

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**CARACTERIZACIÓN DEL DOLOR CRÓNICO EN PACIENTES  
POSTERIOR A UN EVENTO CEREBROVASCULAR QUE SON  
ATENDIDOS EN EL CENTRO NACIONAL DE REHABILITACIÓN  
(CENARE) ENTRE ENERO Y MARZO DEL 2023**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión de Estudios de  
Posgrado en Medicina para optar por el grado de Especialidad en  
Neurología

CANDIDATO: DR. JUAN PABLO MUÑOZ MURILLO

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2023

## **Dedicatoria**

A mis padres porque siempre han estado a mi lado dándome su amor y respaldo incondicional, aconsejándome en cada paso, en los días y noches más difíciles, compartiendo penas y alegrías; les dedico este logro que sin ustedes no hubiera sido posible.

## **Agradecimientos**

Al Dr. Sixto Bogantes Ledezma por su apoyo invaluable y colaboración constante, durante este proyecto y toda mi residencia. Alguien que se puede llamar un verdadero Maestro y Profesional.

Al Dr. Marvin Heyden Cordero por su confianza, su valioso apoyo y sabios consejos.

A la Dra. María José Gallardo Arriagada por su contribución y accesibilidad como mi tutora institucional, para poder realizar este estudio.

Al equipo de neurología del Hospital Nacional del Niños, Dra. Laura Hernández, Dra. Adriana Ulate, Dr Roberto Brian y Dr. Gutiérrez por su apoyo y contribución en mi formación, más de lo que pudieron darse cuenta.

A los pacientes por su tiempo y anuencia que me permitieron elaborar esta tesis.

A la Licda. Liliana Quesada Corella por su valiosa ayuda, perseverancia y acompañamiento en mis estudios.

Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Neurología.

---

Dr. Sixto Bogantes Ledezma  
**Tutor de Tesis**

---

Dr. Marvin Heyden Cordero  
**Lector de Tesis**

---

Dr. Miguel Barboza Elizondo  
**Lector de Tesis**

---

Dr. Roberto Vargas Howell  
**Coordinador del  
Posgrado en Neurología**

---

Dr. Juan Pablo Muñoz Murillo  
**Sustentante**

## Tabla de contenidos

<b>Dedicatoria.....</b>	<b>ii</b>
<b>Agradecimientos .....</b>	<b>iii</b>
<b>Resumen .....</b>	<b>vii</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>viii</b>
<b>Lista de tablas .....</b>	<b>ix</b>
<b>Lista de figuras.....</b>	<b>xi</b>
<b>Lista de abreviaturas .....</b>	<b>xiii</b>
<b>Introducción .....</b>	<b>1</b>
<b>CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>3</b>
Sección I: Fisiopatología del dolor.....	4
Sección II: La matriz del dolor .....	9
Sección III: Vías moduladoras descendentes .....	12
Sección IV: Modulación a nivel de la Medula espinal y el SNP .....	14
Sección V: Mecanismo de cronicidad del dolor .....	17
Sección VI: Tipos de dolor .....	21
Sección VII: Dolor Nociplástico.....	24
Sección VIII: Dolor de origen central.....	30
Sección IX: Aspectos psicológicos del dolor .....	39
Sección X: Dolor, calidad de vida y apoyo social .....	43
Sección XI: Sueño y Dolor crónico .....	47
Sección XII: Dolor crónico en pacientes postictus.....	51
Sección XIII: Escalas utilizadas.....	56
<b>CAPÍTULO II: PROTOCOLO DE ESTUDIO.....</b>	<b>60</b>
<b>CAPÍTULO III: RESULTADOS.....</b>	<b>77</b>
<b>CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN.....</b>	<b>85</b>
<b>CAPÍTULO V: LIMITACIONES Y SESGOS.....</b>	<b>114</b>

Limitaciones .....	115
Sesgos.....	115
<b>CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>117</b>
Conclusiones .....	118
Recomendaciones .....	119
<b>Bibliografía .....</b>	<b>121</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>134</b>

## RESUMEN

**Introducción:** El dolor crónico después de un EVC es un síntoma frecuente que muchos profesionales de la salud no comprenden bien. Este problema se puede pasar por alto debido a sus características variables, problemas médicos comórbidos o deficiencias en la cognición o la comunicación que presenta el paciente. El efecto del dolor en el proceso de recuperación puede afectar sustancialmente la calidad de vida futura del individuo al impedir una participación y aprovechamiento óptimos durante la rehabilitación. El dolor crónico posterior al EVC a menudo es refractario o responde de manera incompleta a la medicación y otros tratamientos y, por lo tanto, es difícil de controlar para muchos pacientes.

**Objetivo:** Caracterizar los tipos de dolor crónico que desarrollan los pacientes, posterior a un evento cerebrovascular isquémico o hemorrágico, tanto internados como ambulatorios del Centro Nacional de Rehabilitación (CENARE) entre enero y marzo del 2023.

**Metodología:** Una vez obtenido el consentimiento informado, se realizó la revisión del expediente clínico de cada paciente en el programa de rehabilitación de ictus, seleccionando a quienes cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión, se procedió con la entrevista sobre características del dolor y sus aspectos involucrados y aplicación de escalas correspondientes seleccionadas. Se buscó la neuroimagen para la correlación de la zona lesionada y la naturaleza del dolor. El análisis de los datos se realizó por medio de estadística descriptiva, y posteriormente se realizaron las correlaciones necesarias de datos con estadística inferencial.

**Resultados:** Se obtuvo una muestra de 63 pacientes, de los cuales 33 eran hombres y 30 mujeres. La mayoría pertenecientes al Gran Área Metropolitana y con una edad promedio de 57 años. La localización más frecuente del dolor fueron los hombros y la cabeza, y el tipo de dolor más prevalente fue el neuropático, con una asociación estadísticamente significativa con el deterioro de calidad de vida, esta a su vez asociado a la red de apoyo; más de un 70% con algún grado de respuesta a la terapia brindada. En la mayoría de las neuroimágenes se logró identificar lesiones correspondientes a la matriz del dolor en casi todos los casos de dolor neuropático. Como hallazgo particularmente relevante se evidenció una asociación fuerte entre el dolor neuropático y la lesión de ganglios basales.

**Conclusiones:** Esta es la primera investigación nacional que evalúa diferentes aspectos del dolor crónico posterior a un EVC, incluida epidemiología, demografía, clínica, aspectos imagenológicos, de calidad de vida y red de apoyo. Planteando un posible modelo integral de evaluación de estos pacientes en una consulta inicial de abordaje de dolor. La consistencia que se demostró entre las diferentes escalas seleccionadas presenta un preámbulo para un modelo práctico a utilizar en la consulta no solo de unidades de dolor o clínicas de ictus, sino para el primer abordaje y seguimiento de otros pacientes con dolor crónico de diversa etiología. Los hallazgos imagenológicos, coinciden con datos de estudios previos en cuanto al papel de los ganglios basales y la dopamina en el dolor crónico.

## ABSTRACT

**Introduction:** Chronic pain after a stroke is a frequent symptom that many health professionals do not understand well. This problem may be overlooked due to its variable characteristics, comorbid medical problems, or deficits in cognition or communication presented by the patient. The effect of pain on the recovery process can substantially affect the individual's future quality of life by preventing optimal participation and performance during rehabilitation. Chronic post-stroke pain is often refractory or incompletely responsive to medication and other treatments and is therefore difficult to control for many patients.

**Objective:** To characterize the types of chronic pain that patients develop after an ischemic or hemorrhagic cerebrovascular event, both hospitalized and outpatients at the National Rehabilitation Center (CENARE) between January and March 2023.

**Methodology:** Once the informed consent was obtained, the clinical record of each patient in the stroke rehabilitation program was reviewed, selecting those who approved with the inclusion and exclusion criteria, the interview on pain characteristics and its aspects involved and application of selected corresponding scales. Neuroimaging was sought to correlate the injured area and the nature of the pain. The analysis of the data was carried out by means of descriptive statistics, and later the necessary correlations of data with inferential statistics were made.

**Results:** A sample of 63 patients was obtained, of which 33 were men and 30 women. The majority belonging to the Greater Metropolitan Area and with an average age of 57 Years. The most frequent location of pain was the shoulders and the head, and the most prevalent type of pain was neuropathic, with statistically significant evidence with the deterioration of quality of life, this in turn associated with the support network; more than 70% with some degree of response to the therapy provided. Lesions corresponding to the pain matrix will be identified on most neuroimaging in almost all cases of neuropathic pain. As a particularly relevant finding, a strong association between neuropathic pain and basal ganglia lesion is evident.

**Conclusions:** This is the first national investigation that evaluates different aspects of chronic pain after a stroke, including epidemiology, demographics, clinical features, imaging aspects, quality of life, and support network. Proposing a possible comprehensive model of evaluation of these patients in an initial pain management consultation. The consistency that was demonstrated between the different selected scales presents a preamble to a practical model to be used in consultation not only with pain units or stroke clinics, but also for the first approach and follow-up of other patients with chronic pain of various aetiology. The imaging findings coincide with data from previous studies regarding the role of the basal ganglia and dopamine in chronic pain.



## Lista de tablas

<b>Tabla 1.</b> Fisiopatología de las lesiones del SNC .....	35
<b>Tabla 2.</b> Cronograma del estudio .....	64
<b>Tabla 3.</b> Operacionalización de las variables .....	65
<b>Tabla 4.</b> Distribución de pacientes según sexo y décadas de vida atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023 .....	142
<b>Tabla 5.</b> Comparación del porcentaje de pacientes por provincia de procedencia atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023 con el porcentaje poblacional por provincia proyectado del año 2022. ....	143
<b>Tabla 6.</b> Distribución de pacientes según provincia de procedencia y sexo atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023 .....	143
<b>Tabla 7.</b> Distribución de pacientes según su condición predisponente para presentar dolor crónico atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023. ....	144
<b>Tabla 8.</b> Distribución de pacientes según la localización anatómica del dolor crónico atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023. ....	145
<b>Tabla 9.</b> Distribución de pacientes según su ubicación en la Escala Visual Analógica (EVA) atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023 .....	146
<b>Tabla 10.</b> Distribución de pacientes por puntaje obtenido en la escala de respuesta al tratamiento PGI-I atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023. ....	146
<b>Tabla 11.</b> Distribución de pacientes según el puntaje obtenido en la escala DN4 para valoración de dolor neuropático atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023 .....	147
<b>Tabla 12.</b> Distribución de pacientes por puntaje obtenido en la escala de RANKIN atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023 .....	148
<b>Tabla 13.</b> Distribución de pacientes por sexo según su ubicación en la escala de RANKIN atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023. ....	148
<b>Tabla 14.</b> Distribución de pacientes por puntaje obtenido en la escala de Lattinen atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023 .....	148
<b>Tabla 15.</b> Distribución de pacientes por porcentaje global obtenido en el Perfil de Salud de Nottingham atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023. ....	149
<b>Tabla 16.</b> Distribución de pacientes por porcentaje obtenido en el apartado de Energía del Perfil de Salud de Nottingham atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023. ....	151
<b>Tabla 17.</b> Distribución de pacientes por porcentaje obtenido en el apartado de Dolor del Perfil de Salud de Nottingham atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023 .....	152

<b>Tabla 18.</b> Distribución de pacientes por porcentaje obtenido en el apartado de Movilidad del Perfil de Salud de Nottingham atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023. ....	153
<b>Tabla 19.</b> Distribución de pacientes por porcentaje obtenido en el apartado de Emocional del Perfil de Salud de Nottingham atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023 .....	153
<b>Tabla 20.</b> Distribución de pacientes por porcentaje obtenido en el apartado de Sueño del Perfil de Salud de Nottingham atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023. ....	154
<b>Tabla 21.</b> Distribución de pacientes por porcentaje obtenido en el apartado de Aislamiento Social del Perfil de Salud de Nottingham atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023. ....	155
<b>Tabla 22.</b> Distribución de pacientes por número de áreas limitadas por el estado de salud del Perfil de Salud de Nottingham atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023. ....	155
<b>Tabla 23.</b> Resultados estadísticos de asociación entre pacientes con dolor neuropático identificado por la escala DN4 y el puntaje global cuestionario NHP de calidad de vida, y los 6 apartados que lo conforman. ....	156
<b>Tabla 24.</b> Distribución de pacientes por provincia de procedencia y sexo según su categoría en el cuestionario de red de apoyo MOS atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023. ....	157
<b>Tabla 25.</b> Relación de las áreas lesionadas en la neuroimagen y el porcentaje de afectación del dolor neuropático de los pacientes atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023. ....	158

## Lista de figuras

Figura 1. Propuesta de descriptores de dolor crónico para la IASP.....	26
Figura 2. Factores psicológicos predictores de discapacidad y cronicidad.....	40
Figura 3. Esquema de conducta de enfermedad y dolor crónico.....	41
Figura 4. Posibles mecanismos de la relación entre dolor y sueño.....	50
Figura 5. Diagrama de flujo sobre los posibles responsables del HDPI.....	55
Figura 6. Distribución de pacientes según el IMC atendidos en el CENARE.....	157
Figura 7. Distribución de pacientes según el tiempo de aparición del dolor después del EVC.....	157
Figura 8. Distribución de pacientes según el tiempo que llevan con dolor crónico después de EVC.....	158
Figura 9. Histograma que muestra la frecuencia del puntaje de la EVA.....	158
Figura 10. Distribución por sexo según promedio de la EVA.....	159
Figura 11. Diagrama de dispersión que muestra la relación positiva del puntaje de la EVA con el apartado “dolor” del NHP.....	159
Figura 12. Diagrama de dispersión que muestra la relación positiva del puntaje de la prueba de Lattinen con la EVA.....	160
Figura 13. Diagrama de dispersión que muestra la relación positiva del puntaje de la escala de Rankin modificada con la EVA.....	160
Figura 14. Pacientes por puntaje obtenido en la escala de Lattinen.....	161
Figura 15. Histograma que muestra una distribución normal en el puntaje de la prueba de Lattinen.....	161
Figura 16. Diagrama de dispersión que muestra la relación de la prueba de Lattinen con el porcentaje de deterioro de la calidad de vida.....	162

