

# **Síndrome de Dolor Neuroplásticamente Inducido (SDNI): Una aportación para la comprensión de la complejidad de la fibromialgia.**

García-Fructuoso, Ferran J.

Servicio de Reumatología, Clínica CIMA, Barcelona.  
Institut Ferran de Reumatologia, Barcelona.

Correspondencia:

Dr.Ferran J.García  
Servicio de Reumatología  
Clínica CIMA  
Paseo Manuel Girona, 33. 08034 Barcelona (España).

Correo electrónico: [ferran.garcia@cimaclinic.com](mailto:ferran.garcia@cimaclinic.com)  
[www.institutferran.org](http://www.institutferran.org)  
[www.cimaclinic.com](http://www.cimaclinic.com)

## **RESUMEN**

Existe abundante evidencia clínica de la concurrencia de trastornos depresivos entre pacientes con dolor crónico. Cuando se compara con otras patologías, la prevalencia de la depresión en el dolor crónico parece alta. La razón fundamental de esta asociación se desconoce actualmente. Varias hipótesis han intentado explicar el vínculo entre dolor y depresión en base a modelos psicológicos. Otras teorías se refieren a la implicación

de sustratos neurobiológicos compartidos o a la activación anormal del sistema nervioso simpático. Sin embargo, la integración de los procesos psicológicos y biológicos sigue en una gran indefinición, pues ninguna de las citadas hipótesis consigue explicar de forma integrada, los fenómenos que se observan en estos procesos. En este artículo, avanzamos en la investigación de procesos neuroplásticos en las estructuras corticolímbicas, para ofrecer un modelo del vínculo entre los dominios sensoriales y afectivos del dolor. Nuestra hipótesis está basada en experimentos de neuroplasticidad y excitación en animales que aclaran los complejos mecanismos neurobiológicos que producen estímulos externoceptivos e internoceptivos en la memoria celular a nivel sináptico. Este modelo experimental encontró aplicación en los trastornos afectivos, para explicar cómo el antecedente de exposición a traumas psicológicos de una persona configura el sustrato neurobiológico para respuestas patológicas tardías y amplificadas. Para aplicar la investigación sobre excitabilidad a los procesos de dolor crónico, comenzamos por revisar la literatura sobre la neuroplasticidad inducida por nocicepción a nivel corticolímbico. Sugerimos que modelos relacionados de neuroplasticidad se pueden utilizar para describir mecanismos a través de los cuales la exposición a estímulos nocivos puede, en ciertas condiciones, llevar a un estado corticolímbico sensibilizado. Este estado sensibilizado constituye un proceso en cascada que se puede describir de forma secuencial y autoamplificada en términos como amplificación, mantenimiento, espontaneidad, expansión neuroanatómica y sensibilización cruzada. El ejemplo de un caso ilustra como estas propiedades ofrecen un marco neurobiológico para comprender el complejo

sintomático sensorial-afectivo-conductual en un subgrupo de pacientes con dolor crónico generalizado que responde a criterios de clasificación de fibromialgia. Estos pacientes se caracterizan por presentar dolor generalizado atípico y refractario al tratamiento, asociado con trastornos del ánimo, sueño, energía, libido, memoria y concentración, comportamiento e intolerancia al estrés así como, en muchos casos, sensibilidad química múltiple. Introducimos el término “Síndrome de dolor neuroplásticamente inducido (SDNI) “, para describir este complejo síndrónico.

*Palabras clave: fibromialgia, dolor crónico; depresión; neuroplasticidad; sensibilización; Síndrome de Dolor Neuroplásticamente Inducido.*

### **Modelo biopsicosocial del dolor crónico**

La neuroanatomía y la neurofisiología de la nocicepción en el sistema nervioso periférico y la medula espinal han sido estudiadas con detalle. La Teoría de la Perta de Entrada (“*The Gate Control Theory*”) propuesta por Melzack y Wall en 1965 abrió la vía a la comprensión del papel del sistema nervioso central (SNC) en la modulación de la nocicepción, primeramente a nivel espinal [1]. Numerosos investigadores expandieron a continuación el conocimiento de los procesos bidireccionales potenciadores e inhibidores, responsables de hiperalgesia, alodinia, de la implicación patológica del sistema nervioso simpático en varios estados de dolor, y de la persistencia del dolor después de la reducción o del cese de actividad de los estímulos aferentes nociceptivos, fenómeno conocido como hiperpatía [2]. Además, se ha prestado cada vez más atención a las estructuras supraespinales y a los procesos implicados en la percepción y la

modulación de la nocicepción [3]. Con la ayuda de técnicas como la tomografía de emisión de positrones, la micro-diálisis, modelos de “knock-out” y técnicas de registro de actividad neuronal se han hecho en estos últimos años, unos remarcables avances en la exploración funcional del cerebro, particularmente el sistema límbico y el córtex somatosensorial y su papel en la experiencia del dolor.

Aunque el dolor agudo responde bien a los tratamientos de que actualmente disponemos, el dolor crónico es el reverso de la moneda, con muy poca respuesta a los tratamientos analgésicos. La inmensa mayoría de enfermos de fibromialgia no responde bien a nuestros protocolos terapéuticos farmacológicos o incluso responde con síntomas paradójicos. Estos pacientes además, experimentan una pléyade sintomática compleja que incluye depresión, trastornos de ansiedad y pánico, alteraciones del comportamiento y una hipersensibilidad a estímulos internos e externos, como por ejemplo la luz, la temperatura, los ruidos o los olores y son refractarios a tratamientos que demostraron ampliamente su eficacia en el dolor agudo. ¿A qué se debe este complejo sintomático aparentemente tan disperso? ¿Qué ha alterado la regulación homeostática en estos pacientes? ¿Son aplicables los avances en la neurobiología a este problema sanitario de primer orden?

Durante los últimos años se han hecho importantes avances en el terreno de los procesos neuroplásticos que inducen estímulos internoceptivos e externoceptivos en la memoria celular. Se ha estudiado la neuroplasticidad con modelos de excitación, *kindling* incompleto, potenciación a largo plazo (LTP), inhibición a largo plazo (LTD), sensibilización a largo plazo y sensibilización dependiente del tiempo (TDS).

En este estudio nos referimos con el término “*kindling*” a estos procesos neurofisiológicos en un concepto amplio. *Kindling* se utiliza como término genérico que se refiere a los mecanismos neuroplásticos inducidos por

estímulos que modifican las funciones de la membrana neuronal, los sistemas mensajeros intracelulares, la actividad sináptica y la neuroanatomía microscópica del SNC, mediante una respuesta de excitación.

Kindling (sin itálica) se refiere a un modelo concreto inductor de crisis epilépticas frente a estímulos que es descrito más adelante con más detalles. Post y Weiss [4], Racine et al. [5], Gilbert [6], e otros utilizaron experimentos con *kindling* en modelos animales para investigar la compleja neurofisiología de la sensibilización y sus efectos sobre el comportamiento. En estos experimentos, el contexto ambiental y las experiencias previas son factores determinantes para una hiperrespuesta frente a un estímulo. Sugerimos que *kindling* es un modelo convincente para los cambios neuroplásticos inducidos por respuestas nociceptivas que se pueden desarrollar en el sistema límbico y en otras estructuras supraespinales (i.e. sensibilización corticolímbica) y que puede producir una imagen clínica de dolor persistente, trastorno afectiva y alteraciones de la conducta.

Las observaciones clínicas y la evidencia neurobiológica sugieren que los trastornos de dolor crónico/nocicepción y los trastornos emocionales/afectivos tienen importantes similitudes en la fenomenología clínica, respuesta a tratamientos farmacológicos y ubicaciones neuroanatómicas concretas a niveles moleculares. Se han propuesto mecanismos de *Kindling* o “*kindling-like*” en la fisiopatología de la migraña [7], la neuralgia del trigémino [8] y en otras condiciones dolorosas [9]. El modelo de *kindling* también ha sido aplicado de forma hipotética en la depresión recurrente y distimia [10,11], trastorno bipolar [4,12], trastorno de estrés post-traumático [13,14], sensibilidad química múltiple [15,16] y en conductas adictivas y drogadicción [17–19].

En este trabajo proponemos una hipótesis que integra la investigación sobre *kindling* en las teorías sobre la relación entre dolor y afectividad, en concreto aplicada al síndrome de fibromialgia.

La mayoría de trabajos de estos contextos se limitan a relaciones en el corto plazo y no hemos tenido acceso a trabajos que desarrollen modelos de largo plazo y los correlacionen con efectos neurobiológicos. El concepto de síndrome de dolor neuroplásticamente inducido (SDNI) que introducimos como manifestación clínica de la sensibilización espinal, supraespinal y corticolímbica inducida por mecanismos *kindling* creemos que es útil tanto respecto al procesamiento nociceptivo, como en regulación afectiva. Nuestra hipótesis SDNI, aunque está diseñada con referencia al compartido substrato neurobiológico de nocicepción y emoción, no se debe construir bajo un reduccionismo biológico, sino más bien al contrario desde el prisma amplio del análisis conductual. La gran cantidad de literatura sobre dolor crónico no deja duda sobre la importancia de estos factores. Nuestro argumento simplemente afirma que ahora disponemos de un modelo neurobiológico aplicable en niveles básicos de análisis. Esta base neurobiológica entendemos que no ha sido previamente desarrollada en las teorías más aceptadas de la psicobiología del dolor crónico y nos ofrece un terreno abonado para trabajar nuestros datos clínicos en un marco hipotético que nos permita confirmaciones científicas.

### *El perfil típico del SDNI*

Se estima que entre un 20-30% de pacientes con depresión mayor tendrán episodios de dolor y que hasta un 50% de los pacientes con dolor crónico desarrollarán, a lo largo de la historia natural de su enfermedad, un trastorno depresivo [20]. Cuando se incluyen otros trastornos del espectro afectivo (p.ej. trastorno de ansiedad, crisis de pánico, fóbias, distimia...), las estimaciones de la comorbilidad psiquiátrica en el contexto del dolor crónico son considerablemente más altas [21]. Las causas de las alteraciones psicológicas y psiquiátricas frente al dolor crónico son múltiples y las formas clínicas y severidad que pueden adoptar, diversas, hasta el punto de que, en la práctica, cubren casi todo el espectro clínico. El diseño de nuestro modelo

de SDNI sin embargo, se concreta en aquellos pacientes de clara comorbilidad secuencial (primero dolor y luego trastorno afectivo) y que han establecido vínculos complejos verificados tanto por la anamnesis y curso clínico, entre las esferas dolorosa, sensorial y afectiva de su enfermedad.

