datos obtenidos de las imágenes reafirman las percepciones de los pacientes y aclaran las nociones erróneas de la sensación del miembro fantasma respecto a una percepción supuestamente ilusoria. Sin embargo poco se ha hecho para estudiar los procesos subjetivos sobre la percepción consciente de la experiencia del miembro fantasma, la cual es referida por los pacientes amputados como una experiencia real.

Una de las características de la experiencia del miembro fantasma, la cual es reportada por los pacientes amputados de miembros pélvicos como una percepción consciente, es la intención de caminar con su pierna amputada como si esta fuera un miembro intacto. Entonces ¿Cuáles son los mecanismos cerebrales que desencadenan en el paciente amputado la sensación de capacidad caminar? Para responder esto, dos preguntas deben ser resueltas antes: ¿cómo es que un miembro amputado puede percibirse conscientemente, llevando a cabo movimientos de andar? y ¿cómo se percibe a él mismo, cuando tiene la experiencia de miembro fantasma? El movimiento del miembro fantasma no es un evento aislado, por ejemplo, algunos pacientes lo describen como un elemento pasivo junto a ellos, mientras caminan, acorde con la orientación corporal o en posiciones diferentes. Algunos otros lo experimentan como un movimiento voluntario activo de la pierna fantasma, pie o dedos del pie, por ejemplo, cuando corrigen una postura rara a voluntad sólo porque “siente” la necesidad de hacerlo (V S Ramachandran & D. Rogers-Ramachandran, 1996).

Dolor Fantasma

El dolor crónico que se desarrolla después de una amputación se conoce como dolor fantasma y tiende a persistir por años después de que el muñón ha cicatrizado (V S Ramachandran & Hirstein, 1998a). Si bien existen varias teorías al respecto, los mecanismos que expliquen este fenómeno aún son poco claros. Aunque que resulta muy variable la aparición del dolor tras una amputación, es patente su alta incidencia; de acuerdo con algunas observaciones, el dolor del miembro fantasma ocurre en el 60-85% de los casos (Kessel & Wörz, 1987). En cuanto a la evolución del dolor del miembro fantasma con relación al tiempo, en las semanas

inmediatamente posteriores a la intervención, la incidencia puede fluctuar en torno al 60-70% (Melzack, Coderre, J Katz, & Vaccarino, 2001).

Correlatos Neurales del Miembro Fantasma

Han sido identificadas regiones cerebrales involucradas en el desempeño de una tarea dual, regiones donde hay una integración cognitiva de la memoria de trabajo y asignación de atención que incluye las circunvoluciones frontales superiores derechas y frontales medias, la corteza prefrontal dorsolateral anterior (CPFDL) bilateralmente, que corresponde a las áreas de Brodmann 9/46, las circunvoluciones frontales inferiores (área de Brodmann 10) y el precuneos derecho (área de Brodmann 7) (Koechlin, Basso, Pietrini, Panzer, & Grafman, 1999). Además de estos sitios de activación, otras regiones son activadas, paralelamente, durante aspectos neurocognitivos de la tarea: la CPFDL y la corteza parietal posterior (CPP) para la atención y memoria, así como la CPP para la representación de la imagen corporal relacionada con la simulación de los movimientos (Jeannerod & Decety, 1995). Otros estudios también han relacionado a las áreas límbicas como el cíngulo con los procesos relacionados con el dolor y la autopercepción (MacIver, Lloyd, Kelly, Roberts, & Nurmikko, 2008). La corteza frontal, en razón de sus relaciones con el lóbulo parietal, con la circunvolución del cíngulo (implicado en la información motivacional) y con el estriado, desempeña una función central en el dispositivo intencional, es decir, las respuestas motoras generadas por las informaciones sensoriales (Zaehle et al., 2007). La organización de la red neuronal implicada en la distribución de la atención dirigida se basa en tres estructuras conectadas entre sí: el cortex parietal posterior (referencia sensorial del mundo contextual o extrapersonal), el lóbulo frontal y sus áreas oculomotoras (que organizan la orientación y los movimientos en el espacio extrapersonal) y el giro cingular implicados en la representación motivacional; cada una de estas estructuras recibe influjos que provienen de la formación reticular y de las conexiones específicas con el estriado y el tálamo. La asociación de la negligencia a las alteraciones somatognosias se relaciona con la lesión del esquema corporal dentro del propio lóbulo parietal (Carrozzo, Stratta, McIntyre, & Lacquaniti, 2002).

La asimetría hemisférica podría explicarse por el hecho de que las redes neuronales implicadas en los procesos atencionales e intencionales se activan solamente a nivel del

hemisferio izquierdo por las informaciones que provienen del espacio derecho o de las acciones que podrían llevarse a cabo en el mismo espacio, mientras que las mismas redes hemisféricas derechas se activan independientemente de cuál sea el hemisferio implicado, además el hemisferio derecho desempeñaría una función predominante en la alerta cortical; así una lesión izquierda puede compensarse por la actividad del hemisferio derecho (Lezak, 2004).

A partir de la información descrita antes, se ha propuesto un modelo referencial que postula que el encéfalo, el cual integra la información sensorial visual, vestibular y propioceptiva, genera y gestiona una referencia egocéntrica, es decir, una representación del espacio centrado sobre el eje sagital del cuerpo; este espacio es diferente al allocéntrico, que se refiere a representaciones que se basan en las relaciones entre objetos externos al cuerpo (Morasso & Sanguineti, 1996). El juicio espacial que realiza el paciente amputado sobre su miembro faltante, se regularía a través del circuito frontoparietal que hace referencia al espacio egocéntrico (Witt, Ashe, & Willingham, 2008).

CAPITULO 3

Hipótesis

Existe un incremento en la señal BOLD en la corteza parietal posterior y regiones frontales en los pacientes amputados de miembro pélvico derecho durante la sensación fantasma en comparación a los sujetos control, así como existe un cambio en la representación somatosensorial cortical de la pierna derecha en pacientes amputados de miembro pélvico derecho.

Esta hipótesis está basada en el hecho de que el procesamiento atencional de estímulos sensoriales, puede estar afectando al procesamiento de regiones sensoriomotoras primarias, esto es que los factores atencionales pueden modular tempranamente las áreas sensoriales debido a la extinción de la información sensorial del miembro amputado, la corteza somatosensorial puede estar influida por la atención espacial. Las regiones frontales participan en la representación supramodal del espacio que en colaboración con el lóbulo parietal integran la información propioceptiva en relación al espacio egocéntrico (Vallar et al., 1999) (Galati et al., 2000)(Valenza, Murray, Ptak, & Vuilleumier, 2004)(Graziano, 1999).

Objetivos

Evaluar los cambios en la señal BOLD que subyacen durante la experiencia de miembro fantasma, mediante una estimulación táctil en el muñón, en sujetos con amputación de miembro pélvico a nivel transfemoral derecho y compararla con la experiencia de percepción, de un estímulo táctil en sujetos sanos, en su muslo derecho.

Metodología Experimental

Participaron 12 sujetos amputados por traumatismo de miembro pélvico derecho a nivel transfemoral del Instituto Nacional de Rehabilitación (INR), que cumplieron con los criterios de inclusión (11 hombres, 1 mujer; edad: 41.83 ± 9.9 años; tiempo de amputación: 4.1 ± 3.3 años). El grupo control se conformó por 18 individuos sanos (12 hombres y 6 mujeres; edad 33 ± 5.1 años), preferentemente diestros de acuerdo al Inventario de Edimburgo, sin antecedentes de desórdenes neurológicos o psiquiátricos según la evaluación del Listado de Síntomas 90. En todos los casos participaron con consentimiento informado después de explicarles el contenido del estudio. El protocolo de investigación fue aprobado por el comité de ética institucional del Instituto Nacional de Neurología (INNN).

Criterios de Inclusión Pacientes

1. Amputados de miembros pélvico derecho.
2. Diestros de acuerdo a la Escala de Edimburgo.
3. Amputación traumática a nivel transfemoral.
4. Amputación mayor a 6 meses.
5. sensación de miembro fantasma.
5. Ambos sexos edad entre 18 y 60.
6. Aceptación de consentimiento informado.
7. Sin enfermedad médica o neurológica grave o inestable concomitante.
8. Con capacidad de dar Consentimiento Informado.

Criterios de Exclusión de Pacientes

1. Amputación por enfermedad crónica degenerativa (Diabetes, insuficiencia arterial crónica, etc.).
2. Desordenes Neurológicos.
3. Zurdos.

4. Presencia de implantes metálicos, marcapasos y dispositivos incompatibles con equipo de resonancia magnética.
5. Menores de 18 años y mayores de 60 años.
6. Dolor de miembro fantasma, dolor o disestesia en el muñón o cualquier dolor crónico.
7. Uso de neuropsicofármacos de depósito o cualquiera con vida media efectiva superior a 48 hr (clonazepam, diazepam, antipsicóticos, etc.).
8. Uso o dependencia a sustancias, excluyendo tabaco y cafeína.
9. Claustrofóbicos.
10. Peso corporal mayor a 110 kg.

Criterios de Inclusión de Controles

1. Edad entre 18 y 60 años.
2. Diestros de acuerdo a la Escala de Edimburgo.
3. Sin enfermedad médica o neurológica grave o inestable concomitante.
4. Con capacidad de dar Consentimiento Informado.

Criterios de Exclusión de Controles

1. Presencia de implantes metálicos, marcapasos o incapacidad para mantenerse en el aparato de RM.
2. Peso corporal mayor a 110 kg
3. Uso o dependencia a sustancias, excluyendo tabaco y cafeína.
4. Edad menor a 18
5. Claustrofobia.
6. Amputación de algún miembro o extremidad del cuerpo.

El estudio por resonancia magnética funcional se realizó en un equipo de resonancia magnética de 3.0 T en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS (INNN) en la ciudad de México.

Flujograma del Estudio

El orden de las evaluaciones y procedimientos durante el estudio se detalla en la tabla siguiente.

Entrevistas y Procedimientos	Visita 1 Elegibilidad	Visita 2 Basal	Visita 3 MRI
Información del estudio	*		
Elegibilidad	*		
Escala Edimburgo		*	
SCL 90		*	
Carta Consentimiento		*	
Registro de miembro fantasma		*	
Entrenamiento paradigma		*	*
MRI			*

Tabla 1: Flujograma del Estudio.

Visitas del Estudio.

Visita 1 (Elegibilidad): Procedimientos que se realizaron durante el primer contacto INR. Se seleccionaron los pacientes mediante la evaluación de especialistas en rehabilitación, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión mencionados arriba.

Visita 2 (Basal): Procedimientos que se realizaron durante el segundo contacto en el INNN. Se realizó una entrevista donde se le informó al paciente cual era el objetivo del estudio y sus alcances. Cuando el paciente otorgó su consentimiento para participar en el estudio, se le aplicaron pruebas de lateralidad y un registro de sensación fantasma, el cual consistió en una breve exploración en su muñón para identificar los campos sensoriales donde refería la sensación fantasma (Apéndice 2).

Visita 3 (MRI): Adquisición de imágenes funcionales en el INNN.

Protocolo de Imagen

En cada sujeto control se realizaron 4 corridas funcionales distintas en la misma sesión, utilizando el instrumento G.E. de 3.0 T. Con un protocolo BOLD-EPI GRE_64, de TE = 35 ms, TR = 2000ms, *flip angle* 90°, FOV 24 cm, con matriz de adquisición de 80x80, en 34 cortes de 4 mm de espesor y cero separación. Se obtuvieron vóxeles de resolución espacial aproximada de 3mmx3mmx4mm y resolución temporal de 2 segundos. Se adquirieron 120 volúmenes en 4 minutos resultando en 3600 imágenes por corrida, junto con secuencias de imágenes anatómicas de alta resolución, imágenes ponderadas a T1 y una secuencia 3D SPGR de 180 cortes de 1mm de resolución espacial.

Estimulación

Debido a que el objetivo de la investigación fue obtener imágenes durante la percepción de la sensación fantasma, se realizaron pruebas con diferentes tipos de estimulación para probar cual era el más adecuado para la evocación de la sensación fantasma. Para esto se diseñaron distintos dispositivos que pudieran modular la intensidad de estimulación y que fueran compatibles con resonancia magnética. Primero se utilizó un compresor de aire suministrado a través de una manguera de 2 cm de diámetro que hacía llegar una corriente de aire puntual con un caudal de 15 ltr/min a 2cm de la superficie de cualquier región de la pierna del paciente (Ilustración 17).

Para el segundo dispositivo también se utilizó el compresor de aire como motor para impulsar un reguilete con cerdas suaves, simulando una rose de escobilla que podía constituir un estímulo de intensidad modulable. El tercer dispositivo era una escobilla simple de cerdas suaves, pero diseñada para ser compatible con las restricciones materiales para la resonancia magnética. El último estímulo consistió de un palillo de madera con punta roma.

Con consentimiento informado, se les aplicaron los distintos tipos de estimulación a tres pacientes. A cada uno de ellos se les realizaron 5 ensayos con cada una de las estimulaciones y, posteriormente, se les preguntaba si habían sentido, o no, su pie fantasma.

Los resultados de esta exploración mostraron cinco casos de cinco para la sensación fantasma generada por la escobilla, tres de 5 para el caso de la punta roma y cero para los de intensidad modulada. La latencia para las dos estimaciones salientes (escobilla y punta roma) fue inmediata y su duración de aproximadamente 15s. Los dos equipos con intensidades moduladas sólo generaron sensación localizada en el muñón, sin generación de sensación fantasma. Dados estos resultados, se decidió utilizar la escobilla de cerdas suaves como estimulación experimental para este estudio.



Ilustración 17: Imagen de sistema de posicionamiento de estimulación para aire y cerdas suaves (regulete imagen izquierda). Escobilla de cerdas suaves (imagen central) y estimulador punta roma (imagen izquierda).

Paradigma

Se aplicó un diseño de seis bloques, en el cual los estímulos se presentaron de manera continua durante 20s, distribuidos a lo largo de cuatro minutos (Ilustración 18).

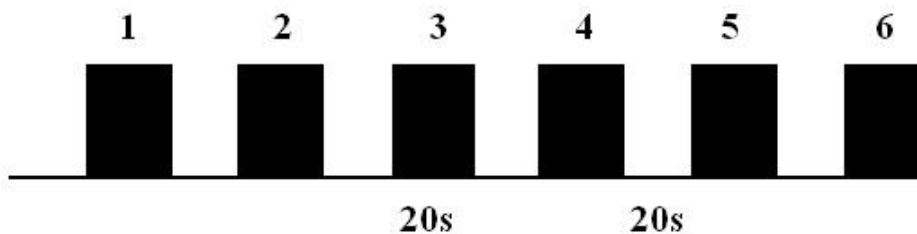


Ilustración 18: Diseño de estimulación somatosensorial, paradigma con diseño de bloque.

Para el caso de los pacientes, se aplicaron tres paradigmas sensitivos: el primero de ellos se realizó sobre campos sensitivos del muñón, localizados previamente en la entrevista; los dos restantes se aplicaron durante el registro de sensación fantasma. Estos campos se buscaron en la zona remanente de la pierna amputada en la región del muñón o cercana a éste. La característica especial de estos campos sensitivos fue que constituían un campo sensorial superficial generador de sensación fantasma. La estimulación sensitiva a través de la escobilla fue aplicada dentro del escáner por una persona entrenada, con una frecuencia aproximada de 1Hz. Una señal audible a una frecuencia de 1Hz fue programada y sincronizada con la secuencia de resonancia funcional para que la persona-estimulador reconociera el momento en que debía aplicar el estímulo (Ilustración 19).

En el segundo paradigma se estimuló al paciente en el miembro pélvico contralateral a la amputación, en la región símil al muñón en el muslo izquierdo. En el tercer paradigma se estimuló la zona del miembro pélvico contralateral a la amputación, en la región símil a la que el paciente refirió experimentar la sensación fantasma durante la exploración. Esta región coincidió, recurrentemente, con el pie izquierdo.

Para el caso de los participantes control, se realizaron cuatro paradigmas con estimulación sensitiva superficial: Dos de ellos aplicaron en la región del muslo para cada una de las piernas. Los dos restantes se aplicaron en el dorso de ambos pies. La forma de estimulación, la frecuencia y el procedimiento fue equivalente a lo aplicado en los pacientes.

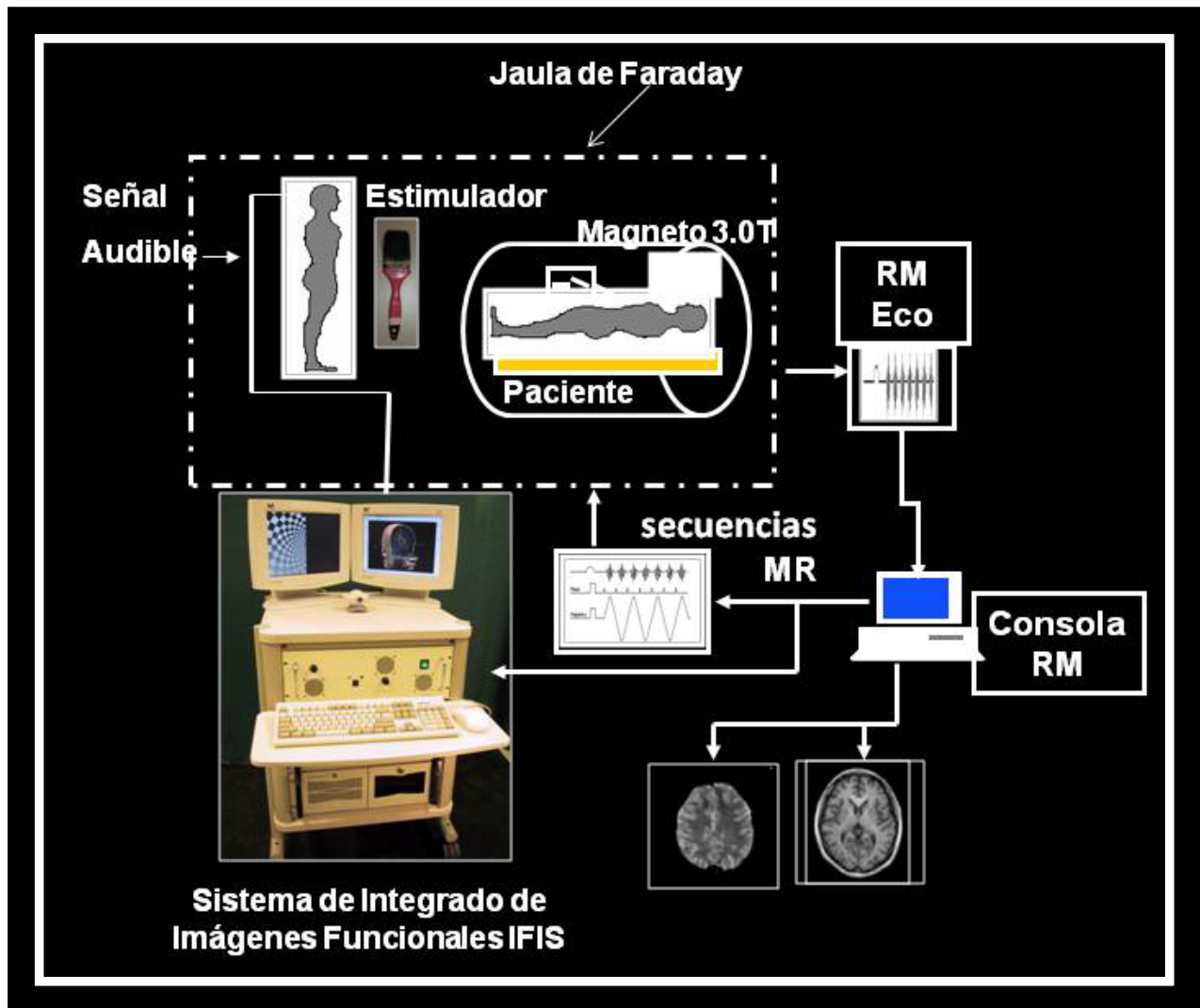


Ilustración 19: Diseño Experimental usado en esta investigación. Se muestra el magneto de 3.0T dentro de la jaula de Faraday para aislar al equipo de la redición electromagnética externa, así como al Sujeto Estimulador al lado del paciente, esperando la señal audible del Sistema Integrado de Imágenes Funcionales IFIS para iniciar el bloque de estimulación sobre algún campo sensorial del paciente o sujeto control, a lo largo de cada paradigma.

