

Pacientes con síndrome del colon irritable comparados con pacientes con trastornos en la articulación temporomandibular que responden o no al tratamiento: estudio comparativo del perfil neuropsicológico

Márcio L. Grossi, DDS, MS, PhDa /Michael B. Goldberg, DDS, Dip Perio, MSch/David Locker, BDS, PhDc/Howard C. Tenenbaum, DDS, Dip Perio, PhD, FRCD(C)d

Objetivos: Este estudio está dirigido a la evaluación de la utilización de los tests neuropsicológicos como herramientas para diferenciar o no las afecciones con dolores crónicos de origen muscular sin respuesta al tratamiento, síndrome del colon irritable (SCI) (n = 20), en comparación con dos afecciones de origen muscular con respuesta al tratamiento (n = 36) y con trastornos en la articulación temporomandibular sin respuesta (n = 24). **Materiales y métodos:** Los tests neuropsicológicos utilizados fueron pruebas del tiempo de reacción simples y con opciones múltiples, el Test de Aprendizaje Verbal de California, el Test de la Memoria Auditiva de Trigramas de Consonantes de Brown-Peterson, el Cuestionario de Evaluación del Sueño y el Inventario de Depresión de Beck, además de evaluaciones de los niveles de fatiga y de energía (escala analógica visual de 100 mm). **Resultados:** La mayoría de los tests utilizados fueron capaces de diferenciar significativamente los TTM con respuesta que se compararon con los pacientes con SCI. Por el contrario, no se encontró una diferencia estadística significativa entre los TTM sin respuesta que se compararon con los pacientes con SCI. En general, los grupos con TTM sin respuesta y con SCI puntuaron peor en la evaluación neuropsicológica que el grupo con TTM con respuesta, con un déficit superior de memoria, niveles de depresión y de fatiga, más trastornos del sueño y niveles menores de energía. **Conclusiones:** Estos datos sugirieron que dos afecciones con dolores crónicos sin respuesta con orígenes diferentes pueden compartir resultados similares en los tests neuropsicológicos cuando se comparan con una afección con respuesta. Estos resultados son consecuentes con la hipótesis de que los trastornos con dolor crónico sin respuesta, independientemente de su ubicación periférica, pueden estar regulados centralmente y tener impactos neuropsicológicos similares. *Int J Prosthodont* 2008;21:201-209.

En estudios recientes, se han presentado más evidencias a favor del modelo biopsicosocial para el dolor crónico (sin respuesta), independientemente de la ubicación anatómica o de la etiología observada, en que se destacan más los factores mediados centralmente que las posibles causas locales¹.

Ciertamente, los estudios neurofisiológicos han revelado que los pacientes con trastornos en la articulación temporomandibular (TTM) son más sensibles y muestran un aumento de la integración temporal del estímulo nocivo a la contracción del músculo cuando se comparan con los controles sin dolor^{2,3}. Además, otro estudio mostró una supresión de las respuestas corticales y de los reflejos del tronco encefálico provocada por un aporte predominantemente nociocectivo en los pacientes con TTM, lo que sugiere que una disfunción del sistema nociocectivo del trigémino que puede ser responsable del mantenimiento del estado de dolor crónico⁴.

Los estudios clínicos han revelado que tipos diferentes de afecciones crónicas con dolor (por ejemplo, TTM, cefalea y lumbago) tienen parámetros clínicos de dolor similares (por ejemplo, intensidad, cronicidad, frecuencia y discapacidad relacionada con el dolor), además de niveles similares de depresión y de impacto sobre la función psicosocial⁵. Otra afección frecuente con dolor crónico, como el síndrome del colon irritable (SCI), comparte con los TTM el hecho de que ambos tienen mayor prevalencia entre las mujeres, disminuyen su prevalencia con la edad y son probablemente autolimitados^{6,7}.

^aAssociate Professor, Faculty of Dentistry, Catholic University of Rio Grande do Sul, Brazil; Temporomandibular Disorders Research Unit, National Council of Scientific and Technological Development, Brasília, Federal District, Brazil.

^bAssistant Professor, Faculty of Dentistry, Division of Periodontology, University of Toronto, Ontario, Canada; Wasser Pain Management Centre and Department of Dentistry Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario, Canada.

^cProfessor, Faculty of Dentistry, Community Dental Health Services Research Unit, University of Toronto, Ontario, Canada.

^dProfessor, Faculty of Dentistry, Division of Periodontology, University of Toronto, Ontario, Canada.

Correspondencia: Dr. Márcio L. Grossi, PUCRS Dental School. Avenida Ipiranga 6681 Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil CEP 906 19-900 Fax: 51 3320 3625. e-mail: migrossi@puers.br

Debido a este hecho, la evaluación de la función psicossocial (tests neuropsicológicos) de los TTM ha recibido una atención mayor⁸⁻¹⁰. Un estudio demostró que en los pacientes que padecen TTM como consecuencia de un accidente con un vehículo de motor, o aquellos con conmoción cerebral, han aumentado significativamente la prevalencia y la magnitud del déficit cognitivo y neuropsicológico (es decir, déficit de memoria, de atención y del tiempo de reacción) en comparación con pacientes con TTM sin traumatismo¹¹. Y lo que es más importante, se reveló además que la buena evolución de los pacientes con TTM como consecuencia de un accidente con vehículo de motor se reduce significativamente en comparación con la buena evolución de los pacientes con TTM sin traumatismo (el 48% en comparación con el 80%, respectivamente)¹². En otro estudio se reveló que los pacientes con TTM sin respuesta con un resultado final insuficiente del tratamiento tienen cierto grado de deficiencia cognitiva o neuropsicológica comparados con aquellos con TTM con respuesta que sí se recuperan, independientemente de la atención administrada¹³.

Para investigar el modelo que sugiere que el dolor crónico sin respuesta, al margen de la etiología inicial o de la ubicación anatómica, puede estar relacionado con mecanismos mediados centralmente y que tiene un impacto neuropsicológico similar, los autores optaron por estudiar dos afecciones anatómicamente diferentes—SCI y TTM— con el objetivo de evaluar sus perfiles neuropsicológicos. La hipótesis fue que los perfiles de la función cognitiva neuropsicológica de estos dos trastornos con dolor crónico sin respuesta no sólo serían idénticos, sino también contrapuestos a (es decir, peores) los del grupo con dolor crónico con respuesta (incluso después de ajustar las variables de dispersión).

Materiales y métodos

Este estudio comparativo evaluó los perfiles neuropsicológicos de los pacientes con SCI comparados con los de TTM, tanto en aquellos con respuesta (TTMcR) como sin respuesta (TTMsR) al tratamiento reversible.