Una dificultad para el establecimiento formal del SDNI es que, por el momento, no disponemos de marcadores patognomónicos para este síndrome. Las neuroimágenes funcionales, tomografía por emisión de positrones (PET) y otras técnicas nos han permitido confirmar la presencia de la sensibilización corticolímbica, de forma inespecífica. Ante la ausencia, por el momento, de dichos marcadores biológicos, tenemos que proceder describiendo las características clínicas de estos pacientes y luego comprobar la posibilidad de que encaje nuestra hipótesis. Las características que distinguen el SDNI, tal como lo hemos conceptualizado, incluyen (en el caso del prototipo) un inicio de la clínica con algún proceso esporádico pero repetido de dolor (en un concepto amplio como migraña, dolor pélvico, sensibilidad dental, dismenorrea, etc.) en un contexto de susceptibilidad genética o agregación familiar que se sigue en el tiempo de alteraciones en la percepción del dolor que ya son crónicas, a menudo atípicas y resistentes a tratamientos analgésicos para posteriormente asociarse a alteraciones del ánimo, trastorno del sueño, fatigabilidad anormal, libido disminuida, trastornos de la memoria y concentración, comportamientos inusuales e intolerancia al estrés. El reconocimiento de este grupo de síntomas no es en absoluto nuevo. Tales pacientes tienden a ser tratados en contextos psiquiátricos y se ha escrito extensamente sobre ellos [22–24]. Nuestro trabajo se concreta en la interpretación etiológica de este complejo sintomático secuencial y no en el hecho de la existencia de subpoblaciones [25]. La historia que sigue a continuación es un ejemplo ilustrativo de interés para esta discusión.

### *Caso Clínico*

Una mujer de 42 años acudió, por sugerencia de su médico de asistencia primaria a una unidad de dolor multidisciplinaria refiriendo una historia de 5 años evolución que comenzó con dolor plantar que, en los primeros tiempos, no le impedía la realización de sus actividades habituales. Un año después de la causa inicial se iniciaron síntomas que podrían constituir un síndrome de dolor regional complejo (SDRC) con alodinia, hiperalgesia y cambios de piel y de temperatura. Se quejaba de dolor severo, quemante, disestésico, con hinchazón y debilidad en la extremidad afectada y describía intolerancia generalizada a la actividad y frecuentes brotes de dolor con y sin desencadenantes identificables. Su historial médico incluía migraña de comienzo juvenil, con dolor de cabeza crónico y diario durante gran parte de los últimos 8 años. El historial psiquiátrico fue positivo para al menos 1 episodio de probable depresión mayor hacía 3 años y una distimia intercurrente desde entonces Su historial de desarrollo infanto-juvenil fue traumático, primariamente debido a un padre deprimido, alcohólico. Vivió una infancia con maltrato psíquico. Se intentaron varios tratamientos, incluyendo terapia física, medicamentos antiinflamatorios no-esteroides, bloqueo simpático, analgésicos opioides, antagonistas  $\alpha$ -adrenérgicos, gabapentina, terapia cognitivo-conductual e antidepressivos tricíclicos, serotoninérgicos y duales. La mejor de sus respuestas al tratamiento fue muy vaga, imprecisa y poco duradera en el tiempo, nada le producía una mejoría. Durante el curso de su enfermedad, tuvo quejas de disforia, anhedonia, alteraciones de memoria y concentración, severo insomnio, fatiga y pérdida de iniciativa que a menudo coincidían con brotes de dolor, pero no siempre. Sus quejas de dolor se expandieron poco a poco a la otra pierna y a brazo y mano derechos. A los cinco años del inicio del cuadro, su dolor era ya generalizado y en un contexto complejo como el descrito.

## Vías del dolor, percepción de dolor y afectividad

Está bien establecida la división de las vías del dolor en dos redes diferentes de procesamiento de la información:

- 1.- La vía del dolor lateral (implicada en la localización y la discriminación sensorial de estímulos dolorosos), y
- 2.- La vía del dolor medial (implicada en las respuestas afectivo-motivacionales a los estímulos dolorosos) [26–28].

Las vías de dolor lateral y medial se definen, esencialmente, en base a la divergencia de las proyecciones espinotalámicas en el tálamo. Las proyecciones espinotalámicas en el sistema lateral establecen sinapsis con los núcleos talámicos ventral posterolateral y ventral posteromedial. Las proyecciones talamocorticales llevan después la información recibida de los nociceptores a las áreas corticales somatosensoriales primarias y secundarias [29]. Las neuronas supraespinales dentro del sistema del dolor lateral casi siempre son contralaterales al estímulo y son somatotópicamente organizadas [26].

La vía del dolor medial, que es de principal interés para la hipótesis SDNI, abarca las proyecciones espinoreticulares y espinotalámicas en varios núcleos del tronco cerebral (incluyendo la materia gris periacueductal, el locus coeruleus y los núcleos del rafe) y en los núcleos talámicos mediales (incluyendo los núcleos parafasciculares y centrolaterales) [26]. Las vías talámicas y extratalámicas llevan las señales nociceptivas a las regiones límbica y paralímbica y continúan con proyecciones a las áreas corticales motoras y prefrontales. Giesler et al. [30], usando métodos electrofisiológicos de trazado en ratas, demostraron proyecciones de respuesta a estímulos

nociceptivos directas e indirectas (polisinápticas) en estructuras clave límbicas y ganglios basales, incluyendo el hipotálamo, núcleo central de la amígdala, nucleus accumbens, córtex infralímbico, pallidum ventral y globus pallidus. Según Vogt et al. [26], los campos receptivos de las neuronas del sistema medial tienden a ser grandes y pueden incluir un lado del cuerpo o la superficie entera del cuerpo y pueden ser tanto ipsilateral, como contralateral. El sistema del dolor medial tiene una organización somatotópica limitada. Las complejas interacciones de las estructuras cerebrales empañan una separación anatómica y funcional precisa de los sistemas lateral y medial [31]. Aún así, esta dicotomía es relevante, porque parece que las vías del dolor mediales nos proveen de una pátina emocional frente a los estímulos dolorosos, regulando así la fuerza del comportamiento de la respuesta frente al estímulo [32].

### **La relación entre las dimensiones sensoriales y afectivas del dolor**

La relación funcional entre la dimensión sensorial-discriminatoria (lateral) y afectiva-motivacional (medial) del dolor es multifactorial y es de gran importancia para nuestra hipótesis SDNI. Price y Harkins [33] abordaron esta cuestión de forma brillante en nuestra opinión proponiendo un modelo de dos fases de la afectación del dolor mediante el cual identificaron un primer componente (afectación primaria del dolor) que está directamente vinculado con las dimensiones sensorial-discriminatorias del dolor. Un evento sensorial doloroso da lugar de manera simultánea a la conciencia de que tiene una vivencia afectiva “desagradable,” que a veces puede ser insoportablemente intensa. Esta afectación desagradable es generada en las vías de dolor mediales que incluyen estructuras límbicas y paralímbicas, que la dotan del matiz emocional adverso [26,34]. Asociada con esta afectación está la compleja cascada de procesos neuroendocrinos y autonómicos interrelacionados que median en la respuesta al estrés y catalizan los

comportamientos de miedo, hiper-vigilancia y evitación [35–37].

El segundo componente (afectación secundaria al dolor) en el modelo de la segunda fase, implica respuestas afectivas/cognitivas que son desencadenadas por el evento sensorial compuesto (primario) vivido como desagradable. La segunda fase incorpora las atribuciones y significados asociadas con la experiencia del dolor. A través de mecanismos de retroalimentación, la afectación secundaria del dolor modula la sensación primaria desagradable, que continúa de manera cíclica. Los circuitos neuroanatómicos de la afectación del dolor secundario se distribuyen ampliamente a través del cerebro y no han sido bien caracterizados por el momento. Se piensa que la localización de esta actividad integradora incluya zonas corticales de asociación polimodales y regiones paralímbicas (circunvolución del cíngulo y zonas del parahipocampo). Rainville et al. [38] identificaron la circunvolución del cíngulo anterior como un locus cortical en el que se mantiene el recuerdo doloroso. Estas regiones cerebrales están en una posición de contracorriente para recibir el impulso nociceptivo procesado por las áreas corticales somatosensoriales primarias y secundarias y para integrarlo con otras modalidades sensoriales y niveles cognitivos ya muy elaborados [39]. En estas regiones del cerebro, pensamientos, sensaciones y asociaciones mnemónicas desencadenadas por el dolor emergen a la perfección de la sensación en sí, formando así una realización consciente del estado multifacético del dolor.

Gracely [40] modificó el modelo de dos fases de Price y Harkins [33] sugiriendo otra capa adicional: la afectividad no relacionada con el dolor. Esto se refiere al estado afectivo general de la persona, independientemente de la experiencia dolorosa. Gracely también desarrolló el concepto de “procesador afectivo” que funciona como un amplificador del flujo afectivo, análogo a un mecanismo para conseguir el control: “tomar el mando”. Según el punto de vista de Gracely, “tomar el mando” está influido por factores emocionales y cognitivos, como la ansiedad, el catastrofismo, o al contrario,

la sugestión hipnótica. Se considera que tomar el mando es un factor de las tres formas de afectación del dolor: (1) afectación primaria del dolor (“desagradable”), (2) afectación secundaria del dolor, y (3) afectividad no relacionada con el dolor. Es en estos mecanismos de “tomar el mando” donde los procesos neuroplásticos, como el *kindling*, ejercerían su influencia. A través de la modulación de la expresión génica, *kindling* induce modificaciones estables y duraderas en la sensibilidad frente a determinados estímulos [41]. Al contrario de la afectación primaria frente al dolor, que es una respuesta universal e inmediata por la activación de los nociceptores periféricos, los cambios inducidos por *kindling* en los mecanismos de control de potencia son adquiridos con el tiempo por subgrupo de personas en función de un complejo conjunto de estímulos variables en interacción con susceptibilidades hereditarias [11]. Por esto, la hipótesis del *kindling* de la sensibilización corticolímbica puede aportarnos una explicación neurobiológica para la observación clínica de que los pacientes con una historia de traumas emocionales tienen mayor riesgo de desarrollar el complejo síndrome de dolor crónico al que denominamos SDNI [42].