Figura 17. Diagrama de dispersión que muestra la relación entre la escala PGI-1 en relación al porcentaje de deterioro de calidad de vida del NHP.....	162
Figura 18. Diagrama de dispersión que muestra la relación del puntaje obtenido en la escala de Rankin modificado y el apartado “movilidad” del NHP.....	163
Figura 19. Diagrama de dispersión que muestra la relación del puntaje obtenido en la escala de Rankin modificado y el apartado “dolor” del NHP.....	163
Figura 20. Diagrama de dispersión que muestra la relación del porcentaje obtenido en los apartados “movilidad” y “dolor” del NHP.....	164
Figura 21. Diagrama de dispersión que muestra la relación del porcentaje obtenido en los apartados “emocional” y “aislamiento social” del NHP.....	164
Figura 22. Diagrama de dispersión que muestra la relación del porcentaje obtenido en los apartados “movilidad” y “aislamiento social” del NHP.....	165
Figura 23. Gráfico que muestra la distribución por sexo del promedio de áreas afectadas del NHP.....	165
Figura 24. Gráfico que muestra la distribución de la red de apoyo vs la afectación en la calidad de vida.....	166
Figura 25. Esquema de vías de muerte celular en isquemia cerebral mediado por el Factor inducible de hipoxia-1 $\alpha$ .....	166
Figura 26. Ganglios Basales y Sistemas del Dolor.....	167
Figura 27. IRM BOLD. Activación de GB en dolor y analgesia.....	167

## Lista de abreviaturas

AA	Acontecimiento adversos
ABVD	Actividades básicas de vida diaria
ADT	Antidepresivos tricíclicos
AINES	Antinflamatorios no esteroideos
APME	Asta posterior de la medula espinal
BPI-SF	Cuestionario breve para la evaluación del dolor
CEC	Comité Ético Científico
CENARE	Centro Nacional de Rehabilitación
DCA	Daño cerebral adquirido
DCPI	Dolor central posictus
DN4	Douleur Neuropathique-4
DNC	Dolor neuropático central
DNCPE	Dolor neuropático central post-EVC
EVA	Escala Visual analógica
EVC	Evento Vascular Cerebral
FACs	Fármacos anticonvulsivantes
GB	Ganglios basales
HDH	Hombro doloroso del hemipléjico
IASP	Asociación internacional para el estudio del dolor
IMC	Índice de Masa Corporal
INEC	Instituto Nacional de Estadística y Censos

NHP	Perfil de Salud de Nottingham
NMDA	N-acetil D-aspartato
PGI-I	Patient Global Impression of Improvement
RM	Resonancia magnética
RRVMB	Región rostral ventromedial del bulbo
SDRC	Síndrome de dolor regional complejo
SNC	Sistema nervioso central
TAC	Tomografía axial computarizada
TCE	Trauma craneoencefálico
TRP	Receptores de potencial transitorio



UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA

SEP Sistema de  
Estudios de Posgrado

**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, Juan Pablo Muñoz Murillo, con cédula de identidad 206940819, en mi condición de autor del TFG titulado Caracterización del dolor crónico en pacientes posterior a un evento cerebrovascular que son atendidos en el Centro Nacional de Rehabilitación (CENARE) entre enero y marzo del 2023.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO \*

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

**FIRMA ESTUDIANTE**

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## Introducción

A lo largo de la historia el concepto de dolor ha ido evolucionando, desde ser visto de una perspectiva biomédica simplista, hasta que autores como Leriche o Wilson, amplían este concepto a perspectivas multidimensionales, tomando en cuenta que este se convierte en una sensación subjetiva y diferente para cada individuo, no solo una respuesta física sino también afectiva desagradable, condicionado por factores bio-psico-socio-espirituales, en los cuales se influye bidireccionalmente (1). Lo anterior es aún más cierto para el dolor crónico, visto actualmente como una entidad nosológica propia. Debido a que este es presentado por un importante número de pacientes que han tenido un evento cerebrovascular, el cual va desde dolor osteomuscular, neuropático, hasta el síndrome de dolor regional complejo (2), es de suma importancia describir las características de esta población que desafortunadamente reúne dos de las patologías que llevan a una importante morbimortalidad.

Las estimaciones de la prevalencia del dolor crónico post EVC varían ampliamente (10-70%) (3). Según reporta Harrison et al, el tipo de dolor crónico más frecuente en el paciente post EVC, es el dolor central, seguido del dolor neuropático periférico, el dolor por espasticidad, la subluxación articular y el síndrome de dolor regional complejo (4).

El dolor crónico post EVC, se debe tanto a mecanismos nociceptivos como neuropáticos, y guarda una relación estrecha con las lesiones de estructuras del SNC. Se ha visto que el dolor crónico lleva a depresión, disfunción cognitiva y deterioro en la calidad de vida (2). La cuantificación del dolor por medio escalas debidamente validadas puede conducir a una mejor identificación y tratamiento efectivo del dolor posterior al EVC, llevando a mejorar la comodidad, estado de ánimo, rehabilitación y calidad de vida del paciente (5).

En Latinoamérica este tema ha sido ampliamente descrito (6,7,8,9), tanto en la caracterización de los tipos de dolor, como a través de una amplia lista de mecanismos posibles que involucra todas las áreas de la “matriz del dolor” (10).



La caracterización de cada tipo de dolor es fundamental para brindar el tratamiento adecuado, pues es en función de estas características diferentes fármacos estarán o no indicados (AINES, esteroides, FACs, ADT, opioides, entre otros) (11,12). Se debe comenzar el tratamiento al momento del diagnóstico de dolor, al tiempo que se completan estudios. El o los fármacos, así como su dosificación también serán determinados por las comorbilidades del paciente, la respuesta al dolor, y la tolerancia o aparición de efectos adversos. Se debe dar seguimiento, esperando al menos un 50% de reducción del dolor, considerar aspectos como limitación de actividades diarias, trabajo, calidad de sueño, etc. El manejo interdisciplinario con psicología, psiquiatría, terapia física u ocupacional en caso de ser necesario, es lo ideal. En caso de falla terapéutica se debe referir a una unidad del dolor especializada para evaluar tratamientos invasivos como bloqueos o técnicas de neuromodulación (5,13,14, 15).

El tratamiento como se anota resulta complejo en muchos casos por la coexistencia de diferentes tipos de dolor en un mismo individuo, demás comorbilidades y aspectos, que deben abordarse integralmente en todo paciente con dolor para la terapéutica más adecuada; es esa la razón por la que una caracterización inicial lo más completa posible es fundamental al momento del abordaje del tipo de población con la que se trabajará. Contrario a lo presentado, en Costa Rica no existen estudios sobre dolor crónico en enfermedad cerebrovascular, un único estudio en el país reporta una prevalencia nacional del dolor crónico en general del 28.8% en población adulta, (16) lo que se traduce en un vacío de información sobre la situación que se desea investigar

# **CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO**

## **Sección I: Fisiopatología del dolor**

La transmisión de la información sensorial se efectúa a través de una serie de fases que se extienden desde los receptores cutáneos hasta áreas corticales secundarias implicadas en la integración de información de diversos orígenes (17.)

El inicio de la información sensorial y nociceptiva se encuentra concretamente en la epidermis, donde se localizan los corpúsculos de Meissner y los discos de Merkel, y la dermis, donde se encuentran los corpúsculos de Pacini y los de Ruffini. Junto a terminaciones nerviosas libres y de pequeño calibre se completan los receptores periféricos que suponen el primer paso en la transmisión de la información sensitiva (18)

La información que captan estos receptores se transmite a través de diversos tipos de fibras hasta el AMPE. Estas fibras nerviosas son de tres tipos:

- Fibras C, principalmente nociceptivas, no mielinizadas, y constituyen entre el 60 y el 90% de todas las fibras sensitivas originarias de la piel (17, 18).
- Fibras A $\delta$ , también nociceptivas, de mayor tamaño que las anteriores y parcialmente mielinizadas. Son menos frecuentes que las fibras C y tienen umbrales de dolor más elevados, lo que significa que se activan posteriormente a las fibras C y cuando la intensidad del dolor es mayor (17,18).
- Fibras A $\beta$ , que transmiten la sensibilidad no dolorosa e incluyen diversos tipos como la propioceptiva, la vibratoria y la táctil. Son fibras muy mielinizadas, de mayor tamaño y que transmiten la información de forma más rápida. Aunque en condiciones normales no transmiten dolor, en ciertas patologías estas fibras pierden el revestimiento de la mielina y se produce una sobreexpresión de canales de sodio, lo que hace que transmitan información nociceptiva, sobre todo en relación al fenómeno de alodinia (transmisión dolorosa tras estímulos no dolorosos). (17,18).

Estas diferentes fibras viajan junto a los nervios periféricos hasta los agujeros de conjunción de la columna vertebral, donde se dividen en una raíz anterior y otra posterior. Mientras que la anterior es predominantemente motora, la posterior es la

que transmite todos los tipos de sensibilidad. En esta raíz posterior se localiza el ganglio de la raíz posterior, que está compuesto por somas neuronales de las neuronas cuyo axón forma las fibras transmisoras de la sensibilidad que se han comentado hasta ahora (17)

Estas neuronas son pseudomonopolares, lo que significa que tienen un único axón que, poco después de su origen, se divide en una proyección periférica, que se dirige hasta la piel y otras estructuras para captar la sensibilidad periférica, y una proyección central, que lleva la información sensitiva hasta el AMPE (17)

Se está dando una importancia creciente a los ganglios de las raíces posteriores, debido a que se piensa que tienen un papel importante en la génesis de dolor neuropático y en la modulación del mismo. Se ha confirmado que la sobreexpresión de algunos canales en estas neuronas pseudomonopolares, es capaz de transmitir de forma errónea la sensibilidad hasta el APME y favorecer fenómenos de sensibilización central (17).

Las proyecciones centrales de estos axones acceden al asta posterior de la médula y allí establecen o no sinapsis con neuronas locales dependiendo del tipo de sensibilidad que porten, estableciéndose a partir de este momento varios tipos de vías que transmiten diversos tipos de sensibilidad (18).

- Las fibras A $\beta$ , que habitualmente no transmiten información dolorosa, forman la vía de los cordones posteriores y ascienden a través de la parte posterior de la médula hasta entrar en el bulbo raquídeo, donde realizan una sinapsis con somas neuronales en unas estaciones de relevo que reciben el nombre de núcleos de Goll y Burdach, y que también se llaman núcleos grácil y cuneatus o simplemente núcleos de los cordones posteriores (18).
- El dolor, junto a la sensibilidad térmica, transmitido por las fibras C y A $\delta$ , se transmite a partir de la vía espinotalámica, que consiste en una primera estación de relevo mediante una sinapsis en el APME. Desde aquí, surge una segunda neurona, que se decusa hasta la región contralateral de la médula y se sitúa lateralmente para formar el haz espinotalámico (18).

La sensibilidad no dolorosa, una vez se ha establecido la sinapsis en los núcleos del cordón posterior, surge una segunda neurona que se decusa y forma el llamado lemnisco medial, transmitiéndose a lo largo del tronco del encéfalo contralateral hasta el tálamo, concretamente el núcleo ventral posteromedial, donde se realiza una segunda sinapsis y se establece el contacto con una tercera neurona, que transmite información hasta la corteza somatosensorial primaria, haciendo consciente la sensibilidad. Desde esta región cortical, la información se difunde hacia numerosas estructuras que la utilizan para funciones más complejas, como la corteza somatosensorial secundaria, la corteza motora y distintas cortezas de asociación (18).

La sensibilidad no dolorosa de la cara, tiene una base anatómica diferente de la descrita hasta ahora, ya que no se vehicula a través de la médula espinal sino del nervio trigémino. Estas fibras son las proyecciones periféricas de unas neuronas pseudomonopolares que se localizan en el ganglio de Gasser. Allí se encuentra el soma, neuronas de unas neuronas cuya proyección central constituye el nervio periférico y se dirige hasta el tronco del encéfalo y realiza una sinapsis en el núcleo del trigémino, concretamente en el subnúcleo principal del mismo. Desde aquí surge una segunda neurona que se decusa hasta el lado contrario y forma el haz trigémino-talámico, el cual asciende en paralelo al lemnisco medial a lo largo del tronco del encéfalo y finalmente termina realizando una segunda sinapsis en el núcleo ventral posteromedial del tálamo, de donde surge una tercera neurona que llega hasta la corteza somatosensorial primaria y que no se mezcla con la información que procede del resto del cuerpo, debido a la organización somatotópica existente en la corteza cerebral (18,19).

Por su parte, la sensibilidad dolorosa y térmica, una vez han constituido el haz espinotalámico se divide en dos trayectos con funciones ligeramente diferentes y que reciben el nombre de tracto medial y tracto lateral, que viajan en paralelo a lo largo de todo el tronco del encéfalo hasta el tálamo (18).

El tracto lateral del haz espinotalámico, que también recibe el nombre de vía directa, está implicado en la transmisión directa del dolor y llega hasta el núcleo ventral

posterolateral del tálamo, donde establece una sinapsis con otra neurona que finalmente traslada la información térmica y dolorosa hasta la corteza somatosensorial primaria (18).