Análisis de los datos y cálculo del tamaño de la muestra

Se crearon una base de datos y un sistema de archivo a partir del programa SPSS 11.5 Plus (SPSS). Se utilizó un análisis de la varianza (ANOVA) unidireccional y la prueba de rango múltiple Tukey-b ($P < 0,05$) para las variables continuas. Se utilizó el análisis post hoc Tukey-b porque se considera una prueba conservadora para compensar las comparaciones múltiples utilizadas. Se utilizó la prueba de chi cuadrado para los datos cualitativos ($P < 0,05$). Para las medidas de asociación, se utilizó el cociente de posibilidades (cociente de posibilidades crítico = 2)¹⁴. El cálculo del tamaño de la muestra de dos medias independientes se calculó a partir de la desviación media y la desviación estándar basadas en los resultados de la prueba del tiempo de reacción simple (prueba bilateral a un nivel de significación estadística de 0,05 para una potencia estadística

del 80%), que se seleccionó porque mostró la menor diferencia significativa entre los dos grupos con TTM estudiados^{13, 15, 16}. Se calculó que había que cribar 57 pacientes del grupo inicial con TTM para obtener una muestra de 17 individuos con TTMsR, que se aumentó a 20 para compensar posibles abandonos del estudio. La cantidad de pacientes en el grupo con SCI ($n = 20$) fue similar a la del grupo con TTMsR para permitir las comparaciones de grupos con cantidades similares. En el análisis de regresión logística, se evaluó el papel de las variables de dispersión con la variación del cociente de posibilidades. Cualquier variable que modificase el valor inicial en más del 15% se consideró un factor de dispersión¹⁷. La influencia de cada variable de dispersión significativa se analizó individualmente mediante la inclusión de todas las variables en el modelo (método Enter)^{11, 18}.

Estudio de la muestra

Los pacientes que participaron en este estudio se seleccionaron a partir de individuos diagnosticados recientemente o que solicitaron tratamiento por TTM en la Craneofacial Research Unit del Wasser Pain Management Centre del Mount Sinai Hospital de Toronto, Canadá. El Comité Ético (University of Toronto) aprobó el estudio y el formulario de autorización¹³. Los pacientes que se iban a incluir en el grupo con TTM sobre la base de las historias clínicas y los criterios de reconocimiento clínico del Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders fueron los afectados por trastornos musculares (grupos Ia y Ib)—que incluían el dolor por fibromialgia con o sin limitación a la apertura—, además de los afectados por artralgia (grupo IIIa)⁹. Sólo fueron seleccionadas mujeres comprendidas entre las edades de 15 y 45 años para eliminar la edad y el sexo como factores de dispersión. Se excluyeron los pacientes con TTM que tuvieran antecedentes de enfermedad reumática (por ejemplo, artrosis o artritis reumatoide) o de lesiones traumáticas, además de aquellos con antecedentes de trastornos metabólicos (por ejemplo, diabetes, hipertiroidismo), trastornos neurológicos (por ejemplo, discinesia, neuralgia del trigémino), enfermedades vasculares (por ejemplo, migraña, hipertensión), neoplasias, trastornos psiquiátricos, consumo de drogas y accidentes con vehículos de motor, además de aquellos que recibían entonces alguna medicación que afectase al sistema nervioso central (por ejemplo, relajantes musculares, anticonvulsivos, antidepresivos) o con afectaciones visuales, auditivas o psicomotoras graves¹³.

Los pacientes con SCI fueron mujeres tratadas anteriormente por esta afección, que hablasen inglés con fluidez y estuviesen comprendidas entre los 15-45 años (la edad, el idioma y el sexo fueron emparejados al inicio del estudio con los de las pacientes con TTM) y fueron remitidas por los gastroenterólogos de las principales consultas externas de esta especialidad en hospitales generales. También se incorporaron pacientes por medio de anuncios en la prensa. Cuando se seleccionaron pacientes a partir de estos anuncios, se contactó con su facultativo, con la au-

torización previa de aquéllos, para confirmar el diagnóstico de que el paciente había sido tratado antes por esta afección. También fueron seleccionados por el encargado del reconocimiento médico sobre la base de su historia clínica y según los criterios diagnósticos de Roma. Esta categoría incluyó a personas que habían experimentado dolor abdominal más de 6 veces el año anterior, con una combinación de dos o más de los síntomas siguientes: dolor sin alivio frecuente tras la defecación (más del 25% de las veces), heces sueltas y más frecuentes con dilatación abdominal al inicio del dolor, sensación de defecación incompleta y mucosidad rectal. Se utilizó una puntuación divisoria de dos o más criterios¹⁹.

Exploración clínica, tratamiento y criterios de mejoría

Todos los grupos (TTMcR, TTMSr y SCI) se sometieron a los tests neuropsicológicos, pero sólo los dos grupos con TTM se sometieron a la exploración clínica. Esto fue consecuencia de la dificultad para incorporar pacientes con SCI dispuestos a someterse tanto a los tests neuropsicológicos como a la exploración clínica de los TTM, por lo que se dio prioridad a éstos debido a su origen. A continuación los pacientes con TTM se sometieron a una exploración clínica por un solo facultativo experimentado, según el orden siguiente y de acuerdo con el Research Diagnostic Criteria de los TTM: palpación, desde el exterior de la cavidad bucal, de la articulación temporomandibular y de los músculos masticadores (masetero, temporal y esternocleidomastoideo), palpación por el interior de la cavidad bucal (áreas del pterigoideo mesial y lateral e inserción del músculo temporal) y medición de la máxima apertura bucal sin manipulación. La exploración clínica se llevó a cabo al final para evitar el posible agravamiento del dolor después del examen, lo que pudiera interferir con el test neuropsicológico.^{9,13}

Después de la exploración inicial, los pacientes con TTM pasaron a la fase de tratamiento. El tratamiento reversible empleado a criterio de los cuatro facultativos experimentados responsables fue el siguiente: una férula acrílica mandibular plana de recubrimiento total posterior y apoyo cingular; una dosis baja de un relajante muscular (5-10 mg de ciclobenzapina a la hora de acostarse durante 30 días); un antiinflamatorio no esteroideo (500 mg de diflunisal dos veces al día durante 30 días); y fisioterapia (calor húmedo, masaje, ultrasonido y terapia de manipulación)¹³.

El criterio de mejoría después de un seguimiento de 6 meses tanto para el grupo con TTMcr como con TTMSr fue una disminución del 30% como porcentaje de la evaluación al inicio del estudio para dolor en reposo (escala analógica visual de 100 mm). Este valor divisorio reveló, en un estudio anterior, una mejoría del 70% en los pacientes—lo cual concuerda con la bibliografía disponible—y que el dolor en reposo es la causa principal de que los pacientes con TTM soliciten tratamiento¹³. Los pacientes con TTM que cumplieron con el criterio de mejoría se incluyeron en el grupo con TTMcr, mientras que los que no lo cumplieron fueron incluidos en el grupo con TTMSr.

Los tests neuropsicológicos

Los tests empleados en este estudio se basaron en un estudio anterior que utilizó tests neuropsicológicos para comparar una población con TTM como consecuencia de accidentes con vehículos de motor con una población con TTM sin traumatismo¹¹. Los tres grupos (TTMcR, TTMSr y SCI) fueron sometidos a una serie de tests neuropsicológicos verbales y no verbales. Los tiempos de reacción de los pacientes se midieron cuando se les presentó un conjunto determinado de estímulos. Inicialmente, se planteó a los pacientes la tarea de responder a un estímulo simple (prueba del tiempo de reacción simple (PTRS), en la que se registró la velocidad con que cada individuo apretaba un botón con su mano rectora en respuesta a la imagen de un círculo, un cuadrado, un triángulo o una cruz. Se midieron los tiempos de reacción posteriores a estímulos de estudio más complejos o a estímulos sin interés para el estudio (se añadieron color y elementos estructurales internos). La reacción a los estímulos de estudio o sin interés se calculó junto con una evaluación de la cantidad de errores cometidos por cada individuo cuando apretaba el botón equivocado: prueba del tiempo de reacción múltiple (PTRM), prueba del tiempo de reacción múltiple con conflicto (PTRM-CC) y prueba del tiempo de reacción múltiple con restricción (PTRM-CR)^{20, 21}.

