

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
FACULTAD DE MEDICINA
POSGRADO DE MEDICINA INTERNA

**TESIS DE GRADO PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

TEMA:

“PREVALENCIA DEL DOLOR CRÓNICO Y SU ASOCIACIÓN CON FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR EN PACIENTES AMBULATORIOS DEL SERVICIO DE CONSULTA EXTERNA, ÁREAS CLÍNICAS, DEL HOSPITAL PABLO ARTURO SUÁREZ, EN LA CIUDAD DE QUITO DURANTE EL PERÍODO ABRIL A JUNIO DEL 2023”.

AUTOR

MD. PEDRO SANTIAGO BACUILIMA NEIRA.

DIRECTORA DE DISERTACIÓN

DRA. MARÍA JOSÉ MOLESTINA RAMÍREZ

ASESOR METODOLÓGICO

DR. JUAN JOSÉ IGLESIAS FERNÁNDEZ

QUITO, 2023

DECLARACIÓN JURAMENTADA

Yo, Pedro Santiago Bacuilima Neira, con C.I. 0105562490; bajo juramento declaro que la presente tesis titulada: “Prevalencia del Dolor Crónico y su Asociación con Factores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en Pacientes Ambulatorios del Servicio de Consulta Externa, Áreas Clínicas, del Hospital Pablo Arturo Suárez, en la ciudad de Quito durante el período abril a junio del 2023”, es de mi autoría, no ha sido publicada previamente, los datos son reales y lo he realizado acorde a las normas de presentación. Mediante la presente concedo el derecho de propiedad intelectual a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, según la Ley de propiedad intelectual, por su normativa y reglamento vigente.

Pedro Santiago Bacuilima Neira

CI: 0105562490

DEDICATORIA

A mi madre, Aida quien, con su apoyo incondicional, sacrificio y entrega ha sido la principal motivación en mi vida, le dedico este trabajo de investigación como muestra de mi más profunda gratitud y como un tributo a su gran esfuerzo y dedicación.

Gracias por nunca rendirte y creer en mí. Espero hacer honor a tu sacrificio y consolidar mi promesa de mejorar cada día de mi vida.

AGRADECIMIENTO

Doy gracias a Dios por haberme brindado la fortaleza necesaria para culminar este proceso, aun cuando se presentaron numerosas complicaciones y adversidades a lo largo del camino. Su bendición me ha permitido perseverar en momentos de incertidumbre y adversidad. Me siento profundamente agradecido por su guía divina en todo momento.

Además, quiero expresar mi agradecimiento a los tres docentes que participaron en este trabajo de investigación, la Dra. María José, el Dr. Yuan y el Dr. Juan José. Su valiosa contribución de conocimientos y experiencia fueron importantes para el desarrollo del proyecto. Al mismo tiempo, no puedo dejar de agradecer al personal médico del Hospital Pablo Arturo Suárez con quienes compartí momentos desafiantes durante la atención de la pandemia y tuve el honor de formar parte de su familia, ofreciéndome su sincera amistad.

LISTA DE ABREVIATURAS

ACED: Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor

ACh: Acetilcolina

AGE: Productos Finales de Glicosilación Avanzada

AGL: Ácidos Grasos Libres

AINEs: Medicamentos Antiinflamatorios no Esteroideos

AMPA: *ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico*

APME: Asta Posterior de la Médula Espinal

ASIC: Canal Iónico Sensible al Ácido

ATP: Adenosín Trifosfato

CCA: Corteza Cingulada Anterior

CGRP: Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina

DN4: *Dolour Neuropathique 4*

ECV: Enfermedades Cardiovasculares

EPCs: Células Progenitoras Endoteliales

FEDELAT: Federación Latinoamericana de Asociaciones para el Estudio del Dolor

fRM: Resonancia Magnética Funcional

GABA: Ácido γ aminobutírico

GRD: Ganglio de la Raíz Dorsal

GT: Ganglio del Trigémino

HDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad

IASP: Asociación Internacional para el Estudio del Dolor

IDF: Federación Internacional de Diabetes

IMC: Índice de Masa Corporal

nAChR: Receptor Nicotínico de Acetilcolina

NADPH: nicotinamida adenina dinucleótido fosfato

Nav: Canales de Sodio Voltaje-Dependientes

NF-κB: factor nuclear kappa B

NMDA: *N-metil-D-aspartato*

NPB: Núcleo Parabraquial

NRS: Escala Numérica del Dolor

NTS: Núcleo del Tracto Solitario

OMS: Organización Mundial de la Salud

ON: Óxido Nítrico

PA: Presión Arterial

ROS: Especies Reactivas de Oxígeno

RRVMO: Región Rostral Ventromedial de la Médula Oblongada

S1: Corteza Somatosensorial Primaria

S2: Corteza Somatosensorial Secundaria

SGPA: Sustancia Gris Periacueductal

SNC: Sistema Nervioso Central

SNP: Sistema Nervioso Periférico

SNS: Sistema Nervioso Simpático

TLR: Receptor de Tipo Toll

TNF-α: Factor de Necrosis Tumoral-α

TRP: Receptor de Potencial Transitorio

VAS: Escalas Analógicas Visuales

TABLA DE CONTENIDOS

DECLARACIÓN JURAMENTADA	II
DEDICATORIA	III
AGRADECIMIENTO	IV
LISTA DE ABREVIATURAS	V
TABLA DE CONTENIDOS	VII
LISTA DE TABLAS	X
LISTA DE FIGURAS	XI
RESUMEN	XII
ABSTRACT	XIII
CAPÍTULO I	1
1.1 Introducción	1
1.2 Justificación	1
1.3 Problema de Investigación	3
1.4 Objetivos	6
1.4.1 Objetivo General	6
1.4.2 Objetivos Específicos	6
CAPÍTULO II	8
2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	8
2.1 El Dolor	8
2.1.1 Definición del Dolor	8
2.1.2 Clasificación del Dolor	8
2.1.2.1 Clasificación del Dolor según la Duración	9
2.1.2.2 Clasificación del Dolor según su Fisiopatología	10
2.1.2.3 Clasificación del Dolor según la Intensidad	12
2.1.3 Localización y Distribución del Dolor	13
2.1.4 Métodos de Evaluación del Dolor	15
2.1.4.1 Evaluación de la Intensidad del Dolor	15
2.1.4.2 Evaluación de la Ubicación y Distribución del Dolor	16
2.1.4.3 Evaluación del Dolor tipo Neuropático	16
2.1.5 Bases Anatómicas y Fisiopatológicas del Dolor	18
2.1.5.1 Nocicepción	18
2.1.5.2 Transducción	26
2.1.5.3 Transmisión	36
2.1.5.4 Modulación	44
2.1.5.5 Percepción	51

2.1.6	El Dolor Crónico y su impacto en el Sistema Nervioso	51
2.1.6.1	Dolor Crónico y AINES.....	54
2.1.6.2	Dolor Crónico y los Estrógenos.....	54
2.1.6.3	Dolor Crónico y Alteraciones Genéticas	55
2.2	Factores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular	56
2.2.1	Estratificación del Riesgo de Enfermedad Cardiovascular	57
2.2.2	Sobrepeso y Obesidad	58
2.2.2.1	Limitaciones del índice de masa corporal (IMC) en la evaluación de la obesidad y la importancia de otras medidas antropométricas.	59
2.2.2.2	Asociación entre la Obesidad y el Dolor Crónico: aspectos genéticos, hormonales e inflamatorios.	61
2.2.3	Tabaquismo	65
2.2.3.1	Efectos Negativos del Tabaquismo en la Salud Cardiovascular	66
2.2.3.2	Tabaquismo y el Dolor	67
2.2.4	Hipertensión Arterial	71
2.2.4.1	Hipertensión Arterial como Factor de Riesgo Cardiovascular	72
2.2.4.2	Hipertensión Arterial y Dolor Crónico	72
2.2.4.3	Mecanismos de asociación entre la Hipertensión Arterial y el Dolor Neuropático.....	75
2.2.5	Diabetes	76
2.2.5.1	Efectos Negativos de la Diabetes en la Enfermedad Cardiovascular	77
2.2.5.2	Hiperglicemia y Dolor Neuropático	78
2.2.6	Actividad Física	80
2.2.6.1	Actividad física y Disminución del Riesgo de Enfermedad Cardiovascular.....	82
2.2.6.2	Ejercicio y Dolor Crónico.....	83
2.2.7	Inflamación Sistémica de Bajo Grado	86
2.2.7.1	Mecanismo Fisiopatológico	86
CAPÍTULO III		88
3.	METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....	88
3.1	Tipo de Estudio	88
3.2	Población y Muestra	88
3.2.1	Técnica de Muestreo	89
3.3	Lugar	90
3.4	Criterios de Selección.....	90
3.4.1	Criterios de Inclusión.....	90
3.4.2	Criterios de Exclusión.....	90
3.5	Matriz de Variables	91

3.5.1	Operacionalización de Variables	92
3.6	Procedimiento de Recolección de la Información	100
3.7	Proceso de Anonimización	102
3.8	Confidencialidad	103
3.9	Plan de Análisis Estadístico	103
3.9.1	Análisis Univariado	103
3.9.2	Análisis Multivariado	104
3.9.3	Paquete Estadístico empleado en el Análisis y Procesamiento de Datos	104
3.10	Consideraciones Éticas	105
3.11	Aspectos Administrativos	106
3.11.1.	Recursos Necesarios	106
CAPÍTULO IV		107
4.	RESULTADOS	107
4.1	Prevalencia y Características Sociodemográficas de los pacientes con Dolor Crónico	107
4.2	Prevalencia de los Factores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular	109
4.3	Estado Nutricional y Distribución Abdominal del Tejido Adiposo	110
4.4	Medida de la Presión Arterial	112
4.5	Nivel de Actividad Física	113
4.6	Prevalencia del Riesgo Cardiovascular por Tablas de Gaziano, 2008	114
4.7	Características del Dolor	115
4.8	Prevalencia de los Factores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en pacientes con Dolor Crónico	116
4.9	Localización del Dolor Crónico según la Edad	118
4.10	Asociación de los Factores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular con el Dolor Crónico.	119
4.11	Asociación de los Factores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular con el Dolor Crónico de Alta Intensidad, Dolor Crónico de Amplia Distribución y Dolor Crónico de Tipo Neuropático.	120
CAPÍTULO V		123
5.1	DISCUSIÓN	123
5.2	LIMITACIONES	134
CAPÍTULO VI		135
6.1	CONCLUSIONES	135
6.2	RECOMENDACIONES	136
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS		137
ANEXOS		157

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Muestreo por Cuotas.....	89
Tabla 2 Características Sociodemográficas.....	108
Tabla 3 Factores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular, por Sexo.	110
Tabla 4 Índice de Masa Corporal y Obesidad Abdominal, por Sexo.	111
Tabla 5 Riesgo Cardiovascular por Tablas de Gaziano, por Sexo.....	115
Tabla 6 Características del Dolor, por Sexo.....	116
Tabla 7 Factores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en pacientes con Dolor Crónico, por Grupo Etario.....	117
Tabla 8 Localización del Dolor Crónico, por Rango Etario.....	119
Tabla 9 Análisis Univariado de Regresión Logística Binaria de los Factores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular con el Dolor Crónico, y ajustado por Edad y Sexo. ...	120
Tabla 10 Análisis Univariado de Regresión Logística Binaria de los Factores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular con el Dolor Crónico de Alta Intensidad, Dolor Crónico de Amplia Distribución y Dolor Crónico de Tipo Neuropático.	121
Tabla 11 Modelos finales multivariante de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular asociados con el dolor crónico de Alta Intensidad, Amplia Distribución y Tipo Neuropático.	122

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Ganglio de la Raíz Dorsal	21
Figura 2 Clasificación de las Fibras Nerviosas Sensitivas	23
Figura 3 Mecanismo de Activación de los Canales ASIC	27
Figura 4 Canales TRP	29
Figura 5 Canales de Sodio Voltaje Dependientes (Na_v)	34
Figura 6 Compuerta del Canal de Sodio	35
Figura 7 Láminas de Rexed y Sinapsis de las Fibras A δ y C.....	37
Figura 8 Receptor NMDA.....	38
Figura 9 Núcleos del Tálamo	41
Figura 10 Homúnculo de Penfield Sensorial.....	43
Figura 11 Diagrama de la Teoría Original de la Compuerta.....	49
Figura 12 Circunferencia de Cintura Abdominal en Centímetros, por Sexo.	112
Figura 13 Medida de Presión Arterial en mmHg, por Sexo.....	113
Figura 14 Nivel de Actividad Física, por Sexo	114

RESUMEN

El dolor es uno de los motivos de consulta médica más comunes a nivel mundial y puede afectar significativamente la calidad de vida de quienes lo padecen. Estudios recientes han demostrado que las personas que padecen dolor crónico presentan una reducción en su esperanza de vida, en parte debido al exceso de muertes por enfermedades cardiovasculares. A pesar de que algunos estudios sugieren una posible relación causal entre el dolor crónico y las enfermedades cardiovasculares, la evidencia es limitada. Además, la naturaleza multifactorial de ambas condiciones hace que esta relación sea inconsistente. Por esta razón, se llevó a cabo una investigación en el Hospital General Pablo Arturo Suárez en Quito, Ecuador, con el objetivo de determinar la prevalencia del dolor crónico y su asociación con los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Se realizó un estudio observacional transversal analítico en una muestra estratificada de 253 pacientes ambulatorios del servicio de consulta externa en áreas clínicas. Los resultados obtenidos revelaron una alta prevalencia de dolor crónico (71,94%), afectando principalmente a mujeres. Además, se identificó que el dolor crónico de moderada intensidad, de tipo nociceptivo y localizado en una sola región corporal fueron las características predominantes. Para el análisis estadístico se utilizó el método de regresión logística binaria, el cual demostró una asociación significativa entre el sexo femenino y el dolor crónico de amplia distribución. Asimismo, se encontró una correlación entre la diabetes mellitus tipo 2, la obesidad y la hipertensión arterial con el dolor crónico de tipo neuropático. Posiblemente los estados de inflamación sistémica de bajo grado, que son comunes en los tres factores de riesgo mencionados, creen un ambiente propicio para la sensibilización de nociceptores y el daño nervioso periférico que aumenta la sensibilidad al dolor. Nuestra investigación sugiere la importancia de modificar los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares para facilitar el alivio del dolor crónico. Aunque la farmacoterapia sigue siendo el pilar principal para el manejo del dolor crónico, nuestro estudio destaca la importancia de abordar simultáneamente el dolor crónico y los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares para obtener mejores resultados.

Palabras clave: dolor crónico, asociación, enfermedad cardiovascular, alta intensidad, amplia distribución, neuropático.

ABSTRACT

Pain is one of the most common reasons for medical consultation worldwide and can significantly affect the quality of life of those who suffer from it. Recent studies have shown that people with chronic pain have a reduced life expectancy, in part due to excess deaths from cardiovascular diseases. Although some studies suggest a possible causal relationship between chronic pain and cardiovascular diseases, the evidence is limited. In addition, the multifactorial nature of both conditions renders this relationship inconsistent. For this reason, research was carried out of the Pablo Arturo Suárez General Hospital in Quito, Ecuador, with the aim of determining the prevalence of chronic pain and its association with cardiovascular disease risk factors. An analytical cross-sectional observational study was conducted on a stratified sample of 253 outpatient clinic patients in clinical areas. The results obtained revealed a high prevalence of chronic pain (71,94%), mainly affecting women. In addition, it was identified that chronic pain of moderate intensity, nociceptive type, and localized in a single body region were the predominant characteristics. Binary logistic regression was used for statistical analysis, which showed a significant association between female sex and widespread chronic pain. Likewise, a correlation was found between type 2 diabetes mellitus, obesity, and arterial hypertension with chronic neuropathic pain. The low-grade systemic inflammation states, which are common in the mentioned three risk factors, possibly create a favorable environment for sensitivity. Our research suggests the importance of modifying cardiovascular disease risk factors to facilitate relief of chronic pain. Although pharmacotherapy remains the mainstay for managing chronic pain, our study highlights the importance of simultaneously addressing chronic pain and cardiovascular disease risk factors to obtain better results.

Keywords: chronic pain; association; cardiovascular disease; high intensity; widespread; neuropathic.

CAPÍTULO I

1.1 Introducción

El dolor es una de las afecciones más prevalentes en todo el mundo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que aproximadamente un 20% de la población mundial sufre dolor crónico en algún grado (Berrocoso y otros, 2018) Y aquellas personas que lo padecen, manifiestan una serie de trastornos biológicos, psicológicos y sociales que traen importantes consecuencias para la calidad de vida del paciente (Hylands-White y otros, 2017). En la actualidad se ha demostrado que las personas con dolor crónico tienen una esperanza de vida reducida en comparación con la población general, en parte como resultado del exceso de muertes por enfermedades cardiovasculares (ECV), entre las principales, la hipertensión, diabetes, obesidad, hiperlipidemia, tabaquismo y falta de actividad física adecuada (Koon & Rafiq, 2021). Aunque hay estudios que sugieren una posible relación causal entre el dolor crónico y ECV que datan de hace décadas (Gyntelberg, 1974), la poca evidencia disponible hace que la asociación entre ambos problemas siga siendo inconsistente.

1.2 Justificación

El dolor es una de las condiciones más prevalentes en el mundo. Según la OMS, en los últimos 50 años, el dolor se ha convertido en el principal motivo de consulta médica, ya que la mayoría de las enfermedades se manifiestan con molestias como el dolor. Además, es preocupante el hecho de algunas de estas enfermedades no tienen cura, lo que significa que acompañarán al paciente de por vida, junto con el dolor que causan (Mateo, 2017).

Según la Federación Latinoamericana de Asociaciones para el Estudio del Dolor (FEDELAT), el dolor crónico afecta alrededor del 27 al 42% de la población en América Latina. Esta cifra es aproximadamente el doble de la prevalencia mundial estimada para esta patología (EnFarma, 2021).

La investigación sobre el dolor crónico es cada vez más relevante debido a los efectos perjudiciales que generan sobre la salud y calidad de vida de las personas, que van más allá de los propios síntomas del dolor (Goodson y otros, 2013). De hecho, un diagnóstico tardío o tratamiento insuficiente puede aumentar la morbilidad y mortalidad asociadas al dolor crónico. Se ha demostrado que las personas que padecen esta dolencia tienen una esperanza de vida más reducida en comparación con la población general (Centro de Investigación en Política Pública (IMCO), 2015). Además, el estrés derivado del dolor crónico puede ser un factor de riesgo de ECV. Un metaanálisis de 25 estudios que cumplieron los criterios de inclusión, determinó que existe una asociación estadísticamente significativa entre el dolor crónico y la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, con una razón de probabilidad agrupada (OR 1,20; IC 95% [1,05 – 1,36]) (Fayaz y otros, 2016).

El conocimiento de ciertos mecanismos fisiopatológicos que relacionan los factores de riesgo de ECV con el dolor crónico nos ha permitido comprender la importancia de abordar conjuntamente los factores modificables de riesgo de ECV como parte de las medidas terapéuticas para el dolor crónico. Se ha demostrado que los cambios en el estilo de vida, así como las medidas farmacológicas y no farmacológicas, no solo benefician a los pacientes que padecen enfermedades cardiovasculares, sino también a quienes sufren dolor crónico. Estas investigaciones permiten anticipar nuevas y originales estrategias de manejo conjunto de ambas patologías, en equipos

multidisciplinarios que no consideren al dolor crónico y a los factores de riesgo de ECV como problemas aislados.

Este trabajo de investigación proporciona información relevante sobre la prevalencia del dolor crónico entre pacientes ambulatorios de un hospital de segundo nivel, analizando sus principales características y su asociación con los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Además, los resultados obtenidos buscan sensibilizar a médicos de distintas especialidades acerca de la importancia de manejar conjuntamente los factores de riesgo de ECV y el dolor crónico para disminuir su percepción. Asimismo, se busca fomentar la idea de que las coordinaciones médicas realicen un monitoreo constante de estos problemas, los cuales generan un gran impacto en los sistemas de salud pública. De esta manera se podrá optimizar la atención y lograr un mayor beneficio para el paciente.

1.3 Problema de Investigación

Dada la alta prevalencia del dolor crónico a nivel mundial, resulta significativo el costo económico asociado a su atención. Solo en los EE. UU., en el año 2010 se estima que se gastaron entre 560 y 635 mil millones de dólares en el manejo del dolor (Boston Scientific, 2016). El Global Burden of Disease Study 2013 (Estudio de la Carga Global de Enfermedades), realizado entre 1990 y 2013 por el Institute for Health Metrics and Evaluation, en 188 países; determinó que entre las principales causas de pérdida de salud óptima medidas bajo el índice Años Vividos con Discapacidad (YLD) está en primer lugar el dolor crónico y en segundo lugar la depresión (Centro de Investigación en Política Pública (IMCO), 2015).

Por otra parte, la Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor (ACED) llevó a cabo investigaciones sobre la prevalencia del dolor crónico en Colombia, entre las que destaca la “III Encuesta Nacional del Dolor”, publicada en abril del 2004. Los resultados de este estudio mostraron que el 47,7% de la población colombiana había manifestado algún tipo de dolor en el último mes, siendo el 49% de los casos dolor agudo y el 50% dolor crónico preexistente (ACED, 2004). En 2009, el estudio DOLCA (Dolor en Caldas) encontró que la prevalencia del dolor en el último mes fue del 50%, mientras que la prevalencia de dolor crónico (mayor de 3 meses) fue del 31%. Además, se descubrió que las mujeres presentan la mayor incidencia de dolores y que, a medida que la población envejece, aumenta la carga del dolor (Díaz y otros, 2009). Estos resultados sugieren que conforme la población envejece, sufre varias comorbilidades que acaban asociándose a una mayor carga de dolor crónico (Mills y otros, 2019).

Existen varios factores que contribuyen a la diferencia de la prevalencia de dolor crónico entre hombres y mujeres. Por ejemplo, se ha demostrado que las mujeres tienen, en promedio, un umbral de dolor más bajo, pero también es cierto que son capaces de desarrollar una mayor resistencia al dolor persistente (Meng y otros, 2015). Asimismo, las mujeres presentan con mayor frecuencia múltiples localizaciones dolorosas en su cuerpo, lo cual ha sido confirmado por enfermedades como la fibromialgia, que afecta predominantemente a mujeres en una relación de 20 a 1 con respecto a los hombres (Gallach y otros, 2020). Todos estos factores hacen del dolor crónico una de las principales causas de sufrimiento y discapacidad humanos, que afecta significativamente la calidad de vida de las personas que lo padecen.

En Ecuador, un estudio realizado en el año 2016 en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo y el Hospital de Especialidades N°1 de las Fuerzas Armadas con una muestra de 190 pacientes ambulatorios demostró que la principal localización del dolor

crónico es dorso lumbar con 83% de los casos. Y del total de pacientes con dolor crónico, 51,6% presentaba características de dolor nociceptivo, frente al 40,5% que presentaban características de dolor neuropático exclusivo (Zhirzhán & Alarcón, 2017).

La alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares y el dolor crónico están estrechamente relacionados. Según el informe de la OMS, a nivel mundial 7 de las 10 principales causas de defunción en el 2019 fueron por enfermedades no transmisibles. Estas 7 causas representaron el 44% de todas las defunciones, siendo la causa más frecuente de defunción la cardiopatía isquémica, responsable del 16% del total de muertes en el mundo, seguida por el accidente cerebrovascular y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica como la segunda y tercera causas de defunción que representan aproximadamente el 11% y el 6% del total de muertes, respectivamente (Organización Mundial de la Salud, 2020). Un metaanálisis con 45 estudios seleccionados, incluyendo a un total de 7.192.262 participantes de 17 países, determinó que la Hipertensión Arterial es el factor de riesgo cardiovascular más frecuente con un 66,6%, seguido del sobrepeso/obesidad con un 62,2%, la diabetes con un 55,5%, el tabaquismo con un 53,3%, el sedentarismo con un 38,5% y la dislipidemia con un 29,4%. Estos datos coinciden con los resultados de otros estudios en población de América Latina realizados con anterioridad, como el estudio CARMELA en 2011 e INTERHEART (Pereira y otros, 2015). Los hallazgos de estas investigaciones proporcionan información valiosa para la identificación de los principales factores de riesgo cardiovascular en la población mundial.

Actualmente la literatura sugiere que existen interacciones funcionales entre los sistemas reguladores cardiovasculares y el dolor. Sin embargo estas interacciones son fundamentalmente diferentes entre el dolor agudo y el dolor crónico (Saccò y otros, 2013). A pesar de que esta es una cuestión en continua discusión debido a la falta de

evidencia disponible, queda claro que el dolor crónico y las enfermedades cardiovasculares están conectados en cierta medida.

En Ecuador, la información actual acerca de la prevalencia y características del dolor crónico es limitada, y estudios de asociación cruzada de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular con el dolor crónico en nuestra población no fueron encontrados. Por lo tanto, los resultados de nuestra investigación proporcionan cifras que permiten una mejor comprensión de estos problemas en nuestra población.

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo General

- Determinar la prevalencia del dolor crónico y su asociación con factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes ambulatorios del servicio de consulta externa, áreas clínicas del Hospital Pablo Arturo Suárez durante el período abril a junio del 2023.

1.4.2 Objetivos Específicos

- Describir el perfil sociodemográfico de los pacientes que padecen dolor crónico y acuden por el servicio de consulta externa bajo agendamiento.
- Caracterizar el dolor crónico según la intensidad mediante la escala numérica del dolor (NRS), la ubicación – distribución del dolor crónico utilizando el gráfico de regiones del cuerpo humano y el dolor tipo neuropático empleando el test DN4.

- Determinar la prevalencia de los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y la estratificación del riesgo cardiovascular estimado a 5 años empleando las tablas de Gaziano.
- Determinar la asociación de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular individuales con el dolor crónico ajustado a edad y sexo.
- Identificar los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular individuales asociados de forma independiente con el dolor crónico de alta intensidad, dolor crónico de amplia distribución y dolor crónico tipo neuropático.

CAPÍTULO II

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 El Dolor

2.1.1 Definición del Dolor

Según la última Edición del Diccionario de la Real Academia de la lengua Española, el término “dolor” se define en base a su etimología latina (*dolor, -ōris*) como “aquella sensación molesta y aflictiva de una parte del cuerpo por causa interior o exterior” (Real Academia Española, 2021). Durante siglos se ha fracasado a la hora de englobar en una sola definición, la enorme complejidad y multitud de aspectos que presenta el dolor. Sin embargo, en el ámbito médico, es la definición de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) la que ha tenido mayor aceptación, y la define como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o similar a la asociada con daño tisular real o potencial” (IASP, 2020). Esta definición propuesta por la IASP subraya que no solamente se involucra el proceso fisiológico de estimulación de nociceptores, sino que abarca también un componente afectivo importante, y es lo que lo hace al dolor un fenómeno tan complejo, muy individual, subjetivo e intransferible.

2.1.2 Clasificación del Dolor

Existen muchas maneras de clasificar al dolor, y si consideramos que el dolor es una experiencia privada interna, la información que proporciona el paciente sigue siendo el estándar de oro para su medición y clasificación. Actualmente, la clasificación del dolor la podemos hacer atendiendo a su duración, su patogenia, intensidad, localización y

distribución. Para fines de esta investigación se ha simplificado la clasificación del dolor considerando los siguientes aspectos, que se detallan a continuación:

2.1.2.1 Clasificación del Dolor según la Duración

❖ Dolor Agudo

El dolor agudo es transitorio, de corta duración, secundario a un estímulo adverso (lesión tisular real o potencial) que suele desaparecer con la lesión que lo ocasionó, es decir cuando ocurre la curación o cicatrización de los tejidos afectados. En ciertos casos, puede acompañarse de una hiperreactividad del sistema nervioso autónomo con signos físicos como taquicardia, hipertensión, taquipnea, vómitos, sudoración, palidez, entre otros (Dávila E. , 2020).

❖ Dolor Crónico

El dolor crónico se define como una sensación dolorosa que persiste por más de 3 meses, incluso después de la curación de los tejidos o la resolución de la enfermedad subyacente que lo causó. En lugar de ser un síntoma, el dolor crónico se convierte en una enfermedad en sí misma, y a menudo se asocia con cambios en la personalidad y síntomas depresivos, como tristeza, pérdida de peso, insomnio y angustia. Además, este tipo de dolor generalmente no responde a los tratamientos convencionales y requiere un enfoque terapéutico multidisciplinario para lograr un manejo adecuado (Illodo y otros, 2017).

2.1.2.2 Clasificación del Dolor según su Fisiopatología

❖ Dolor Nociceptivo

Se origina por el estímulo de nociceptores periféricos secundario al daño o lesión de tejidos. Se puede subclasificar en dolor somático: originado en la piel, en el aparato locomotor, y en dolor visceral originado en las vísceras (Pedregas & Molino, 2008).

- **Dolor Nociceptivo Somático**

Se refiere a un tipo de dolor localizado que es descrito como punzante y que tiende a irradiarse siguiendo trayectos nerviosos, este tipo de dolor se produce por la activación de nociceptores somáticos superficiales o profundos ubicados en diversas estructuras como la piel, músculos y vasos sanguíneos (Díaz F. , 2015).

- **Dolor Nociceptivo Visceral**

Se refiere específicamente al dolor que es descrito como sordo, difuso y mal localizado, y que es irradiado a un área distante del órgano interno o su serosa lesionada o disfuncional, este tipo de dolor se asocia generalmente con una intensa respuesta motora y autonómica simpática (Ortiz & Pérez, 2006).

❖ Dolor Neuropático

Este dolor aparece como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensorial (Velasco, 2014). Este tipo de dolor cuando está presente suele causar gran sufrimiento y discapacidad, además que disminuye de manera significativa la calidad de vida del paciente e incluso se ha asociado con alteraciones de salud mental (Bendaña, 2020). Actualmente, el dolor neuropático se clasifica por la 11^a

edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades y la OMS en Dolor Neuropático periférico y central, con nueve entidades diagnósticas (polineuropatías dolorosas, neuralgia postherpética, neuralgia del trigémino, radiculopatía dolorosa, lesión nerviosa periférica y, respecto a las afecciones centrales, dolor asociado a esclerosis múltiple, traumatismo en la médula espinal/el cerebro o ictus) (Scholz y otros, 2019). Se estima que la prevalencia del dolor neuropático entre la población es del 3 – 10% de acuerdo con estudios epidemiológicos a gran escala (van Hecke y otros, 2014), siendo posible que esa prevalencia aumente en los próximos años debido al envejecimiento de la población y a complicaciones neurológicas inducidas por la COVID-19, como neuropatías dolorosas, ictus o mielitis (Alcántara & Pacheco, 2022).

El dolor neuropático suele ser crónico y puede establecerse de forma continua o por episodios dolorosos recurrentes, además su etiología puede atribuirse a múltiples causas entre ellas: enfermedad metabólica (por ejemplo, la neuropatía diabética), una afección neurodegenerativa, vascular o autoinmune, un tumor, un traumatismo, una infección, la exposición a toxinas o por enfermedad hereditaria (Colloca y otros, 2017). En la práctica clínica, el dolor neuropático a menudo es diagnosticado de forma tardía, y debido a su alta complejidad y tiempo de evolución, el tratamiento analgésico adecuado rara vez supera el 60% de éxito (Quijano y otros, 2010). Estudios previos sugieren que el dolor de tipo neuropático afecta por igual a hombres y mujeres, sin existir diferencia significativa entre sexos (Velásquez & Martínez, 2005). Sin embargo, la causa subyacente del dolor neuropático, si puede variar según el sexo. Por ejemplo, la diabetes, es una causa común de dolor neuropático, pero es más prevalente en los hombres que en las mujeres (Botas y otros, 2017).

En algunos casos, ciertas patologías pueden afectar tanto a los nervios como otros tejidos, lo que resulta en la presencia de dolor neuropático y nociceptivo en un mismo

individuo. A este tipo de dolor se lo denomina dolor mixto (Bonica y otros, 1990). El dolor mixto es especialmente común en pacientes con cáncer, enfermedades autoinmunitarias y lesiones traumáticas severas. Además, se ha observado que el dolor mixto puede ser más difícil de tratar que el dolor neuropático o nociceptivo por separado, ya que a menudo requiere de un enfoque de tratamiento más complejo y multifacético (Haanpaa y otros, 2011).

❖ **Dolor Nociplástico**

Este dolor surge de la nocicepción alterada, donde no hay evidencia de daño tisular real o potencial que cause la activación de nociceptores periféricos o evidencia de enfermedad o lesión del sistema somatosensorial que cause dolor, pero presentan hallazgos clínicos y psicofísicos que sugieren una función nociceptiva alterada. Este nuevo término, “dolor nociplástico” fue aceptado por la ISAP el 14 de diciembre del 2017 (SEMERGEN , 2019).

2.1.2.3 Clasificación del Dolor según la Intensidad

La sensación del dolor es innegablemente subjetiva, la personalidad, los recuerdos de eventos dolorosos, el estado emocional, la cultura y otros factores influyen en las repuestas y descripción del dolor de un individuo. Cuantificar “cuanto duele” elude cualquier método objetivo actualmente disponible. Por ello el paciente es la mejor fuente para comunicar con precisión el dolor. La Colaboración Europea de Investigación en Cuidados Paliativos (EPCRC) indican que el parámetro clínico más relevante en la evaluación del dolor, independientemente de la edad o condición, es la intensidad del dolor. Puntajes altos de dolor pueden ser aceptables en lesiones agudas, pero inaceptables

si persisten en el tiempo (Reed & Van Nostran, 2014). La magnitud del dolor es un indicador importante de la gravedad y la duración del dolor, así como para evaluar la respuesta al tratamiento. De esta forma, los médicos pueden diseñar planes de tratamiento personalizado que se adapten a las necesidades individuales del paciente en cuanto a la dosis y duración de los analgésicos y otros tratamientos (Cid y otros, 2014). Es importante mencionar que existen escalas para la evaluación de la intensidad del dolor, las cuales serán descritas en la sección dedicada a los Métodos de Evaluación del Dolor.

2.1.3 Localización y Distribución del Dolor

El dolor puede presentarse en diferentes partes del cuerpo y su localización varía según el grupo de edad. En jóvenes, es más común experimentar dolores de cabeza, cuello y espalda, mientras que en personas mayores los dolores pueden ubicarse en la pelvis y las extremidades superiores e inferiores (Gobina y otros, 2019). Existen varias explicaciones para el aumento de la frecuencia de dolores de cabeza en jóvenes, que podrían incluir una mayor carga de estrés, malos hábitos de sueño, consumo excesivo de alimentos procesados y uso prolongado de pantallas y dispositivos electrónicos (Healthy Children Magazine, 2015). Otro parámetro a considerar en la evaluación del dolor crónico es el área distribución del dolor. Algunos estudios sugieren que los obreros y trabajadores de ciertas ocupaciones pueden tener mayor riesgo de desarrollar dolor crónico de amplia distribución debido a la exposición constante a factores de riesgo físico, como la realización de tareas repetitivas o la adopción de posturas incómodas durante períodos prolongados de tiempo (Vicente y otros, 2014). Además, un estudio reciente que involucró a 475.171 confirmó que el riesgo de ECV está directamente relacionado con la presencia de dolor crónico. En particular, aquellos con dolor crónico localizado mostraron

un aumento del riesgo de ECV (HR 1,14; IC 95% [1,08 – 1,21]; P<0,01), mientras que los participantes con dolor crónico de amplia distribución revelaron un mayor incremento en el riesgo de ECV (HR 1,48; IC 95% [1,28 – 1,73]; P<0,01) (Rönnegård y otros, 2022).

El sexo es otro factor que ha mostrado relevancia en la prevalencia del dolor crónico de amplia distribución. Existen estudios que muestran que las mujeres tienen una mayor prevalencia de puntos dolorosos crónicos en comparación con los hombres. También se ha observado que existen diferencias de género en el afrontamiento y manejo del dolor, donde las mujeres tienden a utilizar más estrategias emocionales y sociales, mientras que los hombres se enfocan más en estrategias cognitivas y centradas en el problema. Además se ha demostrado que las mujeres experimentan más dolor crónico y utilizan más analgésicos que los hombres (Leresche, 2011). Aunque existen estas diferencias de género, ambos sexos pueden beneficiarse de la terapia cognitivo-conductual, la cual se enfoca en modificar pensamientos, sentimientos y comportamientos relacionados con el dolor para mejorar el manejo del mismo (Moix & Casado, 2011).

Otros factores que también han demostrado ser determinantes en estas diferencias de género para el dolor crónico de amplia distribución, son los factores biológicos, psicológicos y sociales (Mansfield y otros, 2016), entre ellos podemos mencionar:

- Diferencias Hormonales: las mujeres tienen fluctuaciones hormonales más frecuentes (ciclo menstrual, embarazo y menopausia) que los hombres, lo que puede alterar la sensibilidad del dolor en el sistema nervioso central (Arenas & Puigcerver, 2009).
- Ansiedad: las mujeres son más propensas que los hombres a padecer un trastorno de ansiedad, la exposición frecuente al estrés y ansiedad pueden activar vías

inflamatorias del cuerpo y contribuir a la sensibilización del dolor en las mujeres (Arenas & Puigcerver, 2009).

- Factores Culturales: las expectativas culturales, los roles de género y los estereotipos sociales, pueden influir en la forma en que las mujeres gestionan y comunican los síntomas de su enfermedad, lo cual puede llevar a una mayor atención médica y, por lo tanto, una mayor probabilidad de ser diagnosticadas con dolor crónico de amplia distribución en comparación con los hombres (Gallach y otros, 2020).

2.1.4 Métodos de Evaluación del Dolor

2.1.4.1 Evaluación de la Intensidad del Dolor

La Escala Numérica del Dolor (NRS) es el método más utilizado en entornos clínicos debido a su fácil administración y puntuación. Una revisión sistemática reciente mostró mayor cumplimiento y facilidad de uso que con Escalas Analógicas Visuales (VAS). La NRS es la escala de 11 puntos, donde 0 = “sin dolor” y 10 = “peor dolor posible”. Los demás puntajes del dolor pueden ser interpretados como 1 – 3 = “dolor leve”, 4 – 6 “dolor moderado” y 7 – 10 = “dolor severo” (Firman, 2018).

Sin embargo, el dolor actual que percibe el paciente puede no reflejar con precisión la experiencia general del dolor que ha venido percibiendo con anterioridad, para ello existe la Escala de Gradación del Dolor Crónico, adaptada y validada en español. Para aplicar esta herramienta se le pide al paciente que informe sobre la intensidad del dolor peor, menor y promedio durante un período de tiempo (los últimos 3 meses), esto proporciona información importante sobre la carga general del dolor durante un período de tiempo determinado. El coeficiente α de Cronbach de la Escala de Gradación del Dolor

Crónico es 0,87 (IC del 95% 0,83 – 0,92), lo que indica una alta consistencia interna para una escala de solo 7 ítems (Ferrer y otros, 2016). Ver en el apartado Anexos, cuestionario N°2, Intensidad del dolor.

2.1.4.2 Evaluación de la Ubicación y Distribución del Dolor

La ubicación del dolor es importante porque tiene implicaciones diagnósticas y precisamente es el gráfico de regiones del cuerpo humano el método más común para evaluar la ubicación y distribución del dolor. Este método consiste en presentar al paciente dos dibujos del cuerpo humano, uno en plano frontal y otro en plano posterior, donde el paciente puede sombrear las áreas donde experimenta el dolor, estos dibujos también aportan información sobre diferentes características del dolor, como intensidad, cualidades perceptivas, distribución. Además, es importante preguntar si el dolor se irradia a diferentes áreas del cuerpo para que también puedan ser representadas y contabilizadas. Para propósito de este estudio, el cuerpo humano se ha dividido en 7 regiones (cabeza, cuello, tórax, abdomen, espalda [dorsal, lumbar], extremidades [superiores, inferiores] y pélvico). Considerando el número de regiones que experimentaron dolor, se definió el dolor de amplia distribución aquel que comprometió 3 o más áreas corporales según las mencionadas (Fillingim y otros, 2016). Ver en el apartado Anexos, cuestionario N°2, Ubicación y Extensión del Dolor.