Infraestructura

- Se contó con acceso al resonador del INNN de 3.0 T, con bobina de cabeza de alta resolución, gradientes de 33 mT/m optimizados para estudios funcionales y secuencias de pulsos EPI para más de 512 imágenes por serie, con lo que es posible hacer estudios con vóxeles de resolución real de 4mmx4mmx6mm.
- Se contó con cuatro estaciones de trabajo UNIX y dos licencias de MATLAB para ejecutar SPM, así como de software libre para análisis de imágenes.
- El laboratorio de Mapeo Funcional Cerebral del INB contamos con una computadora laptop, con la que se pueden transferir datos del INNN al laboratorio, en donde pudimos ejecutar el programa MRicro que nos permitió transferir distintos formatos propietarios de imagen médica al formato Analyze, que es el que utilizan SPM. También contamos con tres estaciones UNIX SiliconGraphics, así como una estación Apple Macintosh G5 de alto desempeño. Una de las SiliconGraphics actúa como servidor de alto desempeño con un disco de 300Gb de acceso paralelo, que se usa como depósito central de imágenes al ser exportado por red.
- Contamos además con material para respaldar cantidades masivas de datos, como lo son imágenes funcionales, en dos tipos de cinta magnética, CD y DVD.

Análisis

Las imágenes cerebrales fueron realineadas, normalizadas y suavizadas (filtro de 6mm), como fue descrito en el capítulo 1, a través de un análisis de primer y segundo nivel para las imágenes de las dos poblaciones. Se utilizó el programa Talairach Daemon (Lancaster et al., 2000) para obtener las coordenadas de los clúster de activación cerebral e identificar encontrar las áreas de Brodmann aproximadas a la localización de la activación cerebral.

Al final del análisis, se obtuvieron los mapas paramétricos estadísticos de los pacientes, o imágenes funcionales, durante la sensación fantasma con una $p < 0.001$ sin corrección, así como de las imágenes durante la estimulación de su miembro pélvico equivalente contralateral intacto y las imágenes de su pie izquierdo. Estos datos fueron analizados de manera individual

para cada sujeto en los dos grupos (controles y pacientes), pero únicamente son mostrados los resultados grupales de cada region de estimulación (muslo y pie, tanto derecho como izquierdo y muñón derecho para el caso de exclusivo de los pacientes) para los dos grupos (ver Apéndice 1) y de forma grupal en un análisis de segundo nivel (Capitulo 4). En el caso de los participantes control, se obtuvieron los mapas paramétricos estadísticos a una $p < 0.05$ corregida.

Una vez obtenidas las imágenes para cada estimulación, se realizó una fusión o conjunción de resultados de los mapas paramétricos estadísticos de segundo nivel obtenidos tanto para el muñón de los pacientes como para el muslo y pie derechos de los participantes control.

CAPITULO 4

Resultados

Los resultados del mapeo paramétrico estadístico, obtenidos del análisis previamente descrito (capítulo 3, Análisis) fueron mostrados en imágenes tridimensionales del cerebro Cortex_5124.surf.gii (Ilustración 20 y 23) (Penny, Friston, Ashburner, Kiebel, & Nichols, 2006) normadas al cerebro estándar MNI 152. En este cerebro tridimensionales agrupamos los resultados generales obtenidos para cada región de estimulación, en cada grupo (sujetos control y pacientes). En el caso de los sujetos control, fusionamos los resultados de la estimulación de muslo y pie, derecho e izquierdo y son mostrados cada uno con un color distinto (Ilustración 20, 21, 22). En el caso de los pacientes fusionamos los resultados del muñón derecho, muslo y pie izquierdo, de igual manera usando tres colores distintos para cada estimulación (Ilustración 23, 24, 25).

Para cada grupo, fue creada una tabla con los resultados de cada estimulación, etiquetando cada Clúster o conjunto de voxels que mostraron significancia estadística, así como las coordenadas de su localización en el sistema MNI (Montreal Neurological Institute), lateralidad, región anatómica y área Brodmann del clúster (Tabla2 y Tabla 3).

Sujetos Control

Tabla 2: Resultados en Sujetos Control del análisis de segundo nivel para la estimulación de brocha en cada una de las regiones, Muslos y Pies.

Clúster	Región Anatómica	Lateralidad	Área de Brodmann	Vóxeles	t	x	MNI y	z
Muslo Derecho								
1	Lóbulo Parietal Superior, Circunvolución Postcentral	I	5, 7, 1	32	4.81	-18	-50	68
2	Circunvolución Frontal Superior	D	6	7	4.66	14	16	60
3	Circunvolución Precentral	I	6	15	4.63	-60	2	36
4	Circunvolución Postcentral, Ínsula	I	40,13	20	4.5	-54	-26	14
5	Circunvolución Postcentral	I	40	29	4.26	-54	-22	26
Muslo Izquierdo								
1	Lóbulo Parietal Inferior, Ínsula	D	40, 13	104	5.56	54	-30	22
2	Lóbulo Parietal Superior, Circunvolución Postcentral	D	7,5	2	3.75	20	-52	68
3	Circunvolución Postcentral	D	2, 7, 5	3	3.72	20	-50	74
Pie Derecho								
1	Lóbulo Parietal Superior, Circunvolución Postcentral	I	2, 5, 7	122	5.27	-14	-50	70
2	Circunvolución Postcentral, Ínsula	I	40, 13	333	5.15	-48	-32	16
Pie Izquierdo								
1	Circunvolución Frontal Inferior, Media y Precentral	I	9, 6	54	4.84	-58	8	36
2	Lóbulo Parietal Inferior, Ínsula	D	40, 13	12	4.07	50	-30	24
3	Lóbulo Parietal Superior, Circunvolución Postcentral	D	2,5,7	28	2.57	18	-52	78

En los sujetos controles observamos clúster de voxels activados en regiones principalmente parietales y frontales, contralaterales a la estimulación. También se observo en las cuatro regiones estimuladas, activación insular del lado contralateral a la estimulación (Tabla2, Ilustración20).

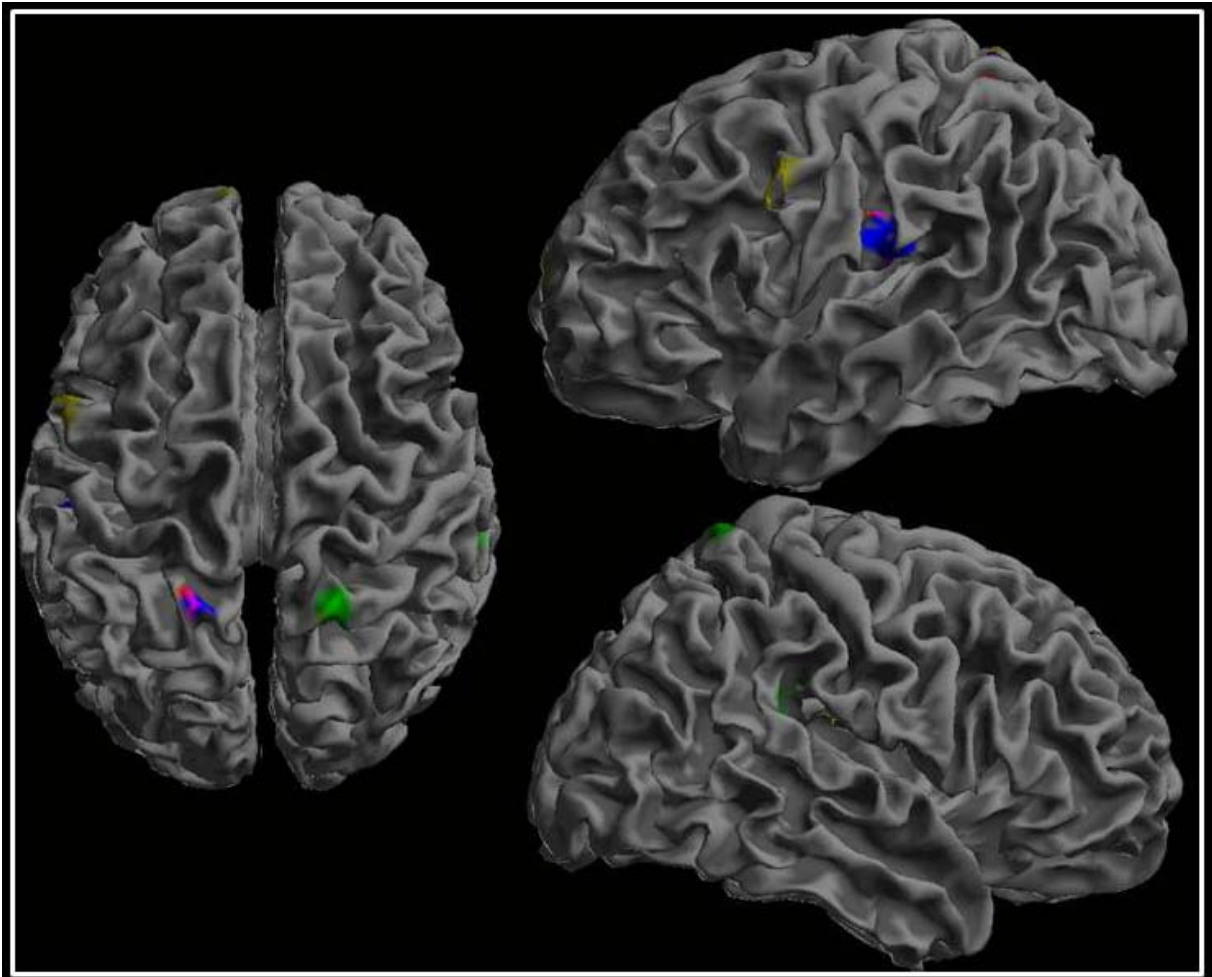


Ilustración 20: Resultados generales de la resonancia magnética funcional de 18 Sujetos Control, estimulados somatosensorialmente en 4 regiones de sus miembros pélvicos. Imágenes tridimensionales del cerebro estándar Cortex_5124.surf.gii (Penny, Friston, Ashburner, Kiebel, & Nichols, 2006) sobre regiones sensoriales (Brodmann 1, 2, 5 y 7): Rojo estimulación **Muslo Derecho**, Verde estimulación **Muslo Izquierdo**, Azul estimulación **Pie Derecho**, Amarillo **Pie Izquierdo**.

Para mostrar en tres planos (Axial, coronal y sagital) los clúster de voxeles activados, utilizamos el cerero AllAreas_v17.img del toolbox de SPM anatomy versión 1.5, que nos permitía fusionar los resultados de las distintas regiones estimuladas.

Se utilizan imágenes en tres planos (axial, coronal, sagital), para observar la activación en corteza somatosensorial primaria S1 (Ilustración 21), mostrando la somatotopía de las regiones estimuladas. También se observa en regiones fronto-parietales, activaciones de procesamiento sensorial, SII y corteza premotora (Ilustración 22).

Ilustración 21: Resultados generales de la resonancia magnética funcional de 18 Sujetos Control, estimulados somatosensorialmente en 4 regiones de sus miembros pélvicos. Derecha imágenes triplanares sobre regiones sensoriales (Brodmann 1, 2, 5 y 7): Rojo estimulación **Muslo Derecho**, Verde estimulación **Muslo Izquierdo**, Azul estimulación **Pie Derecho**, Amarillo **Pie Izquierdo**, a) corte sagital hemisferio derecho, b) corte sagital hemisferio izquierdo.

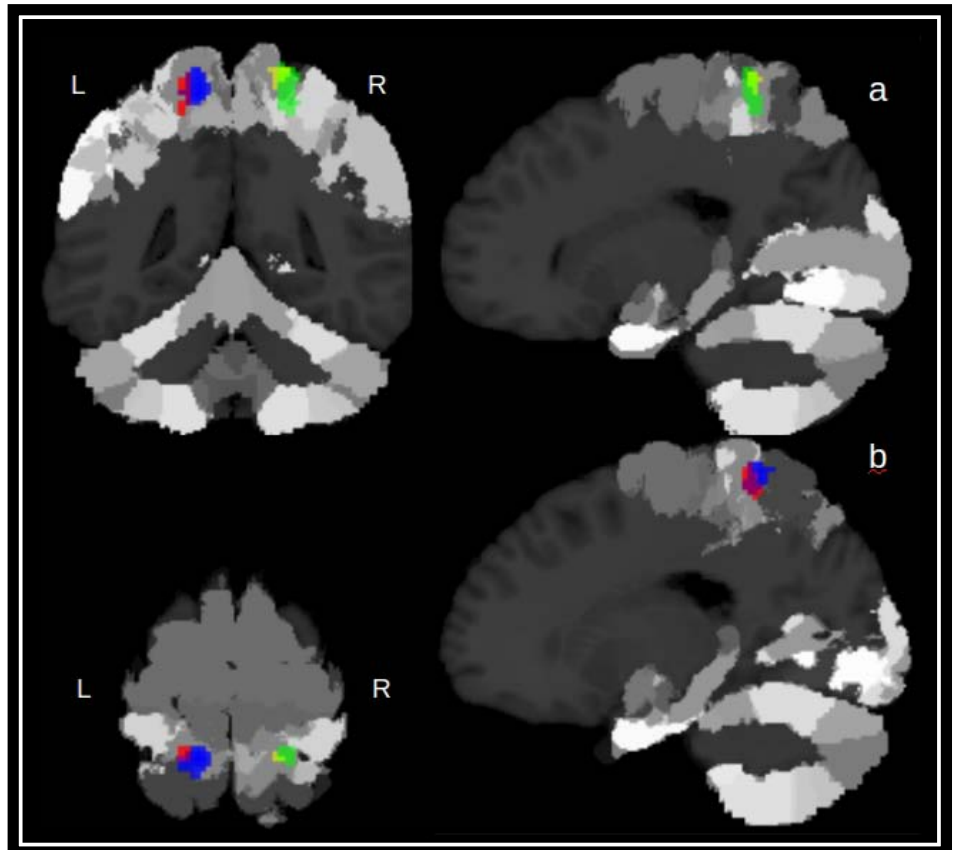
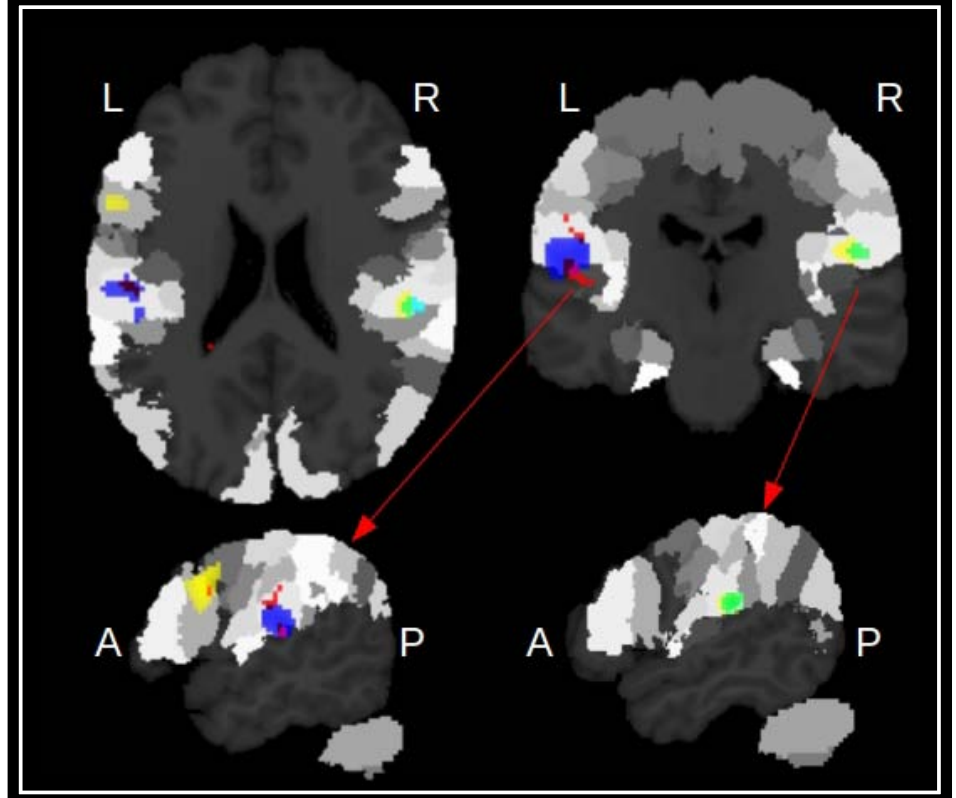


Ilustración 22: Resultados generales de la resonancia magnética funcional de 18 Sujetos Control, sobre las 4 regiones estimuladas somatosensorialmente. Imágenes triplanares sobre regiones sensoriales secundarias y regiones frontales (Brodmann 40, 6): Rojo estimulación **Muslo Derecho**, Verde estimulación **Muslo Izquierdo**, Azul estimulación **Pie Derecho**, Amarillo **Pie Izquierdo**.



Pacientes

Tabla 3: Resultados generales del análisis de segundo nivel para la estimulación de brocha en cada una de las regiones Muñón, Muslo Izquierdo y Pie Izquierdo de 12 pacientes amputados.