A continuación se planteó a los pacientes una tarea para evaluar la memoria inmediata, a corto plazo y a largo plazo de las palabras contenidas en una relación de 16 artículos incluidos en una «lista para la compra» de cuatro categorías (Test de Aprendizaje Verbal de California [TAVC])^{22, 23}. Los tests TAVC se evaluaron sobre la base de la cantidad respuestas correctas (TAVC-RC), la cantidad de grupos de palabras (TAVC-GP), la cantidad de palabras retenidas en la memoria (TAVC-RM) y las intrusiones de palabras (TAVC-I). Finalmente se incluyó un test de la función de la memoria con interferencia verbal (Test de la Memoria Auditiva de Trigramas de Consonantes de Brown-Peterson [TMATCB-P]), en el cual se solicitó a los individuos que repitiesen tres consonantes presentadas después de haber sido sometidas a reto estadístico con un problema continuo de restas matemáticas durante 3, 9 y 18 segundos. Se registró la cantidad total de consonantes correctas repetidas, independientemente del orden en el que fueron repetidas por el individuo²⁴.

Para evaluar el nivel de depresión, se utilizó el cuestionario largo del Inventario de Depresión de Beck (IDB)²⁵. Los hábitos de sueño también se pueden correlacionar estadísticamente con los resultados finales de los tratamientos de los pacientes con TTM^{13, 26}. Para evaluar los trastornos del sueño, se entregó un cuestionario autoadministrado de 19 ítems validado mediante polisomnografía (Cuestionario de Evaluación del Sueño [CES]). Los datos normativos, la descripción de la prueba y la reproducibilidad del CES se han publicado previamente^{27, 28}. Los niveles de fatiga y de energía se evaluaron mediante el empleo de una escala analógica visual de 100 mm (EAV) debido a la falta de cuestionarios estandarizados para ambos factores^{29, 30}.

Tabla 1 Características demográficas de las poblaciones investigadas al inicio del estudioPeríodo de evaluación

Variables independientes*	TTMcr (n = 36)	TTMsr (n = 24)	SCI (n = 20)
Nivel educacional (%)			
Certificado/diploma de estudios secundarios o superior	74,3	50,0	75,0
Alguna educación después del bachillerato o inferior	25,7	50,0	25,0
Empleo (%)			
Empleado	74,3	58,3	50,0
Desempleado	25,7	41,7	50,0
Renta (%)			
≥ 40.000 dólares canadienses	60,6	16,7	35,0
≤ 39.000 dólares canadienses	39,4	83,3	65,0
Edad media (años)	29,4 ± 9,0	26,7 ± 9,0	32,9 ± 10,5

* Sólo la renta mostró significación estadística ($P=0,01$).

Resultados

Después de la evaluación de los resultados finales del tratamiento de los TTM, se obtuvieron datos de 36 pacientes del grupo con TTMcr y 24 del grupo con TTMsr, además de 20 pacientes emparejados en cuanto a edad, idioma y sexo. Las variables que se describen a continuación son sólo las estudiadas en todos los grupos. La tasa de éxito entre los cuatro facultativos responsables de los tratamientos fue del 60% (rango: 38,1-61,9%; prueba de ji cuadrado: $P > 0,05$), independientemente del tipo de tratamiento prescrito. Para cumplir con los objetivos de este artículo, las comparaciones principales se realizaron entre pacientes con SCI y con TTMsr, y también entre pacientes con SCI y con TTMcr. Se puede consultar una descripción más detallada de los pacientes con TTMcr comparados con los pacientes con TTMsr en una publicación anterior¹³. Sólo el 19% de los pacientes con dolor bucofacial cumplieron con los criterios de inclusión y, de ellos, el 50% aceptó participar en el estudio ($n = 60$).

Variables de distribución social y demográfica

Según se describe en la tabla 1, los grupos diferentes, que se emparejaron por edad, idioma y sexo al inicio del estudio, siguieron siendo mayoritariamente idénticos después de la recogida de datos, con la excepción de la renta. Los datos demostraron también que la mayoría de los individuos de todos los grupos tenían una educación superior a la secundaria y estaban mayoritariamente empleados, sin que se hallara una diferencia significativa entre ambas variables. No se encontró una diferencia significativa en la edad de los grupos. Por último, la mayoría de los pacientes procedían de un estrato social de rentas bajas, con ingresos anuales de 39.000 dólares canadienses o menos, con la excepción de los pacientes con TTMcr, que procedían mayoritariamente de un grupo con rentas más altas y eran estadísticamente diferentes a los otros dos grupos ($P < 0,001$).

Tests neuropsicológicos y comparación de la intensidad del dolor

No hubo diferencias significativas en los tiempos de reacción (es decir, PTRS, PTRM, PTRM-CC y PTRM-CR) entre los pacientes con TTMcr, TTMsr y SCI. Sin embargo, los pacientes con TTMsr y SCI tuvieron en general peores resultados en los tiempos de reacción cuando se compararon con los tiempos de los pacientes con TTMcr, aunque las diferencias reales (rango: 8-36 milisegundos) que se observaron entre los tres grupos fueron muy pequeñas y no se consideraron importantes³¹⁻³³.

Contrariamente al tiempo de reacción, se hallaron diferencias significativas ($P < 0,01$) en la mayoría de las pruebas de atención y memoria verbal (es decir, TAVC-RC, TAVC-GP y TATCB-P) entre los tres grupos (tabla 2). Los pacientes con TTMcr respondieron significativamente mejor a los tests neuropsicológicos que aquellos con SCI, cuando se evaluaron la atención y la memoria verbal a corto plazo con interferencias. En la prueba TAVC-RC, los pacientes con TTMcr recordaron considerablemente más palabras correctas incluidas en una lista para la compra (13,2%) que aquellos con SCI. De igual modo, los pacientes con TTMcr fueron capaces de agrupar más palabras sobre la base de su significado semántico en la prueba TAVC-GP (42,1%) que el grupo con SCI. Por último, los pacientes con TTMcr fueron capaces de recordar más trigramas (grupos de tres letras) en la prueba TATCB-P después de una interferencia verbal (9,6%) que los pacientes con SCI. Las únicas excepciones fueron las pruebas TAVC-RM y TAVC-I, que no fueron significativas; lo más probable, debido a su cantidad pequeña de respuestas y, por consiguiente, mayor variabilidad. De igual modo, los pacientes con SCI tuvieron puntuaciones significativamente más altas de trastornos del sueño en la prueba CES (30%), y puntuaciones más altas de depresión en la prueba IDB (92,3%), cuando se compararon con los pacientes con TTMcr ($P < 0,01$). La fatiga fue significativamente superior ($P < 0,01$) entre los pacientes con SCI (42,5%) y su nivel de energía fue significativamente ($P < 0,05$) más bajo (35,2%),