2.1.4.3 Evaluación del Dolor tipo Neuropático

Actualmente, existen escalas validadas para la detección del dolor neuropático. La primera fue la escala LANSS y posteriormente la escala DN4. Un estudio realizado con

el objetivo de comparar la precisión diagnóstica de los cuestionarios LANSS y DN4 para la detección y evaluación del dolor neuropático, evidenció que el área bajo la curva ROC para los dos cuestionarios LANSS y DN4, fueron muy próximos a la unidad, lo que indica que ambas escalas tienen un valor discriminativo muy alto para la identificación del dolor neuropático. Sin embargo, el área bajo la curva ROC del cuestionario DN4 fue significativamente superior a la de la escala LANSS, lo que indica que el cuestionario DN4 es el que permite discriminar con más exactitud el dolor neuropático (Hamdan, 2014).

Para propósitos de esta investigación se utilizó el cuestionario *Douleur Neuropathique-4 ítems (DN4)* (α de Cronbach de 0,80) (Vidal, 2021). El cuestionario DN4, validado al castellano, consta en total de 10 ítems agrupados en 4 aspectos clínicos que describen síntomas y signos del dolor, y su presencia se evalúa con 1 (sí) o 0 (no), al finalizar se suman las puntuaciones de los ítems individuales para obtener la puntuación total; si el resultado es mayor o igual a 4 se considera al dolor con mayor probabilidad de tener un componente de tipo neuropático (Blanco y otros, 2012). Ver en el apartado Anexos, cuestionario N°2, Test DN4 - Dolor Neuropático.

Nota. El abordaje detallado de todos los elementos y mecanismos fisiopatológicos implicados en el dolor sobrepasa la intención de este trabajo de investigación. Sin embargo, consideramos importante mencionar ciertos aspectos bioquímicos y estructurales del dolor que más adelante permitirán al lector comprender con mayor facilidad los principales mecanismos fisiopatológicos implicados en la asociación del dolor con los factores de riesgo de ECV. Cabe mencionar, que mucha de la información que se presentará a continuación procede de estudios experimentales en modelos animales, pues por motivos éticos, estudios en modelos humanos son limitados.

2.1.5 Bases Anatómicas y Fisiopatológicas del Dolor

El dolor fisiológico, es un mecanismo esencial que nos alerta de la presencia de estímulos nocivos en el entorno. Ésta información que se transmite por las aferencias sensitivas primarias somatosensoriales al Sistema Nervioso Central (SNC) para su integración, genera respuestas reflejas eferentes motoras, bioquímicas, neuroendocrinas y conductuales con el fin de mantener el equilibrio homeostático y favorecer la supervivencia. Cuando el dolor se hace crónico y no tiene una función defensiva adaptativa, entonces se considera una enfermedad en sí misma que debe ser tratada (Carregal y otros, 2017).

Desde el lugar donde se produce la lesión hasta el lugar donde se percibe de dicho daño, se producen varios mecanismos neurofisiológicos que se denominan: nocicepción, transducción, transmisión, modulación y percepción del dolor (Zegarra, 2007), y serán desarrollados a continuación.

2.1.5.1 Nocicepción

Derivado del latín *nocere* que significa “herir/dañar”. Se refiere al proceso mediante el cual los organismos detectan estímulos que son potencial o realmente dañinos. En los seres humanos, este proceso está mediado por aferentes sensoriales llamados nociceptores. Es importante diferenciar entre nocicepción y dolor, ya que este último siempre incluye un componente emocional. De hecho, la IASP en su última definición enfatiza que la activación de los nociceptores no es sinónimo de dolor (Ewan & Lewin, 2009). La nocicepción ha sido considerado un mecanismo clave para la supervivencia de las especies, ya que permite evitar más lesiones. Además ha sido descrita

en una variedad de organismos, desde el gusano nematodo *Caenorhabditis elegans* hasta los humanos (Ewan, 2018).

❖ Los Nociceptores

Son terminaciones nerviosas periféricas libres “no encapsuladas” de fibras aferentes primarias que normalmente se activan únicamente por estímulos nocivos (térmico, mecánico o químico) y los transforman en una señal bioeléctrica (potenciales de acción) capaz de indicar al organismo la existencia de un daño (Ferrandiz, 2019). Cuando un estímulo es de magnitud suficiente para alcanzar el umbral de activación de un nociceptor, desencadenará la generación del potencial de acción y la transmisión de una señal de dolor a la médula espinal, por lo tanto, los nociceptores no responden a estímulos de intensidad menor a la del umbral de activación. Sin embargo, una propiedad importante de los nociceptores es que pueden sensibilizarse (Muriel & García, 2016). Esta sensibilización suele ocurrir por agresión o inflamación tisular, y genera una reducción en el umbral de activación y aumento en la magnitud de respuesta a una estimulación nociva (Bessou & Perl, 2009).

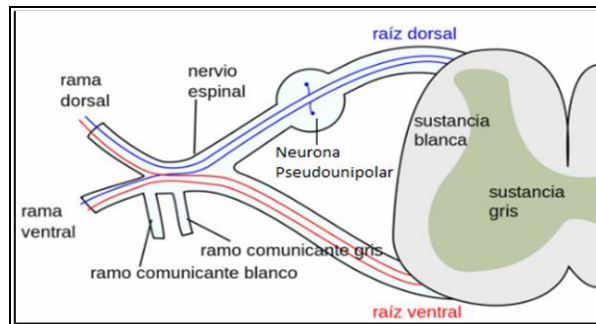
Para cumplir con todas estas especificaciones, los nociceptores expresan un repertorio único de canales iónicos, entre los principales están los canales de sodio voltaje dependientes (Na_v), canales de potasio (K^+) y calcio (Ca^{2+}), como también los canales catiónicos del receptor de potencial transitorio (TRP, *transient receptor potential*), canal iónico sensible al ácido (ASIC, *acid sensing ion channel*) y familias purinérgicas P2X (Benarroch, 2015), los cuales serán descritos más adelante.

❖ Señalización Bidireccional del Nociceptor

A menudo pensamos que el nociceptor únicamente es capaz de transmitir información en una sola dirección, es decir, como un cable que trasmite electricidad en una dirección, desde la periferia hasta la médula espinal. Sin embargo, los nociceptores forman parte de la estructura de neuronas pseudounipolares, cuyo cuerpo celular se ubica en el ganglio de la raíz dorsal (GRD) o el ganglio del nervio trigémino (GT) del que parte un axón y del cual emana tanto las terminales centrales como las periféricas (Figura 1). Entonces a nivel bioquímico las terminales centrales y periféricas pueden recibir y enviar mensajes, pues la mayoría de las proteínas sintetizadas por el cuerpo neuronal, se distribuyen tanto a las terminales centrales como periféricas (Eblen-Zajjur, 2005). Y así como la terminal central libera neurotransmisores, la terminal periférica también es capaz de liberar moléculas que van a influir en el entorno tisular local. Entre estas moléculas que se liberan de forma antidrómica están la sustancia P y el péptido relacionado con el gen de la Calcitonina (CGRP). Cuando estos péptidos son liberados en el sitio de la injuria tisular, provocan vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular y liberación de mediadores locales (autacoides) de los mastocitos, provocando edema y otros signos inflamatorios. Esta respuesta se conoce como “Inflamación Neurogénica” (Basbaum & Jessell, 2000). Considerando esta estructura neuronal y los mecanismos antes mencionados, se ha sugerido que el desarrollo de terapias dirigidas a ambos terminales (central y periférico) podría influir significativamente en la transmisión del dolor. Por ejemplo, la administración intratecal de morfina se dirige a receptores opioides expresados en las terminales centrales de estas neuronas pseudounipolares, mientras que fármacos de aplicación tópica (como anestésicos locales o capsaicina) actúan en la terminal periférica (Baliki & Apkarian, 2015).

Figura 1

Ganglio de la Raíz Dorsal



Nota. Neurona Pseudounipolar en el Ganglio de la Raíz Dorsal. Adaptada de Ganglio de la Raíz Dorsal por Dolopedia, 2023, Valencia: Sociedad Europea de Anestesia Regional y Tratamiento del dolor, <https://dolopedia.com/articulo/ganglio-de-la-raiz-dorsal-grd#>. Copyright, 2023.

❖ Tipos de Nociceptores

En función de su localización y de otras características, se distinguen tres grupos de nociceptores.

• Nociceptores Cutáneos

Actualmente, los nociceptores cutáneos han sido los más estudiados por su accesibilidad, sin embargo, los avances en términos de investigación se han visto obstaculizados por algunas dificultades como la incapacidad de realizar registros óptimos en diminutas estructuras, cambios celulares en los nociceptores inducidos por métodos invasivos, entre otros (Le Bars y otros, 2001). Estos nociceptores se activan solo ante estímulos cutáneos de alto umbral, es decir se activan sólo ante estímulos nocivos intensos, algunos de los cuales incluyen temperaturas extremas ($> \sim 40^{\circ}\text{C} - 45^{\circ}\text{C}$ o $< \sim 15$

°C), presión intensa y sustancias químicas que indican daño tisular potencial o real (Woolf & Ma, 2007).

La velocidad de transmisión del potencial de acción de los nociceptores está directamente relacionada con el diámetro de las fibras y si están o no mielinizadas. Entonces, en base a estas características, las fibras son de dos tipos: A δ , mielinizadas y fibras C, de menor diámetro, amielínicas y con una velocidad de conducción menor que las fibras A δ (Figura 2). Las fibras C soportan velocidades de conducción de 0,4 - 1,4 m/s y las fibras tipo A δ soportan velocidades de conducción de aproximadamente 5-30 m/s (Djouhri & Lawson, 2004). En los primeros estudios sobre los nociceptores, solo utilizaron estímulos calóricos y mecánicos para su estudio, lo que llevó a la nomenclatura CMC y AMC para hacer referencia a los nociceptores sensibles a estímulos calóricos y mecánicos en las fibras C y las fibras A, respectivamente. Es importante destacar que las fibras que responden a estímulos calóricos y mecánicos también responden a estímulos químicos en la mayoría de los casos. Por lo tanto, los CMC y los AMC también se conocen como nociceptores *polimodales* (Davis y otros, 1993). Sin embargo, los estudios iniciales obviaron un grupo de nociceptores mecánicamente insensibles que se conocen como “nociceptores silenciosos” que no responden a estímulos mecánicos como la presión o vibración, sino que solo responden a estímulos térmicos y químicos nocivos. Estos nociceptores representan un pequeño porcentaje de todos los nociceptores presentes en el cuerpo y fueron descubiertos hace relativamente poco tiempo, aún se investiga sobre ellos (Prato y otros, 2017).

Los nociceptores como parte de la estructura de neuronas excitatorias pseudounipolares, liberan neurotransmisores, siendo el glutamato su principal neurotransmisor junto con otras moléculas peptídicas como la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y la somatostatina. Estos péptidos han

demostrado ser importantes tanto en la señalización central como en la periférica (Basbaum y otros, 2009).

Cuando los nociceptores sufren algún daño, ya sea por lesiones o inflamación, una de las respuestas del cuerpo es la sensibilización periférica, en la cual se produce un aumento en la excitabilidad de los nociceptores y una reducción en el umbral de activación. Por ejemplo, una presión mecánica más leve puede ser suficiente para desencadenar la actividad de los nociceptores dañados, mientras que los nociceptores no dañados requieren una presión más fuerte para su activación (Lewin y otros, 2004). Este proceso de sensibilización puede ser ventajoso en términos de protección del área dañada y facilitar la curación. Sin embargo, en ciertos casos, puede surgir dolor neuropático debido a la percepción de dolor inapropiado en respuesta a un estímulo no doloroso, como en el caso de la alodinia (dolor en respuesta a un estímulo que normalmente no produce dolor) o la hiperalgesia (un incremento en la respuesta al dolor) (Jensen & Finnerup, 2014).

Figura 2

Clasificación de las Fibras Nerviosas Sensitivas

Tipo de Fibra	A α Group I	A β Group II	A δ Group III	C Group IV
Diámetro (μm)	12-20	6-12	1-6	0.2-1.5
Velocidad (m/s)	70-170	30-70	5-30	0.5-2
Receptores Sensoriales	Propioceptores de Músculo Esquelético	Mecanorreceptores de la Piel	Dolor Temperatura	Dolor Temp. Picazón

Nota. Fibras Periféricas Aferentes Somatosensoriales, diámetro del axón, el espesor de la mielina y la velocidad de conducción, que distingue las Fibras A α y A β (no nociceptivas) de las Fibras A δ y C (nociceptivas). Adaptado de Neuroscience Online (Chapter 4.

Somatosensory Pathways) por P. Dougherty & M. Anderson, 2020, University of Texas: McGovern Medical School. Copyright, 2020.

Como dato adicional, se ha descrito la presencia de algunas terminaciones nociceptivas en la vecindad de los queratinocitos, mastocitos y células de Langerhans de la piel. Estas terminaciones nerviosas periféricas serían capaces de liberar pequeñas cantidades de sustancias para contribuir al mantenimiento de la integridad tisular normal de la piel en ausencia de lesiones tisulares (Lumpkin & Caterina, 2007). En la actualidad, la comunicación entre las neuronas y células de la piel se ha convertido en una área de investigación prominente, ya que su interacción podría jugar un papel clave en el control inflamatorio de enfermedades dermatológicas como la dermatitis atópica, psoriasis y rosácea (Choi & Di Nardo, 2018). Los nociceptores cutáneos tienen una función compleja en la respuesta inflamatoria, y se ha demostrado que su activación podría ser tanto el origen de la exacerbación de la inflamación como la causa de su resolución, dependiendo de la etiología de la respuesta inflamatoria (Ueha y otros, 2012).

- **Nociceptores Musculares y Articulares**

A nivel muscular encontramos nociceptores de fibras A δ (llamadas fibras del grupo III) y fibras C (llamadas fibras del grupo IV). Las fibras del grupo III responden a iones potasio, bradicinina, serotonina y a contracciones sostenidas del músculo. Mientras que las fibras del grupo IV responden a estímulos como presión, calor e isquemia muscular (Mense, 2003). Cabe destacar que los nociceptores musculares también pueden desempeñar un papel en el dolor crónico y las enfermedades como la fibromialgia. Los estudios han demostrado que la activación excesiva de los nociceptores musculares puede

contribuir a la hipersensibilidad al dolor y la percepción aumentada del dolor en estas enfermedades (Staud, 2004).

A nivel articular encontramos fibras aferentes amielínicas (grupo IV), éstos nociceptores responden a movimientos articulares nocivos, a la presencia de factores liberados tras un daño tisular y pueden ser sensibilizados por la inflamación local. Están localizados en la cápsula articular, ligamentos, periostio y grasa articular, pero no en el cartílago (Schaible & Grubb, 1993). Es importante destacar que la activación excesiva de los nociceptores a nivel articular puede contribuir al dolor crónico y la limitación funcional en enfermedades como la artritis. Varios estudios han demostrado un aumento de la densidad y la sensibilidad de los nociceptores del grupo IV en las articulaciones de pacientes con artritis, lo que sugiere que estos nociceptores pueden ser un objetivo importante para el tratamiento del dolor articular (Giebel y otros, 2016).

- **Nociceptores Viscerales**

Los nociceptores viscerales son los menos conocidos debido a su escasa accesibilidad. Se ha documentado su existencia en el corazón, pulmones, tracto respiratorio, testículos, sistema biliar, uréter, útero. Otras vísceras como las del tracto gastrointestinal están inervadas por “receptores sensoriales no específicos”. Así, mientras que los nociceptores viscerales responden a estímulos nocivos, los receptores sensoriales no específicos que inervan vísceras del tracto gastrointestinal, responden tanto a estímulos nocivos como a estímulos inocuos, es decir que no generan lesión, por ejemplo, la distensión. La mayor parte de los nociceptores viscerales son terminaciones libres de fibras aferentes amielínicas, además, pueden desempeñar un papel importante en

enfermedades como la pancreatitis, la enfermedad inflamatoria intestinal y el síndrome de intestino irritable (Gebhart & Bielefeldt, 2016).

2.1.5.2 Transducción

Es el proceso mediante el cual el estímulo nocivo es convertido en señal eléctrica para posteriormente poder conducir esta información nociceptiva hacia el asta posterior de la médula espinal (APME). Este proceso se lleva a cabo en los nociceptores, mediante canales iónicos específicos involucrados en la conversión del estímulo nocivo a señales eléctricas aferentes (Lumpkin & Caterina, 2007). Actualmente se han identificado una amplia variedad de vías de transducción para la señal nociceptiva en la cual están implicados varios canales iónicos que controlan la excitabilidad de los nociceptores. No obstante, la investigación clínica actual se ha centrado en los canales iónicos ASIC, TRP y canales Nav (Shields y otros, 2012). Los cuáles serán descritos a continuación.

❖ Canales Iónicos implicados en el proceso de Transducción

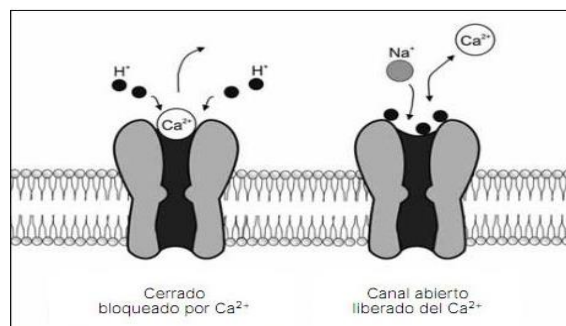
- **Canales Iónicos Sensibles al Ácido (ASIC)**

Son un grupo de canales de sodio que se activan por reducciones transitorias del pH extracelular, independientemente del voltaje. Estos canales además de poseer sitios de unión para H^+ , que es su principal ligando, posee sitios de unión para cationes Ca^{2+} y Zn^{2+} , los cuales regulan su funcionamiento. Los canales ASIC, se expresan en órganos somatosensoriales y ciertas terminaciones nerviosas libres, y aunque se ha descubierto una amplia variedad, se conoce que solo dos canales (ASIC3 y ASIC1b) funcionan en la nocicepción ácida (por ejemplo, inflamación, isquemia) (Wemmie y otros, 2006).

El mecanismo de acción de los canales ASIC se ha estudiado extensamente. En estado inactivo, el Ca^{2+} normalmente ocluye el poro del canal, pero cuando los protones lo activan, el Ca^{2+} se desplaza del vestíbulo del canal y deja el poro libre para que pueda ingresar iones Na^+ y en menor medida Ca^{2+} , lo que tiene un efecto despolarizante sobre la célula (Mercado & Vega, 2005). Se puede observar el mecanismo de acción en la Figura 3. Estos canales no solo participan en la nocicepción sino en otros procesos como el daño isquémico, la activación de las aferentes vestibulares, la transmisión sináptica y la potenciación a largo plazo (Garza, 2007). Los canales ASIC también se han vinculado con varios procesos de enfermedad en el sistema nervioso central y periférico, incluida la epilepsia, depresión, migrañas y dolor neuropático. Su importancia es tal que algunos estudios han sugerido que la modulación farmacológica de los canales ASIC pueden aliviar el dolor y convertirse en agentes útiles para este propósito (McEntire y otros, 2016).

Figura 3

Mecanismo de Activación de los Canales ASIC



Nota. A la Izquierda, el Canal ASIC en Estado Inactivo, el Ca^{2+} bloquea la entrada de Na^+ . A la Derecha el Canal ASIC Activado, los iones H^+ , desplazan el Ca^{2+} del vestíbulo del canal dejando el poro libre para la entrada de Na^+ . Tomado de Canales iónicos sensibles a la concentración de protones por F. Mercado & R. Vega, 2005. Revisión en Neurociencia: Revista de Neurología, 41(11), p. 671. DOI:10.33588/rn.4111.2005400. Copyright, 2005.

- **Canales TRP (Receptores de Potencial Transitorio)**

Son canales iónicos no selectivos que median los flujos de varios cationes Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} . Estudios clínicos han demostrado que estos canales pueden ser activados por una variedad de estímulos ambientales, como sustancias químicas, temperatura, estiramiento/presión, osmolaridad y pH (Tsagareli & Nozadze, 2020). Debido a su distribución tisular amplia, que incluye el músculo liso, el epitelio, las células inmunes, el músculo esquelético, corazón y neuronas, los canales TRP actúan como sensores celulares para una amplia variedad de estímulos mecánicos, químicos y físicos. Además, están involucrados en diferentes sensaciones, como olfato, gusto, tacto, cambios de temperatura, inflamación, dolor, regulación cardiovascular, tono del músculo liso y secreción salival (Galán y otros, 2015). La activación de los canales TRP puede ser mediada por diversas moléculas y estímulos, desde protones hasta metabolitos del ácido araquidónico o incluso cambios en la osmolaridad. Sin embargo, la disfunción de los canales TRP se ha relacionado con diversas enfermedades, como síndromes de dolor crónico, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca y enfermedades neurodegenerativas (Jordt & Ehrlich, 2007).

Descripción General de los Canales TRP

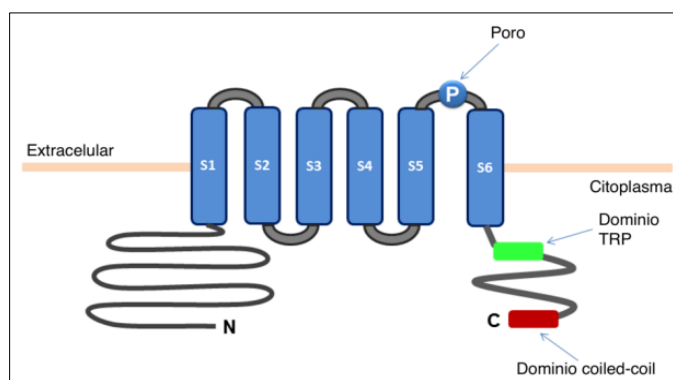
La superfamilia de los canales TRP, presente tanto en humanos como en otras especies, comparten una estructura compuesta por 6 dominios proteicos transmembrana (S1 a S6), con una región que forma un poro entre los dominios transmembrana S5 y S6, con extremos terminales C- y N- intracelulares (Montell, 2005). Esto se puede observar en la Figura 4.

La mayoría de los canales TRP desempeñan un papel en el sistema nervioso periférico, y alrededor de 30 genes codifican más de 100 tipos de canales TRP, que se clasifican en siete subfamilias que incluyen canónica (TRPC), vanilloide (TRPV), anquirina (TRPA), melastatina (TRPM), mucolipina (TRPML), policistina (TRPP) y no mecanorreceptoras. (TRPN). Cada subfamilia consta de uno a ocho miembros.

Durante décadas, estudios han demostrado que los canales TRP participan en la regulación de procesos cruciales en el dolor: transducción, transmisión, modulación (Montell y otros, 2002). Entre todos los canales TRP descubiertos, solo TRPV1, TRPA1, TRPV3, TRPV4 y TRPM8, han atraído la atención porque se ha demostrado que se expresan en los nociceptores, y son relevantes para la transducción nociceptiva (Dai, 2016).

Figura 4

Canales TRP



Nota. Canal TRP (TRPM8), la formación de un poro permeable a cationes entre dos dominios transmembrana. Tomado de Caracterización de nuevos compuestos inhibidores de termorreceptores TRPM8” por C. Decouty, 2018. Universitas Miguel Hernández, p. 8, <http://dspace.umh.es/bitstream/>, Copyright, 2018.

TRP como Sensores del Dolor

TRPV1. El mecanismo molecular del dolor era poco comprendido hasta que se clonó el receptor de capsaicina (TRPV1) en 1997. La capsaicina es una sustancia que se encuentra en los chiles, es un compuesto químico irritante para los mamíferos que produce una sensación de ardor en la boca. El canal TRPV1 se expresa tanto en las terminales periféricas, en las terminales centrales, en el GRD, GT (Kobayashi y otros, 2005), que no solo se activa por capsaicina, sino también por el calor nocivo ($\geq 43^\circ \text{C}$) y productos químicos exógenos y endógenos, como alcanfor, pH bajo, metabolitos del ácido araquidónico, poliaminas, entre otros (Xu y otros, 2005). Ratones con deficiencia de TRPV1 muestran una pérdida completa de las respuestas fisiológicas y conductuales a la capsaicina, una disminución de respuesta al calor nocivo, pero respuesta normal a estímulos mecánicos nocivos (Bölcskei y otros, 2005).

TRPA1. Es otro canal catiónico no selectivo de la familia TRP, curiosamente TRPA1 se coexpresa mucho con TRPV1, y también este es un receptor polimodal, que se activa con estímulos químicos, térmicos ($\leq 18^\circ \text{C}$), mecánicos y osmóticos (Nagata y otros, 2005). Como sensor químico detecta una amplia gama de sustancias exógenas como picantes del aceite de mostaza, y sustancias endógenas como productos del estrés oxidativo, metabolitos de prostaglandinas, radicales peróxido de hidrogeno (Macpherson y otros, 2007). TRPA1 juega un papel clave en la percepción del dolor causado por sustancias químicas, ya que la nocicepción producida por estas sustancias se reduce o elimina significativamente en ratones *knockout* para TRPA1 (Kerstein y otros, 2009). Aunque la propiedad termosensorial de TRPA1 aún es controvertida, como sensor térmico, se activa en respuesta a estímulos fríos nocivos (Sawada y otros, 2007). También se ha propuesto que TRPA1 podría detectar estímulos nocivos mecánicos en su función

como sensor mecánico, aunque se requiere mayor verificación de esta idea (Sotomayor y otros, 2005).

TRPV3. Estos canales responden al calor, participando en la transducción de la sensación del calor y el dolor por calor. A diferencia de los canales TRPV1 que se activan a temperaturas $\geq 43^{\circ}\text{C}$, los TRPV3 se activan a 33°C , pero cuando las temperaturas alcanzan niveles nocivos, TRPV3 y TRPV1 demuestran una mayor actividad. Pese a todas estas similitudes, los canales TRPV3 no responden a la capsaicina o al pH ácido (Smith y otros, 2002).

TRPV4. Otro termosensor que se activa con temperatura cálida ($\geq 27^{\circ}\text{C}$), se detectó originalmente como un canal osmosensorial. Pero también se activa con estímulos físicos y químicos, por lo que se lo puede definir como un receptor polimodal. Ratones que carecen de TRPV4 muestran una marcada reducción en la sensibilidad a la presión, lo que sugiere un papel esencial de TRPV4 en el complejo mecanosensorial de alto umbral (Suzuki y otros, 2003).

TRPM8. Es descrito como un sensor de temperaturas frías ($\leq 25^{\circ}\text{C}$), y también puede activarse mediante compuestos refrescantes como mentol, icilina. Investigaciones han observado la importancia del canal TRPM8 en la percepción del frío ambiental y en la transducción del dolor por frío (Pogorzala y otros, 2013).

Canales TRP en el Dolor Inflamatorio

El dolor inflamatorio sucede cuando los mediadores inflamatorios se liberan en el sitio de la lesión, estimulando la activación y sensibilización de la vía nociceptiva (Andersson y otros, 2008). Estos mediadores incluyen citocinas proinflamatorias, quimioquinas, especies reactivas de oxígeno, aminas vasoactivas, iones (H^+ , K^+),

bradicinina, prostaglandinas, leucotrienos, histamina, sustancia P, tromboxanos, neurotrofinas, entre otros. La sensibilización de los nociceptores debido a estos mediadores inflamatorios reduce el umbral de activación y aumenta la capacidad de respuesta (Van Loon y otros, 2010). Se cree que la activación y/o sensibilización de canales TRP es el principal mecanismo subyacente del dolor inflamatorio. En ratones, estudios indican que los canales TRPV1, TRPA1 y TRPV4 podrían contribuir significativamente a este tipo de dolor (Dai, 2016).

Canales TRP en el Dolor Neuropático:

El dolor neuropático es iniciado por una lesión o enfermedad primaria en el sistema nervioso somatosensorial. Luego que ocurre algún daño a los nervios periféricos, la expresión de los canales TRP (TRPV1, TRPA1, TRPV3 y TRPM8) disminuye en la neurona lesionada (Obata y otros, 2005). Al mismo tiempo, ciertos canales TRP, como TRPV1 y TRPA1 se regulan al alza en las neuronas cercanas intactas, además, las neuronas dañadas liberan factores de crecimiento y neurotransmisores en el área de la lesión que producen un aumento en la excitabilidad y/o sensibilización en las neuronas circundantes (Hudson y otros, 2001). Sin embargo, estudios realizados en ratones *knockout* han proporcionado poca evidencia que respalde la idea de que TRPV1 y TRPA1 sean contribuyentes esenciales en el dolor neuropático (Kwan y otros, 2006). Por el contrario, la hiperalgesia mecánica inducida por paclitaxel, vincristina o diabetes se redujo considerablemente en ratones *knockout* para TRPV4, lo que sugiere un papel fundamental de TRPV4 en la mecanotransducción en el contexto de una lesión nerviosa (Alessandri-Haber y otros, 2008). Además, el bloqueo farmacológico de TRPM8 conduce a una reducción en la hipersensibilidad al frío inducida por lesiones nerviosas, lo que

indica que TRPM8 también podría desempeñar un papel trascendental en el dolor neuropático inducido por enfriamiento (Knowlton y otros, 2011).

En Resumen. los canales TRP actúan como sensores químicos, térmicos y mecánicos en los nociceptores. Y aunque se ha detectado una amplia variedad de los mismos, de forma particular, los TRPV1 y TRPA1 son esenciales en el dolor de tipo inflamatorio, mientras que TRVP4 y TRPM8, podrían contribuir significativamente en la hipersensibilidad neuropática a los estímulos mecánicos y al frío, respectivamente.

- **Canal de Sodio Voltaje Dependiente (N_{av})**

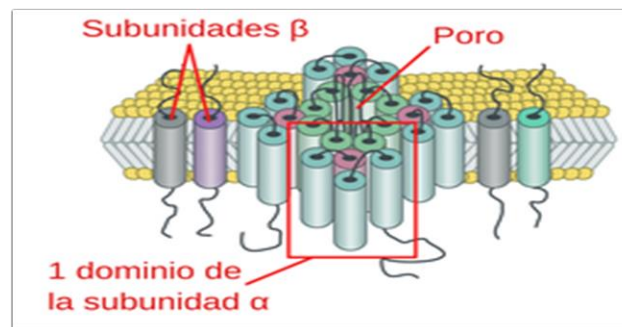
Los N_{av} , aunque no están asociados clásicamente con la transducción nociceptiva, están muy involucrados en la transición de la transducción a la transmisión y la generación de potenciales de acción. Estudios han demostrado nueve isoformas de N_{av} (1.1 – 1.9). De estas isoformas, N_{av} 1.7, 1.8 y 1.9 han demostrado ser determinantes clave en la excitabilidad del nociceptor (Brouwer y otros, 2014). Los N_{av} tienen una amplia distribución encontrándose en las terminaciones de nervios libres epidérmicos, músculo esquelético, músculo cardíaco, corteza cerebral, cerebelo; y debido a esta amplia distribución, los anestésicos que antagonizan los canales N_{av} deben administrarse localmente para evitar efectos secundarios sistémicos no deseados (Persson y otros, 2010).

Los canales N_{av} , están compuestos por una subunidad α y un número variable de subunidades β . La subunidad α se compone de 4 dominios y cada dominio contiene seis segmentos transmembrana (S1-S6). La subunidad α forma un poro a través del cual fluyen iones (Figura 5). Por otra parte, las subunidades β son importantes para determinar la

localización en los tejidos, los umbrales de voltaje y las tasas de flujo de iones (Labster Theory, 2021).

Figura 5

Canales de Sodio Voltaje Dependientes (Na_v)

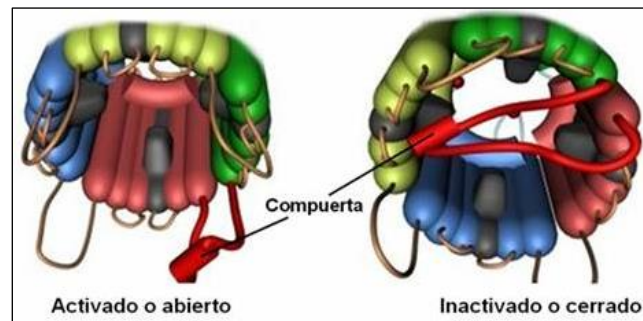


Nota. Tomado de Canales iónicos de Sodio por Labster Theory, 2021, https://theory.labster.com/sodium_channel-es/, Copyright, 2021.

Durante el potencial de membrana en reposo, los canales Na_v se encuentran cerrados, entonces no se produce la entrada de iones, pero con la despolarización de membrana, los sensores de voltaje (S4) causan el movimiento de la puerta de activación, lo que permite que los iones de sodio extracelular ingresen a través de la subunidad α . El breve período de afluencia de iones sodio, provoca un aumento significativo en el potencial de membrana alcanzando eventualmente el umbral requerido para la generación de potencial de acción. A medida que el potencial de membrana se vuelve más positivo, los dominios III y IV conocidos como la puerta de inactivación rápida, ocluye el canal Na_v y detiene una mayor afluencia de iones sodio adicionales (Figura 6). Durante el período de inactivación, los canales Na_v son refractarios para más estímulos, hasta que la membrana se repolarice por completo (McEntire y otros, 2016).

Figura 6

Compuerta del Canal de Sodio



Nota. Cambios de Conformación de los Canales de Sodio vistos desde el interior celular. A la izquierda está un canal activado, pasan cerca de 7000 iones de Na^+ por milisegundo, que es el tiempo que dura abierto. A la derecha se muestra el mismo canal cerrado por la compuerta. Ésta conformación también se obtiene por el efecto de los anestésicos locales que impide el paso de iones Na^+ y mantiene la membrana despolarizada. Tomado de: “Anestésicos Locales” por A. Gironés, 2010, AnestesiaR, <https://anestesiario.org/2010/revision-anesteticos-locales-i/>, Copyright, 2010.

Ciertas mutaciones que provocan la ganancia de función de estos canales se asocia con síndromes dolorosos como neuropatías de fibra fina. En cambio, cuando las mutaciones provocan pérdida de función de estos canales se produce insensibilidad congénita al dolor (Bennett & Woods, 2014).

❖ Mecanismo de Transducción

La transducción de la señal nociceptiva comienza con la despolarización de la membrana celular, conocida como potencial generador, que puede desencadenar un potencial de acción si alcanza el umbral adecuado (Gold & Gebhart, 2010). Normalmente,

en ausencia de estímulos, los nociceptores tienen poca actividad espontánea debido a una conductancia elevada de K^+ a través de los canales de K^+ (Jeske y otros, 2010). Estos canales de K^+ pueden inhibir la función de los nociceptores mediante un proceso denominado hiperpolarización, en el que la salida de iones positivos de la célula conduce a una reducción en la excitabilidad neuronal y una disminución de la frecuencia y la intensidad de los potenciales de acción generados por los nociceptores (Kirchhoff y otros, 1992).

La transducción de estímulos nocivos puede requerir la interacción de varias proteínas específicas posicionadas de manera única dentro de la membrana del nociceptor. Tres clases de proteínas de la superficie celular que se encuentran en las neuronas sensoriales se han estudiado con detalle: canales iónicos, receptores metabotrópicos acoplados a proteína G y receptores para neurotrofinas o citocinas. Sin embargo, es difícil determinar con precisión las proteínas involucradas y su posición en el proceso de transducción para un estímulo específico, limitando el desarrollo de fármacos que bloqueen de manera selectiva este proceso para tratar estados de dolor crónico (Gold & Caterina, 2008).

2.1.5.3 Transmisión

Es el proceso en el cual la información nociceptiva es transmitida desde la periferia a la médula espinal, luego al tálamo y finalmente a la corteza cerebral para ser percibida como dolor (Urch, 2007). A continuación, detallamos el proceso de transmisión en distintos niveles neuronales.

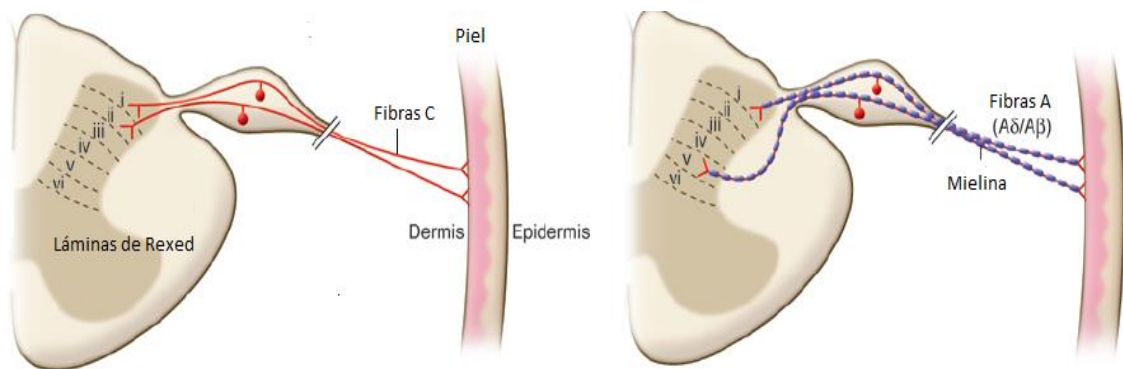
❖ Asta Posterior de la Médula Espinal

Los aferentes centrales de las neuronas pseudounipolares ingresan a la médula espinal en la zona de entrada de la raíz dorsal, al entrar forman colectivamente el fascículo

dorsolateral (tracto de Lissauer) que está presente en todos los niveles de la médula espinal. Estos procesos centrales se bifurcan en ramas cortas ascendentes y descendentes para terminar en láminas diana (láminas de Rexed) de la asta dorsal donde hacen sinapsis con neuronas de segundo orden (o con interneuronas). Las fibras A δ terminan superficialmente en la lámina I o profundamente en las láminas IV/V. Las fibras C terminan en la lámina II y en menor proporción en la lámina I y III. Como la mayoría de aferentes primarios hacen sinapsis con interneuronas, se produce una modulación significativa del dolor, antes de hacer sinapsis con neuronas de proyección de los tractos ascendentes (tracto espinotalámico) (Pedregas & Molino, 2008).

Figura 7

Láminas de Rexed y Sinapsis de las Fibras A δ y C



Nota. Láminas de Rexed, a la izquierda (fibras C) con su aferente periférico que inerva la piel (dermis/epidermis) y su proceso central se proyecta a las láminas superficiales I y II de la asta dorsal. A la derecha, fibras mielinizadas nociceptivas (A δ) y no nociceptivas (A β) que se proyectan a la lámina superficial I y lámina profunda V. Adaptado de: "Nociceptors: the sensors of the pain pathway" por A. Dubin & A. Patapoutian, 2010, San Diego, California, USA: The Journal of Clinical Investigation, 120(11), p. 3762, doi:10.1172/JCI42843. Copyright, 2010.

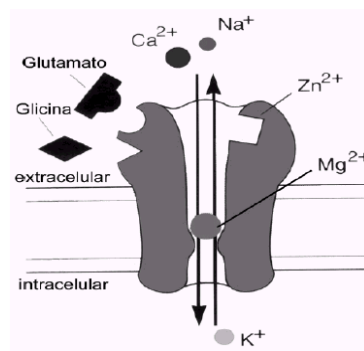
- **Los Receptores del Glutamato en la transmisión del Dolor**

En el proceso de transmisión de señales nociceptivas a nivel espinal, el glutamato es el principal neurotransmisor involucrado. Este se une a receptores ionotrópicos de N-metil-D-aspartato (NMDA), AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) y kainato, así como a receptores metabotrópicos están acoplados a proteínas G y se dividen en tres grupos: mGlu1, mGlu2/3 y mGlu4/6/7/8. La acción del glutamato en las vías del dolor está mediada principalmente por receptores ionotrópicos y en menor medida receptores metabotrópicos (Fouilloux y otros, 2004).

Los receptores ionotrópicos NMDA tienen varios sitios de unión, incluyendo glutamato, glicina, serina y Zn^{2+} . Este receptor es permeable a iones Ca^{2+} y Na^+ , pero normalmente está bloqueado por Mg^{2+} sensible al voltaje. La activación del receptor NMDA requiere una despolarización parcial, que es mediada por los receptores AMPA y Kainato. Esto permite la remoción del bloqueo por Mg^{2+} , lo que resulta en la entrada de iones Na^+ y Ca^{2+} y la salida de K^+ . Esto lo podemos verificar en la Figura 8. Además, la conductancia de Ca^{2+} a través del canal iónico del receptor NMDA es mayor en comparación a otros receptores iónicos para el glutamato (Nishi y otros, 2001).

Figura 8

Receptor NMDA



Nota: Receptor NMDA, se observa sitios de unión para Glutamato, Glicina, Zn^{2+} . En estado inactivo presenta un bloqueo de Mg^{2+} que impide la entrada de iones Ca^{2+} , Na^+ y salida de iones K^+ por el mismo poro. Tomado de: NMDA, un receptor polifacético por J. Dávila, 2010, Universidad de Málaga.