El modelo de Gracely identifica mecanismos de control en las dimensiones afectivo-motivacional (medial) del dolor. El complejo sintomático del SDNI, sin embargo, también abarca las perturbaciones en la dimensión sensorial-discriminatoria (lateral) del dolor, además de las alteraciones afectivas del dolor.

Nosotros mismos y otros muchos autores hemos constatado que los pacientes con la pléyade sintomática del SDNI tienden a relatar fenómenos sensoriales atípicos que desafían tanto los patrones convencionales de distribución neuroanatómica como la razonablemente esperada relación con estímulos nociceptivos periféricos [43,44]. Con esta evidencia clínica, parecería razonable asumir que los cambios neuroplásticos supraespinales abarcarían mecanismos de amplificación dentro de las vías sensoriales-discriminatorias. También hay un sólido apoyo experimental a este punto de

vista, basado en investigaciones, tanto en animales, como en humanos [45–47].

## **Nocicepción, neuroplasticidad y excitabilidad**

### *Modelos de neuroplasticidad*

En 1949 Hebb [48] propuso que la eficacia de la comunicación presináptica y postsináptica se incrementaría si ambas neuronas se activasen de forma simultánea.

El fenómeno kindling fue descrito inicialmente por Goddard et al. [49], que utilizaron la estimulación eléctrica repetida en dosis inferior a la conocida como umbral para inducir crisis convulsivas en ratas.

Las estructuras límbicas son especialmente sensibles al kindling, aunque también se pueden ver afectadas otras estructuras cerebrales [6]. Las estructuras límbicas y neocorticales muestran diferentes manifestaciones al kindling, y no todas incluyen crisis convulsivas. Estas formas incluyen alteraciones persistentes de la memoria, dificultad al aprendizaje, alteraciones en las respuestas emocionales y reacciones de agresividad frente a una provocación mínima [6].

Posteriores investigaciones mostraron que el kindling también puede ser inducido por diversos fármacos y sustancias químicas, péptidos endógenos como la Beta-endorfina y la encefalina, benzodiazepinas, anestésicos locales como la lidocaína, agonistas colinérgicos, GABA y sus agonistas, ACTH y muy especialmente pesticidas [5]. Llama la atención que muchos de estos agentes químicos son muy utilizados en el tratamiento de la fibromialgia, por lo que sería interesante verificar específicamente su potencial yatrogénico a través de esta hipótesis.

En el modelo estándar de inducción, el kindling eléctrico de la amígdala evoluciona a través de tres fases siguiendo el modelo propuesto por Post y

Silberstein [7]. La fase de desarrollo se caracteriza por la progresiva amplificación de actividad focal post-descarga en respuesta a cada estimulación eléctrica subumbral, culminando en una crisis generalizada. La fase completada es definida por una crisis ante cada estimulación. En la fase espontánea, las crisis ocurren ya en ausencia de la estimulación exógena. Una vez que se ha desarrollado la fase de espontaneidad el animal de experimentación puede quedar en un estado permanente de incrementada susceptibilidad a las crisis. En la fase temprana del kindling, las descargas epilépticas quedan confinadas en la región estimulada. En fases más tardías, sin embargo, ocurre la expansión neuroanatómica y resulta en la propagación de actividad de crisis a otras regiones límbicas y corticales aparte del foco estimulado [5, 6, 49]. La expansión neuroanatómica puede a veces seguir un patrón “en espejo” al hemisferio opuesto [7]. Las estructuras límbicas excitadas también pueden mostrar una evolución hacia excitabilidad epiléptica, de manera que las crisis pueden ser desencadenadas por estímulos no eléctricos. Este fenómeno es llamado sensibilización cruzada y se demostró que ocurre con estímulos eléctricos distintos, químicos y ambientales [50].

Una vez que se ha activado la neuroplasticidad inducida por kindling, el organismo del animal de experimentación se vuelve susceptible a crisis desencadenadas por fármacos no convulsivantes, como por ejemplo la morfina [51]. De particular interés para esta discusión es la evidencia que estímulos típicamente no inductores de convulsión, como el manejo físico del animal, pueden desencadenar crisis en el animal sometido a kindling [52,53]. Esto indica que la sensibilización cruzada se extiende a estresores psicosociales. Como discutimos más adelante este hallazgo soporta una conexión neurobiológica para la conceptualización del vínculo entre los estresores psicosociales y el dolor crónico.

Kindling, kindling parcial, LTP, LTD, sensibilización conductual y TDS están relacionados, pero no son idénticos mecanismos de neuroplasticidad [5,54–

57]. La ingesta de una droga como la cocaína, por ejemplo, puede hacer que un animal se sensibilice, dependiendo de la dosis particular y del esquema de tiempo utilizado en el protocolo [15,58]. Al contrario del *kindling*, la sensibilización conductual, TDS y LTP no tienen un punto final comicial, aunque si producen un rango de alteraciones neurofisiológicas y conductuales medibles objetivamente. Por este motivo, la sensibilización conductual, TDS y LTP parecen modelos de neuroplasticidad que tienen una mayor aplicabilidad en condiciones no inductoras de convulsión [59]. Todos estos modelos comparten la premisa de que un mecanismo neurobiológico o un conjunto de mecanismos que ocurren preferentemente dentro del sistema límbico sirven como amplificador de la reactividad biológica a estímulos repetitivos de baja intensidad.

La sensibilización conductual se puede producir con la repetida exposición a estímulos ambientales o a un agente químico, como un estimulante psicomotor. Como han postulado Weiss y Post [60], estos fenómenos conductuales se observan con la repetida exposición a un estímulo: (1) menor latencia e incrementada magnitud de la respuesta (sensibilización); (2) los efectos guardan relación con la dosis y persisten durante semanas o meses; (3) la administración de estímulos intermitentes facilita la sensibilización y la administración continua la inhibe; (4) los factores genéticos pueden influir de forma concluyente en la sensibilización; (5) la sensibilización es altamente contexto-dependiente y condicionable; y (6) sensibilización cruzada ocurre entre varios estímulos. Se puede considerar TDS como un subgrupo de sensibilización conductual [61]. Se caracteriza por el hecho que puede ser inducida después de una exposición única a un estímulo (y por esta razón fue usada como modelo para el trastorno del estrés post-traumático), con la condición que pase bastante tiempo entre la exposición inicial y la representación del estímulo. De hecho, en todos estos modelos *kindling*, el tiempo pasado es crítico para el proceso de inducción [62].

Algunos modelos clínicos de fibromialgia se instauran con gran claridad tras un segundo estímulo traumático demorado en el tiempo (comunicación verbal Dra. Anna M. Cuscó).

#### *Nocicepción supraespinal – Neuroplasticidad inducida*

El SNC no es estático como se postulaba hace años; está en adaptación constante en respuesta a los estímulos externos e internos. Con respecto a la nocicepción, la evidencia clínica e experimental apoya la comprensión del dolor como un proceso dinámico en el que la calidad de las entradas al SNC configuran la sensibilidad de los procesos sensoriales centrales. Está aceptado que alguna forma de sensibilización en respuesta a la estimulación nociva ocurre en varios niveles del SNC. Los mecanismos de neuroplasticidad a nivel de las vías aferentes de primer y segundo orden fueron descritos por Dubner y Ruda [63], Willis y Westlund [64], Woolf y Chong [65] y otros. Sugerimos también al lector avanzado la lectura del original de Coderre et al. [2] que abunda en la discusión sobre modelos moleculares y celulares complejos.

Existe un paralelismo entre los cambios neuroplásticos a nivel de la espina dorsal en respuesta a la nocicepción (como por ejemplo el fenómeno de *wind-up* y la sensibilización central) y los cambios neuroplásticos en las estructuras supraespinales que siguen un modelo de *kindling* (sensibilización corticolímbica). En el modelo de *kindling*, la sensibilización corticolímbica es un estado adquirido configurado por la experiencia previa de una persona, de dolor a distrés afectivo. Las similitudes entre los procesos neuroplásticos en diferentes niveles del SNC — y entre las especies — vienen remarcadas por el hecho de que *wind-up*, sensibilización central (espinal) y corticolímbica comparten claramente mecanismos moleculares, incluyendo la mediación por el receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) [66]. LeDoux [67] abordó este punto declarando que “...diferentes formas de (neuroplasticidad) no son necesariamente diferenciables a nivel de efectos moleculares, pero se

*diferencian en función de los circuitos de que forman parte.”*

Hay abundante evidencia que la neuroplasticidad inducida por fenómenos nociceptivos ocurre en el ámbito de las neuronas corticolímbicas de tercer nivel. A este nivel del SNC, sin embargo, los procesos implicados parecen ser exponencialmente más complejos, como sugieren investigaciones ya contrastadas que demuestran formas de plasticidad específicas para cada región cerebral [68] y plasticidad influenciada por efectos remotos [69]. En experimentación animal, se demostró la plasticidad inducida por nocicepción en la corteza somatosensorial [70], el tálamo [71], las neuronas trigeminales del tronco cerebral [72] y el sistema límbico [73]. La investigación de Vaccarino y Melzack [73] es, en nuestra opinión, de particular interés porque identifica unas estructuras específicas en el sistema límbico que muestran mecanismos de plasticidad con memoria de recuerdo como resultado de la exposición previa a un estímulo nocivo. Vaccarino y Melzack [73] concluyeron que: *“Los estímulos sensoriales actúan sobre los sistemas neurales que están en continuo proceso de cambio y modificados por experiencias pasadas, y la respuesta del comportamiento depende, en parte, de la memoria de estos eventos anteriores... La potenciación a largo plazo (“Long-term potentiation”= LTP) fue bien documentada en el hipocampo y nos propone un posible mecanismo para la producción de tales modificaciones sinápticas de larga duración”.*

Se ha informado de cambios neuroplásticos en el tálamo somatosensorial de pacientes con daños por denervación. Estos cambios neuronales incluyen altas tasas de descargas espontáneas, excitabilidad anormal y respuestas inducidas por la estimulación de áreas corporales que normalmente no activan a estas neuronas talámicas [2]. Se ha demostrado la plasticidad en el homunculus cortical en el síndrome del miembro fantasma y en síndromes de dolor central [46,47]. Flor et al. [74] encontraron una fuerte relación entre la cantidad de reorganización cortical somatosensorial ocurrida después de una

amputación unilateral, y la intensidad de dolor del miembro fantasma. Propusieron que la reestructuración de la arquitectura funcional del córtex tras el daño al sistema nervioso es un mecanismo adaptativo para restaurar la actividad en una zona que ha quedado sin aferencias. Asimismo sugirieron que el dolor del miembro fantasma podría representar la expresión de una disfunción en este mecanismo compensatorio, posiblemente relacionada con una hiperexcitabilidad mantenida de las vías nociceptivas, inducida por formas previas de dolor.

