



Universidad de Jaén
Escuela de Doctorado

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL



**Conditioned Pain Modulation (CPM) y Pain Sensitivity
Questionnaire (PSQ). Herramientas Complementarias en
la Compleja Evaluación del Dolor Crónico.**

PRESENTADA POR:

D^a. María del Rocío Ibanco Losada

DIRIGIDA POR:

Dra. D^a. María Catalina Osuna Pérez

Jaén, 12 de julio de 2022.

*A todo aquel
que me ha acompañado en este proceso
y ha hecho que se haga realidad.*

Gracias de corazón.



DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

UNIVERSIDAD DE JAÉN

**Conditioned Pain Modulation (CPM) y Pain Sensitivity
Questionnaire (PSQ). Herramientas Complementarias en
la Compleja Evaluación del Dolor Crónico.**

María del Rocío Ibanco Losada

Directora de Tesis:

Dra. D^a. María Catalina Osuna Pérez

PhD

Profesora Contratada Doctora

Universidad de Jaén

Jaén, 12 de julio de 2022



DEPARTAMENTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

UNIVERSIDAD DE JAÉN

Profesora Dra. D^a. María Catalina Osuna Pérez
Profesora Contratada Doctora

Departamento de Ciencias de la Salud
Universidad de Jaén

AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE TESIS PARA SU PRESENTACIÓN

La **Dra. D^a. María Catalina Osuna Pérez** como Directora de la Tesis Doctoral titulada **“Conditioned Pain Modulation (CPM) y Pain Sensitivity Questionnaire (PSQ). Herramientas Complementarias en la Compleja Evaluación del Dolor Crónico”**, realizada por **D^a. María del Rocío Ibancos Losada** en el Departamento de Ciencias de la Salud de la Universidad de Jaén, **autoriza su presentación a trámite** dado que reúne las condiciones necesarias para su defensa.

Lo firmo para dar cumplimiento a los **Reales Decretos 56/2005 y 778/98**, en Jaén
a 12 de julio de 2022.

OSUNA PEREZ
MARIA
CATALINA -
26492733E

Firmado digitalmente
por OSUNA PEREZ
MARIA CATALINA -
26492733E
Fecha: 2022.07.15
13:14:06 +02'00'

Dra. D^a. María Catalina Osuna Pérez

Departamento de Ciencias de la Salud
Paraje Las Lagunillas, s/n – Edificio B3 – 23071- Jaén
Tel. (+34) 953 21 18 51 – Fax (+34) 953 21 29 43

ÍNDICE

LISTA DE PUBLICACIONES	3
LISTA DE ABREVIATURAS	4
RESUMEN.....	6
ABSTRACT	9
INTRODUCCIÓN.....	12
CONCEPTO DE DOLOR.....	12
CONCEPTO DE DOLOR CRÓNICO.....	20
CONCEPTO DE SENSIBILIZACIÓN CENTRAL (SC).....	25
INSTRUMENTOS PARA LA EVALUACIÓN DEL DOLOR CRÓNICO Y LA SC.....	27
Conditioned Pain Modulation (CPM)	29
Pain Sensitivity Questionnaire (PSQ).....	35
JUSTIFICACIÓN	39
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	40
MATERIALES Y MÉTODOS	41
Estudio 1: “Conditioned Pain Modulation Effectiveness: An Experimental Study Comparing Test Paradigms and Analyzing Potential Predictors in a Healthy Population.”	41
Estudio 2: “Validation and Cross-Cultural Adaptation of the Spanish Version of the Pain Sensitivity Questionnaire (PSQ-S)”.....	44
TRABAJOS CIENTÍFICOS Y RESULTADOS.....	50
“CONDITIONED PAIN MODULATION EFFECTIVENESS: AN EXPERIMENTAL STUDY COMPARING TEST PARADIGMS AND ANALYZING POTENTIAL PREDICTORS IN A HEALTHY POPULATION. “	51
“VALIDATION AND CROSS-CULTURAL ADAPTATION OF THE SPANISH VERSION OF THE PAIN SENSITIVITY QUESTIONNAIRE (PSQ-S).”	70
CONCLUSIONES	89

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 91
AGRADECIMIENTOS..... 113

LISTA DE PUBLICACIONES

Esta Tesis Doctoral se redacta bajo el formato de “compendio de artículos” y está compuesto por dos trabajos de investigación, los cuales han sido publicados en revistas científicas de impacto internacional dentro del segundo tercil del Journal Citation Report-2020 y primer tercil del Journal Citation Report - 2021 respectivamente:

1. Ibancos-Losada MdR, Osuna-Pérez MC, Castellote-Caballero MY, Díaz-Fernández Á. Conditioned Pain Modulation Effectiveness: An Experimental Study Comparing Test Paradigms and Analyzing Potential Predictors in a Healthy Population. *Brain Sciences*. 2020; 10(9):599. <https://doi.org/10.3390/brainsci10090599>
2. Ibancos-Losada MdR, Osuna-Pérez MC, Cortés-Pérez I, Montoro-Cárdenas D, Díaz Fernández Á. Validation and Cross-Cultural Adaptation of the Spanish Version of the Pain Sensitivity Questionnaire (PSQ-S). *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(1):151. <https://doi.org/10.3390/jcm11010151>

LISTA DE ABREVIATURAS

- AFIXA:** Asociación de Fibromialgia de Jaén.
- ANOVA:** Análisis de la Varianza.
- AUC:** Área Bajo la Curva.
- BDNF:** Brain Derived Neurotrophic Factor.
- CAD:** Cuestionario de Afrontamiento al Dolor.
- CDM:** Cuestionario de Dolor de McGill.
- CGRP:** Calcitonin Gene Related Peptide.
- CIE:** Clasificación Internacional de Enfermedades.
- Cm²:** Centímetros elevado al cuadrado.
- COVID-19:** Enfermedad Coronavirus 2019
- CPM:** Conditioned Pain Modulation.
- CPT:** Cold Pressor Test.
- CS:** Conditioned Stimulus.
- CSI:** Central Sensitization Inventory
- DE:** Desviación Estándar.
- DN4:** Cuestionario de Dolor Neuropático 4 Ítems.
- DNIC:** Diffuse Noxious Inhibitory Control.
- EE.UU.:** Estados Unidos.
- EVA:** Escala Visual Analógica
- FIQ:** Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia.
- HADS:** Hospital Anxiety and Depression Scale
- IASP:** International Association for the Study of Pain.
- ICC:** Coeficiente de Correlación Intraclase.
- IHS:** International Headache Society.
- IL:** Índice de Lattinen.
- IMC:** Índice de Masa Corporal.
- Kg:** Kilogramos.
- KMO:** Kaiser-Meyer-Olkin Test.

LANSS: Escala de Evaluación de Signos y Síntomas Neuropáticos de Leeds.

NRS: Numeric Rating Scale.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PCA: Análisis de Componentes Principales.

PCS: Pain Catastrophizing Scale.

PPT: Pain Pressure Threshold.

PSQ: Pain Sensitivity Questionnaire.

PSQ-S: Versión Española del Pain Sensitivity Questionnaire.

QST: Quantitative Sensory Test.

ROC: Característica de Funcionamiento del Receptor.

SC: Sensibilización Central.

SFM: Síndrome de Fibromialgia.

SHS: Sensory Hypersensitivity Scale.

SNC: Sistema Nervioso Central.

SSC: Síndrome de Sensibilización Central.

ST: Sumación Temporal.

TS: Test Stimulus.

η^2 : Eta Cuadrado Parcial.

RESUMEN

La nueva definición, actualizada en 2020, de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (International Association for the Study of Pain, IASP) define el dolor como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con, o parecida a la asociada con, daño tisular real o potencial”. Cuando el dolor persiste o se repite durante más de tres meses se habla entonces de dolor crónico. Es una situación que afecta a uno de cada seis españoles (un 17 % de la población). Esta condición disminuye la calidad de vida del paciente al repercutir negativamente en su salud física y emocional, pues estos reportan otros síntomas aparte del dolor, como cansancio, incapacidad para pensar o desarrollar sus actividades con normalidad, trastornos del sueño, ansiedad y depresión. También pueden verse afectados otros ámbitos como el familiar, social y laboral. Además, el dolor crónico supone un problema para la sociedad: se cree que cuesta a Europa más de 300 billones de euros anuales, y en España se estima que el coste total (directo e indirecto) que ocasiona es de 16.000 millones de euros anuales. Existen factores que pueden influir negativamente en el dolor, y uno importante (pues se considera el mecanismo subyacente del dolor crónico y factor de perpetuación de los síntomas físicos) es la “sensibilización central, SC”. Debido al impacto que supone esta situación, los/as investigadores/as y profesionales de este campo se han interesado en el desarrollo de diferentes instrumentos que permitan la detección y evaluación del dolor crónico y de la sensibilización central. Aun así la carencia de guías de actuación, la falta de formación o la falta de herramientas accesibles entre los profesionales sanitarios son algunos de los motivos que hacen que el diagnóstico del dolor crónico y la SC sea lento y tardío (se estima que el tiempo de espera hasta ser diagnosticado en España y en Europa es de 2,2 años). Esta demora no solo deriva en un empeoramiento de los síntomas y del malestar al individuo con dolor crónico, sino un aumento del coste económico a la sociedad. Por este motivo, es importante seguir desarrollando y validando procedimientos accesibles a los profesionales sanitarios, que contribuyan y complementen la compleja valoración del dolor crónico. En este contexto, podrían enmarcarse los instrumentos “Conditioned Pain Modulation” y “Pain Sensitivity Questionnaire”.

Conditioned Pain Modulation (CPM) es un fenómeno endógeno de inhibición del dolor cuyo mecanismo de acción se puede resumir en que “un dolor es capaz de inhibir a otro”. Para estudiar este paradigma se requiere de la aplicación de dos estímulos nocivos, un primer estímulo denominado “test stimulus, TS” y un segundo estímulo denominado “conditioned stimulus, CS”. Uno de los objetivos de esta tesis doctoral fue comparar la efectividad de cuatro test paradigmas CPM (diseñados según las recomendaciones de expertos y basados en la mejor evidencia científica), así como la influencia de diferentes factores predictores en el efecto de CPM. Se utilizó como TS el dolor por presión generado y medido por un algómetro y como CS el dolor provocado por agua fría o por la presión isquémica, aplicados de forma secuencial o en paralelo. De esta manera se formaron los cuatro test paradigmas o cuatro grupos de estudio: grupo isquemia-secuencial, grupo isquemia-paralelo, grupo agua fría-secuencial y grupo agua fría-paralelo. Los cuatro test paradigmas fueron igualmente efectivos, y el grupo agua fría-paralelo mostró el mayor tamaño del efecto ($\eta^2 = 0,614$). No se encontró asociación entre el efecto CPM y variables sociodemográficas (edad o sexo), ni ansiedad, depresión, catastrofización, historia previa de dolor o tolerancia al dolor autopercibida en una población sana. Sin embargo, se constató una fuerte asociación entre el efecto CPM y la afinidad individual por el CS, la cual explicaba alrededor del 45% del total de la varianza del efecto CPM: en aquellos individuos cuyo CS fue agua fría y manifestaron afinidad por el frío se obtuvo un efecto CPM positivo y se produjo la inhibición del dolor. Por el contrario, en aquellos participantes que manifestaron no agradales el agua fría, no se obtuvo el efecto CPM y no se produjo la inhibición del dolor.

El Pain Sensitivity Questionnaire (PSQ) es un cuestionario que fue desarrollado para evaluar la sensibilidad al dolor, basado en las calificaciones de intensidad del dolor (rango: 0-10) de situaciones dolorosas que ocurren en la vida diaria (14 ítems valorables y 3 de relleno). Esta tesis doctoral se planteó como objetivo realizar una adaptación y validación transcultural de la versión española del PSQ (PSQ-S). Un total de 354 sujetos (296 sanos y 58 pacientes con dolor crónico) completaron el PSQ-S. Un subgrupo de 116 sujetos se sometieron a las pruebas de dolor experimental, incluidas dos modalidades (frío y presión), con diferentes medidas: índice de intensidad del dolor, umbral de dolor por presión y tolerancia. Los resultados de la

validación mostraron una estructura con dos factores: PSQ-S-moderado y PSQ-S-menor y, para la escala total y los dos factores, una excelente consistencia interna (coeficiente alfa de Cronbach $> 0,9$) y una confiabilidad sustancial (Coeficiente de Correlación Intraclase $> 0,8$). Se obtuvieron fuertes correlaciones con todos los parámetros experimentales de calificación del dolor, la catastrofización y la depresión; así como correlaciones moderadas con la ansiedad, la sensibilización central y el impacto en la calidad de vida. Los pacientes con dolor crónico recibieron puntuaciones PSQ-S elevadas en comparación con los controles sanos. El análisis con curvas ROC arrojó tres valores de corte (PSQ-S-total = 7,00, PSQ-S-moderado = 7,57 y PSQ-S-menor = 6,29) que permitirían discriminar entre adultos sanos y adultos con dolor crónico en cuanto a sensibilidad al dolor.

Por lo tanto, el paradigma CPM (formado por cuatro test paradigmas) y el cuestionario PSQ-S se presentan como una alternativa sencilla y complementaria, además de económica y rápida, a los procedimientos tradicionales de evaluación del dolor crónico. Por otro lado, estas dos investigaciones también muestran cómo diferentes variables (sobre todo de la esfera cognitivo-emocional) pueden afectar al funcionamiento de las vías de inhibición descendente y a la percepción/sensibilidad del dolor.

Palabras clave: Conditioned Pain Modulation (CPM); Pain Sensitivity Questionnaire (PSQ); pruebas experimentales de dolor; cuestionario de dolor; dolor isquémico, dolor frío; sensibilidad al dolor; percepción del dolor; dolor crónico.

ABSTRACT

The new definition (2020) by the International Association for the Study of Pain (IASP) defines pain as 'an unpleasant sensory and emotional experience associated (or that appears to be associated) with an actual or potential tissue damage'. When the pain persists or is repeated for more than three months, then it is called chronic pain. Chronic pain is a situation that affects 1/6 Spanish people (17% of the population). This condition decreases the patient's quality of life because this situation has a negative impact on their physical and emotional health, as these patients report other symptoms apart from pain, such as tiredness, inability to think or function normally, sleep disorders, anxiety and depression. Other areas such as family, social and work may also be affected. In addition, chronic pain is a problem for society: it is believed that it costs Europe more than 300 billion euros, and in Spain it is estimated that the total cost (direct and indirect) caused by chronic pain is 16,000 million euros per year. There are factors that influence in pain negatively, and an important factor (because it is considered the underlying mechanism of chronic pain and a factor in the perpetuation of physical symptoms) is "central sensitization". Due to the impact of this situation, researchers and professionals in this field have been interested in the development of different instruments that allow the detection and evaluation of chronic pain and central sensitization. But, the lack of action guides and the lack of accessible tools among health professionals are some of the reasons that make the diagnosis of chronic pain and central sensitization slow and difficult (it is estimated that the wait until diagnosis in Spain and in Europe is 2,2 years). This delay not only produces a worsening of symptoms and discomfort for the individual with chronic pain, also increased economic cost to society. For this reason, it is important to continue developing and validating procedures that contribute to an early evaluation of chronic pain and central sensitization, and that these instruments are accessible to all health professionals dedicated to this field of study, such as the 'Pain Sensitivity Questionnaire' and Conditioned Pain Modulation'.

Conditioned Pain Modulation (CPM) is an endogenous pain inhibition phenomenon whose mechanism of action can be summarized as 'pain inhibits pain'. To study this paradigm,

the application of two noxious stimuli is required, a first stimulus called 'test stimulus, TS' and a second stimulus called 'conditioned stimulus, CS'. One of the objectives of this doctoral thesis was to compare in seventy-two healthy individuals the effectiveness of four CPM test paradigms (designed according to expert recommendations and based on the best scientific evidence), as well as the influence of different predictive factors on the effect of CPM. Pressure pain generated and measured by an algometer was used as ST; and as CS the pain caused by cold water or by ischemic pressure, applied sequentially or in parallel. In this way, the four test paradigms or four study groups were formed: ischemia-sequential group, ischemia-parallel group, cold-water-sequential group and cold-water-parallel group. All four test paradigms were equally effective, with the parallel-cold water group showing the most significant effect size ($\eta^2 = 0,614$). No association were found between the CPM effect and sociodemographic variables (age or sex), nor anxiety, depression, catastrophism, previous history of pain or self-perceived pain tolerance. However, a strong association was found between the CPM effect and individual affinity for CS, which explained about 45% of the variance of the CPM effect: in those individuals whose CS was cold water and showed affinity for cold, it was obtained a positive CPM effect and pain inhibition occurred; on the contrary, in those participants who stated that they did not like cold water, they did not obtain the CPM effect and pain inhibition did not occur.

The Pain Sensitivity Questionnaire (PSQ) is a questionnaire that was developed to assess pain sensitivity, based on pain intensity ratings (range: 0-10) of painful situations that occur in daily life (14 evaluable items and 3 filler). This doctoral thesis aimed to carry out a cross-cultural adaptation and validation of the Spanish version of the PSQ (PSQ-S). A total of 354 subjects (296 healthy and 58 chronic pain patients) completed the PSQ-S. A subgroup of 116 subjects performed experimental pain tests, including two modalities (cold and pressure), with different measures: index of intensity pain ad, pressure pain threshold and tolerance. The validation results showed a structure with two factors: PSQ-S-moderate and PSQ-S-minor and, for the total scale and the two factors, excellent internal consistency (Cronbach's alpha coefficient $> 0,9$) and a substantial reliability (Intraclass Correlation Coefficient $> 0,8$). Strong correlations were obtained with all experimental parameters for pain rating, catastrophizing,

and depression, as well as moderate correlations with anxiety, central sensitization, and impact on quality of life. Chronic pain patients received elevated PSQ-S scores compared to healthy controls. The analysis with ROC curves yielded three cut-off values (PSQ-S-total = 7,00, PSQ-S-moderate = 7,57 and PSQ-S-minor = 6,29) that would allow discriminating between healthy adults and adults with chronic pain in terms of pain sensitivity.

Therefore, the CPM paradigm (made up of four test paradigms) and the PSQ-S questionnaire are presented as a simple and complementary alternative, as well as being cheap and fast, to the traditional procedures for evaluating chronic pain and central sensitization. On the other hand, these two investigations also show how different variables (especially in the cognitive-emotional sphere) can affect the functioning of the descending inhibition pathways and the perception/sensitivity of pain.