Tabla 2 Medias (desviación estándar) de los tests neuropsicológicos y de las comparaciones de la intensidad del dolor entre y dentro de los grupos investigados*

Variable independiente	TTMcR (n=36)	TTMsR (n=24)	TTMsR (n=20)	Significación [†]
PTRS (ms)	249 (60)	261 (67)	241 (34)	NS
PTRM (ms)	437 (61)	477 (92)	452 (47)	NS
PTRM-CC (ms)	484 (73)	528 (107)	492 (56)	NS
PTRM-CR (ms)	447 (66)	480 (99)	469 (71)	NS
TAVC-RC (0-80)	60 (8.5) ^{a,b}	53 (10) ^a	53 (9) ^b	P = .006
TAVC-GP (0-60)	27 (11) ^{c,d}	18 (7.4) ^c	19 (10) ^d	P = .001
TAVC-RM (0-40)	5.3 (6.2)	5.6 (4.2)	4.3 (2.9)	NS
TAVC-I (0-10)	0.6 (1.0)	0.7 (1.4)	1.4 (1.8)	NS
TMATCB-P (0-45)	34 (6.3) ^e	30 (6.3)	31 (4.8) ^e	P = .009
Fatiga (100 mm EAV)	47 (28) ^{f,g}	67 (25) ^f	67 (25) ^g	P = .007
Energía (100 mm EAV)	51 (25) ^h	43 (25)	33 (24) ^h	P = .04
CES (0-68)	20 (6.2) ⁱ	24 (6.8)	26 (8.3) ⁱ	P = .008
IDB (0-63)	7.8 (6.4) ^j	11 (6.9)	15 (9.7) ^j	P = .002
Dolor en reposo (100 mm EAV)	64 (25) ^k	62 (19) ^j	44 (14) ^{k,l}	P = .006
Duración del dolor (meses)	47.4 (53.8)	41.6 (45.7)	32.9 (30.5)	NS

* La misma letra (superíndice) indica diferencias significativas (prueba de rango múltiple Tukey-b; $P < 0,05$).

† Análisis de la varianza unidireccional ($P < 0,05$).

PTRS = prueba del tiempo de reacción simple; PTRM = prueba del tiempo de reacción múltiple; CC = con conflicto; CR = con restricción; TAVC = Test de Aprendizaje Verbal de California; RC = respuestas correctas; GP = grupo de palabras; RM = retención en la memoria; I = intrusión; TMATCB-P = Test de la Memoria Auditiva de Trigramas de Consonantes de Brown-Peterson; CES = Cuestionario de Evaluación del Sueño; IDB = Inventario de Depresión de Beck; NS = no significativo.

según las mediciones con la EAV, cuando se compararon con los pacientes con TTMcr. Por el contrario, el dolor en reposo fue significativamente más bajo ($P < 0,01$) entre los pacientes con SCI que entre los pacientes con TTMcr (31,2%).

Al comparar los pacientes con TTMsR con los pacientes con SCI, se reveló que no todos los tests neuropsicológicos utilizados en este estudio fueron significativos. En la prueba TAVC-RC, ambos grupos obtuvieron puntuaciones idénticas (53). En la prueba TAVC-GP, los pacientes con SCI fueron capaces de agrupar sólo un 5,5% más de palabras que los pacientes con TTMsR. En la prueba TMATCB-P, los pacientes con SCI obtuvieron puntuaciones sólo un 3,3% superiores a los pacientes con TTMsR. Tal como se esperaba debido a su cantidad limitada de respuestas y mayor variabilidad, las puntuaciones en las pruebas TAVC-RM y TAVC-I fueron un 23,2% inferiores y un 100% superiores, respectivamente, al comparar a los pacientes con SCI con los pacientes con TTMsR. Además, los individuos con SCI también obtuvieron puntuaciones similares en los trastornos del sueño (8,3% superior), depresión (36,3% superior), fatiga (4,4% inferior) y nivel de energía (34% inferior), cuando se compararon con los pacientes con TTMsR. La única excepción fue la intensidad del dolor en reposo, que fue significativamente inferior ($P < 0,01$) en los pacientes con SCI que en los pacientes con TTMsR (29%). Sin embargo, la persistencia del dolor en los tres grupos tuvo una amplitud promedio de 3-5 años, con una gran variabilidad, y sus resultados no fueron significativos.

Variables de dispersión

En cuanto al análisis de regresión logística, cuatro factores de dispersión que no se pudieron controlar durante la fase de diseño del estudio (es decir, nivel educacional, empleo, renta y edad), se compararon por medio del análisis bifactorial de dos grupos después de la recogida de datos. Con la

excepción de la renta, ninguno de los factores de dispersión afectó a los resultados (tabla 1) de los tests neuropsicológicos (tiempo de reacción y memoria verbal). Además de estos factores de dispersión tradicionales, se verificó el papel de los trastornos del sueño, la depresión y la intensidad y la persistencia del dolor en las pruebas significativas de memoria verbal. En total, en el análisis de regresión logística se incluyeron 5 factores de dispersión: renta, dolor en reposo, persistencia del dolor, depresión (prueba IDB) y trastornos del sueño (prueba CES). Todas las variables se sometieron al análisis combinado (método Enter). Los cocientes de posibilidades de los tests neuropsicológicos no variaron (1-7%) más de 15 % en ninguna dirección entre los tres grupos (tablas 3 y 4). El rango porcentual fue también muy elevado (76,6-82,5%). A pesar de ello, los trastornos del sueño, la depresión, la renta y la persistencia del dolor se asociaron más con los resultados de las pruebas que el dolor en reposo.

Discusión

Distribución de las variables social y demográfica

La distribución socioeconómica y demográfica del SCI es similar a la que se muestra en otros estudios (tabla 1). Básicamente, los pacientes con SCI revelaron una tendencia a situarse entre los 19-41 años, a ser principalmente mujeres (92%), con buen nivel educacional (promedio: 12-15 años de enseñanza), nivel de renta medio-alto (35.000 dólares estadounidenses o más) y con empleo (59%).^{7, 19} La distribución de los pacientes con TTM fue también similar a la que aparece en la bibliografía. La mayoría de ellos son mujeres con una edad media de 28,3 ($\pm 9,0$), alto nivel educacional (diploma/certificado posterior al nivel secundario o superior, 64,4%), con empleo (67,8%) y dentro de un grupo de renta más bajo (39.000 dólares canadienses anuales o menos, el 57,9%)^{5, 11, 13}.

Tabla 3 Razón de probabilidades (RP) y variaciones de la RP* de los tests neuropsicológicos comparados con los factores de dispersión: TTMcr comparado con SCI por medio del análisis de regresión logística (método Enter)

Prueba†	Grupos de estudio solos	Renta	Dolor en reposo	Persistencia del dolor	IDB	CES	Grupos de estudio y todas la variables (variación de la RP)
TAVC-RC	0,92	0,75	0,61	0,99	1,04	1,09	0,89 (3,7%)
TAVC-GP	0,93	0,70	0,63	0,99	1,04	1,11	0,94 (1%)
TMATCB-P	0,90	0,64	0,62	0,99	1,03	1,10	0,91 (1%)

* Variación de la RP mayor del 15% cuando se comparó con la prueba.