<https://www.uma.es/estudios/centros/Ciencias/publicaciones/encuentros/encuentros83/nmda.html>, Copyright, 2010.

Efectos del Dolor Crónico en la transmisión espinal

El dolor crónico no es simplemente una versión prolongada del dolor agudo. La repetición de señales dolorosas conduce a cambios físico-químicos en las vías nerviosas, lo que las hace más sensibles a las señales de dolor y resistentes a impulsos anti-nociceptivos. Estas señales a menudo se fijan en la médula espinal como una memoria de dolor, lo que resulta en hipersensibilidad en la médula espinal y activación de neuronas espinales con menor estímulo periférico (Guerrero y otros, 2022). Los mecanismos de modulación encefálico del dolor no son capaces contrarrestar este efecto, asimismo, las endorfinas y demás neurotransmisores inhibitorios no alcanzan a mantener la demanda y pierden efectividad (Petrenko & Shimoji, 2001).

Se ha demostrado que los antagonistas de NMDA, como la ketamina y el dextrometorfano, son efectivos en la disminución de la intensidad del dolor después de la estimulación eléctrica o química. En contraste, se han llevado a cabo estudios sobre la anestesia suplementada con Mg^{2+} durante una histerectomía abdominal o con Mg^{2+} previo a la cirugía, y no se ha encontrado ningún efecto beneficioso en el alivio del dolor (Fouillieux y otros, 2004).

- **Conexiones Inhibitorias en el Asta Posterior de la Médula Espinal**

El SNC cuenta con conexiones inhibitorias mediadas por neurotransmisores como la glicina, el GABA (ácido γ aminobutírico), los endocannabinoides y las encefalinas que proporcionan inhibición tónica en el asta dorsal. A diferencia del glutamato, que es el principal neurotransmisor excitatorio, la atenuación aguda de la excitatoria también puede ocurrir por liberación de glicina y GABA de las interneuronas inhibitorias (Kirkpatrick y otros, 2015). Además, el sistema opioide inhibitor intrínseco del SNC también participa en la inhibición de señales en el asta dorsal mediante las encefalinas que se liberan a través de interneuronas activadas, se unen a receptores opioides para ejercer acciones inhibitorias (Enna & McCarson, 2006).

- ❖ **Vías Ascendentes (Neuronas de segundo orden)**

En el SNC, los cuerpos celulares de las neuronas de segundo orden se encuentran en el APME. A través de sus axones, estas neuronas forman dos importantes tractos: el espinotalámico y el espinorreticular. El primero se encarga principalmente de transmitir la información del dolor al cerebro, mientras que el segundo está involucrado en la modulación del dolor. Ambos tractos son fundamentales en la percepción y procesamiento del dolor (Villeneuve, 2002).

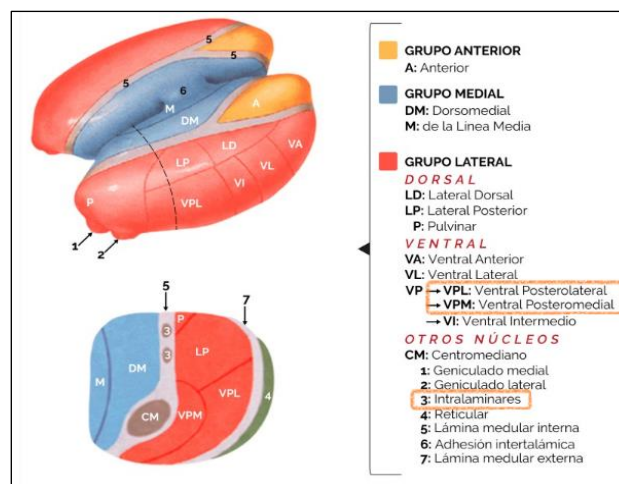
- **Tracto Espinotalámico**

Después de que las neuronas de primer orden hacen sinapsis con las neuronas de segundo orden, sus axones cruzan la línea media hacia el lado contralateral, formando el tracto espinotalámico. Este es el principal sistema de vías que asciende la información del

dolor desde la médula espinal hasta la corteza cerebral y se divide en dos componentes: el tracto espinotalámico lateral, que transmite información nociceptiva y térmica, y el tracto espinotalámico ventral, que transmite información táctil protopática (Al-Chalabi y otros, 2022). Además, ambos componentes del tracto espinotalámico envían información al núcleo ventral posterolateral del tálamo, pero también envían algunas proyecciones al núcleo ventral posteromedial y a los núcleos intralaminares del tálamo (Psico-Guía, 2020). En la Figura 9, podemos observar las representaciones de los núcleos talámicos mencionados.

Figura 9

Núcleos del Tálamo



Nota: Proyecciones Talámicas del tracto espinotalámico. Adaptado de: Tálamo: características y funciones por Psico-guía, 2020, <https://www.psico-guiaclinica.com/talamo-caracteristicas-y-funciones/>, Copyright, 2020.

- **Tracto Espinoreticular**

Filogenéticamente, el tracto espinoreticular es más antiguo que el tracto espinotalámico. El tracto espinoreticular está integrado principalmente de axones que

ascienden ipsilateralmente, aunque también existe una pequeña cantidad que se desplaza hacia el lado opuesto (tractos espinoreticulares contralaterales). Los axones del tracto espinoreticular hacen relevo en la formación reticular, estructura responsable del despertar y la vigilia. Los impulsos de la formación reticular se transmiten bilateralmente a través de fibras reticulotalámicas hacia los núcleos intralaminares del tálamo. Se cree que los núcleos intralaminares tienen múltiples funciones, incluyendo la modulación de la información sensorial, la atención y el control motor (Soja y otros, 2001). El tracto espinoreticular a más de encargarse de la transmisión de señales nociceptivas, también cumple un papel importante en la modulación y el control descendente del dolor (Nieuwenhuys, 2009).

❖ **Neuronas de Tercer Orden**

Aquellas fibras que llegan al núcleo ventral posterolateral del tálamo, terminan en la corteza somatosensorial primaria, S1 del lóbulo parietal de la corteza cerebral. Además, este núcleo envía proyecciones directas a la corteza somatosensorial secundaria, S2, mientras que el núcleo ventral posteromedial se proyecta principalmente a la corteza somatosensorial secundaria (S2). Los núcleos intralaminares, por otro lado, se conectan con el cuerpo estriado (núcleo caudado y putamen), así como con las cortezas S1, S2, la circunvolución del cíngulo y la corteza prefrontal (Kestler, 2014). Los núcleos intralaminares del tálamo se les ha asociado con la regulación de la actividad cortical y la restauración de la conciencia, y en particular, la región anterior de estos núcleos parece responder a tareas motoras, mientras que la región posterior, organiza información límbica, motora y asociativa (Smith y otros, 2004). Dada su capacidad para enviar proyecciones a las estructuras límbicas y sensomotoras de la corteza, se piensa que los

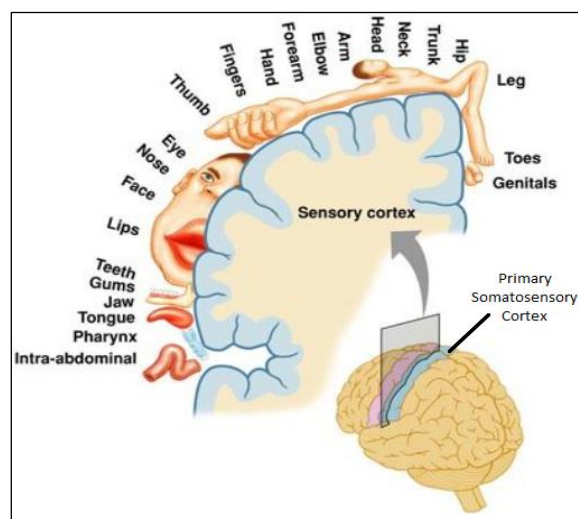
núcleos intralaminares son importantes para la integración de las funciones afectivas y motoras que impulsan las conductas propositivas (Vertes y otros, 2012).

❖ **Proyecciones a la Corteza Somatosensorial**

La corteza sensorial primaria (S1), corresponde a las áreas 3a, 3b, 1 y 2 de Brodmann. La corteza somatosensorial secundaria (S2) consiste en el área 43 de Brodmann. Los axones de las neuronas talámicas de tercer orden terminan en regiones somatotópicamente correspondientes de la corteza somatosensorial primaria. Las áreas del cuerpo con mayor representación en el área cortical son la cabeza y el miembro superior, lo que refleja la gran capacidad discriminativa que poseen las estructuras de estas regiones (García R. , 2014). Estudios de imagen funcional han demostrado que las señales nociceptivas también se proyectan en la corteza cingulada anterior, que se conecta con la corteza límbica y desempeña un papel en el aspecto emocional del dolor (Neuropsike, 2016)

Figura 10

Homúnculo de Penfield Sensorial



Nota. Corteza Somatosensitiva Primaria (S1), el homúnculo sensitivo representando las partes del cuerpo proporcionales a la cantidad de corteza dedicada a percibir las. Tomado de: Homúnculo Sensitivo por P. Rodríguez, 2020, www.d.umn.edu, Copyright, 2020.

❖ **Transmisión del Dolor Visceral**

El dolor visceral se caracteriza por ser difuso y mal localizado. Los nociceptores de órganos viscerales se encuentran principalmente en las capas más profundas del tejido conectivo que rodea a los órganos internos, donde son estimulados por la distensión, la inflamación y otros estímulos nocivos que pueden causar dolor visceral, estas señales dolorosas son transmitidas por el tracto espinotalámico, el tracto espinoreticular, pero el tracto espinoparabraquial constituye una vía importante para la transmisión nociceptiva visceral (Sánchez-Jiménez & Castro, 2019). El tracto espinoparabraquial inicia en las neuronas de lámina I de Rexed, y en la *pars caudalis* del núcleo espinal del trigémino, estando constituido fundamentalmente por fibras cruzadas que siguen el cordón lateral de la médula espinal hasta el tronco encefálico, donde después de alcanzar el núcleo parabraquial (NPB) envían proyecciones hacia la amígdala y hacia el núcleo ventromedial del hipotálamo (Dolopedia, 2020). El núcleo parabraquial, situado en la protuberancia, medialmente al pedúnculo cerebeloso superior, actúa en la integración de las respuestas vegetativas y motivacionales ante el dolor (Gebhart & Bielefeldt, 2016).

2.1.5.4 Modulación

Es bien sabido que existe una diferencia entre la realidad objetiva de un estímulo doloroso y la respuesta subjetiva al mismo. Ejemplo, lesiones traumáticas que ocurren durante competencias atléticas o durante una guerra a menudo se reportan como poco

dolorosas, aunque en otras circunstancias pueden ser extremadamente dolorosas. Esta disociación implica que nuestro cuerpo tiene un mecanismo intrínseco para modular la percepción del dolor, lo que puede dar ventaja para una mayor supervivencia en todas las especies (Patel, 2010). Este mecanismo de modulación permite el control facilitador o nociceptivo y el control inhibitorio o anti-nociceptivo sobre la señal dolorosa. Aunque la modulación de la información nociceptiva puede ocurrir en todo el curso del impulso nervioso, la principal capacidad de modulación se encuentra en el SNC, aunque también puede iniciar en el SNP a nivel de las terminaciones nerviosas libres (Piérola, 2007). El proceso de modulación del dolor es un área compleja de estudio y comprensión en la neurociencia y en la medicina, ya que involucra múltiples procesos neuronales y emocionales en el cerebro y otros sistemas del cuerpo. A continuación, detallamos brevemente algunos procesos de modulación que ocurren en los distintos niveles neuronales.

❖ **Matriz del Dolor**

Los estudios de Resonancia Magnética funcional (fRM) han demostrado la importancia de diversas estructuras corticales y subcorticales en la experiencia del dolor. Entre ellas se encuentra el tálamo, la corteza cingulada anterior (CCA), la ínsula, la corteza somatosensorial, la amígdala, el hipotálamo, la sustancia gris periacueductal (SGPA) y la región rostral ventromedial de la médula oblongada (RRVMO). Todas estas estructuras conforman una “matriz del dolor” que básicamente consiste en una red de regiones cerebrales que trabajan juntas para procesar y modular la experiencia del dolor (Bingel & Tracey, 2008). Es importante resaltar que esta red no funciona como una vía regulatoria rígida, sino que trabaja en conjunto para realizar distintas funciones

neurológicas, como la cognición, la emoción, la motivación y la sensación (Tracey & Johns, 2010). De esta manera la modulación del dolor es un proceso complejo que involucra múltiples estructuras cerebrales y emocionales.

❖ **Mecanismos Moduladores Corticales**

La Corteza Cerebral es una de las principales áreas donde se produce la modulación nociceptiva, es capaz de mediar respuestas inmediatas ante estímulos nocivos y experiencias afectivas posteriores. También puede modular reacciones motoras somáticas reflejas y participar en la organización de respuestas somáticas voluntarias. Las respuestas autonómicas, como las reacciones cardiorrespiratorias, vasomotoras y endócrinas, están mediadas por mecanismos subcorticales, pero pueden ser facilitadas o prolongadas por la acción de ciertos mecanismos corticales (Cervero, 2012). Además, los estados emocionales también pueden influir en la percepción del dolor, y aunque el tronco encefálico contiene el circuito neuronal crítico para la modulación del dolor, este puede ser modificado por centros cerebrales más altos, estando significativamente influenciado por la ansiedad del individuo, experiencias previas del dolor o incluso la expectativa analgésica, la cual se ve reducida en individuos con dolor crónico (Naser & Kuner, 2018).

❖ **Mecanismos Moduladores Subcorticales**

▪ **Papel de la Sustancia Gris Periacueductal (SGPA) en la Modulación Descendente del Dolor**

Desde hace décadas, se sabe que la activación de la SGPA, ya sea eléctricamente o mediante la administración de opioides, produce una fuerte antinocicepción y analgesia

en modelos animales y humanos. Tanto la amígdala como la CCA pueden modular la nocicepción a través de interacciones directas e indirectas con la SGPA, lo que finalmente activa los mecanismos inhibidores del dolor opioidérgicos descendentes (Eippert y otros, 2009). La CCA posee proyecciones directas con la SGPA y conexiones recíprocas con núcleos talámicos mediales que se comunican con la SGPA. Por otro lado, la SGPA recibe impulsos nociceptivos ascendentes dirigidos desde las astas dorsales de la médula hacia los núcleos parabraquiales. A través de sus conexiones recíprocas con la RRVMO, la SGPA contribuye a la modulación descendente del dolor (Fields y otros, 2005). Estudios en ratas han demostrado que el aumento de la activación de las neuronas de la SGPA provoca la excitación de las neuronas de la RRVMO e inhiben los reflejos nocifensivos. En consecuencia, la SGPA está estratégicamente ubicada para modular tanto las entradas nociceptivas como la percepción del dolor al interactuar con proyecciones ascendentes y descendentes de numerosos sitios (Behbehani & Fields, 1979).

- **Papel de la Región Rostral Ventromedial de la Médula Oblongada (RRVMO) en la Modulación Descendente del Dolor: Células “On” y “Off”**

La RRVMO se considera actualmente como el componente central del sistema modulador en el tronco del encéfalo, juega un papel fundamental en la regulación descendente del dolor. Está compuesta por el núcleo del rafe magno, el núcleo reticular gigantocelular (*pars alfa*) y el núcleo paragigantocelular lateral. Aunque esta región recibe señales de tálamo, la mayor parte de entradas provienen de la SGPA. Las proyecciones neuronales de la SGPA son transmitidas a la RRVMO y luego a la lámina del asta dorsal de la médula espinal que contribuyen en la función nociceptiva (Heinricher y otros, 2009). Estas proyecciones se denominan el sistema SGPA-RRVMO-médula

espinal, y se considera como la vía clásica reguladora descendente del dolor (Wang y otros, 2017).

Las neuronas de la RRVMO se dividen en 3 poblaciones: “células – On”, “células – Off”, “células neutras”. Las células - On, al activarse promueven el dolor, las células – Off, al contrario, regulan el dolor hacia la inhibición, y las células neutras no se han vinculado a un proceso relevante en el dolor (Wei y otros, 2008). A la RRVMO también se le considera el principal sitio de acción de los opioides. La administración de opioides, sistémicos, o directamente en la SGPA o en la RRVMO, han demostrado mejorar y mantener la actividad de las células – Off que normalmente son inactivadas ante un estímulo nocivo. Este aumento de actividad de las células – Off está mediado por receptores opioides μ , lo que da como resultado la inhibición de la liberación de GABA que habitualmente inhibe la actividad de las células - Off (Heinricher y otros, 2009). A diferencia de las células Off, las células On son la única población de neuronas de la RRVMO directamente inhibidas por los opioides, a través de los receptores opioides μ . Las células On, contienen GABA, cuando se activan y liberan este neurotransmisor, actúan sobre las células Off y las inhibe, produciendo un efecto neto facilitador en la transmisión nociceptiva (Xie y otros, 2005).

❖ **Modulación del Dolor a nivel del Asta Posterior de la Médula Espinal**

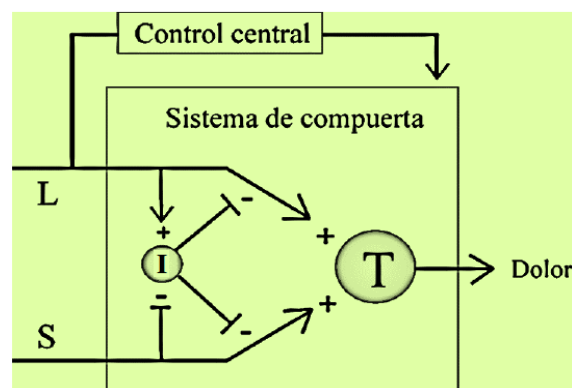
En las láminas superficiales del APME, existen interneuronas que se activan mediante vías descendentes de la SGPA y la RRVMO, los cuales contienen neurotransmisores inhibitorios como GABA, glicina y encefalinas, sugiriendo que su liberación contribuye al control descendente del dolor (Kirkpatrick y otros, 2015).

▪ Teoría Original de la Compuerta

En 1965, la revista Science publicó información anatómica de las vías nociceptivas conocidas hasta esa fecha y propuso la “teoría de la compuerta” para explicar la modulación del dolor a través del tacto. Según esta teoría, una compuerta ubicada en las astas dorsales de la médula espinal (específicamente en la lámina II de Rexed) regulaba el paso de la señal nociceptiva desde la neurona nociceptiva periférica hasta las neuronas del SNC (Rodríguez y otros, 2020). Para facilitar la comprensión, se presenta un diagrama a continuación (Figura 11).

Figura 11

Diagrama de la Teoría Original de la Compuerta



Nota. Las fibras S son neuronas sensibles al dolor y estimulan a las neuronas T, las cuales transmiten la señal nociceptiva a centros superiores. Se propuso que esta señal puede ser inhibida por interneuronas I en las astas dorsales de la médula espinal. Sin embargo, los nociceptores inhiben esta señal reguladora, permitiendo la apertura de la compuerta. Por otra parte, las fibras L, relacionadas con el tacto periférico, pueden estimular interneuronas inhibitorias (I), obstaculizando las señales provenientes de neuronas nociceptivas, lo que dificulta la activación final de neuronas de segundo orden, provocando el cierre de la compuerta. Tomado de: Bases fisiológicas de la Analgesia por D. Rodríguez, M. Ríos & O. Brenes, 2020, Revista médica de la Universidad de Costa

Actualmente no hay duda de que existe una compuerta de control que ha tenido un fuerte impacto en la clínica, en el manejo del dolor de los pacientes y en el desarrollo de fármacos y terapias innovadoras que ofrecen la esperanza de aliviar esta dolencia. Sin embargo, esta teoría es poco precisa y simplifica en gran medida la verdadera arquitectura de los circuitos celulares presentes a nivel medular (Moayedi & Davis, 2013).

La teoría original de la compuerta sugiere que las aferencias tipo S, representadas en la Figura 11, tenían una única vía de proyección que permitía su integración. Sin embargo, en la actualidad, se han identificado subpoblaciones de nociceptores, lo que ha llevado a asociar las fibras S del modelo original con dos tipos de neuronas; las fibras A δ y las fibras C. Por otra parte, las fibras L del modelo original corresponden a las neuronas A β del tacto discriminador, las cuales responden a la deformación mecánica en forma de presión y vibración (Duan y otros, 2018).

Un aspecto clave de la teoría original de la compuerta es que las neuronas de segundo orden nociceptivas (T) pueden recibir aferencias directas de las fibras S y L. Sin embargo, muchos estudios han demostrado la existencia de varias vías entre las fibras de tacto (A β) y las nociceptivas (A δ y C). Estas vías, formadas por interneuronas inhibitorias impiden la producción del dolor ante estímulos táctiles suaves. En la teoría original se conocen como neuronas "I" (Prescott y otros, 2014). Además de ser inhibitorias, estas interneuronas liberan péptidos opioides, como la encefalina. Asimismo, existen interneuronas, algunas GABAérgicas y otras glicinérgicas, que también inhiben la producción del dolor. Estas interneuronas pueden ser activadas por aferencias provenientes de diferentes partes del cuerpo, tales como la piel, los músculos, el tallo cerebral y las estructuras corticales (Duan y otros, 2018).

2.1.5.5 Percepción

La percepción del dolor es un proceso complejo que implica una cascada de señalización periférica, procesamiento central, activación cortical y finalmente una respuesta conductual. Una revisión sistemática de 172 artículos encontró que existen factores biopsicosociales que pueden contribuir a las diferencias en la sensibilidad al dolor entre hombres y mujeres sanos. A pesar de que la participación de factores hormonales y fisiológicos en estas diferencias es inconsistente o está ausente, algunos estudios sugieren que la alodinia y la hiperalgesia secundaria pueden ser más pronunciadas en mujeres que en hombres. La eficiencia de los sistemas inhibidores endógenos del dolor en las mujeres es un tema controvertido, y no se aplica a todas las formas de dolor. En cuanto a los factores psicológicos, se ha reportado que la depresión puede no mediar las diferencias sexuales en la percepción del dolor, mientras que el papel de la ansiedad es ambiguo. Los factores cognitivos y sociales parecen explicar parte de las diferencias de género en la percepción del dolor. Por último se ha reportado que la historia de dolor pasado puede influir en las respuestas femeninas al dolor (Racine y otros, 2012).

2.1.6 El Dolor Crónico y su impacto en el Sistema Nervioso

La mayoría de las personas que experimentan dolor nociceptivo agudo también experimentarán una resolución del dolor cuando la lesión sane. Desafortunadamente, el 20 – 30% de los pacientes experimentarán dolor persistente a pesar de la resolución del desencadenante inicial. En esta situación el dolor usualmente ya no es un marcador de daño tisular sino una necesidad percibida de proteger el tejido corporal en ausencia de un peligro real (Sluka y otros, 2013).

El dolor crónico es un tipo de dolor que se caracteriza por ser impreciso, multifocal y a menudo estar asociado con otros síntomas somáticos, como la falta de energía, los trastornos del sueño, de la memoria o concentración y estados de ánimo deprimidos. También es más frecuente en mujeres y en personas mayores de 40 años. De hecho, algunos autores han identificado un “fenotipo del dolor” que incluye factores como el sexo femenino, antecedentes personales de trauma, antecedentes familiares de dolor y una tendencia a interpretar las situaciones negativas de forma catastrófica (Clauw, 2015).

El dolor crónico se describe mejor como una enfermedad del cerebro porque ocurre cuando una persona comienza a percibir la sensación de dolor en ausencia de desencadenantes nociceptivos. Un concepto conocido como “Sensibilización Central” es un proceso subyacente común que ocurre en la mayoría de las condiciones de dolor crónico y describe cambios funcionales demostrables dentro del sistema nervioso (Clauw, 2015). La sensibilización central puede ser descrita como una hiperactividad de la neuromatriz del dolor que da como resultado un sistema nervioso hiperactivo. Por otra parte, el SNP se vuelve más propenso a enviar señales de dolor al SNC (descrito como cambios “de abajo hacia arriba”), mientras que el cerebro y la médula espinal desarrollan menos influencia inhibitoria para minimizar las salidas del dolor (descrita como cambios de “arriba hacia abajo”), siendo todos estos mecanismos responsables de cambios desfavorables en el dolor crónico (Descalzi y otros, 2015).

Los estudios también acusan a la inflamación tanto local como sistémica, ser mecanismos potenciales para el desarrollo de la sensibilización central y el dolor crónico. También existe evidencia de que los nervios aferentes en la médula espinal muestran una respuesta excitatoria potenciada en el dolor crónico. Y a nivel cerebral, las imágenes funcionales muestran claras diferencias en la actividad neuronal en las áreas involucradas en el procesamiento del dolor en comparación con los controles sanos. Por ejemplo,

neuroimágenes muestran cambios en la amígdala, cíngulo anterior, corteza insular y el núcleo accumbens, que son áreas involucradas en la modulación del dolor (Moseley & Butler, 2015). La función cerebral superior también se ve afectada, pues se especula que la desorganización cortical altera el homúnculo sensorio motor y produce una experiencia de dolor más generalizada, sin mencionar que personas con dolor crónico a menudo adquieren “una memoria del dolor” desadaptativa en la que ciertos movimientos comienzan a producir dolor sin nocicepción. Finalmente, las vías descendentes del dolor son vulnerables al cambio desadaptativo. Por ejemplo, niveles más bajos de neurotransmisores que inhiben el dolor (es decir, ácido gamma-aminobutírico, serotonina, norepinefrina) y niveles más altos de neurotransmisores que promueven el dolor (es decir, glutamato, sustancia P) se encuentran en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con fibromialgia y pueden afectar negativamente la percepción del dolor (Daenen y otros, 2015).

Todos estos mecanismos se combinan para crear un sistema nervioso con un umbral reducido para la inducción del dolor en combinación con una respuesta amplificada al mismo. Entonces el dolor deja de ser un marcador preciso de daño tisular o peligro, y la patología secundaria “la sensibilización central” se vuelve más relevante (Booth y otros, 2017).

La complejidad del dolor crónico y los efectos emocionales que genera, lleva a muchos pacientes a buscar soluciones terapéuticas por sí mismos, y la automedicación con AINES es una alternativa comúnmente utilizada. Sin embargo, esta práctica puede conducir a riesgos y efectos negativos en la salud cardiovascular, especialmente cuando se ingieren dosis altas o se prolonga su uso. A continuación, realizamos una breve descripción del impacto cardiovascular de estos fármacos.

2.1.6.1 Dolor Crónico y AINES

Los AINES son una clase de fármacos ampliamente utilizados por su capacidad para aliviar el dolor y la inflamación en muchas enfermedades, incluyendo enfermedades inflamatorias sistémicas. El mecanismo antiinflamatorio de los AINES consiste en la inhibición de dos enzimas de la ciclooxigenasa (COX), COX-1 y COX-2 (Madridejos, 2012).

La COX-1 se encuentra de forma constitutiva en una variedad de tejidos, mientras que la COX-2 se induce en respuesta a la inflamación. Varios estudios observacionales han sugerido que el uso prolongado de algunos AINES se asocia con un mayor riesgo cardiovascular en comparación con otros fármacos de la misma clase (Schjerning y otros, 2020). Por ejemplo, un metaanálisis publicado en la revista *Circulation* concluyó que el diclofenaco se asocia con un mayor riesgo cardiovascular que el naproxeno (Dong y otros, 2018). Se han propuesto diversos mecanismos fisiopatológicos para explicar estos efectos secundarios cardiovasculares, como el desequilibrio entre la prostaciclina y la prostaglandina E2, sustancias que tienen funciones vasodilatadoras frente al tromboxano A2 vasoconstrictor, o la retención de sodio y agua que se produce por la inhibición de COX-2, lo que agrava la hipertensión, la insuficiencia cardíaca y aumenta el riesgo de eventos cardiovasculares (Cannon & Cannon, 2012).

2.1.6.2 Dolor Crónico y los Estrógenos

El efecto de los estrógenos en el dolor crónico ha sido extensamente estudiado, y se ha demostrado que estas hormonas pueden afectar tanto la sensibilidad del SNC como del SNP. Los estrógenos pueden influir en los receptores del dolor y neurotransmisores, lo que a su vez puede aumentar o disminuir la sensibilidad al dolor. Además, los

estrógenos pueden tener un efecto en los procesos inflamatorios y la respuesta inmunitaria del cuerpo, lo que puede influir en la percepción del dolor (Dawn, 2022). Algunos estudios sugieren que los estrógenos pueden interactuar con los opioides endógenos en el cerebro para modular la respuesta al dolor. Sin embargo, otros estudios han encontrado que la falta de estrógenos en la menopausia puede aumentar el dolor crónico y la inflamación, mientras que los tratamientos que aumentan los niveles de estrógenos pueden mejorar el dolor en algunas mujeres. En general, la relación entre estrógenos y el dolor es más compleja de lo que se puede afirmar. Pues hay evidencia que sugiere que los estrógenos pueden tener un efecto analgésico o puede aumentar la sensibilidad al dolor según el contexto clínico y los mecanismos involucrados (Panevin y otros, 2022).

2.1.6.3 Dolor Crónico y Alteraciones Genéticas

El mecanismo preciso de cómo los genes afectan la susceptibilidad o experiencia del dolor crónico no se entiende por completo debido a la complejidad de la enfermedad y la interacción entre diferentes factores biológicos y ambientales. Sin embargo, hay evidencia de que la alteración de ciertos genes que están involucrados en la transmisión y percepción del dolor pueden contribuir a la susceptibilidad al dolor crónico (Meng y otros, 2015). Actualmente se están realizando estudios para identificar estos genes. Algunos ejemplos de genes que se están estudiando incluyen el gen COMT, que está involucrado en la degradación de la dopamina y se ha relacionado con una respuesta aumentada al dolor (Sadhasivam y otros, 2014), y el gen SCN9A, que codifica un canal de sodio y ha sido vinculado a una mayor susceptibilidad al dolor neuropático (Reimann y otros, 2010). Sin embargo, se requiere más investigación para comprender completamente la relación entre los genes y el dolor crónico.

2.2 Factores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular

Los factores de riesgo de ECV actualmente se definen como una característica biológica, un hábito o un estilo de vida que aumenta la probabilidad de padecer o de morir a causa de una enfermedad cardiovascular en aquellos individuos que lo presenten. El estudio Framingham, iniciado a mediados del siglo XX identificó numerosos factores de riesgo asociados con enfermedad cardiovascular, los cuales han servido para abordar sistemáticamente la epidemia de ECV. Estos factores de riesgo se dividen en dos categorías: *no modificables*, como la edad, el sexo y los factores genéticos o antecedentes familiares; y *modificables*, siendo estos últimos más importantes ya que su prevención es posible. Algunos factores de riesgo modificables incluyen hipertensión arterial, diabetes, obesidad, hiperlipidemia, tabaquismo y falta de actividad física apropiada (Lobos & Brotons, 2011). Estos mismos factores de riesgo afectan a las personas que viven en países de América Latina, como lo han demostrado dos estudios recientes de casos y controles, el INTERHEART y el INTERSTROKE (Koon & Rafiq, 2021).

Las enfermedades cardiovasculares son responsables de un elevado número de muertes en los EE. UU. En el 2019, se reportaron 874.613 decesos, superando en número a todas las formas de cáncer y enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores combinadas. Además, entre 2015 y 2018, alrededor de 126,9 millones de adultos en los EE. UU. presentaron alguna forma de ECV y se estimó que los costos directos e indirectos de estas enfermedades ascendieron a un total de US\$ 378 mil millones en el 2017 y 2018 (US\$ 226.200 millones en costos directos y US\$ 151.800 millones en pérdida de productividad/mortalidad). En 2019, la enfermedad coronaria fue responsable del 41,3% de las muertes atribuibles a ECV en los EE. UU., seguida del accidente cerebrovascular (17,2%) y enfermedades de las arterias (2,8%) (American Heart Association, 2022).

2.2.1 Estratificación del Riesgo de Enfermedad Cardiovascular

El riesgo cardiovascular se refiere a la probabilidad de desarrollar enfermedades cardiovasculares en un plazo determinado mediante dos componentes distintos. Por un lado, se consideran las manifestaciones de la ECV, que incluyen la mortalidad cardiovascular, las complicaciones cardiovasculares letales y no letales, y las complicaciones cardioisquémicas (ya sean objetivas, como el infarto agudo de miocardio o subjetivas, como la angina de pecho), así como las cerebrovasculares y otras complicaciones. Por otro lado, se toma en cuenta el lapso de tiempo utilizado para hacer el cálculo, puede ser de 5, 10 años o toda la vida (Alegría & Alegría, 2012).

Actualmente existen diversas calculadoras para predecir el riesgo cardiovascular, entre ellas la Escala Framingham, QRISK3, la Calculadora de ACC/AHA (2013), la Calculadora de la OMS, SCORE y tablas de Gaziano (2008). Estas escalas difieren en los criterios que utilizan para determinar el riesgo y en el evento que están diseñadas para predecir. La escala Framingham ha sido considerada como un referente en la práctica clínica, aunque una limitante es que requiere de exámenes de laboratorio (colesterol total, HDL) para obtener el puntaje de riesgo, lo que genera aumento de costos de atención médica y limita su cálculo en ciertas unidades médicas (Orellana y otros, 2021). Como alternativa, se dispone de las tablas de Gaziano, diseñadas en el 2008 a partir de los datos de la primera encuesta examinadora de salud y nutrición nacional de EE.UU. (NHANES I), que permite determinar el riesgo de ECV a 5 años sin necesidad de resultados de análisis de laboratorio, pues utiliza parámetros que pueden ser obtenidos durante la consulta médica inicial, como el sexo, antecedentes de diabetes y tabaquismo, grupo etario, presión arterial sistólica e índice de masa corporal. Con esta información y el empleo de la tabla correspondiente se determina el riesgo de ECV, que puede ser Bajo <10%, Moderado >10-20% y Alto >20%. Lo novedoso de este método es su similitud de

categorías de estratificación en comparación con otros modelos que precisan valores de laboratorio para emitir un porcentaje de riesgo cardiovascular, pues los valores de discriminación predictiva para las Tablas de Gaziano son de 0,83 en mujeres y 0,78 en hombres (Gaziano y otros, 2008).

Según Pandya et al., las tablas de Gaziano pueden reemplazar otras escalas basadas en las pruebas de laboratorio, como Framingham y SCORE, para ambientes de riesgo alto y bajo, dado que los resultados obtenidos son similares (Pandya y otros, 2015). Además, las tablas de Gaziano permiten obtener una puntuación con mayor rapidez, incluso desde la primera visita al consultorio, y a un menor costo tanto para el paciente como para el sistema sanitario.

A continuación, realizamos una descripción general de los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y algunos mecanismos fisiopatológicos de asociación con el dolor crónico.

2.2.2 Sobrepeso y Obesidad

El sobrepeso y la obesidad son condiciones que se definen como una acumulación excesiva de grasa corporal que afecta negativamente la salud. La OMS define la obesidad como un IMC de más de 30 kg/m², que afecta a más de 650 millones de adultos en todo el mundo. Por su parte, el sobrepeso se define como un IMC de 25 a 29,9 kg/m², afectando a más de 1,9 billones de personas en el mundo. Estas condiciones pueden provocar comorbilidades como la hipertensión arterial, dislipidemia, diabetes mellitus tipo II, enfermedad del hígado graso, enfermedades cardíacas y algunos tipos de cáncer, las cuales según la OMS causan la muerte de alrededor de 3,4 millones de adultos en todo el

mundo (WHO, 2019). Además, la obesidad suele producir otros problemas reconocidos como el estigma social, cambios de ánimo y el dolor persistente. Varios estudios se han enfocado en la relación entre la obesidad y el dolor crónico, demostrando que aproximadamente el 40% de las personas obesas padecen dolor crónico, siendo la prevalencia proporcional al IMC (Coaccioli y otros, 2014).

La combinación de obesidad y dolor crónico pueden empeorar significativamente la salud cardiovascular, más que cada condición de manera individual. Un IMC más alto se correlaciona con mayor discapacidad y dolor más intenso, además de facilitar el desarrollo de diversas condiciones musculoesqueléticas degenerativas e inflamatorias (Ogden y otros, 2014). La Organización de las Naciones Unidas (ONU) y la OMS han declarado la obesidad en Latinoamérica como una epidemia en aumento, que se registra desde hace varias décadas. El informe más reciente del Banco Mundial sobre obesidad en América Latina, publicado en el 2020, indica que aproximadamente 6 de cada 10 personas adultas sufre de sobrepeso u obesidad (Consultor Salud, 2021).

2.2.2.1 Limitaciones del índice de masa corporal (IMC) en la evaluación de la obesidad y la importancia de otras medidas antropométricas.

El índice de masa corporal (IMC) es una medida ampliamente utilizada para evaluar el peso corporal de un individuo, que se calcula dividiendo el peso en kilogramos entre la altura en metros al cuadrado (kg/m^2). Con base en este índice, se asigna a cada persona una de las seis categorías establecidas internacionalmente, y que son: $<18,5$ kg/m^2 : “bajo peso”, $18,5 - 24,9$ kg/m^2 : “normal”, $25 - 29,9$ kg/m^2 : “sobrepeso”, $30 - 34,9$ kg/m^2 : “Obesidad clase I”, $35 - 39,9$: “Obesidad clase II”, igual o superior a 40 kg/m^2 : “Obesidad clase III” (Suárez & Sánchez, 2018). Sin embargo, el IMC no discrimina entre la masa libre de grasa (músculo y hueso) y la masa grasa, ni proporciona

información sobre la distribución de la grasa corporal. En particular, la grasa abdominal, especialmente la intra-abdominal, ha demostrado tener un fuerte impacto en la salud cardiovascular (Ladeiras y otros, 2017). Por esta razón, los protocolos actuales de investigación complementan la medición del IMC con otras medidas antropométricas que describen mejor la distribución de la grasa abdominal.

❖ **Obesidad Central e Índice Cintura/Altura**

La acumulación de grasa en el abdomen y alrededor de los órganos internos (obesidad central) está significativamente relacionada con factores de riesgo metabólico y aterosclerosis (Wan y otros, 2020). El tejido adiposo visceral secreta adipocinas, que en exceso provoca inflamación vascular y resistencia a la insulina, llevando a un incremento en los niveles de azúcar en la sangre y la concentración del colesterol. Estas condiciones contribuyen al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión y la aterosclerosis (Wensveen y otros, 2015). Además, la obesidad central se ha relacionado con un aumento de la inflamación sistémica, que puede causar arteriopatía y aumentar el riesgo de coágulos sanguíneos que conducen a eventos cardiovasculares graves como ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares (Aparecida y otros, 2020).

La identificación de la obesidad central es crucial, debido a su asociación con factores de riesgo metabólico. La Federación Internacional de Diabetes (IDF) ha recomendado medir la circunferencia abdominal para definir esta obesidad. Sin embargo, esta medida se ve limitada por diferentes puntos de corte que difieren entre varias organizaciones y regiones del mundo, debido a la gran variabilidad étnica, racial y de complejión morfológica. Por ejemplo, para centro y sudamericanos étnicos y personas del sureste asiático, se proponen valores de circunferencia abdominal de 90 cm o más

para hombres y de 80 cm o más para mujeres. Pero, la diversidad étnica y de mestizaje en un mismo país dificulta la aplicación de un punto de corte en un individuo específico (Corona-Meléndez y otros, 2022). Actualmente, el índice cintura/altura se considera un fuerte predictor de adiposidad abdominal y se ha propuesto como un criterio superior para definir la obesidad central debido a su mayor sensibilidad y especificidad que otros métodos. Además, diversos estudios han demostrado que este índice tiene un mayor poder de predicción del riesgo cardiovascular que otras medidas antropométricas, como el IMC o la circunferencia abdominal (Ortiz y otros, 2018). Por ejemplo, Ashwell y colaboradores llevaron a cabo dos revisiones sistemáticas en el 2010 y 2012 con más de 300.000 adultos de 18 países, incluyendo caucásicos, asiáticos y centroamericanos, y encontraron que el índice cintura/altura tenía un área bajo la curva ROC de 0,704, mayor que la circunferencia abdominal (0,693) y la relación cintura/cadera (0,671). Además, el índice cintura/altura establece solo un punto de corte de normalidad ($<0,5$) para hombres y mujeres. En resumen, el índice cintura/altura tiene un 4-5% mejor poder de discriminación ($p<0,01$) que el IMC o la medida de circunferencia abdominal para detectar la obesidad central (Ashwell y otros, 2012).