Keywords: Conditioned Pain Modulation (CPM); Pain Sensitivity Questionnaire (PSQ); experimental pain tests; pain questionnaire; ischemic pain, cold pain; pain sensitivity; pain perception; chronic pain.

INTRODUCCIÓN

CONCEPTO DE DOLOR

La “Asociación Internacional para el Estudio del Dolor” (International Association for the Study of Pain, IASP) actualizó en el año 2020 la definición de “dolor”, describiéndolo como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con, o parecida a la asociada con, daño tisular real o potencial” (1). A esta nueva definición, además se añadieron las siguientes notas aclaratorias (1):

I. **El dolor es siempre una experiencia personal, la cual está influenciada en diferentes grados por factores biológicos, psicológicos y sociales.**

Existen diferentes factores que pueden influir positiva o negativamente en la percepción del dolor (2). El conocimiento de estos nos puede ayudar a la prevención del desarrollo de dolor crónico y al adecuado manejo de la enfermedad (2). Tradicionalmente estos factores se han clasificado en modificables (por ejemplo, hábitos de salud o creencias) y no modificables (edad, sexo, etnia, una experiencia previa...), pero la interacción de estos sobre el individuo es algo más complejo, por ejemplo, un evento traumático no lo podemos cambiar, pero sí podemos cambiar el pensamiento o los sentimientos con respecto a esa situación (2). De esta manera los factores modificables se convierten en un punto importante en la prevención y manejo del dolor, pues son los que podemos cambiar y utilizar de manera beneficiosa (2). Son muchos los factores influyentes en el dolor que encontramos en la literatura, entre los que destacan:

- La **edad**: la evidencia científica sugiere que hay una mayor prevalencia del dolor crónico en pacientes mayores que en poblaciones jóvenes. Este hecho puede deberse al propio proceso de envejecimiento; a que con la edad aumenta la multimorbilidad o también al hecho de que con una edad más avanzada es más probable que el individuo haya experimentado más lesiones que generen dolor crónico (2).

- **Sexo:** diversos estudios han mostrado las diferencias entre hombres y mujeres al experimentar dolor (3,4). Por lo general, los hombres tienen una menor tendencia a informar o experimentar dolor crónico que las mujeres (5). Las mujeres son más propensas a utilizar estrategias de afrontamiento desadaptativas, que las predisponen al dolor crónico (3), tienen umbrales y tolerancia al dolor más bajos (por lo que es más probable que experimenten una mayor intensidad y desagrado con el dolor) (6); pero es más probable que éstas busquen antes que los hombres tratamiento para su dolor (7). Aunque no hay suficiente información sobre los mecanismos que causan estas diferencias entre sexos, existe cierta evidencia del papel de los estrógenos y la genética que podrían explicar estos datos (8,9).
- **Etnia y cultura:** varias investigaciones han hallado que pacientes caucásicos experimentan menos dolor y menos discapacidad por el dolor que los pacientes de raza negra (10,11).
- **Nivel socioeconómico:** Las personas con carencias socioeconómicas no sólo tienen más probabilidades de experimentar dolor crónico, sino que también tienen más probabilidades de padecer un dolor más severo y un mayor nivel de discapacidad relacionada con el dolor (11–13). Es el mismo caso que aquellas personas que tienen bajos niveles de educación, desigualdades de ingresos percibidas y altos niveles de privación: tienen más probabilidades de experimentar dolor crónico que aquellos que tienen niveles más altos de educación, menos desigualdad de ingresos percibida y que viven en vecindarios más prósperos (14).
- **Situación laboral y factores ocupacionales:** un estudio demostró que el dolor crónico se relaciona con el estado laboral: el dolor crónico estuvo presente en el 78,9% de los que estaban desempleados, en el 39,8% de los que tenían un empleo remunerado y en el 42,4% de los que tenían un trabajo voluntario o no remunerado (15). Otro estudio encontró que los trabajadores no manuales tenían menos probabilidades de reportar dolor crónico que las personas que tienen ocupaciones manuales (16).

- **Tabaquismo:** Hay una mayor proporción de dolor crónico entre fumadores que en personas no fumadoras (17–19). Los pacientes con dolor crónico que fuman reportan puntuaciones más altas de intensidad del dolor y también un mayor número de puntos dolorosos que los pacientes no fumadores. La explicación puede estar en que el tabaco es parte de la etiología de varias condiciones que causan dolor crónico (20).
- **Alcohol:** Hay evidencia que sugiere que la dependencia al alcohol puede estar influenciada por la misma desregulación del neurocircuito del dolor y la neuroquímica que causa el dolor crónico (21). Por otro lado, los pacientes con dolor crónico suelen utilizarlo para “automedicarse” (22,23). Cuando el alcohol se consume en exceso, las personas con dolor crónico pueden desarrollar una resistencia a la analgesia. Además, la abstinencia de alcohol puede aumentar la sensibilidad al dolor, lo que puede promover un ciclo de abuso de alcohol para buscar efectos analgésicos que eviten el dolor (21,24).
- **Actividad física y ejercicio:** por lo general la evidencia científica concluye que el ejercicio tiene efectos positivos en el dolor crónico, pues mejora la calidad de vida, la función física, reduce la intensidad del dolor y tiene pocos efectos adversos (25,26).
- **Nutrición:** Hay una tendencia emergente de que el control nutricional y ciertos alimentos (como los suplementos de omega 3) (27) pueden mejorar la calidad de vida y los resultados clínicos en pacientes con dolor crónico (28) al reducir la intensidad del dolor, su severidad (29) y disminuir el dolor inflamatorio (27). El papel de la nutrición en el desarrollo y la prevención del dolor crónico no está claro, pues muchos estudios son de baja calidad y no hay suficiente evidencia para hacer recomendaciones dietéticas específicas (29,30).
- **Sol y vitamina D:** Los climas más fríos y la falta de luz solar se correlacionan con el dolor crónico. Se ha demostrado una relación entre niveles altos de dolor informado y niveles bajos de vitamina D, lo que sugiere que los niveles bajos de vitamina D pueden causar cambios endocrinos, neurológicos e

inmunológicos que predisponen a la aparición y perpetuación del dolor crónico (31,32).

- **Dolor previo:** la presencia de dolor es el factor de riesgo más importante para el desarrollo del dolor crónico (33). Cuanto mayor sea la gravedad y mayor sea el número de zonas corporales afectadas, más probabilidades de que se desarrolle dolor crónico (33,34).
- **Multimorbilidad:** Los pacientes con enfermedades crónicas físicas y mentales son más propensos a sufrir dolor crónico que los que no las padecen (35,36).
- **Depresión, ansiedad, catastrofización y creencias negativas:** todas están relacionadas no solo con el desarrollo de dolor crónico, sino también con peores resultados y pronóstico del mismo (37–40).
- **Peso:** La obesidad, definida como un índice de masa corporal (IMC) superior a 30, está relacionada con la multimorbilidad, y a su vez, podría aumentar el dolor crónico por el aumento de la carga en las articulaciones que soportan peso, la reducción de la actividad física y por el desacondicionamiento general del cuerpo (41).
- **Sueño:** la relación es bidireccional, pues el sueño deficiente aumenta la intensidad y duración del dolor y el dolor crónico hace que las personas sean más propensas a padecer problemas de sueño (42).
- **Genética:** La sensibilidad a los estímulos dolorosos y la tolerancia al dolor están en parte determinadas genéticamente (43,44). Actualmente no se ha podido identificar un gen único que contribuya sustancialmente al riesgo de desarrollar dolor crónico, es decir, no hay un “gen del dolor crónico”; pero se sabe que hay al menos 150 genes asociados con el dolor en humanos, y este número está en constante expansión (45). Es más probable que una combinación de variantes genéticas predisponentes aumente el riesgo de desarrollar dolor crónico. Por otro lado, el dolor crónico suele mostrar un fenotipo hereditario, es decir, suele haber antecedentes familiares de dolor crónico (46).

- **Actitudes y creencias sobre el dolor:** ambos pueden afectar a la probabilidad de que una persona desarrolle dolor o una discapacidad relacionada con el dolor (47,48). Aquellas personas con dolor crónico que adoptan estrategias de afrontamiento pasivas (descansar y tomar medicamentos) tienen peor pronóstico y peores resultados clínicos en comparación con aquellos que adoptan estrategias activas (por ejemplo, ejercicio) (49).
- **Antecedentes de lesiones violentas, abuso o violencia interpersonal:** personas que experimentan adversidades o un trauma emocional/físico en la infancia o que han sufrido alguna relación de violencia tienen un mayor riesgo de padecer dolor crónico en un futuro (50,51).

II. El dolor y la nocicepción son fenómenos diferentes. El dolor no puede ser inferido únicamente por la actividad sensorial de las neuronas.

La **nocicepción** se define como el proceso fisiológico (aferente) que hace referencia a la activación del receptor nociceptivo cuando el estímulo nocivo alcanza el umbral de activación y a la conversión del mismo estímulo nocivo (térmico, mecánico o químico) en un impulso nervioso (transducción); el cual será enviado a regiones superiores del sistema nervioso central (SNC) implicadas en la percepción de la sensación dolorosa. En la transducción y transmisión del impulso a la médula espinal están implicadas las fibras A-delta (mielínicas) y las fibras C (amielínicas) polimodales. La transmisión a los centros supraespinales se produce por los fascículos espinotalámico lateral, espinoreticular, espinomesencefálico, espinohipotálamico, espinocervicotalámico, fibras postsinápticas de los cordones posteriores y tracto trigeminotalámico (52).

La teoría actualmente aceptada para explicar el dolor es la **Teoría de la matriz**: esta teoría plantea la existencia de circuitos formados por diversas estructuras neurales superiores cuya interacción genera una “neurofirma”, un patrón de actividad nerviosa característico de cada individuo, que resulta de la interacción del sustrato genético-biológico neurológico (la *neuromatriz*) y de los estímulos externos que la activan. De

esta manera cada persona obtiene su *neuromatriz* que define los rasgos de su vivencia sensorial (53).

La característica que destaca de esta teoría, es que considera fundamental la participación de estructuras del SNC que tradicionalmente no estaban consideradas como elementos implicados en procesos de dolor: por ejemplo, estructuras del sistema límbico (como hipocampo y amígdala) pasan a ser parte fundamental de los procesos biológicos que dan origen a la percepción dolorosa (54). En su concepción más detallada, desde el punto de vista estructural, la *neuromatriz* incluye el sistema espinotalámico (la vía clásica de transmisión nociceptiva), la corteza prefrontal, la corteza cingulada anterior y posterior, la corteza insular, la corteza somatosensorial primaria y secundaria, la corteza motora principal y secundaria, el hipocampo, la amígdala, el hipotálamo, el locus ceruleus, los núcleos del rafe y la sustancia gris periacueductal (55). Por tanto, no solo se considera elementos del ámbito sensorial, sino también las interacciones afectivas y cognitivas superiores: una vez que la información nociceptiva accede al SNC por vía del sistema espinotalámico, esta se distribuye por distintas áreas no inmediatamente responsables de la actividad sensorial y modula dicha información (56).

En conclusión, la *neuromatriz* implica la existencia de un circuito originalmente predeterminado por la genética y la biología, pero que puede ser modificada por la experiencia. Se acepta el dolor como un fenómeno biopsicosocial de naturaleza dinámica, resultado de la interacción del sustrato biológico y de los estímulos externos (54).

III. A través de las experiencias de la vida, los individuos aprenden el concepto de dolor.

Como hemos visto en el punto anterior, el dolor viene determinado por la neuromatriz, circuito que no sólo depende de estructuras implicadas expresamente en el proceso de nocicepción, sino también de centros superiores que participan en procesos afectivos-cognitivos. Por lo tanto el dolor no es solo un proceso estático que

viene predeterminado por la genética y la biología, si no que puede ser modificado a través de la experiencia (un proceso cognitivo-emocional). Por este motivo un estímulo nociceptivo puede percibirse de manera diferente entre un individuo y otro, porque en parte, la interpretación del mismo depende de la experiencia pasada y de las predicciones futuras (57). La asociación de señales ambientales y eventos sensoriales proporciona un aprendizaje que es fundamental para la predicción y el procesamiento de sensaciones futuras (58,59). De esta manera, las expectativas (normalmente producto de una experiencia o creencia) se convierten en otro factor que puede participar y modular la experiencia de dolor. Por lo general, expectativas positivas reducen el dolor, mientras que expectativas negativas pueden provocar un aumento del mismo (55,60–62). Por otro lado, las expectativas basadas en situaciones de certeza pueden activar sistemas de inhibición descendentes y disminuir el dolor, mientras que las expectativas de situaciones desconocidas pueden amplificarlo (63).

IV. La experiencia de dolor que expresa una persona debe ser siempre respetada.

Esta aclaración nace a raíz del décimo tercer Congreso Mundial sobre el dolor en Montreal, donde la IASP organizó una Cumbre Internacional para abordar la tragedia del dolor persistente. Se declararon los siguientes puntos: (64)

Las **causas** del inadecuado manejo del dolor se deben: al acceso inadecuado del tratamiento del dolor agudo, a la falta de reconocimiento del dolor crónico como un problema de salud grave que requiere tratamiento continuado como otras enfermedades crónicas (por ejemplo, la diabetes), al déficit de conocimiento entre los profesionales sanitarios sobre los mecanismos y manejo del dolor, a la estigmatización del dolor crónico, a que la mayoría de los países no tienen ninguna política nacional o son inadecuadas con respecto al manejo del dolor (incluido un nivel inadecuado de investigación y formación), a que la medicina del dolor no se reconoce como una especialidad distinta y al acceso/disponibilidad escasa o nula a medicamentos u otros tratamientos para el dolor.

Por todo ello se declaran los siguientes **derechos**: 1) El derecho de tener acceso al tratamiento del dolor sin discriminación; 2) El derecho de las personas con dolor al reconocimiento de su dolor y a ser informadas sobre cómo puede ser evaluado y manejado; y 3) El derecho de todas las personas con dolor a tener acceso a una evaluación y tratamiento apropiados del dolor por parte de profesionales de la salud debidamente capacitados.

Por último, se establecen las **obligaciones** para los gobiernos, instituciones de la salud y profesionales sanitarios: 1) La obligación de constituir leyes, políticas y sistemas que ayuden a promover y ciertamente no inhibir, el acceso de las personas con dolor a un manejo del mismo totalmente adecuado y 2) La obligación de ofrecer a un paciente con dolor el tratamiento que sería ofrecido por un profesional de la salud razonablemente cuidadoso y competente en ese campo de práctica.

V. Aunque el dolor normalmente tiene un rol adaptativo, puede tener efectos adversos en la funcionalidad y en el bienestar social y psicológico.

El dolor agudo normalmente es una respuesta a un estímulo nociceptivo que causa una reacción de alarma en la persona. Esta reacción es necesaria para el mantenimiento de la vida, tiene una función de defensa y un sentido evolutivo. Por el contrario, el dolor crónico, que puede ser subyacente o no a una afección, pierde la característica de defensa y no suele aportar nada al proceso curativo, al contrario, suele entorpecer, empeorando la calidad de vida y aumentando el sufrimiento del individuo (65). Por este motivo se suele decir que en el dolor crónico desaparece la “lógica”, pues no suele haber relación entre el estímulo doloroso y la respuesta que desencadena el SNC, produciéndose una amplificación de la señal nociceptiva, lo que se conoce como sensibilización neuronal, y provoca que el cerebro genere una reacción de dolor que suele ser desproporcionada (65).

Por lo tanto, aunque el dolor es un fenómeno que por lo general tiene un sentido fisiológico y una función definida, en ocasiones conlleva a limitaciones físicas,

psicológicas y sociales. Sobre todo, esta situación de efectos adversos suele darse cuando hablamos de dolor prolongado en el tiempo (dolor crónico).

VI. La descripción verbal es solo una manera de expresar el dolor, la incapacidad de poder comunicarlo verbalmente no significa que los humanos u otros animales no tengan dolor.

La comunicación verbal es un punto clave en la valoración del dolor, pero encontramos casos en los que los pacientes no son capaces de expresarlo (por la propia patología, la sedación...) (66). El hecho de que no pueda comunicar de manera verbal el dolor no significa que no lo esté sintiendo, por lo que resulta fundamental valorar otros aspectos no verbales que se atribuyen a la presencia de dolor, como son ciertas expresiones faciales (las acciones faciales relacionadas con el dolor que se informan con frecuencia incluyen cejas bajas, mejillas levantadas, párpados apretados, labio superior levantado o boca abierta y ojos cerrados) (66) o movimientos corporales (de ojos o de manos) (67–69).

CONCEPTO DE DOLOR CRÓNICO

Aunque el dolor se puede clasificar en base a sus diferentes características (intensidad, localización, etiología, sistema anatómico afectado...) (70), el criterio de clasificación que la IASP suele utilizar, y que está apoyado por la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), está relacionado con la duración del dolor: (1) **Dolor agudo** si dura menos de tres meses; (2) **dolor crónico** si persiste o se repite durante más de tres meses. El dolor crónico también se ha descrito anteriormente como aquel que persiste más allá del tiempo de curación normal y que por lo tanto carece de función fisiológica (señal de alarma), pero como estas dos características no se cumplen siempre, la IASP eligió el criterio puramente temporal para definir al dolor crónico (duración del dolor más de tres meses) (71).