† Porcentaje general correcto: TAVC-RC = 76,60%; TAVC-GP = 78,72%; TMATCB-P = 78,72%. TAVC = Test de Aprendizaje Verbal de California; RC = respuestas correctas; GP = grupo de palabras; TMATCB-P = Test de la Memoria Auditiva de Trigramas de Consonantes de Brown-Peterson; CES = Cuestionario de Evaluación del Sueño, IDB = Inventario de Depresión de Beck.

Tabla 4 Razón de probabilidades (RP) y variaciones de la RP* de los tests neuropsicológicos comparados con los factores de dispersión: TTMsr comparado con SCI por medio del análisis de regresión logística (método Enter)

Prueba†	Grupos de estudio solos	Renta	Dolor en reposo	Persistencia del dolor	IDB	CES	Grupos de estudio y todas la variables (variación de la RP)
TAVC-RC	0,99	1,09	0,26	0,94	1,13	0,96	1,06 (7%)
TAVC-GP	1,02	1,08	0,24	0,94	1,14	0,95	1,10 (7%)
TMATCB-P	1,04	1,13	0,29	0,94	1,13	0,94	1,08 (3%)

* Variación de la RP mayor del 15% entre los grupos solos, y los grupos y todas las variables.

† Porcentaje general correcto: TAVC-RC = 80,00%; TAVC-GP = 82,50%; TMATCB-P = 82,50%. TAVC = Test de Aprendizaje Verbal de California; CR = respuestas correctas; CL = grupo de palabras; TMATCB-P = Test de la Memoria Auditiva de Trigramas de Consonantes de Brown-Peterson; CES = Cuestionario de Evaluación del Sueño, IDB = Inventario de Depresión de Beck.

Tests neuropsicológicos y comparaciones de la intensidad del dolor

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las pruebas del tiempo de reacción o en las pruebas de memoria verbal a corto plazo con interferencia entre los pacientes con TTMsr y con SCI. La diferencia real en todas las pruebas fue extremadamente pequeña o inexistente (tabla 2). De igual modo, las puntuaciones de la fatiga, del nivel de energía, de la persistencia del dolor, de la depresión y de los trastornos del sueño tampoco revelaron diferencias similares y significativas entre los dos grupos. Las pruebas del tiempo de reacción de los tres grupos fueron equivalentes, aunque más rápidas que las mediciones similares realizadas a pacientes con TMM como consecuencia de accidentes con vehículos de motor o con una conmoción cerebral^{11, 20, 21}. La importancia de este resultado se analiza más abajo.

Por el contrario, los pacientes con TTMcr respondieron con un nivel superior a la mayoría de las pruebas de memoria verbal que los pacientes con SCI. Además, el grupo con SCI registró diferencias significativas en cuanto a fatiga, nivel de energía y depresión, y sus pacientes tuvieron generalmente resultados inferiores. Este estudio concuerda con otro similar que investigó si las personas con una enfermedad orgánica (enteropatía inflamatoria) revelaban disfunción cognoscitiva en relación con un grupo de control y con personas con una enfermedad funcional (SCI). Los grupos con enfermedad revelaron déficit en el coeficiente intelectual (CI) verbal, tanto en relación con su propio rendimiento del CI como con el CI verbal del grupo de control³⁴.

En la mayoría de las pruebas de memoria, los pacientes con TTMsr y SCI respondieron de forma similar a, o peor, que los pacientes con TTMcr (tabla 2). Los grupos anteriores también tuvieron niveles más elevados de depresión, trastornos del sueño y fatiga y niveles más bajos de energía cuando se compararon con los pacientes con TTMcr. La única excepción fue el dolor en reposo, en el cual los pacientes con TTMcr y TTMsr no se diferenciaron entre sí y fueron significativamente diferentes a los pacientes con SCI. La persistencia del dolor fue también más elevada tanto en los pacientes con TTMcr como en los pacientes con TTMsr que en los pacientes con SCI, pero no fue estadísticamente significativa, y pudo ser consecuencia parcial de la alta variabilidad observada. El significado clínico de este resultado se discute a continuación.

Cinco factores de dispersión que no se pudieron eliminar en la fase de diseño del estudio se controlaron en la fase de análisis e incluyeron el análisis de regresión logística. Éstos fueron: la renta, el dolor en reposo, la persistencia del dolor, la depresión (prueba IDB) y los trastornos del sueño (prueba CES). Las variables se sometieron a análisis combinado (método Enter) para permitir la comparación directa de todas las variables en los 6 modelos desarrollados y no modificaron la razón de posibilidades de las pruebas de memoria verbal en más del 15% en ninguna dirección (tablas 3 y 4). Estos 6 modelos fueron capaces de predecir más del 75% de los resultados, lo que se considera elevado¹⁶⁻¹⁸. Por lo tanto, no parece que los 5 factores de dispersión incluidos en el análisis de regresión logística hayan influido en los tests neuropsicológicos. Estos resultados concuerdan también con una publicación anterior en la que este déficit ver-

bal manifestado por los pacientes con SCI y enteropatía inflamatoria no se pudo explicar con la depresión, la carga cognoscitiva o la medicación³⁴. La tasa de éxito promedio entre los cuatro facultativos responsables del tratamiento (60%) no fue significativa ni consecuente con la bibliografía, a pesar de los cuatro tipos de tratamiento reversible prescritos. Estas dos variables no influyeron en los resultados¹¹⁻¹³.

Los resultados de esta investigación parecen indicar convincentemente que las puntuaciones neuropsicológicas de dos grupos de pacientes que no responden al tratamiento (TTMSr y SCI) tienen más similitudes entre sí que las puntuaciones de uno que sí responde (TTMcR), independientemente del origen del dolor. Sin embargo, como consecuencia del diseño del estudio, que no fue longitudinal, estos resultados se deben interpretar con cautela. En cuanto a las pruebas del tiempo de reacción, una muestra más grande hubiera revelado diferencias significativas. Sin embargo, los resultados no serían importantes clínicamente (100 ms como mínimo, que es mucho más elevado que la diferencia absoluta de 12 con respecto a 44 ms). De modo similar, en todos los demás tests neuropsicológicos que no fueron significativos, la diferencia absoluta fue también pequeña o igual en ocasiones (tabla 2). En lo que respecta a los tests que fueron significativos, las diferencias absolutas fueron muy elevadas (9,6%-92,3%) y la mayoría de los tests –con la excepción de las pruebas TAVC-RC y TMATCB-P– produjeron diferencias superiores al 20%. Por lo tanto, en la mayoría de los tests, la diferencia no sólo fue significativa, sino clínicamente importante. Así, incluso con un tamaño de la muestra más grande, las conclusiones seguirían siendo las mismas; en particular, cuando se consideran todos los tests en su conjunto.