2.2.2.2 Asociación entre la Obesidad y el Dolor Crónico: aspectos genéticos, hormonales e inflamatorios.

La identificación de mecanismos fisiopatológicos de relación entre la obesidad y el dolor crónico podría permitir a los médicos atender mejor las necesidades de los pacientes afectados. En la actualidad con la evidencia disponible es difícil definir si la obesidad es un factor de riesgo para el dolor crónico o viceversa, o simplemente son dos condiciones comórbidas, pues los mecanismos de relación entre la obesidad y el dolor

son multifactoriales e involucran las interacciones de múltiples factores (Janke y otros, 2007).

A continuación, describimos algunos mecanismos fisiopatológicos de asociación entre la obesidad y el dolor crónico.

- **Aspectos Genéticos**

Un número creciente de publicaciones científicas y clínicas han investigado genes específicos que contribuyen tanto a la obesidad como a la hernia de disco lumbar. Un ejemplo de esto es la asociación entre mutaciones en el gen ACAN, que codifica el Agrecano (proteoglicano, componente principal de la matriz extracelular del cartílago hialino), con la degeneración de los discos intervertebrales y la obesidad en pacientes con hernia de disco lumbar dolorosa (Cong y otros, 2014).

- **Aspectos Hormonales**

La leptina es una hormona producida en el tejido adiposo que juega un papel importante en la regulación del apetito y del gasto energético. Sin embargo, en obesidad, se puede presentar resistencia a la acción de la leptina, lo que significa que los niveles de leptina en la sangre son elevados pero la señal de saciedad, para reducir la ingesta de alimentos, no funciona correctamente. Esto puede deberse a una disfunción en el receptor de la leptina en el cerebro o una disminución de la sensibilidad del receptor (Rosado y otros, 2006). La leptina promueve la liberación de dopamina en el cerebro y algunos estudios sugieren que la resistencia a la leptina puede estar relacionada con una disfunción del sistema de recompensa del cerebro, lo que a su vez podría afectar la modulación central del dolor asociada a la dopamina (Burghardt y otros, 2012). Sin embargo, se necesita realizar más investigaciones para comprender mejor este mecanismo.

- **Aspectos Inflamatorios Locales**

Asimismo, se ha demostrado que el aumento de las concentraciones de leptina puede desencadenar un proceso inflamatorio articular provocando cambios en la homeostasis del cartílago y resultando en la degeneración del mismo (Vuolteenaho y otros, 2013). El mecanismo sugerido, es que esta hormona induce una mayor producción de metaloproteinasas de matriz, mediadores proinflamatorios y óxido nítrico en los condrocitos, lo que promueve el daño en las articulaciones (Penninx y otros, 2004). Este efecto se encuentra respaldado por el hecho que un dolor más intenso está significativamente asociado con concentraciones sinoviales altas de leptina e IL-6 en pacientes con artrosis de cadera y de rodilla.

- ❖ **Aspectos Inflamatorios Sistémicos: Inflamación Sistémica de bajo grado en la Obesidad.**

Algunas investigaciones han demostrado que en enfermedades como la obesidad se presenta un estado inflamatorio sistémico crónico de bajo grado, que involucra a varias células y moléculas pertenecientes al sistema inmune innato, como los receptores tipo *Toll* (TLRs). Estos receptores normalmente juegan un papel importante en el reconocimiento específico de componentes microbianos de patógenos. Sin embargo, en pacientes con obesidad, diabetes mellitus y síndrome metabólico existe un aumento sistémico de ácidos grasos que pueden actuar como ligandos para algunos TLRs. Los TLRs a su vez inducen la activación de rutas de señalización que culminan con la translocación del factor de transcripción nuclear kappa B (NF- κ B), clave en la cascada inflamatoria porque conduce a la producción y secreción de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6 y sobre todo TNF- α (Blancas-Flores y otros, 2009). A pesar de que los TLR se expresan en su mayoría en células de linaje hematopoyético, un creciente número

de estudios reporta su expresión en otros tipos celulares, como los adipocitos. Por lo tanto, los depósitos de grasa contribuyen de manera importante a mantener un estado inflamatorio sistémico crónico de bajo grado. En la sección “Inflamación Sistémica de Bajo Grado” se encontrará mayor detalle.

Hay otro mecanismo que también contribuye a este estado inflamatorio, relacionado con la hormona adiponectina. Normalmente, los adipocitos secretan esta hormona, que tiene propiedades antiinflamatorias. Sin embargo, a pesar de que las personas obesas tienen más grasa corporal total, varios estudios muestran que tienden a tener niveles más bajos de adiponectina, especialmente aquellas personas con obesidad y diabetes mellitus. En un estudio realizado en modelos murinos con obesidad inducida por una dieta alta en grasas, se observó una sobreexpresión del inhibidor de la cinasa kappa-B ($IKK\beta$), una enzima encargada de fosforilar y degradar el inhibidor $I\kappa B$. Esta fosforilación permite la liberación del $NF-\kappa B$ y su translocación al núcleo, lo que da lugar a la expresión de una gran cantidad de genes relacionados con la respuesta inflamatoria (Cai y otros, 2005).

❖ **Relación entre la Obesidad y Dolor Neuropático**

Conocer algunos mecanismos inflamatorios relacionados con la obesidad ha llevado a la especulación de una posible relación entre la obesidad y el dolor neuropático. Un estudio realizado en más de 11.000 personas de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición de los Estados Unidos encontró una asociación significativa entre la obesidad y el dolor neuropático (Ciampi de Andrade y otros, 2019). Los resultados sugieren que la obesidad puede ser un factor de riesgo importante para el desarrollo del dolor periférico y la neuropatía asociada. Además, estudios electrofisiológicos en

personas con obesidad han demostrado alteraciones en los potenciales de acción de los nervios periféricos (Falo y otros, 2021). Al parecer el estado inflamatorio sistémico crónico de bajo grado puede llevar a una sensibilización periférica y central en el sistema de transmisión del dolor, lo que desencadena hiperalgesia y alodinia (Hozumi y otros, 2016). Además, cuando los nervios periféricos se lesionan, las citoquinas proinflamatorias pueden promover el daño axonal y la desmielinización del nervio, lo que sugiere que la inflamación sistémica causada por la obesidad puede contribuir a los síntomas de dolor neuropático (Myers y otros, 2006).

2.2.3 Tabaquismo

El tabaquismo sigue siendo la principal causa de enfermedades y muertes prevenibles. Fumar cigarrillo mata a más de 480.000 personas en los EE UU cada año. Además, las enfermedades relacionadas con el tabaquismo tienen un costo de más de 300.000 millones de dólares al año, lo que incluye casi 170.000 millones en atención médica directa para adultos y 156.000 millones en pérdida de productividad (CDC, 2019). Entre las muertes relacionadas con el tabaquismo, las ECV representan aproximadamente un tercio de los casos en el mundo (WHO, 2022). El tabaquismo activo, como pasivo, aumenta la incidencia de todas las fases de la aterosclerosis, más de 7.000 sustancias químicas, incluida la nicotina, el alquitrán y monóxido de carbono, contribuyen al desarrollo de las ECV a través de aumentos de la frecuencia cardíaca, la contractilidad miocárdica, inflamación, deterioro endotelial, formación de trombos y disminución de los niveles séricos de HDL (Barua & Ambrose, 2013). Además, los efectos del tabaquismo no solo se limitan a las ECV ateroscleróticas, sino también a hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular y tromboembolismo venoso, etc. De acuerdo

a las cifras publicadas por la OMS en el 2020, el 22,3% de la población mundial consumía tabaco, concretamente el 36,7% de todos los hombres y el 7,8% de las mujeres del mundo (OMS, 2022). En promedio, los fumadores pierden 10 años de vida en comparación con las personas que nunca fuman.

❖ **Riesgo Cardiovascular del Tabaquismo**

En cuanto a ECV, ningún nivel de tabaquismo es considerado seguro. Incluso fumar un solo cigarrillo al día ya representa, en sí mismo, la mitad del exceso de riesgo de ECV que fumar 20 cigarrillos al día. Este alto riesgo se debe a la aparición de vasoespasmo y agregación plaquetaria asociados con el consumo de tabaco (Law & Wald, 2003). Además, los no fumadores que están expuestos al humo del tabaco también presentan un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad por ECV. Un metaanálisis indicó que los fumadores pasivos tienen un aumento entre el 25 y 30% en el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (Barnoya & Glantz, 2005).

2.2.3.1 Efectos Negativos del Tabaquismo en la Salud Cardiovascular

❖ **Disfunción Endotelial:**

La disfunción endotelial es considerada el primer paso en la enfermedad vascular. Los componentes del humo del cigarrillo provocan disfunción endotelial mucho antes de se presenten los eventos clínicos. El endotelio sano produce sustancias que dilatan los vasos sanguíneos, como el óxido nítrico (ON), la prostaciclina y el factor hiperpolarizante derivado del endotelio. Pero cuando el endotelio se lesiona, se altera la síntesis y acción de estos vasodilatadores, y se desequilibra la relación entre vasodilatadores y

vasoconstrictores. El humo del tabaco reduce la disponibilidad del óxido nítrico y facilita la agregación plaquetaria, la activación de la cascada de la coagulación y deterioro del sistema fibrinolítico. Además, el tabaquismo aumenta la rigidez arterial que persiste durante una década después de dejar de fumar (Vanhoutte, 2009).

❖ **Deterioro de las Células Progenitoras Endoteliales (EPCs)**

Cuando el endotelio sufre daño, existe un mecanismo por el cual las paredes de los vasos lesionados se reparan y es a través del reclutamiento de células progenitoras endoteliales (*Endothelial Progenitor Cells, EPCs*). En los fumadores la capacidad de reparación endotelial se encuentra disminuida, pues tienen menos EPCs circulantes y una vasodilatación alterada. Además se ha observado que al dejar de fumar, mejora el número de EPCs circulantes y mejora la vasodilatación dependiente del endotelio (Kondo y otros, 2004).

2.2.3.2 Tabaquismo y el Dolor

El tabaquismo y el dolor crónico, representan dos condiciones altamente prevalentes, datos clínicos y epidemiológicos indican que la prevalencia del tabaquismo entre las personas con dolor puede ser hasta el doble de la observada en la población general. Una encuesta realizada con 9.282 adultos en los EE. UU., encontró una prevalencia de tabaquismo del 42% entre las personas que experimentan dolor crónico. Además, aquellas personas con dependencia a la nicotina, tenían casi el doble de probabilidades de presentar dolor crónico (odds ratio [OR] = 1,83; IC del 95 % [1,15, 2,90]) (Zvolensky y otros, 2009).

Existen datos que sugieren que la prevalencia de tabaquismo entre personas con dolor puede ser aún mayor en aquellos que también presentan un deterioro funcional

grave atribuido al dolor. Investigaciones indican que el 54% de los pacientes con dolor crónico que buscan tratamiento fuman regularmente, más del doble de la tasa de tabaquismo observada en la población general. Además, estos fumadores presentan comportamientos poco saludables, como una disminución de la actividad, una mayor dependencia de medicación y una mayor angustia emocional (Jamison y otros, 1991). La alta comorbilidad entre el dolor y el tabaquismo ha generado cargas adicionales para los pacientes y los sistemas sanitarios, por lo que ha sido un tema de gran interés para médicos e investigadores. Además, algunas condiciones médicas y síntomas dolorosos podrían contribuir a mantener la dependencia al tabaco.

❖ **Efectos moduladores de la Nicotina sobre el Dolor**

La evidencia actual sugiere que la nicotina puede tener efectos analgésicos de corta duración, posiblemente mediados por cambios en el sistema opioide endógeno. Sin embargo, la exposición crónica a la nicotina puede llevar a la tolerancia y reducción de la inhibición del dolor (Shi y otros, 2010). A continuación, presentamos una breve descripción del efecto de la nicotina sobre distintos sistemas de modulación central del dolor.

▪ **Efecto de la Nicotina en los Receptores Colinérgicos Nicotínicos (nAChR).**

Los nAChR, son receptores que cuentan con una amplia distribución, se pueden encontrar en: los ganglios autónomos, la unión neuromuscular y varios tejidos no neurales. La nicotina puede producir efectos antinociceptivos centrales al funcionar como agonista de los nAChR en el tronco encefálico, lo que resulta en la activación de las vías inhibitorias descendentes del dolor que modulan el dolor. Este es un mecanismo muy

relevante que incluso algunos investigadores concuerdan que los agonistas de los nAChR podrían llegar a ser una nueva clase de analgésicos (Gao y otros, 2010).

- **Efecto de la Nicotina en el Sistema Opiode Endógeno**

La evidencia disponible sugiere que fumar estimula la liberación de β -endorfinas y que los receptores opioides (μ , δ y κ) tienen afinidad por la nicotina. Los estudios con animales han demostrado que el efecto analgésico de la nicotina se reduce en ratones con el gen del receptor μ -opioide desactivado. Por lo tanto, los efectos antinociceptivos de la nicotina probablemente también estén mediados por receptores opioides μ . Sin embargo, es importante tener en cuenta que todos estos efectos benéficos de la nicotina sobre la modulación central del dolor, pueden disminuir ante la exposición crónica al humo del tabaco. Además, se podría requerir una mayor dosis de nicotina para lograr este efecto modulador central del dolor (Ditre y otros, 2007).

- **Efecto de la Nicotina en el Sistema de Recompensa del Cerebro**

La nicotina también ha demostrado tener propiedades analgésicas debido a su capacidad para desencadenar la liberación de dopamina, que a su vez estimula el sistema de la recompensa del cerebro, produciendo un efecto analgésico temporal. Sin embargo, en los fumadores habituales, la exposición crónica a la nicotina hace que los fumadores desarrollen tolerancia a la misma, y necesiten dosis más altas para obtener el mismo efecto analgésico. Además, fumar también produce cambios fisiológicos en el cuerpo, como el aumento de la presión arterial y la inflamación sistémica que contribuyen al aumento del dolor. Al mismo tiempo, los fumadores han mostrado tener mayor sensibilidad al dolor.

durante la abstinencia del tabaco, lo que hace que sea más difícil dejar de fumar (Robinson y otros, 2022).

❖ **Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) y el Dolor**

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es un importante problema de salud pública a nivel mundial que se relaciona principalmente con el consumo de tabaco. Según la OPS, en América Latina y el Caribe hay aproximadamente 28 millones de personas con EPOC (OPS, 2020). En México, la EPOC es la quinta causa de mortalidad ajustada por edad de 37,3 por cada 100.000 habitantes. El número de exacerbaciones que experimenta una persona con EPOC es un factor importante que influye en su pronóstico y mortalidad (BoehringerMX, 2021).

Actualmente, el tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC busca aliviar los síntomas respiratorios, mejorar la función respiratoria y equilibrar los gases en sangre. Sin embargo, la EPOC es una enfermedad multidimensional y durante las exacerbaciones es igualmente importante tratar las comorbilidades y los síntomas extrapulmonares. El dolor es un síntoma común en los pacientes con EPOC, incluso en las etapas tempranas de la enfermedad. Según algunos estudios, del 21 al 72% de los pacientes con EPOC estable informan dolor (van Dam y otros, 2014).

Aunque los mecanismos subyacentes del dolor en la EPOC no están claros, se han propuesto como factores contribuyentes el daño musculoesquelético, las comorbilidades y la inflamación sistémica. Un estudio publicado por la revista científica PLOS ONE evaluó la frecuencia y la gravedad del dolor en pacientes con EPOC en exacerbación aguda. El estudio realizó un seguimiento prospectivo de 50 pacientes con EPOC durante un año y encontró que, durante la exacerbación, 46 pacientes (92%) informaron dolor, en

comparación con 29 (58%) en la fase estable ($p < 0,001$). Además, se observó que la intensidad del dolor fue mayor durante la exacerbación, y que se localizó principalmente en el tórax en este período y en las extremidades durante la fase estable. El estudio también evidenció que el dolor está asociado con una mayor gravedad de exacerbación y una mayor duración de la hospitalización (Maignan y otros, 2019).

Al igual que se explicó en la sección sobre el sobrepeso/obesidad, los pacientes con antecedentes de tabaquismo también pueden presentar un estado inflamatorio sistémico crónico de bajo grado mediado por la estimulación de liberación de citoquinas inflamatorias como la IL-6 y el TNF- α , y la reducción de la producción de citoquinas antiinflamatorias como el factor de crecimiento transformante (TGF- β 1) (Derella y otros, 2021). Este efecto no solo aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades inflamatorias crónicas como EPOC, enfermedades cardiovasculares y metabólicas, sino que también puede aumentar la sensibilidad periférica de los nociceptores y la percepción del dolor.

2.2.4 Hipertensión Arterial

La hipertensión es el factor de riesgo modificable más común para las enfermedades cardiovasculares y la muerte. Para diagnosticarla se considera cifras persistentes iguales o superiores a 140/90 mmHg en dos o más tomas, según el consenso mundial de expertos. En la región de las Américas, se estima que entre el 20% y el 40% de la población adulta padece hipertensión arterial, lo que equivale a alrededor de 250 millones de personas. Además una proporción similar de personas tienen prehipertensión, que se diagnosticada con cifras de presión arterial sistólica de 120 – 139 mmHg o una presión diastólica de 80 – 89 mmHg (OPS, 2021). En México, se estima que el 31% de los adultos mayores de 20 años, es decir, alrededor de 76,4 millones de personas según el

Consejo Nacional de Población (CONAPO) en 2015, tienen hipertensión arterial sistémica. Cada aumento de 20 mmHg en la presión arterial sistólica (o de 10 mmHg en la presión arterial diastólica) duplica el riesgo de un evento coronario fatal (Rosas y otros, 2016).

2.2.4.1 Hipertensión Arterial como Factor de Riesgo Cardiovascular

La hipertensión arterial es un trastorno que afecta la salud del corazón, ya que supone una mayor resistencia para el mismo. En respuesta a este sobreesfuerzo, el corazón aumenta su masa muscular, lo que se conoce como hipertrofia ventricular izquierda. Sin embargo, este aumento de masa muscular no se acompaña de un aumento equivalente del flujo sanguíneo, lo que puede producir insuficiencia coronaria y angina de pecho, además, el músculo cardíaco se vuelve más irritable y predispone a las arritmias (Fundación Española del Corazón, 2023).

Por otra parte, la hipertensión puede provocar la rigidez y estrechamiento de las arterias, lo que resulta en una circulación sanguínea insuficiente. Esta situación puede desencadenar infartos cerebrales o incluso la rotura de una arteria, que causa una hemorragia cerebral. Además, esta condición puede afectar el suministro de sangre a los riñones, lo que puede desembocar en una insuficiencia renal que incluso requiera diálisis (Bakris , 2022).

2.2.4.2 Hipertensión Arterial y Dolor Crónico

La coexistencia de hipertensión arterial y dolor es común en la práctica clínica. El dolor es una señal de advertencia para prevenir el peligro y maximizar la supervivencia. Ante la presencia de un estímulo nocivo, se produce la activación de algunos componentes del sistema nervioso central y periférico que inducen respuestas

neuroendocrinas y autonómicas que pueden elevar la presión arterial como respuesta al estrés (Saccò y otros, 2013). Por ejemplo, la hipófisis anterior libera sustancias como la hormona adrenocorticotrópica, la β -endorfina y la prolactina; la corteza suprarrenal libera glucocorticoides; la médula suprarrenal, libera epinefrina y los nervios simpáticos, norepinefrina (France y otros, 2002). Todas estas sustancias inducen un aumento de la presión arterial, que es detectado por los barorreceptores carotídeos y aórticos que, además de inducir una reducción compensatoria de la presión arterial, también activan las vías descendentes moduladoras del dolor. Estas vías liberan norepinefrina y serotonina e inhiben la transmisión del dolor (Bruehl y otros, 2002).

Es probable que las alteraciones observadas en la relación PA – sensibilidad al dolor, estén reflejando alteraciones en los sistemas endógenos reguladores del dolor, pues hay evidencia que sugiere que tanto las vías inhibitorias y facilitadoras se alteran en condiciones de dolor crónico. Esta disfunción puede estar relacionada con la sensibilidad de los barorreceptores que parece estar disminuida en el dolor crónico por un aparente estado de agotamiento, que dificulta la activación de las vías descendentes inhibitorias del dolor normalmente activadas por un aumento en la estimulación de los barorreceptores (Maixner y otros, 1997). Estudios realizados en humanos han investigado la relación entre la hipertensión y la sensibilidad al dolor lumbar, uno de los dolores crónicos más prevalentes en la población general. En este estudio observaron una relación positiva entre la PA en reposo y la intensidad del dolor crónico, también llegaron a sugerir que esta disfunción reguladora del dolor es progresiva en relación a la duración del dolor (más de 2 años), es decir luego de los dos años de padecimiento de dolor crónico los sistemas moduladores descendentes del dolor activados por los barorreceptores, habrán disminuido su efectividad, posiblemente por un agotamiento gradual de los sistemas

inhibidores del dolor o cambios graduales en la función de los barorreceptores (Bruehl y otros, 2002).

Por tanto, es fundamental considerar la posible relación entre dolor y presión arterial en la práctica clínica, ya que su coexistencia puede influir en la regulación de la presión arterial y debe ser considerado por los profesionales de salud al manejar a estos pacientes.

❖ **Estado Inflamatorio Crónico en la Hipertensión Arterial**

Estudios recientes han identificado diversos mecanismos moleculares que contribuyen al desarrollo de la hipertensión arterial sistémica, en los cuales la inflamación parece jugar un papel fundamental en el engrosamiento de las capas íntima y media, la rigidez de las arterias y, de manera importante, en la disfunción endotelial. Estos estados inflamatorios también pueden alterar el perfil de expresión de moléculas en el endotelio vascular, lo que resulta en la secreción de moléculas como la selectina endotelial soluble, la trombomodulina, VCAM-1, ICAM-1 y el factor de von Willebrand (León Pedroza y otros, 2015). Estos cambios ocurren debido a la activación de la respuesta inmunitaria innata, que es mediada por los ácidos grasos libres (AGL) que actúan como DAMP metabólicos para finalmente desencadenar la activación de NF- κ B que promueve la producción de citoquinas proinflamatorias y especies reactivas de oxígeno (ROS) (Xiao & Harrison, 2020). Estudios realizados en modelos murinos han demostrado que la inhibición del NF- κ B reduce la presión arterial y protege contra la lesión renal (Loperena & Harrison, 2017). En la sección “Inflamación Sistémica de Bajo Grado” se ofrece mayor detalle del mecanismo inflamatorio sistémico de bajo grado.

Otra molécula inflamatoria que se ha visto implicada en el desarrollo de la hipertensión arterial sistémica ha sido la proteína C reactiva (PCR). La PCR disminuye

la producción de ON porque ejerce acción sobre la óxido nítrico sintetasa endotelial (eNOS); además, induce una mayor expresión de receptores tipo 1 de angiotensina (ATR1) en la musculatura vascular lisa, lo que favorece la activación de NF-kB por angiotensina II y la liberación de TNF- α . Es importante señalar que la PCR también inhibe la sintasa de prostaciclina, lo interfiere con el efecto vasodilatador mediado por prostaciclina. Asimismo, la PCR estimula la NADPH oxidasa, lo que incrementa los niveles de ROS (León Pedroza y otros, 2015).

Algunos estudios han demostrado que en personas hipertensas que presentan presión arterial adecuada al despertar, presentan mayor estabilidad de placa aterosclerótica en comparación con aquellos pacientes que despiertan con cifras elevadas de presión arterial. Esto se debe a una mayor actividad inflamatoria que se caracteriza por la presencia de más macrófagos y linfocitos T infiltrados que liberan una mayor cantidad de TNF- α luego de la activación del NF-kB (Marfella y otros, 2007).

2.2.4.3 Mecanismos de asociación entre la Hipertensión Arterial y el Dolor Neuropático

En la actualidad se ha demostrado que la hipertensión arterial, puede tener efectos negativos sobre el sistema nervioso, y puede aumentar el riesgo de padecer ciertas condiciones de salud que involucran el dolor neuropático. El mecanismo fisiopatológico por el que la presión arterial elevada produce daño a las fibras nerviosas periféricas, aún es objeto de estudio. Sin embargo, algunos mecanismos han sido propuestos para correlacionar este daño. Entre ellos: la disminución del flujo sanguíneo en los pequeños vasos sanguíneos que irrigan al sistema nervioso periférico y aumento del estrés oxidativo (Saccò y otros, 2013). Estos efectos pueden causar la muerte y disfunción de las fibras nerviosas, lo que puede producir una variedad de síntomas, como entumecimiento,

debilidad muscular y dolor. Además, la hipertensión arterial crónica también puede aumentar el riesgo de desarrollar otros factores de riesgo para la neuropatía periférica, como la diabetes mellitus y la dislipidemia (Román y otros, 2016). Asimismo, la hipertensión arterial crónica puede contribuir a la inflamación sistémica mediante el aumento de citoquinas inflamatorias, provocando una respuesta inflamatoria crónica de bajo grado. Estudios han demostrado que los pacientes hipertensos tienen niveles elevados de citoquinas proinflamatorias como la interleucina-6 (IL-6), factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y la interleucina-17 (IL-17) (Zhang y otros, 2005). Estas citoquinas proinflamatorias pueden alterar la producción de neurotransmisores, alterando la función normal de las células nerviosas (Simons & Nave, 2015). Sin embargo, se necesitan más investigaciones para esclarecer una relación causal entre ambos.

2.2.5 Diabetes

La diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando el organismo no la utiliza adecuadamente. Actualmente es la cuarta causa de muerte por enfermedades no transmisibles en las Américas. En el 2016, la prevalencia de la diabetes en adultos mayores de 18 años en esta región fue de 8,3% (International Diabetes Federation, 2017). Sin embargo, recientemente la Federación Internacional de Diabetes ha publicado nuevas cifras: a nivel mundial, 537 millones de adultos viven con diabetes. Asimismo, el Atlas de la Diabetes de la IDF señala que la prevalencia global de esta enfermedad ha alcanzado el 10,5%, y que casi la mitad (44,7%) de adultos que la padecen no han sido diagnosticados. Para el año 2045, las proyecciones indican que 783 millones de adultos vivirán con diabetes (IDF Diabetes Atlas, 2021). Los estudios sugieren que los hombres tienen mayor probabilidad de presentar diabetes

mellitus tipo 2, incluso con un peso proporcionalmente menor que las mujeres. Una de las razones detrás de este efecto es que los hombres tienden a almacenar más grasa en la zona abdominal, un factor de riesgo importante para el desarrollo de esta enfermedad (CDC, 2022).

2.2.5.1 Efectos Negativos de la Diabetes en la Enfermedad Cardiovascular

❖ Disfunción Endotelial en Estados Hiperglucémicos

La diabetes mellitus afecta el endotelio vascular de diversas maneras. Los estados hiperglucémicos crónicos, por ejemplo, reducen la producción de óxido nítrico, una molécula importante que dilata los vasos sanguíneos y mejora el flujo sanguíneo (Carvajal, 2017). El mecanismo por el cual la hiperglucemia reduce la producción de óxido nítrico involucra la disfunción endotelial debido al daño directo que causa el exceso de glucosa en las células endoteliales. Asimismo, los altos niveles de glucosa pueden incrementar la producción de especies reactivas de oxígeno, causando inflamación y un daño adicional al endotelio (Mudau y otros, 2012). Estos dos procesos disminuyen la actividad de la óxido nítrico sintasa, lo que afecta el funcionamiento normal de los vasos sanguíneos y aumenta la probabilidad de padecer enfermedades de las arterias coronarias y otras complicaciones cardiovasculares en personas con diabetes mellitus (Cruz y otros, 2011).

❖ Estado Inflamatorio Crónico de Bajo grado en la Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus también es una enfermedad relacionada con estados inflamatorios sistémicos crónicos de bajo grado, y el mecanismo fisiopatológico que ocurre en esta

enfermedad es similar al estado inflamatorio crónico de bajo grado observado en pacientes con obesidad, por ese motivo se remite al lector a la sección “Inflamación Sistémica de bajo Grado” para mayor detalle.

2.2.5.2 Hiperglicemia y Dolor Neuropático

La neuropatía diabética es una complicación sintomática muy común en los pacientes con diabetes mellitus. Se presenta en más del 10% de los pacientes al momento del diagnóstico y alcanza aproximadamente el 50% después de 10 años de evolución de la enfermedad (Botas y otros, 2017), Esta condición se caracteriza por presentar signos de disfunción en el sistema nervioso periférico, manifestándose de diversas maneras, por ejemplo, sensibilidad reducida o aumentada, así como sensaciones de ardor y alodinia mecánica. La hiperglicemia crónica es considerada como la principal causa de la neuropatía diabética, además, existe una clara relación entre el grado de hiperglicemia, la hemoglobina glicosilada y la presencia de neuropatía. El aumento de las concentraciones de glucosa, sorbitol y fructosa en el nervio periférico genera edema osmótico y otros procesos bioquímicos provocan la descomposición de la mielina, lo que a su vez altera la conducción aferente y eferente e incluso puede provocar desmielinización y degeneración axonal (Martínez-Conde y otros, 2019). Además, la formación de productos de glicación avanzada altera procesos de transcripción y señalización celular, lo que puede traducirse en cambios en las funciones de los canales iónicos que, a su vez produce alteraciones de la sensibilidad característica de esta neuropatía.

En un estudio se investigó el impacto agudo de la hiperglicemia en las neuronas sensoriales primarias, tanto *in vivo* como *in vitro*. En el experimento *in vivo*, se administró glucosa localmente en los ganglios de la raíz dorsal de rata para evaluar su efecto sobre

la hiperalgesia mecánica y las neuronas nociceptivas. En el experimento *in vitro*, se utilizó una sonda fluorescente para evaluar el potencial de membrana en reposo en cultivos ganglios de la raíz dorsal primaria. Los resultados obtenidos indican que la hiperglicemia tiene un efecto agudo sobre las neuronas nociceptivas, que contribuyen al estado de hiperalgesia y que está relacionado con la inhibición de los canales K^+ATP . Específicamente, la hiperglicemia provoca aumento de los niveles de ATP intracelular que bloquea los canales K^+ATP y genera una despolarización de la membrana en reposo, lo que conlleva a la hiperalgesia *in vivo* (de Campos-Lima y otros, 2019).

Los canales de potasio sensible a ATP (K^+ATP), modulan su actividad en base a la concentración intracelular de ATP y son esenciales para la liberación de insulina por las células β del páncreas. Sin embargo, debido a su amplia distribución, los canales K^+ATP se encuentran también en las neuronas nociceptivas, y fármacos como los opioides y dipirona, provocan la apertura de los canales K^+ATP , induciendo hiperpolarización del potencial de membrana en reposo por la salida de cargas positivas (K^+). No así el bloqueo de los canales K^+ATP que retienen cargas positivas y produce despolarización de la membrana (Ashcroft, 2006). Además, se encontró que el aumento que el aumento de la concentración de glucosa induce a la despolarización de membrana y aumento de la excitabilidad neuronal, lo que se evidenció a través de la sonda fluorescente.

Para comprobar la participación de los canales K^+ATP , en la hiperglicemia, se emplearon fármacos como el diazóxido y glibenclamida que permitieron activar e inactivar estos canales, respectivamente. La administración de diazóxido bloqueó la despolarización inducida por la hiperglicemia en las neuronas nociceptivas, mientras que la glibenclamida fue capaz de despolarizarlas. Estos resultados demuestran la expresión de los canales de K^+ATP en las neuronas nociceptivas y su papel crucial en la hiperalgesia

mecánica. Además, se ha demostrado que las acciones antinociceptivas periféricas de los opiáceos, el diclofenaco y la dipirona, dependen de la apertura de los canales K^+ATP . La activación de la vía de señalización PI3K/AKT mediada por los opiáceos, estimula la producción de óxido nítrico y promueve la apertura de los canales de K^+ATP , lo que genera hiperpolarización de las neuronas nociceptivas y contrarresta su excitabilidad. Se plantea la hipótesis de que el efecto de la insulina al contrarrestar el efecto de la hiperglicemia en las neuronas nociceptivas, podría resultar en la apertura de los canales K^+ATP y disminución del umbral nociceptivo. No obstante, esta hipótesis aún requiere ser comprobada (Rubaiy, 2016).

Como hemos visto, la hiperglicemia se asocia fuertemente con la neuropatía diabética, y se puede prevenir o retrasar al controlar los niveles de glucosa. El papel de los canales de K^+ATP en la secreción de insulina en las células β ha sido claramente identificado, y las sulfonilureas, como la glibenclamida, se utilizan ampliamente para tratar la diabetes tipo 2. Sin embargo, el cierre de los canales K^+ATP resulta en la despolarización de la membrana en las neuronas sensoriales primarias, lo que indica la necesidad de considerar este efecto al prescribir sulfonilureas. De hecho, hay evidencia de que los pacientes con diabetes que toman sulfonilureas tienen un mayor riesgo de desarrollar neuropatía (Katulanda y otros, 2012). Se requieren más estudios para examinar la relación entre la neuropatía diabética y el tratamiento con sulfonilureas.

2.2.6 Actividad Física

Se ha identificado que la falta de actividad física es uno de los principales factores que contribuyen a la mortalidad global y su incidencia está aumentando en numerosos países. Realizar actividad física regular y adecuada, que incluya cualquier tipo de

movimiento corporal que exija energía, puede reducir significativamente el riesgo de padecer diversas enfermedades y trastornos no transmisibles, como hipertensión, enfermedades coronarias, accidentes cerebrovasculares, diabetes, cáncer de mama y colon, y depresión. Asimismo, la actividad física se asocia con otros beneficios, tales como la mejora de la salud ósea y funcional (Eckstrom y otros, 2020). Por otro lado, la energía que se consume al estar físicamente activo es fundamental para mantener un balance energético saludable y controlar el peso.

Según la OMS, se considera que una persona tiene un nivel de actividad física adecuada cuando realiza al menos 150 minutos de actividad física de moderada intensidad a la semana, o al menos 75 minutos de actividad física de intensidad vigorosa a la semana, o una combinación equivalente de ambas. La equivalencia entre los METS (gasto energético) y la actividad física recomendada por la OMS, puede variar dependiendo de la intensidad de la actividad y otros factores. En general, se considera que un gasto energético de al menos 600 MET-minutos por semana, se asocia con reducción del riesgo de enfermedades no transmisibles como la obesidad, la hipertensión y la diabetes (OPS, 2020).

Según datos del informe “Global Action Plan on Physical Activity 2018 – 2030” de la OMS, las mujeres tienen niveles más bajos de actividad física y tienden a ser más inactivas que los hombres (WHO, 2018). Sin embargo, la magnitud de las diferencias varía según los países y regiones. Por ejemplo, un estudio publicado en BMC Public Health encontró que en América Latina y el Caribe, las mujeres tenían una prevalencia significativamente mayor de actividad física insuficiente en comparación con los hombres. Otro estudio, publicado en la revista PLOS One, analizó datos de una encuesta mundial en la que se observó que la brecha entre hombres y mujeres en términos de

actividad física insuficiente fue mayor en países de ingresos bajos y medianos en comparación con los países de ingresos altos (Guthold y otros, 2018).

Además, una revisión de la problemática actual en torno al tratamiento del dolor crónico indica que, en general, los profesionales de la salud se han concentrado primordialmente en enfoques biomédicos del dolor, privilegiando el empleo de fármacos sin considerar alternativas no farmacológicas como la actividad física adecuada y la modificación de actitudes en relación al dolor crónico. Las pautas de la Scottish Intercollegiate Guideline Network (SING) hicieron fuertes recomendaciones sobre el uso del ejercicio, basándose en evidencia extraída de ensayos aleatorios controlados, afirmando: “el ejercicio y las terapias con ejercicio, independientemente de su forma, se recomienden en el manejo de pacientes con dolor crónico” (SING, 2019).

Mantener una vida activa puede ser una forma fácil y efectiva de alcanzar los niveles de actividad física recomendados. Esto puede lograrse mediante la inclusión de actividades cotidianas en nuestra rutina, como trasladarnos en bicicleta, caminar al trabajo o a la parada del autobús. La vida activa, puede incluir actividades recreativas y deportes, no solo contribuye al bienestar general sino que también puede reducir los síntomas de depresión y ansiedad, enfermedades mentales con mayor prevalencia en las mujeres, y prevenir enfermedades como la diabetes o el cáncer (OMS, 2022).

2.2.6.1 Actividad física y Disminución del Riesgo de Enfermedad Cardiovascular

La actividad física regular disminuye el riesgo de padecer ECV de diversas maneras. En primer lugar, reduce los niveles de colesterol y triglicéridos, lo que mejora la viscosidad de la sangre. Además, aumenta la producción de óxido nítrico a nivel

endotelial, lo que dilata los vasos, mejora el flujo sanguíneo y reduce la agregación plaquetaria, teniendo así un efecto antitrombótico. Cabe destacar que este impacto puede deberse también a otros factores como la reducción de la obesidad, la hipertensión y la diabetes (García y otros, 2008). Asimismo, la actividad física regular puede reducir el estrés y la ansiedad, los cuales también son factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares (Guerra y otros, 2017).

2.2.6.2 Ejercicio y Dolor Crónico

Se ha demostrado que el ejercicio es beneficioso para mejorar los síntomas del dolor crónico, y diversos estudios han evidenciado que este impacto se produce incluso antes de mejorar la fuerza, la flexibilidad o la resistencia. De hecho algunos investigadores han sugerido que el simple hecho de ejercitar una parte del cuerpo que no duele puede tener efectos analgésicos en la zona dolorosa (Booth y otros, 2017). A continuación, se presentan algunos posibles mecanismos a través de los cuales el ejercicio ayuda a aliviar el dolor crónico.

❖ Ejercicio, Dolor Crónico e Inflamación

La evidencia científica sugiere que llevar un estilo de vida sedentario puede generar dolor crónico debido a la presencia de citoquinas inflamatorias a nivel local y sistémico. Sin embargo, diversos estudios respaldan que el ejercicio físico tiene efectos antiinflamatorios que promueven una reducción en la presencia de citoquinas proinflamatorias y aumento de las citoquinas antiinflamatorias, ayudando a normalizar la señalización neuroinmune en el SNC y revertir la hiperalgesia. Además, la actividad física disminuye la inflamación local en el músculo esquelético, mejora la capilarización, el

flujo sanguíneo y la utilización del oxígeno, aumentando su capacidad funcional (Sluka y otros, 2018). En este sentido, la estimulación adrenérgica por catecolaminas también participaría en la respuesta antiinflamatoria que produce el ejercicio, vía receptores β_2 , modulando la respuesta inflamatoria innata de los macrófagos. Los ejercicios de flexibilidad, potencia y aeróbicos reducen los biomarcadores de ROS aumentando las enzimas antioxidantes, disminuyendo la inflamación y mejorando el sistema antioxidante. Asimismo, el ejercicio regular disminuye la PA debido a cambios en factores hemodinámicos, hormonales, neuronales y un aumento del óxido nítrico (Korsager & Matchkov, 2016). En conclusión, practicar ejercicio de forma regular es eficaz para reducir la inflamación sistémica y la producción de mediadores inflamatorios.

❖ **Dolor Crónico y Analgesia inducida por el Ejercicio**

Diversos estudios han demostrado la efectividad de la analgesia inducida por el ejercicio en el manejo del dolor crónico, y se ha encontrado que esta técnica es especialmente útil para tratar el dolor lumbar crónico. Algunos mecanismos propuestos para explicar cómo funciona esta técnica incluyen la modulación de la percepción del dolor a través de la liberación de endorfina y endocannabinoides, y la inhibición de la sinapsis en la médula espinal (Naugle y otros, 2012).

❖ **Ejercicio, Dolor Crónico y Neurotransmisores**

El dolor crónico se asocia con un desequilibrio en los neurotransmisores de acción central, tales como la serotonina, dopamina y norepinefrina. Este desequilibrio puede estar relacionado con perfiles genéticos o con un estilo de vida sedentario. Sin embargo, el ejercicio puede desencadenar respuestas de estrés en el sistema neuroendocrino, lo que

puede contribuir a restaurar el equilibrio de estos neurotransmisores y, por consiguiente, promover la analgesia. Además, el ejercicio ha demostrado tener efectos positivos sobre los cambios celulares y moleculares en la médula espinal y en el cerebro asociados con el dolor crónico, lo que sugiere que puede ser una terapia efectiva para esta condición (Cooper y otros, 2016).