La CIE es la herramienta más importante para la codificación de diagnósticos y para documentar investigaciones o medidas terapéuticas dentro de los sistemas de atención

sanitaria de muchos países. En 2015, ante la falta de una adecuada codificación del dolor crónico por parte de la CIE, la IASP en contacto con la Organización Mundial de la Salud (OMS) creó un grupo de trabajo para desarrollar una nueva clasificación del dolor crónico en el contexto de la 11.ª Revisión de la CIE (72). Este grupo decidió dar prioridad a la etiología del dolor, seguida de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y, por último, a la zona del cuerpo (72). Finalmente, la nueva clasificación de "dolor crónico" comprendió los trastornos más frecuentes y se establecieron siete grupos (72):

- 1. El dolor primario crónico:** se definió como aquel dolor que persiste o aparece durante más de 3 meses y está asociado significativamente con una angustia emocional o una discapacidad funcional (interferencia con las actividades de la vida diaria y la participación en roles sociales) y que no puede explicarse mejor por otra condición de dolor crónico (origen desconocido). En esta categoría se encontrarán afecciones comunes como, por ejemplo, dolor de espalda que no se identifica como dolor musculoesquelético o neuropático, dolor crónico generalizado, Síndrome de Fibromialgia (SFM) y Síndrome del Intestino Irritable (72).
- 2. Dolor crónico oncológico:** incluye el dolor causado por el mismo cáncer (tumor primario o metástasis) y el dolor causado por el tratamiento del cáncer (quirúrgico, quimioterapia, radioterapia y otros) (72).
- 3. Dolor crónico posquirúrgico y postraumático:** dolor que se desarrolla después de un procedimiento quirúrgico o una lesión tisular (que involucre cualquier traumatismo, incluidas las quemaduras) y persiste al menos 3 meses después de la cirugía o el traumatismo tisular (73).
- 4. Dolor neuropático crónico:** dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial. El dolor se percibe en el territorio de inervación que se representa somatotópicamente dentro de la estructura del sistema nervioso lesionado. Puede darse de manera espontánea o desencadenarse por estímulos sensoriales (hiperalgesia y alodinia). A su vez se divide en dolor neuropático periférico crónico y en dolor neuropático central (74).
- 5. Cefalea crónica y dolor orofacial crónico:** aunque la Sociedad Internacional de Cefaleas (en inglés International Headache Society, IHS) creó una clasificación donde

se diferencia entre cefalea primaria (idiopática), secundaria y dolor orofacial (incluidas las neuralgias craneales), en el apartado de dolor crónico únicamente se incluirán la cefalea crónica y el dolor orofacial crónico. La cefalea crónica y el dolor orofacial crónico se definen como dolores de cabeza o dolores orofaciales que ocurren al menos el 50% de los días durante al menos 3 meses (72).

6. **Dolor visceral crónico:** dolor que se origina en los órganos internos de la región de la cabeza y el cuello y en las cavidades torácica, abdominal y pélvica (75–77). El dolor suele percibirse en los tejidos somáticos de la pared corporal (piel subcutánea, músculo) y/ o en áreas que reciben la misma inervación sensorial que el órgano interno en el origen del síntoma (dolor visceral referido) (78).
7. **Dolor musculoesquelético crónico:** dolor que surge como parte de un proceso patológico que afecta directamente a los huesos, las articulaciones, los músculos o los tejidos blandos relacionados. Esta categoría se limita al dolor nociceptivo y no incluye el dolor que puede percibirse en los tejidos musculoesqueléticos pero que no surge de ellos, como el dolor de la neuropatía por compresión o el dolor somático referido. Las entidades incluidas en este enfoque incluyen aquellas caracterizadas por inflamación persistente de etiología infecciosa, autoinmune o metabólica, como la artritis reumatoide, y por cambios estructurales que afectan huesos, articulaciones, tendones o músculos, como la osteoartritis sintomática. El dolor musculoesquelético de origen neuropático se cruzará con el dolor neuropático. Las afecciones musculoesqueléticas aparentes bien descritas cuyas causas no se conocen por completo, como el dolor de espalda inespecífico o el dolor crónico generalizado, se incluirán en la sección sobre dolor primario crónico (72).

La IASP también contempla otra clasificación, que no está reconocida por la CIE, y clasifica al dolor en **nociceptivo, neuropático y nociplástico** (79). Anteriormente, el dolor solo se describía como nociceptivo o neuropático, pero esta visión dicotómica excluía a muchos pacientes, como era el caso de pacientes con Síndrome de Fibromialgia (SFM) o con dolor lumbar inespecífico, en el que no aparece una activación evidente de los nociceptores, ni una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial. Por lo tanto, se necesitaba un

tercer descriptor para clasificar a estos pacientes, que se denominó dolor nociplásico. El nuevo descriptor fue elegido por el consejo de la IASP en 2017, siguiendo la propuesta de Kosek et al. La definición elegida para el dolor nociplásico es “Dolor que surge de una nocicepción alterada a pesar de que no hay evidencia clara de daño tisular real que cause la activación de los nociceptores periféricos o evidencia de enfermedad o lesión del sistema somatosensorial que cause el dolor” (80). La nota que acompaña a esta definición establece que los pacientes pueden tener una combinación de dolor nociceptivo y nociplásico (80).

Según el informe del proyecto “Pain Proposal”, una iniciativa desarrollada en 2010 por la Federación Europea de la IASP y la Federación Europea de Asociaciones Neurológicas en la que participaron médicos especialistas, 1.472 médicos de atención primaria (100 españoles), miembros de la industria farmacéutica, economistas sanitarios y políticos, así como 2.019 pacientes con dolor crónico procedentes de 15 países europeos (81), se estima que uno de cada cinco europeos (19 %) sufre dolor crónico (82); mientras que a nivel nacional se calcula que es uno de cada seis españoles (un 17 % de la población) (83). Esta situación disminuye la calidad de vida del paciente pues influye negativamente en su salud física y emocional (83), ya que estos pacientes reportan otros síntomas aparte del dolor, como el cansancio (50%), incapacidad para pensar o funcionar con normalidad (40%), trastornos del sueño (50%), ansiedad y depresión (47%) (82–85).

Los ámbitos familiar y social también se encuentran afectados, pues estos individuos no pueden participar plenamente en dichas esferas, provocando en muchos casos aislamiento social (81). De hecho, los resultados del Pain Proposal muestran que el 50% de los participantes estaban preocupados por el impacto que el dolor podía tener en sus relaciones (81). También afirmaron no sentirse comprendidos por la sociedad y hasta un 62% manifestó sentir una falta de conocimiento y conciencia con respecto a su enfermedad (81).

Otra esfera afectada es la del ámbito laboral, pues disminuye la productividad (81,83): los resultados del Pain Proposal mostraron que el 21 % de los europeos con dolor crónico encuestados manifestaron sentirse incapaces de trabajar, y de aquellos que sí eran capaces

de trabajar, el 61 % declararon que su “estado laboral” se había visto afectado por su enfermedad. Además, el 29 % de los encuestados temían perder su trabajo a causa de su situación. También se estimó que los europeos permanecen una media de 14 días al año de baja debido al dolor crónico (81).

Por otro lado, los pacientes con dolor crónico hacen uso del sistema sanitario con más frecuencia que aquellos que no lo padecen (83,86,87), en concreto, en España los pacientes con dolor crónico severo realizan tres veces más visitas al médico que aquellas personas que no tienen dolor (83). Según los resultados del Pain Proposal, los europeos con dolor crónico visitaron una media de 6,8 veces a profesionales sanitarios en el año anterior al estudio, mientras que la media de los españoles fue de 6,6 veces (81). En definitiva, aunque es difícil hacer los cálculos, se cree que el dolor crónico cuesta a Europa un total de más de 300 billones de euros (88) y que en España supone un coste total (directo e indirecto) que ronda los 16.000 millones de euros anuales (89).

De otro lado, debido a la situación de la pandemia de la COVID-19 y al confinamiento, ya hay investigaciones que invitan a pensar que estas cifras han empeorado. De hecho, en China se realizó un estudio en la población general durante la fase inicial de la pandemia y se halló que el 53,8% de los participantes reportó un impacto psicológico de moderado a severo (90). En otras investigaciones también se informó de un aumento de la ansiedad, la depresión, el estrés y de las tasas de suicidio (91,92); así como una disminución del bienestar general (satisfacción por la vida, felicidad, optimismo y bienestar mental) (93) en la población general. Se piensa que factores como el desempleo, la incertidumbre laboral, el aislamiento social debido al confinamiento, la falta de ejercicio/actividad física y los trastornos del sueño también han podido influir negativamente en la salud de la población general y especialmente en aquellas personas con dolor crónico (94–99).

En España, algunos de estos datos ya se han podido confirmar en un estudio realizado por R. Nieto et al. (100), donde se mostró cómo el confinamiento ha repercutido negativamente en la salud de individuos con dolor crónico aumentando la percepción de

empeoramiento del dolor y de la mayoría de variables relacionadas con el mismo (por ejemplo, la intensidad y la frecuencia de los episodios de dolor). Además se informó de un aumento de problemas para dormir, sedentarismo y de pensamientos/sentimientos negativos (preocupaciones por el futuro, inseguridad, tristeza, soledad y miedo a padecer la COVID-19) (100).

CONCEPTO DE SENSIBILIZACIÓN CENTRAL (SC)

Un concepto importante cuando hablamos de dolor crónico, pues se considera el mecanismo subyacente del mismo y el factor de perpetuación de los síntomas físicos (también conocidos con el término de “síntomas médicos inexplicables”), es la “**sensibilización central**” (101,102). Este fenómeno se describió por primera vez por Woolf et al. en 1983, que definía este proceso como “hipersensibilidad al dolor que acompaña a una lesión o inflamación de los tejidos periféricos como resultado directo de un aumento de la señalización sensorial en el Sistema Nervioso Central” (103).

La IASP actualmente define la SC como: "un incremento de la respuesta de las neuronas nociceptivas del sistema nervioso central a la entrada de un estímulo aferente normal o por debajo del umbral" (104). El término clave que describe la SC es la “hiperexcitabilidad o hipersensibilidad” a un input sensorial, aunque otros autores también utilizan los términos de amplificación, hiperrespuesta o hiperexcitación para describirla (105).

La neuromatriz del dolor en estos casos se encuentra hiperactiva, es decir, hay un aumento de la actividad de las áreas cerebrales implicadas en el dolor agudo (ínsula, corteza cingulada anterior y corteza prefrontal, así como de las áreas no involucradas directamente con el dolor agudo (núcleos del tronco encefálico, la corteza frontal dorsolateral y la corteza parietal asociada) (106). Además, la estimulación continua de las sinapsis neuronales en la corteza cingulada anterior y la disminución de la neurotransmisión del ácido gamma-aminobutírico (GABA) son otros dos mecanismos que contribuyen a la neuromatriz cerebral hiperactiva (107,108). Esta situación puede originar el mal funcionamiento de los mecanismos

de inhibición descendentes del dolor (109) una mayor actividad de las vías facilitadoras nociceptivas (110).

Por otro lado, no solo se ven implicados los mecanismos de “arriba-abajo”, también actúan en este proceso de SC mecanismos de “abajo-arriba”, los cuales provocan la liberación de citoquinas proinflamatorias y la consiguiente activación de la glía de la médula espinal con la expresión de ciclooxigenasa-2 y prostaglandina E2 en el SNC (111–113).

Por consiguiente, la suma de estos procesos da como resultado una mayor respuesta o sensibilidad a los estímulos (presión mecánica, luz, sonido, frío, calor, estímulos eléctricos...) y una menor tolerancia a los mismos (114). Así mismo, podríamos describir ocho características o procesos que se pueden considerar indicadores de la SC (105):

- I. **Hiperalgnesia:** aumento de la sensibilidad o respuesta desproporcionada de dolor a un estímulo doloroso o nocivo (115).
- II. **Alodinia:** percepción dolorosa a un estímulo inocuo o no doloroso (115).
- III. **Sumación Temporal (ST):** fenómeno de aumento de la percepción del dolor en respuesta de estímulos nocivos repetitivos en el tiempo. Este fenómeno se conoce como facilitación ascendente, y está mediado por el fenómeno wind-up debido a la estimulación continuada de las fibras C (116).
- IV. **Incremento de neurotrofinas:** investigaciones han reportado un aumento de glutamato, sustancia P, péptido relacionado con el gen de la calcitonina (en inglés Calcitonin Gene Related Peptide, CGRP) y factor neurológico derivado del cerebro (en inglés Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF). Este incremento de neurotransmisores contribuye a un aumento de la excitabilidad de las neuronas del cuerno dorsal del cordón espinal (117).
- V. **Expansión del campo receptivo:** fenómeno en el que el dolor se extiende más allá del área de inervación periférica (118).
- VI. **Cambios en Conditioned Pain Modulation (CPM):** CPM es un sistema de inhibición descendente del dolor que trata de reducir (incluso inhibir) el dolor

de una parte del cuerpo aplicando un estímulo doloroso en otra parte diferente del mismo. Investigaciones han demostrado cómo este sistema deja de funcionar en personas con dolor crónico. Es posible que por este motivo no sea posible la inhibición de la Sumación Temporal (116).

VII. Desregulación del Sistema Inmunológico: se produce un aumento de interleuquinas proinflamatorias y una reducción de interleuquinas antiinflamatorias, por lo que se genera una neuroinflamación que favorece la SC y la disminución de la eficacia de los opioides (vía endógena de inhibición del dolor) (119,120).

VIII. Cambios cerebrales estructurales y funcionales: estudios han hallado crecimiento neuronal, atrofia de la materia gris en las áreas relacionadas con el dolor y activación glial. La sobreexcitación produce una sensibilización y una mala interpretación del dolor por parte de los centros superiores, que con el tiempo podría llegar a la apoptosis y atrofia de estos centros (121).

La SC se ha identificado en patologías que pueden cursar con dolor crónico como el latigazo cervical (122,123), el codo de tenista (124), los trastornos temporomandibulares (125–127), la lumbalgia crónica (128), las tendinopatías dolorosas persistentes (129), el dolor post-cáncer (130), la osteoartritis (131), la fibromialgia (132), el síndrome de fatiga crónica (133,134) y la cefalea tensional crónica (135,136) entre otros. Destacar que los Síndromes de Sensibilidad Central (SSC), no son lo mismo que la SC. Los SSC son síndromes como la Fibromialgia, el Síndrome del Colon Irritable y el Síndrome de Fatiga Crónica. Estos síndromes comparten síntomas comunes y la SC es uno de los mecanismos subyacentes en el desarrollo del SSC, pero no el único mecanismo (137–139).

INSTRUMENTOS PARA LA EVALUACIÓN DEL DOLOR CRÓNICO Y LA SC

Dentro de la evaluación del dolor crónico encontramos con numerosos cuestionarios o escalas que nos permiten explorar características del dolor como la intensidad (Escala Visual Analógica, EVA (140)), el tipo de dolor (por ejemplo, para identificar si es dolor neuropático tenemos herramientas como el Paindetect (141), Escala de Evaluación de Signos y Síntomas

Neuropáticos de Leeds –LANSS- (142) o el Cuestionario de Dolor Neuropático-4 -DN4- (143)) o sus aspectos cualitativos (Cuestionario de Dolor de McGill, CDM (144)).

Otro punto importante en la evaluación del dolor crónico son aspectos relacionados con la dimensión cognitiva del mismo como son la catastrofización (Escala de Catastrofización del Dolor - en inglés Pain Catastrophizing Scale, PCS-) (145), el afrontamiento (Cuestionario de Afrontamiento al Dolor, CAD) (146), la Kinesiofobia (Escala Tampa de Kinesiofobia) (147), el consumo de analgésicos, el grado de incapacidad u las horas de sueño (Índice de Lattinen, IL) (148)...

En cuanto a la evaluación de la SC no existe un instrumento “gold standard”, pero según varias revisiones se establece que los dos cuestionarios o autoinformes más utilizados son el Inventario de Sensibilización Central (en inglés Central Sensitization Inventory, CSI) (149) y la Escala de Hipersensibilidad Sensorial (en inglés Sensory Hypersensitivity Scale, SHS). También existen diferentes test para estudiar el dolor crónico e identificar los procesos de sensibilización central, entre los más utilizados (105,150):

- **Pruebas Cuantitativas Sensoriales** (en inglés Quantitative Sensory Tests, QST): consiste en la utilización de diferentes estímulos (térmicos, isquémicos, eléctricos, de presión...) para estudiar los fenómenos de hiperalgesia, alodinia y sumación temporal que pueden estar presentes en procesos de SC.
- **Análisis de sangre para la medición de niveles de citoquinas y neurotrofinas** cuyos niveles se encuentran aumentados en procesos de SC como hemos visto anteriormente.
- **Pruebas de Imagen:** como la resonancia magnética, tomografía de emisión de positrones o potenciales evocados somatosensoriales para estudiar los cambios estructurales y funcionales del cerebro producidos por la SC.

A pesar de todo, estas herramientas presentan desventajas: la mayoría de estos test clínicos implican un material específico, lo que significa una alta inversión económica (máquinas que produzcan los estímulos nocivos, un laboratorio para analizar las muestras de

sangre, aparato de resonancia...) y una alta inversión de tiempo que puede provocar el empeoramiento de los síntomas. Incluso el CSI (un cuestionario ampliamente utilizado en la detección de la SC) podría presentar el inconveniente de que originalmente fue un instrumento diseñado específicamente para la detección de SSC que, como se ha especificado, no es lo mismo que SC (137–139). Incluso diferentes expertos expresan sus dudas sobre su validez de constructo: los ítems del CSI miden diferentes constructos, como el componente físico, psicológico y cognitivo del dolor. Estas construcciones probablemente estén relacionadas con la SC, pero se necesita más investigaciones para establecer la validez diagnóstica del CSI (150).

Por este motivo es importante seguir apostando por el desarrollo de instrumentos que completen la compleja evaluación del dolor crónico y la sensibilización central y que sean accesibles a los profesionales sanitarios. Ejemplos de herramientas que pueden ser útiles y que aún no son ampliamente utilizadas en la práctica clínica, son el “Conditioned Pain Modulation” o el “Pain Sensitivity Questionnaire”.

Conditioned Pain Modulation (CPM)

El estudio de parámetros estáticos (dolor umbral, supraumbral y tolerancia al dolor) ha quedado atrás para centrarse en el estudio de parámetros dinámicos como son la Sumación Temporal (ST) y Conditioned Pain Modulation (CPM). Estos dos paradigmas ofrecen una mejor descripción del sistema de modulación del dolor y permiten la identificación de alteraciones en este sistema (109). Los sistemas de modulación del dolor toman la información nociceptiva antes de que llegue a centros superiores del cerebro, pudiendo amplificar o disminuir esta señal nociceptiva, y originando finalmente un aumento o disminución del dolor percibido. Tanto ST como CPM ejercen influencia en las neuronas del asta dorsal de la médula, siendo la primera una vía facilitadora y la última una vía de inhibición al dolor. La ubicación de acción idéntica y el efecto opuesto sobre la transmisión nociceptiva sugieren que TS y CPM pueden estar inversamente relacionados, no obstante, pocos estudios hasta ahora han abordado esta relación (151,152).

La inhibición de la señal nociceptiva se puede producir por tres tipos de mecanismos endógenos: mecanismos espinales, vías inhibitorias descendentes y por mecanismos de los centros superiores (153). CPM es una vía endógena de inhibición descendente del dolor en humanos cuya respuesta trata de inhibir/disminuir el dolor (154). El mecanismo de acción se puede resumir en “dolor inhibe dolor” (155), es decir, un estímulo nociceptivo aplicado en una parte del cuerpo puede inhibir un dolor en otra parte del cuerpo al activarse esta vía endógena de inhibición del dolor (156).