Clúster	Región Anatómica	Lateralidad	Área de Brodmann	Vóxeles	t	x	MNI y	Z
Muñón								
1	Lóbulo Parietal Inferior, Ínsula	D	40,13	946	4.2	48	-24	14
2	Ínsula	I	13	464	3.82	-46	-36	18
3	Circunvolución Frontal Inferior y Precentral	D	9,6	397	3.72	60	8	26
4	Circunvolución Frontal Inferior, Ínsula	D	47, 13	127	3.29	36	20	-6
5	Circunvolución Frontal Superior	I	6	21	3.21	-8	24	52
6	Circunvolución Postcentral	I	1,5,7	53	3.2	-20	-48	72
7	Lóbulo Parietal Inferior	I	40	21	3.08	-64	-34	38
Muslo Izquierdo								
1	Lóbulo Parietal Inferior, Ínsula	D	40, 13	584	5.3	48	-26	18
2	Giro Angular, Giro Occipital Superior	D	39,19	89	5.25	38	-74	36
3	Circunvolución Frontal Media	I	10	90	5	-34	52	16
4	Circunvolución Frontal Media	D	6,8	53	4.41	46	8	44
5	Circunvolución Postcentral	D	1,2,5	52	4.39	20	-42	72
6	Lóbulo Parietal Inferior	I	40	26	4.05	-58	-22	22
7	Circunvolución Precentral, Media	D	6	56	4.05	24	-8	54
Pie Izquierdo								
1	Circunvolución Frontal Media	I	6	193	5.51	-58	0	36
2	Ínsula	I	13	808	5.48	-54	-38	22
3	Putamen	D	*	258	5.29	30	-4	16
4	Lóbulo Parietal Inferior, Ínsula	D	40, 13	417	5.16	52	-26	20
5	Circunvolución Postcentral	D	2, 5,7	66	4.95	12	-46	76
6	Caudado	D	*	169	4.84	22	-24	22
7	Circonvolucion Precentral, Frontal Inferior	D	6, 9	202	4.66	54	0	20
8	Lóbulo Parietal Inferior	I	40	78	4.52	-50	-44	50
9	Giro Frontal Medio	D	10	218	4.34	32	38	12

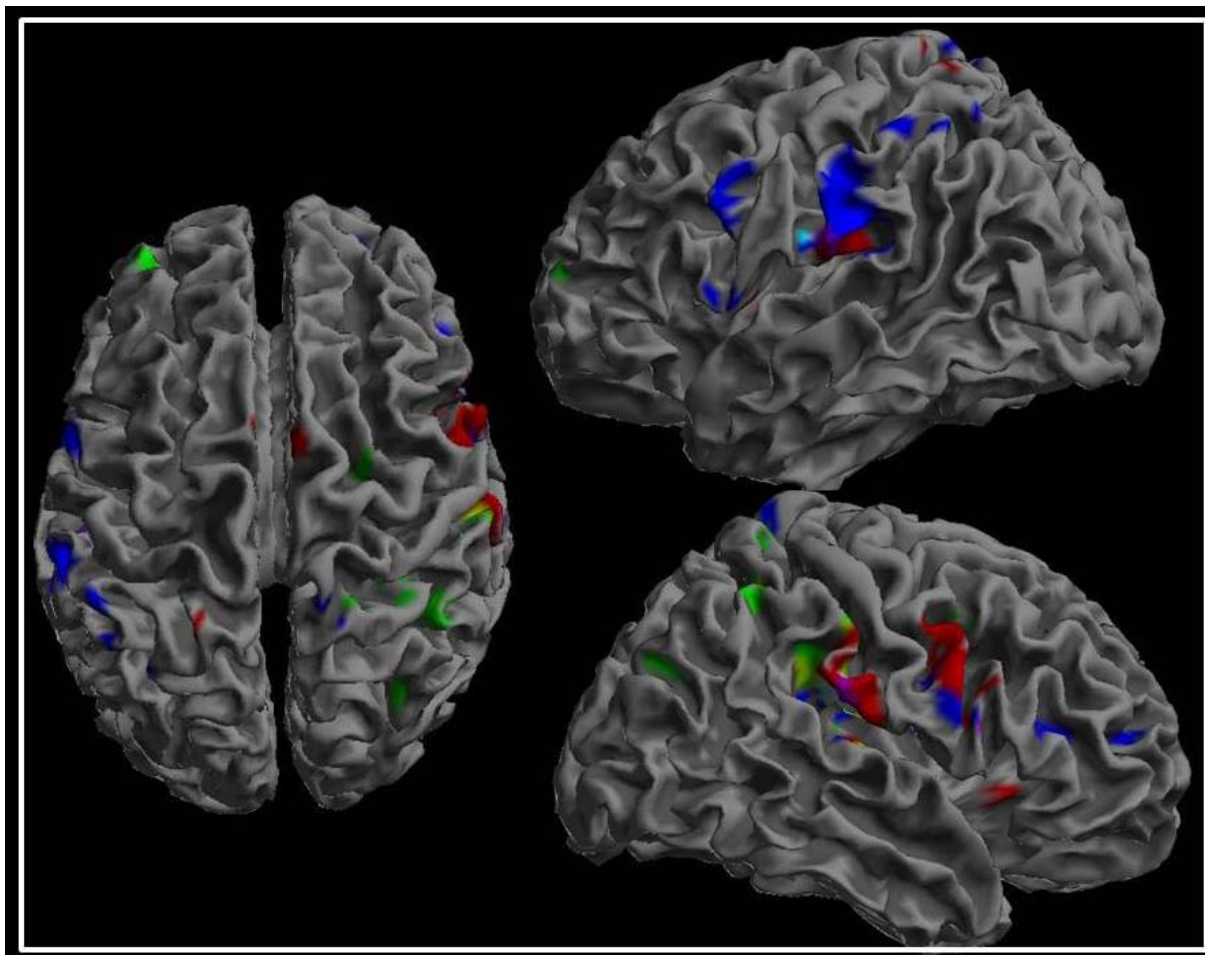


Ilustración 23: Resultados generales de la resonancia magnética funcional de 12 pacientes amputados por trauma a nivel transfemoral de su miembro pélvico derecho, estimulados somatosensorialmente sobre 3 campos receptivos. Imágenes tridimensionales de cerebro estándar Cortex_5124.surf.gii (Penny et al., 2006): Rojo estimulación **Muñón**, Verde estimulación **Muslo Izquierdo**, Azul estimulación **Pie Izquierdo**.

Observamos en los resultados generales, obtenidos de la estimulación en el muñón derecho de los pacientes, activaciones en región en corteza somatosensorial primaria SI, así como regiones parietales posteriores e inferiores. También se observan regiones activadas en el lóbulo frontal, en corteza premotora ventral, así como circunvolución frontal inferior e ínsula.

Ilustración 24: Resultados generales de la resonancia magnética funcional de 12 pacientes amputados por trauma a nivel transfemoral de su miembro pélvico derecho, estimulados somatosensorialmente sobre 3 campos receptivos. Imágenes triplanares sobre regiones somatosensoriales primarias: Rojo estimulación **Muñón**, Verde estimulación **Muslo Izquierdo**, Azul estimulación **Pie Izquierdo**.

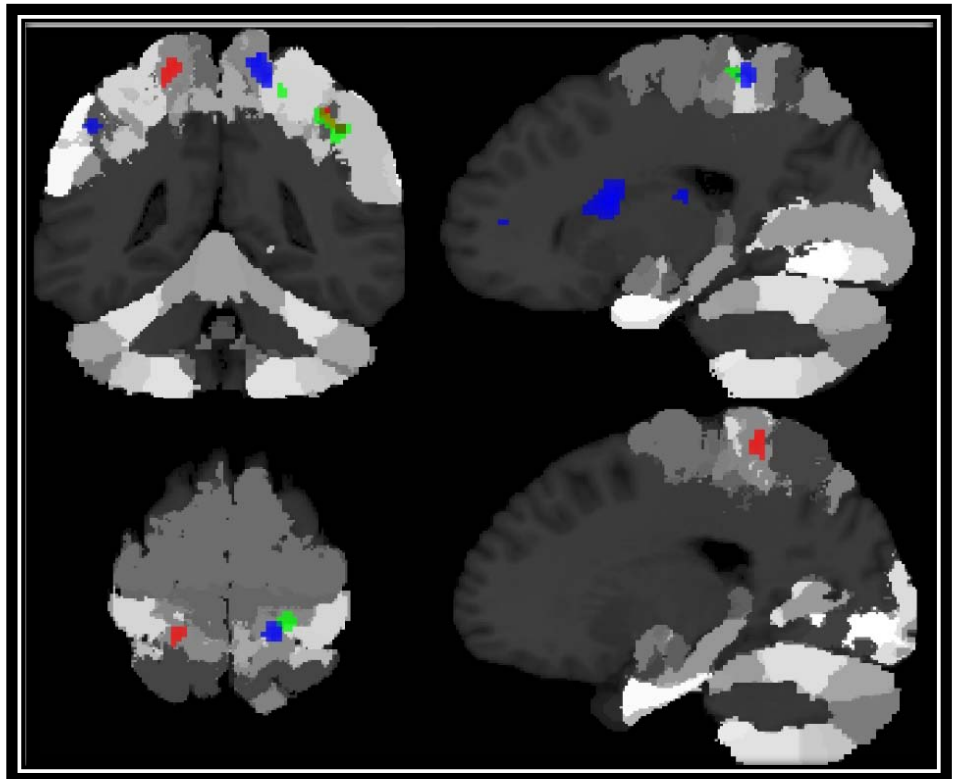
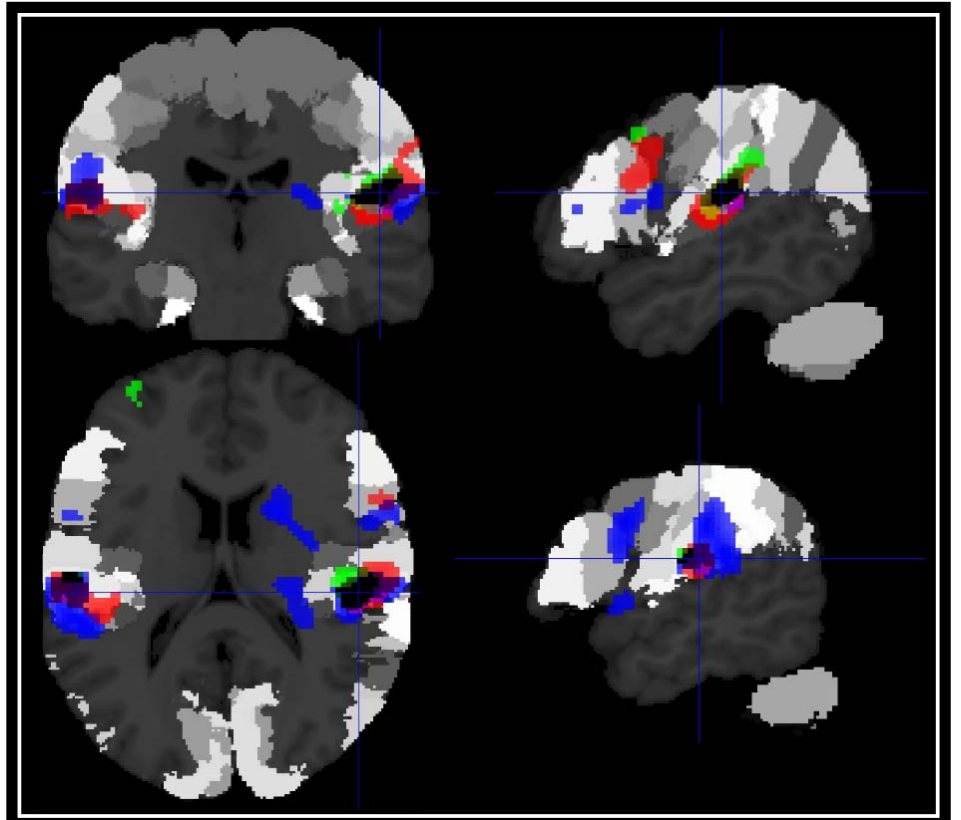


Ilustración 25: Resultados generales de la resonancia magnética funcional de 12 pacientes amputados por trauma a nivel transfemoral de su miembro pélvico derecho, estimulados somatosensorialmente sobre 3 campos receptivos. Imágenes triplanares sobre regiones Fronto-parietales: Rojo estimulación **Muñón**, Verde estimulación **Muslo Izquierdo**, Azul estimulación **Pie Izquierdo**.



Paciente y Controles

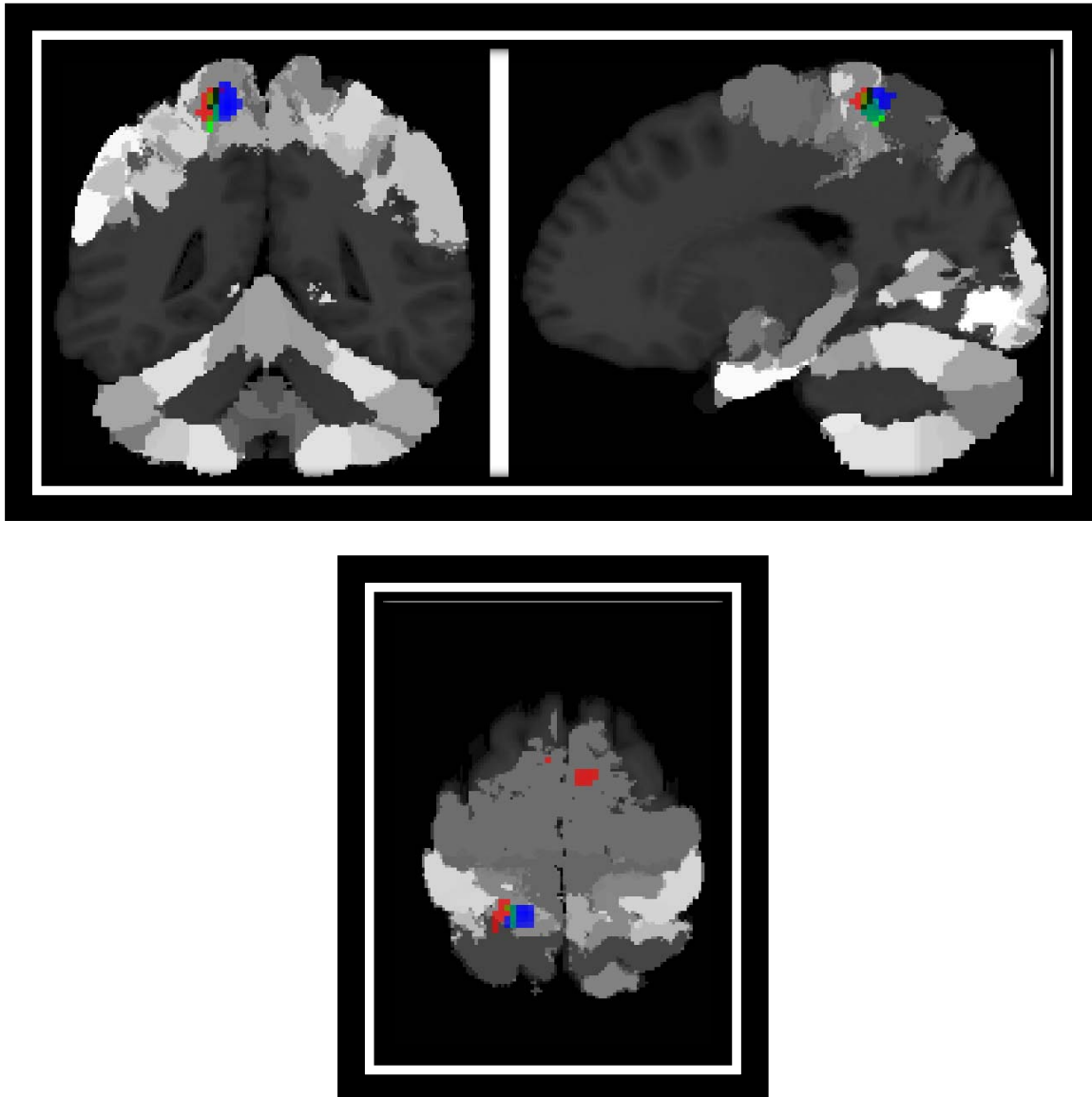


Ilustración 26: Resultados Generales Fusionados de la estimulación en el **Muñón** de Pacientes (Rojo), **Muslo** (Verde) y **Pie** Derecho (Azul) Sujetos Control, mostrando el sobrelape de la región del muñón en las dos regiones corticales somáticas primarias del muslo y pie, observada durante la estimulación en los Sujetos Control.

Las imágenes en los tres planos, muestran la región en SI, con la fusión de los resultados de las regiones de estimulación del muñón derecho de los pacientes (rojo), y el muslo (verde) y pie (azul) derecho de los sujetos control, observando como el clúster de la activación del muñón de los pacientes, abarca las dos regiones del muslo y pie de los sujetos control (Ilustración 26).

CAPITULO 5

Conclusiones

Para interpretar las observaciones descritas hasta este punto y explicar del proceso neuronal que subyace en los pacientes amputados durante la percepción de la sensación fantasma, es necesario plantear la siguiente pregunta: ¿Qué ocurre en el cerebro de las personas sanas durante la estimulación somatosensorial de sus miembros pélvicos?, es decir ¿qué ocurre cuando sentimos que una simple brocha está tocando alguna parte de nuestras piernas¹? Partir de estas cuestiones nos permite entender “la sensación fantasma” en los pacientes amputados a través de su comparación con procesos normales, además de que nos dirige a una comprensión del fenómeno más allá del mero mecanismo perceptual. Por ejemplo, aunque es comprensible la activación de regiones parietales involucradas en la percepción multimodal o multisensorial (como se observó en los resultados), la conciencia de tal percepción involucra la codificación y decodificación de un estímulo extra-corpóreo, lo cual sugiere procesos neurocognitivos de gran complejidad que incluyen el intercambio de información entre una variedad de estructuras cerebrales. En este sentido, en los siguientes apartados se explican los mecanismos neurocognitivos involucrados tanto en la percepción somatosensorial como en la sensación fantasma.

¹ Se le dice comúnmente pierna a toda una extremidad inferior, aplicando el término de forma errónea, ya que la pierna es solo una porción de toda la extremidad inferior. En esta pregunta referimos por única vez “pierna” por toda la extremidad inferior para tratar de hacer mas entendible la pregunta.

Conclusiones para el grupo control

Activación en la región somatosensorial primaria (SI)

En los resultados para la estimulación con la brocha de cerdas suaves, se observó la activación de la corteza somatosensorial primaria SI (Tabla 1, Ilustración 20 y 22), la cual coincide con el diagrama clásico del Homúnculo de Penfield (PENFIELD, 1947) (Ilustración 27), en particular, la región cortical que representa al muslo, dorsalmente con respecto a la región del pie. Sin embargo, en los resultados se nota un traslape de los resultados de la estimulación de una región con respecto a la otra, que nos habla de regiones corticales en SI, que no solo respondieron a la estimulación de solo una región, si no que durante ambas estimulaciones participaron. Tomemos en cuenta además, que el suavizado espacial, puede llegar a ampliar en algunos milímetros los clúster de activación, esto debido a su efecto de promediado de vóxeles vecinos, difuminando los bordes de estructuras y que la resolución espacial utilizada es de alrededor de 3mm^3

Ahora bien, lo que destaca en los resultados observados en la corteza SI (Ilustración 20 y 21) es la *discrepancia en la localización de la representación cortical del muslo y del pie con respecto al Homúnculo de Penfield* (Rasmussen & Penfield, 1947a)(Ilustración 27). Si bien el objetivo de esta tesis no fue corroborar el homúnculo mediante IRMF, resulta inesperado, e interesante, que el análisis de alta significancia estadística para los 18 participantes control manifieste la representación cortical del muslo y del pie en el área dorsal (convexa) contralateral y no en la región medial (interhemisférica) contralateral a la estimulación. Este hallazgo, y otros similares (Kell, von Kriegstein, Rösler, Kleinschmidt, & Laufs, 2005a) (Michels, 2010), nos lleva a cuestionar la exactitud anatómica del Homúnculo de Penfield, el cual ha fungido como un fundamento no re-evaluado con técnicas de neuroimagen contemporáneas.

En este sentido, C. Kell y colaboradores realizaron un registro mediante IRMF en 8 hombres durante la estimulación táctil con una brocha en regiones del pene y dedo gordo del pie. Los autores observaron la representación cortical del pene en la convexidad de la circunvolución postcentral (CP) y la representación del dedo gordo del pie también en la

convexidad de la CP, lateral al pene (Kell, von Kriegstein, Rösler, Kleinschmidt, & Laufs, 2005a). Más recientemente, L. Michel y colegas, realizaron un estudio por IRMF para observar la representación somatosensorial del clítoris durante la estimulación eléctrica a 15 mujeres; sus resultados muestran su representación cortical, bilateralmente y no en el área medial sobre CP (como es notado en el homúnculo de Penfield), si no en la convexidad de esta. Estos datos refuerzan nuestra cuestión sobre la posición real de la representación de la pierna sobre la corteza somatosensorial primaria o CP.

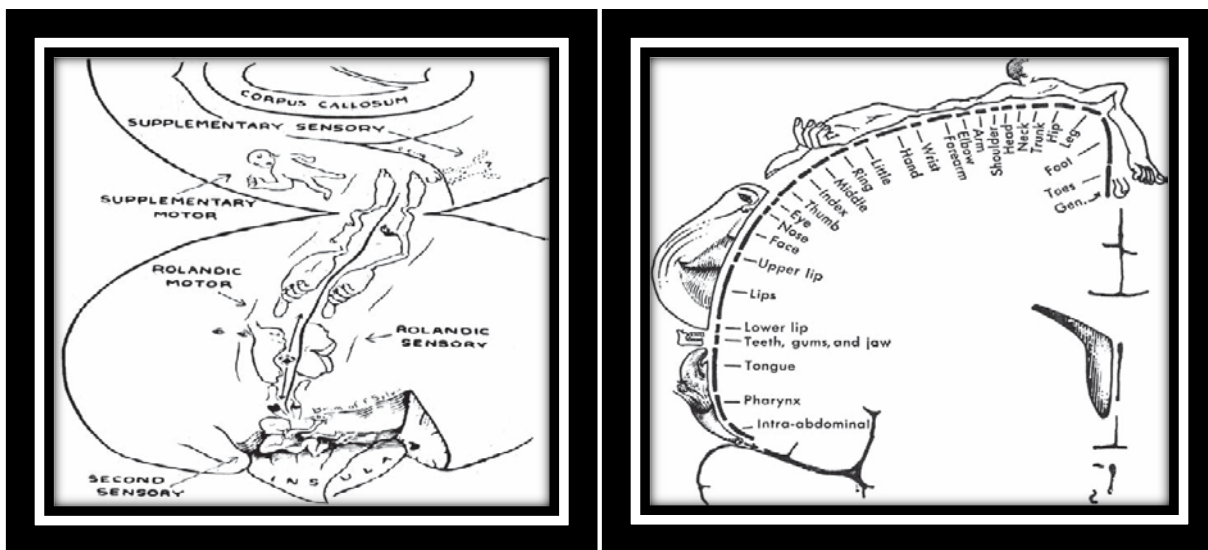


Ilustración 27: Homúnculos de Penfield. Izquierda dibujo de W. Penfield y H. Jasper 1954 (Jacobson & Marcus, 2008b). Derecha Homúnculo Sensorial de Penfield (Rasmussen & Penfield, 1947b).