- El tracto medial del haz espinotalámico, que también recibe el nombre de vía indirecta, está implicado en los procesos emocionales asociados al dolor, así como la atención y el aspecto anímico. A diferencia de la vía directa, las neuronas de este tracto terminan realizando una sinapsis en el núcleo medial dorsal del tálamo y en los núcleos ventrales posteriores. Desde estas estructuras surgen dos vías con funciones ligeramente diferentes: el tracto espino-retículo-tálamo-cortical, o sistema ARAS, implicado en la atención, y el tracto espino-mesencefálico-límbico, que se relaciona sobre todo con el impacto emocional (18,19).

El tracto medial ha adquirido un interés creciente en los últimos años, ya que han surgido tratamientos que intentan cubrir estos aspectos emocionales del dolor, actuando directamente sobre esta vía y las cortezas cerebrales involucradas.

De hecho, se conoce que el tracto espino-retículo-tálamo-cortical transmite información dolorosa hasta regiones corticales que tienen un gran interés en el procesamiento del dolor como pueden ser la corteza cingulada anterior, la corteza prefrontal dorsolateral y la amígdala cerebral. Las funciones de estas estructuras son ligeramente diferentes (19).

- La corteza cingulada anterior se relaciona con la percepción de la intensidad del dolor, así como las emociones asociadas al mismo. También se ha visto que esta estructura está implicada en el estrés crónico y la depresión crónica que se objetiva con gran frecuencia en las patologías dolorosas crónicas (19).
- La corteza prefrontal dorsolateral se relaciona sobre todo con la atención al dolor y se ha confirmado que algunas técnicas que son capaces de modular esta región cerebral como la estimulación magnética transcraneal y son capaces de reducir la atención al dolor en algunas escalas (19):

- La amígdala cerebral, por su parte está relacionada también con el procesamiento emocional del dolor, así como algunos conceptos ligados al mismo como la ansiedad crónica relacionada con las patologías dolorosas crónicas (19).

Algunas de estas estructuras corticales, como las cortezas cingulada y prefrontal dorsolateral emiten proyecciones inhibitorias que llegan al APME, con lo que bloquearían la entrada de las aferentes dolorosas produciendo un mecanismo de retroalimentación y control sobre este tipo de información. (17)

Tanto la información dolorosa como la no dolorosa tiene una distribución peculiar en la corteza somatosensorial primaria, donde apenas se mezcla la información de dos áreas anatómicas diferentes. Esta organización somatotópica, cuando se representa de forma visual forma el llamado homúnculo cortical sensitivo u homúnculo de Penfield. (18)

## **Sección II: La matriz del dolor**

Como se ha comentado la nocicepción es un evento sumamente complejo donde intervienen elementos periféricos, por ejemplo, los axones A delta y C que inervan los tejidos dañados, y axones centrales, que proyectan a diferentes estructuras dentro del sistema nervioso central que participan en la interpretación de los diversos componentes discriminativos, emocionales, afectivos, cognitivos asociados a la modalidad sensorial reconocida como dolor.

Estas principales regiones encefálicas se activan durante la experiencia dolorosa, son bilateralmente activas, pero con mayor activación en el hemisferio contralateral. Lo anterior sustenta que en el encéfalo no hay un único “centro del dolor”; hay cada vez más información proveniente de diversas fuentes acreditadas donde se reporta que más bien, se trata, de áreas interconectadas en la corteza cerebral y subcorteza, en las que se perciben aspectos diferentes del dolor. Hasta hace unos pocos años atrás la literatura neurofisiológica en relación con el dolor señalaba casi exclusivamente al tálamo, y a la corteza somatosensorial en el lóbulo parietal, como estructuras vinculadas a la percepción y la localización respectivamente de esta modalidad sensorial. (20)

Los estudios de neuroimagen, principalmente los basados en resonancia magnética funcional, han descubierto una red de estructuras encefálicas en las que terminan la vía nociceptiva, a las que se denomina “matriz del dolor”; este conjunto de estructuras procesa información relacionada con los diversos componentes asociados a la modalidad sensorial de dolor. (21)

La red incluye de forma sistemática:

1. La corteza insular.
2. La corteza cingulada anterior.
3. Las cortezas somatosensitivas (I y II).
4. Núcleos talámicos.
5. Áreas corticales prefrontales.
6. La amígdala.



Según estudios realizados sobre divisiones funcionales y anatómicas del tálamo, esta estructura sigue constituyendo el principal centro regulador de los estímulos nociceptivos hacia estructuras corticales y subcorticales, lo anterior está sustentado en sus conexiones con láminas medulares y trigeminales específicas en diversas especies animales y en el ser humano. (20, 21)

La corteza somatosensorial primaria (SI) en la circunvolución poscentral del lóbulo parietal y la corteza somatosensorial secundaria (SII) en el opérculo parietal; principalmente la primera está implicada en el aspecto sensorial discriminativo del dolor (20). Las áreas relacionadas con los aspectos cognoscitivos, afectivo, emocional y conductual del dolor son:

- La corteza insular (CI) por debajo de los lóbulos temporal y frontal al nivel de la cisura de Silvio. La estimulación eléctrica de la corteza insular posterior induce sensaciones dolorosas o térmicas en distintos lugares del hemicuerpo contralateral, y la lesión de esta región puede producir asimbolia al dolor (el dolor se percibe, pero no causa sufrimiento). (21)
- La corteza cingulada anterior (CCA) por encima de la circunvolución del cuerpo calloso. Desempeña un papel fundamental en el procesamiento del dolor en el ser humano, integrando los diversos componentes del dolor: sensibilidad, actividad, vigilancia, emoción y motivación. (21)
- Las zonas corticales prefrontales, cada vez son más los datos que la relacionan con la red encefálica para el dolor. Así pues, esta zona cortical interviene en funciones cognitivas: como la planificación, toma de decisiones y detección de resultados desfavorables, la evitación de elecciones arriesgadas basadas en emociones y conductas orientadas a objetivos. (21)
- Otras áreas relacionadas con el sistema límbico, y en particular el conjunto de núcleos que conforma la amígdala participan en la relación recíproca entre el dolor persistente y estados afectivos negativos como el miedo, la ansiedad y la depresión. Cada vez hay más indicios que apuntan a la amígdala como un lugar importante de dicha interacción. (21)

La percepción del dolor es una experiencia compleja en la que los factores, discriminativos, emotivos, cognitivos y la experiencia previa asumen un papel determinante en el dolor que se percibe. La experiencia dolorosa no es una respuesta directa y proporcionada a los estímulos nocivos. (19)

Hay muchos factores a nivel de los relevos sinápticos que modula la vía estímulo-respuesta; al conjunto de estas regiones encefálicas se le reconoce como matriz del dolor y su función permite precisar los estímulos dañinos que promueven dolor y determinar también otros elementos asociados. (19)

### **Sección III: Vías moduladoras descendentes**

Además de las regiones anatómicas que ya se han comentado, existen otras áreas del sistema nervioso central donde se produce una modulación de esta información. Las más importantes se comentan a continuación:

- Asta posterior de la médula y teoría de la compuerta. Una de las teorías que más importancia ha tenido a lo largo de los años sobre la modulación del dolor es la teoría de la puerta de entrada o de la compuerta, propuesta inicialmente por Ronald Melzack y Patrick Wall en 1965. Según esta teoría, los estímulos no dolorosos bloquean la transmisión del estímulo doloroso, por lo que se evita que la información algésica viaje hasta el sistema nervioso central y, de esta forma, se pueda llegar a suprimir el dolor (22).

Aunque el mecanismo exacto por el que se produce esta interacción entre la información algésica y la no nociceptiva no se conoce, la teoría propuesta es que tanto las fibras nerviosas finales, que transmiten el dolor, como las de gran tamaño, que transmiten la información relativa al tacto, la presión y la vibración, llevan información hasta el APME. En esa localización existen unas interneuronas inhibitorias que modulan el ascenso de la información hasta el cerebro, de tal forma que las fibras aferentes hasta el APME pueden llevar la información a células transmisoras que envían información dolorosa hasta niveles superiores, o a las interneuronas inhibitorias que la bloquean (22).

Según la teoría propuesta, las fibras finas de pequeño tamaño bloquean a las interneuronas inhibitorias, con lo que permiten que las células transmisoras actúen y envíen dolor al cerebro. Por su parte, las fibras de gran diámetro actúan a través de la célula inhibidora, lo que bloquea finalmente la transmisión del dolor (22).

- Sustancia gris periacueductal. Esta región se encuentra situada en el mesencéfalo y rodea al acueducto central del sistema ventricular. Se sabe que su estimulación produce analgésica sin producir parestesias u otras alteraciones sensitivas y que tiene un papel directo en la estimulación de las vías descendentes que inhiben directa e indirectamente los nociceptores del APME. La sustancia gris

periacueductal integra impulsos procedentes del sistema límbico y diencefalo que ascienden como impulsos nociceptivos del APME (23).

La fuente principal de aferencias diencefálicas a la sustancia gris periacueductal la constituye el hipotálamo, de tal modo que la estimulación eléctrica o la microinyección de opiáceos en ciertas regiones hipotalámicas producen analgesia, siendo este efecto mediado a través de la sustancia gris periacueductal. Otras aferencias de la sustancia gris periacueductal proceden de la corteza medial prefrontal y de la amígdala. Esta última recibe proyecciones desde el hipocampo y el neocórtex, y constituye otra de las mayores fuentes de aferencias hacia la sustancia gris periacueductal (23).

- Región reticular bulbar del tronco del encéfalo. La región reticular bulbar incluye al núcleo magno del rafe y la formación reticular adyacente que se extiende ventral al núcleo reticular gigantocelular. Se ha demostrado que la aplicación de estimulación eléctrica o la microinyección de opioides o de aminoácidos excitadores en la región reticular bulbar produce analgesia e inhibición de las neuronas del AMPE que responden a estímulos dolorosos, con lo que parece clara la relación entre ambas estructuras. En la región reticular bulbar, el núcleo magno del rafe ha sido descrito como un lugar primordial del sistema analgésico endógeno, debido por un lado a las conexiones que establece con la sustancia gris periacueductal y por otro, a las relaciones que establece con el AMPE a través del fascículo dorsolateral (23, 24).

#### **Sección IV: Modulación a nivel de la Medula espinal y el SNP**

##### **Modulación a nivel de sistema nervioso periférico.**

A nivel de nervio periférico los procesos de suprarregulación e infrarregulación se dan de manera simultánea, corresponden a mecanismos que modulan la intensidad de señal que se transmite a nivel del sistema nervioso central. Es probable que la actuación de solo uno de los 2 mecanismos lleve al incremento persistente del dolor o la analgesia respectivamente (25).

El sistema nervioso periférico no es solamente un cable de electricidad que conduce una corriente eléctrica, sino que es un sistema complejo y dinámico, capaz de sintetizar una serie de sustancias como neuropéptidos y otras en relación con el sistema inmune, por medio de las cuales logra la autorregulación (25).

El aspecto principal de la infrarregulación es un incremento en las concentraciones de GMPc, a costa de la activación de óxido nítrico, que a su vez se activa por medio de la ON-sintetasa, la cual es el blanco de los opioides (25).

El tejido linfoide asociado a los nervios es una parte crucial de la modulación periférica, corresponde a células inmunes que se congregan alrededor de terminaciones nerviosas. En este nivel el sistema inmune puede mediar acciones pro-nociceptivas y anti-nociceptivas; en relación con esto los macrófagos y linfocitos posterior a la estimulación por IL-1 producen y liberan opioides como  $\beta$ -endorfina y metencefalina, que se unen y estimulan receptores opioides periféricos, con la consiguiente antinocicepción (25)

El acceso de los opioides liberados por células del sistema inmune a los receptores periféricos, es facilitado por el proceso inflamatorio que usualmente acompaña a los estados dolorosos, esto por varios mecanismos: disrupción del perineuro, crecimiento de las terminaciones nerviosas periféricas, activación de los recetores de opioides, el bajo pH incrementa la interacción del receptor opioide con la proteína G, aumento de las concentraciones de AMPc y aumento del transporte axonal periférico de dichos receptores. (25)

En vista de lo anterior, una de las funciones del sistema inmunológico, respecto al dolor a nivel periférico es mediar la anti-nocicepción, por lo que se infiere que la inmunosupresión podría llevar a una disminución del umbral doloroso y por ende a la hiperalgesia. (25)

### **Modulación a nivel del asta posterior de la médula espinal (APME)**

Desde la sustancia gris periacuaductal y periventricular, se general impulsos descendentes a la región rostral ventromedial del bulbo (RRVMB), donde se liberan endorfinas y encefalinas; desde la RRVMB se general impulsos excitatorios que viajan por el cordón dorsolateral de la medula espinal, hasta llegar a la lámina II, donde se libera serotonina, y mediante la interneurona inhibitoria, que libera encefalina en la neurona de proyección e inhibe la transmisión nociceptiva, por un mecanismo principalmente de tipo presináptico, es decir inhibiendo la transmisión del dolor a nivel del botón presináptico. (26)

Los receptores de opioides también son encontrados a nivel postsinápticos, pero son los presinápticos los que constituyen el 75 % de estos, con una ubicación estratégica. Al activarse estos hiperpolarizan las fibras C, por medio de la abertura de canales de K<sup>+</sup>, impidiendo la liberación de neurotransmisores de la vía nociceptiva, mientras la activación de los receptores postsinápticos inhibe la respuesta de las neuronas espinales (25,26).