Coderre et al. [2], en una revisión de la neuroplasticidad en el dolor patológico, concluyeron desde numerosos informes de casos, que el dolor pasado puede ser reactivado años después del daño original, en algunos casos por un desencadenante periférico que alcanza el nivel requerido para activar las estructuras neurales que desencadenan este mecanismo de memoria del dolor. Birbaumer et al. [75] compararon, mediante mapas electroencefalográficos de la región centroparietal, la amplitud de potenciales evocados en pacientes con dolor crónico y en controles sin dolor. Los controles demostraron un incremento gradual en la amplitud de las ondas de acuerdo con si el estímulo estaba por encima o por debajo del umbral del dolor. Los pacientes con dolor, por el contrario, mostraron amplitudes de ondas muy similares en ambas condiciones de estímulos. Este resultado y posteriores hallazgos relacionados [76] fueron interpretados en el sentido de reflejar los cambios generalizados, y probablemente permanentes, en la sensibilidad del córtex primario somatosensorial.

Melzack [77] propuso una superestructura a la que llamó “neuromatrix” y describió cómo defectos en la integridad de la neuromatrix podrían ser responsables de síntomas como el dolor del miembro fantasma.

Se ha demostrado que la estimulación eléctrica de regiones subtalámicas, talámicas y capsulares reproduce el dolor en pacientes con patologías neuropáticas [78,79]. Lenz y colegas [80] propusieron que la estimulación del cerebro profundo en una región del tálamo somatosensorial reproduce dolor

con una fuerte carga afectiva, pero solamente en pacientes que previamente experimentaron tal dolor con gran componente afectivo. La estimulación de la misma región del cerebro en pacientes sin historia de dolor con carga afectiva evocó una experiencia de dolor sensorial que era aparentemente libre de aspectos emocionales. Lenz et al. [80] propusieron que la memoria sensorio-límbica depende de vías definidas entre el nucleus ventralis caudalis, áreas corticales secundarias somatosensoriales e insulares, y estructuras límbicas (muy especialmente hipocampo y amígdala), siendo estas vías las que confieren el cortejo emocional al dolor. Este informe, pese a estar basado en una escasa serie de tres pacientes, por varias razones es relevante para el modelo *kindling*. Subraya una premisa fundamental del modelo *kindling*: que el historial de dolor previo de una persona configura el substrato para experiencias de dolor posteriores. También sugiere que las asociaciones aprendidas que vinculan sustancialmente las vías sensoriales y afectivas están formadas de tal manera que se pueden reproducir como un conjunto (sensación, afectividad y cognición) por estimulación de una sola región del cerebro.

Ahora está bien establecido que en síndromes, como el dolor talámico, el del miembro fantasma y el de desafrenciación, los cambios patológicos en el procesamiento sensorial no solamente ocurren a nivel espinal, sino también en estructuras supraespinales [81]. Este reconocimiento partió de unas investigaciones con neuroimágenes funcionales, que identificaron un patrón de alteraciones bastante consistente en el flujo sanguíneo (rCBF) en el córtex anterior cingulado, ínsula, tálamo, cortical somatosensorial primaria y secundaria y el córtex prefrontal [28,82–84]. Se observó un patrón similar de alteración del rCBF en pacientes con trastorno depresivo mayor recidivante, pero sin dolor [85–87].

### **Genética del dolor, estrés y excitación en las estructuras corticolímbicas.**

La detección del protooncogene *c-fos* y de otros genes precoces, así como los factores de transcripción son útiles como indicadores de actividad dentro de las vías nociceptivas [88]. En general, la expresión de *c-fos* y los factores de transcripción relacionados se pueden comprender como un elemento más en una compleja “respuesta en cascada” neurobiológica cuyo punto final es la transducción de los estímulos externos e internos en la “memoria” celular [89]. Aunque no se comprenden bien los mecanismos de dicha transducción, especialmente con respecto a cómo o las modificaciones neuronales se tornan permanentes en la memoria, el mapeo del *c-fos* es útil en esta discusión como evidencia adicional de que numerosas estructuras límbicas y paralímbicas están implicadas en el procesamiento nociceptivo.

Se ha observado clara inmunorreactividad del *c-fos* inducida por nocicepción en ratas en éstas regiones límbicas y corticales [88–91]. La correlación entre la cantidad de células que expresan el *c-fos* y el comportamiento ante el dolor es potente estadísticamente hablando [92]. Además, es de particular interés que muchas de estas mismas regiones muestran expresión *c-fos* en respuesta a estresores diferentes a la nocicepción. Por ejemplo, Matsuda et al. [93] demostraron que unas ratas expuestas a agresiones típicas de la especie entre machos, muestran una expresión *c-fos* duradera en áreas ya. Esto sugiere que tanto el dolor, como el estrés social pueden tomar, de manera selectiva, algunas de las mismas vías corticolímbicas e inducir factores similares de transcripción genética.

*Kindling* induce la expresión del *c-fos* en muchas de las mismas regiones límbicas, donde también está inducido por la nocicepción y el estrés social [94–96]. Además de la expresión *c-fos*, *kindling* también produce efectos dispares sobre diversos neuropéptidos, incluyendo la somatostatina, prolactina, TSH, ACTH, encefalinas, péptido relacionado con el gen de la calcitonina y una disminución a largo plazo de dinorfina [88], siendo todos estos efectos observados de forma repetida en la fibromialgia. El significado de estos hallazgos neuroanatómicos y neuroquímicos deberá esperar a la

publicación de más estudios. La evidencia actual, sin embargo, hace surgir ya interrogantes sobre mecanismos y vías para el dolor compartidos, genética, estrés psicosocial y *kindling*. Este es el fundamento neurobiológico de la hipótesis SDNI presentada en este artículo.

## **Neuroplasticidad y enfermedad**

### *Kindling como modelo para síndromes neuroconductuales humanos*

La excitación neuronal la sensibilización conductual y los modelos relacionados de neuroplasticidad tienen un considerable atractivo teórico y clínico para que los investigadores intenten comprender mejor las complejas interacciones biopsicosociales de varios síndromes humanos neuroconductuales que actualmente podríamos clasificar en el epígrafe de “medicina de la complejidad”. Entre las condiciones clínicas a las que se han aplicado estos modelos, están la depresión mayor [10,11], el trastorno bipolar [4,12], el síndrome de estrés post-traumático [13,14], crisis de pánico [97], sensibilidad química múltiple [15,16], epilepsia [50,97] y fenómenos de adicción [18,19].

El atractivo de los modelos de neuroplasticidad y *kindling* está relacionado con aspectos conceptuales y prácticos. En primer lugar, *kindling* ofrece un modelo neurobiológico para la investigación de los mecanismos y las vías que median la relación entre el organismo y su entorno. En segundo lugar, *kindling* se puede estudiar en animales en laboratorio, por la capacidad de controlar las contingencias ambientales mientras se investigan los sustratos neurobiológicos con técnicas como la determinación *c-fos* [90], siendo importante remarcar la dificultad de la reproductibilidad de los modelos de dolor crónico complejos, como la fibromialgia en animales de experimentación. En tercer lugar, ha sido utilizado con éxito para estudiar la neurofarmacología, específicamente en eficacia y tolerancia de fármacos, en relación con la cascada espacio-temporal de los sistemas de información

intracelulares. Esto resultó especialmente útil para el desarrollo de tratamientos farmacológicos alternativos para el desorden bipolar [98,99]. Por último, existe apoyo científico suficiente, tanto teórico como experimental para la idea que los mecanismos subyacentes a la neuroplasticidad evolucionan desde ciertos principios neurofisiológicos y como tal, pueden ser independientes de la localización en el SNC e incluso de la especie de animal que se estudia [54,57]. Con respecto a esto, Kandel [100] declaró que la plasticidad de las neuronas es derivada de las propiedades de proteínas específicas, como el receptor NMDA y la adenil ciclasa, que son comunes en las neuronas de todo el SNC. Kandel propuso que hay un “alfabeto molecular” para el aprendizaje, con el que formas más simples de plasticidad representan elementos de formas más complejas. Es con esta base que establecemos paralelismos entre la sensibilización nociceptiva a nivel espinal y la sensibilización en las vías de dolor corticolímbicas.

Es importante recordar que kindling no es un modelo homogéneo para todas las condiciones citadas previamente (con la posible excepción de la epilepsia). El punto final de la crisis no corresponde a cambios de humor, fenómenos de abstinencia o dolor crónico. La amplificación de la experiencia del dolor en el SDNI está más próxima a la sensibilización conductual, donde el punto final no es la convulsión, sino que la respuesta conductual conduce, frente al estímulo a una respuesta repetida.

Está claro que estímulos nociceptivos inducen cambios neuroplásticos a nivel corticolímbico, pero dejamos abierta la cuestión de si el fenómeno de *kindling* y los modelos neuroplásticos relacionados son responsables de la fisiopatología y la psicopatología asociada de ciertos síndromes dolor crónico siendo entre ellos el más frecuente la fibromialgia. Es importante aclarar que pueden existir y de hecho sabemos que existen grandes diferencias entre los modelos de respuesta neurogénica en animales de experimentación y humanos, pero en cualquier caso la investigación *Kindling* ayuda a organizar

nuestro pensamiento sobre el substrato neurobiológico de complejos comportamientos humanos [60]. El ya clásico trabajo de Post y Silberstein [7] nos ayuda a comprender los fenómenos “en cascada” desarrollados en el tiempo (de milisegundos a cinco años) que avanzan hacia el establecimiento de la memoria neuronal y la complejidad sintomática.