Un razón por la cual el Homúnculo fue descrito de esa forma por Penfield y Rasmussen, podría ser que los pacientes, durante la electroestimulación, hallan referido de manera imprecisa las regiones estimuladas debido a la cercanía de la región de los genitales y los miembros pélvicos, es decir, que al estar estimulando regiones mediales de la CP, el estímulo eléctrico fuera lo suficientemente extenso para llegar con cierta magnitud a la región próxima de la convexidad de la circunvolución postcentral (donde se observa en el Homúnculo de Penfield que está la representación cortical de los miembros pélvicos), estimulando así la región “real” de los genitales y miembros pélvicos (según los datos reportados por Kell, von Kriegstein, Rösler, Kleinschmidt, & Laufs, 2005b). De la misma manera, al estimular la región que de acuerdo con Penfield y Rasmussen representa a los miembros pélvicos, se pudo haber estimulado la región que representa a los genitales, quizá debido a su pequeña área de representación en comparación con la de los miembros pélvicos,

el paciente pudo haber referido una mayor sensación en los miembros pélvicos o simplemente, percibía las dos sensaciones con la misma intensidad pero optaban por referir la segunda sensación percibida. El uso de la neuroimagen contemporánea y las metodologías afinadas actualmente para referir en primera persona, podrían ser dos herramientas para abordar estas especulaciones.

La tecnología definitivamente juega un papel muy importante en el contexto histórico de la ciencia, por ejemplo, Galileo sin su telescopio, no hubiera podido generar el desarrollo astronómico que dio origen a la Teoría Heliocéntrica. En este sentido, el uso de la tecnología y la interpretación de datos actuales permiten re-evaluar algunos postulados que, con el paso del tiempo, parecen tornarse incuestionables en la ciencia, como es el caso del Homúnculo de Penfield. Así, los datos obtenidos en esta tesis coinciden más con la representación del homúnculo sensorial propuesto por Kell y cols. (2005) en años recientes (Ilustración 28).

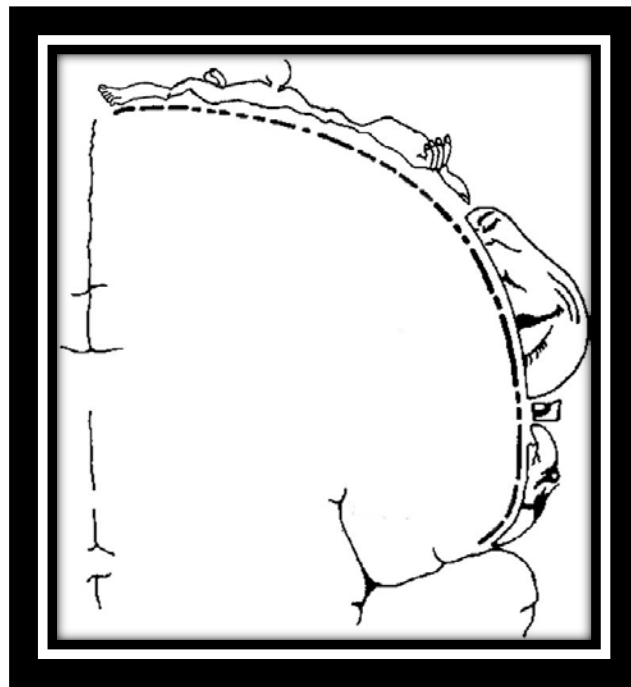


Ilustración 28: Versión modificada del Homúnculo de Penfield (Rasmussen & Penfield, 1947a), propuesta por Kell (Kell, von Kriegstein, Rösler, Kleinschmidt, & Laufs, 2005b), donde los genitales se encuentra espacialmente entre el torso y los miembros pélvicos. También los miembros pélvicos se encuentran completamente dorsales sobre la Circunvolución Postcentral.

Activación en la corteza somatosensorial de segundo orden (SII) y en lóbulos frontales

Otras regiones que se identificaron durante la estimulación de la brocha en los 18 sujetos control fueron las cortezas somatosensoriales de segundo orden o de asociación, específicamente en las áreas 5, 7 y 40 de Brodmann, cuya función neurocognitiva se relaciona a la integración de modalidades sensitivas y a la comparación con experiencias previas, de forma que su activación contribuye a reconocer estímulos en forma, tamaño y textura (Jacobson & Marcus, 2008a). También se observó activación en el área 6 de Brodmann, región frontal conocida como corteza premotora (CPM).

Pareciera que estas regiones involucran la activación de un circuito parietal-frontal durante la estimulación, aunque, más que un circuito, podrían conformar un conjunto de sistemas involucrados en tareas sensoriomotoras, utilizado para la percepción de un estímulo táctil. Me refiero a que la activación en SI nos permite suponer que el participante “sintió” el estímulo, es decir, sabemos que el estímulo llegó a la corteza por la vía lemnisco medial, pero ¿es suficiente la activación en SI para percatarse del lugar donde se estaba ejerciendo la estimulación?, ¿es suficiente para percatarse sobre el “cómo es” esa estimulación?, ¿es suficiente para reconocer si esa estimulación proviene de una región de “mi cuerpo”?, ¿es suficiente para evaluar si ese estímulo puede ser dañino para mí?, ¿sería necesario colocarme en alguna postura corporal ante la sensación causada por esta estimulación?

Aunque seguramente el participante no se realizaba estas cuestiones durante la estimulación, los procesos neurocognitivos involucrados se evidencian cuando se le pregunta al sujeto “¿Qué sientes?” y éste responde “me estas tocando mi pierna derecha”, o “cosquilla en mi pierna derecha”, o “algo me toca mi pierna derecha”. Aunque estas respuestas se observan simples a primera vista, la experiencia transmitida por el sujeto, nos indica sobre su percepción de localización, de forma, de modo y de una experiencia que pertenece sólo a él. Es decir, la “experiencia” sensorial transmitida no sólo indica sobre la sensación *per se*, sino

nos habla de un sistema de imagen corporal completo y de un sistema coordinado egocéntrico² involucrados en el proceso de la percepción de un estímulo táctil en la pierna.

La percepción de aspectos espaciales del cuerpo y la organización de movimientos, envuelven un esquema postural continuamente cambiante, un ejemplo de esto en los miembros pélvicos es la locomoción, donde a cada instante existe una retroalimentación entre lo percibido y lo ejecutado para corregir la posición y la postura durante una caminata. Sin embargo, para que un objeto pueda ser percibido, debe ser localizado en el espacio, de forma relativa a otro, es decir mediante un “sistema de referencia”. Ésta es, incluso, un axioma en la geometría euclidiana (Solomonovich, 2010). En procesos viso-espaciales y viso-motores como poder alcanzar una taza, golpear un balón con el pie o simplemente tocarnos la nariz con la mano, el cerebro debe de realizar una serie de procesos y cálculos que generaran una cadena de órdenes motoras retroalimentadas por el sistema sensorial, las cuales requieren, necesariamente, de un sistema de referencia base para ejecutar la acción.

Tomemos en cuenta que mover y “sentir que me muevo”, son procesos que se complementan y retroalimentan entre sí, de tal manera que se ha planteado que un sistema biológico animal carente de alguna de ambas características sensoriomotoras, resultaría con pocas probabilidades de adaptación al medio (Varraine, Bonnard, & Pailhous, 2002). Existen dos grandes grupos de sistemas de referencia en los cuales el cerebro permite la localización de objetos: un sistema actúa cuando la distancia a un objeto está basada o referida en otro objeto (Sistema Coordinado Allocéntrico); el segundo sistema actúa cuando el punto de referencia para localizar es el propio cuerpo (Sistema Coordinado Egocéntrico) (Witt et al., 2008).

El espacio definido con respecto al cuerpo también es conocido como “espacio peripersonal” (Graziano, Yap, & Gross, 1994). Se ha reportado evidencia de múltiples sistemas de referencia en monos (G Rizzolatti, L Fogassi, & Gallese, 1997), los cuales constituyen campos receptivos visuales de la mayor parte de neuronas bimodales (neuronas que descargan por dos tipos de estimulación sensoriales distintas) de la región conocida como F4 y ventral intra parietal VIP (Giacomo Rizzolatti, Ferrari, Rozzi, & Leonardo Fogassi,

² Coordenadas Egocentricas, son aquellas en las que los objetos son localizados con respecto a alguna parte de nuestro cuerpo.

2006). Estas neuronas están ancladas también a los campos receptivos somatosensoriales y responden a un estímulo visual solamente si éste se presenta cerca de su campo receptivo táctil y que representa una extensión del campo receptivo somatosensorial, siendo además independientes de la dirección de la mirada (L Fogassi et al., 1996).

Los hallazgos anteriores nos indican que el espacio visual está codificado por una multiplicidad de sistemas de referencia corpóreos, distribuidos según el campo receptivo somatosensorial correspondiente. A la vez, existen sistemas coordinados centrados en el rostro, mano, brazo, muslo, pie, etc. En esta línea, estudios recientes con IRMF han reportado regiones en humanos homólogas a las regiones F4 y VIP de los monos, refiriendo a la corteza premotora ventral (área 6 de Brodmann) y SII (áreas de Brodmann 5, 7, 40 y 39) como sus semejantes en humanos (Giacomo Rizzolatti et al., 2006).

La clínica neurológica también ha encontrado casos muy interesantes de pacientes con lesiones parietales ventrales anteriores (Brodmann 40) y en corteza premotora (Brodmann 6). En ellos se observa heminegligencia corporal, síndrome en el cual el paciente tiene dificultad para orientarse, actuar o responder a estímulos o acciones que ocurren en el lado contralateral a la lesión hemisférica, es decir al hemicampo visual (mitad del campo visual) contrario al lado de la lesión (Vallar, Antonucci, Guariglia, & Pizzamiglio, 1993).

Algo que llama la atención, es cómo esa negligencia al espacio contralateral a la lesión ocurre únicamente con elementos que se encuentran en el espacio peripersonal del paciente, pero no cuando los elementos se ubican fuera de este espacio (Frassinetti, Rossi, & Làdavas, 2001) (Berti & Frassinetti, 2000). Algunos de estos pacientes, incluso, llegan a negar o ignorar alguna parte de su cuerpo localizada en el lado contralateral a su lesión neurológica.

Después de mostrar las investigaciones respecto a los sistemas de codificación espacial e imagen corporal (donde se ven involucrados B6 y SII) y comparar los hallazgos con los resultados de esta tesis en los 18 participantes control, propongo la participación fundamental de estos sistemas para la “experiencia sensorial” generada por la estimulación somatosensorial de los miembros pélvicos de los sujetos.

Es evidente que el sistema de localización en mi espacio peripersonal incluye el mismo origen de esté (que es la parte del cuerpo que está siendo estimulada) y que además yo podría localizar fácilmente con respecto a otra parte de mi cuerpo, discusión que resultara interesante al discutirla nuevamente con los resultados de los paciente amputados de este trabajo.

La corteza insular

Para algunos autores, la corteza insular, o ínsula, forma parte del sistema límbico (Palkovits, 2010). Esta región procesa la información convergente de la periferia y de otras regiones límbicas, para producir un contexto emocionalmente relevante para la experiencia sensorial. Estudios recientes de estimulación cortical insular en 96 pacientes con epilepsia durante neurocirugía, mostraron que el 70% de las manifestaciones referidas por los pacientes fueron somatosensoriales inducidas por la estimulación eléctrica (Pugnaghi et al., 2011), mostrando un rol somestésico importante de la corteza insular.

La función de la ínsula es necesaria para poder describir la “sensación”, ya que sería poco probable que, tras el procesamiento perceptual en corteza parietal, no existiera un componente integrador de la experiencia sensorial que incluya elementos interoceptivos y propioceptivos, participando en la codificación de ¿cómo estoy experimentando esa sensación? La contribución integradora y límbica de la ínsula también permite categorizar emocionalmente la sensación, por ejemplo como aversiva o agradable, y favorece huellas de memoria emocionales asociadas a una sensación corporal. De esta forma, la activación insular contribuye al aprendizaje, basado en el cuerpo, que favorece la auto-preservación del individuo.

Es congruente pensar que regiones como el área 6 de Brodmann y la ínsula estén involucradas en el proceso somatosensorial primario de estimulación táctil de un miembro pélvico, pues, la intervención de la región premotora en procesos somatosensoriales puede estar modulada, tal vez, por otro mecanismo. Por ejemplo, en los resultados de esta tesis, esta región posiblemente regule procesos de atención y de percepción; los participantes posiblemente tuvieron la intención de generar algún movimiento, pues, las piernas son

regiones corporales que “por lo general” se encuentran cubiertas con alguna prenda (pantalón por ejemplo), que aunque siempre estamos en contacto con él y percibimos en cierta manera a través de él al mundo exterior, puede llegar a ser algo no común, que una escobilla este tocándote estas regiones, aun cuando se te fue informado y avisado que se te tocaría alguna de estas regiones, por lo cual generara al final una sensación de agrado o desagrado hacia el estímulo, e intentara el participante generar una respuesta motora hacia este estímulo o tomar una postura ante él.

Para generar un modelo que explique la manera de como estos sistemas procesan y comparten información, podemos decir que, al llegar la estimulación a SI (Sistema de Señalización Primario) y ser analizada e integrada (forma, textura, localización) en SII (B6, B40, B7 y B5 Sistema de Integración, Sistema de Atención, Sistema Coordinado y un Sistema de Planeación Motora), es posteriormente valorado por el sistema límbico a través de la corteza insular, y una vez obtenida la categoría adecuada para esta sensación, es transmitida al lóbulo frontal (recordando esta relación entre movimiento y sensación) para evaluar si es necesaria la ejecución de algún tipo de movimiento o postura como respuesta a este tipo de estímulo. De hecho, al percibir esta “sensación” y analizarla, debemos llegar a una conclusión para saber si esta estimulación es categorizada como desagradable o agradable, o peor aún, como dolorosa y perjudicial (ver Ilustración 29). De esta forma, es necesario adoptar una postura corporal, sea como movimiento o postura, para evitar o reforzar esa sensación. Así, este sistema se torna un mecanismo neural somatosensorial básico para la auto-preservación y la adaptación.

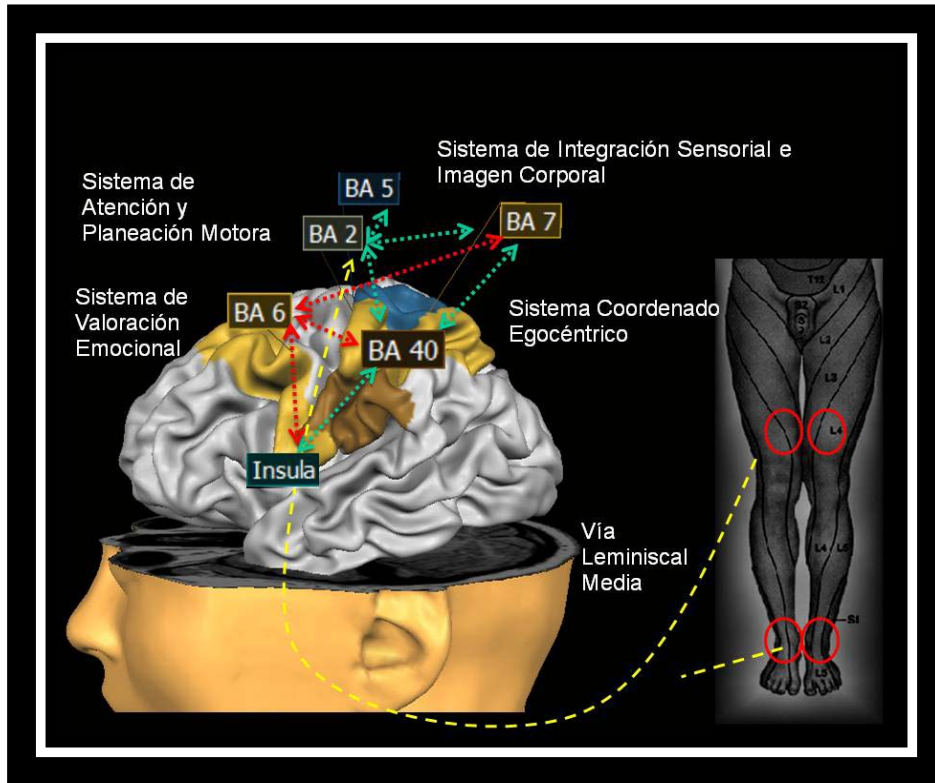


Ilustración 29: Diagrama del conjunto de sistemas activados durante la estimulación somatosensorial en algunas regiones de los miembros pélvicos en los 18 Sujetos Control.

Conclusiones para los pacientes amputados

A partir de los resultados obtenidos en los pacientes y como puede observarse en las imágenes de las Ilustraciones 23, 24, 26 y 30, aceptamos la hipótesis de que “*existe un cambio en la representación somatosensorial cortical de la pierna derecha en pacientes amputados de miembro pélvico derecho*”. Imágenes muy similares, pero obtenidas mediante magnetoencefalografía en un paciente amputado de la mano derecha, mostraron que la representación cortical de la mano fantasma en SI, es ahora estimulada por la entrada sensorial de campos sensitivos en el rostro derecho (V S Ramachandran & Hirstein, 1998a); además, identificaron un segundo mapa sensorial en la región del antebrazo, generadora de la sensación fantasma.

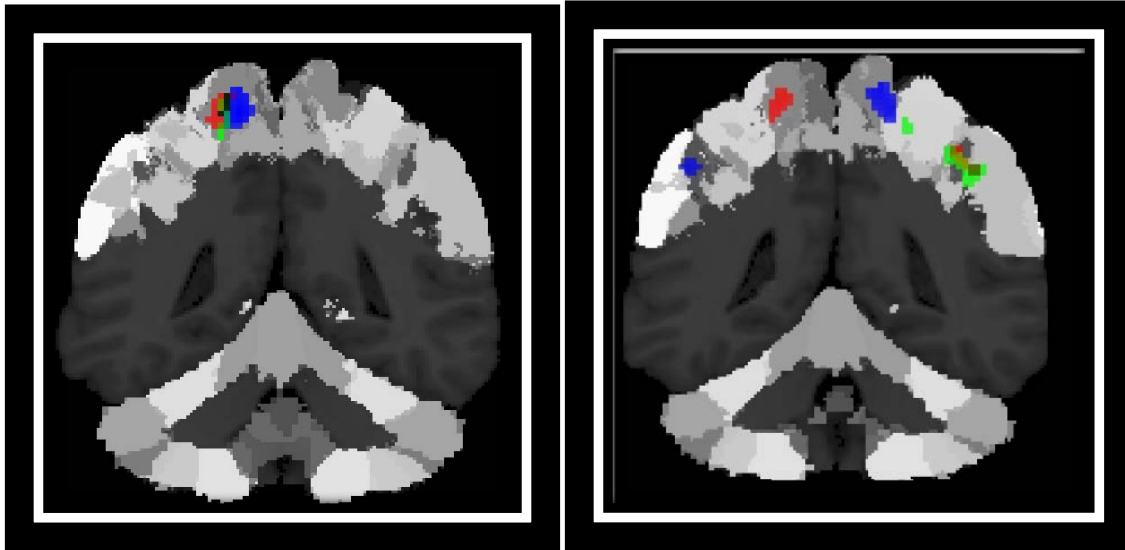


Ilustración 30: Izquierda, imagen en plano coronal con los resultados de la región activada para la estimulación del muñón (Rojo) en los pacientes, la estimulación en muslo (verde) y pie (azul) derecho de los sujetos control, mostrando una intersección del muñón con el muslo y pie derecho de los individuos sanos. Derecha, imagen en plano coronal con los resultados de la región activada para la estimulación del muñón (Rojo), la estimulación en muslo (verde) y pie (azul) izquierdo de los pacientes, mostrando una simetría de la activación del muñón con respecto el muslo y pie izquierdo en los mismos pacientes.