En la lámina II se observan 2 tipos de interneurona: las células limitantes de Cajal (CLC) y las centrales de Cajal (CCC). Ambas cuentan con dendritas que realizan contactos a la misma lamina y laminas adyacentes, en pocos niveles, a través del tracto de Lissauer, y con la lámina II contralateral por medio de la comisura posterior. Las CLC reciben múltiples aferencias nociceptivas y no nociceptivas, además de terminaciones del sistema regulador descendente, y se proyecta a la lámina I, como en estas células predomina la actividad excitatoria, se deduce que parte de la información llega a la lámina I lo hace por medio de las CLC, que actúan como un regulador, según la actividad en que se encuentra (25,26).

Las CCC tiene prolongaciones axonales y dendríticas que no salen de la lámina II, reciben aferencias no nociceptivas y contactan con dendritas de neuronas espinotalámicas que recorren la lámina II y con CLC; presentan una actividad de predominio inhibitoria (26).

La APME no es solo un nivel de relevo de las vías nociceptivas ascendentes, la citoarquitectura de la lámina II muestra que existen una serie de sistemas segmentarios e intersegmentarios localizados que modulan las aferencias del dolor (26).

Se ha descrito que las fibras aferentes pueden modular la nocicepción. Las fibras  $A\alpha$  y  $A\beta$  estimulan interneuronas encefalinérgicas en la APME bloqueando a la primera neurona nociceptiva; así la estimulación de receptores cutáneos no-nociceptivos, ocasiona inhibición de la transmisión dolorosa (26).

En la APME, en situaciones de hiperalgesia mediados por receptores NMDA, aumenta la expresión y transcripción genética de los neurotransmisores en el SNC como la dinorfina y encefalina. El seguimiento del ARNm para la preprodinorfina muestra que comienza a aumentar a las 4 horas de iniciado el proceso doloroso y que la dinorfina aumentaba a los 2 días de iniciada la respuesta neural. Consistentemente, un estímulo nocivo en una parte del cuerpo inhibe la nocicepción en segmentos espinales en partes distantes del cuerpo. Cabe anotar que la naloxona, aunque no induce dolor en ausencia de lesión, aumenta el dolor en situaciones de injuria; lo cual reafirma el control inhibitorio mediado por opioides endógenos, activados por señales nociceptivas, liberando encefalinas a nivel espinal y supraespinal. (25,26).

## **Sección V: Mecanismo de cronicidad del dolor**

Una característica del dolor es la capacidad de sensibilización, que, a diferencia de otras modalidades sensoriales, puede aumentar a manera de retroalimentación positiva la señal nociceptiva.

La sensibilización puede describir una respuesta aumentada de los nociceptores, si es a nivel periférico; un incremento en la excitabilidad de las neuronas medulares, si se trata de sensibilización central, o en zonas corticales (27).

La fisiopatología de esta modalidad esta mediada por diversas sustancias, que actúan a través de mecanismos moleculares y celulares:

- Cambios moleculares: acumulación y expresión de canales de sodio a nivel periférico; incremento a los receptores NMDA, reducción de la actividad gabaérgica, cambios en la permeabilidad del calcio en las neuronas e incremento en las citoquinas, factores quimiotácticos, factores de crecimiento y ATP; lo anterior en un contexto de neuroinflamación (27).
- Cambios celulares mayores: descargas nerviosas ectópicas y espontaneas, hiperexcitabilidad central y periférica; cambios fenotípicos en las vías de conducción, neurodegeneración y reorganización de la morfología celular (27).

La sensibilización no debe confundirse con la alodinia ni hiperalgesia, la primero se refiere al dolor causado por estímulos no dolorosos, mientras que la hiperalgesia es la percepción aumentada del dolor y puede involucrar mecanismos supraespinales, como la sensibilización. Existen múltiples mecanismos que promueven el dolor crónico: sensibilización periférica y central, excitabilidad ectópica, reorganización estructural /cambio fenotípico de las neuronas, degeneración sensorial primaria y desinhibición (28).



## **Sensibilización periférica**

La inflamación en los tejidos resulta en cambios en el ambiente químico de las terminales de los nociceptores, las células dañadas sintetizan y liberan citoquinas, quimioquinas, histamina, bradiquinina, factores de crecimiento y prostaglandinas a nivel intracelular, además de iones que se libran y propician un ambiente más ácido. Mediadores proinflamatorios como el leucotrieno B<sub>4</sub> reclutan células inflamatorias al lugar del daño tisular. Algunos de estos mediadores, como IL-1 $\beta$ , también activan directamente la terminal nociceptiva y producen dolor; otros la sensibilizan a estímulos posteriores (28).

Los receptores TRP son una familia amplia de canales iónicos activados por ligando que se expresan en los nociceptores y generan flujo de cationes hacia el interior celular una vez activados; muestran una notable preferencia por los iones de calcio (27)

Los receptores de potencial transitorio V1 (TRPV1), expresados en los nociceptores, son canales catiónicos no selectivos permeables al calcio, cerrados por calor, pH bajo o mediadores químicos (endovalinoides). Facilitan la entrada de calcio y la despolarización del nociceptor exponiendo a las neuronas medulares a mayores niveles de neurotransmisores y aumento de la probabilidad de activación de la neurona postsináptica. Son capaces de producir dolor incluso después de la lesión; ha demostrado tener un papel preponderante en el desarrollo del dolor neuropático y la hiperalgesia. Su co-expresión con otros receptores como el de purina P2X y los de bradiquinina B1 y B2, receptores involucrados en la neuroinflamación, facilita este fenómeno, ya que su activación va ligado a la activación de estos. (27)

Es bien conocido el rol de los receptores NMDA en la hiperexcitabilidad de las neuronas del APME tras la estimulación de fibras C en situaciones de dolor persistente. Sin embargo, las neuronas sensoriales también expresan receptores de glutamato, y por tanto, son susceptibles de contribuir al inicio y mantenimiento de la sensibilización periférica, mediante el incremento de la actividad glutamatérgica. Al igual que en las neuronas del APME, los receptores NMDA

periféricos, no responden a estímulos normales de dolor ya que son de baja frecuencia; esto debido a que estos receptores están normalmente bloqueados por el ion  $Mg^{++}$  extracelular voltaje-dependiente, así, frecuencias altas y estímulos prolongados como ocurre en el dolor crónico, despolarizando la membrana lo suficiente para el ion  $Mg^{++}$  se desligue del receptor y permita la activación con el consiguiente ingreso del calcio. (27)

El nociceptor sensibilizado hay mayor entrada de calcio por la activación de canales de calcio regulados por voltaje, el resultado es una despolarización de la fibra aferente a umbrales más bajos, exponiendo a las neuronal medulares a mayores niveles de neurotransmisores y el aumento de la probabilidad de activación de la neurona postsináptica. (27)

### **Sensibilización central**

La sensibilización central corresponde a un estado neurofisiológico donde hay un aumento de la respuesta neuronal y sus conexiones en el neuroeje para la transmisión del dolor. Se produce por el incremento de la excitabilidad de las neuronas, de la eficacia sináptica y/o la disminución de los mecanismos inhibitorios de la respuesta nociceptiva. Lo anterior resulta en el reclutamiento de señales nociceptivas inocuas y la generación de una señal amplificada. (29)

La sensibilización inicial a la transferencia sináptica es dependiente de la actividad, desencadenada por la transferencia del nociceptor a la médula espinal. Cambios en las transcripciones posteriores a nivel molecular en la neurona del APME, produce el mantenimiento de la sensibilización más allá de la duración del estímulo inicial, por lo que los estímulos no dolorosos previos ahora generan un potencial de acción incrementado. (29)

En la actualidad se conoce que para inducir sensibilización central es necesario un estímulo intenso, repetitivo y sostenido, y no es necesaria la lesión del tejido periférico. Sin embargo, el estímulo tóxico producido ante una lesión franca casi siempre induce sensibilización central, siendo este fenómeno más evidente después de la lesión quirúrgica o un trauma. (30)

Aunque se puede parecer a la sensibilización periférica, la central difiere de manera importante de esta, tanto por su fisiopatología como de sus manifestaciones clínicas. La sensibilización periférica representa una reducción en el umbral y aumento en la respuesta de los nociceptores, cuando las terminales periféricas están expuestas a mediadores de inflamación, por lo que la sensibilización periférica se delimita al sitio de la lesión, en general se requiere una patología periférica para su curso y mantenimiento. En el caso de la sensibilización central, el dolor que se experimentan no traduce necesariamente la presencia de un estímulo periférico. Cabe a anotar que en la sensibilización periférica juega un rol importante los estímulos térmicos, no así los mecánicos, siendo estos primordiales en la central. En esta última se integran estímulos dolorosos conducidos por vías que en condiciones normales no lo hacen, como las fibras A $\beta$  (28, 30).

Otro mecanismo de importancia en el proceso de sensibilización central es en el que el receptor NMDA es fosforilado, aumentando su distribución en la membrana sináptica, así como su capacidad de respuesta al glutamato; esto último mediante la eliminación del bloqueo producido por un ion magnesio voltaje dependiente, lo que aumento el tiempo de apertura del canal. El aumento de la excitabilidad de la neurona del APME, se traduce en que puede ser activada por estímulos que no llegan al umbral, y con mayor respuesta a los estímulos que superan el mismo (30).

La interacción neuroinmune que resulta de la acción de señales químicas producidas por células inflamatorias en las fibras nerviosas contribuyen al mecanismo en cuestión. Las células gliales en la medula espinal normal pueden activarse rápidamente después de una lesión nerviosa; las cuales son una fuente de citoquinas y quimioquinas, que actúan sobre las neuronas y células gliales alterando patrones transcripcionales. Se ha demostrado que la quimioquina CXCL1 y su principal receptor CXCR2 expresados en neuronas y astrocitos medulares, están implicados en el mantenimiento del dolor neuropático e inflamatorio. (29)

## **Sección VI: Tipos de dolor**

### **Dolor nociceptivo**

El dolor de origen nociceptivo es el causado por un estímulo doloroso sobre los nociceptores dentro de un tejido no neuronal y con un mecanismo de activación somato-sensorial conservado. Dependiendo del lugar de origen se divide en dolor somático y dolor visceral. El somático es el generado a partir de la activación de nociceptores ubicados en la piel y membranas mucosas (superficial), en los huesos, ligamentos, tendones, músculos, fascias y vasos sanguíneos (profundo). Por otro lado, el dolor visceral, es el ocasionado por la activación de receptores a nivel de los órganos viscerales internos de nuestro cuerpo; y está relacionado con el sistema autónomo o vegetativo (31).

El tipo de dolor tras ictus más frecuente es el nociceptivo, frente al neuropático. El dolor musculoesquelético más específico tras un ictus es el dolor de hombro. El dolor nociceptivo tras ictus puede derivar de una inmovilización prolongada y posturas anormales, que exacerban condiciones musculoesqueléticas dolorosas previas, como la osteoartritis (32).

### **Dolor neuropático**

Se puede definir el dolor neuropático central (DNC) como el síndrome doloroso sobrevenido por una lesión aguda en alguna estructura del sistema nervioso central, gestado por una respuesta secundariamente modificada de los múltiples mecanismos estructurales de modulación, distorsionados por el daño. Este dolor, no cumple una función protectora y no tiene rentabilidad biológica. Por el contrario, genera la inadaptación y la percepción anormal de los impulsos dolorosos y no dolorosos, ocasionando varios desórdenes de las funciones del SNC (31)

El ictus es una de las causas de dolor central más habituales. Habitualmente este tipo de dolor es conocido en el ictus por su síndrome de dolor post daño talámico (Síndrome Dejerine Roussy). Otras patologías del SNC que pueden desencadenar este dolor serían las lesiones medulares, la esclerosis múltiple, y la enfermedad de Parkinson, con una prevalencia superior al 7-10%, inicialmente calculada en

términos generales, para la prevalencia global del DNC. Además de las referidas, patologías del SNC con menor proporción de presentación de dolor central serían el traumatismo cráneo encefálico y medular, lesiones secundarias a intervenciones neuroquirúrgicas, tumores del SNC y malformaciones arteriovenosas, infecciones encefálicas y medulares, enfermedades autoinmunes con expresión inflamatoria del SNC y epilepsia. (32)

En España, la prevalencia del dolor neuropático central sería del 2.4%. La incidencia del dolor central post EVC (DNCPE) es incierta, con estimaciones que varían entre el 5-45%, siendo frecuentemente infradiagnosticado. Se atribuye esta variabilidad en la incidencia a la heterogeneidad etiológica, las localizaciones de la lesión, el diseño del estudio y momento desde el accidente. (33)

El DNCPE suele iniciarse días tras la lesión, siendo la mayoría sintomático al primer mes. En aproximadamente un 25% de casos puede aparecer en la etapa aguda o subaguda post-ictus, sin embargo, lo usual, es su desarrollo a los 3-6 meses tras la lesión. Estudios prospectivos, revelan que el 2,7% de los pacientes que sufrieron un ictus padecieron DNCPE transcurrido 1 año, y que otro 25% lo sufre dentro de los primeros 6 meses tras un infarto en el tronco cerebral. El inicio tardío del fenómeno doloroso induce a pensar que es más producto de la reorganización de circuitos neuronales, que por la lesión misma. (34)

Este tipo de dolor se asocia más frecuentemente a lesiones del núcleo ventro-caudal del tálamo a partir de lesiones en el territorio de la arteria talámica geniculada, y a lesiones de tronco de encéfalo (región lateral del bulbo como por ejemplo en el caso del Síndrome de Wallemberg). Lesiones en el área opercular-insular y perisilviana posterior, también pueden producirlo. El puente, localizaciones supratentoriales y prácticamente cualquier territorio que involucre las vías del dolor ascendente y descendente, pueden estar comprometidos, con prevalencias distintas para cada una de las localizaciones, según los diferentes estudios. Es importante destacar que no existe relación del cuadro de dolor central con el tipo de ictus (en el caso del DNCPE) o con el tamaño de la lesión, sino con la localización de la misma. Se

manifiesta con o sin otras alteraciones sensitivas acompañantes en la zona corporal concerniente al territorio cerebral afectado. (27,32, 34)