#### *Kindling y síndromes de dolor clínico*

Post y Silberstein [7] utilizaron el *kindling* para proponer un modelo fisiopatogénico orientado a un subgrupo de pacientes con migraña y con comorbilidad de la esfera afectiva, que experimentaban en el tiempo una transformación clínica de su migraña y presentaban fenómenos de tolerancia y dependencia a los fármacos. Al aplicar este modelo, los autores subrayaban la evidencia clínica de la comorbilidad entre los pacientes con migraña y trastorno afectivo y, a pesar de diferencias obvias en los síntomas, identificaban puntos convergentes, como por ejemplo en la forma paroxística de presentación y en la similitud de abordajes farmacológicos. Dos puntos son, en nuestra opinión, de particular interés: primero, hay evidencia que los pacientes con migraña y trastorno de la afectividad muestran una incrementada vulnerabilidad al estrés; y segundo, ambos trastornos tienden a progresar de episodios esporádicos, infrecuentes y leves a recurrencias más frecuentes, crónicas, severas e incluso persistentes (migraña transformada y distimia intercurrente).

Pagni [8] propuso la hipótesis que la neuralgia del trigémino podría responder a una forma epileptógena kindling limitada frente a la limitación de estímulos aferentes inducida por el daño neural (Goddard's epileptic 'kindling')[49, páginas 189, 190].

Ya en 1977, Sramka et al. [9] informaron a propósito de un caso sobre un paciente con dolor fantasma en una mano amputada de manera traumática.

La estimulación terapéutica del cerebro profundo en el área de los núcleos central medialis y dorsal medialis del tálamo precipitó al principio ligeras sacudidas que progresaron con el tiempo a contracciones epileptiformes generalizadas. Esta complicación fue comparada con el fenómeno kindling descrito por Goddard.

Post y Silberstein [7] propusieron que la cascada excitatoria mediada por aminoácidos provoca dolor neuropático crónico que tiene características que también se encuentran en el fenómeno en cascada de eventos neurobiológicos en *kindling*. Sabemos que los puntos finales clínicos del *wind-up* y de la sensibilización central (espinal) comparten mecanismos *kindling* a nivel del receptor NMDA y que ambos procesos pueden ser interrumpidos con antagonistas NMDA [66]. Los autores advierten que existen otras similitudes que implican a los neurotransmisores, los receptores y la expresión génica que apoyan el *kindling* como modelo heurístico [7].

### **SDNI como modelo *kindling***

#### *La experiencia consciente del dolor*

La percepción o conciencia del dolor a nivel cerebral es sujeto de muchas conjeturas. La conciencia del dolor ha sido descrita como un “fenómeno emergente,” porque tiene características que son cualitativamente diferentes que las de sus partes constituyentes [101]. La conciencia dolorosa no parece que pueda ser representada en ninguna región concreta del cerebro. Sin embargo, parece evidente que la percepción del dolor responde a un complejo fenómeno neurobiológico de integración cerebral que en gran parte parece basado en la integración exponencial de zonas corticales y regiones

paralímbicas esencialmente en áreas frontales, parietales y temporales [102,103]. Con respecto a la nocicepción, estas regiones son las principales receptoras de los impulsos de circuitos de nivel inferior que transmiten los datos sensoriales de la experiencia del dolor. En ausencia de la sensibilización patológica, es en estas áreas corticales y paralímbicas que la sensación se funde con otras modalidades (como el afecto y la cognición) sin que pierda su relación directa y verídica con el estímulo nocivo externo. Por esto, la experiencia consciente del dolor puede tener características sensoriales específicas (como la calidad, intensidad, duración y localización) que identifican al estímulo, que están acompañadas de una vivencia afectiva desagradable (como la afectación primaria del dolor). Juntos pueden desencadenar un patrón mnemónico que trae consigo otra carga afectiva adicional (afectación secundaria del dolor) y puede coincidir al mismo tiempo en una persona que tiene una vida con gran carga impacto emocional, como luto, divorcio o pleitos (áreas de afectividad no relacionada con el dolor).

### *Propiedades del Kindling y SDNI*

La neuroplasticidad nos proporciona un modelo para un proceso en el que determinadas influencias mentales como sensaciones, emociones, ideas, asociaciones, sugestión y refuerzos pueden influir en las estructuras corticolímbicas incidiendo en los aspectos somáticos y psicológicos. Las propiedades de las neuroplásticas de amplificación, espontaneidad, expansión neuroanatómica y sensibilización cruzada modifican el funcionamiento de los circuitos neurales.

Ahora resumiremos estas propiedades y su relevancia al estado de dolor neuroplásticamente inducido que identificamos como SDNI tomando como modelo clínico la historia natural de la fibromialgia en la mayoría de los enfermos.

### *Amplificación.*

El paciente, con una historia previa pobremente detectada de otros procesos de dolor crónico, inicia una amplificación de algún dolor habitual que hasta aquel momento no interfería en las actividades de la vida diaria de forma significativa. Tiene más dolor.

Los mecanismos neuroplásticos amplifican la respuesta ante un estímulo basado en aspectos cualitativos, cuantitativos y temporales de la exposición previa a la estimulación relevante. En el modelo estándar del kindling, la estimulación continuada por debajo del umbral produce eventualmente un incremento cuantitativo de la respuesta hasta alcanzar el desarrollo de la crisis. Mediante la sensibilización conductual, la exposición continuada a un estímulo resulta en un incremento gradual y progresivo de la respuesta (hiperrespuesta). La amplificación neuroplásticamente inducida a nivel corticolímbico es un mecanismo que puede ser el culpable de la severidad desproporcionada del dolor en el SDNI en relación con la actividad periférica aferente detectada.

### *Espontaneidad.*

Al cabo de un tiempo, el paciente comienza a presentar crisis de dolor sin relación con ningún estímulo, ya sea doloroso o no.

La espontaneidad se refiere a la actividad excitatoria en ausencia en ausencia de estimulación [5]. En nuestro propuesto síndrome SDNI, la espontaneidad explica la evolución de un trastorno de dolor crónico a un estado centralmente conducido independiente de los estímulos periféricos nociceptivos.

### *Sensibilización neuroanatómica.*

El paciente ya no refiere dolor en relación neuroanatómica, sino que puede

experimentar dolor en zonas o segmentos sin relación alguna.

La instauración de la cascada de neuroplasticidad en una estructura límbica, se pueden modificar los umbrales de excitabilidad de otras áreas adyacentes a través de un proceso conocido como “expansión neuroanatómica” [6]. La expansión neuroanatómica ayuda a explicar la adición de los síntomas en el SDNI, como la expansión de síntomas sensoriales más allá de distribuciones conocidas neuroanatómicas y el desarrollo de síntomas de la disfunción límbica (como por ejemplo alteraciones de la afectividad, descontrol del apetito, crisis de irritabilidad, alteraciones de la concentración y memoria, libido, adaptación térmica, etc.).

#### *Sensibilización cruzada.*

El paciente, transcurrido un tiempo, comienza a notar que se hace muy sensible a muchos otros estímulos externos, como por ejemplo los olores, los ruidos, la luz o determinados fármacos o sustancias químicas.

Después de establecer un estado neuroplástico en un animal de experimentación, nuevos estímulos pueden tener la capacidad de inducir crisis. Es la expresión de un proceso al que denominamos “sensibilización cruzada” [104]. Los efectos anteriormente asociados a estímulos eléctricos pueden reproducirse de forma idéntica mediante estímulos químicos (p.ej. analgésicos, anestésicos, anticonvulsivantes, antiparkinsonianos, benzodiacepinas), olfativos ú ambientales (como por ejemplo una situación de estrés) [52]. Esta sensibilización cruzada no implica mecanismos hormonales ni adaptativos al estrés crónico como se ha propuesto en el caso del estrés en la fibromialgia, sino neuronales.

Estas propiedades relacionadas con la neuroplasticidad tienen el efecto de disminuir la capacidad del organismo para percibir de manera exacta la

calidad de un estímulo periférico. La amplificación a nivel espinal transmite un mensaje a las regiones cerebrales que no solamente incluye información sobre la actividad de los nociceptores periféricos, pero también información adicional contribuida por los circuitos espinales sensibilizados. Además, si el mensaje amplificado también encuentra circuitos supraespinales sensibilizados, la proporción señal / ruido disminuye, con lo que se hace realmente difícil su identificación. Con actividad espontánea en las vías aferentes secundarias y terciarias (espontaneidad), el organismo experimenta dolor que es exclusivamente producto de procesos espinales y/o supraespinales. Mediante la sensibilización cruzada, los eventos de la vida que son más mentales que físicos, pueden distorsionar el procesamiento de la información sensorial (nociceptiva) e inversamente, la información sensorial nociva puede producir efectos relevantes en el dominio emocional/cognitivo/ conductual.

Las investigaciones de Lenz et al. [80], ya citada previamente, avala este desarrollo y nos proponen un modelo en el que los circuitos de dolor y afectación se configuran en base a la historia de exposición del organismo, tanto a estímulos somáticos como psicológicos. Las propiedades neuroplásticas neuroanatómicas y de la sensibilización cruzada facilitan vínculos entre las estructuras laterales diencefálicas y límbicas, fundiendo la señal nociceptiva con señales de categorías de información afectivas, sensoriales, autonómicas, cognitivas y mnemónicas. Por esto, el mensaje recibido en los niveles más altos, que forma la base de la experiencia consciente del dolor, es multifactorial y perturbada de forma inversamente proporcional en el tiempo por distorsiones mediadas por la sensibilización en estructuras neurales interconectadas.

### *Alodinia polimodal y sensibilización corticolímbica*

Las observaciones clínicas sugieren que los pacientes con la pléyade

sintomática a la que llamamos SDNI, demuestran una importante intolerancia e inadaptabilidad al estrés, que no tenían previamente, combinada con una mezcla patológica de síntomas sensoriales e afectivos. El término “alodinia polimodal” permite describir este estado hipersensibilizado, que es caracterizado por hiperreactividad a un amplio rango de estresores, tanto físicos como psicológicos y en fases posteriores, incluso sin identificación del estímulo. La alodinia polimodal implica que estímulos no-nociceptivos, como el esfuerzo físico, olores o un lugar ruidoso en el trabajo, pueden desencadenar una compleja respuesta sensorial-conductual con dolor afectivamente expresado. Esto explicaría los fenómenos de la intolerancia a la actividad física (fatigabilidad) y la vulnerabilidad a los estresores psicosociales, comúnmente observado en el amplio subgrupo SDNI de los pacientes con fibromialgia. En paralelismo con el animal neuroplásticamente activado que desarrolla crisis convulsivas como una respuesta estereotipada a diversos tipos de estímulos, la confusa sintomatología del SDNI puede ser el punto final humano análogo a consecuencia de la sensibilización corticolímbica.