❖ **Ejercicio, Dolor Crónico y el Cerebro**

El dolor crónico a menudo está relacionado con el temor al movimiento, lo que a su vez puede causar una reducción en la actividad física de la zona afectada. Este miedo al movimiento puede provocar cambios en las redes corticales encargadas de percibir y regular las funciones. A pesar de que muchas personas creen que el dolor es un indicador de peligro inmediato, esta percepción es inexacta en la mayoría de las condiciones en las que se padece dolor crónico. Teniendo en cuenta que el dolor está mediado cognitivamente y que puede mejorarse modificando estas creencias erróneas, la exposición graduada se orienta a los circuitos cerebrales que determina la amígdala, conocida como el centro del miedo, para reducir el dolor de manera efectiva. La idea subyacente a esta técnica consiste en educar a los pacientes sobre cómo su dolor ya no es señal de peligro real, exponerlos a movimientos que suelen temer en un ambiente supervisado y controlado y reconstruir sus recuerdos en relación con el dolor para que finalmente puedan reducirlo. Este enfoque de entrenamiento cuidadoso promueve la reestructuración cognitiva al disminuir la tendencia a evitar los movimientos dolorosos (Nijs y otros, 2015).

2.2.7 Inflamación Sistémica de Bajo Grado

La inflamación sistémica de bajo grado corresponde a un estado inflamatorio crónico que se distingue de la inflamación clásica en algunos aspectos importantes. Se caracteriza por la elevación de los niveles circulantes de proteínas de fase aguda y citocinas con actividad inflamatoria, tales como la proteína C reactiva (PCR), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y las interleucinas (IL) 1 β , 6, 17, y por la infiltración de células como los macrófagos y linfocitos T citotóxicos en el tejido insulino dependiente, pero no de neutrófilos como ocurre en la inflamación clásica. Además, es importante destacar que en la inflamación sistémica de bajo grado no se induce lesión en el tejido infiltrado, por lo que no se producen alteraciones estructurales o pérdida de las funciones de los órganos afectados, a diferencia de lo que ocurre con la inflamación clásica (Makki y otros, 2013).

2.2.7.1 Mecanismo Fisiopatológico

Uno de los primeros pasos en el comienzo de la inflamación sistémica de bajo grado es la inflamación en el tejido adiposo visceral. La obesidad en las personas provoca una acumulación de grandes cantidades de ácidos grasos en los adipocitos, lo que puede causar hiperplasia e hipertrofia, y conducen a la expansión del tejido adiposo. Debido a la expansión del tejido, algunos adipocitos, quedan lejos de los vasos sanguíneos, lo que puede causar hipoxia y posterior necrosis. Estos eventos atraen a células fagocíticas, lo que provoca un proceso inflamatorio para eliminar estas células. Los macrófagos, al igual que las células dendríticas, se caracterizan por expresar receptores que forman parte de la respuesta inmunitaria innata, conocidos como receptores de reconocimiento de patrones (PRR, del inglés *Pattern Recognition Receptor*). Estos receptores pueden detectar dos tipos de moléculas: los patrones moleculares asociados a *patógenos* (PAMP) y los

patrones moleculares asociados a *daño* (DAMP). Los PAMP representan moléculas derivadas de microorganismos patógenos, mientras que los DAMP son liberados por tejidos que han sufrido algún daño. Entre los diferentes tipos de PRR, el grupo de receptores de tipo *Toll* (TLR) son cruciales para el reconocimiento de PAMP y DAMP. A diferencia de la inflamación clásica inducida por PAMP, la inflamación asociada a DAMP con frecuencia suele ser de menor intensidad, mayor duración y afectar a todo el cuerpo. Algunos estudios sugieren que tanto los Ácidos Grasos Libres (AGL) como las proteínas séricas glucosiladas, denominadas productos finales de glicosilación avanzada (AGE), pueden activar receptores tipo TLR específicos que a su vez inducen la activación de una cascada de señalización intracelular mediada por el NF- κ B. Una vez que se transloca al núcleo activa la transcripción de genes que codifican citoquinas y quimioquinas proinflamatorias como las ya mencionadas para inducir la respuesta inflamatoria sistémica (León Pedroza y otros, 2015).

Por otra parte, la acumulación excesiva de ácidos grasos en los adipocitos puede exacerbar los procesos oxidativos como la lipoperoxidación. Esto da lugar a un aumento considerable en la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) que atraen células inmunológicas al tejido adiposo, lo que a su vez origina una inflamación local. Como consecuencia, se producen niveles elevados de TNF- α y leptina, que son citoquinas inflamatorias, y disminuyen los niveles de adiponectina e IL-10, que son citoquinas antiinflamatorias (Murano y otros, 2008).

Todo lo mencionado anteriormente supone una fuente incesante de citoquinas y factores proinflamatorios en el tejido adiposo hiperplásico e hipertrofiado. Debido a esto, las personas con diferentes niveles de obesidad presentan una mayor cantidad de citoquinas, quimioquinas y monocitos-macrófagos inflamatorios en la circulación sanguínea.

CAPÍTULO III

3. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1 Tipo de Estudio

Se realizó un estudio Observacional Transversal Analítico (de asociación cruzada)

3.2 Población y Muestra

Población: pacientes ambulatorios que acudieron bajo agendamiento por el servicio de consulta externa, áreas clínicas, del hospital General Pablo Arturo Suárez.

Muestra: pacientes ambulatorios, que acudieron bajo agendamiento por el servicio de consulta externa, áreas clínicas, del hospital General Pablo Arturo Suárez de la ciudad de Quito, con edad entre 18 a 79 años cumplidos, no gestantes y en pleno uso de sus facultades cognitivas, durante el período abril a junio del 2023.

Debido a la falta de información referente a la población y sumado a la amplia variabilidad en la afluencia del número de pacientes por el servicio de consulta externa; se planteó realizar un cálculo muestral en base a la fórmula de universo desconocido y adicional el cálculo de tamaño muestral ajustado a pérdidas (15%).

Para el cálculo muestral se utilizó la siguiente formula:

$$\text{Fórmula: } n = \frac{(Z_{\alpha/2})^2 * p * q}{e^2}$$

donde:

- $Z_{\alpha}^2 = 1.96^2$ (ya que la seguridad es del 95%)
 - $p =$ proporción esperada (en este caso 5% = 0,05)
 - $q = 1 - p$ (en este caso $1 - 0,05 = 0,95$)
 - $e =$ precisión (en este caso deseamos un 3%)
- $$n = \frac{1,96^2 * 0,05 * 0,95}{0,03^2} = 203$$

Muestra ajustada a pérdidas = $n(1/1-R)$

dónde: n = número de sujetos sin pérdidas
R= proporción esperada de pérdidas

$$203(1/1-0,15) = \underline{239}$$

El tamaño muestral = **239** pacientes.

3.2.1 Técnica de Muestreo

Se realizó un muestreo no probabilístico por cuotas.

El departamento de estadística del hospital General Pablo Arturo Suárez realizó un registro en base al porcentaje de atención que cada servicio de especialidad representa para la consulta externa de las áreas clínicas. A partir de este registro, se determinó un número proporcional de cuotas por especialidad para los 239 pacientes. No obstante, se pudo recopilar información de un total de 253 pacientes al finalizar el proceso de recolección de datos. A continuación, el detalle de la distribución de los participantes.

Tabla 1

Muestreo por Cuotas

Especialidad	N° de Profesionales	% Atención	Número de Cuota Estimada	Número de Cuota Recolectada
Medicina Interna	4	23,2 %	55	58
Reumatología	1	9,2 %	22	23
Cardiología	2	12,6 %	30	32
Neurología	1	5,8 %	14	15
Nefrología	1	7,2 %	17	17
Neumología	2	7,7 %	18	18
Endocrinología	1	7,2 %	17	19
Oncología	1	6,3 %	15	16
Geriatría	1	7,7 %	18	22
Hematología	1	7,2 %	17	19
Infectología	1	5,8 %	14	14
Total		100 %	239	253

Nota. Tomada del Departamento de Estadística, 2023, Hospital General Pablo Arturo Suárez.

3.3 Lugar

Este estudio observacional transversal se realizó en:

Coordinación Zonal 9 - Salud Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez

Dirección: Ángel Ludeña Oe52-61 y Machala, Quito – Ecuador

Código Postal: 170301 • Teléfono: 593 (02) 3949100 / 3947940 • www.hpas.gob.ec

3.4 Criterios de Selección

3.4.1 Criterios de Inclusión

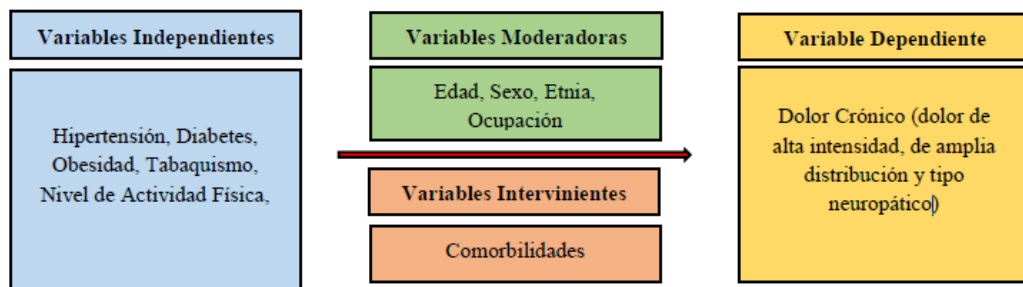
- Pacientes con edad mayor o igual a 18 años, que se encuentren en uso de sus facultades cognitivas y consientan formar parte del estudio una vez que conozcan de manera detallada las características y propósito de la investigación, estén de acuerdo con la firma de un consentimiento informado explicado a detalle. Una adecuada participación requiere un nivel cognitivo óptimo, por lo que fue establecida la edad de 79 años cumplidos como edad límite superior.

3.4.2 Criterios de Exclusión

- Personas menores de 18 años o con edad \geq 80 años.
- Mujeres gestantes.
- Personas que no consientan participar en el estudio con la firma de consentimiento informado.

- Personas en condición terminal por diversas patologías o con compromiso de sus facultades cognitivas que genere incapacidad para dar su consentimiento informado.
- Personas cuyo tutor o cuidador no consintió su participación en este estudio una vez explicado a detalle los pasos a seguir.

3.5 Matriz de Variables



Variables Independientes

- Hipertensión Arterial
- Diabetes Mellitus Tipo 2
- Sobrepeso/Obesidad
- Tabaquismo
- Nivel de Actividad Física

Variables Moderadoras

- Edad
- Sexo
- Etnia
- Ocupación

Variable Dependiente

- ❖ Dolor Crónico
 - Dolor Crónico de Alta Intensidad
 - Dolor Crónico de Amplia Distribución
 - Dolor Crónico de tipo Neuropático

3.5.1 Operacionalización de Variables

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Dimensión	Naturaleza de la Variable	Escalas de Medida	Indicador	Codificación	Fuente de Verificación
Datos Sociodemográficos (Cuestionario N°1)								
Edad	Período de tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento hasta la fecha de la evaluación	Número de años cumplidos por una persona adulta que lo clasifican en un grupo etario por interés del cálculo del Riesgo Cardiovascular (Gaziano, 2008)	18 a 44 años	Cualitativa	Ordinal	18 a 44 años	0) 18 a 44 años	Cuestionario N°1 (Datos Socio-demográficos)
			45 a 54 años			45 a 54 años	1) 45 a 54 años	
			55 a 64 años			55 a 64 años	2) 55 a 64 años	
			65 a 79 años			65 a 79 años	3) 65 a 79 años	
Sexo	Características biológicas, anatómicas, fisiológicas y cromosómicas	Características Fenóticas expresadas que distingue a los	Hombre	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Hombre	0) Hombre	Cuestionario N°1 (Datos Socio-demográficos)

	de los seres humanos que los definen como Hombre o Mujer	hombres de las mujeres	Mujer			Mujer	1) Mujer	
Etnia	Autodefinición por características fenotípicas, culturales y lingüísticas	Autodefinición de la persona	Mestizo	Cualitativa	Nominal Politómica	Mestizo	0) Mestizo	Cuestionario N°1 (Datos Socio-demográficos)
			Indígena			Indígena	1) Indígena	
			Afro-descendiente			Afro-descendiente	2) Afro-descendiente	
			Montubio			Montubio	3) Montubio	
			Blanco			Blanco	4) Blanco	
			Otros			Otros	5) Otros	
Ocupación	Oficio, Actividad o Profesión que comprende un conjunto de tareas, cometidos desempeñados por una persona y demanda cierto tiempo para su ejecución	Actividades realizadas para sustento personal y/o de su familia	Director/ Gerente	Cualitativa	Nominal Politómica	Director/ Gerente	0) Director/ Gerente	Cuestionario N°1 (Datos Socio-demográficos)
			Profesional Científico			Profesional Científico	1) Profesional Científico	
			Administrativo			Administrativo	2) Administrativo	
			Técnico			Técnico	3) Técnico	
			Vendedor/ Comerciante en local			Vendedor/ Comerciante en local	4) Vendedor/ Comerciante en local	
			Vendedor Ambulante			Vendedor Ambulante	5) Vendedor Ambulante	

			Agricultor/ Floricultor/ Pescador			Agricultor/ Floricultor/ Pescador	6) Agricultor /Floricultor/ Pescador	
			Artesano			Artesano	7) Artesano	
			Obrero			Obrero	8) Obrero	
			Jubilado			Jubilado	9) Jubilado	
			Quehaceres Domésticos			Quehaceres Domésticos	10) Quehaceres Domésticos	
			Estudiante			Estudiante	11) Estudiante	
			Otros			Otros	12) Otros	
Factores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular (Cuestionario N° 1)								
Tabaquismo	Adicción compleja con componentes físicos, psicológicos y sociales. Representa un factor de riesgo para enfermedades crónicas no transmisibles	Hábito o no, actual o pasado de consumo de cigarrillo	No Fumador	Cualitativa	Nominal Politómica	No Fumador	0) No Fumador	Cuestionario N°1 (Hábitos)
		Ex Fumador	Ex Fumador			1) Ex Fumador		
		Fumador Actual	Fumador Actual			2) Fumador Actual		
Hipertensión Arterial	Enfermedad Crónica caracterizada por elevación persistente de	Personas con diagnóstico autoreferido y en tratamiento de Hipertensión	Ausente	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Ausente	0) Ausente	Cuestionario N°1 (Antecedentes Personales Patológicos)

	los niveles de presión arterial encima de 140/90 mmHg.	Arterial o descubierta durante la toma de presión arterial por el investigador	Presente			Presente	1) Presente	
Diabetes Mellitus Tipo 2	Enfermedad Crónica caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre.	Personas con diagnóstico autoreferido y en tratamiento de Diabetes	Ausente	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Ausente	0) Ausente	Cuestionario N°1 (Antecedentes Personales Patológicos)
			Presente			Presente	1) Presente	
Antecedente de Enfermedad Vascul	Antecedente de haber sufrido enfermedad vascular por causa identificada o no	Antecedente autoreferido de haber sufrido (Enfermedad Vascul Periférica, Enfermedad Arterial Coronaria, Ictus, Tromboembolia pulmonar, trombosis venosa profunda)	Ausente	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Ausente	0) Ausente	Cuestionario N°1 (Antecedentes de Enfermedad Vascul)
			Presente			Presente	1) Presente	

Presión Arterial Sistólica (Promedio)	Presión causada cuando el corazón se contrae y empuja la sangre hacia afuera (mmHg)	Valor promedio de Presión Arterial Sistólica medida en reposo al inicio y final de la entrevista	Valor de presión arterial sistólica promedio en mmHg	Cuantitativa	Continua	Valor promedio medido de presión arterial sistólica		Cuestionario N°1 (Presión Arterial Promedio)
Presión Arterial Diastólica (Promedio)	Presión que se registra cuando el corazón se relaja y se llena de sangre (mmHg)	Valor promedio de Presión Arterial Diastólica medida en reposo al inicio y final de la entrevista	Valor de presión arterial diastólica promedio en mmHg	Cuantitativa	Continua	Valor promedio medido de presión arterial diastólica		Cuestionario N°1 (Presión Arterial Promedio)
Índice de Masa Corporal (IMC)	Razón matemática que asocia el peso (kg) y la talla (m ²) de un individuo	Valor de la relación peso/talla (kg/m ²) que categoriza al individuo en Bajo peso, normal, sobrepeso, obesidad grado I, grado II y grado III	Bajo Peso	Cualitativa	Ordinal	Bajo Peso	0) Bajo Peso	Cuestionario N°1 (Medidas Antropométricas)
			Normal			Normal	1) Normal	
			Obesidad Grado I			Obesidad Grado I	2) Obesidad Grado I	
			Obesidad Grado II			Obesidad Grado II	3) Obesidad Grado II	
			Obesidad Grado III			Obesidad Grado III	4) Obesidad Grado III	

Obesidad Abdominal (Índice Cintura/Altura)	Parámetro que determina la distribución de la grasa abdominal. Por ser considerado un importante factor de riesgo cardiovascular	Parámetro que se obtiene de dividir el perímetro de la cintura/altura en centímetros.	No Obesidad Abdominal (<0,5)	Cualitativa	Nominal Dicotómica	No Obesidad Abdominal	0) No Obesidad Abdominal	Cuestionario N°1 (Medidas Antropométricas)
			Obesidad Abdominal (>=0,5)			Obesidad Abdominal	1) Obesidad Abdominal	
Nivel de Actividad Física	Preguntas acerca de la frecuencia, duración e intensidad de la actividad realizada en los últimos 7 días, mediante el test GPAQ, que determina un resultado del nivel de actividad física medida en METS/semana	Cálculo en METS/semana del nivel de actividad física que categoriza a los individuos en actividad física adecuada (>=600 METS/semana) o actividad física no adecuada (<600 METS/semana)	Actividad Física Adecuada	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Actividad Física Adecuada	0) Actividad Física Adecuada	Cuestionario N°1 (Actividad Física OMS-GPAQ)
			Actividad Física No Adecuada			Actividad Física No Adecuada	1) Actividad Física No Adecuada	
Riesgo Cardiovascular por Tablas de Gaziano, 2008	Estimación del riesgo de manifestar ECV a 5 años.	Cálculo realizado en base a las variables (sexo,	Riesgo Bajo < 5%	Cualitativa	Ordinal	Riesgo Bajo < 5%	0) Riesgo Bajo < 5%	Cuestionario N°1 Riesgo Cardiovascular
			Riesgo Bajo 5-10%			Riesgo Bajo 5-10%	1) Riesgo Bajo 5-10%	

	Valor en porcentaje	edad, diabetes, tabaquismo y presión arterial promedio)	Riesgo Moderado >10-20%			Riesgo Moderado >10-20%	2) Riesgo Moderado >10-20%	Gaziano (2008)
			Riesgo Alto >20-30%			Riesgo Alto >20-30%	3) Riesgo Alto >20-30%	
			Riesgo Alto >30%			Riesgo Alto >30%	4) Riesgo Alto >30%	
Dolor (Cuestionario N°2)								
Duración del Dolor	Características de dolor crónico y tiempo de evolución superior a 3 meses	Tiempo estimado por el paciente de la duración del dolor	Dolor Agudo	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Dolor Agudo	0) Dolor Agudo	Cuestionario N° 2 (Tiempo Aproximado del Dolor)
			Dolor Crónico (>=3 meses)			Dolor Crónico	1) Dolor Crónico	
Intensidad del Dolor (Escala Numérica del Dolor)	Intensidad del dolor con valoración numérica de 0-10.	Intensidad Autoreferida del dolor empleando la escala NRS (1-10)	Dolor No Severo (1-6)	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Dolor No Severo	0) Dolor No Severo	Cuestionario N° 2 (Intensidad del Dolor)
			Dolor Severo (7-10)			Dolor Severo	1) Dolor Severo	
Extensión del Dolor	Número de áreas corporales comprometidas por el dolor	Número de áreas corporales contabilizadas, autoreferidas	Dolor No Extenso (1-2 regiones corporales)	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Dolor No Extenso	0) Dolor No Extenso	Cuestionario N° 2 (Ubicación y Extensión del Dolor)

	(≥3 regiones se considera amplia distribución)	que comprometen o se extiende el dolor que percibe el individuo	Dolor de Amplia distribución (≥ 3 regiones corporales)			Dolor de Amplia Distribución	1) Dolor de Amplia Distribución	
Tipo de Dolor	Determinado por las características clínicas, examen físico, empleando el test DN4	En base a la descripción del individuo, el Test DN4 con 4 o más items positivos (sugiere dolor neuropático)	Dolor No Neuropático	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Dolor No Neuropático	0) Dolor No Neuropático	Cuestionario N°2 (Test DN4)
			Dolor Neuropático			Dolor Neuropático	1) Dolor Neuropático	

3.6 Procedimiento de Recolección de la Información

Una vez que el Protocolo de investigación fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos (CEISH).

- En el período de tiempo especificado, el investigador principal se presentó en el servicio de consulta externa entre las 07:00 y las 18:00 horas. Después de que el paciente haya recibido la atención médica programada bajo agendamiento, se informó a los pacientes sobre la posibilidad de participar en un estudio que evalúa si existe algún vínculo entre el dolor y la presencia de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, así como la posterior estimación del riesgo cardiovascular, a través de una entrevista. Tras explicar tanto los riesgos como beneficios de participar en el estudio se les solicitó a los pacientes que confirmaran su aceptación para participar firmando el formulario de consentimiento informado correspondiente.
- Luego de su aprobación, el paciente pasó a una sala adecuada para el propósito de la entrevista (con apropiada iluminación, aislada del ruido del exterior, solo o en compañía de un familiar o cuidador que el paciente autorizó, según su necesidad). Inicialmente se realizó la toma de la tensión arterial empleando un esfigmomanómetro manual con brazalete velcro, con 1 tubo; de marca RIESTER. Para las medidas antropométricas (peso en kilogramos, talla en metros) se utilizó una balanza médica digital adulto, marca Health O Meter 500KL con tallímetro incorporado, para realizar el cálculo del índice de masa corporal (IMC). Después se realizó la toma de medida de circunferencia de cintura, tomando como punto anatómico, el punto medio entre el reborde costal y la cresta ilíaca durante la espiración;

para este propósito se utilizó una cinta métrica flexible y retráctil en centímetros y milímetros, marca SECA, para realizar el cálculo del índice cintura / altura.

- Después, a cada participante se le aplicó el cuestionario N°1, el cual registraba los siguientes datos: edad, sexo, etnia, hábito de fumar (fumador actual o ex fumador), antecedente de hipertensión arterial, antecedente de diabetes mellitus, antecedente de haber sufrido alguna enfermedad vascular (Infarto Agudo de Miocardio, Accidente Cerebrovascular, Enfermedad Arterial Periférica, Trombosis Venosa Profunda, Tromboembolismo Pulmonar), y finalmente para concluimos esta primera parte de la entrevista con la aplicación del cuestionario GPAQ de la OMS, para realizar una estimación del nivel de actividad física METS/minuto-semana que determinó un nivel de actividad física adecuado o no adecuado para cada paciente entrevistado. El tiempo promedio empleado en completar esta primera parte de la entrevista, fue aproximadamente de 10 minutos por participante.
- Continuando con la segunda parte de la entrevista, se aplicó el cuestionario N°2. En este cuestionario se solicitó al paciente que describa la intensidad del dolor que padece actualmente con la ayuda de la Escala Numérica del Dolor (NRS) que va desde 0 = “sin dolor” hasta 10 = “el peor dolor” y posterior completó la escala de gradación del dolor con el propósito de evaluar la carga generada por el mismo en los últimos 3 meses. Después, se presentó un dibujo del cuerpo humano en plano frontal y posterior donde cada paciente graficó las áreas donde se localiza y extiende el dolor para poder contabilizarlas. Finalmente se aplicó el test DN4 que junto con el contexto clínico y la evaluación del participante nos sugería, si el dolor que padece el paciente tiene componente neuropático

o no neuropático (nociceptivo, nociplástico). La aplicación de este segundo cuestionario, tomó un tiempo aproximado 6 minutos por paciente.

- Es importante aclarar que durante la aplicación del cuestionario N°1 y N°2, todos los participantes contaron con el acompañamiento, asesoría y vigilancia del investigador principal.
- Al finalizar, se realizó una segunda toma de presión arterial y el valor a registrar para el análisis estadístico fue el promedio de las dos cifras de presión arterial.

3.7 Proceso de Anonimización

Cumpliendo el artículo 37 de la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales y Acuerdo Ministerial MSP 00015-2021, la anonimización de la información lo realizó el investigador principal de la siguiente manera.

Durante el proceso de recolección de datos a cada participante se le asignó un código alusivo al tema de investigación Dolor, Riesgo Cardiovascular y el número de participante, ejemplo (DCV001, DCV002, DCV003... etc.). El código estuvo ubicado en la parte superior derecha de cada formulario que se empleó (Cuestionario N°1 y N°2), ningún formulario reflejó datos personales o de identificación, únicamente se observaron datos de interés para el estudio, de tal forma que durante la elaboración y presentación del informe final ningún paciente pudo llegar a ser identificado de forma particular.

3.8 Confidencialidad

Con el fin de mantener la confidencialidad de datos identificables y para minimizar los riesgos de divulgación de información confidencial, se realizó lo siguiente:

- Se excluyó de los cuestionarios N°1 y N°2 encabezado para registro de datos como nombre, número de cédula, número de historia clínica.
- Los instrumentos impresos en los que se recolectó los datos, fueron retenidos exclusivamente por el investigador principal.
- No se transmitió electrónicamente datos personales no cifrados.
- Una vez que la información de los cuestionarios fue transferida al paquete estadístico y se confirmó la calidad de los datos, no hubo razón para retener los cuestionarios y fueron destruidos en su totalidad por el investigador principal.

3.9 Plan de Análisis Estadístico

3.9.1 Análisis Univariado

Se realizó un análisis descriptivo en el cual las variables cualitativas fueron descritas mediante frecuencias, por número de casos y porcentajes. También fueron expresadas a través de gráficos (diagrama de cajas y bigotes y gráfico de barras). Las variables cuantitativas fueron descritas mediante las medidas de tendencia central (media, mediana), según correspondiese su distribución estadística.

3.9.2 Análisis Multivariado

Para la estadística analítica se empleó el método de Regresión Logística Binaria con el objetivo de explorar la asociación entre el dolor crónico (variable dependiente) y los factores de riesgo de ECV individuales (variables independientes). Y un segundo análisis con el modelo de regresión logística binaria para la asociación entre el dolor crónico y los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, ajustando por edad y sexo.

Dentro del subgrupo de pacientes con dolor crónico, de la misma manera, se utilizó el método regresión logística binaria para comprobar la asociación de los principales factores de riesgo de ECV individuales, con el dolor crónico de alta intensidad, dolor crónico de amplia distribución y dolor crónico de tipo neuropático.

Finalmente, se realizaron tres modelos logísticos multivariantes con la eliminación de las variables independientes no representativas para identificar únicamente la fuerza de asociación de factores de riesgo de ECV, ajustados por edad y sexo, para el dolor crónico de alta intensidad, dolor crónico de amplia distribución y dolor crónico de tipo neuropático.

3.9.3 Paquete Estadístico empleado en el Análisis y Procesamiento de Datos

IBM SPSS Statistics V 23.0

3.10 Consideraciones Éticas

- El estudio se realizó previa autorización del Comité de Ética e Investigación en Seres Humanos (CEISH) de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador y la Coordinación de Docencia e Investigación del Hospital General Pablo Arturo Suárez, conjuntamente con el consentimiento informado de los pacientes ambulatorios que acudieron bajo agendamiento por el servicio de consulta externa de áreas clínicas. La entrevista fue realizada posterior a la atención médica pautada con la especialidad asignada, por lo que no se interfirió con los tiempos de atención.
- Este trabajo de investigación no involucró ningún tipo de intervención experimental con ninguno de los participantes, tampoco contempló la recolección de muestras biológicas de ningún tipo, por lo tanto, esta investigación no representó riesgo de consideración para los participantes o el investigador principal, únicamente formaron parte de este estudio aquellos pacientes que admitieron su participación con el consentimiento informado. La única persona que tuvo acceso a la información recolectada fue el investigador principal, quien se encargó de salvaguardar la información. Además, el investigador principal expresa que en ninguna fase del estudio se vio vulnerada la confidencialidad de la información aportada por cada participante.
- El investigador principal declara no tener ningún conflicto de interés en esta investigación, tampoco patrocinio alguno de persona natural, jurídica o institución.
- Este estudio se desarrolló de acuerdo con el protocolo y con las normas de Buena Práctica Clínica y Declaración de Helsinki referente a la investigación médica en seres humanos. Todos los participantes fueron informados sobre los objetivos y métodos de estudio. Además, se les informó que podían retirarse del estudio sin ninguna consecuencia. Por lo

tanto, se obtuvieron consentimientos informados escritos y firmados o la huella digital de todos los participantes antes de comenzar el estudio.

- Toda la información recolectada por el investigador fue únicamente para el presente trabajo de investigación y no pasará a formar parte de otros estudios de investigación que se estén desarrollando actualmente o se desarrollen a futuro.

3.11 Aspectos Administrativos

3.11.1. Recursos Necesarios

- Investigador Principal: Md. Pedro Santiago Bacuilima Neira. Médico Posgradista de Medicina Interna.
- Directora de Tesis: Dra. María José Molestina Ramírez. Médico especialista en Medicina Interna.
- Asesor Metodológico: Dr. Juan José Iglesias Fernández. Médico especialista en Anatomía Patológica. Diplomado en Metodología en Investigación Clínica y Medicina Basada en evidencia.
- Consentimiento Informado.
- Cuestionario N°1 y N°2, para recolección de datos.

Recursos	Costos en Dólares Americanos
Internet	110
Copias e Impresiones	170
Movilización	140
Materiales de Escritorio (esferos, hojas de papel bond A4, carpetas)	80
Total	\$500

CAPÍTULO IV

4. RESULTADOS

En el presente capítulo se describe los resultados obtenidos del estudio realizado con una muestra estratificada de pacientes que acudieron por el servicio de consulta externa, bajo agendamiento, del Hospital Provincial General Pablo Arturo Suárez, durante el período abril a junio del año 2023.

4.1 Prevalencia y Características Sociodemográficas de los pacientes con Dolor Crónico

Al finalizar la investigación, se logró recolectar información de 253 pacientes ambulatorios. En total, 227 pacientes manifestaron algún tipo de dolor, pero 182 pacientes (71,94%) manifestaron dolor crónico al momento de la entrevista. Con respecto al perfil sociodemográfico, se identificó que la edad media de los participantes con dolor crónico fue de 59,8 años (desviación estándar = 13,78). El grupo etario de 65 a 79 años presentó la mayor prevalencia del dolor crónico con 43,4% (n=79). Además, se observó un mayor porcentaje de mujeres con dolor crónico (69,2%). En cuanto a la ocupación, se registró mayor porcentaje de dolor crónico en personas que no contaban con empleo remunerado y realizaban quehaceres domésticos (41,2%), seguido por la clase obrera (15,4%). Consulte la Tabla 2 para más detalles.

Tabla 2*Características Sociodemográficas*

Variables	Todos		Dolor Crónico	
	(N=253)	%	(n=182)	%
Edad				
18 a 44 años	43	17	26	14,3
45 a 54 años	51	20,2	34	18,7
55 a 64 años	61	24,1	43	23,6
65 a 79 años	98	38,7	79	43,4
Sexo				
Hombre	87	34,4	56	30,8
Mujer	166	65,6	126	69,2
Etnia				
Mestizo	241	95,3	171	94
Indígena	1	0,4	1	0,5
Afrodescendiente	7	2,8	6	3,3
Montubio	2	0,8	2	1,1
Blanco	2	0,8	2	1,1
Ocupación				
Director/Gerente	0	0	0	0
Profesional Científico	4	1,6	4	2,2
Administrativo	6	2,4	3	1,6
Técnico	4	1,6	3	1,6
Comerciante Local	22	8,7	16	8,8
Comerciante Ambulante	7	2,8	6	3,3
Agricultor/Floricultor/Pescador	3	1,2	1	0,5
Artesano	8	3,2	5	2,7

Obrero	45	17,8	28	15,4
Jubilado	16	6,3	11	6
Estudiante	8	3,2	4	2,2
Otros ^a	35	13,8	26	14,3
Quehaceres Domésticos	95	37,5	75	41,2

^a Otros: Arquitectos, Abogados, Informáticos, Mensajeros, Cuidadores, Transportistas etc.

Fuente: Base de datos.

Elaborado por: Bacuilima, P. (2023)

4.2 Prevalencia de los Factores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular

Durante la evaluación de las variables de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, se observó que la subcategoría “No Fumador” fue predominante con el 77,9%, especialmente en las mujeres con un 89,8% de casos. La prevalencia de hipertensión arterial fue del 39,9% del total de casos, siendo más común en las mujeres con (42,2%). En cuanto a la Diabetes Mellitus tipo II, se registró una prevalencia del 24,9% con predominio en los hombres con 29,9%. Además, el 5,1% de la muestra registró antecedente de enfermedad cardiovascular, siendo el infarto agudo de miocardio el más común con el 38,5% de los casos. Consulte la Tabla 3 para obtener más detalles.

Tabla 3*Factores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular, por Sexo.*

Característica	Todos		Hombres		Mujeres	
	(N=253)	%	(n=87)	%	(n=166)	%
Tabaquismo						
No Fumador	197	77,9	48	55,2	149	89,8
Ex Fumador	44	17,4	31	35,6	13	7,8
Fumador Actual	12	4,7	8	9,2	4	2,4
Hipertensión Arterial	101	39,9	31	35,6	70	42,2
Diabetes Mellitus Tipo II	63	24,9	26	29,9	37	22,3
Antecedente de Enfermedad Vascolar	13	5,1	5	5,7	8	4,8
Infarto Agudo de Miocardio	5	38,5	3	60	2	25
Accidente Cerebrovascular	3	23,1	1	20	2	25
Enfermedad Arterial Periférica	1	7,7	1	20	0	0
Trombosis Venosa Profunda	3	23,1	0	0	3	37,5
Tromboembolismo Pulmonar	1	7,7%	0	0%	1	12,5

Fuente: Base de datos.*Elaborado por:* Bacuilima, P. (2023)

4.3 Estado Nutricional y Distribución Abdominal del Tejido Adiposo.

Basándonos en la clasificación del IMC, según la OMS; podemos destacar que en total 186 pacientes (73,5%) cuentan con algún grado de sobrepeso u obesidad, siendo el sobrepeso el más prevalente en ambos sexos. Referente a la Obesidad, la Grado I fue la más prevalente, superando la sumatoria de la Obesidad Grado II y III en ambos sexos. Sin embargo, evidenciamos que la distribución abdominal de grasa mostró alta prevalencia en nuestra población. Basándonos en el

Índice Cintura/Altura (≥ 0.5), observamos que el 84,2% de los pacientes registraban Obesidad Central, el cual fue predominante en las mujeres con 87,3% de casos. Tabla 4.

Tabla 4

Índice de Masa Corporal y Obesidad Abdominal, por Sexo.

Característica	Todos		Hombres		Mujeres	
	(N=253)	%	(n=87)	%	(n=166)	%
Índice de Masa Corporal, Kg/m²						
Bajo Peso	1	0,4	1	1,1	0	0
Normal	66	26,1	24	27,6	42	25,3
Sobrepeso	103	40,7	38	43,7	65	39,2
Obesidad Grado I	57	22,5	19	21,8	38	22,9
Obesidad Grado II	23	9,1	4	4,6	19	11,4
Obesidad Grado III	3	1,2	1	1,1	2	1,2
Obesidad Abdominal ($\geq 0,5$)						
Índice Cintura/Altura	214	84,6	69	79,3	145	87,3

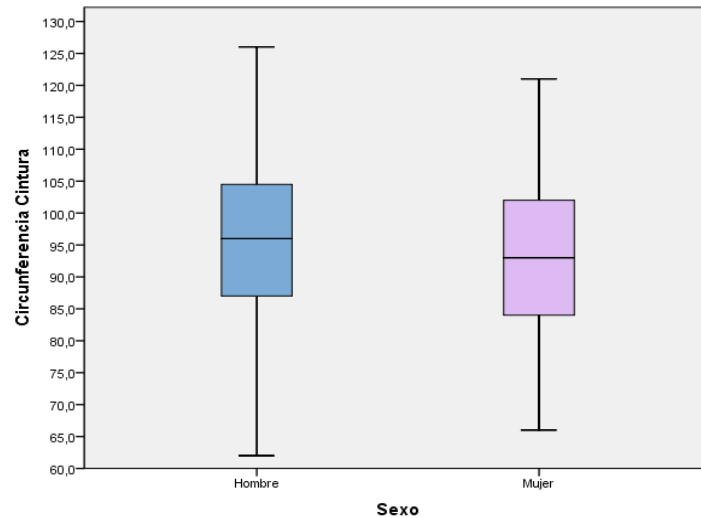
Fuente: Base de datos.

Elaborado por: Bacuilima, P. (2023)

Complementando la información sobre la obesidad central, se registró en los hombres una circunferencia abdominal media de 95,18 centímetros (desviación estándar = 13,22). y en las mujeres una media de 92,4 centímetros (desviación estándar = 12,48), según se muestra en la Figura 12.

Figura 12

Circunferencia de Cintura Abdominal en Centímetros, por Sexo.



Fuente: Base de datos.

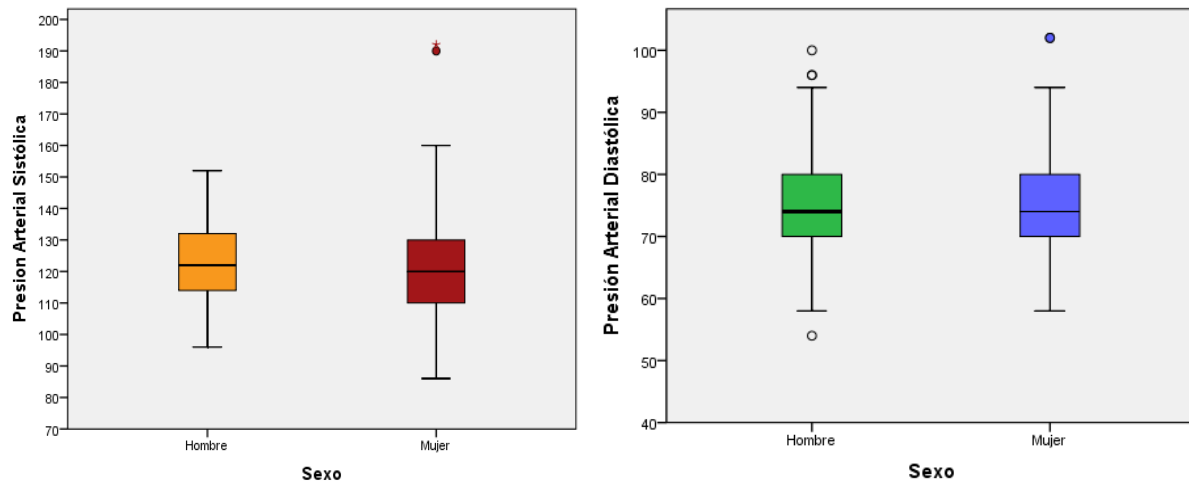
Elaborado por: Bacuilima, P. (2023)

4.4 Medida de la Presión Arterial

Se ha logrado recopilar las cifras de presión arterial de todos los entrevistados, lo que permitió constatar que la presión arterial sistólica tuvo una media de 122,26 mmHg (desviación estándar = 15,39), sin haber diferencia significativa entre sexos, salvo por la presencia de dos valores extremos de 190 y 192 mmHg en las mujeres. En cuanto a las cifras de presión arterial diastólica, se registró una media de 74,96 mmHg (desviación estándar = 8,78) en ambos sexos. También se registraron cifras extremas superiores e inferiores, pero en ambos sexos. La Figura 13 presenta información adicional sobre este tema.

Figura 13

Medida de Presión Arterial en mmHg, por Sexo.



Fuente: Base de datos.