La respuesta CPM se correlaciona con el fenómeno conocido como “Control Inhibitorio Nocivo Difuso” (en inglés Diffuse Noxious Inhibitory Control, DNIC), que fue estudiado originalmente en ratas por Le Bars (157). En 2010, los expertos recomendaron hablar de CPM cuando este concepto fuera extrapolado y aplicado a humanos (158).

Se ha demostrado que este proceso está mediado por regiones del tronco encéfalo como la sustancia gris periacueductal, la médula ventromedial rostral y el subnúcleo reticular dorsal, originando la vía espino-bulbo-espinal (159). Sin embargo, algunos hallazgos indican que esta vía no es exclusiva para producir la respuesta CPM y que otras vías y sistemas (como el sistema cardiovascular y los sistemas serotoninérgico, opioide y noradrenérgico) también podrían interactuar en este fenómeno (160,161).

La utilización de este paradigma CPM en la práctica clínica nos permite evaluar el estado de las vías endógenas inhibitorias del dolor en humanos. El procedimiento sería como sigue: se requiere de la aplicación de a) un primer estímulo nociceptivo denominado “**Test Stimulus**” (TS), el cual se aplicará en una parte del cuerpo y, en caso de un buen funcionamiento de la vía CPM, será inhibido al aplicarse b) un segundo estímulo nociceptivo llamado “**Conditioned Stimulus**” (CS), que será el estímulo que active la vía CPM y reduzca el dolor del TS al producirse la respuesta de inhibición del dolor (162). La reducción del dolor producido por TS supondría el buen funcionamiento de la vía CPM, y por lo tanto, el buen estado de las vías de inhibición endógenas del dolor. Por el contrario, la no reducción del dolor, e incluso el aumento del dolor producido por TS en un segundo tiempo, indicaría un

mal funcionamiento de las vías de inhibición descendente del dolor y, en el último caso, un proceso de facilitación al dolor (Sumación Temporal), lo cual a su vez podría significar que hay un proceso de SC, ya que ambos son características de la misma (162).

Por lo tanto, la secuencia metodológica para estudiar CPM sería: 1) aplicar TS; 2) aplicar CS y 3) repetir TS (de manera paralela o secuencial) para comprobar si CS ha activado el fenómeno y provocado un efecto analgésico (respuesta CPM).

Las figuras 1.1 y 1.2 muestran los procedimientos a seguir en el caso de realizar un test paradigma o protocolo de agua fría-secuencial y de agua fría-paralelo respectivamente.



Figura 1.1. Protocolo CPM Secuencial donde 1) se utiliza como TS la presión causada por un algómetro (hasta el umbral de dolor a la presión (PPT), en este caso $0,99 \text{ kg/cm}^2$); 2) se aplica agua fría como CS (hasta alcanzar 6/10 EVA); y 3) se repite TS para comprobar si se produce la respuesta de inhibición. En este caso sí se produce pues se obtiene un PPT superior al primer caso ($1,26 \text{ kg/cm}^2$). Fuente de elaboración propia.



Figura 1.2: protocolo CPM método paralelo donde 1) se utiliza como TS la presión causada por un algómetro (hasta el umbral de dolor a la presión (PPT), en este caso $0,95 \text{ kg/cm}^2$); 2) se aplica agua fría como CS y al mismo tiempo se repite TS para comprobar si se produce la respuesta de inhibición. Fuente de elaboración propia.

Diversas investigaciones ya han puesto en práctica este procedimiento de estudio de la vía CPM y han podido observar que esta respuesta es más eficaz en individuos sanos, y que la mayor eficiencia de la misma se asocia a un menor informe de dolor pasado y un mejor funcionamiento físico (163). Por el contrario, se ha informado de una alteración en el proceso de inhibición del dolor en personas con dolor crónico, pues obtienen una respuesta CPM menos eficaz en comparación con individuos sanos (164). Las poblaciones con dolor crónico en las que se ha constatado la disminución de la respuesta CPM son: fibromialgia, síndrome del intestino irritable, síndrome de fatiga crónica, migraña, dolor de cabeza de tipo tensional, trastornos de la articulación temporomandibular, osteoartritis, trastornos asociados al latigazo cervical, cistitis intersticial, pancreatitis crónica, pacientes con riesgo de desarrollar dolor posquirúrgico crónico y pacientes con dolor por cáncer (162,165–167). Un grupo interesante de pacientes en los que también se ha realizado este tipo de estudios son los pacientes con enfermedad de Parkinson, que tienen dolor de manera frecuente y el mecanismo se considera central. Puesto que es una enfermedad degenerativa, lo esperado sería una disminución de la eficacia inhibitoria como parte de este proceso. Sin embargo, Mylius et al. (168) demostró una respuesta de inhibición similar a los controles. En la

esquizofrenia, una enfermedad donde se ha descrito una disminución de la sensibilidad al dolor, tampoco se encontró diferencias en la eficiencia CPM con respecto a los controles (169).

Otras utilidades clínicas que se han investigado con este fenómeno son : 1) Como factor pronóstico en el dolor agudo y crónico posquirúrgico: las poblaciones con un efecto CPM más bajo pueden presentar más dolor agudo y mayor tendencia a desarrollar dolor crónico postquirúrgico (166); 2) Como predictor de desarrollo y tratamiento de dolor neuropático (170) y 3) Como factor que pueda determinar la efectividad en intervenciones farmacológicas, psicológicas y/o fisioterapéuticas (171,172).

Como fenómeno dinámico que modula al dolor, la respuesta CPM también se ve influenciada por factores como el sexo (173), la edad (173), el alcoholismo (174), el sueño (174), el nivel socioeconómico (173), el nivel educativo (175), el ejercicio (173), la anticoncepción hormonal (176) y la fase ovulatoria (173). También está influenciado por factores psicológicos como el nivel de ansiedad, depresión y catastrofización, donde pacientes con dolor crónico y con altos niveles de estas variables psicológicas muestran una respuesta CPM deficiente (109,162,177).

Otras variables investigadas en el campo del dolor son el optimismo, las expectativas y la experiencia previa al tratamiento, aunque se ha estudiado poco su influencia en el fenómeno CPM (178–180). Los factores psicológicos pueden explicar parte de la variabilidad interpersonal en la percepción del dolor (181), por lo que el conocimiento de estas variables nos permite un mayor conocimiento sobre los procesos de modulación del mismo. Por otro lado, si estos factores psicológicos están relacionados con la eficacia de la respuesta CPM, puede sugerir que un tratamiento basado en la reducción de los niveles de ansiedad, depresión y catastrofización del dolor podría usarse en pacientes con dolor crónico para mejorar la respuesta CPM de manera indirecta (182).

Aunque el paradigma CPM es una medida fiable, el grado de confiabilidad depende en gran medida de los parámetros de estimulación y la metodología del estudio (183). El

principal problema con el que nos encontramos radica en la existencia de diferentes protocolos en la literatura científica, lo que dificulta la consistencia y extrapolación de los resultados. Además, quedan varias preguntas sin un consenso claro y específico como:

- **¿Qué estímulo nociceptivo debe utilizarse?**

En las pruebas sensoriales cuantitativas (QST) se puede encontrar una gran variedad de estímulos: térmicos (calor por contacto, agua fría), isquémicos (compresión con manguito), de presión (algometría), mecánicos (filamentos de Von Frey) o eléctricos (171). Uno de los estímulos nocivos más estudiados es la presión aplicada con un algómetro hasta el umbral de dolor (en inglés Pain Pressure Threshold, PPT), es decir, hasta que la presión deja de percibirse como sensación de presión y comienza a percibirse como dolor. Suele utilizarse como TS y muestra una buena fiabilidad intrasesión e intersección (183). Como CS el estímulo nocivo que suele utilizarse es la inmersión en agua fría, con excelentes resultados en cuanto a la fiabilidad (184).

- **¿A qué intensidad se deben aplicar los estímulos?**

Para TS es común aplicar un estímulo doloroso de entre 40-60 puntos en una escala de 0 a 100 de dolor (185) o hasta el umbral del dolor (172); pero para CS se acepta que debe ser simplemente doloroso, con algunos resultados contradictorios sobre la influencia de su intensidad en la eficiencia del CPM: algunos estudios han planteado la hipótesis de que incluso cuando se aumenta la intensidad de CS, no producirá un efecto mayor porque es un fenómeno saturable (186).

- **¿Dónde se deben aplicar los estímulos?**

En principio, no importa, siempre que no se apliquen a zonas ipsilaterales homotópicas, porque de lo contrario no se produciría el efecto CPM. Lo mejor es que los estímulos sean heterotópicos y que se apliquen en zonas separadas del cuerpo. Por lo general, suele aplicarse en el lado dominante de un miembro, y en el lado contralateral de otro miembro, por ejemplo, en la mano dominante y en el pie contralateral (187).

- **¿Por cuánto tiempo se deben aplicar los estímulos?**

No existe un consenso específico en términos de duración. Sin embargo, en general, se recomienda dejar suficiente tiempo para que el individuo alcance la intensidad que se considera un estímulo doloroso (pero tolerable) y que así se active la vía CPM (188).

- **¿Cuándo se debe de aplicar el segundo TS? (método secuencial o paralelo)?**

El método secuencial es aquel donde se realiza la segunda aplicación de TS justo después de haberse aplicado CS. El método paralelo hace referencia a la técnica donde la segunda aplicación de TS se realiza a la misma vez que CS. Ambos métodos son utilizados, pero se ha demostrado que el método paralelo produce una mayor activación del fenómeno. Sin embargo, algunos estudios atribuyen esta mayor respuesta al fenómeno de la “distracción” (185), por lo que algunos expertos prefieren utilizar el método secuencial para evitar esta distracción (189).

Pain Sensitivity Questionnaire (PSQ)

El estudio de la sensibilidad al dolor es un tema de creciente interés por sus importantes implicaciones clínicas y científicas, no solo por su utilidad para evaluar procesos de SC (105), sino también por su capacidad de predecir la presencia de dolor postoperatorio (190–193), el desarrollo de dolor crónico (p. ej., migrañas o dismenorrea) (194–196) y el éxito de tratamiento en pacientes con dolor crónico (197–199).

Cabe señalar que diferentes factores podrían influir en la sensibilidad al dolor: raza (200), etnia (201), sexo (202), edad (203), biología (presencia de moléculas inflamatorias) (204), factores estresantes (205), personalidad (206), sueño (207), profesión (208), etc. La comprensión de estas variables puede resultar útil en la identificación temprana de aquellos individuos con mayor riesgo de padecer una mayor sensibilidad al dolor, que a su vez, tienen un mayor riesgo de padecer dolor crónico (194–196). El conocimiento de estos factores nos proporcionaría un mayor conocimiento de los procesos que influyen en el dolor y un mejor manejo en condiciones de dolor crónico (209,210).

Por otro lado, la sensibilidad al dolor se ve aumentada en muchas poblaciones con dolor crónico (211). Este hecho puede explicarse por el proceso de SC, donde recordamos que origina una expansión del campo receptivo, alodinia e hiperalgesia (105). Según una revisión en pacientes con SFM a parte de este proceso de SC podrían influir otros mecanismos como son la Sensibilidad Periférica, la Sensibilización Cognitiva-emocional y la Sensibilización Interpersonal: (212)

- 1) La **Sensibilización Periférica** se puede entender como la reducción en el umbral de dolor y un aumento en la capacidad de respuesta de las neuronas sensoriales periféricas de alto umbral que transfieren información de la piel, los músculos, las articulaciones y las vísceras al sistema nervioso central. Este proceso conlleva a la amplificación del dolor.
- 2) La **Sensibilización Cognitiva-Emocional** se refiere a la influencia de los factores psicológicos sobre los mecanismos sinápticos y los bucles de retroalimentación del cerebro que afectan el comportamiento y la tensión muscular. Las condiciones y creencias negativas, como la ansiedad o la vigilancia del dolor, son variables que alimentan a esta sensibilización.
- 3) La **Sensibilización Interpersonal** hace referencia a la hipervigilancia del dolor por parte de otras personas cuya actitud tiende a la preocupación y comodidad del individuo con dolor y su asistencia.

Como se ha mencionado anteriormente en esta Tesis, uno de los métodos más utilizados para evaluar la sensibilidad al dolor y la posible presencia de SC son las pruebas cuantitativas sensoriales, es decir, la aplicación de diferentes estímulos (térmicos, de presión, eléctricos...) en diferentes zonas del cuerpo. Sin embargo, este método depende de múltiples factores, como la modalidad del estímulo, sus parámetros o su ubicación en el cuerpo. Además, la implementación de un programa completo de pruebas experimentales de dolor podría llevar mucho tiempo y requerir altos costos económicos (213–216).

Un enfoque alternativo (o complementario) confiable, válido, que ahorra tiempo y dinero puede ser evaluar la sensibilidad al dolor mediante la autoevaluación a través del Pain

Sensitivity Questionnaire (PSQ-S), que fue desarrollado inicialmente por Ruth Ruschewayth en 2009 (217).

El PSQ es una medida de autoevaluación de la percepción del dolor basada en situaciones dolorosas imaginarias de la vida diaria. Consta de 17 ítems que representan o aluden a situaciones comunes de dolor. Cada ítem se califica en una escala de 0 (sin dolor) a 10 (el peor dolor imaginable). Al final, se pueden obtener tres puntuaciones de PSQ (una puntuación total y dos subescalas): 1) una puntuación total (PSQ-total) proporcionada por la suma de todos los ítems evaluables; 2) una puntuación de los ítems de situaciones de dolor moderado (PSQ-moderado) que se obtiene de la suma de los ítems 1, 2, 4, 8, 15, 16 y 17; y 3) una puntuación de los ítems que representan aquellas situaciones de dolor leve (PSQ-menor) y que se obtiene de la suma de los ítems 3, 6, 7, 10, 11, 12 y 14. Los otros tres ítems (5, 9 y 13) no se tienen en cuenta porque representan situaciones no dolorosas (217).

Este cuestionario ha sido validado en varios idiomas como inglés (218), francés (219), chino mandarín (220), polaco (221), coreano (222), iraní (223), noruego (224) y holandés (225), pero aún no ha sido adaptado transculturalmente y validado en el idioma español.

Para las diferentes validaciones se han utilizado tanto poblaciones sanas (versiones noruega, alemana, francesa, china, iraní u holandesa) (217,219,220,223–225) poblaciones con dolor crónico como pacientes con lumbalgia (211,218,221), cefalea (211), trastorno temporomandibular (211), enfermedad degenerativa (222), y otras patologías con dolor que iban a someter a una intervención quirúrgica (219).

En todas las validaciones se mantuvieron los 17 ítems y el análisis factorial extrajo dos factores, como en la versión original (PSQ-moderado y PSQ-menor); pero sí se tuvo que realizar algunas adaptaciones en la versión china (220), debido al contexto cultural.

Como lo que pretende el PSQ es sustituir a las pruebas cuantitativas sensoriales, los diferentes estudios realizados utilizaron diversos estímulos dolorosos (inyecciones

subcutáneas de lidocaína (218), estímulos de calor (219,221), agua fría (mediante la prueba Cold Pressor Test) (219,221), eléctricos (220,225) y de presión (algómetro, Von Frey eléctrico) (219) para estudiar el grado de correlación y analizar la validez de criterio.

Para estudiar la validez convergente la mayoría de validaciones analizaron la correlación entre PSQ y variables como la catastrofización (PCS) (211,217,219,222), la ansiedad (Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión – en inglés Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS - y la Escala de Ansiedad Rasgo-Estado) (211,217–220) y la depresión (HADS y Escala de Becks) (211,217–220). Otros estudios analizaron también la incapacidad o impacto provocado por el dolor (Cuestionario de Roland Morris, Inventario Breve del Dolor) (218), la personalidad (Cuestionario de Personalidad de Eysenk) (220) y el afrontamiento ante el dolor (Cuestionario de Estrategias de Afrontamiento) (221).

JUSTIFICACIÓN

La carencia de guías de actuación, la falta de formación o la escasez de herramientas accesibles entre los profesionales sanitarios son algunos de los motivos que hacen que el diagnóstico del dolor crónico y la SC sea lento e impreciso (89). Se estima que el tiempo de espera hasta ser diagnosticado en España y en Europa es de 2,2 años (81). Esta demora deriva en un empeoramiento de los síntomas (226), originando no solo un problema para el individuo con dolor crónico, sino también para la sociedad, pues produce altos gastos socioeconómicos (89). Con el ejemplo de otros países que han apostado por un diagnóstico y tratamiento precoz, se ha visto que el screening de los primeros síntomas se considera una estrategia rentable, al suponer un ahorro en el gasto presupuestario a medio y largo plazo (81). Por este motivo, es importante seguir investigando y desarrollando instrumentos que contribuyan y complementen la compleja evaluación del dolor crónico y de la SC, y que sea accesible a todos los profesionales sanitarios que se dediquen a este campo de estudio.

Los instrumentos Pain Sensitivity Questionnaire y Conditioned Pain Modulation cumplen con estos requisitos, pero debido a su novedad aún se necesitan investigaciones que:

1. Resuelvan las cuestiones planteadas en cuanto a la elección de parámetros (tipo de estímulo, intensidad, lugar de aplicación, duración del estímulo, método de aplicación -secuencial o paralelo-) en el estudio de CPM.
2. Validen el cuestionario PSQ al español para garantizar su aplicación en dicha población.
3. Estudien la influencia de las variables que pueden influir en la sensibilidad al dolor (PSQ) y en la respuesta CPM.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El **propósito** de esta Tesis Doctoral fue validar dos nuevos instrumentos/procedimientos que contribuyan a complementar de manera válida, fiable, rápida y con bajo costo, la compleja evaluación del dolor crónico y de la sensibilización central.

Esta investigación plantea como **hipótesis** que los dos instrumentos analizados (cuatro paradigmas de CPM y el cuestionario PSQ-S) son herramientas adecuadas, válidas y fiables para la práctica clínica en la evaluación del dolor crónico. De manera más específica, se hipotetiza que los cuatro test paradigmas diseñados (según las recomendaciones de los expertos y la mejor evidencia científica) son adecuados para estudiar y producir la respuesta CPM, y que la mayor o menor respuesta (efectividad) podría estar condicionada por diferentes factores influyentes. De la misma manera, se hipotetiza que el cuestionario PSQ-S es una herramienta válida y fiable para la evaluación de la sensibilidad al dolor en población española en general y población española con dolor crónico, en particular.