La sensibilización corticolímbica, tal y como la hemos definido en este trabajo se refiere a la completa expresión de las propiedades *kindling* en las estructuras supraespinales. El término comporta una condición cerebral sensibilizada, caracterizada por respuestas amplificadas ante estímulos, espontaneidad de procesos conducidos centralmente, la sumación de síntomas adicionales mediante la expansión neuroanatómica, y la sensibilidad patológica a nuevos estímulos no-nociceptivos (sensibilización cruzada).

La hipersensibilidad a un rango de estresores cada vez más amplio y más difícil de detectar representó un gran obstáculo para el tratamiento de la paciente de la que presentábamos su caso clínico brevemente. Cada evento estresante en su vida, no importa si era un desacuerdo con su marido, una llamada telefónica inesperada, la propuesta de un nuevo fármaco, un

síntoma no previamente identificado debido a la hipervigilancia o incluso un evento en principio muy grato, como la boda de su era acompañado por un brote generalizado de su complejo de síntomas sensoriales/afectivos/conductuales que sumaba a la paciente en una espiral de difícil resolución.

Actualmente sabemos que los procesos cerebrales modulan la experiencia del dolor a través de su interacción en el asta posterior de la médula [64] y mediante reacciones psicofisiológicas, como el incremento de la tensión muscular [105]. Estos factores espinales y psicofísicos, en concurso con mecanismos supraespinales, presumiblemente contribuyen todos a la severidad, cronicidad y a la refractariedad a los tratamientos analgésicos convencionales de esta paciente prototipo.

#### *Correlación clínica respecto a desórdenes afectivos*

La identificación de la participación afectiva de la sensibilización corticolímbica es probablemente más complejo que en el ámbito sensorial, esencialmente porque no conocemos un análogo periférico o espinal en el dominio afectivo. No hay un equivalente que relacione el estado de ánimo con una estructura concreta. No obstante, Post et al. [106] y otros investigadores, que utilizaron el modelo *kindling* para explicar el trastorno afectivo en los humanos, anotaron varias características de enfermedad afectiva recurrente, que sugiere que alguna forma de sensibilización sí que ocurre. Lo hacen, sin embargo, con la salvedad que, dado nuestro presente estado de conocimiento, el único uso científicamente defendible para utilizar *kindling* como modelo es para organizar nuestro pensamiento sobre como la sensibilización corticolímbica podría evolucionar hacia un trastorno de la afectividad. No hay prueba científica alguna que la etiología del trastorno afectivo recurrente esté vinculado con mecanismos de *kindling* [55].

En pacientes que tienen una patología afectiva recurrente - depresión mayor,

trastorno bipolar, trastorno de estrés post-traumático - las características clínicas indicadoras de la sensibilización pueden ser conceptualizadas dentro de un marco endógeno vs. reactivo. Aunque esta dicotomía fue criticada por excesivamente simplista, es sin embargo útil porque identifica una tendencia hacia la independencia del proceso con respecto a los factores ambientales precipitantes [106]. Desde los tiempos de Kraepelin, se observó que en las fases tempranas de su enfermedad, los pacientes con trastorno bipolar parecen experimentar cambios de ánimo que pueden ser asociados causalmente a estresores externos identificables. Con el paso del tiempo, sin embargo, los ciclos se vuelven más frecuentes y la conexión con los estresores externos se hace menos evidente, cosa que también ocurre clínicamente en los enfermos con fibromialgia. Sobreviene una aumentada sensibilidad a eventos traumáticos, incluso menores o indetectables. En la fase final de la enfermedad, los ciclos del ánimo pueden ocurrir varias veces al día sin desencadenantes externos aparentes. Ciertamente no todos los pacientes sufren un declive tan inexorable, particularmente con tratamiento psicofarmacológico. No obstante, hay un subgrupo de pacientes en los que se desarrolla un síndrome cíclico y resistente a la medicación.

### *Complejidad*

Los cuidados de los pacientes con desordenes de dolor crónico y con fibromialgia están plagados de complejidad. Su patología y la vivencia y afrontamiento de la enfermedad es complejo y multifactorial. Existe una relación variable e idiosincrásica bastante obvia entre los eventos nociceptivos en la periferia y la experiencia del dolor. Es evidente que el tiempo no sana todas las heridas. Cualquier modelo que mejore nuestra comprensión de los trastornos de dolor crónico tiene que abordar esta complejidad porque las teorías lineales de causa-efecto de enfermedad llevan a simplificaciones poco útiles.

El valor de la neuroplasticidad como modelo de SDNI está precisamente en su complejidad. Esta complejidad se pone de manifiesto en la creciente cantidad de investigaciones en animales que intentan explicar la neurobiología de los estados de dolor crónico en humanos. Por ejemplo, las técnicas de etiquetado *c-fos* mostraron que las mismas vías límbicas que están activadas por fenómenos nociceptivos, también se activan por estresores psicosociales y por procesos de tipo *kindling* [93,96]. En otro ejemplo que implica un modelo animal es posible comprobar cómo las contingencias ambientales (por ejemplo la imposibilidad de huida ante un estresor) sensibilizan al hipocampo favoreciendo la liberación incrementada de norepinefrina frente a la presentación de un estímulo mucho menos intenso [107].

El conocimiento actual de la neuroplasticidad nos ofrece a menudo, una desconcertante riqueza de datos con respecto a las formas en las que el entorno induce a un aprendizaje actividad-dependiente en la sinapsis neuronal. Aunque desalentadora, tal complejidad solamente incrementa la apelación del modelo neuroplástico como ventana hacia la explicación de la experiencia humana del dolor.

Las enfermedades que causan dolor y los estresores de la vida moderna nos afectan a todos por igual de una forma muy independiente de factores externos como la riqueza del país o la información. Sin embargo, es evidente que solamente un pequeño porcentaje de la población progresa desde el dolor crónico hasta el punto final clínico de SDNI. Estas observaciones clínicas se apoyan por la evidencia de experimentos con animales que sugieren que una concatenación de estímulos tiene que estar dentro de unos parámetros bastante estrechos para que se desarrolle el *kindling*, y es muy probable que la traslación a humanos de este estrecho margen deba comportar adicionalmente factores de índole genética o de expresión fenotípica desconocidos por el momento.

A modo de ejemplo diremos que si la estimulación eléctrica de la amígdala varía significativamente tan sólo una vez al día, tanto en amplitud como en frecuencia, el animal de experimentación no evoluciona hacia kindling o bien registra una inhibición (LTD) [108,109]. Este resultado subraya el punto que varias amplitudes y frecuencias de estimulación pueden llevar, o a sensibilización o a inhibición, y se introduce el elemento resultante de probabilidad [108]. El desarrollo de SDNI, por este motivo, parecería relacionado en parte a eventos aleatorios que coinciden con un patrón de respuesta anormal para esa persona en concreto, lo que podría explicar la falta de incremento de la prevalencia de fibromialgia ante catástrofes multitudinarias, como la de los atentados de las torres gemelas en Nueva York. Es por lo tanto muy probable que la herencia y el sexo tengan algún papel en el desarrollo de la sensibilización corticolímbica [110,111]. Está demostrado que ambos factores tienen influencia en la susceptibilidad para el kindling [15,60]. Incluso en poblaciones presumiblemente de alto riesgo (personas con un historial de enfermedad afectiva recurrente y/o condiciones médicas dolorosas), la relativa infrecuencia de SDNI sugiere que los traumas físicos y psicológicos usualmente inducen a eventos neurobiológicos que a la larga producen un efecto de extinción [109]. Al citar el caso clínico, no teníamos la intención que el SDNI se deba instaurar como una entidad diagnóstica concreta, como el Síndrome de Dolor Regional Complejo [112] o a un modelo invariable fisiopatológico o de psicopatología preexistente sino llamar la atención respecto a una realidad clínica y la posibilidad de que la experimentación acabe encontrando una explicación al dolor crónico y al contexto sintomático dispar de la fibromialgia.

## **Conclusiones**

La relación entre el dolor crónico y las enfermedades del entorno afectivo ha llamado la atención de los estudiosos, investigadores y teóricos en los

últimos años, hasta el punto de que la fibromialgia, que es la entidad nosológica más frecuente causante de dolor crónico generalizado, ha sido directamente relacionada en su base etiopatogénica con trastornos depresivos o de ansiedad, enfocándose el tratamiento a estos aspectos con poco éxito en general.

Pese a este erróneo concepto simplista. Existe una base relacional entre las afectivas, cognitivas y sensoriales del dolor: (1) mecanismos de puerta de entrada en el asta posterior de la médula [1] (2) factores mediados por aspectos cognitivos y conductuales [113]; (3) mecanismos psicofisiológicos como la tensión muscular sostenida [105]; y (4) substratos neurobiológicos compartidos [32]. El modelo de neuroplasticidad propone que cambios neuroplásticos adquiridos a lo largo de la experiencia de la vida pueden llevar, bajo ciertas circunstancias no conocidas a una sensibilización. Esta propuesta hipotética tiene particular relevancia para la comprensión de las comorbilidades depresivas, conductuales y plurisintomáticas que caracteriza a un subgrupo de pacientes con dolor crónico generalizado. Para contribuir a la discusión de estos asuntos, hemos introducido nuestra propuesta de SDNI que esperamos aporte nuevas ideas o líneas de investigación.

La comprensión de la neuroplasticidad es la clave para desenredar las interacciones dinámicas entre mente y cuerpo. La investigación del *kindling* ofrece la ventana más lúcida disponible hoy para este asunto extraordinariamente complejo. El modelo *kindling* de la sensibilización corticolímbica nos permite describir en términos neurobiológicos los mecanismos de la memoria celular que registran el devenir de la experiencia. La traslación de los acontecimientos celulares neuronales y el comportamiento homeostático de todo el organismo es donde la hipótesis de la adaptabilidad neuroplástica adquiere su mayor valor. Las propiedades secuenciales de amplificación, espontaneidad, expansión neuroanatómica y sensibilización cruzada ofrecen un puente intrigante entre esferas biológicas y psicosociales del máximo interés en fibromialgia, donde las variables son

definidas por la neurobiología y no la psicología.