Este tipo de resultados somatotópicos, que se atribuyen a procesos de plasticidad cerebral, fueron observados inicialmente en monos amputados del dedo medio; después de 2 meses de amputación, el área en la corteza sensorial primaria, correspondiente a este dedo, comenzaba a responder estimulando el dedo adyacente al amputado. Esto llevó a concluir que, si un mono utilizaba excesivamente uno de sus dedos por 90 minutos cada día, durante 3 meses, el área correspondiente a este dedo se expandiría, además de que, si más de un dedo es amputado, no se presentaba una expansión superior a 1mm en la corteza (Merzenich et al., 1984).

En otro estudio, en un grupo de monos desaferentados de un miembro superior 12 años previos a la evaluación, el área cortical correspondiente a este miembro, era estimulada por una entrada sensorial proveniente de la cara (Pons et al., 1991).

Una de las teorías mas aceptadas actualmente, sobre la plasticidad y la generación de campos sensitivos desencadenadores de sensación fantasma en miembros superiores, se sustenta en los resultados observados tanto en monos como en humanos. Me refiero a la teoría

de las “Sensaciones Referidas” (V S Ramachandran, 1993)(V S Ramachandran et al., 1992), la cual plantea “cambios del mapa de las sensaciones referidas, debido a reorganización cortical de las áreas adyacentes a la representación del sitio desaferentado”. Esto es, que en el Homúnculo de Penfield, las representaciones de zonas del cuerpo aledañas a la amputada, “tomarán” de alguna manera, la región que se encuentra en el medio de estas. Tal fenómeno se explica como un “desenmascaramiento de sinapsis ocultas o actividad sináptica subumbral”. Esto es que las sinapsis silentes que estaban presentes en el Homúnculo Sensorial de Penfield, entre representaciones corticales aledañas, pero que no habían podido rebasar un cierto umbral debido a la entrada sensorial hiperespecífica, son capaces de responder cuando una región cortical es privada de su aferencia (V S Ramachandran & D. Rogers-Ramachandran, 2000). De hecho, esta interesante teoría fue la que nos llevó a hipotetizar que, al estimular el muñón de pacientes amputados de miembro pélvico y percibir su pie fantasma, se observaría activación en la región cortical SI que representa tanto al muslo como al pie derecho. Es decir, la simple estimulación de su muñón, nos permitiría observar dos regiones en el Homúnculo Sensorial y corroborarlo con la estimulación, tanto en el miembro pélvico intacto contralateral de cada uno de los pacientes (Ilustración 24), como con respecto a los participantes control (Ilustración 26).

Debemos resaltar que las activaciones en SI en los 12 pacientes, se observan en la convexidad de la corteza sensorial primaria, y no en la cara medial de esta, como se reporta tradicionalmente en el Homúnculo de Penfield, lo cual es congruente con los resultados obtenidos para participantes control. En la Ilustración 26 se distingue la fusión de los resultados obtenidos para muslo y pie derecho de los sujetos control, más la activación obtenida por los pacientes al estimular el muñón derecho. La región cortical observada contiene una gran intersección del muñón con el pie y muslo de los sujetos sanos, permitiéndonos aceptar la primera hipótesis respecto a los resultados del grupo control y reforzar la propuesta de localización de la representación cortical en la convexidad de la corteza somatosensorial primaria.

Un dato interesante durante la exploración de los campos receptivos desencadenadores de sensación fantasma en el muñón de los pacientes, fue referente a la experiencia subjetiva comunicada por el paciente al hacer la pregunta: “Además de cuando tocan o rosan su muñón

con un objeto ¿existe otra región en el cuerpo que, cuando es tocada, le provoca sentir su sensación fantasma? En todos los casos la respuesta fue “No”, aunque varios pacientes refirieron que en ciertas ocasiones, al defecar, orinar o mantener relaciones sexuales, experimentaban la sensación fantasma. El objetivo de esta pregunta fue indagar sobre los campos sensoriales desencadenadores de sensación fantasma, tal y como se reporta en la literatura y que, para el caso de pacientes amputados de mano, los campos receptivos en el rostro y antebrazo eran encontrados sin ningún problema y reportados por los mismos pacientes incluso con una gran somatotopía con respecto a los dedos de la mano (V S Ramachandran & Hirstein, 1998a).

Algo parecido esperábamos encontrar en nuestros pacientes amputados de pierna derecha, y entonces, de acuerdo a la teoría de las “Sensación Referidas”, encontrar estos dos campos receptivos de regiones aledañas de acuerdo al homúnculo de Penfield, que “deberían” ser alguna región en el muslo o incluso cercano a la cadera o tronco y el otro la región de los genitales, pero por más que preguntamos e incluso con algunos pacientes, nos permitieron realizar algunas exploraciones en el remanente de su muslo derecho y torso, pero no logramos encontrar ningún otro campo receptivo generador de sensación fantasma.

Después de haber analizado y observado los resultados en SI, tanto en pacientes como en los participantes control, es posible preguntar si el modelo del homúnculo sensorial propuesto por Kell y colaboradores podría responder la cuestión del por qué no logramos encontrar, a parte de la zona de los genitales, otro campo receptivo generador de sensación fantasma (como lo sugiere la teoría de las “Sensaciones Referidas”), pues en este modelo propuesto del homúnculo, no existiría físicamente en la corteza sensorial primaria, ninguna otra representación de algún miembro aledaño al muslo que no fuera la región de los genitales y la pierna, pero como la pierna ya no existe, únicamente queda preservado el campo receptivo desencadenador de sensación fantasma del la región genital y del propio remanente del muslo, explicando por qué no encontramos el campo receptivo en el torso.

Ahora bien, los resultados también nos permiten afirmar la idea de nuestra hipótesis respecto a que “*existe un incremento en la señal BOLD en la corteza parietal posterior y regiones frontales en los pacientes amputados de miembro pélvico derecho durante la sensación fantasma en comparación a los sujetos control*”. En la Tabla 2, podemos observar

las estructuras cerebrales que fueron activadas en el grupo control durante la estimulación del muslo derecho (áreas de Brodmann 1, 5, 7, 40, 13 hemisferio izquierdo y 6 de forma bilateral). Si comparamos las regiones activadas en nuestros pacientes para la estimulación del muñón mostradas en la Tabla 3 (áreas de Brodmann 1, 5, 7 hemisferio izquierdo, 9 y 47 hemisferio derecho y de forma bilateral 40, 13, 6), notamos como el mismo conjunto de sistemas explicados para los participantes control (Ilustración 29), fue utilizado por los pacientes al percibir la sensación fantasma. Sin embargo, a diferencia del grupo control, los pacientes presentan un incremento en la señal BOLD en regiones parietales inferiores y no posteriores, mostrando una intervención hemisférica no sólo contralateral a la estimulación (que fue el caso de los sujetos control), sino bilateral.

Además activaciones en regiones frontales como las áreas 9 y 47 Brodmann (corteza prefrontal dorsolateral y corteza orbitofrontal, respectivamente), muestran un incremento de la señal BOLD en regiones frontales en los pacientes con respecto al grupo control, así como activación en la corteza insular bilateralmente. Estudios neurofisiológicos en primates y estudios de neuroimagen en humanos, sugieren que la corteza orbitofrontal está involucrada en la representación del valor de la recompensa de estímulos y en el rápido aprendizaje de las asociaciones entre ellas y también está implicada en el aprendizaje relacionado con las emociones (O'Doherty, Kringelbach, Rolls, Hornak, & Andrews, 2001). En tanto, la función de la corteza prefrontal dorsolateral está relacionada a las funciones ejecutivas, tales como el control de la atención (Hornak et al., 2004).

La actividad prefrontal posiblemente se debe a un mayor nivel de atención que los pacientes manifiestan sobre el estímulo en el muñón, pues implica percibir de una forma tan vívida una parte del cuerpo, que saben que no existe, pero que sienten durante la estimulación ¿acaso esta incongruencia sensorial no es suficiente para desencadenar la señalización de nuestros sistemas de localización y de atención? Tal vez existe durante la percepción de la sensación fantasma en los pacientes amputados un conflicto entre “lo que siento” y “donde lo siento” que hace que un sistema de atención y un sistema de recompensa participe, en el cual, el valor de “sentir mi pie, que no tengo” represente una recompensa emocional para el paciente.

Definitivamente la percepción de la sensación fantasma es un fenómeno neuronal y cognitivo más complejo que la percepción de sentir un estímulo táctil en alguno de los miembros inferiores, principalmente, debido al nivel de atención requerido para comprender que se está sintiendo un estímulo en un miembro que no existe ya. Pero el conocer estos procesos y sistemas involucrados en el proceso de la percepción de un estímulo táctil, nos permitió conocer los correlatos neurales que subyacen a la sensación fantasma de estos pacientes, que de alguna manera nos gustaría, conociendo estos correlatos, ayudar a tratar de entender la génesis de la sensación fantasma. Porque, si bien es cierto que logramos desencadenar esta percepción mediante un estímulo periférico, no es la única forma para percibir esta sensación (V S Ramachandran & Hirstein, 1998b). Esta puede persistir incluso cuando no hay una estimulación táctil de las zonas cutáneas adyacentes (Feinberg & Farah, 2003) (donde se hubiera podido trasladar la representación topográfica del miembro amputado), por lo que pareciera que el sustrato neurológico de esta alteración no debiera estar en la misma corteza sensorial primaria. No se ha descrito ningún caso en el que el sujeto tenga esta alteración cuando existe un daño localizado exclusivamente en la corteza sensorial primaria. En consecuencia, por lo que respecta al posible sustrato neurológico de la percepción de un miembro fantasma, podríamos hipotetizar que es necesaria, aunque no suficiente, la preservación de una corteza sensorial primaria, en la que se ha producido un proceso de plasticidad topográfica tras la pérdida o deafferentización de un miembro.

Pero, la génesis de la sensación fantasma debe de tener, además de un origen periférico, un origen central, que sea capaz de iniciar la experiencia sensorial de sentir el miembro fantasma. En este sentido, un proceso que podría estar ocurriendo, es que cualquiera de los sistemas que describimos que participan en la percepción de un estímulo táctil, son capaz de evocar la experiencia de la sensación fantasma, que se compone de la participación de todos estos sistemas trabajando, es decir, que las conexiones de todas las estructuras, donde participan los distintos sistemas descritos anteriormente, deben ser de forma bidireccional, de tal manera que, cualquiera de ellos pueda echar andar la maquinaria de la percepción (Ilustración 29). Esta idea la planteé en las conclusiones de los resultados de nuestro grupo control, acerca de las neuronas bimodales que se encontraban en el área premotora ventral (Brodmann 6) y en la parte anterior de la región parietal inferior (Brodmann 40), que eran capaz de responder tanto a estímulos visuales, como a estímulos táctiles, que nos hablaban de cómo se encontraban anclados campos receptivos visuales alrededor de un miembro corporal

con los campos receptivos somatosensoriales de dichas zonas corpóreas. No es de extrañar que este mismo sistema de neuronas fuera capaz de generar una sensación fantasma, ya que se sabe que estos campos receptivos visuales poseen formas y dimensiones distintas, con una profundidad que varía entre pocos centímetros y 40-50 cm (L Fogassi et al., 1992).

Un ejemplo de la idea anterior podría ser cuando una persona acerca la mano a nuestra cara y somos capaces de sentir que nos toca antes de que esta llegue a hacerlo. ¿Es este sistema capaz de generar sensación fantasma en paciente amputados de miembro pélvico? Está reportado que durante una entrevista médica con un paciente amputado de mano derecha, el médico le pregunta al paciente si puede mover su miembro fantasma y alcanzar la taza que se encuentra en su escritorio en frente; el paciente realiza la acción y después de haber dado la indicación, el médico toma la taza inesperadamente. El paciente se molesta mucho con el médico y le reclama porque le había quitado la taza “de su mano”, ya que le había causado mucho dolor al retirarle de manera abrupta la taza “de su mano” (V S Ramachandran & Hirstein, 1998a).

En este caso, el médico “entró” al campo receptivo visual adyacente de la mano fantasma del paciente o del muñón, lo que provocó que el paciente “sintiera” que la taza le fue arrebatada. Este fenómeno podría explicar que los campos receptivos visuales anclados a campos receptivos somatosensoriales, permanecen aún para el miembro fantasma, quedando exclusivamente la entrada visual para estas neuronas bimodales. Es decir, que en la ausencia de la entrada sensorial de un miembro (mediante sus receptores husos musculares y receptores cutáneos), únicamente se preservaría la entrada sensorial proveniente del campo receptivo visual del espacio peripersonal de la pierna amputada, activando las mismas neuronas bimodales que se activaban en su campo receptivo sensitivo cutáneo de la pierna y de esta entrada sensorial que siempre está presente pues siempre hay objetos en el espacio peripersonal de la pierna. En el caso de los pacientes amputados de miembro pélvico derecho, existe un objeto que por naturaleza siempre se encuentra, seguramente, dentro del campo receptivo visual de su pierna derecha, y este es su pierna izquierda, que podría ser un iniciador del conjunto de sistemas que indican “aquí hay un pie”. Durante nuestro experimento, la persona encargada de estimular al paciente se encontraba siempre al lado de su muñón, invadiendo estos campos receptivos visuales, pues los pacientes, a pesar de que se encontraban acostados, tenían un espejo en frente de ellos que les permitía observar hacia afuera de equipo

de resonancia magnética, Así, la vista reforzó la estimulación periférica para la evocación de su sensación fantasma.

Pero ¿bastaría con poner un objeto en el campo receptivo visual del paciente para generarle una sensación fantasma? lo cual no siempre ocurre ya que, precisamente esta reportado que la sensación fantasma disminuye con el paso del tiempo, aun con el miembro pélvico contralateral siempre dentro de este campo receptivo visual. Ahora recordemos que este proceso debe estar modulado por un sistema de atención que permita filtrar información para enfocarnos en el estímulo deseado. Proceso que seguramente sea el que con el paso del tiempo haga que disminuya la sensación fantasma y también responsable de poder evocarla después de décadas de haberla sentido.

Otra interesante observación de nuestros resultados, tanto en pacientes como en los sujetos control, es que probablemente existe un sistema que esté participando durante la actividad del conjunto de estructuras que reportamos. Me refiero al el “Sistema Espejo” (G Rizzolatti, Fadiga, Gallese, & L Fogassi, 1996), descubierto en las región F4 de monos y regiones en corteza ventral intraparietal. En humanos abarca las regiones premotora ventral, circunvolución frontal inferior y parietal ventral anterior (área de Brodmann 6, 44 y 40) (G Rizzolatti, Fadiga, L Fogassi, & Gallese, 1999). Estas neuronas del cerebro no sólo se activaban cuando el individuo realiza acciones motoras dirigidas a una meta, sino cuando observaba cómo alguien (otro mono, o un humano) realiza la misma acción.

Para cerrar esta tesis, presentaré una breve reflexión respecto al papel de las neuronas espejo en la sensación y en la sensación fantasma. Esta reflexión involucra tanto un cierre en las conclusiones, como una serie de interrogantes encaminadas al desarrollo de proyectos futuros, que integren la modalidad sensoperceptual fundamental en el miembro fantasma y los aspectos centrales y empáticos involucrados.

El descubrimiento del sistema espejo y los diferentes estudios realizados en humanos, permite afirmar que existe un vínculo entre la organización motora de las acciones intencionales y la capacidad de comprender las intenciones de otros. Esto supone la disolución de la barrera entre uno mismo y los otros, y es fácil comprender la ventaja que implica desde el punto de vista de la supervivencia. La comprensión de las intenciones y las emociones de

otros es esencial para la vida social y el fundamento de los comportamientos morales. Hay quien incluso llama a las neuronas espejo, neuronas de la empatía, por ser las implicadas en la comprensión de las emociones de los otros (Vilayanur S Ramachandran & Brang, 2009).

Puede ser que mediante el mecanismo del sistema espejo, el paciente amputado, observa como las demás personas mueven sus miembros íntegros y este sistema espejo, a su vez, genera un proceso empático el cual podría ayudar a la evocación interna de la percepción fantasma. Recordemos que al observar un movimiento para tratar de imitarlo, no basta con recordar “**cómo**” mover en un sentido o dirección algún miembro, si no que es todo un proceso propioceptivo que debe calcular el espacio y el tiempo, además de “**cuánto**” debe moverse ese miembro para alcanzar un nivel exacto de reproducción de la acción que se está observando. Así, es posible que activaciones de las neuronas espejo podrían requerir y reforzar la representación del cuerpo y sus funciones en el esquema corporal. También podríamos tratar de explicar cómo las personas que nacen sin alguno de sus miembros, pueden llegar a generar la sensación fantasma con sólo convivir en el día a día con las personas que cuentan con sus miembros íntegros. Dicho en otros términos, genera la pregunta ¿qué se siente tener una pierna derecha (por ejemplo), si nunca he tenido una?

Si analizamos el objetivo de las neuronas espejo del cerebro humano, tal vez encontremos el por qué este sistema está involucrado durante la percepción de una estimulación táctil. Si la función de estas neuronas es las de imitar las acciones motoras generadas por otros humanos, ¿cómo imitar un movimiento sin imitar la sensación que genera ese movimiento?, ¿cómo codificar los detalles motores de una acción sin codificar la forma en qué debo de sentir mis músculos y miembros para realizar esta acción?, ¿cómo aprender que un estímulo podría ser nocivo si no puedo experimentarlo? Esta última pregunta hace obviar que el sistema espejo debe estar involucrado en el sistema sensorial para codificar sensaciones percibidas en otros humanos y contribuir al aprendizaje mediante su valoración de nociva o agradable.

Aún permanecen abiertas diversas preguntas respecto a los fenómenos del miembro y el dolor fantasmas. Los métodos de imagen funcional actuales contribuyen a entender su regulación neurocognitiva de forma más precisa. Sin embargo, los correlatos neurales de estos fenómenos son sólo una herramienta que debe conjuntarse a la experiencia en primera

persona, analizada mediante entrevistas y estructurada como herramienta clínica y de investigación básica.

Bibliografía

Belliveau, J. W., Kwong, K. K., Kennedy, D. N., Baker, J. R., Stern, C. E., Benson, R., Chesler, D. A., et al. (1992). Magnetic resonance imaging mapping of brain function. Human visual cortex. *Investigative Radiology*, 27 Suppl 2, S59-65.

Berti, A., & Frassinetti, F. (2000). When far becomes near: remapping of space by tool use. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12(3), 415-420.

Brugger, P., Kollias, S. S., Müri, R. M., Crelier, G., Hepp-Reymond, M. C., & Regard, M. (2000). Beyond re-membering: phantom sensations of congenitally absent limbs. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(11), 6167-6172. doi:10.1073/pnas.100510697

Carrozzo, M., Stratta, F., McIntyre, J., & Lacquaniti, F. (2002). Cognitive allocentric representations of visual space shape pointing errors. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, 147(4), 426-436. doi:10.1007/s00221-002-1232-4

Condés-Lara, M., Barrios, F. A., Romo, J. R., Rojas, R., Salgado, P., & Sánchez-Cortazar, J. (2000). Brain somatic representation of phantom and intact limb: a fMRI study case report. *European Journal of Pain (London, England)*, 4(3), 239-245. doi:10.1053/eujp.2000.0176

Cruz, V. T., Nunes, B., Reis, A. M., & Pereira, J. R. (2003). Cortical remapping in amputees and dysmelic patients: a functional MRI study. *NeuroRehabilitation*, 18(4), 299-305.

Curtis, H., & Barnes, N. S. (1989). *Biology*. Worth Publishers.

Doetsch, G. S. (1997). Progressive changes in cutaneous trigger zones for sensation referred to a phantom hand: a case report and review with implications for cortical reorganization. *Somatosensory & Motor Research*, 14(1), 6-16.

Dostrovsky, J. O. (1999). Immediate and long-term plasticity in human somatosensory thalamus and its involvement in phantom limbs. *Pain, Suppl 6*, S37-43.

Ersland, L., Rosén, G., Lundervold, A., Smievoll, A. I., Tillung, T., Sundberg, H., & Hugdahl, K. (1996). Phantom limb imaginary fingertapping causes primary motor cortex activation: an fMRI study. *Neuroreport*, 8(1), 207-210.

Feinberg, T. E., & Farah, M. J. (2003). *Behavioral neurology and neuropsychology*. McGraw-Hill.