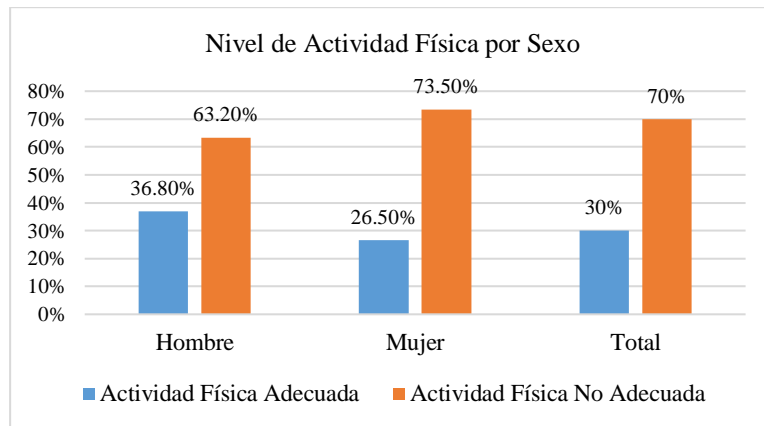
Elaborado por: Bacuilima, P. (2023)

4.5 Nivel de Actividad Física

Basándonos en el test GPAQ de la OMS, se observa diferencias claras en los niveles de actividad física entre sexos. Los hombres registraron con mayor frecuencia un nivel de actividad física adecuada, correspondiente al 36,8%, con una media de 635,5 METS-minuto/semana. En cambio, las mujeres tuvieron una media más baja, con un total de 488,6 METS-minuto/semana. Además, las personas jóvenes fueron las que mayor actividad física adecuada realizaron. Sin embargo, se encontró que el nivel de actividad física no adecuada fue ampliamente prevalente en este estudio, habiéndose registrado en un 70% de personas en esta situación. Todo lo anterior se puede ver claramente reflejado en la Figura 14.

Figura 14

Nivel de Actividad Física, por Sexo



Fuente: Base de datos.

Elaborado por: Bacuilima, P. (2023)

4.6 Prevalencia del Riesgo Cardiovascular por Tablas de Gaziano, 2008

Los 253 participantes contaron con la información necesaria para realizar el cálculo del riesgo cardiovascular por tablas de Gaziano. El estudio demostró que el riesgo cardiovascular moderado (>10-20%) fue el de mayor prevalencia en las mujeres con 26,5%. Mientras que el riesgo cardiovascular alto (>30%) fue el más prevalente en hombres con 33,3%, casi duplicando la prevalencia observada en las mujeres (16,9%). Para mayor detalles consultar la Tabla 5.

Tabla 5*Riesgo Cardiovascular por Tablas de Gaziano, por Sexo*

Característica	Todos		Hombres		Mujeres	
	(N=253)	%	(n=87)	%	(n=166)	%
Bajo <5%	33	13	5	5,7	28	16,9
Bajo 5-10%	43	17	11	12,6	32	19,3
Moderado >10-20%	62	24,5	18	20,7	44	26,5
Alto >20-30%	58	23	24	27,6	34	20,5
Alto >30%	57	22,5	29	33,3	28	16,9

Fuente: Base de datos.*Elaborado por:* Bacuilima, P. (2023)

4.7 Características del Dolor

Después de completar la entrevista, nuestro estudio determinó que el 89,7% de los participantes ambulatorios informaron tener síntomas actuales de dolor. La puntuación media de la intensidad del dolor al momento de la entrevista fue de 4,73 (desviación estándar = 1,24). El dolor crónico estuvo presente en 182 pacientes, lo que define una prevalencia de 71,94%. La tabla 6 muestra la prevalencia del dolor crónico de alta intensidad, de amplia distribución y del dolor crónico de tipo neuropático. Es importante señalar que la prevalencia del dolor crónico fue mayor en mujeres en todas las categorías de dolor examinadas, excepto para el dolor crónico de tipo neuropático, que fue proporcionalmente superior en hombres con 21,4%. Además, la distribución del dolor crónico mostró que las extremidades son la principal ubicación del dolor tanto en hombres como en mujeres, con 38,5% (n=70), seguido del dolor crónico de espalda (dorsal y lumbar) con el 27,5%.

Tabla 6*Características del Dolor, por Sexo.*

Característica	Todos		Hombres		Mujeres	
	(N=253)	%	(n=87)	%	(n=166)	%
Dolor	227	89,7	74	85,1	153	92,2
Dolor Crónico (DC)	182	71,94	56	75,7	126	82,4
DC de Moderada Intensidad (<i>Intensidad 4-6</i>)	140	76,9	40	71,4	100	79,4
DC de Alta Intensidad (<i>Intensidad ≥ 7</i>)	10	5,5	2	3,6	8	6,3
DC de Amplia Distribución (≥ 3 regiones)	39	21,4	4	7,1	35	27,8
DC Tipo Neuropático (<i>Test DN4</i>)	32	17,6	12	21,4	20	15,9
DC Tipo Nociceptivo	167	91,8	46	82,1	121	96
Distribución Principal del Dolor Crónico						
Cabeza	12	6,6	3	5,4	9	7,1
Cuello	14	7,7	2	3,6	12	9,5
Tórax	9	4,9	2	3,6	7	5,6
Abdomen	18	9,9	11	19,6	7	5,6
Espalda	50	27,5	12	21,4	38	30,2
Extremidades	70	38,5	21	37,5	49	38,9
Pélvico	9	4,9	5	8,9	4	3,2

Fuente: Base de datos.*Elaborado por:* Bacuilima, P. (2023)

4.8 Prevalencia de los Factores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en pacientes con Dolor Crónico

Los pacientes con Dolor Crónico mostraron un incremento progresivo de la prevalencia de los factores de riesgo de ECV a mayor edad. El tabaquismo, específicamente la subcategoría Ex

Fumador fue la de mayor prevalencia con 18,1%, siendo predominante en el rango etario 65 a 79 años con 21,5%. La hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo 2, también mostraron alta prevalencia en el grupo etario de 65 a 79 años, con 57% y 34,2%, respectivamente. Evaluando el estado nutricional, observamos que el sobrepeso y la obesidad mostraron su mayor prevalencia en el grupo etario de 45 a 54 años con 44,1% y en el grupo de 18 a 44 años con 42,3%, respectivamente. Por otra parte, la Obesidad Central registró alta prevalencia en todos los grupos etarios, pero sobre todo en personas de entre 55 a 64 años con 93%. Finalmente, y como era de esperar, el riesgo cardiovascular Alto (>20%) mostró mayor prevalencia en pacientes de entre 65 a 79 años con 88,6% (n = 70/79) pacientes con dolor crónico. Consulte la Tabla 7 para mayor detalle.

Tabla 7

Factores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en pacientes con Dolor Crónico, por Grupo Etario.

Factores de Riesgo de ECV	Rango Etario								Total	%
	18 a 44 años		45 a 54 años		55 a 64 años		65 a 79 años			
Tabaquismo										
Ex Fumador	4	15,4	5	14,7	7	16,3	17	21,5	33	18,1
Fumador Actual	1	3,8	1	2,9	2	4,7	1	1,3	5	2,7
Hipertensión Arterial	4	15,4	7	20,6	20	46,5	45	57	76	41,8
Diabetes Mellitus Tipo 2	1	3,8	9	26,5	10	23,3	27	34,2	47	25,8
Sobrepeso	6	23,1	15	44,1	17	39,5	32	40,5	70	38,5
Obesidad	11	42,3	14	41,2	17	39,5	23	29,1	65	35,7
Obesidad Abdominal	18	69,2	29	85,3	40	93	66	83,5	153	84,1
Actividad Física No Adecuada	11	42,3	21	61,8	34	79,1	67	84,8	133	73,1

Riesgo de ECV, Gaziano 2008

Moderado >10-20%	1	3,8	12	35,3	24	55,8	9	11,4	46	25,3
Alto >20-30%	0	0	2	5,9	9	20,9	31	39,2	42	23,1
Alto >30%	0	0	0	0	7	16,3	39	49,4	46	25,3

Fuente: Base de datos.

Elaborado por: Bacuilima, P. (2023)

4.9 Localización del Dolor Crónico según la Edad

Éste trabajo demostró que dolor crónico de cabeza y cuello fue más prevalente en gente más joven comparada con gente de mayor edad (55 a 79 años). El dolor torácico y el dolor abdominal, resultaron ser más prevalentes en personas de entre 55 a 64 años con 7% y 18,6%, respectivamente. diferente al dolor pélvico que tuvo mayor representación en individuos de 65 a 79 años con 8,9%. Finalmente, el dolor crónico de extremidades y espalda fue el de mayor representación en todos los grupos etarios, proporcionalmente el dolor de espalda tuvo la mayor prevalencia en individuos de 18 a 44 años con 30,8% de su rango etario, frente al dolor de extremidades que registro su mayor prevalencia en individuos 65 a 79 años con 45,6%. Consulte la Tabla 8 para mayor detalle.

Tabla 8*Localización del Dolor Crónico, por Rango Etario.*

Localización del Dolor Crónico	Rango Etario								Total	%
	18 a 44 años	%	45 a 54 años	%	55 a 64 años	%	65 a 79 años	%		
Cabeza	4	15,4	3	8,8	4	9,3	1	1,3	12	6,6
Cuello	3	11,5	4	11,8	4	9,3	3	3,8	14	7,7
Tórax	1	3,8	1	2,9	3	7	4	5,1	9	4,9
Abdomen	3	11,5	1	2,9	8	18,6	6	7,6	18	9,9
Espalda	8	30,8	10	29,4	10	23,3	22	27,8	50	27,5
Extremidades	6	23,1	14	41,2	14	32,6	36	45,6	70	38,5
Pélvico	1	3,8	1	2,9	0	0	7	8,9	9	4,9
TOTAL	26	14,3	34	18,7	43	23,6	79	43,4	182	100

Fuente: Base de datos.*Elaborado por:* Bacuilima, P. (2023)

4.10 Asociación de los Factores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular con el Dolor

Crónico.

Mediante la aplicación del método de Regresión Logística Binaria, se analizó estadísticamente la relación entre las variables de riesgo para enfermedades cardiovasculares, consideradas de manera individual como variables independientes, y la presencia del dolor crónico, variable dependiente, en nuestro estudio. Los resultados obtenidos en el análisis univariado y ajustado por edad y sexo, indican que ninguna de estas variables se encuentra asociada de manera significativa con el dolor crónico. Estos hallazgos son respaldados por los datos presentados en la Tabla 9.

Tabla 9

Análisis Univariado de Regresión Logística Binaria de los Factores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular con el Dolor Crónico, y ajustado por Edad y Sexo.

Factor de Riesgo	Variable	Dolor Crónico vs. Dolor No Crónico		Ajuste por Edad y Sexo	
		OR	IC 95%	OR	IC 95%
		Univariado			
Edad	Años Cumplidos	1,02	1-1,04	--	--
Sexo	Mujer	1,5	0,76-2,94	--	--
Tabaquismo	Ex Fumador/Fumador Actual	0,82	0,38-1,76	0,95	0,4-2,22
Hipertensión Arterial	Dg. Autoreferido/Detectado	1,08	0,55-2,09	0,84	0,41-1,74
Diabetes Mellitus T II	Dg. Autoreferido	1,22	0,56-2,65	1,12	0,5-2,5
Sobrepeso	IMC 25-29,9 Kg/m ²	0,78	0,4-1,51	0,75	0,38-1,47
Obesidad	IMC >=30 Kg/m ²	1,37	0,67-2,79	1,43	0,69-2,95
Índice Cintura/Altura	>=0.5	0,97	0,4-2,39	0,83	0,33-2,08
Actividad Física No Adecuada	<600 METS/semana	0,88	0,41-1,87	0,65	0,29-1,46
RCV Moderado, Gaziano	>10-20%	0,93	0,44-1,95	0,89	0,42-1,88
RCV Alto, Gaziano	>20-30% o >30%	1,4	0,72-2,73	1,13	0,45-2,82

Fuente: Base de datos.

Elaborado por: Bacuilima, P. (2023)

4.11 Asociación de los Factores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular con el Dolor Crónico de Alta Intensidad, Dolor Crónico de Amplia Distribución y Dolor Crónico de Tipo Neuropático.

A través del análisis estadístico analítico, se evidenció que el subgrupo de pacientes que manifestó dolor crónico de alta intensidad (7 – 10 en la escala NRS) no encontró una relación estadísticamente significativa con ninguna de las variables de riesgo de enfermedad

cardiovascular. Sin embargo, se observó una asociación estadísticamente significativa entre el dolor crónico de amplia distribución y el sexo, específicamente con las mujeres (OR 5,19; IC 95% [1,77 – 15,22]; p = 0,003). Finalmente, el grupo de pacientes con dolor crónico de tipo neuropático mostró una asociación estadísticamente significativa con la Diabetes Mellitus Tipo II (OR 3,21; IC 95% [1,48 – 6,97]; p = 0,003), seguida de la Obesidad (OR 2,89; IC 95% [1,35 – 6,2]; p = 0,006) y por último con la Hipertensión Arterial (OR 2,34; IC 95% [1,09 – 5,01]; p = 0,029). Los resultados se presentan en la Tabla 10.

Tabla 10

Análisis Univariado de Regresión Logística Binaria de los Factores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular con el Dolor Crónico de Alta Intensidad, Dolor Crónico de Ampla Distribución y Dolor Crónico de Tipo Neuropático.

Factor de Riesgo	Variable	DC. de Alta Intensidad		DC. de Ampla Distribución		DC. de Tipo Neuropático	
		OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Edad	Años Cumplidos	0,99	0,95-1,03	1	0,97-1,02	1	0,97-1,02
Sexo	Mujer	1,99	0,41-9,6	5,19	1,77-15,22	1,29	0,59-2,8
Tabaquismo	Fumador Actual/Ex Fumador	2,56	0,32-20,68	1,32	0,54-3,19	1,25	0,52-2,99
Hipertensión Arterial	Dg. Autoreferido/Detectado	2,2	0,6-8,02	1,11	0,56-2,24	2,34	1,09-5,01
Diabetes Mellitus T II	Dg. Autoreferido	1,29	0,32-5,18	1,03	0,47-2,28	3,21	1,48-6,97
Sobrepeso	IMC 25-29,9 Kg/m ²	1,02	0,28-3,7	1,07	0,53-2,16	1,3	0,59-2,85
Obesidad	IMC >=30 Kg/m ²	1,97	0,55-7,03	1,06	0,51-2,19	2,89	1,35-6,2
Actividad Física No Adecuada	<600 METS/semana	1,46	0,3-7,07	1,48	0,64-3,43	2,12	0,78-5,79
RCV Moderado, Gaziano	>10-20%	1,26	0,32-5,05	1,37	0,64-2,93	1,03	0,44-2,45
RCV Alto, Gaziano	>20-30% o >30%	1,33	0,37-4,85	1,32	0,66-2,66	1,35	0,64-2,86

Fuente: Base de datos.

Elaborado por: Bacuilima, P. (2023)

El modelo final de regresión logística multivariante demostró que solo el sexo, la obesidad, la diabetes mellitus tipo II y la hipertensión arterial mostraron una asociación estadísticamente significativa con ciertos estados de dolor crónico (amplia distribución y tipo neuropático). Este análisis se realizó ajustando por edad y sexo. Observamos que el dolor crónico de amplia distribución tuvo una asociación estadísticamente significativa en mujeres (OR 5,18; IC 95% [1,77 – 15,19]; p = 0,003), pero no en hombres. Además, el dolor crónico de tipo neuropático mostró una asociación estadísticamente significativa con la diabetes mellitus tipo II, la obesidad y la hipertensión arterial. De estos factores de riesgo, la diabetes mellitus tipo II tuvo la mayor fuerza de asociación con el dolor tipo neuropático (OR 3,47; IC 95% [1,55 – 7,78] p=0,003), seguido de la Obesidad (OR 2,98; IC 95% [1,38 – 6,44], p=0,006), y por último la hipertensión arterial (OR 2,9; IC 95% [1,25 – 6,75] p=0,013). Para mayor detalle de los resultados, verificar la Tabla 11.

Tabla 11

Modelos finales multivariante de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular asociados con el dolor crónico de Alta Intensidad, Amplia Distribución y Tipo Neuropático.

Factor de Riesgo	Variable	DC de Alta Intensidad		DC de Amplia Distribución		DC de Tipo Neuropático	
		OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Edad	Años Cumplidos	0,99	0,95-1,03	1	0,97-1,02	1	0,97-1,02
Sexo	Mujer	1,97	0,41-9,52	5,18	1,77-15,19	1,29	0,59-2,81
Obesidad	IMC >=30 Kg/m ²	--	--	--	--	2,98	1,38-6,44
Hipertensión Arterial	Dg. Autoreferido/Detectado	--	--	--	--	2,9	1,25-6,75
Diabetes Mellitus T II	Dg. Autoreferido	--	--	--	--	3,47	1,55-7,78

Fuente: Base de datos.

Elaborado por: Bacuilima, P. (2023)

CAPÍTULO V

5.1 DISCUSIÓN

En nuestra práctica clínica, atendemos con frecuencia a pacientes que padecen dolor crónico y hemos observado que este grupo presenta una alta prevalencia de factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares. A pesar de que se han llevado a cabo investigaciones para analizar esta asociación, la complejidad y multicausalidad tanto del dolor crónico como de los factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares han dificultado la identificación de posibles mecanismos fisiopatológicos que las relacionan (Martínez y otros, 2015). Por lo tanto, hoy en día aún existe incertidumbre en cuanto a la relación entre estas enfermedades altamente prevalentes en la población mundial.

El Objetivo del presente trabajo de investigación fue determinar la prevalencia del dolor crónico y su asociación con los principales factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares en una muestra estratificada de pacientes ambulatorios. La muestra estuvo constituida por pacientes de ambos sexos, cuya edad media fue de 58,2 años y cuyo nivel socioeconómico predominante fue medio y bajo, pertenecientes en su mayoría a la etnia mestiza. Sin embargo, la baja proporción de hombres en la muestra no permitió comparar las posibles diferencias entre sexos en la relación entre el dolor crónico y los factores de riesgo cardiovascular.

Antes de continuar con el análisis de los resultados, es importante tener en cuenta que las estimaciones de la prevalencia del dolor crónico pueden variar ampliamente entre estudios debido a las diferencias encontradas en los criterios de definición, los métodos de

determinación del dolor, el tiempo, el lugar y la población evaluada. Además, se ha observado una heterogeneidad en los criterios utilizados para definir el dolor crónico, aunque en muchas investigaciones se utiliza un criterio común que establece que el dolor crónico es aquel que persiste de manera continua por un período igual o superior a tres meses (Illodo y otros, 2017). Durante el análisis de nuestra investigación, se determinó una prevalencia del 71,94% de dolor crónico, cifra que supera el porcentaje estimado por la literatura. Estudios en Europa reportan prevalencias que oscilan entre 11,5% y el 55,2% (Breivik y otros, 2006), y en Norteamérica del 25 al 30% (Loeser y otros, 2001). La prevalencia encontrada en nuestro estudio es claramente superior incluso a la reportada por la FEDELAT para América Latina que indica una prevalencia del dolor crónico entre el 27% y el 42% (EnFarma, 2021). Esta discrepancia bien se puede atribuir al lugar de estudio y a la población evaluada. Mientras que FEDELAT y otros estudios exponen cifras de prevalencia basándose en población general, nuestra investigación se basa en una población que convive con patologías de mayor complejidad y requieren atención regular en un servicio hospitalario de segundo nivel. Por lo tanto, es importante tener en cuenta que las cifras de prevalencia pueden variar ampliamente según el contexto y las características de la población evaluada.

En cuanto al perfil sociodemográfico de los pacientes que presentaron dolor crónico al momento de la entrevista, se observó que la mayoría eran mujeres, con una relación de 3 hombres por cada 7 mujeres, lo que representa una prevalencia del 69,2% en mujeres y del 30,8% en hombres. Además, se encontró que este grupo de pacientes tenían una edad media de 59,8 años. Asimismo, se descubrió una alta prevalencia de dolor crónico en personas dedicadas a labores del hogar (quehaceres domésticos) y sin percibir remuneración alguna, seguido de los trabajadores que realizaban tareas físicamente exigentes en industrias o

construcción. Estas apreciaciones ya habían sido manifestadas anteriormente por otros estudios. Por ejemplo, el estudio DOLCA, realizado en Caldas, Colombia, reveló un franco predominio del dolor crónico en las mujeres con 31% frente al 19% en los hombres. Igualmente, el dolor crónico resultó ser más frecuente en las personas que dedican la mayor parte de su tiempo a actividades del hogar que en aquellos con empleos remunerados (Díaz y otros, 2009). Este efecto posiblemente se debe a que las mujeres son las principales encargadas de realizar las labores domésticas, siendo en ellas más prevalente el dolor crónico. Por otra parte, el grupo de personas que trabajan en el sector industrial y de construcción están expuestas a cargas físicas constantes, posturas inadecuadas y movimientos vibratorios de cuerpo entero, que impactan principalmente en la zona lumbar y las articulaciones de las extremidades inferiores (Superintendencia de Riesgos del Trabajo, 2019).

Teniendo en cuenta la diferencia en la prevalencia del dolor crónico entre los sexos, algunos estudios sugieren que existe una posible relación entre los niveles de hormonas sexuales, en particular los estrógenos, y la aparición del dolor crónico. Se ha demostrado que los estrógenos tienen un efecto antiinflamatorio, ya que pueden interferir en la síntesis de citoquinas inflamatorias, y que su disminución en mujeres menopáusicas puede contribuir a un estado inflamatorio crónico que intensifica el dolor, especialmente en afecciones osteoarticulares (Panevin y otros, 2022). Sin embargo, este hecho no explica la diferencia en la prevalencia del dolor crónico entre hombres jóvenes y mujeres en edad fértil. Actualmente, otros factores también han sido considerados en la participación de esta diferencia. Por ejemplo, la presencia de ciertas mutaciones en el gen SCN9A, encargado de la codificación del canal de sodio $Na_v1.7$, puede aumentar la sensibilidad al dolor. En particular, cuando se expresa la mutación R185H, el canal de sodio puede incrementar su actividad, lo que aumenta

la transmisión del dolor. Se ha reportado una asociación entre esta mutación y una mayor sensibilidad femenina al dolor, lo que la hace más frecuente en las mujeres (Meng y otros, 2015). La salud mental también desempeña un papel importante en la percepción del dolor. Se ha observado que enfermedades como la ansiedad y depresión son más prevalentes en las mujeres que en hombres, y hay una alta probabilidad de que aquellos que padecen estas enfermedades experimenten una mayor sensibilidad al dolor (Arenas & Puigcerver, 2009). Asimismo, se ha visto que los roles de género influyen en la manera en que hombres y mujeres abordan el dolor, lo que puede conducir a diferentes enfoques en el manejo del mismo (Leresche, 2011). Entre estos factores se encuentra el hecho de que las mujeres asumen en su mayoría el papel de cuidadoras, así como el de profesionales y de trabajo doméstico, lo que puede determinar desigualdades entre géneros (Gallach y otros, 2020).

En cuanto a la relación entre la edad y la prevalencia del dolor crónico, se ha observado que los pacientes de edad avanzada presentan una mayor prevalencia de este dolor en comparación con los grupos más jóvenes, según la bibliografía disponible (Vicente y otros, 2014). Nuestro estudio está de acuerdo con la literatura, ya que encontró una prevalencia de dolor crónico hasta tres veces mayor en personas de edad avanzada (entre 65 y 79 años) en comparación con aquellas de edades más tempranas (entre 18 a 44 años). Este aumento en la prevalencia del dolor crónico con la edad podría estar relacionado con la multimorbilidad que frecuentemente acompaña a este grupo de personas de mayor edad, y también por limitaciones funcionales que dificultan la actividad física regular (Mills y otros, 2019).

En nuestro estudio también fueron evaluadas otras características del dolor crónico, como su intensidad, ubicación - distribución y tipo de dolor. Para ello, se utilizaron varios

métodos de evaluación adaptados y validados en español, con el fin de minimizar la subjetividad y el sesgo de descripción del dolor del paciente. Estos métodos de evaluación permitieron una clasificación adecuada del dolor crónico y su inclusión en el análisis estadístico de asociación cruzada. Esta investigación determinó que las mujeres tienen una mayor prevalencia de dolor crónico de alta intensidad y de amplia distribución, comparada con los hombres. Asimismo, la bibliografía atribuye estas diferencias a factores hormonales, genéticos, de salud mental y roles de género implicados en estas diferencias, como se comentó anteriormente. A pesar de ello, es importante destacar que la intensidad promedio del dolor crónico en hombres fue de $4,62 \pm 1,26$, mientras que en las mujeres fue de $4,78 \pm 1,24$ sin mostrar diferencia estadísticamente significativa. En nuestra investigación, la principal localización del dolor crónico fue en la espalda, especialmente en la zona lumbar, y en las extremidades inferiores, lo cual se atribuyó mayormente a causas osteoarticulares, especialmente en personas mayores. Sin embargo, estudios recientes indican una alta prevalencia de dolor crónico también en poblaciones jóvenes. Por ejemplo, un estudio en 42 países reveló que el 20,6% de los jóvenes experimentaron dolor en al menos dos regiones corporales, siendo el dolor de cabeza, el dolor abdominal y el dolor de espalda los más comunes (Gobina y otros, 2019).

Por último, y en relación con el tipo de dolor, nuestros hallazgos demostraron que el dolor nociceptivo fue el tipo más prevalente, seguido del dolor de tipo neuropático. Es interesante destacar que el dolor neuropático se presentó con mayor frecuencia en los hombres que en las mujeres, a diferencia de algunos estudios previos que sugieren que el dolor neuropático afecta por igual a ambos sexos (Velásquez & Martínez, 2005). Sin embargo, debemos considerar que la causa subyacente del dolor neuropático puede variar

según el sexo. Por ejemplo, la diabetes mellitus tipo 2, una causa común del dolor neuropático, afecta más a los hombres y puede explicar las diferencias observadas en nuestro estudio (Botas y otros, 2017). Además, los hombres tienden a almacenar más grasa en la zona abdominal en comparación con las mujeres, y este es un conocido factor de riesgo para el desarrollo de la diabetes mellitus y sus complicaciones (CDC, 2022). En nuestro estudio, al analizar el gráfico de “*Circunferencia de Cintura Abdominal en Centímetros, por Sexo*”, se observó que los hombres tienden a tener medidas de circunferencia abdominal que superan ampliamente los 102 cm, valor máximo saludable según la OMS (OMS, 2019), contribuyendo a una mayor incidencia de diabetes mellitus tipo 2 y dolor neuropático en hombres.

Continuamos exponiendo los hallazgos de sobre la prevalencia de los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Según nuestra investigación, la prevalencia de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular resultó ser alta en todos los pacientes entrevistados, pero aún mayor en el grupo de pacientes con dolor crónico. La actividad física no adecuada, la obesidad central, la hipertensión arterial y la diabetes mellitus tipo 2 mostraron alta prevalencia, en este orden descendente. Estos resultados coinciden con los datos obtenidos en estudios previos realizados en poblaciones latinoamericanas, como el estudio CARMELA, llevado a cabo en Ciudad de México, Bogotá y Santiago de Chile en 2011, así como el estudio INTERHEART realizado en 52 países de los cinco continentes, que incluyó a más de 29.000 individuos (Pereira y otros, 2015).

La práctica regular de actividad física ha demostrado su relevancia en la prevención y tratamiento de enfermedades cardiovasculares (García y otros, 2008). El ejercicio ayuda a fortalecer el corazón y los músculos, mejora la circulación sanguínea mediante sus efectos

antitrombóticos, lo que reduce la viscosidad de la sangre; disminuye la agregación plaquetaria y aumenta la capacidad trombolítica, previniendo así complicaciones cardiovasculares (Rosas y otros, 2016). Además, constituye una medida terapéutica importante en el control de la hipertensión arterial, una enfermedad crónica muy prevalente en la región de las Américas (OPS, 2021). A pesar de que la actividad física tiene muchos beneficios, nuestro estudio reveló que sólo el 30% de la muestra cumplió con las metas de actividad física propuestas por la OMS (OPS, 2020). Este hallazgo es preocupante debido a la alta prevalencia de factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares en nuestra población. Además, la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad sugiere que muchos pacientes descuidan las recomendaciones médicas para realizar cambios en su estilo de vida y adoptar una alimentación saludable. Es posible que los pacientes no consideren estos aspectos como relevantes para el control adecuado de sus enfermedades, ya que se centran únicamente en la farmacoterapia y subestiman la importancia al ejercicio. Además, la falta de orientación y guía adecuada para realizar actividad física apropiada para su condición puede ser un factor determinante en este porcentaje. Además del sobrepeso y la obesidad, que son considerados factores de riesgo significativos de enfermedades cardiovasculares (WHO, 2019), resulta aún más preocupante la acumulación de grasa visceral en la región abdominal, ya que ha sido identificada como un factor de riesgo aún mayor (Wan y otros, 2020). Esta fue la razón por la cual nuestra investigación recopiló medidas antropométricas de riesgo, encontrando que el índice cintura/altura es un indicador de confiabilidad para determinar la acumulación de grasa en esta región del cuerpo (Corona-Meléndez y otros, 2022). Al aplicar estas medidas en los pacientes estudiados, se identificó una alta prevalencia de Obesidad Central, superando incluso la cifra obtenida para sobrepeso y obesidad en ambos sexos con dolor crónico. Esto contrasta con la alta prevalencia de riesgo

cardiovascular Moderado y Alto medido por las tablas de Gaziano, lo que sugiere que la distribución de grasa abdominal es un predictor más confiable del riesgo cardiovascular que el índice de masa corporal.

Asimismo, debemos mencionar que en nuestros pacientes con dolor crónico, la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 fue del 25,8%, superando la cifra mundial estimada del 10,5%, según el último Atlas de la Diabetes de la IDF (IDF Diabetes Atlas, 2021). Es crucial tener en cuenta que la diabetes es un factor de riesgo cardiovascular significativo, ya que puede afectar negativamente el endotelio, disminuir su capacidad para controlar el flujo sanguíneo y aumentar la posibilidad de acumulación de grasa y colesterol en las paredes arteriales (Cruz y otros, 2011). Además, se ha comprobado que los estados hiperglucémicos están asociados a estados inflamatorios de bajo grado mediados por citoquinas proinflamatorias que deterioran aún más la función endotelial (León Pedroza y otros, 2015).

Finalmente, en esta sección se examinan las asociaciones encontradas entre los factores de riesgo para ECV y el dolor crónico. Para lograr este objetivo, se realizó un análisis de regresión logística binaria para encontrar la relación entre el dolor crónico (variable dependiente) y los factores de riesgo para ECV (variables independientes). Sin embargo, nuestros resultados no mostraron una asociación estadísticamente significativa entre el dolor crónico y los factores de riesgo para ECV que fueron estudiados; tampoco se encontró asociación significativa con el dolor crónico de alta intensidad. Estos resultados difieren de los hallazgos del estudio de salud familiar escocés (GS:SFHS) que revelaron una asociación significativa entre el dolor crónico de alta intensidad y algunos factores de riesgo como el sexo femenino, la obesidad, y el tabaquismo actual (Goodson y otros, 2013). Es importante destacar que nuestro estudio tuvo una muestra menor y que la prevalencia del dolor crónico

de alta intensidad, fue aún menor, estos aspectos limitaron la posibilidad de realizar un análisis estadístico óptimo de asociación. Por tanto, no podemos concluir que el dolor crónico de alta intensidad no esté relacionado con los factores de riesgo de ECV. Se debe tener en cuenta que las personas con dolor crónico de alta intensidad pueden depender de terapias prolongadas con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), los cuales tienen riesgos cardiovasculares bien documentados (Madridejos, 2012). En algunos países de América Latina, los AINEs son de uso generalizado debido a su bajo costo y eficacia en el control de dolor, mientras que otras alternativas como los opioides son más costosas y tienen mayor riesgo de adicción (Schjerning y otros, 2020).

Otro aspecto del dolor crónico estudiado fue su distribución. De acuerdo con nuestra investigación, la prevalencia del dolor crónico de amplia distribución fue del 21,4%, lo que es mayor que el 9,7% reportado por el estudio escocés (Goodson y otros, 2013). Una vez más, las diferencias en la población estudiada contribuyen a la variabilidad de resultados. Aunque nuestro estudio no encontró una asociación estadísticamente significativa con ningún factor de riesgo cardiovascular, la asociación entre el sexo y el dolor crónico de amplia distribución fue significativa. Según nuestro análisis, las mujeres tienen 5,18 veces más probabilidades de padecer dolor crónico de amplia distribución que los hombres. Nuestros hallazgos concuerdan con los resultados de un metaanálisis que incluyó veinticinco artículos, el cual estableció una mayor prevalencia del dolor crónico de amplia distribución en mujeres (Mansfield y otros, 2016). Sin embargo, es importante tener en cuenta que la asociación entre el sexo y el dolor crónico de amplia distribución no implica causalidad, ya que puede haber otros factores involucrados que no hayan sido incluidos en este estudio. Por lo tanto, son necesarios más estudios para obtener conclusiones sólidas. Además de los factores antes

mencionados, se observó que en nuestra muestra, las mujeres dedicaban su tiempo libre principalmente a tareas domésticas o de cuidado, en lugar de realizar actividad física recomendada (OPS, 2020). Es importante mencionar que la actividad física adecuada es fundamental para el bienestar general, contribuyendo a la reducción de síntomas de depresión o ansiedad (OMS, 2022), y a la reducción del estado inflamatorio sistémico de bajo grado (León Pedroza y otros, 2015).

Con base en los resultados de nuestro análisis de regresión logística binaria, concluimos que existe una relación positiva entre el dolor crónico de tipo neuropático y la diabetes mellitus tipo 2, obesidad e hipertensión arterial. En nuestra investigación, encontramos que la prevalencia de este tipo de dolor fue del 17,6% y fue predominante en hombres, quienes también presentaron una prevalencia más alta de diabetes mellitus y riesgo cardiovascular alto según las Tablas de Gaziano. Nuestros resultados indican que los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen un riesgo 3,21 veces mayor de sufrir dolor crónico de tipo neuropático en comparación con aquellos que no tienen este antecedente. Además, los pacientes con obesidad e hipertensión arterial tienen un riesgo 2,89 y 2,34 veces mayor, respectivamente. Al examinar los resultados en el modelo final de análisis multivariante ajustado por la edad y el sexo podemos constatar que efectivamente se mantiene la asociación. Esto sugiere que existe una relación independiente entre el dolor crónico de tipo neuropático y los factores de riesgo cardiovascular (diabetes mellitus tipo II, obesidad e hipertensión arterial) que no está influenciada por la edad y el sexo de los participantes del estudio. Esto indica que la asociación encontrada no es simplemente el resultado de una coincidencia o de factores confusos. Desafortunadamente, no pudimos encontrar estudios similares para comparar nuestros hallazgos sobre la asociación entre el

dolor crónico de tipo neuropático con los factores de riesgo cardiovascular mencionados, siendo necesario realizar más investigaciones para confirmar esta asociación.

Con la evidencia actualmente disponible, y apoyados por los resultados de nuestra investigación, se puede especular que la presencia de ciertos factores de riesgo para enfermedad cardiovascular tienen en común la presencia de un estado inflamatorio sistémico crónico de bajo grado que involucra a células y moléculas del sistema inmune innato, especialmente los receptores TLRs que al interactuar con ligandos como los Ácidos Grasos Libres y proteínas glucosiladas (DAMP metabólicos) puede activar la vía inflamatoria mediada por el NF- κ B, lo que finalmente induce la producción de citoquinas proinflamatorias, siendo las de mayor relevancia IL-1 β , IL-6 y TNF- α (León Pedroza y otros, 2015). Por lo tanto, es importante incluir el manejo de los factores modificables de riesgo de enfermedad cardiovascular, la actividad física regular y alimentación saludable para conseguir mejores resultados en la terapéutica del dolor crónico, ya que estos factores ayudan a combatir este estado inflamatorio sistémico de bajo grado que contribuye a aumentar la sensibilización periférica y central que incrementa la percepción del dolor crónico. Actualmente, el desarrollo de este conocimiento ha incentivado la investigación para el desarrollo de dianas terapéuticas que bloquean la vía inflamatoria del NF- κ B por ligandos metabólicos, aunque todavía no están disponibles para este propósito. La investigación adicional ayudará a definir mejor el estado inflamatorio de bajo grado para aliviar el dolor crónico.

5.2 LIMITACIONES

- Posiblemente la limitación más relevante es el sesgo de respuesta, Debido a que se trata de un tema complejo, la forma en que el paciente experimenta el dolor (por ejemplo, su presentación, intensidad, localización y distribución) puede variar entre los individuos y en una misma persona en diferentes momentos. Además, actualmente no existe un método objetivo que permita cuantificar el dolor de manera precisa. Como bien se sabe el dolor es una experiencia personal e interna que solo puede ser descrita por el paciente mismo. Por esta razón, la información proporcionada por el paciente sigue siendo el estándar principal para caracterizar el dolor.
- Pese a todos los esfuerzos el número de pacientes analizados fue pequeño; pues algunos estados del dolor crónico, específicamente los dolores crónicos de alta intensidad mostraron baja prevalencia. Como resultado, el análisis estadístico de éste parámetro mostró disparidad con relación a otros estudios. Sin embargo, se llevaron a cabo análisis estadísticos rigurosos y se obtuvieron hallazgos interesantes que ayudarán a mejorar el conocimiento actual sobre el dolor crónico.
- Una limitación adicional de nuestra investigación es que no se encontraron estudios similares en Ecuador o en la región latinoamericana que permitieran realizar una comparación objetiva con nuestros resultados.

CAPÍTULO VI

6.1 CONCLUSIONES

- Este estudio reveló que 7 de cada 10 personas que asisten a consulta externa para atención por especialidades clínicas padecen dolor crónico.
- El Sobrepeso, la obesidad y la falta de actividad física adecuada, afectan significativamente a nuestra población, con mayor incidencia en mujeres.
- El dolor crónico de amplia distribución se presenta predominantemente en mujeres. Sin embargo, es importante señalar que la asociación entre el sexo femenino y el dolor crónico de amplia distribución no sugiere causalidad, dado que pueden existir otros factores que también expliquen la relación entre estas variables y que no se consideraron en este estudio.
- Es importante destacar que la identificación de la relación estadísticamente significativa entre el dolor crónico de tipo neuropático y los factores de riesgo cardiovascular como la diabetes mellitus, la obesidad e hipertensión arterial, pueden ser de gran ayuda en el abordaje terapéutico integral del paciente. La combinación de medidas farmacológicas y no farmacológicas para el tratamiento de estos factores de riesgo, junto con el tratamiento adecuado del dolor crónico, puede aumentar significativamente la probabilidad de aliviar el dolor crónico de tipo neuropático y mejorar la calidad de vida de quienes lo padecen.
- Los estados inflamatorios sistémicos de bajo grado que se presentan en pacientes con diabetes, obesidad e hipertensión arterial inducen sensibilización periférica de los nociceptores que incrementan la percepción del dolor y también provocan disfunción de los mecanismos moduladores inhibitorios del dolor.