## Referencias

- 1 Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965;150:971–9.
- 2 Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, Melzack R. Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 1993;52:259–85.
- 3 Willis WD Jr. From nociceptor to cortical activity. *Adv Pain Res Ther* 1995;22:1–19.
- 4 Post RM, Weiss SRB. Kindling and manic-depressive illness. In: Bolwig TG, Trimble MR, eds. *The Clinical Relevance of Kindling*. Chichester, England: John Wiley & Sons; 1989:209–30.
- 5 Racine RJ, Ivy GO, Milgram NW. Kindling: clinical relevance and anatomical substrate. In: Bolwig TG, Trimble MR, eds. *The Clinical Relevance of Kindling*. Chichester, England: John Wiley & Sons; 1989:15–34.
- 6 Gilbert ME. The phenomenology of limbic kindling. *Toxicol Ind Health* 1994;10:343–58.
- 7 Post RM, Silberstein SD. Shared mechanisms in affective illness, epilepsy, and migraine. *Neurology* 1994;44 Suppl 7:S37–S47.
- 8 Pagni CA. The origin of tic douloureux: a unified view. *J Neurosurg Sci* 1993;37:185–94.
- 9 Sramka M, Sedlak P, Nadvornik P. Observation of kindling phenomenon in treatment of pain by stimulation in thalamus. In: Sweet WH, Obrador S, Martin-Rodriguez JG, eds. *Neurosurgical Treatment in Psychiatry, Pain, and Epilepsy*. Baltimore, MD: University Park Press; 1977:651–4.
- 10 Post RM, Susan R, Weiss B. Sensitization, kindling, and carbamazepine: an update on their implications for the course of affective illness. *Pharmacopsychiatry* 1992;25:41–3.
- 11 Post RM, Weiss SRB. Non-homologous animal models of affective disorders: clinical relevance of sensitization and kindling. In: Koob GF, Ehlers CL, Kupfer DJ, eds. *Animal Models of Depression*. Boston, Mass: Birkhäuser; 1989:30–54.
- 12 Post RM, Weiss SR. Ziskind-Somerfeld Research Award 1992. Endogenous biochemical abnormalities in affective illness: therapeutic versus pathogenic. *Biol Psychiatry* 1992;32:469–84.

- 13 Friedman MJ. Neurobiological sensitization models of post-traumatic stress disorder: their possible relevance to multiple chemical sensitivity syndrome. *Toxicol Ind Health* 1994;10:449–62.
- 14 Post RM, Weiss SRB, Smith MA. Sensitization and kindling: implications for the evolving neural substrates of post-traumatic stress disorder. In: Friedman MJ, Charney DS, Deutch AY, eds. *Neurobiological and Clinical Consequences of Stress: From Normal Adaptation to Post-traumatic Stress Disorder*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1995:203–24.
- 15 Bell IR, Bootzin RR, Davis TP, et al. Time-dependent sensitization of plasma beta-endorphin in community elderly with self-reported environmental chemical odor intolerance. *Biol Psychiatry* 1996;40:134–43.
- 16 Antelman SM. Time-dependent sensitization in animals: a possible model of multiple chemical sensitivity in humans. *Toxicol Ind Health* 1994; 10:335–42.
- 17 Ballenger JC, Post RM. Addictive behavior and kindling: relationship to alcohol withdrawal and cocaine. In: Bolwig TG, Trimble MR, eds. *The Clinical Relevance of Kindling*. Chichester, England: John Wiley & Sons; 1989:231–58.
- 18 Newlin DB. Drug sensitization, substance abuse, and chemical sensitivity. *Toxicol Ind Health* 1994; 10:463–80.
- 19 Post RM, Weiss SRB, Pert A, Uhde TW. Chronic cocaine administration: sensitization and kindling effects. In: Fisher S, Raskin A, Uhlenhuth ER, eds. *Cocaine: Clinical and Biobehavioral Aspects*. New York: Oxford University Press; 1987:109–73.
- 20 Banks SM, Kerns RD. Explaining high rates of depression in chronic pain—a diathesis-stress framework. *Psychol Bull* 1996;119:95–110.
- 21 Fishbain DA, Cutler R, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Chronic pain-associated depression: antecedent or consequence of chronic pain? A review. *Clin J Pain* 1997;13:116–37.
- 22 Engel GL. Psychogenic pain and the pain-prone patient. *Am J Med* 1959;26:899–918.
- 23 Blumer D, Heilbronn M. Chronic pain as a variant of depressive disease: the pain-prone disorder. *J Nerv Ment Dis* 1982;170:381–406.
- 24 Magni G. On the relationship between chronic pain and depression when there is no organic lesion. *Pain* 1987;31:1–21.

- 25 Gamsa A. The role of psychological factors in chronic pain. I. A half century of study. *Pain* 1994; 57:5–15.
- 26 Vogt BA, Sikes RW, Vogt LJ. Anterior cingulate cortex and the medial pain system. In: Vogt BA, Gabriel M, eds. *Neurobiology of Cingulate Cortex and Limbic Thalamus: A Comprehensive Handbook*. Boston, Mass: Birkhäuser; 1993:313–44.
- 27 Kenshalo DR, Willis WD. The role of the cerebral cortex in pain sensation. In: Peters A, Jones EG, eds. *Cerebral Cortex: Normal and Altered States of Function*. Vol 9. New York, NY: Plenum Press; 1991:153–212.
- 28 Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AK. The cortical representation of pain. *Pain* 1999;79:105–11.
- 29 Hsieh JC, Stahle-Backdahl M, Hagermark O, Stone-Elander S, Rosenquist G, Ingvar M. Traumatic nociceptive pain activates the hypothalamus and the periaqueductal gray: a positron emission tomography study. *Pain* 1996;64:303–14.
- 30 Giesler GJ Jr, Katter JT, Dado RJ. Direct spinal pathways to the limbic system for nociceptive information. *Trends Neurosci* 1994;17:244–50.
- 31 Fields HL. Pain: an unpleasant topic. *Pain* 1999; 83 Suppl 6:S61–69.
- 32 Chapman CR. The affective dimension of pain: a model. *Adv Pain Res Ther* 1995;22:283–301.
- 33 Price DD, Harkins SW. The affective-motivational dimension of pain: a two-stage model. *APS Journal* 1992;1:229–39.
- 34 Fields HL. Introduction. In: Fields HL, ed. *Pain Syndromes in Neurology*. London: Butterworths; 1990:1–18.
- 35 Kling MA, Kellner CH, Post RM, et al. Neuroendocrine effects of limbic activation by electrical, spontaneous, and pharmacological modes: relevance to the pathophysiology of affective dysregulation in psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1987;11:459–81.
- 36 Diorio D, Viau V, Meaney MJ. The role of the medial prefrontal cortex (cingulate gyrus) in the regulation of hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *J Neurosci* 1993;13:3839–47.
- 37 Cepeda MS, Carr DB. The stress response and regional anesthesia. In: Brown DL, ed. *Regional Anesthesia and Analgesia*. Philadelphia: W.B. Saunders

- Company; 1996:108–23.
- 38 Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997;277:968–71.
- 39 Mesulam M-M. Patterns in behavioral neuroanatomy: association areas, the limbic system, and hemispheric specialization. In: Mesulam M-M, ed. *Principles of Behavioral Neurology*. Philadelphia: F.A. Davis Company; 1985:1–70.
- 40 Gracely RH. Affective dimensions of pain. How many and how measured? *APS Journal* 1992;1: 243–7.
- 41 Perlin JB, Gerwin CM, Panchision DM, Vick RS, Jakoi ER, DeLorenzo RJ. Kindling produces long-lasting and selective changes in gene expression of hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1741–5.
- 42 Geertzen JH, de Bruijn-Kofman AT, de Bruijn HP, van de Wiel HB, Dijkstra PU. Stressful life events and psychological dysfunction in complex regional pain syndrome type I. *Clin J Pain* 1998; 14:143–7.
- 43 Leavitt F, Garron DC. Psychological disturbance and pain report differences in both organic and non-organic low back pain patients. *Pain* 1979;7: 187–95.
- 44 Sternbach RA. *Pain Patients: Traits and Treatment*. New York: Academic Press; 1974.
- 45 Kaas JH. Plasticity of sensory and motor maps in adult mammals. *Annu Rev Neurosci* 1991;14: 137–67.
- 46 Yang TT, Gallen CC, Ramachandran VS, Cobb S, Schwartz BJ, Bloom FE. Noninvasive detection of cerebral plasticity in adult human somatosensory cortex. *Neuroreport* 1994;5:701–4.
- 47 Elbert T, Flor H, Birbaumer N, et al. Extensive reorganization of the somatosensory cortex in adult humans after nervous system injury. *Neuroreport* 1994;5:2593–7.
- 48 Hebb DO. *The Organization of Behavior; A Neuropsychological Theory*. New York: John Wiley & Sons; 1949.
- 49 Goddard GV, McIntyre DC, Leech CK. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation. *Exp Neurol* 1969;25: 295–330.
- 50 Adamec RE. Does kindling model anything clinically relevant? *Biol Psychiatry*

- 1990;27:249–79.
- 51 Bell IR. White paper: neuropsychiatric aspects of sensitivity to low-level chemicals: a neural sensitization model. *Toxicol Ind Health* 1994;10:277–312.
- 52 Cain DP, Corcoran ME. Epileptiform effects of met-enkephalin, beta-endorphin and morphine: kindling of generalized seizures and potentiation of epileptiform effects by handling. *Brain Res* 1985;338:327–36.
- 53 Caggiula AR, Antelman SM, Aul E, Knopf S, Edwards DJ. Prior stress attenuates the analgesic response but sensitizes the corticosterone and cortical dopamine responses to stress 10 days later. *Psychopharmacology (Berl)* 1989;99:233–7.
- 54 Cain DP, Boon F, Hargreaves EL. Evidence for different neurochemical contributions to long-term potentiation and to kindling and kindling-induced potentiation: role of NMDA and urethane-sensitive mechanisms. *Exp Neurol* 1992;116:330–8.
- 55 Bear MF, Malenka RC. Synaptic plasticity: LTP and LTD. *Curr Opin Neurobiol* 1994;4:389–99.
- 56 Gilbert ME, Mack CM. The NMDA antagonist, MK-801, suppresses long-term potentiation, kindling, and kindling-induced potentiation in the perforant path of the unanesthetized rat. *Brain Res* 1990;519:89–96.
- 57 McEachern JC, Shaw CA. An alternative to the LTP orthodoxy: a plasticity-pathology continuum model. *Brain Res Brain Res Rev* 1996;22:51–92.
- 58 Kalivas PW, Barnes CD, eds. *Sensitization in the Nervous System*. Caldwell, NJ: Telford Press; 1988.
- 59 Huang YY, Colino A, Selig DK, Malenka RC. The influence of prior synaptic activity on the induction of long-term potentiation. *Science* 1992; 255:730–3.
- 60 Weiss SR, Post RM. Caveats in the use of the kindling model of affective disorders. *Toxicol Ind Health* 1994;10:421–47.
- 61 Sorg BA, Hooks MS, Kalivas PW. Neuroanatomy and neurochemical mechanisms of time-dependent sensitization. *Toxicol Ind Health* 1994;10: 369–86.
- 62 Pazzaglia PJ, Post RM. Contingent tolerance and reresponse to carbamazepine: a case study in a patient with trigeminal neuralgia and bipolar disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1992;4:76–81.