El dolor central puede que se combine, y en ocasiones se confunda, con la espasticidad dolorosa. Es diferente al dolor musculoesquelético. Es descrito por los pacientes como una pérdida de sensibilidad normal asociada a un dolor tipo urente o punzante, implicando frecuentemente la presencia de alodinia y disestesias desencadenadas por la estimulación táctil, el frío o el movimiento en la zona afectada. Suele ser continuo o intermitente, y puede empeorar con calor, frío o estrés emocional. (32)

El DNCPE puede condicionar seriamente la capacidad de una persona para realizar las ABVD, interferir con el sueño, afectar al estado de ánimo, desencadenar alteraciones psiquiátricas con pensamientos suicidas (suponiendo la presencia de DNCPE un riesgo de suicidio tres veces mayor al del ictus en ausencia de DNCPE), y disminuir la Calidad de Vida. (31)

La fisiología de dolor neuropático de origen central se explica bajo tres teorías:

- Teoría de desinhibición central. Plantea una pérdida apoptótica selectiva en la actividad de la vía GABAérgica secundaria a la lesión talámica del núcleo ventral posterolateral, que resulta en una desinhibición del tracto espinotalámico. (27).
- Teoría del desbalance central. Considera que el dolor es producido por lesiones que activan en mayor medida, la ínsula y el tracto espinotalámico (vía lateral), que la corteza cingular anterior y lemnisco medio (vía medial) a partir del mal procesamiento de señales por interrupción de circuitos específicos y como respuesta de la mala adaptación al daño cerebral por parte del sistema inmune. (27).
- Teoría de sensibilización central. Sostiene que el dolor es producido por la hiperexcitabilidad del tálamo y la corteza, con una mayor activación de receptores NMDA y canales de calcio; ya que el DNC puede ser regulado por antagonistas del receptor NMDA, bloqueadores de los canales de calcio, sodio y agonistas GABA (27).

## **Sección VII: Dolor Nociplástico**

Desde hace varios años existe la clasificación de la IASP de los 2 grandes tipos de dolor ampliamente conocidos: el dolor nociceptivo y el dolor neuropático, de los cuales ya se detalló en secciones previas. Estas 2 definiciones podrían llegar a superponerse, ya que algunos problemas médicos pueden afectar tanto a los nervios como a los tejidos, causando ambos tipos de dolor; y se habla de dolor mixto.

Existen criterios que apoyan la necesidad de un tercer «descriptor» de dolor. Para ello es necesario retomar la definición formal de dolor de la IASP, donde se enfatiza la naturaleza subjetiva y experiencial, definiendo el dolor como «una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial, o descrito en términos de dicho daño», pero que sucede si el sistema nervioso en sí está dañado, de forma que el cerebro puede realmente reaccionar de forma diferente, como es el caso del dolor por miembro fantasma. Aunado a esto es bien sabido que las señales de dolor emitidas por el sistema nervioso pueden verse alteradas por estados de ánimo, ansiedad, depresión, fatiga, etc (35).

De este modo surge la categoría de «otros tipos de dolor», ya que algunos tipos comunes de dolor no son adecuados para ninguna de las 2 categorías oficiales. Ejemplos de esto han existido y perdurado a lo largo del tiempo como son: fibromialgia, síndrome de dolor regional complejo, dolor lumbar crónico inespecífico, síndrome de intestino irritable y otros muchos trastornos de dolor funcional visceral (35).

El término «nociplástico» tiene su origen en la redefinición del dolor neuropático, que excluye específicamente el concepto de «disfunción», ya que esto ha dejado a un gran grupo de pacientes sin un descriptor fisiopatológico válido para su experiencia de dolor. Este grupo comprende a los pacientes que no tienen ni activación obvia de los nociceptores, ni un dolor neuropático demostrable; pero que sí presentan los hallazgos clínicos y psicofísicos que sugieren una función nociceptiva alterada (36).

El dolor nociplástico se debe ver como terminología general que se pueda aplicar a una gama diversa de condiciones clínicas que comparten mecanismos neurofisiológicos comunes, implicando varios sistemas. A diferencia de una enfermedad específica, este término proporciona validez para las quejas de dolor previamente identificadas por términos estigmatizantes como dolor disfuncional o síndromes somáticos inexplicables. (35)

El 14 de diciembre de 2017 fue aceptado por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (International Association for the Study of Pain, IASP, por sus siglas en inglés) un nuevo término: «dolor nociplástico». Aunque su aceptación por el gremio de los profesionales del estudio del dolor resulta controvertida al existir opiniones divididas, es un hecho que este vocablo forma parte del glosario de términos de la IASP. (36)

Por este motivo nos vemos obligados a tener conocimiento y entender cada vez más el origen y en qué consiste dicha definición. El «dolor nociplástico» es aquel dolor que surge de la nocicepción alterada a pesar de que no hay evidencia clara de daño tisular real o potencial que cause la activación de nociceptores periféricos o evidencia de enfermedad o lesión del sistema somatosensorial que cause dolor. (36)

Este tipo de dolor puede ocurrir en forma aislada, como en afecciones como la fibromialgia o la cefalea tipo tensional, o como parte de un dolor mixto, como podría ser un dolor lumbar crónico. La importancia de reconocer este tipo de dolor es que responderá a diferentes terapias que el dolor nociceptivo, con menor capacidad de respuesta a fármacos dirigidos periféricamente como AINES, cirugías o infiltraciones. (36)

Es importante recalcar que el dolor Nociplástico no un sinónimo de «sensibilización central de la nocicepción», que es un concepto meramente neurofisiológico. Se entiende la sensibilización central al aumento de la actividad sináptica en las neuronas somatosensoriales del APME como consecuencia de un estímulo nocivo periférico mantenido, es decir, un daño tisular o del nervio. La sensibilización central provoca una respuesta progresiva y amplificadas que, en ocasiones, no presenta



correlación con la intensidad del estímulo doloroso. Clínicamente estos fenómenos se manifiestan a través de la hipersensibilidad a estímulos dolorosos o hiperalgesia y como hipersensibilidad a estímulos no dolorosos o alodinia, detallada en apartados previos. (35,36)

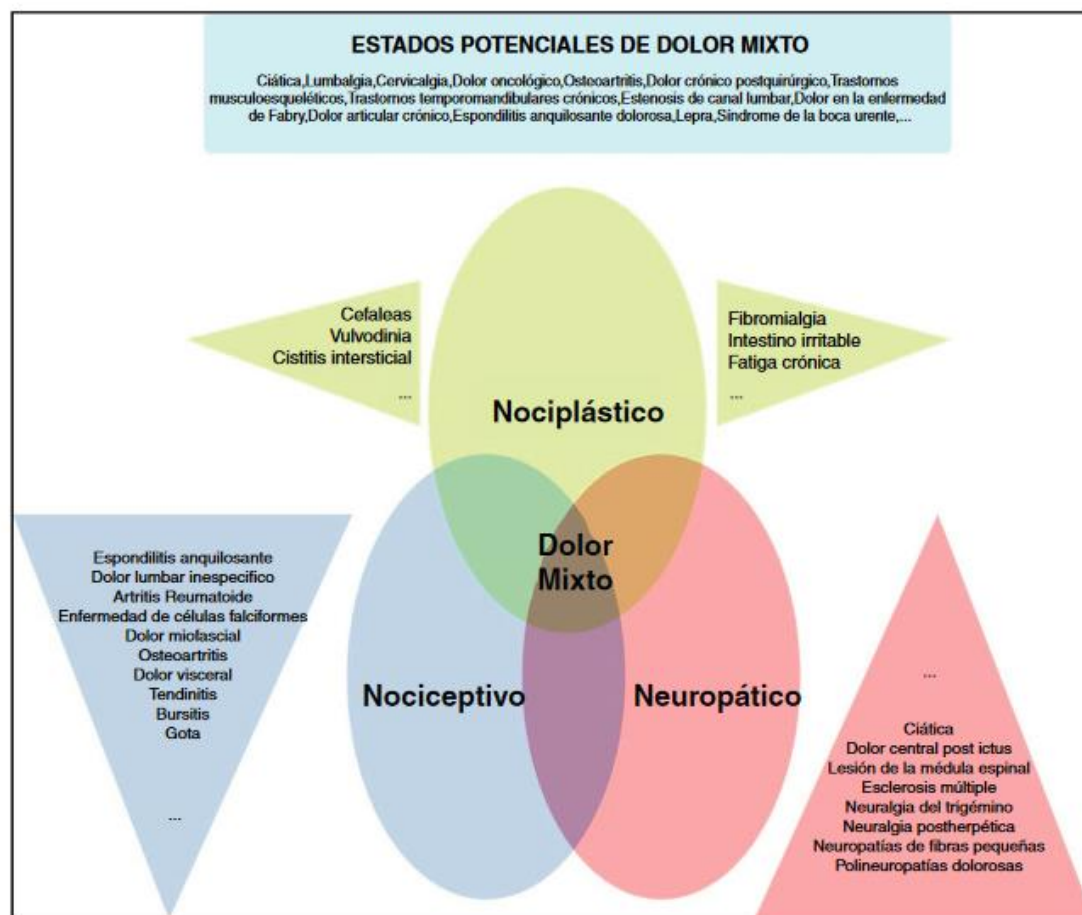


Figura 1. Propuesta de descriptores de dolor crónico para la IASP. Fitzcharles, 2021.

Al reconocer las características del dolor nociplástico e identificar síntomas concomitantes, los médicos pueden establecer un diagnóstico incluso en ausencia de biomarcadores definitorios.

### **Características de las condiciones de dolor Nociplástico (35)**

- Sensibilización central y periférica combinada
- Capacidad de respuesta aumentada a los estímulos sensoriales dolorosos y no dolorosos
- Características asociadas:
  1. Fatiga
  2. Alteración del sueño
  3. Trastornos cognitivos
  4. Hipersensibilidad a los estímulos ambientales
  5. Ansiedad y estados de depresión

### **Mecanismos supraespinales (35)**

- Capacidad de respuesta aumentada a los estímulos dolorosos
- Hiperactividad e interconexión entre regiones del cerebro relacionadas con el dolor
- Actividad disminuida de las regiones del cerebro involucradas con la inhibición del dolor
- Elevación de la concentración de la sustancia P y glutamato en el fluido cerebroespinal, disminución de las transmisiones GABAérgicas
- Cambios en el tamaño y forma de la materia gris y blanca involucradas en el procesamiento del dolor
- Activación de las células gliales

### **Mecanismos espinales (35)**

- Agrupación y convergencia de señales de diferentes loci del dolor
- Reorganización de la médula espinal
- Transmisión aumentada de los reflejos espinales
- Inhibición espinal disminuida
- Sumación temporal
- Activación de las células gliales

### **Características periféricas (35)**

- Patología muscular local menor (ej.: cambios en el pH, composición de la fibra del músculo y puntos gatillo latentes y activos)
- Sensibilización periférica
- Hiperalgnesia, disestesia y alodinia
- Sensibilidad localizada o difusa

### **Prevalencia**

En una revisión, se estimó que entre el 5% y el 15% de la población en general sufre de dolor nociplástico. La genética, los factores ambientales, los factores psicosociales y la epigenética probablemente juegan un papel en la expresión de varios síndromes (35).

### **Causas**

Los factores predisponentes incluyen antecedentes familiares de dolor, antecedentes de experiencias personales de dolor y factores psicosociales como psicológicos, emocionales, sexuales o abuso físico, o una combinación de estos.

### **Categorías de síndromes de dolor Nociplástico (35)**

1. Dolor crónico generalizado y fibromialgia
2. Síndrome doloroso regional complejo
  - Tipo I – sin lesión nerviosa
  - Tipo II – con una lesión nerviosa identificable
3. Cefaleas crónicas primarias y dolor orofacial
  - Migraña crónica
  - Cefalea tensional crónica
  - Cefaleas trigémino-autonómicas
  - Síndromes de dolor crónico temporomandibular

- Ardor crónico en la boca
- Dolor orofacial crónico primario

#### 4. Síndromes de dolor visceral crónico

- Dolor de pecho
- Dolor epigástrico
- Dolor abdominal
- Dolor de vejiga
- Dolor pélvico
- Síndrome de colon irritable

#### 5. Dolor crónico musculoesquelético primario

- Dolor cervical
- Dolor torácico
- Dolor de espalda baja
- Dolor de extremidades

### **Características clínicas de los síndromes de dolor nociplástico**

El dolor de forma característica varía en ubicación e intensidad, y puede verse agravado por la actividad física, estímulos ambientales (por ejemplo, cambios climáticos) o angustia emocional. Algunos pacientes pueden tener disestesia, hiperalgesia o incluso alodinia. El dolor nociplástico ocurre raramente solo, y se acompaña generalmente de otros síntomas asociados al SNC, como fatiga y trastornos del sueño, deterioro cognitivo, hipersensibilidad frente a estímulos externos y disturbios del humor. (35)

Este nuevo término puede resultar estimulante para analizar con más detalle y proporcionar información para la realización de nueva evidencia, así como estudios que pretendan evaluar de forma más amplia la patogénesis de algunas entidades dolorosas. Aunque actualmente todavía falta tiempo para habituarse con los nuevos términos proporcionados por IASP, es importante familiarizarse con su conocimiento.