6.2 RECOMENDACIONES

- Los futuros estudios deberían enfocarse en aumentar el número de participantes y en incluir una variedad más amplia de personas con dolor crónico, especialmente aquellos con alta intensidad y de tipo neuropático.
- Además, recomendamos incluir variables como los niveles de glucosa y lípidos en sangre para conocer la prevalencia del síndrome metabólico en nuestra población, y ampliar las variables de asociación con el dolor crónico.
- Durante la atención médica, es importante resaltar que los cambios en el estilo de vida y la práctica regular de actividad física tienen una influencia considerable en la estabilización de los factores modificables de riesgo para enfermedades cardiovasculares, lo que contribuye a reducir el estado inflamatorio sistémico de bajo grado asociado a estos factores de riesgo, lo que a su vez puede disminuir la percepción del dolor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACED. (2004). *III Encuesta Nacional del Dolor. Asociación Colombiana para el estudio del dolor (ACED)*. .
- Alcántara, A., & Pacheco, S. (2022). Abordaje farmacológico del dolor neuropático: pasado, presente y futuro. *Revista de Neurología*, 74(8). <https://doi.org/10.33588/rn.7408.2021381>
- Al-Chalabi, M., Reddy, V., & Gupta, S. (2022, August). *Neuroanatomy, Spinothalamic Tract*. Retrieved 2023, from StatPearls: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29939601/>
- Alegría, E., & Alegría, A. (2012). Estratificación del riesgo cardiovascular: importancia y aplicaciones. *Revista Española de Cardiología*, 12(C), 8-11. [https://doi.org/10.1016/S1131-3587\(12\)70039-0](https://doi.org/10.1016/S1131-3587(12)70039-0)
- Alessandri-Haber, N., Dina, O., Joseph, E., Reichling, D., & Levine, J. (2008). Interaction of transient receptor potential vanilloid 4, integrin, and SRC tyrosine kinase in mechanical hyperalgesia. *The Journal of Neuroscience*, 28(5), 1046-57. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4497-07.2008>
- American Heart Association. (2022). *Actualización de estadísticas sobre enfermedades cardíacas y ataques o derrames cerebrales*. American Heart Association, Inc. Retrieved 2023, from <https://www.heart.org/-/media/PHD-Files-2/Science-News/2/2022-Heart-and-Stroke-Stat-Update/Translated-Materials/2022-Stat-Update-at-a-Glance-Spanish.pdf>
- Andersson, D., Gentry, C., Moss, S., & Bevan, S. (2008). Transient receptor potential A1 is a sensory receptor for multiple products of oxidative stress. *The Journal of Neuroscience*, 28(10), 2485-94. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5369-07.2008>
- Aparecida, E., Kliemann, N., Noll, M., Sarrafzadegan, N., & de Oliveira, C. (2020). Visceral obesity and incident cancer and cardiovascular. *Obesity Reviews*, 22(1), 1-10. <https://doi.org/10.1111/obr.13088>
- Arenas, M., & Puigcerver, A. (2009). Diferencias entre hombres y mujeres en los trastornos de ansiedad: una aproximación psicobiológica. *Escritos de Psicología*, 3(1), 20-24. Retrieved from <https://scielo.isciii.es/pdf/ep/v3n1/art03.pdf>
- Ashcroft, F. (2006). (ATP) channels and insulin secretion: a key role in health and disease. *Biochemical Society Transactions*, 34(2), 234-46. <https://doi.org/10.1042/BST20060243>.
- Ashwell, M., Gunn, P., & Gibson, S. (2012). Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 13(3), 275-86. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2011.00952.x>
- Bakris, G. (2022, Noviembre). *Hipertensión arterial*. Retrieved from Hipertensión: <https://fundaciondelcorazon.com/prevencion/riesgo-cardiovascular/hipertension-tension-alta.html>
- Baliki, M., & Apkarian, V. (2015). Nociception, Pain, Negative Moods, and Behavior Selection. *Neuron*, 87(3), 476. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.06.005>

- Barnoya, J., & Glantz, S. (2005). Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation*, *111*(20), 2684-98.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.492215>
- Barua, R., & Ambrose, J. (2013). Mechanisms of coronary thrombosis in cigarette smoke exposure. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *33*(7), 1460-7.
<https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.112.300154>
- Basbaum, A., & Jessell, T. (2000). The perception of pain. In E. Kandel, J. M. Koester, & S. Siegelbaum, *PRINCIPLES OF NEURAL SCIENCE* (pp. 472-491). Mc Graw Hill.
- Basbaum, A., Bautista, D., Scherrer, G., & Julius, D. (2009). Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*, *139*(2), 267-84.
- Behbehani, M., & Fields, H. (1979). Evidence that an excitatory connection between the periaqueductal gray and nucleus raphe magnus mediates stimulation produced analgesia. *Brain Research*, *170*(1), 85-93. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(79\)90942-9](https://doi.org/10.1016/0006-8993(79)90942-9)
- Benarroch, E. (2015). Canales iónicos en nociceptores. *American Academy of Neurology*, *84*, 31-41. Retrieved from
<https://n.neurology.org/content/neurology/suppl/2015/11/02/WNL.0000000000001382.DC1/benarroch.pdf>
- Bendaña, J. (2020). Dolor neuropático: actualización en definiciones y su tratamiento farmacológico. *Revista Médica Hondureña*, *88*(1), 48-51. Retrieved from
<https://doi.org/10.5377/rmh.v88i1.11591>
- Bennett, D., & Woods, G. (2014). Painful and painless channelopathies. *The Lancet. Neurology*, *13*(6), 587-99. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70024-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70024-9)
- Berrocoso, A., Muñoz, L. d., & Arcega, A. (2018). Abordaje del Dolor Crónico no Oncológico. *Clínica del Medicina de Familia*, *11*(3), 154-159. Retrieved from
<https://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v11n3/1699-695X-albacete-11-03-00154.pdf>
- Bessou, P., & Perl, E. (2009). Response of cutaneous sensory units with unmyelinated fibers to noxious stimuli. *The Journal of Neurophysiology*, *32*(6), 1025-43.
<https://doi.org/10.1152/jn.1969.32.6.1025>
- Bingel, U., & Tracey, I. (2008). Imaging CNS modulation of pain in humans. *Physiology (Bethesda)*, *23*, 371-75. <https://doi.org/10.1152/physiol.00024.2008>
- Blancas-Flores, G., Almanza-Pérez, J., López-Roa, R., Alarcón-Aguilar, F., García-Macedo, R., & Cruz, M. (2009). La obesidad como un proceso inflamatorio. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, *67*, 88-97.
- Blanco, E., Galvez, R., Zamorano, E., López, V., & Pérez, M. (2012). Prevalencia del dolor neuropático (DN), según DN4, en atención primaria. *Medicina de Familia. SEMERGEN*, *38*(4), 203-210. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2011.10.012>
- BoehringerMX. (2021). *Pacientes con EPOC más vulnerables ante época invernal*. <https://doi.org/https://www.boehringer-ingenheim.com/mx/nota-prensa/pacientes-con-epoc-mas-vulnerables-ante-epoca-invernal>

- Bölcsei, K., Helyes, Z., Szabó, Á., Sándor, K., & Elekes, K. (2005). Investigation of the role of TRPV1 receptors in acute and chronic nociceptive processes using gene-deficient mice. *Pain*, *113*(3), 368-376. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2005.06.024>
- Bonica, J. J., Loeser, J. D., Chapman, C. R., & Turk, D. C. (1990). Bonica's management of pain. In L. W. Wilkins, *Bonica's management of pain*. John D. Loeser, James P. Rathmell y Steven H. Waldman.
- Booth, J., Moseley, G., Schiltenswolf, M., Cashin, A., & Davies, M. (2017). Exercise for chronic musculoskeletal pain: A biopsychosocial approach. *Musculoskeletal Care*, *15*(4), 413-15. <https://doi.org/10.1002/msc.1191>
- Boston Scientific. (2016). *Dolor Crónico*. Retrieved Mayo 2023, from Dolor Crónico: <https://www.bostonscientific.com/es-co/condiciones-de-salud/dolor-cronico.html>
- Botas, M., Cervell, D., Rodríguez, A., Vicente, S., & Fernández de Valderrama, I. (2017). Actualización en el diagnóstico, tratamiento y prevención de la neuropatía diabética periférica. *Angiología*, *69*(3), 174-181. <https://doi.org/10.1016/j.angio.2016.06.005>
- Breivik, H., Collett, B., Ventafridda, V., Cohen, R., & Gallacher, D. (2006). Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *European Journal of Pain*, *10*, 287-293. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009>
- Brouwer, B., Merkies, I., Gerrits, M., Waxman, S., & Hoeijmakers, J. (2014). Painful neuropathies: the emerging role of sodium channelopathies. *Journal of the Peripheral Nervous System*, *19*(2), 53-65. <https://doi.org/10.1111/jns5.12071>
- Buehl, S., Chung, O. Y., Ward, P., Johnson, B., & McCubbin, J. (2002). The relationship between resting blood pressure and acute pain sensitivity in healthy normotensives and chronic back pain sufferers: the effects of opioid blockade. *Pain*, *100*(1-2), 191-201. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(02\)00295-6](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(02)00295-6)
- Burghardt, P., Love, T., Stohler, C., Hodgkinson, C., Enoch, M., & Goldman, D. (2012). Leptin regulates dopamine responses to sustained stress in humans. *The Journal of Neuroscience*, *32*(44), 15369-73. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2521-12.2012>
- Cai, D., Yuan, M., Frantz, D., Melendez, P., Hansen, L., Lee, J., & Shoelson, S. (2005). Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK-beta and NF-kappaB. *Nature Medicine*, *11*(2), 183-190. <https://doi.org/10.1038/nm1166>
- Cannon, C., & Cannon, P. (2012). Physiology. COX-2 inhibitors and cardiovascular risk. *Science*, *336*, 1386-7. <https://doi.org/10.1126/science.1224398>
- Carregal, A., Román, A., & Mayo, M. (2017). Bases anatómicas, fisiológicas y bioquímicas del dolor. In S. G. paliativos, *Manual Básico de dolor de la SGADOR* (pp. 19-29). Enfoque Editorial SC. Retrieved from https://sgador.com/wp-content/uploads/2018/04/Manual-SGADOR-24x17_WEB_20-03.pdf
- Carvajal, C. (2017). El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial. *Medicina Legal de Costa Rica*, *34*(2).
- CDC. (2019). *Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades*. Retrieved from Consejos de exfumadores: <https://www.cdc.gov/tobacco/campaign/tips/spanish/acerca/Carga-del->

- Corona-Meléndez, J., Torres-Made, L., Bañuelos-Contreras, E., Flores-Montes, J., & Medina-Ruiz, E. (2022). Circunferencia abdominal e índice cintura-altura como criterio de obesidad en síndrome metabólico. *Medicina Interna de México*, 38(2), 235-245. Retrieved from <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=104935>
- Cruz, J., Licea, M., Hernández, P., Abraham, E., & Yanes, M. (2011). Estrés oxidativo y diabetes mellitus. *Revista Mexicana de Patología Clínica*, 58(1), 4-15. Retrieved from <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2011/pt111b.pdf>
- Daenen, L., Varkey, E., Kellmann, M., & Nijs, J. (2015). Exercise, not to exercise, or how to exercise in patients with chronic pain? Applying science to practice. *The Clinical Journal of Pain*, 31(2), 108-114. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000099>
- Dai, Y. (2016). TRPs and pain. *Seminars in Immunopathology*, 38(3), 277-291. <https://doi.org/10.1007/s00281-015-0526-0>
- Dávila, E. (2020). Dolor y analgésicos. Algunas consideraciones oportunas. *Medisur*, 18(4), 694-705. Retrieved from <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4742>
- Dávila, J. (2010). *NMDA, un receptor polifacético*. Retrieved from <https://www.uma.es/estudios/centros/Ciencias/publicaciones/encuentros/encuentros83/nmda.html>
- Davis, K., Meyer, R., & Campbell, J. (1993). Chemosensitivity and sensitization of nociceptive afferents that innervate the hairy skin of monkey. *Journal of Neurophysiology*, 69(4), 1071-80. <https://doi.org/10.1152/jn.1993.69.4.1071>
- Dawn, F. (2022, Nov 8). *Menopause and Chronic Pain*. Retrieved 2023, from WOMEN'S HEALTH: <https://www.healthcentral.com/condition/menopause/menopause-chronic-pain>
- de Campos-Lima, T., de Oliveira, D., Paes, J., Chiovato, L., & da Cruz, C. (2019). Hyperglycemia induces mechanical hyperalgesia and depolarization of the resting membrane potential of primary nociceptive neurons: Role of ATPsensitive potassium channels. *Journal of the Neurological Sciences*, 401, 55-61. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.03.025>
- Decouty, C. (2018). *Caracterización de nuevos compuestos inhibidores de termorreceptores TRPM8*. Retrieved from <http://dspace.umh.es/bitstream/11000/6540/1/Decouty%20P%20C3%A9rez%20C%20C3%A9line.pdf>
- Derella, C., Tingen, M., Blanks, A., Sojourner, S., Tucker, M., Thomas, J., & Harris, R. (2021). Smoking cessation reduces systemic inflammation and circulating endothelin-1. *Scientific Reports*, 11(1), 24122. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03476-5>
- Descalzi, G., Ikegami, D., Ushijima, T., Nestler, E., & Zachariou, V. (2015). Epigenetic Mechanisms of Chronic Pain. *Trends in Neurosciences*, 38(4), 237-246. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2015.02.001>
- Díaz, F. (2015). Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S. Dolor iatrogénico. *Oncología (Barcelona)*, 28(3), 33-37. Retrieved from <https://scielo.isciii.es/pdf/onco/v28n3/06.pdf>

- Díaz, R., Marulanda, F., & Sáenz, X. (2009). Estudio epidemiológico del dolor crónico en Caldas, Colombia (Estudio Dolca). *Acta Médica Colombiana*, 34(3), 96-102. Retrieved from <http://www.actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/v34n3a2.pdf>
- Ditre, J., Brandon, Thomas, Zale, E., & Meagher, M. (2007). Pain, Nicotine, and Smoking: Research Findings and Mechanistic Considerations. *Psychological Bulletin*, 137(6), 1065-1093. <https://doi.org/10.1037/a0025544>
- Djoughri, L., & Lawson, S. (2004). Abeta-fiber nociceptive primary afferent neurons: a review of incidence and properties in relation to other afferent A-fiber neurons in mammals. *Brain Reserch Reviews*, 46(2), 131-145. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2004.07.015>.
- Dolopedia. (2020, Septiembre). *dolopedia.com*. Retrieved 2023, from Tracto espinoparabraquial: <https://dolopedia.com/articulo/tracto-espinoparabraquial#.ZBM2vXbMLIV>
- Dolopedia. (2023). *Ganglio de la raíz dorsal (GRD)*. Retrieved Abril 2023, from Ganglio de la raíz dorsal (GRD): <https://dolopedia.com/articulo/ganglio-de-la-raiz-dorsal-grd#.ZBckWHbMLIU>
- Dong, Y.-H., Chang, C.-H., Wu, L.-C., Hwang, J.-S., & Toh, S. (2018). Comparative cardiovascular safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in patients with hypertension: a population-based cohort study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 84(5), 1045-1056. <https://doi.org/10.1111/bcp.13537>
- Dougherty, P. (2020). Chapter 4: Somatosensory Pathways. In P. Dougherty, *Neuroscience Online*. McGovern Medical School. Retrieved from <https://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/m/s2/chapter04.html>
- Duan, B., Cheng, L., & Ma, Q. (2018). Spinal Circuits Transmitting Mechanical Pain and Itch. *Neuroscience Bulletin*, 34(1), 186-193. <https://doi.org/10.1007/s12264-017-0136-z>
- Dubin, A., & Patapoutian, A. (2010). Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *The Journal of Clinical Investigation*, 120(11), 3762. <https://doi.org/10.1172/JCI42843>
- Eblen-Zajjur, A. (2005). Neurofisiología de la nocicepción. *Gaceta Médica de Caracas*, 113(4). Retrieved from http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0367-47622005000400003
- Eckstrom, E., Neukam, S., Kalin, L., & Wright, J. (2020). Physical Activity and Healthy Aging. *Clinics in Geriatric Medicine*, 36(4), 671-683. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2020.06.009>
- Eippert, F., Bingel, U., Schoell, E., Yacubian, J., Klingner, R., & Lorenz, J. (2009). Activation of the opioidergic descending pain control system underlies placebo analgesia. *Neuron*, 63(4), 533-43. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.07.014>
- EnFarma. (2021, Octubre). *EnFarma*. Retrieved from Dolor crónico afecta a entre 27 y 42% de la población en Latam, el doble de la incidencia global: <https://enfarma.lat/index.php/noticias/4241-dolor-cronico-afecta-a-entre-27-y-42-de-la-poblacion-en-latam-el-doble-de-la-incidencia-global>
- Enna, S., & McCarron, K. (2006). The role of GABA in the mediation and perception of pain. *Advances in Pharmacology*, 54, 16. [https://doi.org/10.1016/S1054-3589\(06\)54001-3](https://doi.org/10.1016/S1054-3589(06)54001-3)

- Ewan, J. (2018). Advances in understanding nociception and neuropathic pain. *Journal of Neurology*, 265, 231-238. <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8641-6>
- Ewan, J., & Lewin, G. (2009). Nociceptors: a phylogenetic view. *Journal of Comparative Physiology A*, 195, 1089-1106. <https://doi.org/10.1007/s00359-009-0482-z>
- Falo, C., Benitez, R., Caro, M., Morell, M., Forte-Lago, I., & Hernández, P. (2021). The Neuropeptide Cortistatin Alleviates Neuropathic Pain in Experimental Models of Peripheral Nerve Injury. *Pharmaceutics*, 13(7). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13070947>
- Fayaz, A., Ayis, S., Panesar, S., Langford, R., & Donaldson, L. (2016). Assessing the relationship between chronic pain and cardiovascular disease: A systematic review and meta-analysis. *Scandinavian Journal of Pain*, 13, 76-90. <https://doi.org/10.1016/j.sjpain.2016.06.005>
- Ferrandiz, M. (2019). Fisiopatología del dolor. *Fisiopatología del dolor*. Barcelona, España. Retrieved from studocu: <http://www.scartd.org/arxius/fisiodolor06.pdf>
- Ferrer, R., Gil, A., Pardo, J., Jiménez, V., & Gallego, T. (2016). Adaptación y validación de la Escala de gradación del dolor crónico al español. *Reumatología Clínica*, 12(3), 130-138. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2015.07.004>
- Fields, H., Basbaum, A., & Heinricher, M. (2005). Central nervous system mechanisms of pain. In S. McMahon, & B. Koltzenbur, *Textbook of Pain* (pp. 125-142). Churchill.
- Filligim, R., Loeser, J., Baron, R., & Edwards, R. (2016). Assessment of Chronic Pain: Domains, Methods, and Mechanisms. *The Journal of Pain*, 17(9), 10-20. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.08.010>
- Firman, G. (2018, Mayo 23). *Escala Numérica del Dolor (NRS)*. Retrieved from <https://medicalcriteria.com/web/es/pain-scale/>
- Fouillioux, C., Contreras, F., Rivera, M., Terán, A., & Velasco, M. (2004). Receptores de glutamato.- Implicaciones terapéuticas. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 23(2), 99-108. Retrieved from https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-02642004000200002
- France, Christopher, Froese, S., & Stewart, J. (2002). Altered central nervous system processing of noxious stimuli contributes to decreased nociceptive responding in individuals at risk for hypertension. *Pain*, 98(1-2), 101-8. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(01\)00477-8](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(01)00477-8)
- Fundación Española del Corazón. (2023). *PRESIÓN ARTERIAL*. Retrieved Junio 2023, from Hipertensión: <https://fundaciondelcorazon.com/prevencion/riesgo-cardiovascular/hipertension-tension-alta.html>
- Galán, L., Souto, R., Valdés, S., & Minaberriet, E. (2015). Canales iónicos Receptores de Potencial Transitorio y su papel protagónico en la terapia analgésica. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 34(3), 278-88. Retrieved from <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v34n3/ibi08315.pdf>
- Gallach, E., Bermejo, M., Algarra, R., Izquierdo, M., & Canos, M. (2020). Determinantes de género en el abordaje del dolor crónico. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 27(4), 252-256. <https://doi.org/10.20986/resed.2020.3802/2020>

- Gallach, E., Bermejo, M., Robledo, R., Izquierdo, R., & Canos, M. (2020). Determinantes de género en el abordaje del dolor crónico. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 27(4), 252-256. <https://doi.org/10.20986/resed.2020.3802/2020>
- Gao, B., Hierl, M., Clarkin, K., Todd, J., & Nguyen, H. (2010). Pharmacological effects of nonselective and subtype-selective nicotinic acetylcholine receptor agonists in animal models of persistent pain. *Pain*, 149(1), 33-49. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.01.007>
- García, J., Pérez, P., Chí Arcia, J., Martínez, J., & Pedroso, I. (2008). Efectos terapéuticos del ejercicio físico en la hipertensión arterial. *Revista Cubana de Medicina*, 47(3). Retrieved from http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232008000300002
- García, R. (2014, Abril). *Anatomía y función de la corteza cerebral humana. Áreas de Brodman*. Retrieved 2023, from Unidad de Neurocirugía: <https://neurorgs.net/docencia/postgraduados/anatomia-y-funcion-de-la-corteza-cerebral-humana-areas-de-brodman/>
- Garza, A. (2007). El plomo inhibe la corriente activada por protones (ASIC) en las neuronas de los ganglios dorsales. *Gaceta Médica de México*, 143(2), 131-135. Retrieved from <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2007/gm072e.pdf>
- Gaziano, T., Young, C., Fitzmaurice, G., Atwood, S., & Gaziano, M. (2008). Laboratory-based versus non-laboratory-based method for assessment of cardiovascular disease risk: the NHANES I Follow-up Study cohort. *Lancet*, 371(9616), 923-31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60418-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60418-3)
- Gebhart, G., & Bielefeldt, K. (2016). Physiology of Visceral Pain. *Comprehensive Physiology*, 6(4), 1609-33. <https://doi.org/10.1002/cphy.c150049>
- Giebel, G., Edelmann, M., Sprotte, G., & Wiest, I. (2016). Articular Nociceptors. *Pain*, 157(10), 2152-2155.
- Gironés, A. (2010, Mayo). *Anestesiología*. Retrieved 2023, from Anestésicos Locales: <https://anestesiologia.org/2010/revision-anestesis-locales-i/>
- Gobina, I., Villberg, J., Välimaa, Tynjälä, J., Whitehead, R., & Cosma, A. (2019). Prevalence of self-reported chronic pain among adolescents: Evidence from 42 countries and regions. *European Journal of Pain*, 23(2), 316-26. <https://doi.org/10.1002/ejp.1306>
- Gold, M., & Caterina, M. (2008). Molecular Biology of the Nociceptor/Transduction. *School of Medicine*, 5, 57. <https://doi.org/10.1016/B978-012370880-9.00141-9>
- Gold, M., & Gebhart, G. (2010). Nociceptor sensitization in pain pathogenesis. *Nature Medicine*, 16(11), 1248-57. <https://doi.org/10.1038/nm.2235>
- Goodson, N., Smith, B., Hocking, L., McGilchrist, M., Dominiczak, A., & Morris, A. (2013). Cardiovascular risk factors associated with the metabolic syndrome are more prevalent in people reporting chronic pain: results from a cross-sectional general population study. *Pain*, 154(9), 1595-1602. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.04.043>
- Guerra, J., Gutiérrez, M., Zavala, M., Singre, J., & Goosdenovich, D. (2017). Relación entre ansiedad y ejercicio físico. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 36(2), 173. Retrieved from <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v36n2/ibi21217.pdf>

- Guerrero, C., Koroleva, K., Ermakova, E., Gafurov, O., & Abushik, P. (2022). Testing the Role of Glutamate NMDA Receptors in Peripheral Trigeminal Nociception Implicated in Migraine Pain. *International Journal Molecular Sciences*, 23(3), 2-4. <https://doi.org/10.3390/ijms23031529>
- Guthold, R., Stevens, G. A., Kelly, M. P., & Bull, F. C. (2018). Global trends in insufficient physical activity among adolescents: a pooled analysis of 298 population-based surveys with 1.6 million participants. *PLOS One*, 13(11). [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30069-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30069-2)
- Gyntelberg, F. (1974). One year incidence of low back pain among male residents of Copenhagen aged 40-59. *Danish Medical Bulletin*, 21(1), 30-36. <https://doi.org/PMID: 4275227>
- Haanpaa, M., Attal, N., Backonja, M., Baron, R., Bennett, M., & Bouhassira, D. (2011). NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain*, 152(1), 14-27. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.07.031>
- Hamdan, A. (2014). *Análisis de los cuestionarios lanss, dn-4 y cuestionario breve del dolor (BPI) en la detención y evaluación del dolor neuropático periférico*. Universidad de Granada. Retrieved from <https://digibug.ugr.es/bitstream/handle/10481/34101/23716587.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Healthy Children Magazine. (2015, Noviembre 21). *healthychildren.org*. Retrieved from Dolores de cabeza en los adolescentes: cuándo es motivo de preocupación: <https://www.healthychildren.org/Spanish/health-issues/conditions/head-neck-nervous-system/Paginas/teenagers-and-headaches-when-its-cause-for-concern.aspx>
- Heinricher, M., Tavares, I., Leith, J., & Lumb, B. (2009). Descending control of nociception: Specificity, recruitment and plasticity. *Brain Research Reviews*, 60(1), 214-25. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.12.009>
- Hozumi, J., Sumitani, M., Matsubayashi, Y., Abe, H., Oshima, Y., Chikuda, H., . . . Yamada, Y. (2016). Relationship between Neuropathic Pain and Obesity. *Pain Research and Management*, 1-5. <https://doi.org/10.1155/2016/2487924>
- Hudson, L., Bevan, S., Wotherspoon, G., Gentry, C., & Fox, A. (2001). VR1 protein expression increases in undamaged DRG neurons after partial nerve injury. *The European Journal of Neuroscience*, 13(11), 2105-14. <https://doi.org/10.1046/j.0953-816x.2001.01591.x>
- Hylands-White, N., Duarte, R., & Raphael, J. (2017). An overview of treatment approaches for chronic pain management. *Rheumatology International*, 37(1), 29-42. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3481-8>
- IASP. (2020). *International Association for the Study of Pain*. <https://doi.org/https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>
- IDF Diabetes Atlas. (2021). *Diabetes around the world in 2021*. Retrieved 2023, from IDF Diabetes Atlas: <https://diabetesatlas.org/>

- Illodo, G., Rojo, E., & Vieito, M. (2017). Grandes tipos de dolor. In S. G. paliativos, *Manual básico de dolor de la SGADOR* (pp. 37-43). Enfoque Editorial SC. Retrieved from https://sgador.com/wp-content/uploads/2018/04/Manual-SGADOR-24x17_WEB_20-03.pdf
- International Diabetes Federation. (2017). *International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas* (8th ed. ed.). Brussels, Belgium. https://doi.org/https://diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF_DA_8e-EN-final.pdf
- Jamison, R., Stetson, B., & Parris, W. (1991). The relationship between cigarette smoking and chronic low back pain. *Addictive Behaviors*, *16*(3-4), 103-110. [https://doi.org/10.1016/0306-4603\(91\)90002-y](https://doi.org/10.1016/0306-4603(91)90002-y)
- Janke, A., Collins, A., & Kozak, A. (2007). Overview of the relationship between pain and obesity: What do we know? Where do we go next? *Journal of Rehabilitation Research & Development*, *44*(2), 245-262. <https://doi.org/10.1682/jrrd.2006.06.0060>
- Jensen, T., & Finnerup, N. (2014). Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. *Lancet Neurology*, *13*, 924-935. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70102-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70102-4)
- Jeske, N., Akopian, A., & Patil, M. (2010). Transient receptor potential V1 regulates activation and modulation of transient receptor potential A1 by Ca²⁺. *Neuroscience*, *171*(4), 1109-11019.
- Jordt, S., & Ehrlich, B. (2007). TRP channels in disease. *Subcellular Biochemistry*, *45*, 253-260. https://doi.org/10.1007/978-1-4020-6191-2_9
- Katulanda, P., Ranasinghe, P., Jayawardena, R., & Constantine, G. (2012). The prevalence, patterns and predictors of diabetic peripheral neuropathy in a developing country. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, *4*(21), 3-8. <https://doi.org/10.1186/1758-5996-4-21>
- Kerstein, P., del Camino, D., Moran, M., & Stucky, C. (2009). Pharmacological blockade of TRPA1 inhibits mechanical firing in nociceptors. *Molecular Pain*, *5*(19), 1-13. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-5-19>
- Kestler, R. (2014). Sistemas Somatosensoriales. In R. Kestler, *Neurofisiología* (pp. 195-97).
- Kirchhoff, C., Leah, J., Jung, S., & Reeh, P. (1992). Excitation of cutaneous sensory nerve endings in the rat by 4-aminopyridine and tetraethylammonium. *The Journal of Neurophysiology*, *67*(1), 125-31. <https://doi.org/10.1152/jn.1992.67.1.125>
- Kirkpatrick, D., McEntire, D., Hamsch, Z., Kerfeld, M., Smith, T., & Smith, M. (2015). Therapeutic Basis of Clinical Pain Modulation. *Clinical and Translational Science*, *8*(6), 848-56. <https://doi.org/10.1111/cts.12282>
- Knowlton, W., Daniels, R., Palkar, R., & McCoy, D. (2011). Pharmacological blockade of TRPM8 ion channels alters cold and cold pain responses in mice. *PLoS One*, *6*(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025894>
- Kobayashi, K., Fukuoka, T., Obata, K., Yamanaka, H., & Dai, Y. (2005). Distinct expression of TRPM8, TRPA1, and TRPV1 mRNAs in rat primary afferent neurons with adelta/c-fibers and colocalization with trk receptors. *The Journal of Comparative Neurology*, *493*(4), 596-606. <https://doi.org/10.1002/cne.20794>

- Kondo, T., Hayashi, M., Takeshita, K., Numaguchi, Y., & Kobayashi, K. (2004). Smoking cessation rapidly increases circulating progenitor cells in peripheral blood in chronic smokers. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 24(8), 1442-7. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000135655.52088.c5>
- Koon, T., & Rafiq, T. (2021). Cardiovascular Risk Factors and Prevention: A Perspective From Developing Countries. *The Canadian Journal of Cardiology*, 37(5), 733-743. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.02.009>
- Korsager, M., & Matchkov, V. (2016). Hypertension and physical exercise: The role of oxidative stress. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 52(1), 19-27. <https://doi.org/10.1016/j.medic.2016.01.005>
- Kwan, K., Allchorne, A., Vollrath, M., Christensen, A., & Zhang, D.-S. (2006). TRPA1 contributes to cold, mechanical, and chemical nociception but is not essential for hair-cell transduction. *Neuron*, 50(2), 277-89. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.03.042>
- Labster Theory. (2021, Octubre 14). *Welcome to the Labster Theory*. Retrieved Marzo 2023, from Canales iónicos de sodio: https://theory.labster.com/sodium_channel-es/
- Ladeiras, R., Sampaio, F., Bettencourt, N., Fontes, R., Ferreira, N., Leite, A., & Gama, V. (2017). El cociente entre la grasa abdominal visceral y la subcutánea evaluado por tomografía computarizada es un predictor independiente de mortalidad y eventos cardíacos. *Revista Española de Cardiología*, 70(5), 331-337. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.09.006>
- Law, M., & Wald, N. (2003). Environmental tobacco smoke and ischemic heart disease. *Progress in cardiovascular diseases*, 46(1), 31-38. [https://doi.org/10.1016/s0033-0620\(03\)00078-1](https://doi.org/10.1016/s0033-0620(03)00078-1)
- Le Bars, D., Gozariu, M., & Cadden, S. (2001). Animal models of nociception. *Pharmacological Reviews*, 53(4), 597-652. <https://doi.org/PMID: 11734620>
- León Pedroza, J., González Tapia, L., Gil, E. d., Castellanos Rodríguez, D., & Escobedo, G. (2015). Inflamación sistémica de grado bajo y su relación con el desarrollo de enfermedades metabólicas: de la evidencia molecular a la aplicación clínica. *Cirugía y Cirujanos*, 83(6), 543-551. <https://doi.org/10.1016/j.circir.2015.05.041>
- Leresche, L. (2011). Defining gender disparities in pain management. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 469(7), 1871-7. <https://doi.org/10.1007/s11999-010-1759-9>
- Lewin, G., Lu, Y., & Park, T. (2004). A plethora of painful molecules. *Current Opinion in Neurobiology*, 14, 443-449. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2004.07.009>
- Lobos, J. M., & Brotons, C. (2011). Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. *Atención Primaria*, 43(12), 668-77. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2011.10.002>
- Loeser, J., Butler, S., Chapman, C., & Turk, D. (2001). In S. Fishman, *Bonica's Management of Pain* (p. 2). Lippincott Williams and Wilkins.
- Loperena, R., & Harrison, D. (2017). Oxidative Stress and Hypertensive Diseases. *Medical Clinics of North America*, 101(1), 169-193. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.08.004>

- Lumpkin, E., & Caterina, M. (2007). Mechanisms of sensory transduction in the skin. *Nature*, 445(7130), 858-865. <https://doi.org/10.1038/nature05662>
- Macpherson, L., Dubin, A., Evans, M., & Marr, F. (2007). Noxious compounds activate TRPA1 ion channels through covalent modification of cysteines. *Nature*, 445, 541-545. <https://doi.org/10.1038/nature05544>
- Madrdejos, R. (2012). AINE y riesgo cardiovascular. *Atención Primaria*, 44(1), 3-4. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2011.11.004>
- Maignan, M., Chauny, J.-M., Daoust, R., Duc, L., Mabilia-Makele, P., & Collomb-Muret, R. (2019). Pain during exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A prospective cohort study. *PLOS ONE*, 14(5), 1-13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217370>
- Maixner, W., Fillinghim, R., Kincaid, S., & Siggurdson, A. (1997). Relationship between pain sensitivity and resting arterial blood pressure in patients with painful temporomandibular disorders. *Psychosomatic Medicine*, 59(5), 503-11. <https://doi.org/10.1097/00006842-199709000-00007>
- Makki, K., Froguel, P., & Wolowczuk, I. (2013). Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflammation*, 2013(139239), 1-12. <https://doi.org/10.1155/2013/139239>
- Mansfield, K., Sim, J., Jordan, J., & Jordan, K. (2016). A systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic widespread pain in the general population. *Pain*, 157(1), 58-61. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000314>
- Marfella, R., Siniscalchi, M., Portoghese, M., Di Filippo, C., Ferraraccio, F., Schiattarella, C., . . . Ferraro, G. (2007). Morning blood pressure surge as a destabilizing factor of atherosclerotic plaque: role of ubiquitin-proteasome activity. *Hypertension*, 49(4), 784-91. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000259739.64834.d4>
- Martínez, M., Zabala, M., & Aguado, R. (2015). El trabajo multidisciplinar en el abordaje del dolor crónico. La hipnosis como coadyuvante. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 22(2). <https://doi.org/10.4321/S1134-80462015000200008>
- Martínez-Conde, A., Paredes, C., & Zacarías, R. (2019). Neuropatía Diabética . *Revista del Hospital General Dr. Manuel Gea González*, 5(1 y 2), 7-15.
- Mateo, A. (2017). Cómo tratar el dolor: el principal motivo de consulta. *ELSEVIER*. Retrieved from <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/como-tratar-el-dolor-el-principal-motivo-de-consulta-psicologia-y-etica-profesional>
- McEntire, D., Kirkpatrick, D., Dueck, N., & Kerfeld, M. (2016). Pain Transduction: A Pharmacologic Perspective. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 9(8). <https://doi.org/10.1080/17512433.2016.1183481>
- Meng, W., Deshmukh, H., & Donnelly, L. (2015). A Genome-wide Association Study Provides Evidence of Sex-specific Involvement of Chr1p35.1 (ZSCAN20-TLR12P) and Chr8p23.1 (HMGB1P46) With Diabetic Neuropathic Pain. *EBioMedicine*, 10(2), 1386-93. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.08.001>

- Mense, S. (2003). [What is different about muscle pain?]. *Schmerz (Berlin, Germany)*, 17(6), 459-63. <https://doi.org/10.1007/s00482-003-0264-4>
- Mercado, F., & Vega, R. (2005). Canales iónicos sensibles a la concentración extracelular de protones: estructura, función, farmacología y fisiopatología. *Revista de Neurología*, 41(11), 667-671. <https://doi.org/10.33588/rn.4111.2005400>
- Mills, S., Nicolson, K., & Smith, B. (2019). Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *British Journal of Anaesthesia*, 123(2), e273-e283. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.023>
- Moayed, M., & Davis, K. (2013). Theories of pain: from specificity to gate control. *Journal of Neurophysiology*, 109(1), 5-12. <https://doi.org/10.1152/jn.00457.2012>
- Moix, J., & Casado, M. I. (2011). Terapias Psicológicas para el Tratamiento del Dolor Crónico. *Clínica y Salud*, 22(1), 41-45. <https://doi.org/10.5093/cl2011v22n1a3>
- Montell, C. (2005). The TRP superfamily of cation channels. *Science's STKE*(272), 1-24. <https://doi.org/10.1126/stke.2722005re3>
- Montell, C., Birnbaumer, L., Flockerzi, V., Bindels, R., & Bruford, E. (2002). A unified nomenclature for the superfamily of TRP cation channels. *Molecular Cell*, 9(2), 229-231. [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(02\)00448-3](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(02)00448-3)
- Moseley, G., & Butler, D. (2015). Fifteen Years of Explaining Pain: The Past, Present, and Future. *The Journal of Pain*, 16(9), 807-13. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.05.005>
- Mudau, M., Genis, A., Lochner, A., & Strijdom, H. (2012). Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovascular Journal of Africa*, 23(4), 222-31. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2011-068>
- Murano, I., Barbatelli, G., Parisani, V., Latini, C., Muzzonigro, G., Castellucci, M., & Cinti, S. (2008). Dead adipocytes, detected as crown-like structures, are prevalent in visceral fat depots of genetically obese mice. *Journal of Lipid Research*, 49(7), 1562-1568. <https://doi.org/10.1194/jlr.M800019-JLR200>
- Muriel, C., & García, A. (2016). Bases de la fisiología y fisiopatología del dolor. *Máster del Dolor*, 1-37. Retrieved 2022, from <http://www.catedradeldolor.com/PDFs/Cursos/Tema%202.pdf>
- Myers, R., Campana, W., & Shubayev, V. (2006). The role of neuroinflammation in neuropathic pain: mechanisms and therapeutic targets. *Drug Discovery Today*, 11(1), 8-20. [https://doi.org/10.1016/S1359-6446\(05\)03637-8](https://doi.org/10.1016/S1359-6446(05)03637-8)
- Nagata, K., Duggan, A., Kumar, G., & García, J. (2005). Nociceptor and hair cell transducer properties of TRPA1, a channel for pain and hearing. *The Journal of Neuroscience*, 25(16), 4052-61. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0013-05.2005>
- Naser, P., & Kuner, R. (2018). Molecular, Cellular and Circuit Basis of Cholinergic Modulation of Pain. *Neuroscience*, 1(387), 135-148. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.08.049>
- Naugle, K., Fillingim, R., & Riley 3rd, J. (2012). A meta-analytic review of the hypoalgesic effects of exercise. *The Journal of Pain*, 13(12), 1139-50. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.09.006>

- Neuropsike. (2016, Julio). *Infografía Neurociencias: Corteza Cingulada*. Retrieved 2023, from Neuropsicología: <http://www.neuropsike.com/index.php/home-blog/infografia-neurociencias-corteza-cingulada.html>
- Nieuwenhuys, R. (2009). Topografía de la médula espinal, tronco del encéfalo. In R. Nieuwenhuys, *Sistema Nervioso Central Humano* (pp. 182-183). Médica Panamericana.
- Nijs, J., Lluch Girbés, E., Lundberg, M., Malfliet, A., & Sterling, M. (2015). Exercise therapy for chronic musculoskeletal pain: Innovation by altering pain memories. *Manual Therapy*, 20(1), 2016-20. <https://doi.org/10.1016/j.math.2014.07.004>
- Nishi, M., Hinds, H., Lu, H.-P., Kawata, M., & Hayashi, Y. (2001). Motoneuron-Specific Expression of NR3B, a Novel NMDA-Type Glutamate Receptor Subunit That Works in a Dominant-Negative Manner. *The Journal of Neuroscience*, 21(23), 1-6. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-23-j0003.2001>
- Obata, K., Katsura, H., Mizushima, T., Yamanaka, H., & Kobayashi, K. (2005). TRPA1 induced in sensory neurons contributes to cold hyperalgesia after inflammation and nerve injury. *The Journal of Clinical Investigation*, 115(9), 2393-401. <https://doi.org/10.1172/JCI25437>
- Ogden, C., Carroll, M., Kit, B., & Flegal, K. (2014). Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA*, 11(8), 806-14. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.732>
- OMS. (2019). *Obesity and overweight*. Geneva: World Health Organization. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- OMS. (2022, Octubre 5). *Actividad física*. Retrieved 2023, from Organización Mundial de la Salud: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>
- OMS. (2022, Mayo 25). *Tabaco*. Retrieved 2023, from Organización Mundial de la Salud: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
- OPS. (2020). *Actividad Física*. Retrieved 2023, from Organización Panamericana de la Salud: <https://www.paho.org/es/temas/actividad-fisica>
- OPS. (2020). *La Carga de las Enfermedades Respiratorias Crónicas*.
- OPS. (2021). *Hipertensión*. Retrieved Mayo 2023, from Organización Panamericana de la Salud: <https://www.paho.org/es/temas/hipertension>
- Orellana, R., Porotillo, I., & Villarroel, M. (2021). Calculadoras de riesgo cardiovascular como estrategia preventiva de eventos isquémicos en la población de Latinoamérica / Cardiovascular risk calculators as a preventive strategy for ischemic events in the Latin American population. *Revista Científica del Instituto Nacional de Salud ALERTA*, 4(1), 40-47. <https://doi.org/10.5377/alerta.v4i1.10269>
- Organización Mundial de la Salud. (2020). *Las 10 principales causas de defunción*. OMS. Retrieved 2023, from <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- Ortiz, J., & Pérez, J. (2006). Bases anatómicas, fisiológicas y biológicas del dolor. *Plan maestro en abordaje integral del dolor*, 1, 27-76. <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.4872.2004>