Fogassi, L., Gallese, V., Fadiga, L., Luppino, G., Matelli, M., & Rizzolatti, G. (1996). Coding of peripersonal space in inferior premotor cortex (area F4). *Journal of Neurophysiology*, 76(1), 141-157.

Fogassi, L., Gallese, V., di Pellegrino, G., Fadiga, L., Gentilucci, M., Luppino, G., Matelli, M., et al. (1992). Space coding by premotor cortex. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, 89(3), 686-690.

Frassinetti, F., Rossi, M., & Làdavas, E. (2001). Passive limb movements improve visual neglect. *Neuropsychologia*, 39(7), 725-733.

Friston, K. J. (2007a). *Statistical parametric mapping: the analysis of functional brain images*. Elsevier/Academic Press.

Friston, K. J. (2007b). *Statistical parametric mapping: the analysis of functional brain images*. Elsevier/Academic Press.

Funk, M., Shiffrar, M., & Brugger, Peter. (2005). Hand movement observation by individuals born without hands: phantom limb experience constrains visual limb perception. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, 164(3), 341-346. doi:10.1007/s00221-005-2255-4

Galati, G., Lobel, E., Vallar, G., Berthoz, A., Pizzamiglio, L., & Le Bihan, D. (2000). The neural basis of egocentric and allocentric coding of space in humans: a functional magnetic resonance study. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, 133(2), 156-164.

Gazzaniga, M. S. (2000). *Cognitive neuroscience: a reader*. Wiley-Blackwell.

Gazzaniga, M. S. (2004). *The cognitive neurosciences*. MIT Press.

Graziano, M. S. (1999). Where is my arm? The relative role of vision and proprioception in the neuronal representation of limb position. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(18), 10418-10421.

Graziano, M. S., Yap, G. S., & Gross, C. G. (1994). Coding of visual space by premotor neurons. *Science (New York, N.Y.)*, 266(5187), 1054-1057.

Halligan, P. W. (2002). Phantom limbs: The body in mind. *Cognitive Neuropsychiatry*, 7(3), 251-269. doi:10.1080/13546800244000111

Hornak, J., O'Doherty, J., Bramham, J., Rolls, E. T., Morris, R. G., Bullock, P. R., & Polkey, C. E. (2004). Reward-related reversal learning after surgical excisions in orbito-frontal or dorsolateral prefrontal cortex in humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *16*(3), 463-478. doi:10.1162/089892904322926791

Huettel, S. A., Song, A. W., & McCarthy, G. (2004). *Functional Magnetic Resonance Imaging*. Sinauer Associates.

Hunter, J. P., Katz, Joel, & Davis, K. D. (2005). Dissociation of phantom limb phenomena from stump tactile spatial acuity and sensory thresholds. *Brain: A Journal of Neurology*, *128*(Pt 2), 308-320. doi:10.1093/brain/awh350

Jacobson, S., & Marcus, E. M. (2008a). *Neuroanatomy for the Neuroscientist* (10 ed.). Springer.

Jacobson, S., & Marcus, E. M. (2008b). *Neuroanatomy for the neuroscientist*. Springer.

Jeannerod, M., & Decety, J. (1995). Mental motor imagery: a window into the representational stages of action. *Current Opinion in Neurobiology*, *5*(6), 727-732.

Jeannerod, M., & Frak, V. (1999). Mental imaging of motor activity in humans. *Current Opinion in Neurobiology*, *9*(6), 735-739.

Kell, C. A., von Kriegstein, K., Rösler, A., Kleinschmidt, A., & Laufs, H. (2005a). The sensory cortical representation of the human penis: revisiting somatotopy in the male homunculus. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *25*(25), 5984-5987. doi:10.1523/JNEUROSCI.0712-05.2005

Kell, C. A., von Kriegstein, K., Rösler, A., Kleinschmidt, A., & Laufs, H. (2005b). The sensory cortical representation of the human penis: revisiting somatotopy in the male homunculus. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *25*(25), 5984-5987. doi:10.1523/JNEUROSCI.0712-05.2005

Kessel, C., & Wörz, R. (1987). Immediate response of phantom limb pain to calcitonin. *Pain*, *30*(1), 79-87.

Koechlin, E., Basso, G., Pietrini, P., Panzer, S., & Grafman, J. (1999). The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. *Nature*, *399*(6732), 148-151. doi:10.1038/20178

Lancaster, J. L., Woldorff, M. G., Parsons, L. M., Liotti, M., Freitas, C. S., Rainey, L., Kochunov, P. V., et al. (2000). Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Human Brain Mapping*, *10*(3), 120-131.

- Lezak, M. D. (2004). *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press US.
- Liang, Z.-P., Lauterbur, P. C., & Society, I. E. in M. and B. (2000). *Principles of magnetic resonance imaging: a signal processing perspective*. SPIE Optical Engineering Press.
- Lotze, M., Flor, H., Grodd, W., Larbig, W., & Birbaumer, N. (2001). Phantom movements and pain. An fMRI study in upper limb amputees. *Brain: A Journal of Neurology*, *124*(Pt 11), 2268-2277.
- MacIver, K., Lloyd, D. M., Kelly, S., Roberts, N., & Nurmikko, T. (2008). Phantom limb pain, cortical reorganization and the therapeutic effect of mental imagery. *Brain: A Journal of Neurology*, *131*(Pt 8), 2181-2191. doi:10.1093/brain/awn124
- McGonigle, D. J., Hänninen, R., Salenius, S., Hari, R., Frackowiak, R. S. J., & Frith, C. D. (2002). Whose arm is it anyway? An fMRI case study of supernumerary phantom limb. *Brain: A Journal of Neurology*, *125*(Pt 6), 1265-1274.
- MD, F. H. N. (2010). *Atlas of Human Anatomy: with Student Consult Access* (5o ed.). Saunders.
- Melzack, R., Coderre, T. J., Katz, J., & Vaccarino, A. L. (2001). Central neuroplasticity and pathological pain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *933*, 157-174.
- Merzenich, M. M., Nelson, R. J., Stryker, M. P., Cynader, M. S., Schoppmann, A., & Zook, J. M. (1984). Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *The Journal of Comparative Neurology*, *224*(4), 591-605. doi:10.1002/cne.902240408
- Morasso, P., & Sanguineti, V. (1996). How the brain can discover the existence of external egocentric space. *Neurocomputing*, *12*(2-3), 289-310. doi:10.1016/0925-2312(95)00115-8
- O'Doherty, J., Kringelbach, M. L., Rolls, E. T., Hornak, J., & Andrews, C. (2001). Abstract reward and punishment representations in the human orbitofrontal cortex. *Nature Neuroscience*, *4*(1), 95-102. doi:10.1038/82959
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *87*(24), 9868-9872.
- Palkovits, M. (2010). [Insula, a «mysterious» island in our brain -- minireview]. *Orvosi Hetilap*, *151*(47), 1924-1929. doi:10.1556/OH.2010.29004
- Pauling, L., & Coryell, C. D. (1936). The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin,

- Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 22(4), 210-216.
- PENFIELD, W. (1947). Some observations on the cerebral cortex of man. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character. Royal Society (Great Britain)*, 134(876), 329-347.
- Penny, W. D., Friston, K. J., Ashburner, J. T., Kiebel, S. J., & Nichols, T. E. (2006). *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images* (1o ed.). Academic Press.
- Pons, T. P., Garraghty, P. E., Ommaya, A. K., Kaas, J. H., Taub, E., & Mishkin, M. (1991). Massive cortical reorganization after sensory deafferentation in adult macaques. *Science (New York, N.Y.)*, 252(5014), 1857-1860.
- Pugnaghi, M., Meletti, S., Castana, L., Francione, S., Nobili, L., Mai, R., & Tassi, L. (2011). Features of somatosensory manifestations induced by intracranial electrical stimulations of the human insula. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. doi:10.1016/j.clinph.2011.03.013
- Ramachandran, V S. (1993). Behavioral and magnetoencephalographic correlates of plasticity in the adult human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 90(22), 10413-10420.
- Ramachandran, V S. (1998). Consciousness and body image: lessons from phantom limbs, Capgras syndrome and pain asymbolia. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 353(1377), 1851-1859. doi:10.1098/rstb.1998.0337
- Ramachandran, V S, & Hirstein, W. (1998a). The perception of phantom limbs. The D. O. Hebb lecture. *Brain: A Journal of Neurology*, 121 (Pt 9), 1603-1630.
- Ramachandran, V S, & Hirstein, W. (1998b). The perception of phantom limbs. The D. O. Hebb lecture. *Brain: A Journal of Neurology*, 121 (Pt 9), 1603-1630.
- Ramachandran, V S, & Rogers-Ramachandran, D. (1996). Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. *Proceedings. Biological Sciences / The Royal Society*, 263(1369), 377-386. doi:10.1098/rspb.1996.0058
- Ramachandran, V S, & Rogers-Ramachandran, D. (2000). Phantom limbs and neural plasticity. *Archives of Neurology*, 57(3), 317-320.
- Ramachandran, V S, Stewart, M., & Rogers-Ramachandran, D. C. (1992). Perceptual correlates of massive cortical reorganization. *Neuroreport*, 3(7), 583-586.

- Ramachandran, V. S., & Blakeslee, S. (1999). *Phantoms in the brain: probing the mysteries of the human mind*. Quill.
- Ramachandran, Vilayanur S, & Brang, D. (2009). Sensations evoked in patients with amputation from watching an individual whose corresponding intact limb is being touched. *Archives of Neurology*, 66(10), 1281-1284. doi:10.1001/archneurol.2009.206
- RASMUSSEN, T., & PENFIELD, W. (1947a). The human sensorimotor cortex as studied by electrical stimulation. *Federation Proceedings*, 6(1 Pt 2), 184.
- RASMUSSEN, T., & PENFIELD, W. (1947b). Further studies of the sensory and motor cerebral cortex of man. *Federation Proceedings*, 6(2), 452-460.
- Rizzolatti, G, Fadiga, L., Fogassi, L., & Gallese, V. (1999). Resonance behaviors and mirror neurons. *Archives Italiennes De Biologie*, 137(2-3), 85-100.
- Rizzolatti, G, Fadiga, L., Gallese, V., & Fogassi, L. (1996). Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 3(2), 131-141.
- Rizzolatti, G, Fogassi, L, & Gallese, V. (1997). Parietal cortex: from sight to action. *Current Opinion in Neurobiology*, 7(4), 562-567.
- Rizzolatti, Giacomo, Ferrari, P. F., Rozzi, S., & Fogassi, Leonardo. (2006). The inferior parietal lobule: where action becomes perception. *Novartis Foundation Symposium*, 270, 129-140; discussion 140-145, 164-169.
- Romero-Romo, J., Bauerc, C. C. C., Pasaye, E. H., Gutierrez, R. A., Favila, R., & Barrios, F. A. (2010). Abnormal Functioning of the Thalamocortical System Underlies the Conscious Awareness of the Phantom Limb Phenomenon. *The Neuroradiology Journal*, 23(6), 671-679.
- Roux, F.-E., Lotterie, J.-A., Cassol, E., Lazorthes, Y., Sol, J.-C., & Berry, I. (2003). Cortical areas involved in virtual movement of phantom limbs: comparison with normal subjects. *Neurosurgery*, 53(6), 1342-1352; discussion 1352-1353.
- Solomonovich, M. (2010). *Euclidean Geometry: A First Course*. iUniverse.
- Tamayo-Orrego, L., & Duque-Parra, J. E. (2007). [The metabolic regulation of cerebral microcirculation]. *Revista De Neurologia*, 44(7), 415-425.
- Toga, A. W., & Mazziotta, J. C. (2002). *Brain Mapping: The Methods, Second Edition* (2o ed.). Academic Press.
- Valenza, N., Murray, M. M., Ptak, R., & Vuilleumier, P. (2004). The space of senses:

impaired crossmodal interactions in a patient with Balint syndrome after bilateral parietal damage. *Neuropsychologia*, 42(13), 1737-1748. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.05.001

Vallar, G., Antonucci, G., Guariglia, C., & Pizzamiglio, L. (1993). Deficits of position sense, unilateral neglect and optokinetic stimulation. *Neuropsychologia*, 31(11), 1191-1200.

Vallar, G., Lobel, E., Galati, G., Berthoz, A., Pizzamiglio, L., & Le Bihan, D. (1999). A fronto-parietal system for computing the egocentric spatial frame of reference in humans. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, 124(3), 281-286.

Varraine, E., Bonnard, M., & Pailhous, J. (2002). Interaction between different sensory cues in the control of human gait. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, 142(3), 374-384. doi:10.1007/s00221-001-0934-3

Witt, J. K., Ashe, J., & Willingham, D. T. (2008). An egocentric frame of reference in implicit motor sequence learning. *Psychological Research*, 72(5), 542-552. doi:10.1007/s00426-007-0129-z

Zaehle, T., Jordan, K., Wüstenberg, T., Baudewig, J., Dechent, P., & Mast, F. W. (2007). The neural basis of the egocentric and allocentric spatial frame of reference. *Brain Research*, 1137(1), 92-103. doi:10.1016/j.brainres.2006.12.044

Índice de Ilustraciones

Ilustración 1: Compartimentalización del metabolismo cerebral: astrocito, neurona y capilar sanguíneo (Curtis & Barnes, 1989).....	9
Ilustración 2: Circulación Arterial del Cerebro	10
Ilustración 3: Primeras imágenes de Resonancia Funcional en humanos. Activación de la corteza occipital durante la estimulación visual (Belliveau et al., 1992).....	15
Ilustración 4: Estudios pre-operatorios. Derecha, imagen de RM en T1 contrastado de paciente con meningioma frontal derecho. Izquierda, Resonancia Magnética funcional del paciente con meningioma frontal derecho, mostrando la activación del movimiento de su mano izquierda con relación a la lesión tumoral (Cortesía de Instituto Nacional de Neurología y neurocirugía MVS).....	15
Ilustración 5: Trabajo de Ogawa, 1990. Izquierda imagen del cerebro de rata con una alta concentración de O ₂ , Derecha baja concentración de O ₂	17
Ilustración 6: Bajo condiciones basales, la hemoglobina oxigenada es convertida en hemoglobina desoxigenada de forma constante en la cama capilar (izquierda). Cuando las neuronas se encuentran en estado activo, el sistema vascular suple con más hemoglobina oxigenada requerida por las neuronas, mediante el incrementando del flujo sanguíneo.....	18
Ilustración 7: Grafica de Función de Respuesta Hemodinámica. Eje de las Abscisa tiempo, ordenadas, nivel de oxigenación o señal BOLD. Arriba Respuesta Hemodinámica generada por un evento menor a 6 seg. Abajo Respuesta Hemodinámica generada por un evento sostenido o bloque.....	19
Ilustración 8: Llenado del espacio K para un “single-shot” de una técnica de multi-eco. Cada eco tiene una diferente magnitud de gradiente de codificación de fase (Gp). Los fuertes gradientes de codificación de fase producen un débil eco, el cual empieza a llenar las líneas periféricas del espacio K para los detalles finos de la imagen. En cambio, los gradientes débiles de codificación de fase, producen fuertes ecos que llenan las líneas centrales del espacio K y define el efectivo TE (TE _{ef}).....	21
Ilustración 9: Izquierda: Imagen axial EPI mostrando artefacto de distorsión geométrica en los lóbulos frontales, debido al cambio de interfaces de susceptibilidades magnéticas. Derecha: Imagen axial T1, al mismo nivel de corte que la imagen EPI sin distorsiones.	22

Ilustración 10: Secuencia de pulsos Eco-Planar Single Shot, mostrando múltiples ecos formando un simple pulso de excitación α (single-shot). El TE _{ef} corresponde al más débil de los gradientes G _p	23
Ilustración 11: Imágenes Eco Planares de un mismo corte a través del tiempo, mostrando el movimiento de un sujeto dentro del escáner.....	26
Ilustración 12: Graficas generadas mediante el programa SPM, que muestra las correcciones a través del tiempo en cada imagen en 6 variables: 3 de ángulos de rotación (grafica inferior) y 3 de variables de traslación (x, y, z) (grafica superior).....	27
Ilustración 13: Resultados de la normalización espacial. Izquierda imágenes triplanares del template MNI152 del Instituto Neurológico de Montreal (espacio estándar). Imágenes triplanares de un volumen de un sujeto control de esta investigación el cual fue convertido al espacio estándar mediante la normalización.....	29
Ilustración 14: Señal predictora x(t).....	31
Ilustración 15: Mecanorreceptores de la Piel (Curtis & Barnes, 1989).....	36
Ilustración 16: Via Sensorial, el Fascículo Gracilis y Cuneatus del sistema espinal leminiscal transmite propiocepción, vibración y sensaciones táctiles al tálamo (Núcleo Posterolateral Ventral, líneas en azul y purpura) y de ahí a la corteza somatosensorial primaria. Dolor y Temperatura es transmitido hacia la corteza somatosensorial primaria a través de los tractos espinotalámico y espinoreticular. Adaptacion de Anatomia de Netter (MD, 2010).....	38
Ilustración 17: Imagen de sistema de posicionamiento de estimulación para aire y cerdas suaves (reguilete imagen izquierda). Escobilla de cerdas suaves (imagen central) y estimulador punta roma (imagen izquierda).	52
Ilustración 18: Diseño de estimulación somatosensorial, paradigma con diseño de bloque.	52
Ilustración 19: Diseño Experimental usado en esta investigación. Se muestra el magneto de 3.0T dentro de la jaula de Faraday para aislar al equipo de la redición electromagnética externa, así como al Sujeto Estimulador al lado del paciente, esperando la señal audible del Sistema Integrado de Imágenes Funcionales IFIS para iniciar el bloque de estimulación sobre algún campo sensorial del paciente o sujeto control, a lo largo de cada paradigma.	54
Ilustración 20: Resultados generales de la resonancia magnética funcional de 18 Sujetos Control, estimulados somatosensorialmente en 4 regiones de sus miembros pélvicos. Imágenes tridimensionales del cerebro estándar Cortex_5124.surf.gii (Penny, Friston, Ashburner, Kiebel, & Nichols, 2006) sobre regiones sensoriales (Brodmann 1, 2, 5 y 7): Rojo	

estimulación Muslo Derecho, Verde estimulación Muslo Izquierdo, Azul estimulación Pie Derecho, Amarillo Pie Izquierdo.....	59
Ilustración 21: Resultados generales de la resonancia magnética funcional de 18 Sujetos Control, estimulados somatosensorialmente en 4 regiones de sus miembros pélvicos. Derecha imágenes triplanares sobre regiones sensoriales (Brodmann 1, 2, 5 y 7): Rojo estimulación Muslo Derecho , Verde estimulación Muslo Izquierdo , Azul estimulación Pie Derecho , Amarillo Pie Izquierdo , a) corte sagital hemisferio derecho, b) corte sagital hemisferio izquierdo.....	60
Ilustración 22: Resultados generales de la resonancia magnética funcional de 18 Sujetos Control, sobre las 4 regiones estimuladas somatosensorialmente. Imágenes triplanares sobre regiones sensoriales secundarias y regiones frontales (Brodmann 40, 6): Rojo estimulación Muslo Derecho, Verde estimulación Muslo Izquierdo, Azul estimulación Pie Derecho, Amarillo Pie Izquierdo.	60
Ilustración 23: Resultados generales de la resonancia magnética funcional de 12 pacientes amputados por trauma a nivel transfemoral de su miembro pélvico derecho, estimulados somatosensorialmente sobre 3 campos receptivos. Imágenes tridimensionales de cerebro estándar Cortex_5124.surf.gii (Penny et al., 2006): Rojo estimulación Muñón, Verde estimulación Muslo Izquierdo, Azul estimulación Pie Izquierdo.....	62
Ilustración 24: Resultados generales de la resonancia magnética funcional de 12 pacientes amputados por trauma a nivel transfemoral de su miembro pélvico derecho, estimulados somatosensorialmente sobre 3 campos receptivos. Imágenes triplanares sobre regiones somatosensoriales primarias: Rojo estimulación Muñón, Verde estimulación Muslo Izquierdo, Azul estimulación Pie Izquierdo.....	63
Ilustración 25: Resultados generales de la resonancia magnética funcional de 12 pacientes amputados por trauma a nivel transfemoral de su miembro pélvico derecho, estimulados somatosensorialmente sobre 3 campos receptivos. Imágenes triplanares sobre regiones Fronto-parietales: Rojo estimulación Muñón, Verde estimulación Muslo Izquierdo, Azul estimulación Pie Izquierdo.....	63
Ilustración 26: Resultados Generales Fusionados de la estimulación en el Muñón de Pacientes (Rojo), Muslo (Verde) y Pie Derecho (Azul) Sujetos Control, mostrando el sobrelape de la región del muñón en las dos regiones corticales somáticas primarias del muslo y pie, observada durante la estimulación en los Sujetos Control.....	64
Ilustración 27: Homúnculos de Penfield. Izquierda dibujo original de W. Penfield y H. Jasper 1954 (Jacobson & Marcus, 2008b). Derecha Homúnculo Sensorial de Penfield (RASMUSSEN & PENFIELD, 1947b).	67