### **Sección VIII: Dolor de origen central**

El dolor neuropático de origen central se define como un cuadro doloroso producido por una lesión del sistema nervioso central, que altera la transmisión sensitiva y que, finalmente, da lugar a un cuadro de dolor de características neuropáticas. Supone en sí mismo uno de los síndromes dolorosos más complejos y difíciles de tratar, y puede ser debido a multitud de causas entre las que destacan los infartos cerebrales, las enfermedades desmielinizantes, las lesiones traumáticas o las enfermedades infecciosas entre otras (37).

Los síntomas se caracterizan por ser los mismos que en el periférico, como la sensación de quemazón, el escozor o la sensación eléctrica o de calambre que describen la mayoría de los pacientes y que generalmente es difícil de distinguir de otro origen como una polineuropatía o incluso el dolor de origen musculoesquelético. Sin embargo, algunos de estos síntomas como alodinia e hiperalgesia son muy específicos de dolor neuropático, aunque están presentes en menor medida cuando el origen es central que cuando es periférico. Otros dos síntomas adicionales, como las parestesias y las disestesias, también son muy típicos tanto del dolor neuropático central como periférico, sin que exista una clara preferencia por ninguno de ellos, pero también son de gran interés para distinguir el dolor neuropático del nociceptivo (38).

El dolor neuropático central puede ser descrito como paroxístico o continuo, y puede aparecer de forma espontánea o ser provocado por algún estímulo desencadenante, aunque la forma más común de aparición es mediante una combinación de todas estas características. Su intensidad se describe como moderada o grave, siendo en numerosas ocasiones limitante para otras actividades. Los cambios de humor se encuentran presentes hasta en el 87% de los pacientes y las alteraciones del sueño hasta en la mitad de ellos. De hecho, es muy frecuente que los pacientes con un dolor neuropático crónico presenten depresión, ansiedad u otros trastornos psiquiátricos crónicos. (37,38)

El diagnóstico diferencial entre el dolor neuropático de origen central y periférico no suele ser dificultoso a través de la historia clínica y los antecedentes del paciente, ya que habitualmente existe alguna lesión o enfermedad conocida que es la causante del dolor. Además, dado que el dolor neuropático central se debe a una lesión estructural del sistema nervioso, las alteraciones en la exploración neurológica están confinadas a un área anatómica concreta, relacionada con aquella en la que se localiza la lesión neurológica, la cual suele ser fácilmente visible mediante una neuroimagen en la mayoría de los casos. Sin embargo, no es imperativo que el dolor neuropático afecte a toda el área lesionada y también es posible que se asocien otros procesos algésicos que pueden llevar a confusión (37).

Otro de los datos importantes del dolor neuropático de origen central que se ha de tener en cuenta, es el período de tiempo que transcurre desde que se produce la lesión central hasta que aparece el cuadro clínico doloroso, puede ser desde el momento de la lesión o diferido. Puede presentarse entre 3-6 meses a 3 años después de un ACV o entre 2 meses y 3 años después de una lesión medular (38).

En el resto de las pruebas complementarias que se suelen realizar, se incluyen las de neuroimagen y las neurofisiológicas que por lo general se limitan a estudiar la lesión del sistema nervioso central que es la que justifica el cuadro doloroso. Esto es especialmente frecuente en algunas patologías como el ictus, la esclerosis múltiple o las lesiones medulares.

Debido a que el infarto cerebral es una de las causas más frecuentes de lesión del sistema nervioso central, el dolor neuropático secundario a ictus es la causa más frecuente de dolor neuropático de origen central, llegando a afectar alrededor del 8% de los pacientes que los padecen. El dolor neuropático central secundario a lesiones medulares es más frecuente en varones jóvenes, y constituye la segunda causa de dolor neuropático central en términos generales. Por lo general, el dolor neuropático central secundario a las lesiones medulares tienden a ser difíciles de tratar, con solo una pequeña cantidad de pacientes que mejoren a lo largo del tiempo (39).

La tercera causa más frecuente es la esclerosis múltiple. Algunos autores han estimado que afecta entre un 27,5 y un 58% de pacientes y hasta un tercio de ellos tienen dolor en varias localizaciones distintas (38).

A pesar de la gran discapacidad asociada al dolor neuropático de origen central, el número de tratamientos que han demostrado ser efectivos son muy escasos, lo que se debe a la gran refractariedad de los síndromes algésicos asociados a este tipo de dolor. No existen tratamientos específicos para el dolor neuropático de origen central, siendo los antiepilépticos y los antidepresivos los grupos farmacológicos mayoritariamente empleados. (38).

### **Dolor neuropático central post-ECV**

Se dedica este apartado al dolor post-EVC, ya que como se menciona es la causa más frecuente de dolor central, y es además parte fundamental del eje temático del presente estudio. Estudios prospectivos revelan que tanto como el 2,7% de los pacientes que sufrieron un ECV, al año tiene DNC y en otros el 25% los sufre dentro de los primeros 6 meses al sufrir un infarto en el tronco cerebral. Es un síndrome doloroso que se caracteriza por dolor constante o intermitente o evocado por estímulos externos. Se asocia con la presencia de alteraciones sensoriales en el área involucrada. Son frecuentes las alteraciones de la percepción de la temperatura y dolor (pinchazo), así como alodinia y disestesias. No se relaciona con el tipo de ECV ni con el tamaño, sino con la localización. Las localizaciones más típicas son talámica y bulbar lateral, pero otras lesiones extratalámica como aquellas en la región opercular-insular y perisilviana posterior pueden producirlo. Existen escasos estudios epidemiológicos en relación con el DNCPE. La edad, el sexo y el lado de lesión no se consideran predictores consistentes (38, 39)

Se consideran como criterios diagnósticos para DNCPE el dolor en un área corporal correspondiente a una lesión del sistema nervioso central, historia de un ECV e inicio del dolor después del mismo, confirmación de la lesión por neuroimagen, otras causas de dolor nociceptivo o periférico excluidas, dolor sin relación a movimiento, inflamación o daño tisular y alodinia o disestesia al tacto o frío (38).

## **Fisiopatología del dolor neuropático central**

Los mecanismos propuestos para explicar el dolor neuropático son muy variados y solo parcialmente conocidos. En términos generales se pueden resumir en dos, que son la generación ectópica de impulsos eléctricos, según la cual, tras una lesión de la membrana lesionada, se alteran sus propiedades de excitabilidad, lo que la hace más excitable y da lugar tanto a síntomas espontáneos como provocados. El segundo mecanismo más importante sería la sensibilización central, que explica cómo una estimulación crónica y continua de las neuronas periféricas, sean nociceptivas o no, puede dar lugar a la producción de un dolor crónico como consecuencia de los cambios plásticos que se producen en las neuronas sensoriales del APME y de algunas áreas más rostrales. Esto explicaría el desencadenamiento de dolor neuropático de gran intensidad ante la presencia de estímulos de mínima intensidad e incluso de desencadenantes cognitivos (40).

De un modo más amplio, se pueden distinguir los mecanismos propuestos en periféricos y centrales, siendo estos últimos mucho menos conocidos que los primeros. Estos mecanismos no serían excluyentes y podrían generarse a la vez. Entre los mecanismos que ocurren principalmente en el sistema nervioso periférico se encuentran la generación de impulsos ectópicos, las respuestas efápticas, la sensibilización de los receptores, las alteraciones del sistema nervioso autónomo simpático, la inflamación de los troncos nerviosos y las modificaciones del fenotipo neuroquímico (39).

El hecho de que estos mecanismos tengan un papel principal en el sistema nervioso periférico no implica que no puedan ocurrir algunos de ellos en el sistema nervioso central. También es cierto que estas alteraciones del sistema nervioso periférico dan lugar a cambios en el sistema nervioso central que finalmente cronifican el dolor neuropático (40).

Los mecanismos nucleares de producción de dolor neuropático central son fundamentalmente tres: la sensibilización central, la reducción de la modulación inhibitoria y la activación de la glía, que se pasan a describir a continuación (40).



- **Sensibilización central.** Cuando se produce una estimulación de nociceptores periféricos de forma prolongada, se origina una hiperexcitabilidad de las neuronas centrales. Esta hiperexcitabilidad explica que estas neuronas respondan de forma ligeramente diferente a como lo hacen en condiciones estándar. De hecho, estas neuronas tienen un aumento de la respuesta a los estímulos, lo que explicaría la hiperalgesia primaria, un aumento de los campos receptivos, lo que explica una hiperalgesia secundaria, una reducción del umbral de activación, fenómeno que explica la alodinia y un aumento de la actividad espontánea, que se manifiesta mediante dolor espontáneo. Estos elementos de hiperalgesia primaria, hiperalgesia secundaria, alodinia y dolor espontáneo son cuatro síntomas fundamentalmente del dolor neuropático de origen central (40).

- **Reducción de la modulación inhibitoria.** Algunos de los neurotransmisores utilizados por el sistema nervioso central tienen actividad inhibitoria, como la GABA y la glicina, y cuando se produce una reducción de estos o del número de neuronas que los utilizan se puede generar una desinhibición, una alodinia y una sensibilización central que se asocia a muchos casos de dolor neuropático de origen central (40).

- **Activación de la glía.** Algunas células gliales pueden ser activadas por la liberación de determinadas sustancias generadas por las fibras aferentes, dando lugar a un cuadro de hiperexcitabilidad generalizada que podría contribuir al desarrollo de sensibilización central y dolor neuropático central crónico. Estas sustancias incluyen fundamentalmente citocinas proinflamatorias como el TNF- $\alpha$  o las interleucinas IL-1 y IL-66. Sin embargo, y a diferencia de lo que ocurre en el sistema nervioso periférico, en el dolor neuropático de origen central, los mecanismos fisiopatogénicos responsables del dolor son apenas conocidos, debido a la gran complejidad de los cambios que ocurren en el SNC. Se sabe que cuando se producen alteraciones en el APME, también se producen alteraciones secundarias en una gran cantidad de estructuras relacionadas como el tálamo, las cortezas cerebrales o los ganglios de la base, generando una serie de cambios en cadena que finalmente dan lugar a la cronificación del dolor y los cambios

emocionales asociados. Los cinco mecanismos fisiopatogénicos más importantes del dolor neuropático que ocurren de forma preferencial en el sistema nervioso periférico, pero que también pueden ocurrir en el sistema nervioso central son los siguientes (40, 41):

- Generación de impulsos ectópicos.
- Transmisiones efápticas.
- Sensibilización de los receptores.
- Alteraciones del sistema nervioso simpático.
- Modificaciones del fenotipo neuroquímico.

**Tabla 1.** Fisiopatología de las lesiones del SNC

Probables mecanismos fisiopatogénicos según la localización topografía de la lesión dentro del sistema nervioso central	
A nivel medular	<p>Reorganización funcional (neuroplasticidad) de neuronas nociceptivas en asta posterior</p> <p>Activación de proteinquinasas</p> <p>Liberación de glutamato y sustancia P</p> <p>Incremento de la expresión del receptor Nav 1.3 en neuronas de segundo orden del asta dorsal y lámina I, causando actividad espontánea</p> <p>Disminución de inhibición de neuronas de lámina II, con reducción presináptica de canales de K</p> <p>Aumento de la actividad de los canales de calcio voltaje dependientes alfa-2-delta-1</p> <p>Activación de receptores 5HT3</p>

	<p>Reducción del tono inhibitorio</p> <p>Aumento de expresión de citoquinas proinflamatorias</p> <p>Pérdida apoptótica selectiva de interneuronas GABA</p> <p>Reducción en neuronas de la lámina I del cotransportador K-Cl<sup>2</sup> (KCC2)</p> <p>Cambios intracelulares inducidos por activación de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) u otros (glutamato) a través de liberación de aminoácidos excitatorios y aumento de potenciales excitatorios postsinápticos (PEPS)</p> <p>Activación microglial y astrocítica</p> <p>Liberación de interleuquina (IL) 1 beta y IL-6 que mantiene el dolor</p>
A nivel de troncoencefálico	<p>Pérdida de función inhibitoria descendente de vías opioidérgicas, serotoninérgicas y noradrenérgicas</p> <p>Cambios en la modulación de vías nociceptivas</p> <p>Hiperexcitabilidad de la sustancia gris periaqueductal</p>
A nivel cerebral	<p>Reorganización funcional de neuronas en áreas cerebrales nociceptivas (tálamo, corteza prefrontal, área somatosensorial), mostrando hiperexcitabilidad</p>

	<p>Aumento de transporte de glutamato (Vglut2)</p> <p>Cambios en corteza anterior del cíngulo con cambios en la expresión astrocítica y up-regulation de canales Ca v3.2</p> <p>Activación microglial que afecta tálamo, corteza somatosensorial y amígdala</p> <p>Disminución de la antinocicepción descendente de la corteza somatosensorial reduciendo la descarga de células «on» vinculadas a 5HT1A</p>
--	--

*Mecanismos fisiopatogénicos involucrados según el área topográfica generadora del DNC. Los mismos no son patognomónicos de una entidad específica. Adaptado de Buonanotte CF, Barral E. (41).*

El dolor neuropático puede tener un origen supraespinal o espinal. El primero, el más frecuente, incluye diversos tipos de lesiones cerebrales, que fundamentalmente son talámicas, aunque también pueden existir lesiones supratalámicas o infratalámicas asocian dolor neuropático. Las diferentes causas de dolor neuropático central se resumen a continuación (37):

- Dolor post ictus.
- Infarto talámico.
- Infarto del tronco del encéfalo.
- Hemorragia subaracnoidea.
- Trombosis venosa cerebral.
- Esclerosis múltiple.
- Enfermedad de Parkinson.
- Tumores cerebrales o abscesos que comprimen estructuras.

- Daño cerebral traumático.
- Otras causas.