Un resultado interesante es que los trastornos del sueño, la depresión, la renta y la persistencia del dolor estuvieron más asociados con los resultados de la prueba de memoria verbal que el dolor en reposo (tablas 3 y 4). Una explicación sería que los tests utilizados en este estudio, que revelaron significación estadística y que evaluaron principalmente la memoria verbal, la memoria a corto plazo y la memoria a corto plazo con interferencia, plantean necesidades funcionales más complejas, y niveles de atención y de procesamiento de la información más elevados. Esto significa que unos niveles más elevados de trastornos afectivos (es decir, del sueño y la depresión) y la persistencia del dolor pueden interferir con capacidades más complejas (la atención y la memoria verbal), aunque no con funciones más simples como las pruebas del tiempo de reacción (atención). Por otra parte, se ha revelado que las lesiones traumáticas que afectan al cerebro –observadas en pacientes con conmoción cerebral o con TTM después de un accidente con vehículos de motor– alteran más funciones básicas, como las que se observan en las pruebas del tiempo de reacción^{11, 20, 21}. Sin embargo, estas dos hipótesis siguen siendo sumamente especulativas en este momento. De ahí que parecería que los pacientes con TTMSr y otras poblaciones investigadas no están tan «incapacitados» como quienes padecen dolor después de un accidente con vehículos de motor o presentan conmoción cerebral.

Los resultados presentados en esta investigación son consecuentes con la idea de que hay varias similitudes en los individuos que padecen dolor crónico; en particular, en pacientes con TTMSr y SCI. El SCI tiene mayor prevalencia entre las mujeres, tiene una prevalencia descendente con la edad y es probablemente autolimitado, lo que agrupa de forma paralela los resultados de los datos de los TTM.^{7, 35} Los resultados de este estudio fueron muy similares a los descritos por Von Korff et al. en un estudio epidemiológico de síntomas de dolor, en el que se reveló una prevalencia similar para la cefalea, el dolor abdominal (SCI), el dolor torácico y el dolor facial (TTM) durante un período de 6 meses⁵. Además, el nivel de la intensidad del dolor pareció ser similar entre todos los grupos, que también tuvieron cifras promedio similares de ausencias al trabajo durante el período precedente de 6 meses. El SCI y los TTM han sido asociados con trastornos afectivos (es decir, fatiga, sueño no reparador y ansiedad emocional), que se sabe que son frecuentes en otras afecciones con dolor crónico como la fatiga crónica y la fibromialgia³⁶⁻³⁸. No obstante, en esta investigación, los individuos con TTM fueron distribuidos en grupos con y sin respuesta al tratamiento. Con la utilización este enfoque, se reveló que los perfiles neuropsicológicos observados en los pacientes con TTMSr y con SCI eran prácticamente idénticos, mientras que tanto los individuos con SCI como con TTMSr se podían diferenciar fácilmente de los del grupo con TTMcr. Estos resultados pueden sugerir que el SCI y los TTM dependen de mecanismos centrales del procesamiento del dolor con consecuencias neuropsicológicas similares como secuela del dolor crónico sin respuesta al tratamiento. Esta sugerencia fue apoyada aún más por el análisis de regresión logística, que reveló que la persistencia del dolor parecía estar más relacionada con los resultados neuropsicológicos que con la intensidad del dolor (tablas 3 y 4). En efecto, la intensidad del dolor en reposo fue casi idéntica entre los pacientes con TTMcr y con TTMSr, lo que contrastó con todos los demás resultados neuropsicológicos (tabla 2).

Conclusión

Una limitación de este estudio, además del tamaño de la muestra relativamente pequeño, fue el hecho de que aún no está claro hasta qué punto los síntomas del SCI y de los TTM –y muy probablemente los de otras afecciones con dolor crónico– representen una apreciación normal de una función anómala o una apreciación anómala de una función normal. Se debe destacar que la presencia de dificultades cognoscitivas en los pacientes con TTMSr y con SCI comparada con los pacientes con TTMcr no establece en sí misma una relación causa-efecto. Sin embargo, lo que este estudio sí parece sugerir es que los tests neuropsicológicos pueden ser útiles para el diagnóstico y para el pronóstico¹³.

A pesar de su amplia distribución, la persistencia del dolor promedio registrada para los tres grupos dentro de un rango de 3-5 años es comparable con la de otro estudio (de 7 años), que llegó a la conclusión siguiente: «la determinación de la fecha del inicio del dolor puede tener una fia-

bilidad satisfactoria para los fines de la investigación CCI = 0,80)³⁹. La evolución cronológica pudiera tener implicaciones de importancia con respecto al tratamiento de las afecciones con dolor crónico. Si consideramos que las afecciones con dolor crónico son de origen multifactorial, los equipos multidisciplinarios pueden ser más efectivos a la hora de abordar una variedad de afecciones mediante la utilización de tipos de tratamientos reversibles orientados a los mecanismos centrales. Por ejemplo, la bibliografía ha publicado que la psicoterapia cognoscitiva y conductista ayuda a los pacientes con SCI a aumentar el reconocimiento del papel que desempeña la distribución de la atención, el estilo personal de apreciación y las opiniones sobre la enfermedad en la continuidad del dolor crónico y de los trastornos psicosomáticos. La psicoterapia cognoscitiva y conductista ha sido útil en el tratamiento a corto y largo plazos del SCI y los TTM^{40, 41}. Esto es particularmente cierto para los TTMsr y el SIC, que son esencialmente afecciones sin respuesta al dolor/difunción. Se pueden emplear otras formas de tratamiento de los trastornos afectivos. La terapia de relajación contra el estrés puede ser efectiva en el tratamiento de los pacientes con SCI y TTM, posiblemente por su relación con la disminución de la activación neurovegetativa y la ansiedad⁴²⁻⁴⁴. En efecto, un ensayo clínico controlado aleatorizado (con 1 año de seguimiento) comparó los tratamientos conservadores habituales de los TTM por los especialistas con las intervenciones con cuidados personales estructurados realizadas por higienistas bucales dirigidos a pacientes con TTM que presentaban niveles mínimos de disfunción psicosocial (Research Diagnostic Criteria for TMD Axis II). Dicho estudio reveló que el último grupo presentaba una disminución del dolor por los TTM, una disminución de la interferencia a su actividad relacionada con el dolor, una disminución de la cantidad de músculos masticadores con dolor y una cantidad menor de visitas para el tratamiento de los TTM cuando se comparó con el otro grupo⁴⁵.

La depresión fue frecuente entre los pacientes con SCI y con TTMsr, lo que indica niveles más bajos de serotonina (5-hidroxitriptamina). Esta sustancia, que actúa como mediadora, es fundamental para la fisiología del intestino, porque participa de la interrelación compleja entre los músculos gastrointestinales y los sistemas nerviosos neurovegetativo, autónomo y central. El desequilibrio de los niveles serotoninérgicos puede afectar al movimiento gastrointestinal y la sensibilidad visceral. Estas alteraciones se pueden manifestar en síntomas asociados con el SCI, incluidos el dolor abdominal, la alteración del hábito intestinal (estreñimiento y/o diarrea) y el meteorismo. Por lo tanto, se han desarrollado fármacos gastrointestinales serotoninérgicos con efectividad reconocida para el tratamiento del SCI⁴⁶. Resultados anteriores de depresión grave en pacientes con TTMsr correlacionan bien con estudios precedentes (tasa de depresión del 15,5-28%) que utilizaron o no la misma metodología⁴⁷⁻⁴⁹, al igual que un estudio previo que no utilizó ni la misma población ni la misma metodología, pero que reveló que la depresión es un factor de pronóstico precoz del dolor crónico incluso después de un traumatismo grave en las extremidades inferiores⁵⁰.