Ilustración 28: Versión modificada del Homúnculo de Penfield (RASMUSSEN & PENFIELD, 1947a), propuesta por Kell (Kell, von Kriegstein, Rösler, Kleinschmidt, & Laufs, 2005b), donde los genitales se encuentra espacialmente entre el torso y los miembros pélvicos. También los miembros pélvicos se encuentran completamente dorsales sobre la Circunvolución Postcentral.....	68
Ilustración 29: Diagrama del conjunto de sistemas activados durante la estimulación somatosensorial en algunas regiones de los miembros pélvicos en los 18 Sujetos Control.....	74
Ilustración 30: Izquierda, imagen en plano coronal con los resultados de la región activada para la estimulación del muñón (Rojo) en los pacientes, la estimulación en muslo (verde) y pie (azul) derecho de los sujetos control, mostrando una intersección del muñón con el muslo y pie derecho de los individuos sanos. Derecha, imagen en plano coronal con los resultados de la región activada para la estimulación del muñón (Rojo), la estimulación en muslo (verde) y pie (azul) izquierdo de los pacientes, mostrando una simetría de la activación del muñón con respecto al muslo y pie izquierdo en los mismos pacientes.....	75
Ilustración 31: <i>Estimulación en Muño, Imágenes 3D</i>	99
Ilustración 32: <i>Estimulación en Muño, Imágenes Triplanares de Cada Clúster Encontrado</i>	100
Ilustración 33: <i>Estimulación en Muslo Izquierdo, Imágenes 3D</i>	101
Ilustración 34: <i>Estimulación en Muslo Izquierdo, Imágenes Triplanares de Cada Clúster Encontrado</i>	102
Ilustración 35: <i>Estimulación en Pie Izquierdo, Imágenes 3D</i>	103
Ilustración 36: <i>Estimulación en Pie Izquierdo, Imágenes Triplanares de Cada Clúster</i>	104

Índice de Tablas

Tabla 1: Flujograma del Estudio..... 50

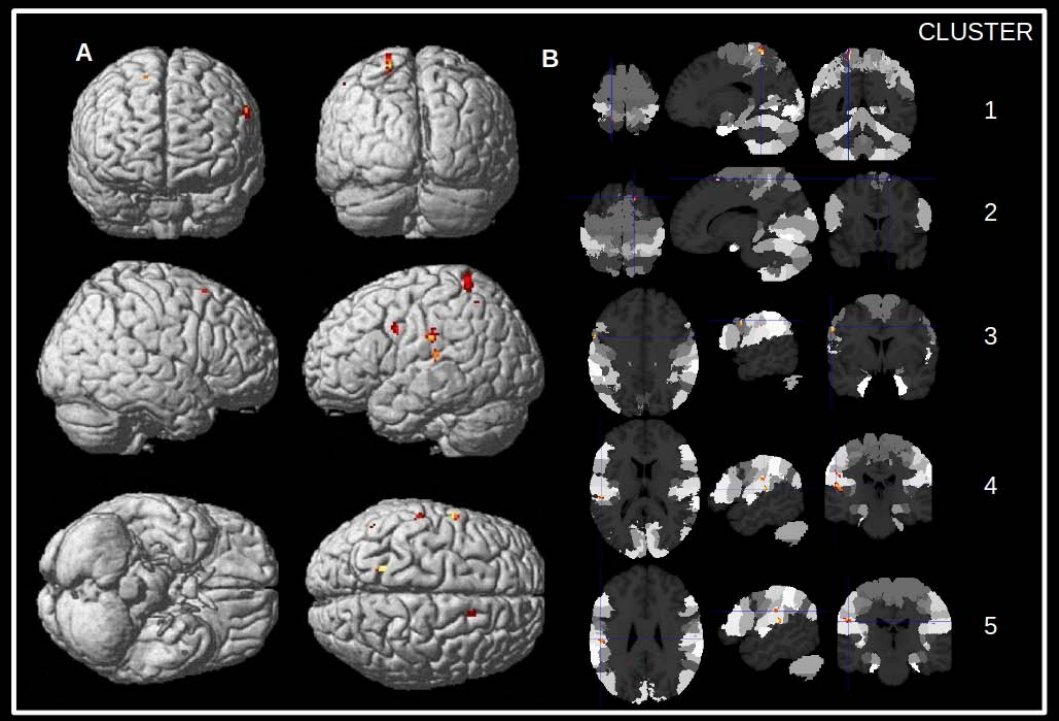
Tabla 2: Resultados generales del análisis de segundo nivel para la estimulación de brocha en cada una de las regiones, Muslos y Pies.**¡Error! Marcador no definido.**

Tabla 3: Resultados generales del análisis de segundo nivel para la estimulación de brocha en cada una de las regiones Muñon, Muslo Izquierdo y Pie Izquierdo de 12 pacientes amputados.**¡Error! Marcador no definido.**

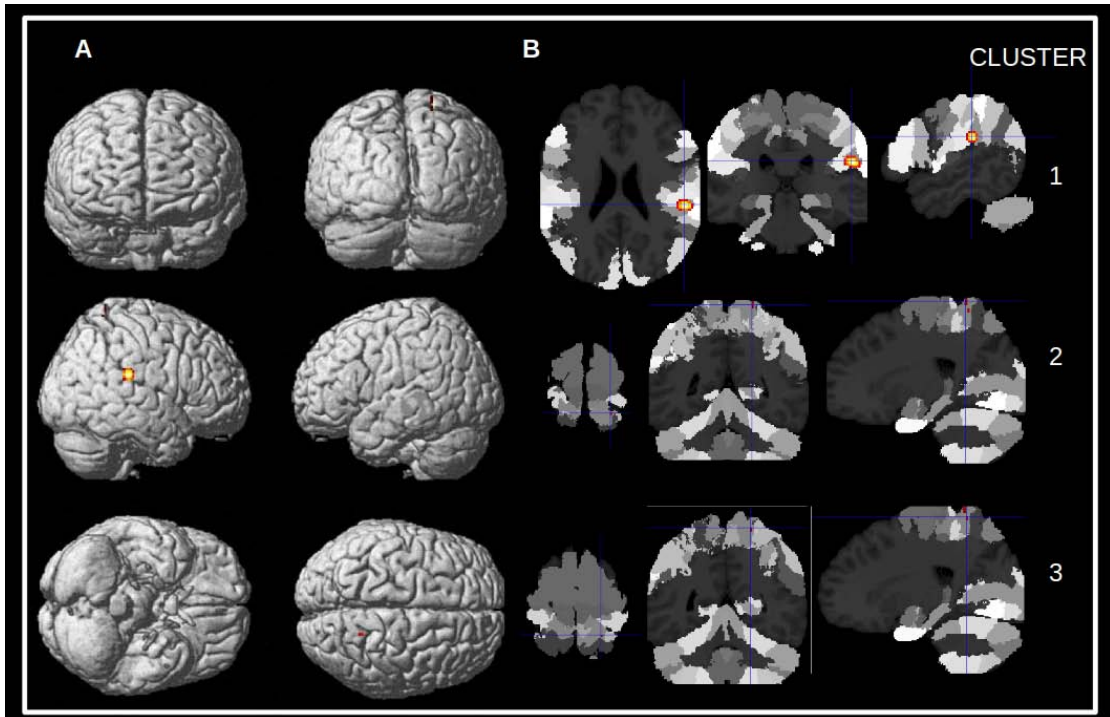
Apéndice 1

Resultados Individuales Sujetos Control

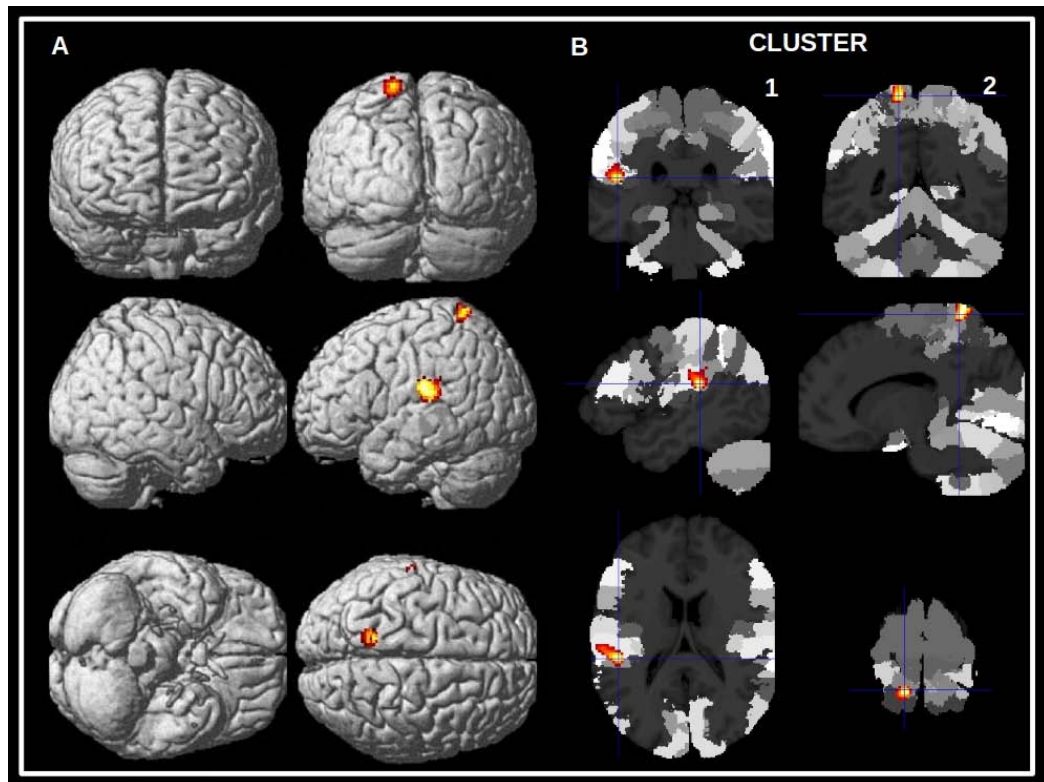
Imágenes Muslo Derecho



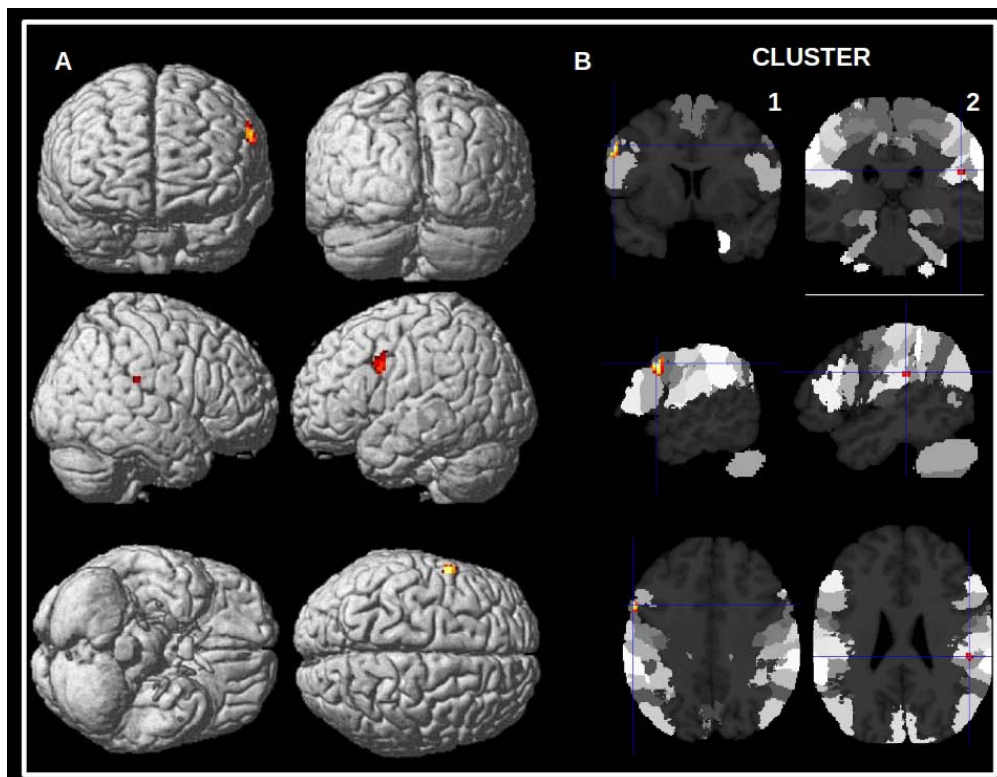
Imágenes Muslo Izquierdo



Imágenes Pie Derecho



Imágenes Pie Izquierdo



Resultados Individuales Pacientes Amputados

Imágenes Muñón

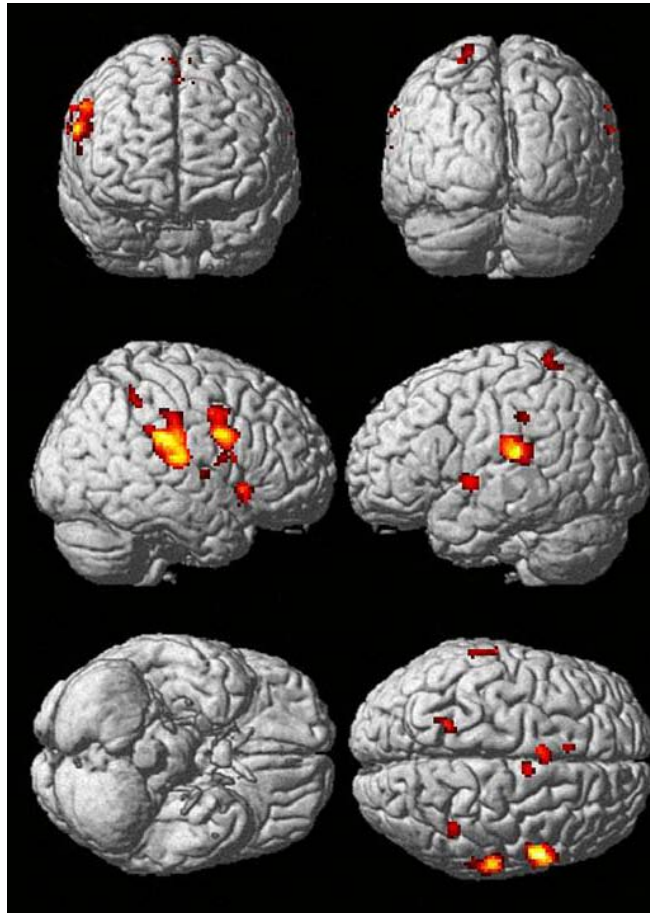


Ilustración 31: *Estimulación en Muño, Imágenes 3D*

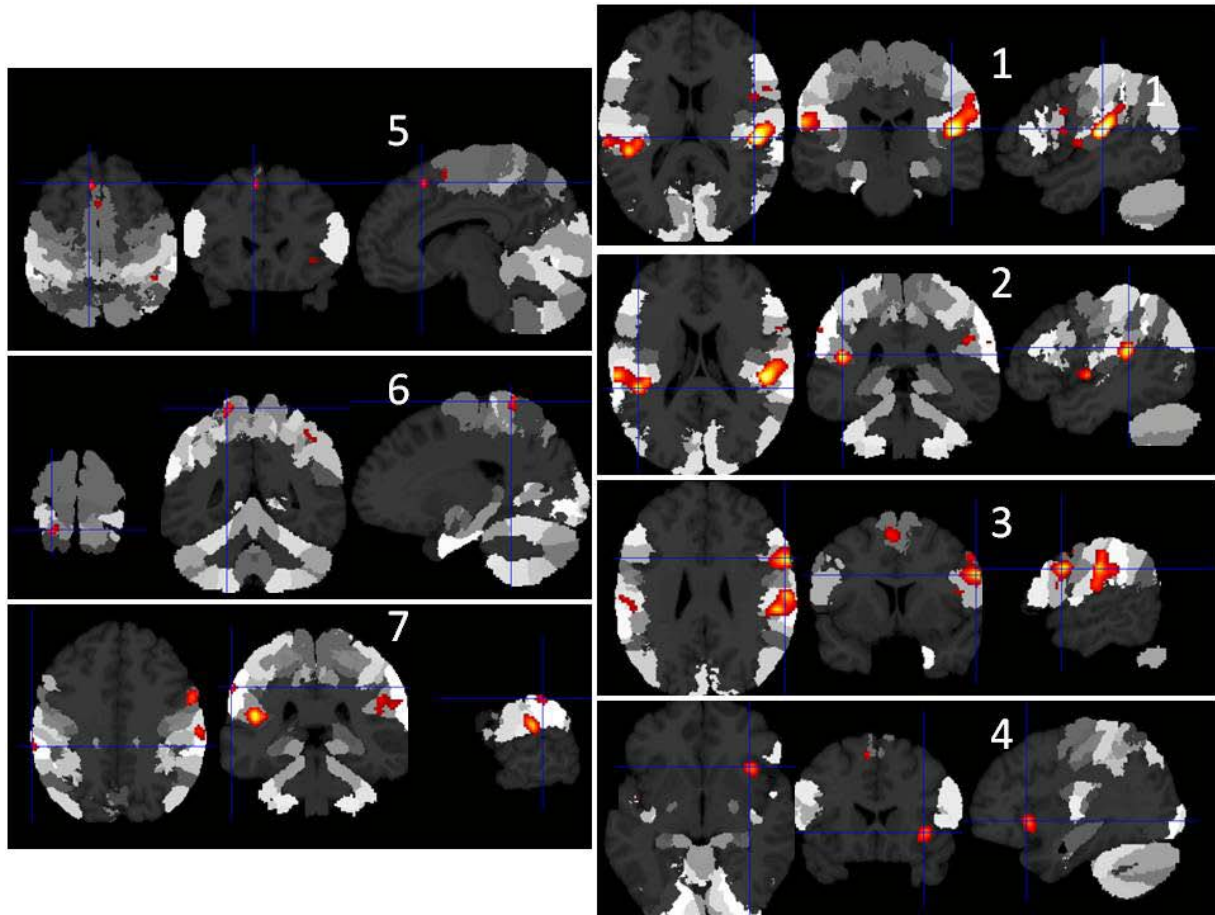


Ilustración 32: *Estimulación en Muño, Imágenes Triplanares de Cada Clúster Encontrado*