Las causas de dolor neuropático espinal son las siguientes:

- Daño medular espinal traumático.
- Lesiones de las vías anterolaterales de la médula.
- Tras resección de tumores intramedulares.
- Lesiones isquémicas: síndrome de la arteria espinal anterior y síndrome de Wallenberg.
- Siringomielia.
- Mielopatía por radiación.
- Mielopatía por VIH.
- Otros orígenes.

Las causas fundamentales de dolor neuropático central son las enfermedades cerebrovasculares, tanto isquémicas como hemorrágicas, la esclerosis múltiple y las lesiones medulares, con lo que sería recomendable realizar un seguimiento adecuado de las mismas para identificar la posible aparición del dolor y establecer un diagnóstico y un tratamiento adecuado lo antes posible. Sin embargo, hay que tener muy en cuenta que el dolor neuropático central puede ser secundario a una gran cantidad de enfermedades que afectan la transmisión nociceptiva del sistema nervioso central y, debe ser identificado ya que puede tener una gran influencia sobre la calidad de vida de los pacientes.

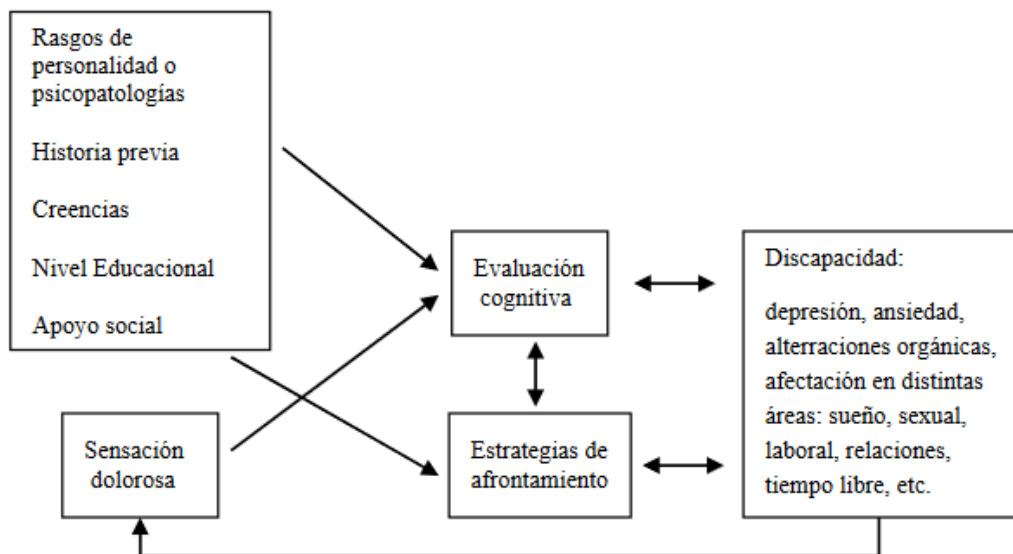
### **Sección IX: Aspectos psicológicos del dolor**

El dolor es un fenómeno complejo que resulta de la interacción de componentes sensoriales, cognitivos y afectivos. Por tanto, el dolor crónico puede ser debido a la nocicepción, a causas psicológicas o a fenómenos puramente conductuales basados en el aprendizaje.

No podemos hablar de una única perspectiva psicológica en el estudio del dolor, cada escuela expone sus propias ideas y dependiendo de cada una, el dolor se ve con diferentes encuadres. Mientras que el psicoanálisis va a encuadrar el dolor como un síntoma de alguna disfunción psicológica subyacente (el dolor físico va a ser la expresión somática de un dolor psíquico sin resolver) la otra escuela, la conductista, va a entender el dolor como un problema en sí mismo, es el dolor el que va a causar un sufrimiento y no el sufrimiento interno quien causa ese dolor (42).

Entre los numerosos factores psicológicos que pueden afectar al dolor destacan:

- Los pensamientos y emociones pueden influir directamente sobre las respuestas fisiológicas; así, por ejemplo, los pensamientos estresantes pueden conducir al dolor en las partes del cuerpo que son vulnerables (42).
- Los factores psicológicos afectan también al enfrentamiento del dolor, con aspectos como los sentimientos de indefensión que pueden incrementar el dolor, o las interacciones con otras personas que pueden reforzarlo (42).



*Figura 2. Factores psicológicos predictores de discapacidad y cronicidad. (43)*

El interés por la contribución de los factores psicológicos a la experiencia dolorosa ha traído consigo el desarrollo y la aplicación de múltiples técnicas, siendo característica común de las diferentes aproximaciones la consideración del dolor como un trastorno multideterminado.

Los efectos psicológicos del dolor crónico se pueden analizar en dos partes, al haber un aumento progresivo de la preocupación por el estado físico, se disminuye la atención al mundo exterior y conlleva a cambios de humor, aislamiento, disminuye el nivel de actividad física y social, lo que provoca más dolor; por otra parte, y no excluyente, se pueden llegar a desarrollar características psicopatológicas como depresión y ansiedad, derivado en parte del comportamiento descrito. A estos trastornos psicológicos contribuyen otras variables bio-psico-sociales, como los rasgos personalidad, nivel educativo, historia previa y creencias (41).

Entre los diferentes modelos psicológicos de valoración del dolor, los modelos multidimensionales y más eclécticos, son los que mejores resultados pueden dar al paciente con dolor crónico, al entenderlo como un problema por sí mismo (Modelo

conductista), y que puede ser modulado por factores biológicos, cognitivos, motivacionales y emocionales (44).

Una de las cosas fundamentales en cuanto al dolor es identificar cuáles son los factores responsables de cronicidad y discapacidad, y de esta manera prevenirlos o tratarlos desde diferentes abordajes. Esta última no necesariamente tiene relación directa con el daño tisular, más bien va a depender de como la persona percibe su situación (evaluación cognitiva), si lo ve con resiliencia, adaptándose, o con pensamientos catastróficos; y las estrategias de afrontamiento adecuadas, determinaran el grado de discapacidad del paciente; pues incidirán en la manera en que se desenvuelva en aspectos como: relaciones laborales, sociales, tiempo libre, sueño, y esto determinando el posible desarrollo de alteraciones orgánicas, depresión, ansiedad o ira (44).

Todo lo anterior intrínsecamente relacionado con los aspectos responsables también de la cronicidad, que, si bien depende de la parte plástica de las neuronas, sensibilización y cambios estructurales a nivel nervioso, también de círculos viciosos como de dolor-ansiedad-hipervigilia-dolor, o dolor-tensión -dolor, o miedo al dolor-disminución del movimiento-atrofia-dolor (42, 43).

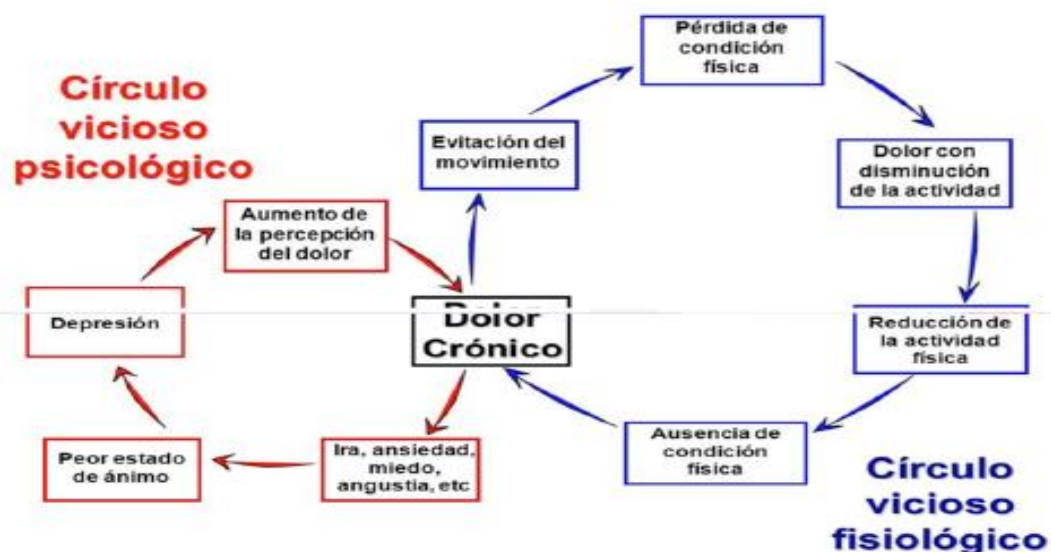


Figura 3. Esquema de conducta de enfermedad y dolor crónico (42).



Un correcto abordaje del dolor como problema y no como solo un síntoma, no se puede reducir a la prescripción de analgésicos, ya sea dolor benigno o maligno, pues son fundamentales los tratamientos integrales por parte tanto de médicos, fisioterapeutas, trabajadores sociales y psicólogos, a través de técnicas ya con amplia evidencia como las de relajación, desensibilización sistemática, hipnosis, mindfulness, higiene del sueño, escritura emocional, por citar algunas, y que deben claro proponerse a cada paciente según su contexto individual (43, 44).

## **Sección X: Dolor, calidad de vida y apoyo social**

La calidad de vida ha sido definida por la OMS como la percepción del individuo de su posición respecto de la vida en el contexto de la cultura y de un sistema de valores en el cual vive, con relación a sus metas, expectativas, normas y preocupaciones (45).

La calidad de vida refleja no sólo el estado de salud en sí mismo, sino como el paciente percibe y valora los aspectos de su vida relacionados con la salud y los no relacionados. Esta premisa conduce a 2 argumentos. El primero, la calidad de vida es un concepto subjetivo y completamente personal que únicamente puede ser definido por el paciente, no en términos de escalas predefinidas y construidas. Gill y Feinstein han argumentado que, si uno quiere saber la calidad de vida de un paciente, se le debería preguntar utilizando una pregunta global que permita al paciente usar su propia definición de calidad de vida. (46)

El segundo argumento hace referencia a que los pacientes no separan sus sentimientos acerca de calidad de vida en términos relacionados con salud y no relacionados. Factores convencionales no vistos como medidas de salud, tales como apoyo social adecuado, seguridad financiera y calidad del entorno, tienen complejas interacciones con el estado de salud que hace difícil aislar la calidad de vida referida a la salud. En la calidad de vida se incluyen la salud física, la capacidad funcional, el funcionamiento social, la sexualidad, la intimidad, el funcionamiento ocupacional, la espiritualidad, el bienestar familiar, la orientación futura, los intereses financieros y el trato satisfactorio. (46, 47)

El interés por la calidad de vida se sitúa en los años 70s a partir de una serie de estudios realizados por científicos sociales. En estos trabajos, la recogida de información y datos objetivos como el estado socioeconómico, el nivel educacional o el tipo de vivienda, se mostraron insuficientes para explicar la calidad de vida por lo que desde la psicología se planteó la inclusión de conceptos subjetivos como la felicidad y la satisfacción, en un intento de captar otras dimensiones del concepto(45).

En su desarrollo, la calidad de vida ha despertado el interés desde diferentes áreas de conocimiento como la economía, la medicina, la psicología y las ciencias sociales, hecho que ha favorecido una pluralidad de definiciones si bien la mayoría de ellas pueden agruparse de forma única o combinada en las siguientes categorías: condiciones de vida, satisfacción con la vida, sistema de valores en el cual se vive así como los procesos cognitivos asociados a su evaluación tomando en consideración de este modo tanto dimensiones objetivas como subjetivas.(45,47)

En el campo de la salud, el interés por el estudio y evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), tiene sus inicios en la década de los 80s, al ser reconocido el papel central que ocupaba el individuo en la evaluación de la calidad de la atención sanitaria y señalando, por lo tanto, la necesidad de incorporar una dimensión subjetiva en su valoración. En concreto, diferentes aspectos justifican esta inclusión: (i) su asociación clara y consistente con fenómenos de salud tan relevantes como la mortalidad, la hospitalización y el consumo de recursos sanitarios, (ii) su complementariedad con indicadores específicos de enfermedad proporcionando de este modo una información más completa del fenómeno salud-enfermedad que se pretende evaluar y (iii) en el caso de personas con una esperanza de vida limitada, la mejora de la calidad de vida a través de un mejor afrontamiento y adaptación a la enfermedad (46, 47).

En situación de enfermedad crónica, la calidad de vida ha sido un objetivo prioritario de atención por su capacidad para evaluar la valoración global que hace el individuo frente a la adaptación funcional, cognitiva, emocional, social y laboral (48).

En el marco de la cronicidad, el dolor crónico, constituye uno de los ámbitos donde se han desarrollado estudios con el propósito de evaluar la calidad de vida, sobre todo por la convergencia de dos factores: por un lado, el creciente aumento de su prevalencia y los recursos destinados a su tratamiento, y por otro el consenso teórico que defiende que el dolor afecta a la persona como un todo (46)

Diversos estudios demuestran que el dolor afecta a la mayoría de los ámbitos de la calidad de vida, principalmente el funcionamiento físico y emocional dependiendo su efecto de la extensión, duración, gravedad, intensidad, afectividad, y el

significado del mismo, así como de la enfermedad subyacente y las características de la persona. Del mismo modo, es importante considerar que el dolor por sí solo, no es sinónimo de una calidad de vida pobre, si no que constituye únicamente un factor importante que la determinar, ocupando un papel relevante la evaluación de la calidad de vida por su poder predictivo en el inicio y recuperación del dolor crónico en mayor medida que otras variables sociodemográficas (45)

### **Aspecto social de la calidad de vida**

La influencia de las relaciones sociales en los resultados sobre calidad de vida está bien documentada en la literatura e incluida en los instrumentos de evaluación. Uno de los primeros trabajos en los que las relaciones sociales fueron consideradas como un indicador, fue un estudio comparativo realizado en Dinamarca, Finlandia, Noruega y Suecia, con el objetivo de evaluar el bienestar, la calidad de vida y el desarrollo social y en el que los autores consideraron las relaciones familiares junto con las condiciones de vida en la infancia, como uno de los componentes del bienestar. En este marco social, las relaciones interpersonales forman parte de la dimensión social del bienestar y de la calidad de vida tal como refleja su inclusión en los cuestionarios de evaluación de la calidad de vida. En un trabajo de revisión de literatura realizado en estudios de calidad de vida en el área de salud mental y comportamental, los autores establecieron la dimensión de las relaciones interpersonales como la más frecuente en estos estudios, apareciendo como indicadores de esta dimensión los siguientes conceptos: las interacciones (incluyendo entre otros el aislamiento social, las redes sociales o los conflictos), los apoyos o las relaciones de amistad (47,48).