- 63 Dubner R, Ruda MA. Activity-dependent neuronal plasticity following tissue injury and inflammation. *Trends Neurosci* 1992;15:96–103.
- 64 Willis WD, Westlund KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain. *J Clin Neurophysiol* 1997;14:2–31.
- 65 Woolf CJ, Chong MS. Preemptive analgesia— treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993;77:362–79.
- 66 McNamara JO, Bonhaus DW, Nadler JV, Yeh G. N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors and the kindling model. In: Wada JA, ed. *Kindling 4*. New York, NY: Plenum Press; 1990:197–201.
- 67 LeDoux JE. *The Emotional Brain: The Mysterious Underpinnings of Emotional Life*. New York, NY: Simon & Schuster; 1996.
- 68 Castro-Alamancos MA, Donoghue JP, Connors BW. Different forms of synaptic plasticity in somatosensory and motor areas of the neocortex. *J Neurosci* 1995;15:5324–33.
- 69 Abraham WC, Tate WP. Metaplasticity: a new vista across the field of synaptic plasticity. *Prog Neurobiol* 1997;52:303–23.
- 70 Lamour Y, Guilbaud G, Willer JC. Altered properties and laminar distribution of neuronal responses to peripheral stimulation in the Sml cortex of the arthritic rat. *Brain Res* 1983;273:183–7.
- 71 Pare D, Steriade M, Deschenes M, Bouhassira D. Prolonged enhancement of anterior thalamic synaptic responsiveness by stimulation of a brain-stem cholinergic group. *J Neurosci* 1990;10:20–33.
- 72 Hu JW, Sessle BJ, Raboisson P, Dallel R, Woda  
A. Stimulation of craniofacial muscle afferents induces prolonged facilitatory effects in trigeminal nociceptive brain-stem neurones. *Pain* 1992;48: 53–60.
- 73 Vaccarino AL, Melzack R. Temporal processes of formalin pain: differential role of the cingulum bundle, fornix pathway, and medial bulboreticular formation. *Pain* 1992;49:257–71.
- 74 Flor H, Elbert T, Knecht S, et al. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 1995; 375:482–4.
- 75 Birbaumer N, Flor H, Lutzenberger W, Elbert T. The corticalization of chronic pain. *Adv Pain Res Ther* 1995;22:331–43.

- 76 Flor H, Birbaumer N. Basic issues in the psychobiology of pain. In: Gebhart G, Flor H, eds. Proceedings of the VII World Congress on Pain. Seattle, Wash: IASP Publications; 1994:113–25.
- 77 Melzack R. Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. *Trends Neurosci* 1990;13:88–92.
- 78 Gorecki J, Hirayama T, Dostrovsky JO, Tasker RR, Lenz FA. Thalamic stimulation and recording in patients with deafferentation and central pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 1989;52:219–26.
- 79 Hirayama T, Dostrovsky JO, Gorecki J, Tasker RR, Lenz FA. Recordings of abnormal activity in patients with deafferentation and central pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 1989;52:120–6.
- 80 Lenz FA, Gracely RH, Zirh AT, Romanoski AJ, Dougherty PM. The sensory-limbic model of pain memory: connections from thalamus to the limbic system mediate the learned component of the affective dimension of pain. *Pain Forum* 1997; 6:22–31.
- 81 Lenz FA, Kwan HC, Dostrovsky JO, Tasker RR. Characteristics of the bursting pattern of action potentials that occurs in the thalamus of patients with central pain. *Brain Res* 1989;496:357–60.
- 82 Casey KL, Minoshima S, Morrow TJ, Koeppe RA. Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, heat pain, and deep cold pain. *J Neurophysiol* 1996;76:571–81.
- 83 Hsieh JC, Belfrage M, Stone-Elander S, Hansson P, Ingvar M. Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography. *Pain* 1995;63:225–36.
- 84 Derbyshire SW, Jones AK, Gyulai F, Clark S, Townsend D, Firestone LL. Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. *Pain* 1997; 73:431–45.
- 85 Kennedy SH, Javanmard M, Vaccarino FJ. A review of functional neuroimaging in mood disorders: positron emission tomography and depression. *Can J Psychiatry* 1997;42:467–75.
- 86 George MS, Ketter TA, Post RM. SPECT and PET imaging in mood disorders. *J Clin Psychiatry* 1993;54 Suppl:6–13.
- 87 Drevets WC, Price JL, Simpson JR Jr, et al. Subgenual prefrontal cortex

- abnormalities in mood disorders. *Nature* 1997;386:824–7.
- 88 Bullitt E. Induction of *c-fos*-like protein within the lumbar spinal cord and thalamus of the rat following peripheral stimulation. *Brain Res* 1989;493: 391–7.
- 89 Post RM. Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 1992;149:999–1010.
- 90 Traub RJ, Silva E, Gebhart GF, Solodkin A. Noxious colorectal distention induced-*c-Fos* protein in limbic brain structures in the rat. *Neurosci Lett* 1996;215:165–8.
- 91 Anton F, Herdegen T, Peppel P, Leah JD. *c-FOS*-like immunoreactivity in rat brainstem neurons following noxious chemical stimulation of the nasal mucosa. *Neuroscience* 1991;41:629–41.
- 92 Presley RW, Menetrey D, Levine JD, Basbaum AI. Systemic morphine suppresses noxious stimulus-evoked *Fos* protein-like immunoreactivity in the rat spinal cord. *Neuroscience* 1990;10:323–35.
- 93 Matsuda S, Peng H, Yoshimura H, Wen TC, Fukuda T, Sakanaka M. Persistent *c-fos* expression in the brains of mice with chronic social stress. *Neurosci Res* 1996;26:157–70.
- 94 Clark M, Weiss SR, Post RM. Expression of *c-fos* mRNA in rat brain after intracerebroventricular administration of corticotropin-releasing hormone. *Neurosci Lett* 1991;132:235–8.
- 95 Nakajima T, Daval JL, Gleiter CH, Deckert J, Post RM, Marangos PJ. *C-fos* mRNA expression following electrical-induced seizure and acute nociceptive stress in mouse brain. *Epilepsy Res* 1989; 4:156–9.
- 96 Ceccatelli S, Villar MJ, Goldstein M, Hokfelt T. Expression of *c-Fos* immunoreactivity in transmitter-characterized neurons after stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:9569–73.
- 97 Bolwig TG. Do kindling-like phenomena unify hypotheses of psychopathology? In: Bolwig TG, Trimble MR, eds. *The Clinical Relevance of Kindling*. Chichester, England: John Wiley & Sons; 1989:1–13.
- 98 Weiss SR, Clark M, Rosen JB, Smith MA, Post RM. Contingent tolerance to the anticonvulsant effects of carbamazepine: relationship to loss of endogenous adaptive mechanisms. *Brain Res Brain Res Rev* 1995;20:305–25.
- 99 Stoll AL, Severus WE. Mood stabilizers: shared mechanisms of action at

- postsynaptic signal-transduction and kindling processes. *Harv Rev Psychiatry* 1996;4:77–89.
- 100 Kandel E. Cellular mechanisms of learning and memory. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM, eds. *Essentials of Neural Science and Behavior*. Norwalk, Conn: Appleton & Lange; 1995: 667–94.
- 101 Chapman CR, Nakamura Y. Pain and consciousness: a constructivist approach. *Pain Forum* 1999; 8:113–23.
- 102 Adolphs R, Damasio AR. Consciousness and neuroscience. *Adv Pain Res Ther* 1995;22:83–97.
- 103 Edelman GM. *Bright Air, Brilliant Fire: On the Matter of the Mind*. New York, NY: Basic Books; 1992.
- 104 Cain DP. The transfer phenomenon in kindling. In: Wada JA, ed. *Kindling 3*. New York, NY: Raven Press; 1986:231–48.
- 105 Flor H, Turk DC. Psychophysiology of chronic pain: do chronic pain patients exhibit symptomspecific psychophysiological responses? *Psychol Bull* 1989;105:215–59.
- 106 Post RM, Weiss SR, Smith M, Rosen J, Frye M. Stress, conditioning, and the temporal aspects of affective disorders. *Ann NY Acad Sci* 1995;771: 677–96.
- 107 Petty F, Chae Y, Kramer G, Jordan S, Wilson L. Learned helplessness sensitizes hippocampal norepinephrine to mild restrest. *Biol Psychiatry* 1994; 35:903–8.
- 108 Artola A, Singer W. Long-term depression of excitatory synaptic transmission and its relationship to long-term potentiation. *Trends Neurosci* 1993; 16:480–7.
- 109 Weiss SR, Li XL, Rosen JB, Li H, Heynen T, Post RM. Quenching: inhibition of development and expression of amygdala kindled seizures with low frequency stimulation. *Neuroreport* 1995;6: 2171–6.
- 110 Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the  $Ca^{2+}$  channel gene CACNL1A4. *Cell* 1996;87:543–52.
- 111 Devor M, Raber P. Heritability of symptoms in an experimental model of neuropathic pain. *Pain* 1990;42:51–67.
- 112 Lynch ME. Psychological aspects of reflex sympathetic dystrophy: a review of

the adult and paediatric literature. Pain 1992;49:337–47.

113 Rudy TE, Kerns RD, Turk DC. Chronic pain and depression: toward a cognitive-behavioral mediation model. Pain 1988;35:129–40.