Esto sugiere que una disminución de los niveles cerebrales de serotonina puede desempeñar un papel en el dolor crónico y la depresión. Se han descrito los efectos analgésicos en pacientes con dolor crónico y fibromialgia⁵¹⁻⁵⁸. La efectividad a corto y largo plazos de dosis bajas de antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), además de la efectividad de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, corroboran esta hipótesis^{53, 54}.

Sobre la base de la puntuación de los trastornos del sueño en este estudio, se deben llevar a cabo ensayos clínicos controlados aleatorizados con somníferos (por ejemplo, Zolpidem, Zopclone) en pacientes con TTMsr y SCI. En particular, Lavigne et al. describieron también una gran cantidad de trastornos del sueño (es decir, insomnio, apnea durante el sueño, bruxismo nocturno) en pacientes con fibromialgia y afecciones con dolor crónico generalizado⁵⁵. Se ha descrito sistemáticamente que la mayoría de los pacientes con dolor crónico, incluidos aquellos con TTM, hacen referencia a la calidad del sueño, y los datos presentados aquí concuerdan ciertamente con esa idea⁵⁶⁻⁵⁸. A pesar del hecho de que los trastornos del sueño, los estados de ánimo y el dolor parecen estar relacionados estrechamente –posiblemente debido al papel de la serotonina tanto en los trastornos del sueño como en la depresión–, la verdadera relación causa-efecto es aún motivo de debate.

Resulta notable que los nuevos datos relacionados con el dolor sin respuesta al tratamiento enfaticen particularmente la función neuropsicológica y cognoscitiva, que pudieran desempeñar papeles importantes en el procesamiento y la continuidad del estado de dolor. Además, los datos neurofisiológicos revelan que la corteza del cíngulo anterior y otras estructuras cerebrales pueden desempeñar papeles determinantes en la continuidad y la modulación del dolor crónico (por ejemplo, en el lumbago)⁵⁹. Aunque los episodios periféricos desencadenantes seguramente desempeñan un papel importante en el inicio del dolor –especialmente en diferentes puntos anatómicos–, el desarrollo del dolor crónico y sin respuesta al tratamiento puede depender más de los cambios, o de un mal funcionamiento, en el sistema nervioso central que de los cambios periféricos en la enfermedad⁶⁰. Un estudio reciente que utilizó imagen por resonancia magnética, reveló también que sí existe la memoria del dolor y que se puede producir sin un estímulo nocivo⁶¹. Los datos obtenidos en este estudio concuerdan con esa hipótesis y se considera que la persistencia del dolor –que pudiera desarrollar una memoria del dolor– estuvo más estrechamente relacionada con los resultados de las pruebas de memoria verbal que la intensidad del dolor.

Agradecimientos

Los autores quieren expresar su agradecimiento al Dr. Harvey Moldofsky, quien autorizó el uso del cuestionario para la evaluación del sueño en este estudio, y a la doctora Brenda Toner por su contribución a la definición de los criterios de selección de los pacientes con SCI. También quisiéramos hacer extensivo nuestro agradecimiento a la señora. Lynda Woodcock por su contribución a la edición del manuscrito.

Este estudio fue subvencionado parcialmente por el Consejo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (CNPq) del gobierno brasileño.