- Ortiz, R., Salas, F., López, S., Rojas, M., & Rodas, O. (2018). Índice cintura cadera y presión arterial en las poblaciones rurales de Cumbe y Quingeo, Ecuador. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*, 13(4), 396-99. Retrieved from <https://www.redalyc.org/journal/1702/170263336016/html/>
- Pandya, A., Weinstein, M., & Gaziano, T. (2015). Cost-effectiveness of Statin Therapy for ASCVD-Reply. *JAMA*, 314(20), 2191-2. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.12928>
- Panevin, T., Bobkova, A., Karateev, A., & Zotkin, E. (2022). Endogenous estrogen deficiency and the development of chronic musculoskeletal pain: A review. *TERAPEVTICHESKII ARKHIV*, 24(5), 683-688. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.05.201490>
- Patel, N. (2010). Guide to Pain Management in Low-Resource Settings. In I. A. Pain. Retrieved from https://profiles.uonbi.ac.ke/npatel/files/chapter_3_physiology_of_pain_.pdf
- Pedregas, J., & Molino, Á. (2008). Bases neuromédicas del dolor. *Clínica y Salud*, 19(3), 277-293. Retrieved from <https://scielo.isciii.es/pdf/clinsa/v19n3/v19n3a02.pdf>
- Penninx, B., Haider, A., Ambrosius, W., & Nicklas, B. (2004). Inflammatory markers and physical function among older adults with knee osteoarthritis. *The Journal of Rheumatology*, 31(10), 2027-31.
- Pereira, J., Peñaranda, D., Reyes, A., & Caceres, K. (2015). Prevalence of cardiovascular risk factors in Latin America: a review of the published evidence 2010-2015. *Revista Mexicana de Cardiología*, 26(3), 125-139. Retrieved from <https://www.medigraphic.com/pdfs/cardio/h-2015/h153d.pdf>
- Persson, A.-K., Black, J., Gasser, A., Cheng, X., & Fischer, T. (2010). Sodium-calcium exchanger and multiple sodium channel isoforms in intra-epidermal nerve terminals. *Molecular Pain*, 30. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-6-84>
- Petrenko, A., & Shimoji, K. (2001). A possible role for glutamate receptor-mediated excitotoxicity in chronic pain. *The Journal of Anesthesia*, 15(1), 39-48. <https://doi.org/10.1007/s005400170050>
- Piérola, J. (2007). Bases Fisiopatológicas del dolor. *Acta Médica Peruana*, 24(2), 105-108. Retrieved from <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-692285>
- Pogorzala, L., Mishra, S., & Hoon, M. (2013). The cellular code for mammalian thermosensation. *The Journal of Neuroscience*, 33(13), 5533-41. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5788-12.2013>
- Prato, V., Taberner, F., Hockley, J., Callejo, G., Arcourt, A., & Tazir, B. (2017). Functional and Molecular Characterization of Mechanoinsensitive "Silent" Nociceptors. *Cell Reports*, 21(11), 3102-10. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.11.066>
- Prescott, S., Ma, Q., & De Koninck, Y. (2014). Normal and abnormal coding of somatosensory stimuli causing pain. *Nature Neuroscience*, 17(2), 183-91. <https://doi.org/10.1038/nn.3629>
- Psico-Guía. (2020, Abril). *Psico-Guía*. Retrieved from Tálamo: características y funciones: <https://www.psico-guiaclinica.com/talamo-caracteristicas-y-funciones/>

- Quijano, A., Montes, M. J., & Retamoso, I. (2010). Tratamiento del dolor neuropático. *Archivos de Medicina Interna*, 32(1), 17-21. Retrieved from http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2010000100006
- Racine, M., Tousignant-Laflamme, Y., Kloda, L., Dion, D., Dupuis, G., & Choinière, M. (2012). A systematic literature review of 10 years of research on sex/gender and pain perception – Part 2: Do biopsychosocial factors alter pain sensitivity differently in women and men? *Pain*, 153(3), 619-631. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.11.026>
- Real Academia Española. (2021). *Real Academia Española*. Retrieved from <https://dle.rae.es/dolor>
- Reed, M., & Van Nostran, W. (2014). Assessing pain intensity with the visual analog scale: a plea for uniformity. *Journal of Clinical Pharmacology*, 54(3), 241-4. <https://doi.org/10.1002/jcph.250>
- Reimann, F., Cox, J., & Belfer, I. (2010). Pain perception is altered by a nucleotide polymorphism in SCN9A. *BIOLOGICAL SCIENCES*, 107(11), 5148-53. <https://doi.org/10.1073/pnas.0913181107>
- Robinson, C., Kim, R., Li, M., Zhao, Q., Surapaneni, S., & Jones, M. (2022). The Impact of Smoking on the Development and Severity of Chronic Pain. *Current Pain and Headache Reports*, 26, 575-580. <https://doi.org/10.1007/s11916-022-01060-8>
- Rodríguez, D., Ríos, M., & Brenes, O. (2020). Bases Fisiológicas de la Analgésia: desde la modulación periférica hasta la regulación central. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica*, 14(1), 20-29. Retrieved from <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7416602>
- Rodríguez, P. (2020). Homúnculo Sensitivo. Retrieved 2023, from <https://www.pinterest.fr/pin/240520436330108494/>
- Román, L., Villegas, G., Rodríguez, A., Miranda, A., & Cardona, E. (2016). Polineuropatía diabética en diabetes mellitus tipo 2 - inflamación, estrés oxidativo y función mitocondrial. *Journal of Diabetes Research*, 3-15. <https://doi.org/10.1155/2016/3425617>
- Rönnegård, A.-S., Nowak, C., Äng, B., & Ärnlov, J. (2022). The association between short-term, chronic localized and chronic widespread pain and risk for cardiovascular disease in the UK Biobank. *European Journal of Preventive Cardiology*, 29(15), 1994-2002. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac127>
- Rosado, E., Monteiro, J., Chaia, V., & do Lago, M. (2006). Efecto de la leptina en el tratamiento de la obesidad e influencia de la dieta en la secreción y acción de la hormona. *Nutrición Hospitalaria*, 12(6). Retrieved from https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112006000900009
- Rosas, M., Palomo, S., Borrayo, G., Madrid, A., Almeida, E., Galván, H., . . . Saturno, G. (2016). Consenso de Hipertensión Arterial Sistémica en México. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social - IMSS*, 54, S6-S9. Retrieved from <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2016/ims161b.pdf>
- Rubaiy, H. (2016). The therapeutic agents that target ATP-sensitive potassium channels. *ACTA FARMA*, 66, 23-33. <https://doi.org/10.1515/acph-2016-0006>

- Saccò, M., Meschi, M., Regolisti, G., Detrenis, S. B., & Bertorelli, M. (2013). The Relationship Between Blood Pressure and Pain. *The Journal of Clinical Hypertension*, *15*(8), 600-605. <https://doi.org/10.1111/jch.12145>
- Sadhasivam, S., Chidambaran, V., Olbrecht, V., Esslinger, H., & Zhang, K. (2014). Genetics of pain perception, COMT and postoperative pain management in children. *Pharmacogenomics*, *15*(3), 277-284. <https://doi.org/10.2217/pgs.13.248>
- Sánchez-Jiménez, A., & Castro, J. (2019). Dolor visceral: una revisión de su fisiopatología y manejo. *Revista Colombiana de Anestesiología*, *47*(1), 54-62.
- Sawada, Y., Hosokawa, H., Hori, A., & Matsumura, K. (2007). Cold sensitivity of recombinant TRPA1 channels. *Brain Research*, *1160*, 39-46. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.05.047>
- Schaible, H.-G., & Grubb, B. (1993). Afferent and spinal mechanisms of joint pain. *Pain*, *55*(1), 5-54. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(93\)90183-P](https://doi.org/10.1016/0304-3959(93)90183-P)
- Schjerning, A.-M., McGettigan, P., & Gislason, G. (2020). Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. *Nature Reviews Cardiology*, *17*(9), 574-84. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0366-z>
- Scholz, J., Finnerup, N., Attal, N., Aziz, Q., Baron, R., Bennett, M., . . . Korwisi, B. (2019). The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*, *160*(1), 53-59. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001365>
- SEMERGEN . (2019). Comprensión actual del concepto de «dolor nociplástico». *Medicina de Familia (SEMERGEN)*, *45*(6), 361-363. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.semerg.2019.05.002>
- Shi, Y., Weingarten, T., Mantilla, C., Hooten, M., & Warner, D. (2010). Smoking and pain: pathophysiology and clinical implications. *Anesthesiology*, *113*(4), 977-92. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181ebdaf9>
- Shields, S., Cheng, X., Uçeyler, N., Sommer, C., & Dib-Hajj, S. (2012). Sodium channel Na(v)1.7 is essential for lowering heat pain threshold after burn injury. *The Journal of Neuroscience*, *32*(32), 10819-32. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0304-12.2012>
- Simons, M., & Nave, K.-A. (2015). Oligodendrocytes: Myelination and Axonal Support. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, *8*(1). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a020479>
- SING. (2019). *Management of Chronic Pain* (Vol. 136). (U. S. Edinburgh, Ed.) Retrieved Mayo 2023, from <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/management-of-chronic-pain/>
- Sluka, K., Frey-Law, L., & Hoeger Bement, M. (2018). Exercise-induced pain and analgesia? Underlying mechanisms and clinical translation. *Pain*, *159*(1), S91-S97. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001235>
- Sluka, K., O'Donnell, J., Danielson, J., & Rasmussen, L. (2013). Regular physical activity prevents development of chronic pain and activation of central neurons. *Journal of Applied Physiology*, *114*(6), 725-30. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01317.2012>

- Smith, G., Gunthorpe, M., Kelsell, R., Hayes, P., Reilly, P., Facer, P., Jerman, J. (2002). TRPV3 is a temperature-sensitive vanilloid receptor-like protein. *Nature*, *418*, 186-90. <https://doi.org/10.1038/nature00894>
- Smith, Y., Raju, D., Pare, J.-F., & Sidibe, M. (2004). The thalamostriatal system: a highly specific network of the basal ganglia circuitry. *Trends in Neurosciences*, *27*(9), 520-7. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.07.004>
- Soja, P., Pang, W., Taepavarapruk, N., Cairns, B., & McErlane, S. (2001). On the reduction of spontaneous and glutamate-driven spinocerebellar and spinoreticular tract neuronal activity during active sleep. *Neuroscience*, *104*(1), 199-206. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(01\)00060-4](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(01)00060-4)
- Sotomayor, M., Corey, D., & Schulten, K. (2005). In search of the hair-cell gating spring elastic properties of ankyrin and cadherin repeats. *Structure*, *13*(4), 669-82. <https://doi.org/10.1016/j.str.2005.03.001>
- Staud, R. (2004). Fibromyalgia pain: do we know the source? *Current Opinion in Rheumatology*, *16*(2), 157-160. <https://doi.org/10.1097/00002281-200403000-00016>
- Suárez, W., & Sánchez, A. (2018). Índice de masa corporal: ventajas y desventajas de su uso en la obesidad. *Nutrición Clínica en Medicina*, *12*(3), 128-132. <https://doi.org/10.7400/NCM.2018.12.3.5067>
- Superintendencia de Riesgos del Trabajo. (2019). *Enfermedades profesionales de la columna lumbosacra. Hernia discal y patologías por vibraciones de cuerpo entero*. SRTArgentina. Retrieved from https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/guia_enfermedades_columna_lumbosacra_-_mesa_de_consenso_2.pdf
- Suzuki, M., Mizuno, A., Kodaira, K., & Imai, M. (2003). Impaired pressure sensation in mice lacking TRPV4. *The Journal of Biological Chemistry*, *278*(25), 22664-8. <https://doi.org/10.1074/jbc.M302561200>
- Tracey, I., & Johns, E. (2010). The pain matrix: reloaded or reborn as we image tonic pain using arterial spin labelling. *Pain*, *148*(3), 359-360. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.11.009>
- Tsagareli, M., & Nozadze, I. (2020). An overview on transient receptor potential channels superfamily. *Behavioural Pharmacology*, *31*(5), 413-434. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000524>
- Ueha, S., H W Shand, F., & Matsushima, K. (2012). Cellular and molecular mechanisms of chronic inflammation-associated organ fibrosis. *Frontiers in Immunology*, *3*(71), 1-5. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00071>
- Urch, C. (2007). Normal Pain Transmission. *Reviews in Pain*, *1*(1), 2-6. <https://doi.org/10.1177/204946370700100102>
- van Dam, E., Groenewegen, K., Spruit-van Eijk, M., Chavannes, N., de Waal, M., Janssen, D., & Achterberg, W. (2014). Pain in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, *4*(9), 1-2. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005898>

- van Hecke, O., Austin, S., Khan, R., Smith, B., & Torrance, N. (2014). Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies. *Pain*, *155*(4), 654-57. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.11.013>
- Van Loon, J., De Grauw, J., Van Dierendonck, M., Ami, J., & Van Weeren, R. (2010). Intra-articular opioid analgesia is effective in reducing pain and inflammation in an equine LPS induced synovitis model. *BEVA*, *42*(5), 412-419. <https://doi.org/10.1111/j.2042-3306.2010.00077.x>
- Vanhoutte, P. (2009). Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis. *Circulation Journal*, *73*(4), 595-601. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-08-1169>
- Velasco, M. (2014). Dolor neuropático. *Revista Médica Clínica Las Condes*, *25*(4), 625-634. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(14\)70083-5](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(14)70083-5)
- Velásquez, J., & Martínez, M. (2005). Dolor neuropático Características clínicas y epidemiológicas. *Medicina UBP*, *24*(1), 49-56. Retrieved from <https://revistas.upb.edu.co/index.php/medicina/article/view/2507>
- Vertes, R., Hoover, W., & Rodriguez, J. (2012). Projections of the central medial nucleus of the thalamus in the rat: node in cortical, striatal and limbic forebrain circuitry. *Neuroscience*, *219*, 120-36. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.04.067>
- Vicente, M., Ángel, L., Ramírez, M., Capdevilla, L., & Terradillos, M. (2014). Dolor y Localización en Trabajadores: Variables Sociodemográficas y Laborales Implicadas. *Revista El Dolor*, *61*, 26-34. Retrieved from https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1132-62552015000400003
- Vidal, J. (2021). Dolor neuropático: un reto constante. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, *28*(3), 111-113. <https://doi.org/10.20986/resed.2021.3938/2021>
- Villeneuve, L. (2002). Rol Integrador de la Formación Reticular Bulbar en el Procesamiento de la Información Nociceptiva. *Elementos: Ciencia y Cultura*, *9*(46), 11-16. Retrieved from <https://www.redalyc.org/pdf/294/29404602.pdf>
- Vuolteenaho, K., Koskinen, A., & Moilanen, E. (2013). Leptin - a link between obesity and osteoarthritis. applications for prevention and treatment. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, *114*(1), 103-108. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12160>
- Wan, H., Wang, Y., Xiang, Q., Fang, S., Chen, Y., Chen, C., & Zhang, W. (2020). Associations between abdominal obesity indices and diabetic complications: Chinese visceral adiposity index and neck circumference. *Cardiovascular Diabetology*, *118*(19), 3-12. <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01095-4>
- Wang, C.-T., Mao, C.-J., Zhang, X.-Q., Zhang, C.-Y., Lv, D.-J., & Yang, Y.-P. (2017). Attenuation of hyperalgesia responses via the modulation of 5-hydroxytryptamine signalings in the rostral ventromedial medulla and spinal cord in a 6-hydroxydopamine-induced rat model of Parkinson's disease. *Molecular Pain*, *13*(13). <https://doi.org/10.1177/1744806917691525>
- Wei, F., Guo, W., Zou, S., Ren, K., & Dubner, R. (2008). Supraspinal Glial-Neuronal Interactions Contribute to Descending Pain Facilitation. *The Journal of Neuroscience*, *28*(42), 10482-87. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3593-08.2008>

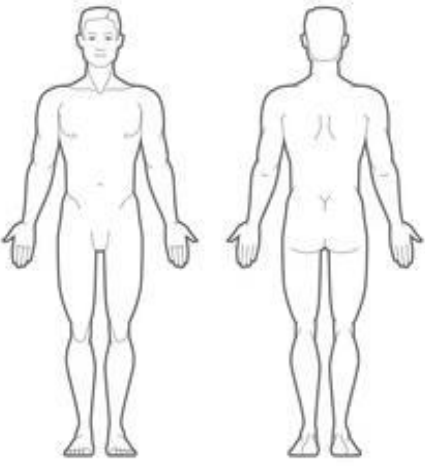
- Wemmie, J., Price, M., & Welsh, M. (2006). Acid-sensing ion channels: advances, questions and therapeutic opportunities. *Trends in Neurosciences*, 29(10), 578-86. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2006.06.014>
- Wensveen, F., Jelenčić, Vedrana, Valentić, S., Šestan, M., Turk, T., Wunderlich, T. (2015). NK cells link obesity-induced adipose stress to inflammation and insulin resistance. *Nature Immunology*, 16(4), 376-85. <https://doi.org/10.1038/ni.3120>
- WHO. (2018). *Global action plan on physical activity 2018-2030 12: More active people for a healthier world 31*.
- WHO. (2019). *World health statistics 2019: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals*. WHO. Retrieved from <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565707>
- WHO. (2022, Febrero 25). *The tobacco atlas*. Retrieved Febrero 26, 2023, from The tobacco atlas: <http://www.tobaccoatlas.org/>
- Woolf, C., & Ma, Q. (2007). Nociceptors-noxious stimulus detectors. *Neuron*, 55(3), 353-364. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.07.016>
- Xiao, L., & Harrison, D. (2020). Inflammation in Hypertension. *Canadian Journal of Cardiology*, 36(5), 635-647. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.01.013>
- Xie, J., Herman, D., Stiller, C.-O., Gardell, L., Ossipov, M., & Lai, J. (2005). Cholecystokinin in the rostral ventromedial medulla mediates opioid-induced hyperalgesia and antinociceptive tolerance. *The Journal of Neuroscience*, 25(2), 409-16. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4054-04.2005>
- Xu, H., Blair, N., & Clapham, D. (2005). Camphor activates and strongly desensitizes the transient receptor potential vanilloid subtype 1 channel in a vanilloid-independent mechanism. *Journal of Neuroscience*, 25(39), 8924-37. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2574-05.2005>
- Zegarra, J. (2007). Bases fisiopatológicas del dolor. *Acta Médica Peruana*, 24(2), 105-108. Retrieved from http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172007000200007
- Zhang, X., Huang, J., & McNaughton, P. (2005). NGF rapidly increases membrane expression of TRPV1 heat-gated ion channels. *The EMBO Journal*, 24(24), 4211-23. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600893>
- Zhirzhán, C., & Alarcón, A. (2017). *Prevalencia de efectos adversos del uso de opioides en pacientes con tratamiento de dolor crónico no oncológico en la consulta externa de terapia del dolor de dos Hospitales de Quito periodo enero – abril 2016*. Universidad Central del Ecuador. Retrieved from <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/11872>
- Zvolensky, M., McMillan, K., Gonzalez, A., & Asmundson, G. (2009). Chronic pain and cigarette smoking and nicotine dependence among a representative sample of adults. *Nicotine & Tobacco Research*, 11(12), 1407-14. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntp153>

ANEXOS

Anexo 1 Instrumentos de Recolección de Datos

Questionario N°1

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR					
ASOCIACIÓN DOLOR CRÓNICO Y FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR					
Datos Sociodemográficos					
EDAD		Años Cumplidos	OCUPACIÓN	CODIGO: DCV	
SEXO	HOMBRE	()		FECHA / /	
	MUJER	()		ETNIA	
Hábitos			Medidas Antropométricas		
Tabaquismo	Nunca	()	Peso	kg	
	Anteriormente	()	Talla	m	
	Actualmente	()	IMC	kg/m ²	
Antecedentes Personales Patológicos			Cintura	cm	
Hipertensión arterial		SI () NO ()	Índice Cintura/Altura		
Diabetes		SI () NO ()	Obesidad Abdominal	SI () NO ()	
Tensión Arterial Inicial / mmHg		Tensión Arterial Final mmHg		Promedio / mmHg	
Antecedente de Enfermedad Vasculare (Especifique):					
Cuestionario Mundial sobre Actividad Física - OMS (GPAQ)					
Pregunta				Respuesta	Código
En el Trabajo					
¿Exige su trabajo una actividad física intensa, durante al menos 10 min consecutivos?				Si () No (Saltar a P4)	P1
¿Cuántos días realiza usted actividades físicas intensas en su trabajo?				Nº de días ()	P2
En uno de esos días de actividad física intensa ¿Cuánto tiempo dedica a esas actividades?				()hrs: ()mins	P3
¿Exige su trabajo actividad de intensidad moderada, durante al menos 10 min consecutivos?				Si () No (Saltar a P7)	P4
¿Cuántos días realiza usted actividades de intensidad moderada en su trabajo?				Nº de días ()	P5
En uno de esos días de actividad física moderada ¿Cuánto tiempo dedica a esas actividades?				()hrs: ()mins	P6
Para Desplazarse					
¿Camina usted o usa bicicleta al menos 10 minutos consecutivos en sus desplazamientos?				Si ()No (Saltar a P10)	P7
En una semana ¿Cuántos días camina o va en bicicleta al menos 10 minutos consecutivos?				Nº de días ()	P8
En un día típico ¿cuánto tiempo pasa caminando o yendo en bicicleta para desplazarse?				()hrs: ()mins	P9
En el Tiempo Libre					
¿En su tiempo libre, practica usted deportes/fitness intensos al menos 10 min consecutivos ?				Si ()No (Saltar a P13)	P10
En una semana ¿Cuántos días practica usted deportes/fitness intensos en su tiempo libre ?				Nº de días ()	P11
En uno de esos días de deporte intenso ¿Cuánto tiempo suele dedicar a esas actividades ?				()hrs: ()mins	P12
¿Practica Ud. alguna actividad de intensidad moderada durante al menos 10 min consecutivos ?				Si No (Saltar a P16)	P13
En una semana, ¿cuántos días practica usted actividades físicas de intensidad moderada ?				Nº de días ()	P14
En uno de esos días, ¿cuánto tiempo suele dedicar a esas actividades ?				()hrs: ()mins	P15
Comportamiento Sedentario					
¿Cuándo tiempo suele pasar sentado o recostado en un día típico ?				()hrs: ()mins	P16
TOTAL METS/Semana					
Riesgo Cardiovascular Gaziano			% a 5 años		

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR			
ASOCIACIÓN DOLOR CRÓNICO Y FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR			
<i>ESCALA DE GRADACIÓN DEL DOLOR</i>			CODIGO: DCV.....
<i>Tiempo Aproximado de dolor</i>	<i>días</i>	<i>meses</i>	<i>años</i>
Intensidad del Dolor Actualmente			
0	1	2	3
	4	5	6
	7	8	9
	10	<i>Peor Dolor Posible</i>	
<i>Sin Dolor</i>			
Escala de Gradación de Dolor en los Últimos 3 meses			
En los últimos 3 meses, ¿Cómo valoraría su Peor dolor?.			
0	1	2	3
	4	5	6
	7	8	9
	10		
En Promedio, En los últimos 3 meses, ¿Cómo valoraría su dolor?			
0	1	2	3
	4	5	6
	7	8	9
	10		
En los últimos 3 meses, ¿Cuánto ha interferido el dolor en sus Actividades Diarias ?			
0	1	2	3
	4	5	6
	7	8	9
	10		
En los últimos 3 meses, ¿Cuánto ha interferido el dolor en sus actividades de Ocio, Sociales y Familiares ?			
0	1	2	3
	4	5	6
	7	8	9
	10		
En los últimos 3 meses, ¿Cuánto ha interferido el dolor en su Capacidad para Trabajar , incluyendo las tareas del hogar?			
0	1	2	3
	4	5	6
	7	8	9
	10		
Ubicación y Extensión del Dolor		Test DN4-Dolor Neuropático	
		¿Tiene el dolor una o más de las siguientes características?	
		Quemazón SI () NO ()	
		Frío/Doloroso SI () NO ()	
		Calambres eléctricos SI () NO ()	
		¿Está asociado el dolor con uno o más de los siguientes síntomas en la misma zona?	
		Hormigueo SI () NO ()	
		Alfileres/Agujas SI () NO ()	
		Entumecimiento SI () NO ()	
		Picazón SI () NO ()	
		¿Está el dolor localizado en una zona donde el examen físico puede mostrar una o más de las siguientes características?	
Hipoestesia al tacto SI () NO ()			

	Hipoestesia a pinchazos	SI ()	NO ()
	En la zona dolorosa, el dolor es causado o incrementado por:		
	Cepillado suave de piel	SI ()	NO ()
		Total /10	

Realizado por: MD. Pedro Bacuilima.

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

GRÁFICO DE PREDICCIÓN DE RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR
UTILIZANDO MEDIDAS NO BASADAS EN LABORATORIO
(HOMBRES)

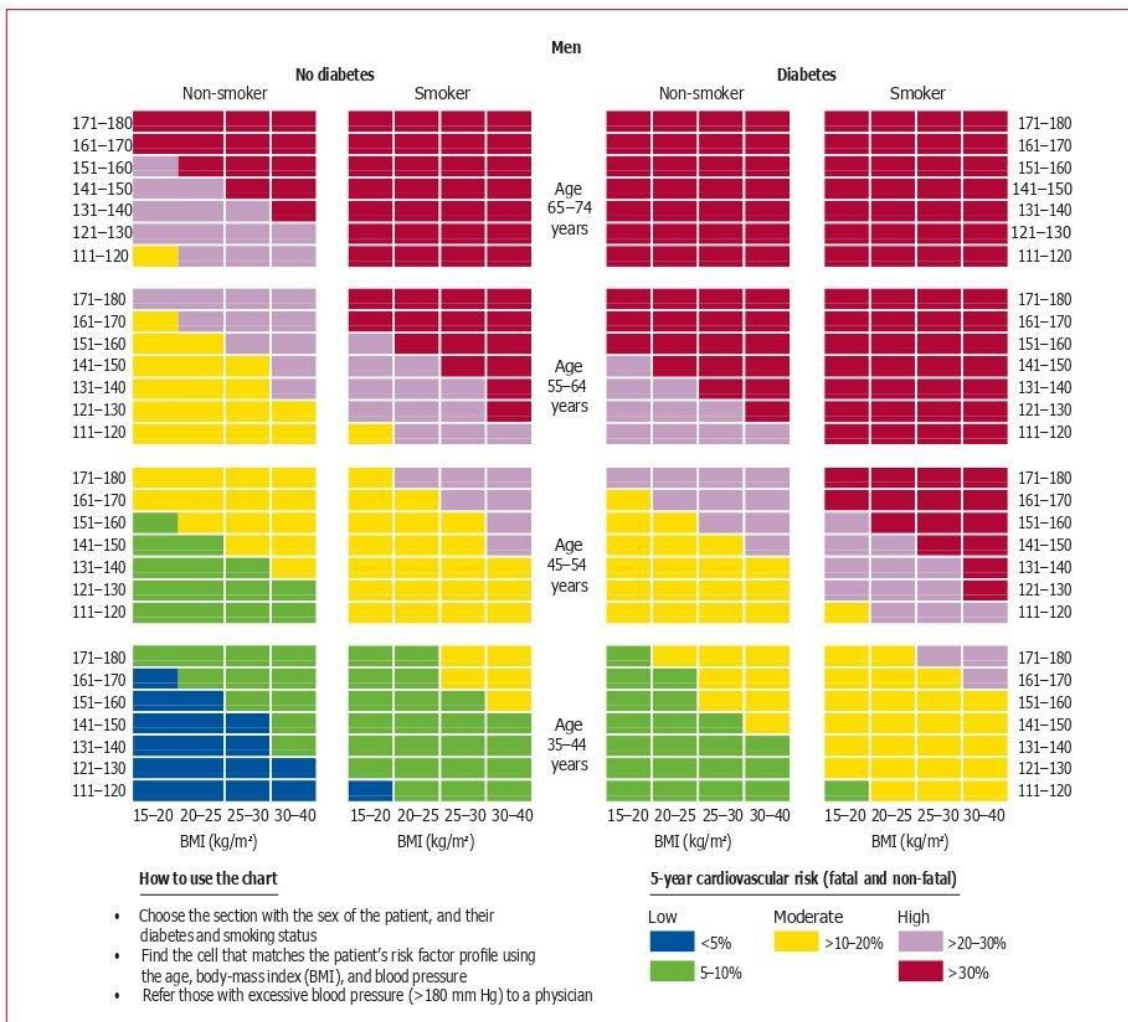


Figure 5: Risk prediction chart for cardiovascular disease using non-laboratory-based measures (men) Gaziano, 2008.

GRÁFICO DE PREDICCIÓN DE RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR
UTILIZANDO MEDIDAS NO BASADAS EN LABORATORIO
(HOMBRES)

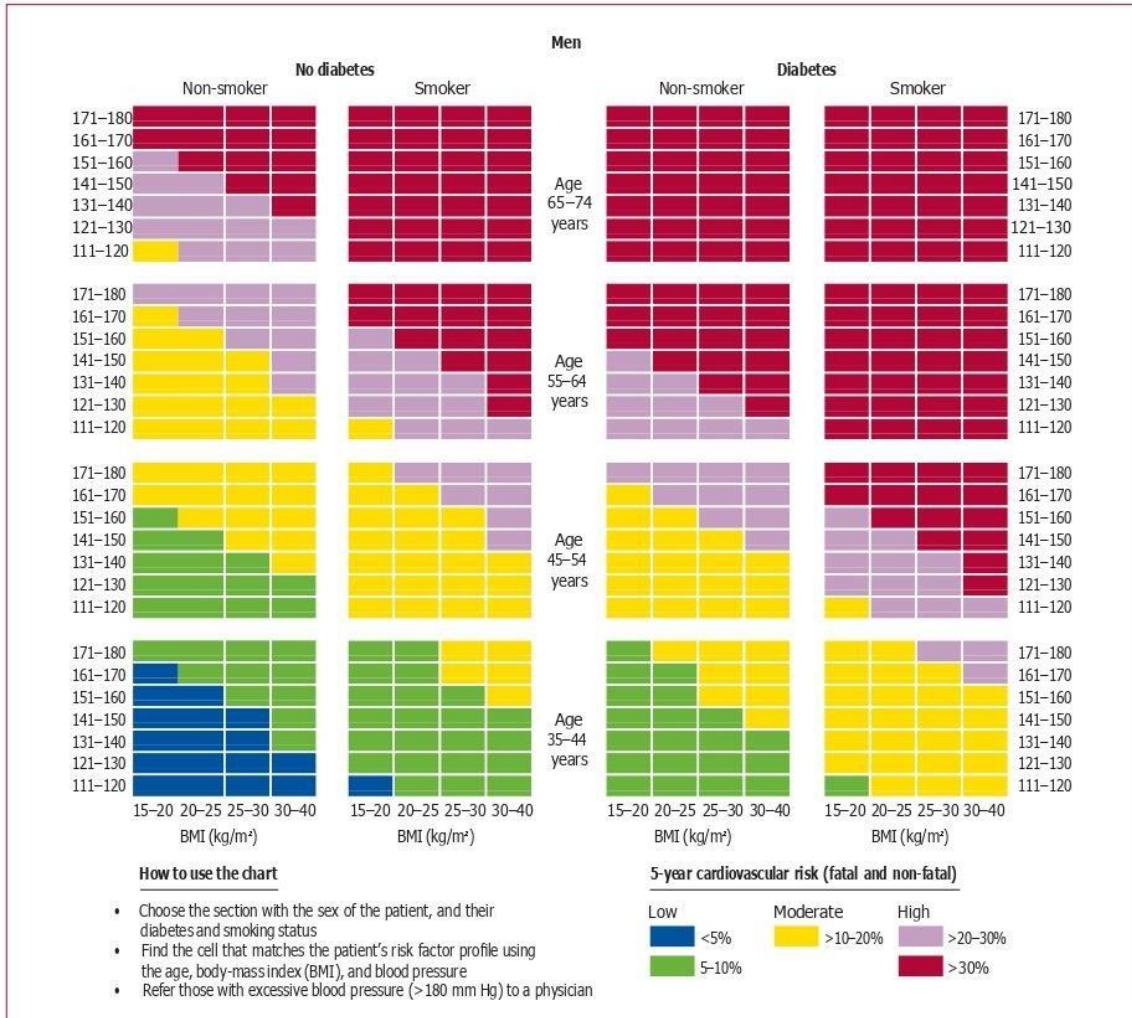


Figure 5: Risk prediction chart for cardiovascular disease using non-laboratory-based measures (men) Gaziano, 2008.

www.thelancet.com Vol 371 March 15, 2008

Anexo 2

Cronograma de Trabajo por Objetivos

PROYECTO/ MESES	ABRIL 2023				MAYO 2023				JUNIO 2023					JULIO 2023											
SEMANAS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23		
Objetivo Específico 1	■																								
1.1. Aplicación del Consentimiento Informado	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■														
1.2. Aplicación de Herramientas	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■														
Objetivo Específico 2	■																								
2.1 Aplicación del Consentimiento Informado	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■														
2.2 Aplicación de Herramientas	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■														
Objetivo Específico 3	■																								
3.1 Aplicación del Consentimiento Informado	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■														
3.2 Aplicación de Herramientas	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■														
3.3 Análisis de Datos												■	■												
Objetivo Específico 4	■																								
4.1 Aplicación del Consentimiento Informado	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■														
4.2 Aplicación de Herramientas	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■														
4.3 Análisis de Datos												■	■												
4.4 Análisis Estadístico													■	■											
Objetivo Específico 5	■																								
5.1 Aplicación del Consentimiento Informado	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■														
5.2 Aplicación de Herramientas	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■														
5.3 Análisis de Datos												■	■												
5.4 Análisis Estadístico													■	■											
5.5 Revisión de Resultados														■	■										
5.6 Elaboración de InformeFinal															■	■									
5.7 Entrega de Informe Final																■									

Anexo 3

Foto 1 Base de Datos

	codigo	Sexo	Mujer	Edad	Edadrangos	Etnia	Ocupación	Tabaquismo	Hipertensión arterial	Diabetes	DMT	Antecedentes de enfermedades vasculares	AECVagrupada	P
232	232	Mujer	Si	78	65 a 79 años	Mestizo	Quehaceres Domésticos	Nunca	Si	Si	Si	No		
233	233	Mujer	Si	67	65 a 79 años	Mestizo	Quehaceres Domésticos	Nunca	Si	Si	Si	No		
234	234	Hombre	No	78	65 a 79 años	Mestizo	Otros	Nunca	No	Si	Si	No		
235	235	Hombre	No	65	65 a 79 años	Mestizo	Otros	Anteriormente	No	Si	Si	No		
236	236	Hombre	No	53	45 a 54 años	Mestizo	Otros	Nunca	No	Si	Si	No		
237	237	Mujer	Si	67	65 a 79 años	Mestizo	Comerciante Local	Nunca	No	Si	Si	Si	Trombosis Venosa...	
238	238	Hombre	No	39	18 a 44 años	Mestizo	Otros	Anteriormente	No	No	No	No		
239	239	Mujer	Si	20	18 a 44 años	Mestizo	Estudiante	Nunca	No	No	No	No		
240	240	Mujer	Si	60	55 a 64 años	Mestizo	Obrero	Nunca	Si	No	No	No		
241	241	Mujer	Si	64	55 a 64 años	Mestizo	Quehaceres Domésticos	Nunca	No	Si	Si	No		
242	242	Mujer	Si	56	55 a 64 años	Mestizo	Otros	Nunca	Si	No	No	No		
243	243	Hombre	No	53	45 a 54 años	Mestizo	Obrero	Nunca	No	No	No	No		
244	244	Mujer	Si	67	65 a 79 años	Mestizo	Jubilado/a	Anteriormente	No	No	No	No		
245	245	Hombre	No	59	55 a 64 años	Mestizo	Obrero	Actualmente	Si	Si	Si	No		
246	246	Mujer	Si	59	55 a 64 años	Mestizo	Quehaceres Domésticos	Nunca	No	Si	Si	No		
247	247	Mujer	Si	70	65 a 79 años	Mestizo	Quehaceres Domésticos	Nunca	No	No	No	No		
248	248	Hombre	No	67	65 a 79 años	Mestizo	Artesano	Nunca	No	No	No	No		
249	249	Hombre	No	47	45 a 54 años	Mestizo	Obrero	Anteriormente	Si	No	No	No		
250	250	Mujer	Si	64	55 a 64 años	Mestizo	Quehaceres Domésticos	Nunca	Si	No	No	No		
251	251	Hombre	No	66	65 a 79 años	Mestizo	Obrero	Nunca	No	No	No	No		
252	252	Mujer	Si	61	55 a 64 años	Mestizo	Artesano	Nunca	No	No	No	No		

Foto 2 Matriz para el Procesamiento y Análisis de Datos IBM SPSS Statistics V23

	Nombre	Tipo	Anchura	Decimales	Etiqueta	Valores	Perdidos	Columnas	Alineación	Medida	Rol
1	codigo	Númerico	8	0	Código	Ninguno	Ninguno	7	Derecha	Escala	Entrada
2	Sexo	Númerico	8	0	Sexo	{1, Hombre}...	Ninguno	8	Derecha	Nominal	Entrada
3	Mujer	Númerico	8	0	Mujer	{0, No}...	Ninguno	8	Derecha	Nominal	Entrada
4	Edad	Númerico	8	0	Edad	Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Escala	Entrada
5	Edadrangos	Númerico	8	0	Rango Etario	{1, 18 a 44 ...}	Ninguno	10	Derecha	Ordinal	Entrada
6	Etnia	Númerico	8	0	Etnia	{1, Mestizo}...	Ninguno	8	Derecha	Nominal	Entrada
7	Ocupación	Númerico	8	0	Ocupación	{1, Director/...	Ninguno	15	Derecha	Nominal	Entrada
8	Tabaquismo	Númerico	8	0	Tabaquismo	{0, Nunca}...	Ninguno	12	Derecha	Nominal	Entrada
9	Hipertensió...	Númerico	8	0	Hipertensión Ar...	{0, No}...	Ninguno	8	Derecha	Nominal	Entrada
10	Diabetes	Númerico	8	0	Diabetes	{1, Si}...	Ninguno	8	Derecha	Nominal	Entrada
11	Antecedent...	Númerico	8	0	Antecedente de...	{0, No}...	Ninguno	8	Derecha	Nominal	Entrada
12	AECVagrup...	Númerico	8	0	Especificación ...	{1, Infarto A...	Ninguno	13	Derecha	Nominal	Entrada
13	Peso	Númerico	8	1	Peso	Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Escala	Entrada
14	Talla	Númerico	8	2	Talla	Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Escala	Entrada
15	IMC	Númerico	8	2	IMC	Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Escala	Entrada
16	IMCNomina...	Númerico	8	0	IMC Nominación	{1, Desnutri...	Ninguno	13	Derecha	Ordinal	Entrada
17	Cintura	Númerico	8	1	Circunferencia ...	Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Escala	Entrada
18	IndCinCadera	Númerico	8	2	I Cintura/Cadera	Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Escala	Entrada
19	ICA	Númerico	8	0	Índice Cintura/...	{1, >=0.5}...	Ninguno	8	Derecha	Nominal	Entrada
20	Obesidadab...	Númerico	8	0	Obesidad Abdo...	{0, No}...	Ninguno	8	Derecha	Nominal	Entrada
21	PresionSist...	Númerico	8	0	Presion Arterial...	Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Escala	Entrada
22	PresionDias...	Númerico	8	0	Presion Arterial...	Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Escala	Entrada
23	NivelActivid...	Númerico	8	0	Nivel de Activid...	Ninguno	Ninguno	8	Derecha	Escala	Entrada
24	Actividad...	Númerico	8	0	Actividad Adec...	{1, Si}...	Ninguno	8	Derecha	Nominal	Entrada

Foto 3 Aplicación de Formularios, Consentimiento Informado, Medida de Presión Arterial y Medidas Antropométricas