Por lo tanto, los **objetivos** de esta Tesis doctoral son:

1. Determinar si los cuatro test paradigmas planteados producen la respuesta CPM y comparar la efectividad de cada uno en términos del tamaño del efecto. El objetivo secundario es analizar la posible influencia de potenciales factores predictores que puedan estar asociados al efecto CPM (Estudio 1).
2. Realizar la adaptación y validación transcultural de la versión española del PSQ (PSQ-S) y analizar sus propiedades psicométricas. Como objetivo secundario establecemos analizar la relación de algunas variables que podrían condicionar la sensibilidad al dolor (Estudio 2).

MATERIALES Y MÉTODOS

Para poder estudiar las hipótesis y desarrollar los objetivos planteados se diseñan dos estudios experimentales que se describen a continuación:

Estudio 1: “Conditioned Pain Modulation Effectiveness: An Experimental Study Comparing Test Paradigms and Analyzing Potential Predictors in a Healthy Population.”

Participantes

El estudio se realizó en individuos sanos. La captación de los individuos llevó a cabo a través de anuncios en diferentes redes sociales durante el mes de septiembre de 2019. El método de selección fue de muestreo por conveniencia. Para poder participar, los voluntarios debían cumplir con los siguientes criterios de inclusión: (1) estar sano, (2) ser adulto (>18 años) y (3) tener la capacidad de comunicarse y comprender las instrucciones. Los criterios de exclusión fueron: la ingestión de medicación analgésica en las 24 horas previas a la realización de la prueba, tomar medicación analgésica habitual, estar embarazada y no haber dormido bien la noche anterior (es decir, durante más de 6 horas seguidas). Este estudio siguió los principios recogidos en la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Jaén (JUL.19/1.TFM).

El cálculo del tamaño muestral se estimó en base a la desviación estándar ($DE = 0,4$) de un estudio similar y considerando, en este estudio, una diferencia mínima de 0,47 (equivalente a un cambio del 10 %) como clínicamente relevante para el efecto CPM [35], se obtuvo un tamaño muestral necesario de 18 individuos por grupo (un total de 72 sujetos). Los participantes se distribuyeron aleatoriamente en cuatro grupos (18 por grupo), y dicha distribución se decidió mediante un generador de números aleatorios por ordenador.

Procedimiento

- **Aplicación del “Test de Familiarización”:** prueba inicial destinada a familiarizar al participante con la presión del algómetro, permitiéndole discriminar y evaluar mejor las

sensaciones. El investigador aplica una presión progresivamente en tres puntos diferentes en la región del cuello y siempre siguiendo el mismo orden (186,227) con un algómetro digital (FPIX; Wagner Instruments, Greenwich, CT, EE.UU.) en el lado no dominante. Para cada uno de los puntos, el participante debía de indicar cuándo la presión se percibía con una intensidad de 6/10 de dolor en la Escala de calificación numérica (en inglés Numeric Rating Scale, NRS) (228).

- **Aplicación de TS (20 minutos después):** Se realizó el mismo procedimiento anterior pero, esta vez, en el lado dominante. Se calculó la media de los tres valores registrados, y este valor medio se consideró como la variable Pre-CS.

- **Aplicación de CS y repetición de TS:** se evaluaron dos CS (dolor por agua fría o dolor por isquemia), con dos métodos diferentes de aplicación del segundo TS (secuencial o paralelo). Por tanto, se obtuvieron cuatro grupos o test paradigmas para las posibles combinaciones: 1) Grupo Isquémico-Secuencial, 2) Grupo Isquémico-Paralelo, 3) Grupo Agua Fría-Secuencial y 4) Grupo Agua Fría- Paralelo. Durante la medición del segundo TS se le pidió nuevamente al participante que informara cuándo la presión del algómetro producía una sensación de dolor en 6/10 para cada uno de los tres puntos del cuello. Se calculó la media de los tres valores de presión obtenidos, y se consideró el valor medio como la variable Post-CS.

La Figura 2 muestra los procedimientos que acabamos de explicar.



Figura 2. Imágenes de los cuatro posibles test paradigmas (grupos) CPM.

Fuente: elaboración propia.

Variables de estudio

Efecto CPM (Variable Post CS – Variable Pre CS), **sexo** (hombre/mujer), **edad** (en años), **IMC** (calculado a partir de los datos sobre el peso y la altura), **nivel educativo** (educación secundaria obligatoria, formación profesional/grado o postgrado), **nivel socioeconómico** (bajo o medio), **nivel de actividad física** (en horas/semana: <1 hora, 1-3 hora, >3 h por semana), **alergia** (sí/no), **tabaquismo** (sí/no), **lado dominante** (diestro o zurdo), **ciclo menstrual** (“¿Ya te viene la regla?”: sí/no), **toma de anticonceptivos hormonales** (sí/no), **nivel de ansiedad** (se midió con la versión en español del “Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo”) (229), **nivel de depresión** (se midió con la versión española del “Inventario de Depresión de Beck”) (230), **nivel de catastrofización** (medido con la versión española de la “Escala de Catastrofización del Dolor”) (142), **historia previa del dolor** (se preguntó a los participantes si habían sufrido previamente acontecimientos de alta intensidad de dolor físico como fracturas, cálculos renales, parto, dolor de espalda intenso o cualquier evento que recordaran como muy doloroso. Los participantes debían responder con un sí o un no), **tolerancia autopercebida al dolor** (debían seleccionar “tolerancia media-baja” si creían que pueden tolerar poco o un dolor promedio; o “tolerancia alta” si podían tolerar mucho dolor) y **afinidad individual por el estímulo** (esta variable tenía como objetivo determinar si el individuo sentía agrado o desagrado previo por el CS; debían responder sí me gusta/no me gusta.).

Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS 21.00 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.). La normalidad de los datos se probó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se realizó un análisis descriptivo utilizando medias y desviaciones estándar para las variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Para estudiar la homogeneidad de los cuatro grupos, se utilizó la prueba de Chi-cuadrado para variables

categorías y ANOVA de una vía para variables cuantitativas. El nivel de significación se estableció en 0,05 para todas las pruebas y el intervalo de confianza se fijó en 95% (231).

Para analizar el objetivo principal se utilizó un modelo ANOVA mixto 4×2 debido a que la variable resultado (efecto CPM) dependía de dos variables independientes: la variable "grupo" (isquémico-secuencial, isquémico-paralelo, frío-secuencial o frío-paralelo), que actuó como variable "entre", y la variable "tiempo" (pre-estímulo o post-estímulo), que actuó como variable "intra". El tamaño del efecto también se calculó mediante la prueba eta-cuadrado parcial (η^2).

Para analizar la posible influencia de las variables medidas sobre el efecto CPM se realizó un análisis bivariado mediante un modelo de regresión lineal. Los paradigmas de prueba de agua fría (secuencial y paralelo) se trataron por separado para analizar en mayor profundidad la asociación del efecto CPM con la variable "afinidad individual por el estímulo" (Me gusta o No me gusta). Para abordar estas posibles combinaciones, se establecieron cuatro nuevos grupos que se analizaron con un nuevo modelo ANOVA mixto 4×2 en el que el "grupo" estaba compuesto por las siguientes variables: frío-secuencial/Me gusta, frío-secuencial/No me gusta, frío-paralelo/ Me gusta y frío-paralelo/ No me gusta (que actuó como variable "inter"), y el tiempo (pre-estímulo o post-estímulo) continuó como variable "intra".

Estudio 2: "Validation and Cross-Cultural Adaptation of the Spanish Version of the Pain Sensitivity Questionnaire (PSQ-S)":

Adaptación Transcultural

Para la adaptación transcultural (232) de la versión original del PSQ a la versión española, dos expertos bilingües tradujeron de forma independiente los 17 ítems de este cuestionario al español. Combinando estas dos traducciones se obtuvo una primera versión del instrumento que posteriormente fue evaluado por tres expertos desde el punto de vista gramatical y semántico. En base a sus comentarios, llegaron a un consenso sobre el PSQ-S.

Finalmente, otros dos traductores, distintos a los anteriores, transcribieron esta versión del español al inglés para comprobar la consistencia entre ambas versiones de este instrumento de medida.

Posteriormente, un total de 10 expertos en el campo del dolor (fisioterapeutas con más de 10 años de experiencia y con formación específica en el manejo del dolor crónico) llevaron a cabo el proceso de validación (siguiendo el método Delphi) (233). Finalmente, utilizando los resultados de todo el grupo, se calculó el “Índice de Validez de Contenido” para cada ítem, considerándose relevante una puntuación superior a 0,7 según el modelo propuesto por Mary R. Lynn (234).

El equipo de investigación puso a prueba esta versión del cuestionario en una muestra de 15 personas sanas y pacientes con Síndrome de Fibromialgia (SFM) para calcular el tiempo necesario para completar los cuestionarios, detectar posibles limitaciones inherentes a las propias preguntas y comprobar si era necesario realizar ajustes.

Participantes

Se utilizó el criterio de reclutar un mínimo de 10 sujetos por ítem para calcular el tamaño de la muestra con el fin de validar el cuestionario (235). Por lo tanto, se necesitaba un mínimo de 140 participantes. La captación se realizó a través de anuncios en redes sociales y en colaboración con la Asociación de Fibromialgia de Jaén (AFIXA). El estudio se realizó tanto con participantes sanos como con pacientes con SFM que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: (a) Grupo de personas sanas: mayores de 18 años, con conocimiento y comprensión del español, ausencia de medicación analgésica diaria/consumo de drogas/alcohol 24 horas antes del estudio y ausencia de dolor en ese momento; b) Grupo de pacientes con SFM: debían cumplir los criterios diagnósticos de fibromialgia descritos por el Colegio Americano de Reumatología de 2016, ser mayores de 18 años y tener conocimiento y comprensión del español. Los criterios de exclusión fueron para ambos grupos fueron: embarazo; enfermedad cardíaca, psiquiátrica o neurológica; fiebre o enfermedades infecciosas; anomalías en la percepción sensorial o enfermedad mental (por ejemplo, accidente cerebrovascular,

hemiparesia o epilepsia). El Comité de Ética de la Universidad de Jaén aprobó la investigación (DIC.20/6.TES). El estudio se realizó siguiendo las buenas prácticas clínicas y todas las leyes y reglamentos aplicables de la Declaración de Helsinki.

Procedimiento y Variables de estudio

Además de cumplimentar el PSQ-S, se entrevistó a todos los participantes para recoger datos demográficos como la **edad** (en años), el **sexo** (hombre/mujer), el **nivel educativo** (primario, secundario o universitario), **nivel de ejercicio** (horas de ejercicio/semana), **síntomas de ansiedad y depresión** (se midieron utilizando la versión española de la “Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión”) (236), la **catastrofización** (se midió con la versión en español de la “Escala de Catastrofización del Dolor”) (145), la presencia de **sensibilización central** (se midió con la versión española del “Inventario de Sensibilización Central”) (237) y el **impacto de la fibromialgia** (se utilizó la versión española del “Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia”, conocido por las siglas en inglés FIQ) (238). Además una submuestra de participantes elegidos al azar completó el cuestionario PSQ-S tres semanas después. Otra submuestra, compuesta por participantes sanos y con SFM, también realizaron dos pruebas experimentales que arrojó nuevas variables de estudio, como se describe a continuación:

- **Cold Pressor Test (CPT)** (219,224,239): se exploró la tolerancia (variable “Tolerancia CPT”) y la intensidad del dolor en agua fría (variable “Intensidad de dolor CPT”), al sumergir el pie no dominante en un baño de agua a 3°C durante un tiempo máximo de dos minutos. Durante la prueba los sujetos puntuaron (0-10) la intensidad del dolor cada 30 segundos, siendo 0 la ausencia de dolor y 10 el peor dolor imaginable y se cronometró el tiempo hasta que se sacó el pie. El tiempo que transcurría hasta que se sacaba el pie del agua fría sirvió como medida de la variable “Tolerancia CPT”. La media de las diferentes puntuaciones obtenidas se utilizó para calcular la variable “intensidad de dolor CPT”. Las calificaciones de dolor que faltaban durante el cronometraje de los dos minutos (debido a la retirada del pie del agua) se reemplazaron por una puntuación de diez, lo que significa el peor dolor imaginable. Los participantes también tenían que calificar (0-10) qué tan desagradable había sido

el estímulo, siendo 0 no desagradable y 10 el más desagradable que pueda imaginar (variable “Desagradable CPT”) (240).

- **Dolor por algometría:** el umbral de dolor a la presión (variable “PPT”) fue medida. Para ello se utilizó un algómetro digital con una sonda de 1,0 cm² (Wagner Instruments, Force TENTM Digital Force Gage FDX 50, Greenwich, CT, EE.UU.). La presión se aplicó en tres puntos diferentes del cuello (dos en el músculo trapecio y uno en el músculo escaleno) siguiendo siempre la misma secuencia (241). El investigador aplicó la presión y los participantes indicaron cuándo la sensación de presión cambió a dolor, momento en el que el investigador detenía inmediatamente el estímulo y anotaba la presión soportada. La puntuación de presión media sirvió para determinar la variable “PPT”. Además, los participantes tenían que calificar qué tan desagradable había sido el estímulo (0-10), siendo 0 no desagradable y 10 la sensación más desagradable que pudieras imaginar (variable “desagradable PPT”) (240).

La Figura 3 muestra el diagrama de flujo del estudio de PSQ-S.

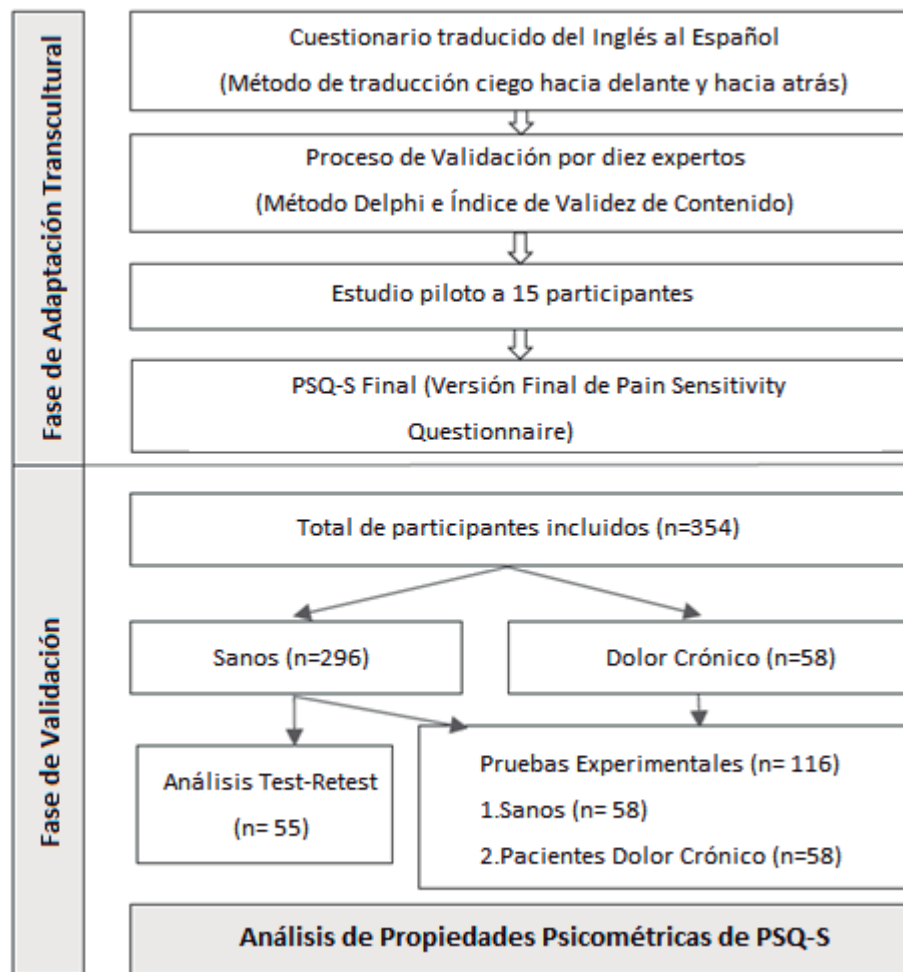


Figura 3. Diagrama de Flujo del Estudio de PSQ-S.

Fuente: elaboración propia

Análisis estadístico

Los datos se analizaron utilizando el paquete estadístico SPSS 21.00 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.). El nivel de significancia se fijó en 0,05 para todas las pruebas y el intervalo de confianza en 95% (231). Los datos se describieron utilizando la media y la desviación estándar para las variables continuas, así como frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la normalidad de las variables continuas.

La validez de constructo se analizó mediante el análisis factorial exploratorio (validez factorial) usando el análisis de componentes principales (PCA) con la rotación Varimax.

Además, se administró la prueba de esfericidad de Bartlett y la prueba de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) para probar la idoneidad de la muestra para realizar un análisis factorial (242). La consistencia interna se midió mediante el coeficiente alfa de Cronbach, la fiabilidad test-retest de la puntuación total de la prueba se midió utilizando el coeficiente de correlación intraclass (ICC) tipo 2.1 de Shrout y Fleiss. También utilizamos el coeficiente de correlación r de Pearson para analizar la validez convergente de las puntuaciones del PSQ-S con las puntuaciones HADS y PCS, la validez concurrente de las puntuaciones del PSQ-S con las variables experimentales (Intensidad de dolor CPT, Tolerancia CPT y la variable PPT) y la correlación entre las puntuaciones del PSQ-S y las variables CPT desagradable, PPT desagradable, FIQ y CSI. Para analizar las diferencias con respecto a la sensibilidad al dolor entre pacientes con SFM e individuos sanos, se utilizó un análisis de varianza de una vía (ANOVA), donde se compararon las puntuaciones medias de las dos poblaciones (SFM y sanos) para cada factor de PSQ-S.

Finalmente, la capacidad discriminadora del PSQ-S para distinguir entre controles sanos y pacientes con dolor crónico (sujetos con y sin FMS) en términos de sensibilidad al dolor se determinó utilizando la metodología de curvas ROC. Se calculó el área bajo la curva (AUC). Esta área posee un valor comprendido entre 0,5 y 1, donde 1 representa un valor diagnóstico perfecto y 0,5 indicaría una prueba sin capacidad discriminadora (243). Se identificaron los valores de corte óptimos en cuanto a sensibilidad máxima y especificidad para discriminar en las tres subescalas del PSQ-S (PSQ-S-total, PSQ-S-moderado y PSQ-S-menor).