Bibliografía

- Dworkin SF. Perspectives on the interaction of biological, psychological and social factors in TMD. *J Am Dent Assoc* 1994;125:856-863.
- Maixner W, Fillingim R, Booker D, Sigurdsson A. Sensitivity of patients with painful temporomandibular disorders to experimentally evoked pain. *Pain* 1995;63:341-351.
- Maixner W, Fillingim R, Sigurdsson A, Kincaid S, Silva S. Sensitivity of patients with painful temporomandibular disorders to experimentally evoked pain: Evidence for altered temporal summation of pain. *Pain* 1998;76:71-81.
- Romaniello A, Cruccu G, Frisardi G, Arendt-Nielsen L, Svensson P. Assessment of nociceptive trigeminal pathways by laser-evoked potentials and laser silent periods in patients with painful temporomandibular disorders. *Pain* 2003;103:31-39.
- Von Korff M, Dworkin SF, LeResche L, Kruger A. An epidemiologic comparison of pain complaints. *Pain* 1988;32:173-83.
- Locker D, Slade G. Prevalence of symptoms associated with temporomandibular disorders in a Canadian population. *Community Dent Oral Epidemiol* 1988;16:310-313.
- Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, et al. US household survey of functional gastrointestinal disorders: Prevalence, sociodemography and health impact. *Dig Dis Sci* 1993;38:1569-1580.
- Dworkin SF, Von Korff MR, LeResche L. Multiple pains and psychiatric disturbance: An epidemiologic investigation. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:239-244.
- Dworkin SF, LeResche L. Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders. *J Craniomandib Disord* 1992;6:301-355.
- McCreary CP, Clark GT, Oakley ME, Flack V. Predicting response to treatment for temporomandibular disorders. *J Craniomandib Disord* 1992;6:161-170.
- Goldberg MB, Mock D, Ichise M, et al. Neuropsychologic deficits and clinical features of posttraumatic temporomandibular disorders. *J Orofac Pain* 1996;10:126-140.
- Romanelli GG, Mock D, Tenenbaum HC. Characteristics and response to treatment of posttraumatic TMD: A retrospective study. *Clin J Pain* 1992;8:6-17.
- Grossi ML, Goldberg MB, Locker D, Tenenbaum HC. Reduced neuropsychologic measures as predictors of treatment outcome in patients with temporomandibular disorders. *J Orofac Pain* 2001;15:329-339.
- Dancey CP, Reidy J. *Statistics Without Maths for Psychology*, ed 3. Upper Saddle River, New Jersey: Prentice Hall, 2004.
- Taylor W. *How to Use Guide to Sample Size Calculation*. Ontario: McMaster University, 1981.
- Norusis MJ. *SPSS/PC+, Advanced Statistics*, Version 5.0, 1992. Chicago: SPSS, 1992.
- Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. *Am J Pub Health* 1989;79:340-349.
- Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression*. New York: John Wiley and Sons, 1989.
- Drossman DA, Li Z, Toner BB, et al. Functional bowel disorders. A multicenter comparison of health status and development of illness severity index. *Dig Dis Sci* 1995;40:986-995.
- Stuss DT, Stethem LL, Hugenholtz H, Richard MT. Traumatic brain injury: A comparison of three clinical tests, and analysis of recovery. *Clin Neuropsychologist* 1989;3:145-156.
- Stuss DT, Stethem LL, Hugenholtz H, Pivon T, Pivon J, Richard MT. Reaction time after head injury: Fatigue, divided and focused attention, and consistency of performance. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:742-748.
- Delis D, Kramer JH, Kaplan E, Ober BA. *California Verbal Learning Test*. San Antonio: Psychological Corporation, 1987.
- Delis D, Kramer JH, Freeland J, Kaplan E. Integrating clinical assessment with cognitive neuroscience: Construct validation of the California verbal learning test. *J Consult Clin Psychol* 1988;56:123-130.
- Peterson LR, Peterson MJ. Short-term retention of individual verbal items. *J Exp Psychol* 1959;58:193-226.
- Beck AT. *Depression: Causes and Treatment*, ed 1. Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 1970.
- Friction JR, Olsen T. Predictors of outcome for treatment of temporomandibular disorders. *J Orofac Pain* 1996;10:54-65.
- Cesta A, Moldofsky H, Sammut C. The University of Toronto Sleep Assessment Questionnaire (SAQ). *Sleep Res* 1996;25:486.
- Unger ER, Nisebaum R, Moldofsky H, et al. Sleep assessment in a population-based study of chronic fatigue syndrome. *BMC Neurol* 2004;4:6.
- Yoshitake H. Three characteristic patterns of subjective fatigue symptoms. *Ergonomics* 1978;21:231-233.
- Price DD, Bush FM, Long S, Harkins SW. A comparison of pain measurement characteristics of mechanical visual analogue and simple numerical rating scales. *Pain* 1994;56:217-226.
- Stuss DT, Stethem LL, Poirier CA. Comparison of three tests of attention and rapid information processing across six age groups. *Clin Neuropsychologist* 1987;1:139-152.
- Stuss DT, Stethem LL, Pelchat G. Three tests of attention and rapid information processing: An extension. *Clin Neuropsychologist* 1988;2:246-250.
- Stuss DT, Levine B. The dementias: Nosological and clinical factors related to Diagnosis. *Rotman Research Institute of Baycrest Centre, University of Toronto*, 1995.
- Attree EA, Dancey CP, Keeling D, Wilson C. Cognitive function in people with chronic illness: Inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Appl Neuropsychol* 2003;10:96-104.
- Drossman DA, Richter JE (eds). *The Functional Gastrointestinal Disorders: Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment. A Multinational Consensus*. London: Little, Brown and Company, 1994.
- Hudson JI, Goldberg DL, Pope HG Jr, Keck PE Jr, Schlesinger L. Comorbidity of fibromyalgia with medical and psychiatric disorders. *Am J Med* 1992;92:363-367.
- Moldofsky H. Sleep and musculoskeletal pain. In: Vaeroy and Merskey (eds). *Progress in Fibromyalgia and Myofascial Pain*. Philadelphia: Elsevier, 1993:137-148.
- Moldofsky H. Fibromyalgia, sleep disorder and chronic fatigue syndrome. In: *Chronic Fatigue Syndrome*. Wiley, Chichester (Ciba Foundation Symposium 173), 1993:262-279.
- Raphael KG, Marbach JJ. When did your pain start? Reliability of self-reported age of onset of facial pain. *Clin J Pain* 1997;13:352-359.
- Blanchard EB, Lackner JM, Sanders K, et al. A controlled evaluation of group cognitive therapy in the treatment of irritable bowel syndrome. *Behav Res Ther* (in press).
- Turner JA, Mancl L, Aaron LA. Short- and long-term efficacy of brief cognitive-behavioral therapy for patients with chronic temporomandibular disorder pain: A randomized, controlled trial. *Pain* 2006;121:181-194.
- Turk DC, Rudy TE, Sorkin B. Neglected topics in chronic pain treatment outcome studies: Determination of success. *Pain* 1993;53:3-16.
- Turk DC, Zaki HS, Rudy TE. Effects of intraoral appliance and biofeedback/stress management alone and in combination in treating pain and depression in patients with temporomandibular disorders. *J Prosthet Dent* 1993;70:158-164.
- Winocur E, Gavish A, Emodi-Perlman A, Halachmi M. Hypnotherapy as treatment for myofascial pain disorder: A comparative study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002;93:429-434.

45. Dworkin SF, Huggins KH, Wilson L, et al. A randomized clinical trial using Research Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders-Axis II to target clinic cases for a tailored self-care TMD treatment program. *J Orofac Pain* 2002;16:48-63.
46. Foxx-Orestein A. IBS-Review and what's new. *Med Gen Med* 2006;8:20.
47. Meldolesi GN, Picardi A, Accivile E, et al. Personality and psychopathology in patients with temporomandibular joint pain-dysfunction syndrome. *Psychother Psychosom* 2000;69:322-328.
48. Sipilä K, Veijola J, Jokelainen J, et al. Association between symptoms of temporomandibular disorders and depression: An epidemiological study of the Northern Finland 1966 birth cohort. *J Craniomandib Pract* 2001;19:183-187.
49. Selaimen CMP, Jeronimo JCM, Brilhante DP, Grossi ML. Sleep and depression as risk indicators for temporomandibular disorders in a cross-cultural perspective: A case-control study. *Int J Prosthodont* 2006;19:154-161.
50. Castillo RC, MacKenzie EJ, Wegener ST, et al. Prevalence of chronic pain seven years following limb-threatening lower extremity trauma. *Pain* 2006;124:321-329.
51. Ernberg M, Hedenberg-Magnusson B, Alstergren P, Kopp S. The level of serotonin in the superficial masseter muscle in relation to local pain and allodynia. *Life Sci* 1999;65:313-325.
52. Babenko V, Svensson P, Graven-Nielsen T, et al. Duration and distribution of experimental muscle hyperalgesia in humans following combined infusions of serotonin and bradykinin. *Brain Res* 2000;1192:275-281.
53. Plesh O, Curtis D, Levine J, McCall WD Jr. Amitriptyline treatment of chronic pain in patients with temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil* 2000;27:834-841.
54. Mattia C, Paoletti F, Coluzzi F, Boanelli A. New antidepressant in the treatment of neuropathic pain. A review. *Minerva Anestesiol* 2002;68:105-114.
55. Lavigne GJ, Goulet JP, Zuconni M, Morisson F, Lobbezoo F. Sleep disorders and the dental patient: An overview. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;88:257-272.
56. Murray H, Locker D, Mock D, Tenenbaum HC. Pain and the quality of life in patients referred to a craniofacial pain unit. *J Orofac Pain* 1996;10:316-323.
57. Morin CM, Gibson D, Wade J. Self-reported sleep and mood disturbance in chronic pain patients. *Clin J Pain* 1998;14:311-314.
58. Yatani H, Studts J, Cordova M, Carlson CR, Okeson JP. Comparison of sleep quality and clinical and psychologic characteristics in patients with temporomandibular disorders. *J Orofac Pain* 2002;16:221-228.
59. Davis KD, Kwan CL, Crawley AP. fMRI of the anterior cingulate cortex during painful, thermal, and motor tasks in individual subjects. *Neuroimage* 1998;7:S426.
60. Tenenbaum HC, Mock D, Gordon AS, et al. Sensory and affective components of orofacial pain: Is it all in your brain? *Crit Rev Oral Biol Med* 2001;12:455-468.
61. Derbyshire SW, Whalley MG, Stenger VA, Oakley DA. Cerebral activation during hypnotically induced and imagined pain. *Neuroimage* 2004;23:392-401.