Imágenes Muslo Izquierdo

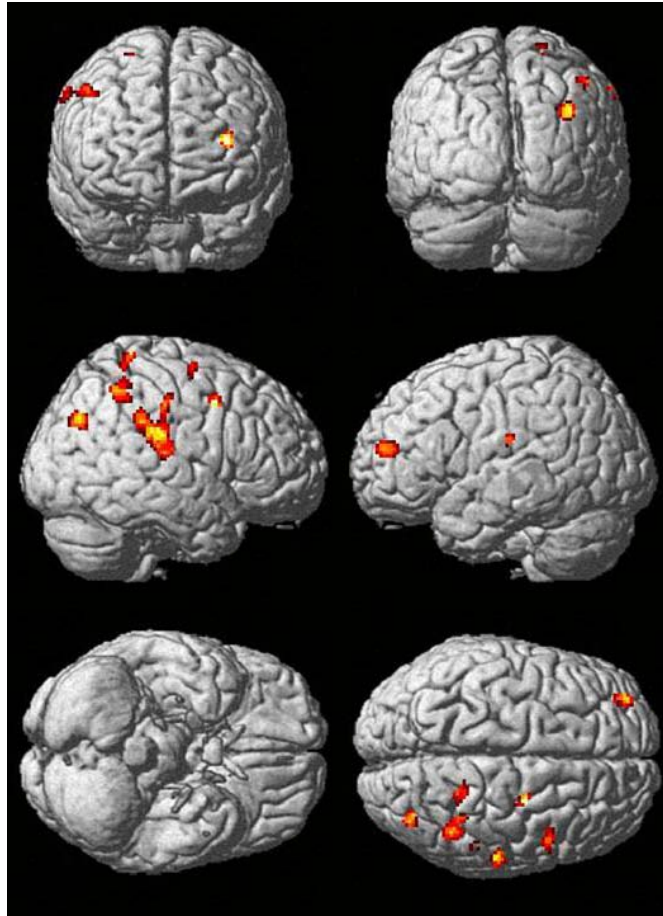


Ilustración 33: *Estimulación en Muslo Izquierdo, Imágenes 3D*

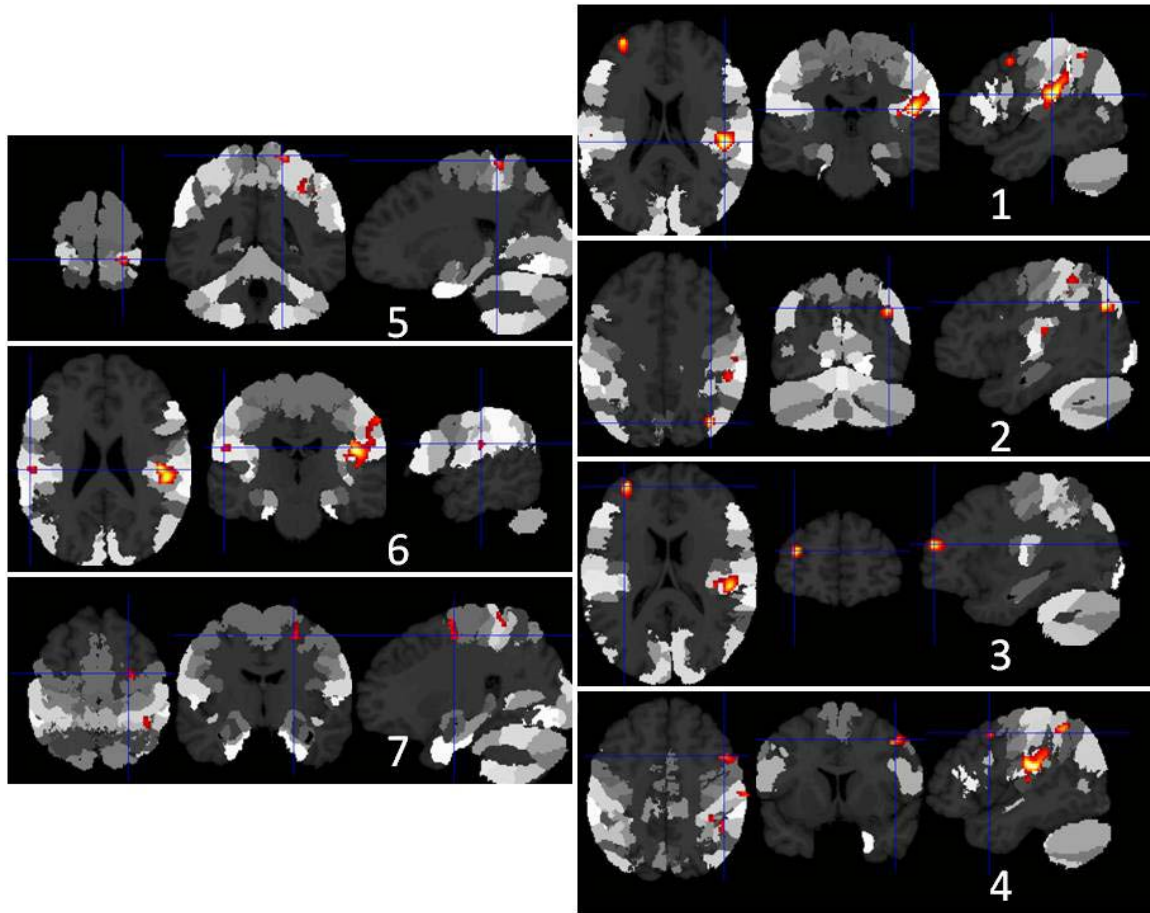


Ilustración 34: *Estimulación en Muslo Izquierdo, Imágenes Triplanares de Cada Clúster Encontrado*

Imágenes Pie Izquierdo

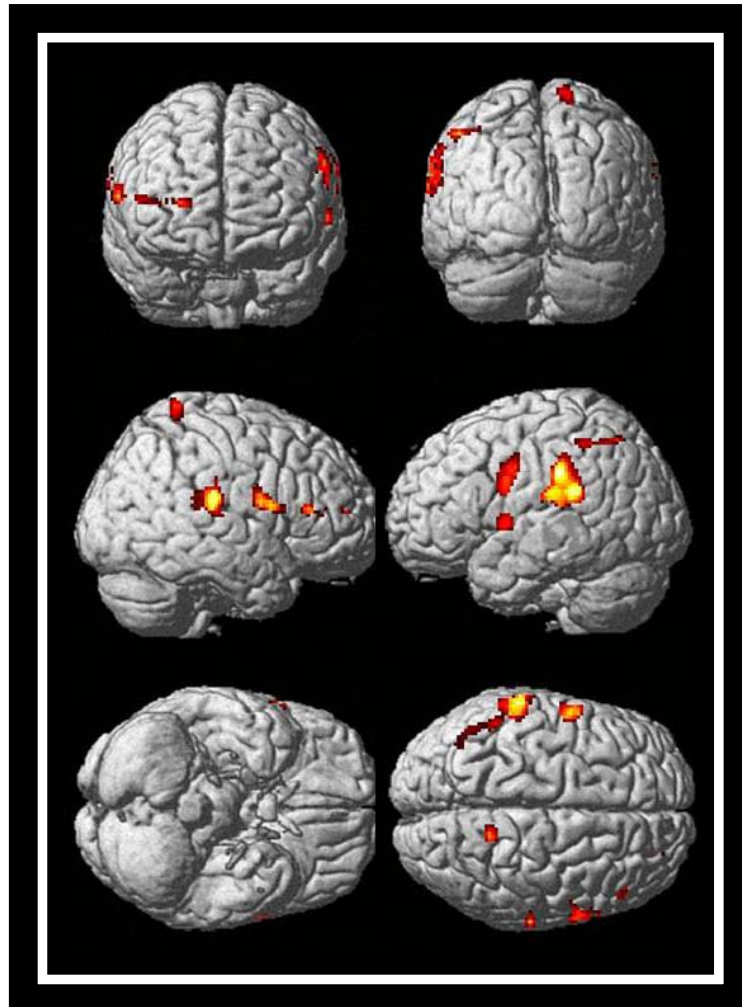


Ilustración 35: *Estimulación en Pie Izquierdo, Imágenes 3D*

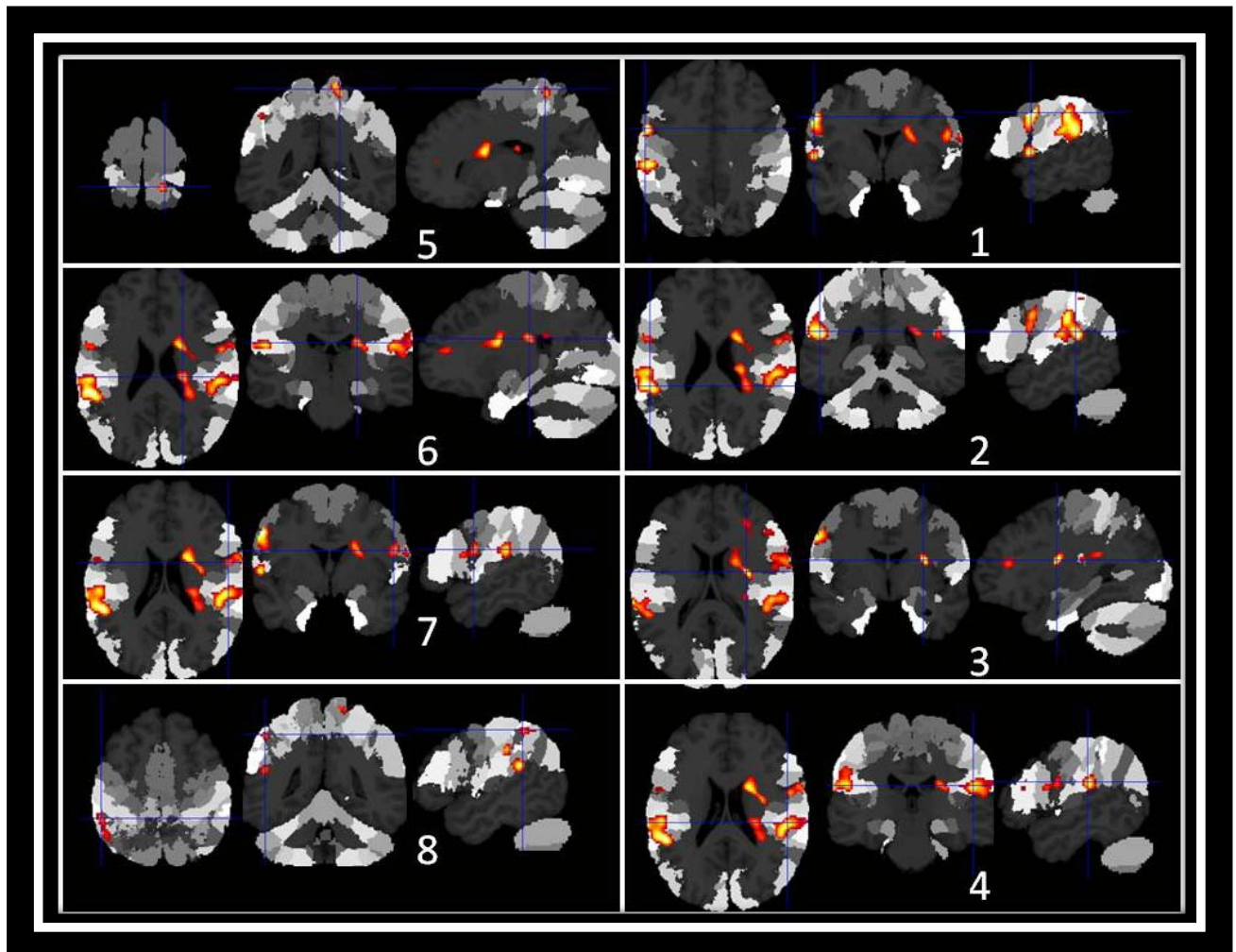


Ilustración 36: *Estimulación en Pie Izquierdo, Imágenes Triplanares de Cada Clúster*

Apéndice 2

Información del Estudio Para Pacientes

INFORMACION DEL ESTUDIO

Resonancia Magnética Funcional a 3.0 T en Sujetos Amputados Durante la Sensación del Miembro Fantasma

La Resonancia Magnética es un estudio de imagen que consiste en colocar al paciente en el centro de un campo magnético de alta intensidad con el objetivo de obtener imágenes cerebrales.

La resonancia magnética **no expone** al paciente a ningún tipo de radiación peligrosa ni es dolorosa. Requiere, sin embargo, que el paciente esté quieto durante 1 hr aproximadamente en un espacio pequeño, por lo que puede ser desagradable para los que sean ansiosos o tengan tendencia a la claustrofobia.

En este estudio de imagen se utilizará la técnica de resonancia magnética funcional. Esta es una técnica que permite visualizar las funciones del cerebro relacionadas a tareas específicas. El estudio **no requiere que se administre una sustancia de contraste** ya que se basa en la función vascular del cerebro.

En este estudio de resonancia magnética funcional se estudiará el mapeo de la actividad cerebral de pacientes amputados de miembros inferiores a nivel transfemorales, durante la sensación del miembro fantasma utilizando estímulos sensitivos. El mapeo funcional se obtendrá por medio de resonancia magnética funcional a 3.0 T por contraste del nivel de oxigenación en la sangre, usando un paradigma de diseño de bloque.

Antes de entrar al equipo de resonancia magnética se le realizara un estudio psicofísico en el cual usted deberá ponerse una bata para que estén descubiertas sus muslos y piernas, ya que se tomaran mediciones de campos sensitivos utilizando un brocha de cerdas suaves y un objeto de madera puntiagudo y se ejercerá un estímulo no punzo-cortante. Estas pruebas psicofísicas serán para mapear los campos sensitivos en los cuales se darán los estímulos dentro del equipo de resonancia magnética

Tareas a realizar durante el estudio

Usted se encontrará acostado durante el estudio donde recibirá estímulos sensitivos. Se realizarán 3 paradigmas de alrededor de 6 min cada uno, más estudios anatómicos estructurales. Los estímulos se presentarán alternadamente a lo largo de los 6 min que dura cada corrida funcional o paradigma. La duración completa del estudio será de alrededor de 1 hora aproximadamente.

Durante los paradigmas se dará una estimulación sensorial superficial utilizando una brocha de cerdas suaves. El primero será sobre el muñón de la pierna derecha remanente, el segundo paradigma será sobre el muslo izquierdo arriba de su rodilla. Para el tercer paradigma se realizara la estimulación en su pie izquierdo. Estos estímulos tendrán una duración de 120 s para cada uno de los paradigmas.

Consentimiento Informado

CARTA DE CONSENTIMIENTO

Resonancia Magnética Funcional a 3.0 T en Sujetos Amputados Durante la Sensación del Miembro Fantasma

Por medio de la presente doy mi consentimiento, para participar en un proyecto de investigación en un estudio de Resonancia Magnética Funcional.

Yo entiendo que este proyecto es parte de una investigación científica para incrementar el conocimiento en el área de neurociencias, y que no habrá ningún beneficio médico inmediato y directo por mi participación.

Entiendo que se me realizará un estudio de Resonancia Magnética de cerebro permaneciendo la información confidencial y solo en caso de que exista alguna anomalía se me informará si así lo deseo.

Indique si usted desea que se le informe al respecto: SI NO

Entiendo que se me realizará una entrevista a la que únicamente tendrán acceso los investigadores que participan en este protocolo, siendo mi información confidencial.

Entiendo que puedo negarme a participar, si así lo deseo o suspender mi participación en el estudio en cualquier momento sin consecuencias alguna.

He leído la hoja de información y entiendo de qué se trata el estudio. He hablado directamente con alguno de los investigadores responsables M.C. Erick H. Pasaye Alcaraz o Dr. Fernando Barrios, y ha contestado todas mis preguntas en términos que he podido entender. Entiendo que puedo hacer cualquier pregunta en cualquier etapa del estudio

Basado sobre esta información, acepto voluntariamente participar en este estudio de Resonancia Magnética Funcional a 3.0 T en Sujetos Amputados Durante la Sensación del Miembro Fantasma

Nombre y firma del Participante

Fecha

Nombre y firma del Testigo

Fecha

Nombre y firma del Investigador

Fecha

Historial Clínico

HISTORIAL CLINICO GENERALES

Nombre: _____

edad: _____

Peso: _____

Dirección: _____

Telefono: _____

Fecha de amputación: _____

Nivel y lateralidad de amputación: _____

Tipo de amputación: _____

Prótesis: _____ Tipo de prótesis: _____

¿Desde cuándo usa prótesis? _____

¿Sensación fantasma después de amputación? Si no

Duración sensación fantasma: _____

¿En estos momentos tiene usted sensación fantasma? _____

¿Tuvo dolor fantasma?: _____

¿En estos momentos tiene usted dolor fantasma? _____

¿Cuándo fue la última vez que sintió dolor fantasma? _____

¿Conoció la causa que le generaba el dolor fantasma? _____

¿Siente o sintió alguna vez si su MF tuviera un tamaño distinto a su pierna intacta? Si
no

¿Cuándo y cuanto?_____

¿Ha sentido usted alguna vez que al tocar alguna parte de su cuerpo siente que están tocando su pie amputado?_____

¿Dónde?_____

¿Puede mover su MF?_____

¿Ha tenido alguna vez frío o calor en su MF ?_____

Observaciones

Historial Médico: Revisión de Sistemas

Observaciones: _____

Enfermedad/síndrome (especificar)	ninguna significativa	Pasado Actual	Detalles Pertinentes
	<input type="checkbox"/>		
PSIQUIATRICOS		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
RESPIRATORIO	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
IMMUNOLOGICO	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
MUSCULOESQUELETICO	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
NEOPLASICO	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
DERMATOLOGICO	<input type="checkbox"/>		
		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
OTROS		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

_____.

Evaluó: _____ Fecha: _____

Registro del Miembro Fantasma



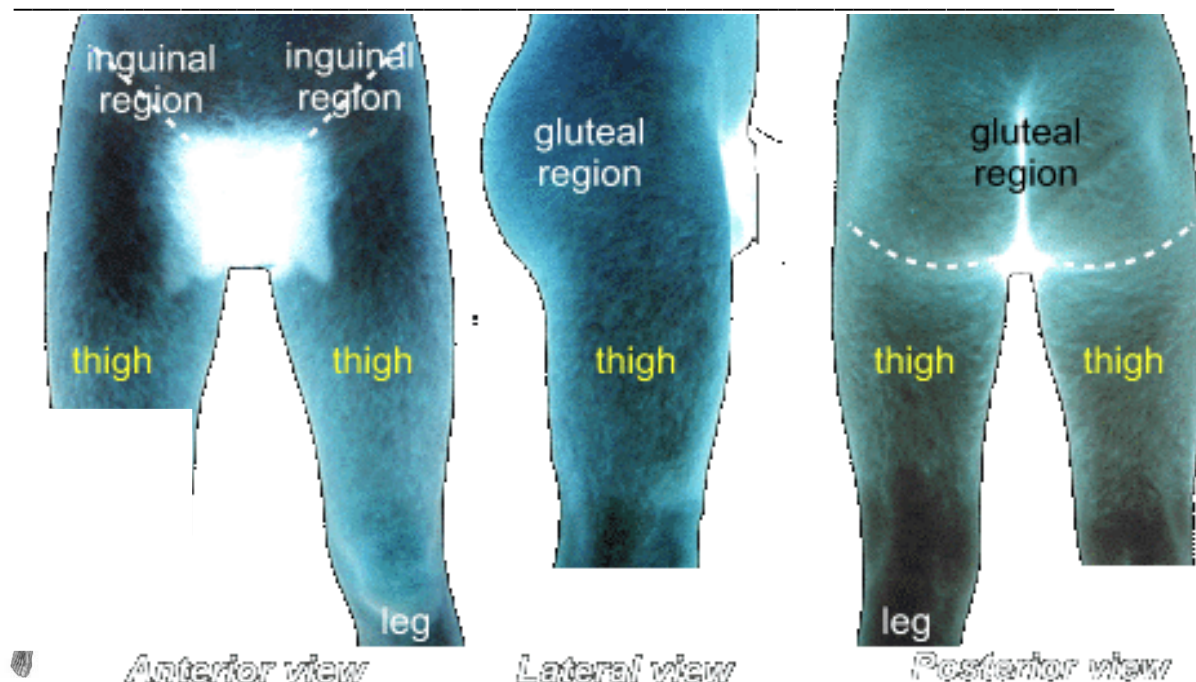
Muslo Derecho

Estimulación con **Brocha** (2seg)

Ensayo	1	2	3	4	5
LATENCIA					
DURACION (seg)					
INTENSIDAD (seg)					

(1 nada, 2 débilmente, 3 muy intenso)

Observaciones: _____



Estimulación con **Brocha** (20seg)

Ensayo	1	2	3	4	5
LATENCIA					
DURACION (seg)					
INTENSIDAD (seg)					

(1 nada, 2 débilmente, 3 muy intenso)

Questionarios Post Registro De Mf

Durantes la estimulación de su muñón sintió usted su MF ¿Además de esta sintió usted que tocara alguna otra parte de su cuerpo? _____

¿Cual? _____

¿Durante alguna tipo de estimulación durante las pruebas físicas sintió dolor fantasma?

¿Durante la estimulación prolongada de la brocha sintió que la sensación de su miembro fantasma desapareciera o permaneció continua?

¿Durante la estimulación sintió alguna sensación específica como por ejemplo: cosquillas, ardor, frío, calor, sensaciones agradables o desagradables?

OBSERVACIONES