TRABAJOS CIENTÍFICOS Y RESULTADOS

A continuación, se muestran los dos artículos científicos que conforman esta Tesis Doctoral:

Ibancos-Losada, M.d.R.; Osuna-Pérez, M.C.; Castellote-Caballero, M.Y.; Díaz-Fernández, Á. Conditioned Pain Modulation Effectiveness: An Experimental Study Comparing Test Paradigms and Analyzing Potential Predictors in a Healthy Population. *Brain Sci.* **2020**, *10*, 599. <https://doi.org/10.3390/brainsci10090599>

Conditioned Pain Modulation CPM) es un fenómeno endógeno de inhibición del dolor que se puede resumir simplemente en que un tipo de dolor es capaz de inhibir a otro, el cual debe aplicarse en un área remota en relación con el primer dolor. Nuestro objetivo fue comparar la efectividad de cuatro test paradigmas CPM, así como la asociación del efecto de CPM con predictores potenciales en 72 voluntarios sanos. Se utilizó como “Test Stimulus” el dolor por presión de un algómetro y como “estímulo condicionante” el dolor provocado por agua fría o presión isquémica, aplicados de forma secuencial o en paralelo. No se encontraron diferencias significativas entre los paradigmas de prueba, aunque la prueba de frío-paralelo mostró el tamaño del efecto más significativo ($\eta^2 = 0.614$). No se encontró asociación entre el efecto CPM y variables sociodemográficas (edad o sexo), ni ansiedad, depresión, catastrofismo, historia previa de dolor o tolerancia al dolor autopercebida. Sin embargo, se encontró una fuerte asociación entre el efecto CPM y la afinidad individual por el estímulo en los participantes que se sometieron al paradigma de prueba de agua fría; esto explicaba alrededor del 45% del efecto CPM total cuando el paradigma (agua fría) coincidía con la afinidad personal por el estímulo (“prefiero el frío al calor”, “el frío no es desagradable”).

<https://doi.org/10.3390/brainsci10090599>

Ibancos-Losada, M.d.R.; Osuna-Pérez, M.C.; Cortés-Pérez, I.; Montoro-Cárdenas, D.; Díaz-Fernández, Á. Validation and Cross-Cultural Adaptation of the Spanish Version of the Pain Sensitivity Questionnaire (PSQ-S). *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 151. <https://doi.org/10.3390/jcm11010151>

Las pruebas de dolor experimentales requieren de un equipo específico y pueden ser incómodas para los pacientes. El Cuestionario de Sensibilidad al Dolor (PSQ) fue desarrollado para evaluar la sensibilidad al dolor, basado en las calificaciones de intensidad del dolor (rango: 0-10) de situaciones dolorosas que ocurren en la vida diaria. El objetivo principal de este estudio fue realizar la adaptación y validación transcultural de la versión española del PSQ (PSQ-S). Un total de 354 sujetos (296 sanos y 58 pacientes con dolor crónico) completaron el PSQ-S. Un subgrupo de 116 sujetos realizó pruebas de dolor experimentales, incluidas dos modalidades (frío y presión), con diferentes medidas: índice de intensidad del dolor, umbral de dolor por presión y tolerancia. Los resultados de la validación mostraron dos factores: PSQ-S-moderado y PSQ-S-menor y, para la escala total y los dos factores, una excelente consistencia interna (coeficiente alfa de Cronbach > 0.9) y una confiabilidad sustancial (Coeficiente de Correlación Intraclase > 0.8). Obtuvimos fuertes correlaciones con todos los parámetros experimentales de calificación del dolor, catastrofismo y depresión, así como correlaciones moderadas con ansiedad, sensibilización central e impacto en la calidad de vida. Los pacientes con dolor crónico recibieron puntuaciones PSQ-S elevadas en comparación con los controles sanos y tres valores de corte (PSQ-S-total = 7,00, PSQ-S-moderado = 7,57 y PSQ-S-menor = 6,29) basados en la curva ROC. Se demostró que los análisis podían discriminar entre adultos sanos y adultos con dolor crónico. Por lo tanto, PSQ-S puede ser una alternativa simple a los procedimientos de dolor experimental para la investigación clínica y experimental del dolor.

<https://doi.org/10.3390/jcm11010151>

CONCLUSIONES

En base a los resultados de las dos investigaciones desarrolladas, se exponen las conclusiones de esta Tesis Doctoral:

- 1.** Aunque el test paradigma “agua fría-paralelo” mostró un tamaño del efecto mayor, no hubo diferencias significativas entre los grupos, sugiriendo que cualquiera de los test paradigmas pueden ser adecuados para estudiar el efecto CPM en una población sana.
- 2.** No se encontró asociación entre el efecto CPM de población sana y variables sociodemográficas (como edad o sexo), variables relacionadas con hábitos saludables, la ansiedad, la depresión, la catastrofización, la historia previa de dolor y la tolerancia autopercebida al dolor.
- 3.** Se encontró asociación significativa entre el efecto CPM de población sana y la variable “afinidad por el estímulo CS”, mostrando que la preferencia por el CS puede ser una variable de interés y a tener en cuenta a la hora de seleccionar el test paradigma. Una adaptación individual a las características y preferencias de cada persona podría optimizar considerablemente el efecto CPM. Futuras investigaciones deberían tener en cuenta esta variable para fortalecer los resultados de este estudio.
- 4.** El PSQ-S presenta excelentes propiedades psicométricas, confiabilidad y estabilidad, así como una estructura idéntica a la versión original. Por lo tanto, este cuestionario podría considerarse una alternativa sencilla, útil y eficaz a las pruebas experimentales que estudian la sensibilidad al dolor, ahorrando tiempo y recursos, ya que solo requiere de 5 a 10 minutos para completarlo.
- 5.** El PSQ-S se ve influenciado significativamente por variables como la catastrofización, la depresión, la ansiedad, el grado de sensibilización central y el impacto de la

fibromialgia en la calidad de vida. Estos resultados sugieren que son variables a tener en cuenta en el abordaje y manejo de poblaciones con dolor crónico.

6. El análisis con curvas ROC obtuvo tres puntos de corte en el cuestionario PSQ-S (PSQ-S-total = 7,00, PSQ-S-moderado = 7,57 y PSQ-S-menor = 6,29), que permiten discriminar entre adultos sanos y adultos con dolor crónico en relación a la sensibilidad al dolor. Por este motivo, el PSQ-S podría constituir una herramienta complementaria en la evaluación y detección temprana de procesos de cronificación del dolor y de sensibilización central en la práctica clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The Revised IASP definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976–82.
2. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth* [Internet]. 2019;123(2):e273–83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.023>
3. El-Shormilisy N, Strong J, Meredith PJ. Associations among gender, coping patterns and functioning for individuals with chronic pain: A systematic review. Vol. 20, *Pain Research and Management*. 2015.
4. Craft RM, Mogil JS, Maria Aloisi A. Sex differences in pain and analgesia: The role of gonadal hormones. *Eur J Pain*. 2004;8(5).
5. Greenspan JD, Craft RM, LeResche L, Arendt-Nielsen L, Berkley KJ, Fillingim RB, et al. Studying sex and gender differences in pain and analgesia: A consensus report. Vol. 132, *Pain*. 2007.
6. Malon J, Shah P, Koh WY, Cattabriga G, Li E, Cao L. Characterizing the demographics of chronic pain patients in the state of Maine using the Maine all payer claims database. *BMC Public Health*. 2018;18(1).
7. Ferreira KDS, Speciali JG. Epidemiology of chronic pain in the office of a pain specialist neurologist. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015;73(7).
8. Craft RM. Modulation of pain by estrogens. Vol. 132, *Pain*. 2007.
9. Meng W, Deshmukh HA, Donnelly LA, Torrance N, Colhoun HM, Palmer CNA, et al. 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*. 2015;2(10).
10. Campbell CM, Edwards RR. Ethnic differences in pain and pain management. *Pain Manag*. 2012;2(3).
11. Janevic MR, McLaughlin SJ, Heapy AA, Thacker C, Piette JD. Racial and Socioeconomic Disparities in Disabling Chronic Pain: Findings From the Health and Retirement Study. *J Pain*. 2017;18(12).

12. Brekke M, Hjortdahl P, Kvien TK. Severity of musculoskeletal pain: Relations to socioeconomic inequality. *Soc Sci Med*. 2002;54(2).
13. Eachus J, Chan P, Pearson N, Propper C, Smith GD. An additional dimension to health inequalities: Disease severity and socioeconomic position. *J Epidemiol Community Health*. 1999;53(10).
14. Jordan KP, Thomas E, Peat G, Wilkie R, Croft P. Social risks for disabling pain in older people: A prospective study of individual and area characteristics. *Pain*. 2008;137(3).
15. Macfarlane GJ, Beasley M, Smith BH, Jones GT, Macfarlane T V. Can large surveys conducted on highly selected populations provide valid information on the epidemiology of common health conditions? An analysis of UK Biobank data on musculoskeletal pain. *Br J Pain*. 2015;9(4).
16. Saastamoinen P, Leino-Arjas P, Laaksonen M, Lahelma E. Socio-economic differences in the prevalence of acute, chronic and disabling chronic pain among ageing employees. *Pain*. 2005;114(3).
17. Vogt MT, Hanscom B, Lauerman WC, Kang JD. Influence of smoking on the health status of spinal patients. The National Spine Network database. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2002;27(3).
18. Ekholm O, Grønbaek M, Peuckmann V, Sjøgren P. Alcohol and smoking behavior in chronic pain patients: The role of opioids. *Eur J Pain*. 2009;13(6).
19. Orhurhu VJ, Pittelkow TP, Hooten WM. Prevalence of smoking in adults with chronic pain. *Tob Induc Dis*. 2015;13(1).
20. Ditre JW, Brandon TH, Zale EL, Meagher MM. Pain, Nicotine, and Smoking: Research Findings and Mechanistic Considerations. *Psychol Bull*. 2011;137(6).
21. Egli M, Koob GF, Edwards S. Alcohol dependence as a chronic pain disorder. Vol. 36, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2012.
22. Alford DP, German JS, Samet JH, Cheng DM, Lloyd-Travaglini CA, Saitz R. Primary Care Patients with Drug Use Report Chronic Pain and Self-Medicating with Alcohol and Other Drugs. *J Gen Intern Med*. 2016;31(5).
23. Riley JL, King C. Self-Report of Alcohol Use for Pain in a Multi-Ethnic Community Sample. *J Pain*. 2009;10(9).

24. Brennan PL, Schutte KK, Moos RH. Pain and use of alcohol to manage pain: Prevalence and 3-year outcomes among older problem and non-problem drinkers. *Addiction*. 2005;100(6).
25. Geneen LJ, Moore RA, Clarke C, Martin D, Colvin LA, Smith BH. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: An overview of Cochrane Reviews. Vol. 2017, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017.
26. Marley J, Tully MA, Porter-Armstrong A, Bunting B, O'Hanlon J, Atkins L, et al. The effectiveness of interventions aimed at increasing physical activity in adults with persistent musculoskeletal pain: A systematic review and meta-analysis. Vol. 18, *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2017.
27. Goldberg RJ, Katz J. A meta-analysis of the analgesic effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation for inflammatory joint pain. *Pain*. 2007;129(1–2).
28. De Gregori M, Muscoli C, Schatman ME, Stallone T, Intelligente F, Rondanelli M, et al. Combining pain therapy with lifestyle: The role of personalized nutrition and nutritional supplements according to the simpar feed your destiny approach. Vol. 9, *Journal of Pain Research*. 2016.
29. Brain K, Burrows TL, Rollo ME, Chai LK, Clarke ED, Hayes C, et al. A systematic review and meta-analysis of nutrition interventions for chronic noncancer pain. Vol. 32, *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2019.
30. Hagen KB, Byfuglien MG, Falzon L, Olsen SU, Smedslund G. Dietary interventions for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009.
31. Shipton EA, Shipton EE. Vitamin D and pain: Vitamin D and its role in the aetiology and maintenance of chronic pain states and associated comorbidities. Vol. 2015, *Pain Research and Treatment*. 2015.
32. Shipton EE, Shipton EA. Vitamin D Deficiency and Pain: Clinical Evidence of Low Levels of Vitamin D and Supplementation in Chronic Pain States. Vol. 4, *Pain and Therapy*. 2015.
33. Elliott AM, Smith BH, Hannaford PC, Smith WC, Chambers WA. The course of chronic pain in the community: Results of a 4-year follow-up study. *Pain*. 2002;99(1–2).

34. Bergman S, Herrström P, Jacobsson LTH, Petersson IF. Chronic widespread pain: A three year followup of pain distribution and risk factors. *J Rheumatol*. 2002;29(4).
35. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: A cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836).
36. Dominick CH, Blyth FM, Nicholas MK. Unpacking the burden: Understanding the relationships between chronic pain and comorbidity in the general population. *Pain*. 2012;153(2).
37. Boersma K, Linton SJ. Expectancy, fear and pain in the prediction of chronic pain and disability: A prospective analysis. *Eur J Pain*. 2006;10(6).
38. Van der Windt D, Croft P, Penninx B. Neck and upper limb pain: More pain is associated with psychological distress and consultation rate in primary care. *J Rheumatol*. 2002;29(3).
39. Van Der Windt DAWM, Kuijpers T, Jellema P, Van Der Heijden GJMG, Bouter LM. Do psychological factors predict outcome in both low-back pain and shoulder pain? *Ann Rheum Dis*. 2007;66(3).
40. Nijrolder I, van der Windt D, van der Horst H. Prediction of outcome in patients presenting with fatigue in primary care. *Br J Gen Pract*. 2009;59(561).
41. Hitt HC, McMillen RC, Thornton-Neaves T, Koch K, Cosby AG. Comorbidity of Obesity and Pain in a General Population: Results from the Southern Pain Prevalence Study. *J Pain*. 2007;8(5).
42. Jank R, Gallee A, Boeckle M, Fiegl S, Pieh C. Chronic Pain and Sleep Disorders in Primary Care. *Pain Res Treat*. 2017;2017.
43. Norbury TA, MacGregor AJ, Urwin J, Spector TD, McMahon SB. Heritability of responses to painful stimuli in women: A classical twin study. *Brain*. 2007;130(11).
44. Nielsen CS, Stubhaug A, Price DD, Vassend O, Czajkowski N, Harris JR. Individual differences in pain sensitivity: Genetic and environmental contributions. *Pain*. 2008;
45. Zorina-Lichtenwalter K, Meloto CB, Khoury S, Diatchenko L. Genetic predictors of human chronic pain conditions. Vol. 338, *Neuroscience*. 2016.
46. Hocking LJ, Morris AD, Dominiczak AF, Porteous DJ, Smith BH. Heritability of chronic

- pain in 2195 extended families. *Eur J Pain* (United Kingdom). 2012;16(7).
47. Rainville J, Smeets RJE, Bendix T, Tveito TH, Poiraudreau S, Indahl AJ. Fear-avoidance beliefs and pain avoidance in low back pain - Translating research into clinical practice. Vol. 11, *Spine Journal*. 2011.
 48. Darlow B, Fullen BM, Dean S, Hurley DA, Baxter GD, Dowell A. The association between health care professional attitudes and beliefs and the attitudes and beliefs, clinical management, and outcomes of patients with low back pain: A systematic review. Vol. 16, *European Journal of Pain* (United Kingdom). 2012.
 49. Blyth FM, March LM, Nicholas MK, Cousins MJ. Self-management of chronic pain: A population-based study. *Pain*. 2005;113(3).
 50. Sachs-Ericsson N, Kendall-Tackett K, Hernandez A. Childhood abuse, chronic pain, and depression in the National Comorbidity Survey. *Child Abuse Negl*. 2007;31(5).
 51. Ellsberg M, Jansen HA, Heise L, Watts CH, Garcia-Moreno C. Intimate partner violence and women's physical and mental health in the WHO multi-country study on women's health and domestic violence: an observational study. *Lancet*. 2008;371(9619).
 52. Loeser JD, Treede RD. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. Vol. 137, *Pain*. 2008.
 53. Melzack R. Pain and the Neuromatrix in the Brain. *J Dent Educ*. 2001;65(12).
 54. Melzack R. From the gate to the neuromatrix. *Pain*. 1999;82(SUPPL.1).
 55. Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. Vol. 288, *Science*. 2000.
 56. Moseley GL. A pain neuromatrix approach to patients with chronic pain. *Man Ther*. 2003;8(3).
 57. Coghill RC, McHaffie JG, Yen YF. Neural correlates of interindividual differences in the subjective experience of pain. Vol. 100, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003.
 58. James W. *The Principles Of Psychology Volume I* By William James (1890). *Princ Psychol*. 1890;1(1890).
 59. Posner MI, Snyder CR, Davidson BJ. Attention and the detection of signals. *J Exp Psychol Gen*. 1980;109(2).

60. Dannecker EA, Price DD, Robinson ME. An examination of the relationships among recalled, expected, and actual intensity and unpleasantness of delayed onset muscle pain. *J Pain*. 2003;4(2).
61. Robinson ME, Gagnon CM, Riley JL, Price DD. Altering gender role expectations: Effects on pain tolerance, pain threshold, and pain ratings. *J Pain*. 2003;4(5).
62. Benedetti F, Arduino C, Amanzio M. Somatotopic activation of opioid systems by target-directed expectations of analgesia. *J Neurosci*. 1999;19(9).
63. Ploghaus A, Becerra L, Borras C, Borsook D. Neural circuitry underlying pain modulation: Expectation, hypnosis, placebo. Vol. 7, *Trends in Cognitive Sciences*. 2003.
64. Declaration THE. Declaration of montréal: Declaration that access to pain management is a fundamental human right. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2011;25(1):29–31.
65. Turk DC, Okifuji A. Pain Terms and Taxonomies of Pain. In: *Bonica's Management of Pain*, 4th Edition. 2010.
66. Rahu MA, Grap MJ, Cohn JF, Munro CL, Lyon DE, Sessler CN. Facial expression as an indicator of pain in critically ill intubated adults during endotracheal suctioning. *Am J Crit Care*. 2013;22(5).
67. Gélinas C, Harel F, Fillion L, Puntillo KA, Johnston CC. Sensitivity and Specificity of the Critical-Care Pain Observation Tool for the Detection of Pain in Intubated Adults After Cardiac Surgery. *J Pain Symptom Manage*. 2009;37(1).
68. Topolovec-Vranic J, Canzian S, Innis J, Pollmann-Mudryj MA, McFarlan AW, Baker AJ. Patient satisfaction and documentation of pain assessments and management after implementing the adult nonverbal pain scale. *Am J Crit Care*. 2010;19(4).
69. Ahlers SJGM, Van Der Veen AM, Van Dijk M, Tibboel D, Knibbe CAJ. The use of the behavioral pain scale to assess pain in conscious sedated patients. *Anesth Analg*. 2010;110(1).
70. Taub NS, Worsowicz GM, Gnatz SM, Cifu DX. Pain rehabilitation. 1. Definitions and diagnosis of pain. *Arch Phys Med Rehabil*. 1998;79(3 SUPPL. 1):49–53.
71. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic neuropathic pain. Vol. 160, *Pain*. 2019.
72. Aziz Q, Barke A, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, et al. A classification of

- chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015;156(6):1003–7.
73. Macrae WA. Chronic post-surgical pain: 10 Years on. Vol. 101, *British Journal of Anaesthesia*. 2008.
 74. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice ASC, et al. A new definition of neuropathic pain. Vol. 152, *Pain*. 2011.
 75. Knowles CH, Aziz Q. Basic and clinical aspects of gastrointestinal pain. Vol. 141, *Pain*. 2009.
 76. Schwartz ES, Gebhart GF. Visceral pain. *Curr Top Behav Neurosci*. 2014;20.
 77. Stein SL. Chronic pelvic pain. Vol. 42, *Gastroenterology Clinics of North America*. 2013.
 78. Giamberardino MA, Affaitati G, Costantini R. Chapter 24 Referred pain from internal organs. *Handb Clin Neurol*. 2006;81.
 79. Trouvin AP, Perrot S. New concepts of pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* [Internet]. 2019;33(3):101415. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.04.007>
 80. Kosek E, Cohen M, Baron R, Gebhart GF, Mico JA, Rice ASC, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? Vol. 157, *Pain*. 2016.
 81. Claves para mejorar el presente y futuro del tratamiento del dolor crónico.
 82. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4).
 83. Langley PC, Ruiz-Iban MA, Molina JT, De Andres J, Castellón JRGE. The prevalence, correlates and treatment of pain in Spain. *J Med Econ*. 2011;14(3).
 84. Poole H, White S, Blake C, Murphy P, Bramwell R. Depression in chronic pain patients: Prevalence and measurement. *Pain Pract*. 2009;9(3).
 85. Rodríguez MJ, Camba A, Barutell C, González-Escalada JR. Valoración de la actitud terapéutica ante el paciente con dolor crónico en las Unidades de Dolor en España. Estudio STEP. *Rev la Soc Esp del Dolor*. 2006;13(8).
 86. Sicras-Mainar A, Rejas J, Navarro R, Blanca M, Morcillo A, Larios R, et al. Treating patients with fibromyalgia in primary care settings under routine medical practice: a claim database cost and burden of illness study. *Arthritis Res Ther*. 2009;11(2).
 87. Blyth FM, March LM, Brnabic AJM, Cousins MJ. Chronic pain and frequent use of health care. *Pain*. 2004;111(1–2).

88. Wenig CM, Schmidt CO, Kohlmann T, Schweikert B. Costs of back pain in Germany. *Eur J Pain*. 2009;13(3).
89. Torralba A, Miquel A, Darba J. Situación actual del dolor crónico en España: Iniciativa "pain Proposal." *Rev la Soc Esp del Dolor*. 2014;21(1):16–22.
90. Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, Ho CS, et al. Immediate psychological responses and associated factors during the initial stage of the 2019 coronavirus disease (COVID-19) epidemic among the general population in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(5).
91. Huarcaya-Victoria J. Consideraciones sobre la salud mental en la pandemia de COVID-19. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020;37(2).
92. Gunnell D, Appleby L, Arensman E, Hawton K, John A, Kapur N, et al. Suicide risk and prevention during the COVID-19 pandemic. Vol. 7, *The Lancet Psychiatry*. 2020.
93. Ahrendt D, Cabrita J, Clerici E, Hurley J, Leončikas T, Mascherini M, et al. Living, working and COVID-19. Publications Office of the European Union. 2020.
94. Meltzer H, Bebbington P, Brugha T, Jenkins R, McManus S, Stansfeld S. Job insecurity, socio-economic circumstances and depression. *Psychol Med*. 2010;40(8).
95. Eccleston C, Blyth FM, Dear BF, Fisher EA, Keefe FJ, Lynch ME, et al. Managing patients with chronic pain during the COVID-19 outbreak: considerations for the rapid introduction of remotely supported (eHealth) pain management services. *Pain*. 2020;161(5).
96. Jaremka LM, Andridge RR, Fagundes CP, Alfano CM, Potoski SP, Lipari AM, et al. Pain, depression, and fatigue: Loneliness as a longitudinal risk factor. *Heal Psychol*. 2014;33(9).
97. Smith T. On their own": Social isolation, loneliness and chronic musculoskeletal pain in older adults. *Qual Ageing Older Adults*. 2017;18(2).
98. Smith TO, Dainty JR, Williamson E, Martin KR. Association between musculoskeletal pain with social isolation and loneliness: analysis of the English Longitudinal Study of Ageing. *Br J Pain*. 2019;13(2).
99. Booth J, Moseley GL, Schiltenswolf M, Cashin A, Davies M, Hübscher M. Exercise for chronic musculoskeletal pain: A biopsychosocial approach. *Musculoskeletal Care*.

- 2017;15(4).
100. Nieto R, Pardo R, Sora B, Feliu-Soler A, Luciano J V. Impact of COVID-19 lockdown measures on spanish people with chronic pain: An online study survey. *J Clin Med.* 2020;9(11):1–15.
 101. Morton LK, Elliott A, Cleland J, Deary V, Burton C. A taxonomy of explanations in a general practitioner clinic for patients with persistent “medically unexplained” physical symptoms. *Patient Educ Couns.* 2017;100(2).
 102. Hartman TCO, Lam CLK, Usta J, Clarke D, Fortes S, Dowrick C. Addressing the needs of patients with medically unexplained symptoms: 10 key messages. *Br J Gen Pract.* 2018;68(674).
 103. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature.* 1983;306(5944).
 104. Merskey H, Bogduk N. IASP taxonomy. updated from Pain Terms, A Current List with Definitions and Notes on Usage" (pp 209-214) Classification of Chronic Pain, Second Edition, IASP Task Force on Taxonomy. 2012.
 105. den Boer C, Dries L, Terluin B, van der Wouden JC, Blankenstein AH, van Wilgen CP, et al. Central sensitization in chronic pain and medically unexplained symptom research: A systematic review of definitions, operationalizations and measurement instruments. *J Psychosom Res [Internet].* 2019;117(October 2018):32–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.12.010>
 106. Seifert F, Maihöfner C. Central mechanisms of experimental and chronic neuropathic pain: Findings from functional imaging studies. Vol. 66, *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2009.
 107. Zhuo M. A synaptic model for pain: Long-term potentiation in the anterior cingulate cortex. Vol. 23, *Molecules and Cells.* 2007.
 108. Suarez-Roca H, Leal L, Silva JA, Piñerua-Shuhaibar L, Quintero L. Reduced GABA neurotransmission underlies hyperalgesia induced by repeated forced swimming stress. *Behav Brain Res.* 2008;189(1).
 109. Yarnitsky D. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): Its relevance for acute and chronic pain states. Vol. 23, *Current Opinion in*

- Anaesthesiology. 2010. p. 611–5.
110. Staud R, Craggs JG, Perlstein WM, Robinson ME, Price DD. Brain activity associated with slow temporal summation of C-fiber evoked pain in fibromyalgia patients and healthy controls. *Eur J Pain*. 2008;12(8).
 111. Bazan NG. COX-2 as a multifunctional neuronal modulator. Vol. 7, *Nature Medicine*. 2001.
 112. Watkins LR, Maier SF. Implications of immune-to-brain communication for sickness and pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(14).
 113. Maier SF, Watkins LR. Cytokines for Psychologists: Implications of Bidirectional Immune-to-Brain Communication for Understanding Behavior, Mood, and Cognition. *Psychol Rev*. 1998;105(1).
 114. Nijs J, Meeus M, Van Oosterwijck J, Roussel N, De Koning M, Ickmans K, et al. Treatment of central sensitization in patients with “unexplained” chronic pain: What options do we have? *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(7):1087–98.
 115. Smith H. Fibromyalgia syndrome: Review of the epidemiology and mechanisms involved. In: *Johns Hopkins Advanced Studies in Medicine*. 2009.
 116. La Touche R, Paris-Aleman A, Hidalgo-Pérez A, López-de-Uralde-Villanueva I, Angulo-Díaz-Parreño S, Muñoz-García D. Evidence for Central Sensitization in Patients with Temporomandibular Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. Vol. 18, *Pain Practice*. 2018.
 117. Ren K, Dubner R. Central Nervous System Plasticity and Persistent Pain. *J Orofac Pain*. 1999;13(2).
 118. Mayer TG, Neblett R, Cohen H, Howard KJ, Choi YH, Williams MJ, et al. The Development and Psychometric Validation of the Central Sensitization Inventory. *Pain Pract*. 2012;12(4).
 119. Ahrens C, Schiltenswolf M, Wang H. Cytokines in psychoneuroendocrine immunological context of nonspecific musculoskeletal pain. *Schmerz*. 2012;26(4).
 120. Bjurstrom MF, Giron SE, Griffis CA. Cerebrospinal Fluid Cytokines and Neurotrophic Factors in Human Chronic Pain Populations: A Comprehensive Review. Vol. 16, *Pain Practice*. 2016.

121. Lluch E, Torres R, Nijs J, Van Oosterwijck J. Evidence for central sensitization in patients with osteoarthritis pain: A systematic literature review. Vol. 18, *European Journal of Pain* (United Kingdom). 2014.
122. Nijs J, Van Oosterwijck J, De Hertogh W. Rehabilitation of chronic whiplash: Treatment of cervical dysfunctions or chronic pain syndrome? Vol. 28, *Clinical Rheumatology*. 2009.
123. Curatolo M, Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S. Evidence, mechanisms, and clinical implications of central hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury. Vol. 20, *Clinical Journal of Pain*. 2004.
124. Fernández-Carnero J, Fernández-De-Las-Peñas C, De La Llave-Rincón AI, Ge HY, Arendt-Nielsen L. Widespread mechanical pain hypersensitivity as sign of central sensitization in unilateral epicondylalgia a blinded, controlled study. *Clin J Pain*. 2009;25(7).
125. Maixner W, Fillingim R, Booker D, Sigurdsson A. Sensitivity of patients with painful temporomandibular disorders to experimentally evoked pain. *Pain*. 1995;
126. Fernández-De-Las-Peñas C, Galán-Del-Río F, Ortega-Santiago R, Jiménez-García R, Arendt-Nielsen L, Svensson P. Bilateral thermal hyperalgesia in trigeminal and extra-trigeminal regions in patients with myofascial temporomandibular disorders. *Exp Brain Res*. 2010;202(1).
127. Fernández-de-las-Peñas C, Galán-del-Río F, Fernández-Carnero J, Pesquera J, Arendt-Nielsen L, Svensson P. Bilateral Widespread Mechanical Pain Sensitivity in Women With Myofascial Temporomandibular Disorder: Evidence of Impairment in Central Nociceptive Processing. *J Pain*. 2009;10(11).
128. Giesecke T, Gracely RH, Grant MAB, Nachemson A, Petzke F, Williams DA, et al. Evidence of Augmented Central Pain Processing in Idiopathic Chronic Low Back Pain. *Arthritis Rheum*. 2004;50(2).
129. Plinsinga ML, Brink MS, Vicenzino B, Van Wilgen CP. Evidence of nervous system sensitization in commonly presenting and persistent painful tendinopathies: A systematic review. Vol. 45, *Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*. 2015.
130. Fernández-Lao C, Cantarero-Villanueva I, Fernández-De-Las-Peñas C, Del-Moral-Ávila R, Menjón-Beltrán S, Arroyo-Morales M. Widespread Mechanical Pain Hypersensitivity

- as a Sign of Central Sensitization after Breast Cancer Surgery: Comparison between Mastectomy and Lumpectomy. *Pain Med.* 2011;12(1).
131. Chappell AS, Ossanna MJ, Liu-Seifert H, Iyengar S, Skljarevski V, Li LC, et al. Duloxetine, a centrally acting analgesic, in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain: A 13-week, randomized, placebo-controlled trial. *Pain.* 2009;146(3).
 132. Vierck CJ. Mechanisms underlying development of spatially distributed chronic pain (fibromyalgia). Vol. 124, *Pain.* 2006.
 133. Meeus M, Nijs J, Van de Wauwer N, Toeback L, Truijen S. Diffuse noxious inhibitory control is delayed in chronic fatigue syndrome: An experimental study. *Pain.* 2008;139(2).
 134. Meeus M, Nijs J, Huybrechts S, Truijen S. Evidence for generalized hyperalgesia in chronic fatigue syndrome: A case control study. *Clin Rheumatol.* 2010;29(4).
 135. Pielsticker A, Haag G, Zaudig M, Lautenbacher S. Impairment of pain inhibition in chronic tension-type headache. *Pain.* 2005;118(1–2).
 136. Langemark M, Bach FW, Jensen TS, Olesen J. Decreased Nociceptive Flexion Reflex Threshold in Chronic Tension-Type Headache. *Arch Neurol.* 1993;50(10).
 137. Yunus M. Editorial Review (Thematic Issue: An Update on Central Sensitivity Syndromes and the Issues of Nosology and Psychobiology). *Curr Rheumatol Rev.* 2015;11(2).
 138. Yunus MB. Central Sensitivity Syndromes: A New Paradigm and Group Nosology for Fibromyalgia and Overlapping Conditions, and the Related Issue of Disease versus Illness. *Semin Arthritis Rheum.* 2008;37(6).
 139. Adams L, Turk D. Psychosocial Factors and Central Sensitivity Syndromes. *Curr Rheumatol Rev.* 2015;11(2).
 140. Vicente Herrero MT, Delgado Bueno S, Bandrés Moyá F, Ramírez Iñiguez de la Torre MV, Capdevila García L. Valoración del dolor. Revisión Comparativa de Escalas y Cuestionarios. *Rev la Soc Española del Dolor.* 2018;
 141. De Andrés J, Pérez-Cajaraville J, Lopez-Alarcón MD, López-Millán JM, Margarit C, Rodrigo-Royo MD, et al. Cultural adaptation and validation of the painDETECT scale into Spanish. *Clin J Pain.* 2012;28(3).
 142. López-de-Uralde-Villanueva I, Gil-Martínez A, Candelas-Fernández P, de Andrés-Ares J,

- Beltrán-Alacreu H, La Touche R. Validación y fiabilidad de la versión española de la escala autoadministrada de Evaluación de Signos y Síntomas Neuropáticos de Leeds (S-LANSS). *Neurología*. 2018;33(8).
143. Perez C, Galvez R, Huelbes S, Insausti J, Bouhassira D, Diaz S, et al. Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5.
144. Lázaro C, Caseras X, Whizar-Lugo VM, Wenk R, Baldioceda F, Bernal R, et al. Psychometric properties of a Spanish version of the McGill Pain Questionnaire in several Spanish-speaking countries. *Clin J Pain*. 2001;17(4).
145. García Campayo J, Rodero B, Alda M, Sobradie N, Montero J, Moreno S. [Validation of the Spanish version of the Pain Catastrophizing Scale in fibromyalgia]. *Med Clin (Barc)*. 2008;
146. Soriano J, Monsalve V. Validación del cuestionario de afrontamiento al dolor crónico reducido (CAD-R). *Rev la Soc Esp del Dolor*. 2004;11(7).
147. Gómez-Pérez L, López-Martínez AE, Ruiz-Párraga GT. Tampa Scale for Kinesiophobia--Spanish Version. *PsycTESTS*. 2011.
148. González-Escalada JR, Camba A, Muriel C, Rodríguez M, Contreras D, De Barutell C. Validación del índice de Lattinen para la evaluación del paciente con dolor crónico. *Rev la Soc Esp del Dolor*. 2012;19(4).
149. Corrêa JB, Costa LOP, de Oliveira NTB, Sluka KA, Liebano RE. Central sensitization and changes in conditioned pain modulation in people with chronic nonspecific low back pain: a case-control study. *Exp Brain Res*. 2015;233(8):2391-9.
150. den Boer C, Terluin B, van der Wouden JC, Blankenstein AH, van der Horst HE. Tests for central sensitization in general practice: a Delphi study. *BMC Fam Pract [Internet]*. 2021;22(1):1-12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12875-021-01539-0>
151. Holden S, Petersen KK, Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T. Conditioning pain modulation reduces pain only during the first stimulation of the temporal summation of pain paradigm in healthy participants. *Eur J Pain (United Kingdom)*. 2019;23(7).
152. O'Neill S, Holm L, Filtenborg JB, Arendt-Nielsen L, Nim CG. The inhibitory effect of

- conditioned pain modulation on temporal summation in low-back pain patients. *Scand J Pain*. 2021;21(3).
153. Marchand S. The phenomenon of pain. *The Phenomenon of Pain*. 2015.
 154. Duncker K. Some preliminary experiments on the mutual influence of pains. *Psychol Forsch*. 1937;21(1):311–26.
 155. Bannister K, Dickenson AH. The plasticity of descending controls in pain: translational probing. *J Physiol*. 2017 Jul 1;595(13):4159–66.
 156. Villanueva L. Diffuse Noxious Inhibitory Control (DNIC) as a tool for exploring dysfunction of endogenous pain modulatory systems. *Pain* [Internet]. 2009 Jun;143(3):161–2. Available from: <http://journals.lww.com/00006396-200906000-00001>
 157. Le Bars D, Dickenson AH, Besson JM. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC). I. Effects on dorsal horn convergent neurones in the rat. *Pain*. 1979;6(3):283–304.
 158. Yarnitsky D, Arendt-Nielsen L, Bouhassira D, Edwards RR, Fillingim RB, Granot M, et al. Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing. *European Journal of Pain*. 2010.
 159. Millan MJ. Descending control of pain. *Progress in Neurobiology*. 2002.
 160. Nir RR, Yarnitsky D, Honigman L, Granot M. Cognitive manipulation targeted at decreasing the conditioning pain perception reduces the efficacy of conditioned pain modulation. *Pain*. 2012 Jan;153(1):170–6.
 161. Chalaye P, Devoize L, Lafrenaye S, Dallel R, Marchand S. Cardiovascular influences on conditioned pain modulation. *Pain*. 2013;154(8):1377–82.
 162. Lewis GN, Rice DA, McNair PJ. Conditioned pain modulation in populations with chronic pain: A systematic review and meta-analysis. Vol. 13, *Journal of Pain*. 2012.
 163. Edwards RR, Ness TJ, Weigent DA, Fillingim RB. Individual differences in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC): Association with clinical variables. *Pain*. 2003;106(3).
 164. Oono Y, Wang K, Baad-Hansen L, Futarmal S, Kohase H, Svensson P, et al. Conditioned pain modulation in temporomandibular disorders (TMD) pain patients. *Exp Brain Res*. 2014;232(10).
 165. Ness TJ, Lloyd LK, Fillingim RB. An endogenous pain control system is altered in subjects

- with interstitial cystitis. *J Urol*. 2014;191(2).
166. Yarnitsky D, Crispel Y, Eisenberg E, Granovsky Y, Ben-Nun A, Sprecher E, et al. Prediction of chronic post-operative pain: Pre-operative DNIC testing identifies patients at risk. *Pain*. 2008 Aug 15;138(1):22–8.
167. Ram KC, Eisenberg E, Haddad M, Pud D. Oral opioid use alters DNIC but not cold pain perception in patients with chronic pain - New perspective of opioid-induced hyperalgesia. *Pain*. 2008;139(2).
168. Mylius V, Engau I, Teepker M, Stiasny-Kolster K, Schepelmann K, Oertel WH, et al. Pain sensitivity and descending inhibition of pain in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(1).
169. Potvin S, Stip E, Tempier A, Pampoulova T, Bentaleb LA, Lalonde P, et al. Pain perception in schizophrenia: No changes in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) but a lack of pain sensitization. *J Psychiatr Res*. 2008;42(12).
170. Granovsky Y. Conditioned pain modulation: A predictor for development and treatment of neuropathic pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2013;17(9).
171. Damien J, Colloca L, Bellei-Rodriguez CÉ, Marchand S. Pain Modulation: From Conditioned Pain Modulation to Placebo and Nocebo Effects in Experimental and Clinical Pain. In: *International Review of Neurobiology*. Academic Press Inc.; 2018. p. 255–96.
172. Fernandez-Carnero J, Sierra-Silvestre E, Beltran-Alacreu H, Gil-Martinez A, La Touche R. Neural tension technique improves immediate conditioned pain modulation in patients with chronic neck pain: A randomized clinical trial. *Pain Med (United States)*. 2019;20(6):1227–35.
173. Hermans L, Van Oosterwijck J, Goubert D, Goudman L, Crombez G, Calders P, et al. Inventory of Personal Factors Influencing Conditioned Pain Modulation in Healthy People: A Systematic Literature Review. Vol. 16, *Pain Practice*. Blackwell Publishing Inc.; 2016. p. 758–69.
174. Klyne DM, Moseley GL, Sterling M, Barbe MF, Hodges PW. Individual Variation in Pain Sensitivity and Conditioned Pain Modulation in Acute Low Back Pain: Effect of Stimulus Type, Sleep, and Psychological and Lifestyle Factors. *J Pain [Internet]*.

- 2018;19(8):942.e1-942.e18. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.02.017>
175. Skovbjerg S, Jørgensen T, Arendt-Nielsen L, Ebstrup JF, Carstensen T, Graven-Nielsen T. Conditioned Pain Modulation and Pressure Pain Sensitivity in the Adult Danish General Population: The DanFunD Study. *J Pain*. 2017 Mar 1;18(3):274–84.
176. Goubert D, Danneels L, Cagnie B, Van Oosterwijck J, Kolba K, Noyez H, et al. Effect of Pain Induction or Pain Reduction on Conditioned Pain Modulation in Adults: A Systematic Review. Vol. 15, *Pain Practice*. Blackwell Publishing Inc.; 2015. p. 765–77.
177. van Wijk G, Veldhuijzen DS. Perspective on Diffuse Noxious Inhibitory Controls as a Model of Endogenous Pain Modulation in Clinical Pain Syndromes. Vol. 11, *Journal of Pain*. 2010.
178. Geers AL, Wellman JA, Fowler SL, Helfer SG, France CR. Dispositional optimism predicts placebo analgesia. *J Pain*. 2010;
179. France CR, Burns JW, Gupta RK, Buvanendran A, Chont M, Schuster E, et al. Expectancy Effects on Conditioned Pain Modulation Are Not Influenced by Naloxone or Morphine. *Ann Behav Med*. 2016 Aug 1;50(4):497–505.
180. Taddio A, Shah V, Gilbert-MacLeod C, Katz J. Conditioning and hyperalgesia in newborns exposed to repeated heel lances. *J Am Med Assoc [Internet]*. 2002;288(7):857–61. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/>
181. Racine M, Tousignant-Laflamme Y, Kloda LA, Dion D, Dupuis G, Choinire M. 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*. 2012;153(3):619–35.
182. Nahman-Averbuch H, Nir R-R, Sprecher E, Yarnitsky D. Psychological Factors and Conditioned Pain Modulation. *Clin J Pain [Internet]*. 2016 Jun;32(6):541–54. Available from: <http://journals.lww.com/00002508-201606000-00011>
183. Kennedy DL, Kemp HI, Ridout D, Yarnitsky D, Rice ASC. Reliability of conditioned pain modulation. *Pain [Internet]*. 2016 Nov 19;157(11):2410–9. Available from: <http://journals.lww.com/00006396-201611000-00005>
184. Lewis GN, Heales L, Rice DA, Rome K, McNair PJ. Reliability of the conditioned pain

- modulation paradigm to assess endogenous inhibitory pain pathways. *Pain Res Manag.* 2012;17(2):98–102.
185. Yarnitsky D. Role of endogenous pain modulation in chronic pain mechanisms and treatment. *Pain* [Internet]. 2015 Apr 1;156(4):S24–31. Available from: <http://journals.lww.com/00006396-201504001-00005>
186. Nir RR, Granovsky Y, Yarnitsky D, Sprecher E, Granot M. A psychophysical study of endogenous analgesia: The role of the conditioning pain in the induction and magnitude of conditioned pain modulation. *Eur J Pain.* 2011 May;15(5):491–7.
187. Klyne DM, Schmid AB, Moseley GL, Sterling M, Hodges PW. Effect of types and anatomic arrangement of painful stimuli on conditioned pain modulation. *J Pain.* 2015 Feb 1;16(2):176–85.
188. Granovsky Y, Miller-Barmak A, Goldstein O, Sprecher E, Yarnitsky D. CPM test-retest reliability: “standard” vs “single test-stimulus” protocols. *Pain Med (United States).* 2016;17(3):521–9.
189. Yarnitsky D, Bouhassira D, Drewes AM, Fillingim RB, Granot M, Hansson P, et al. Recommendations on practice of conditioned pain modulation (CPM) testing. *Eur J Pain (United Kingdom).* 2015 Jul 1;19(6):805–6.
190. Edwards RR, Sarlani E, Wesselmann U, Fillingim RB. Quantitative assessment of experimental pain perception: Multiple domains of clinical relevance. *Pain.* 2005.
191. Fillingim RB. Individual differences in pain responses. *Current rheumatology reports.* 2005.
192. Granot M. Can we predict persistent postoperative pain by testing preoperative experimental pain? *Current Opinion in Anaesthesiology.* 2009.
193. Nielsen CS, Staud R, Price DD. Individual Differences in Pain Sensitivity: Measurement, Causation, and Consequences. *Journal of Pain.* 2009.
194. Edwards RR. Individual differences in endogenous pain modulation as a risk factor for chronic pain. *Neurology.* 2005;
195. Nahman-Averbuch H, Leon E, Hunter BM, Ding L, Hershey AD, Powers SW, et al. Increased pain sensitivity but normal pain modulation in adolescents with migraine. *Pain.* 2019;160(5):1019–28.

196. Slater H, Paananen M, Smith AJ, O'Sullivan P, Briggs AM, Hickey M, et al. Heightened cold pain and pressure pain sensitivity in young female adults with moderate-to-severe menstrual pain. *Pain*. 2015;156(12):2468–78.
197. Edwards RR, Haythornthwaite JA, Tella P, Max MB, Raja S. Basal heat pain thresholds predict opioid analgesia in patients with postherpetic neuralgia. *Anesthesiology*. 2006;
198. Edwards RR, Doleys DM, Lowery D, Fillingim RB. Pain tolerance as a predictor of outcome following multidisciplinary treatment for chronic pain: Differential effects as a function of sex. *Pain*. 2003;
199. Granot M, Zimmer EZ, Friedman M, Lowenstein L, Yarnitsky D. Association between quantitative sensory testing, treatment choice, and subsequent pain reduction in vulvar vestibulitis syndrome. *J Pain*. 2004;
200. Rhudy JL, Lannon EW, Kuhn BL, Palit S, Payne MF, Sturycz CA, et al. Assessing peripheral fibers, pain sensitivity, central sensitization, and descending inhibition in Native Americans: main findings from the Oklahoma Study of Native American Pain Risk. *Pain*. 2020 Feb 1;161(2):388–404.
201. Kim HJ, Yang GS, Greenspan JD, Downton KD, Griffith KA, Renn CL, et al. Racial and ethnic differences in experimental pain sensitivity: Systematic review and meta-analysis. Vol. 158, *Pain*. 2017.
202. Hashmi JA, Davis KD. Deconstructing sex differences in pain sensitivity. Vol. 155, *Pain*. 2014. p. 10–3.
203. El Tumi H, Johnson MI, Dantas PBF, Maynard MJ, Tashani OA. Age-related changes in pain sensitivity in healthy humans: A systematic review with meta-analysis. Vol. 21, *European Journal of Pain (United Kingdom)*. 2017.
204. Iordanova Schistad E, Kong XY, Furberg AS, Bäckryd E, Grimnes G, Emaus N, et al. A population-based study of inflammatory mechanisms and pain sensitivity. *Pain*. 2020;161(2):338–50.
205. Waller R, Smith AJ, O'Sullivan PB, Slater H, Sterling M, Straker LM. The association of early life stressors with pain sensitivity and pain experience at 22 years. *Pain*. 2020;161(1):220–9.
206. Vassend O, Røysamb E, Nielsen CS. Five-factor personality traits and pain sensitivity: A

- twin study. Pain [Internet]. 2013;154(5):722–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2013.01.010>
207. Sivertsen B, Lallukka T, Petrie KJ, Steingrimsdottir OA, Stubhaug A, Nielsen CS. Sleep and pain sensitivity in adults. Pain. 2015;156(8):1433–9.
208. Glowinski S, Bryndal A, Grochulska A. Prevalence and risk of spinal pain among physiotherapists in Poland. PeerJ. 2021;7.
209. Estivill X, Cox NJ, Chanock SJ, Kwok P-Y, Scherer SW, Brookes AJ. PLoS Genet. Vol. 4, SNPs meet CNVs in genome-wide association studies: HGV2007 meeting report. 2008.
210. Incedon E, O'Connor M, Giallo R, Chalkiadis GA, Palermo TM. Child and Family Antecedents of Pain During the Transition to Adolescence: A Longitudinal Population-Based Study. J Pain. 2016;17(11).
211. Ruscheweyh R, Verneuer B, Dany K, Marziniak M, Wolowski A, Çolak-Ekici R, et al. Validation of the Pain Sensitivity Questionnaire in chronic pain patients. Pain [Internet]. 2012;153(6):1210–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2012.02.025>
212. English B. Neural and Psychosocial Mechanisms of Pain Sensitivity in Fibromyalgia. Vol. 15, Pain Management Nursing. 2014. p. 530–8.
213. Bhalang K, Sigurdsson A, Slade GD, Maixner W. Associations among four modalities of experimental pain in women. J Pain. 2005;
214. Hastie BA, Riley JL, Robinson ME, Glover T, Campbell CM, Staud R, et al. Cluster analysis of multiple experimental pain modalities. Pain. 2005;
215. Janal MN, Glusman M, Kuhl JP, Clark WC. On the absence of correlation between responses to noxious heat, cold, electrical and ischemic stimulation. Pain. 1994;
216. Rolke R, Baron R, Maier C, Tölle TR, Treede RD, Beyer A, et al. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): Standardized protocol and reference values. Pain. 2006;
217. Ruscheweyh R, Marziniak M, Stumpfenhorst F, Reinholz J, Knecht S. Pain sensitivity can be assessed by self-rating: Development and validation of the Pain Sensitivity Questionnaire. Pain. 2009 Nov;146(1–2):65–74.
218. Sellers AB, Ruscheweyh R, Kelley BJ, Ness TJ, Vetter TR. Validation of the english language pain sensitivity questionnaire. Reg Anesth Pain Med. 2013;38(6):508–14.

219. Dualé C, Bauer U, Storme B, Eljezi V, Ruscheweyh R, Eschalié S, et al. Transcultural adaptation and French validation of the Pain Sensitivity Questionnaire. *Can J Anesth.* 2019;66(10):1202–12.
220. Quan X, Fong DYT, Leung AYM, Liao Q, Ruscheweyh R, Chau PH. Validation of the Mandarin Chinese Version of the Pain Sensitivity Questionnaire. *Pain Pract.* 2018;18(2):180–93.
221. Jarmuzek P. adaptation of the Polish version of the pain sensitivity questionnaire. 2019;969–73.
222. Kim HJ, Ruscheweyh R, Yeo JH, Cho HG, Yi JM, Chang BS, et al. Translation, Cross-Cultural Adaptation, and Validity of the Korean Version of the Pain Sensitivity Questionnaire in Chronic Pain Patients. *Pain Pract.* 2014;14(8):745–51.
223. Azimi P, Azhari S, Shahzadi S, Aghaei HN, Mohammadi HR, Montazeri A. Outcome measure of pain in patients with lumbar disc herniation: Validation study of the Iranian version of Pain Sensitivity Questionnaire. *Asian Spine J.* 2016;10(3):480–7.
224. Valeberg BT, Pedersen LM, Giroto V, Christensen VL, Stubhaug A. Validation of the Norwegian pain sensitivity questionnaire. *J Pain Res.* 2017;10:1137–42.
225. Van Boekel RLM, Timmerman H, Bronkhorst EM, Ruscheweyh R, Vissers KCP, Steegers MAH. Translation, Cross-Cultural Adaptation, and Validation of the Pain Sensitivity Questionnaire in Dutch Healthy Volunteers. *Pain Res Manag.* 2020;2020.
226. Eisenberger NI, Lieberman MD, Williams KD. Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science (80-).* 2003;302(5643).
227. Matre D. Conditioned pain modulation (CPM) is not one single phenomenon - Large intra-individual differences depend on test stimulus (TS) and several other independent factors. Vol. 4, *Scandinavian Journal of Pain.* 2013. p. 8–9.
228. Karcioğlu O, Topacoglu H, Dikme O, Dikme O. A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? *American Journal of Emergency Medicine.* 2018.
229. Guillén-Riquelme A, Buéla-Casal G. [Psychometric revision and differential item functioning in the State Trait Anxiety Inventory (STAI)]. *Psicothema [Internet].* 2011;23(3):510–5. Available from: www.psicothema.com
230. Sanz J, Vázquez C. Fiabilidad, validez y datos normativos del inventario para la

- depresión de beck. *Psicothema*. 1998;10(2):303–18.
231. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. 2013. 8–16 p.
232. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. Vol. 25, Spine. 2000.
233. Galanis P. The Delphi method. *Arch Hell Med*. 2018;35(4).
234. Lynn MR. Determination and quantification of content validity. *Nurs Res*. 1986;35(6).
235. Hobart JC, Cano SJ, Warner TT, Thompson AJ. What sample sizes for reliability and validity studies in neurology? *J Neurol*. 2012;259(12).
236. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003;25(4).
237. Cuesta-Vargas AI, Roldan-Jimenez C, Neblett R, Gatchel RJ. Cross-cultural adaptation and validity of the Spanish central sensitization inventory. *Springerplus*. 2016;5(1).
238. Rivera Redondo J, González Hernández T. The Fibromyalgia Impact Questionnaire: A validated Spanish version to assess the health status in women with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(5):554–60.
239. SAAB PG, LLABRE MM, HURWITZ BE, SCHNEIDERMAN N, WOHLGEMUTH W, DUREL LA, et al. The cold pressor test: Vascular and myocardial response patterns and their stability. *Psychophysiology*. 1993;30(4).
240. Firouzian S, Osborne NR, Cheng JC, Kim JA, Bosma RL, Hemington KS, et al. Individual variability and sex differences in conditioned pain modulation and the impact of resilience, and conditioning stimulus pain unpleasantness and salience. *Pain*. 2020;161(8):1847–60.
241. Ibancos-Losada MDR, Osuna-Pérez MC, Castellote-Caballero MY, Díaz-Fernández Á. Conditioned Pain Modulation Effectiveness: An Experimental Study Comparing Test Paradigms and Analyzing Potential Predictors in a Healthy Population. *Brain Sci* [Internet]. 2020;10(9). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32872642>
242. Tabachnick BG, Fidell LS. *Using Multivariate Statistics*, 3rd edn Harper Collins. New York.

- 1996;
243. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: A fundamental evaluation tool in clinical medicine. Vol. 39, Clinical Chemistry. 1993.

AGRADECIMIENTOS

Aunque este no ha sido un camino fácil, mentiría si dijera que estoy deseando que acabe esta etapa, porque para mí estos dos años han sido de los más bonitos que he vivido. La realización de esta Tesis Doctoral ha sido un camino lleno de aprendizaje y de superación, y no sólo a nivel académico, sino también a nivel personal.

Sin ninguna duda, todo esto no lo podría haber conseguido sin la ayuda de dos personas: mi directora de Tesis la Dra. Dña. Catalina Osuna Pérez y Dña. Ángeles Díaz Fernández. Gracias a las dos por haberme guiado en este camino, por dedicarme vuestro tiempo y haber confiado en mí. El recorrido ha sido más ameno gracias a vosotras. Espero poder seguir trabajando con vosotras en el futuro.

Desde luego este proyecto ha sido posible también gracias a todas esas personas que participaron en las investigaciones, así que GRACIAS a cada una de ellos/as. En especial dar las gracias a la Asociación de Fibromialgia de Jaén (AFIXA) y a José, que se involucraron desde el primer momento. Gracias a cada voluntario/a que sin conocerme y con todo su dolor, sus situaciones y problemas han querido ayudarme. De verdad, me emociona que sin conocerme de nada hubiera una recepción tan buena del proyecto.

Gracias a mis padres, a mi hermana, a mis titos, a mi Jesús y a mis amigos (en especial a Sergio, ¡ya mismo eres el siguiente!). Porque no solo habéis participado en los proyectos y habéis sido mis “conejillos de indias”, también habéis estado “detrás de las cámaras”, escuchando mis preocupaciones y siempre dándome los ánimos y la confianza que en muchas ocasiones me faltaba. Desde luego que me habéis ayudado, y siempre os lo voy a agradecer.

María del Rocío Ibancos Losada