En cuanto a los aspectos sociales de la calidad de vida desde un punto de vista teórico, aunque el concepto de bienestar social ha sido reconocido como una de las dimensiones de la salud por la OMS, algunos autores han reconocido que raramente se ha incluido en los instrumentos sobre calidad de vida, habiéndose identificado en la literatura dos amplias categorías en esta dimensión: por un lado la constituida por el apoyo social que haría referencia al apoyo instrumental, informacional, el apoyo

emocional y compañía y por otro la función social en concreto, las limitaciones y satisfacción con las relaciones sociales y el desempeño de roles (45).

En situación de enfermedad, la evaluación de la dimensión social de la calidad de vida, se refiere al trastorno de las actividades sociales habituales y que a su vez, es el resultado de diferentes factores, como por ejemplo, las limitaciones funcionales debidas al dolor y/o fatiga, el miedo del individuo a ser una carga para los demás, el temor por los síntomas o las discapacidades, sentimientos de incomodidad entre los miembros de la red social o el miedo al contagio entre otros (48).

En cuanto a los mecanismos de influencia del apoyo social en la calidad de vida, en situación de enfermedad, el modelo amortiguador es de especial interés al haber sido considerada la enfermedad como una fuente de estrés en sí misma y llevar implícita un proceso de deterioro que daña el funcionamiento biológico, y/o psíquico, y/o social de una persona y que puede llegar a conducir a la muerte. En mayor o menor medida, la enfermedad produce un impacto en la vida del sujeto, una ruptura de su comportamiento y modo de vida habitual, generando una situación de desequilibrio, que en último extremo llega a ser una situación de crisis variable en función de su duración, forma de aparición, intensidad, gravedad y etapa del proceso de enfermedad. Por otro lado, algunos autores han puesto de manifiesto el posible efecto negativo del apoyo social en aquellos contextos en los que las propias relaciones son negativas y fuentes generadoras de estrés (45, 47).

Por último, la calidad de vida está determinada por el microsistema (persona, familia, hogar, grupo de iguales), del mesosistema (comunidad, escuela, trabajo, vecindario, organizaciones) y del macrosistema (sociedad en general, sistema económico, gobierno, sistema normativo), y por tanto, se pueden emplear estrategias a diferentes niveles para incrementar la calidad de vida percibida. La construcción de apoyos en torno a las dimensiones de calidad de vida constituye un paradigma ampliamente aceptado como modelo de prestación de servicios sociales y justifica por tanto la inclusión de estas dos variables (apoyo social y calidad de vida) en las investigaciones con el objetivo de establecer relaciones y posibilitar el diseño e implementación de estrategias de mejora (48).

## **Sección XI: Sueño y Dolor crónico**

Padecer dolor crónico supone una reducción significativa de la calidad de vida del paciente, manifestándose con disminución de la calidad del sueño, interferencia a nivel social y de las actividades diarias, disminución de la capacidad cognitiva del paciente y predisposición a sufrir ansiedad y depresión. Recientes estudios enfatizan que a pesar de que el control de la intensidad del dolor es un objetivo prioritario a la hora de plantear el tratamiento del dolor crónico, otros factores concomitantes al dolor deben de tenerse en cuenta como marcadores de la calidad de tratamiento (49).

En recientes investigaciones, la calidad del sueño se está empezando a considerar como un factor crítico e independiente del resto de comorbilidades asociadas al dolor, siendo de fundamental importancia a la hora de evaluar el enfoque satisfactorio del tratamiento del paciente con dolor crónico. Se estima que entre un 50-70% de los pacientes con dolor moderado-intenso sufren trastornos del sueño asociados a despertares nocturnos por dolor, dificultad para quedarse dormido y sueño no reparador. Estos trastornos del sueño presentan una relación directa y recíproca con la intensidad de dolor que sufre el paciente: el dolor produce mala calidad del sueño y este último a su vez conlleva un incremento en la intensidad de percepción del dolor (50).

Ciertos fármacos que empleamos habitualmente en el tratamiento del paciente con dolor crónico afectan a la arquitectura del sueño. A pesar de que se asume que los fármacos analgésicos se prescriben para controlar el dolor, se ha visto que también pueden interaccionar a nivel de la calidad del sueño y en consecuencia afectar a la percepción de la intensidad del dolor del paciente (50)

La prevalencia de trastornos del sueño en los pacientes con dolor crónico es mayor que en la población general, estimándose que entre un 50 y un 89% de los pacientes con dolor crónico en las unidades del Dolor padecen pobre calidad del sueño, por lo que es razonable pensar que la mayoría de ellos sufren este problema. Recientes investigaciones confirman que ciertas patologías, como las enfermedades

reumáticas y las cefaleas, se asocian con mayor disfunción del sueño. Por lo tanto, esta disminución de la calidad del sueño supone una merma significativa en la calidad de vida del paciente, que debería objetivarse para mejor control del dolor (50).

Subjetivamente, el paciente lo refiere frecuentemente como insomnio (dificultad para quedarse dormido, despertares precoces). Objetivamente se demuestra que el paciente con dolor crónico experimenta fragmentaciones del sueño y disminución del sueño reparador. Sin olvidar, que también se pueden presentar trastornos primarios del sueño como apnea del sueño, síndrome de piernas inquietas, hipoventilación-obesidad que agravan todo el cuadro. (51)

En varias investigaciones se ha demostrado que el dolor crónico puede interrumpir el sueño y al mismo tiempo, esta mala calidad del sueño puede aumentar la percepción de dolor, creando un círculo vicioso difícil de romper y que influye en la respuesta al tratamiento analgésico pautado. Un estudio de 3508 pacientes donde se les entregó escalas de evaluación del insomnio, síntomas psicoemocionales y dolor, dio como resultado que el dolor empeoró más después de una noche de sueño particularmente mala y que mejoró después de una noche de sueño particularmente buena. Del mismo modo, el sueño empeoró después de un día con un dolor superior a lo habitual y que mejoró después de un día con dolor de inferior intensidad. (51) En otro trabajo de investigación, Woelk et al evaluaron a 120 pacientes con dolor crónico y uso de opioides. El objetivo fue analizar la relación entre la calidad subjetiva del sueño y las respuestas conductuales y fisiológicas a un estímulo doloroso de presión. Los autores llegaron a la conclusión de que la peor calidad del sueño percibida se asoció con una menor tolerancia al dolor (52).

Por todo ello, es razonable pensar que un manejo satisfactorio del control del dolor puede mejorar las alteraciones del sueño en pacientes con dolor crónico y viceversa. De esta manera, se propone considerar la calidad del sueño como un factor crítico e independiente del resto de comorbilidades asociadas al dolor, de fundamental importancia a la hora de evaluar el enfoque satisfactorio del tratamiento del paciente con dolor crónico (53).

Según la relación recíproca entre sueño y dolor ya explicada, investigaciones realizadas sugieren que la privación de sueño puede provocar hiperalgesia. De este modo, esta privación puede interferir en el resultado del tratamiento analgésico mediado por opioides y mecanismos de acción serotoninérgicos. (53)

En experimentación animal se ha observado que la supresión de la fase REM del sueño produce menor eficacia antiálgica de la morfina en dolor inducido. Esto sugiere que los opioides pueden ser menos eficaces bajo condiciones de supresión de fase REM en dolor crónico, e indica también que la administración de morfina podría exacerbar la supresión de la fase REM que está asociada a mayor sensibilidad hacia el dolor. (49)

La mayoría de las investigaciones, en este campo, se han realizado sobre opioides, más concretamente sobre morfina. El efecto analgésico de estos fármacos viene mediado por la acción sobre los subtipos de receptores  $\mu$ , delta y kappa. La activación de los receptores  $\mu$  y kappa es la responsable del efecto de sedación de estos fármacos, por la inhibición de las neuronas colinérgicas y noradrenérgicas. En humanos con dolor crónico, la administración de morfina produjo una supresión dosis dependiente de la fase REM y N3 esenciales para el desarrollo fisiológico correcto de los ciclos del sueño. A la hora de plantear la pauta de tratamiento analgésico, se recomienda el empleo de formulaciones retardadas, en vez de liberación rápida, para el óptimo manejo analgésico del dolor crónico, ya que en estudios realizados se objetiva que el empleo de formulaciones retardadas reduce la aparición de trastornos del sueño asociado a fármacos analgésicos. (49)

A pesar de que el vínculo entre el sueño y el dolor está ampliamente demostrado, los mecanismos subyacentes de esta relación no están completando aclarados. Diferentes investigaciones han señalado el papel de la modulación endógena del dolor, los marcadores inflamatorios, el afecto, el estado de ánimo y otros estados psicológicos, como la angustia o el catastrofismo, como posibles mediadores. Además, el potencial de diferentes sustancias endógenas como la melatonina, cortisol, orexina A, IL6, dopamina entre otras; así como otras áreas anatómicas del cerebro (49).



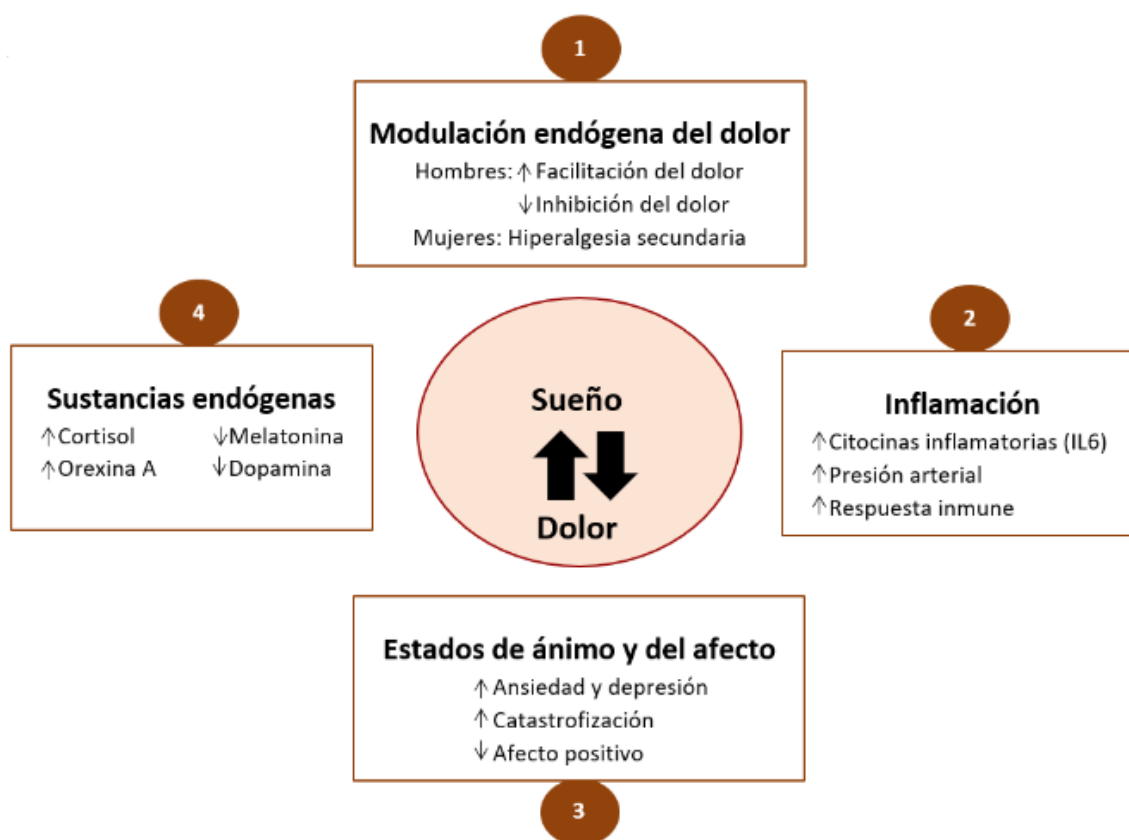


Figura 4. Posibles mecanismos de la relación entre dolor y sueño (49)

## **Sección XII: Dolor crónico en pacientes postictus**

El tipo de daño cerebral sobrevenido más prevalente en la actualidad es el ictus, seguido por el TCE y otros menos frecuentes serían las secuelas postquirúrgicas de tumor cerebral, así como las encefalitis y encefalopatías de diferente etiología.

El dolor es un problema frecuente tras el ictus (19-74%). Suele presentarse más en la etapa subaguda (42,7%) y crónica (31,9%), que en la etapa aguda (14,1%) (54), puede afectar negativamente a la calidad de vida del paciente, y puede presentarse con distintas características etiológicas incluyendo dolor tipo neuropático, dolor de tipo musculoesquelético (incluyendo la espasticidad,) o dolor mixto. También puede ser debido a un problema preexistente no directamente relacionado con el ictus. Se han identificado ciertas variables como factores de riesgo independientes para el desarrollo de dolor tras ictus, que incluyen el sexo femenino, la presencia de espasticidad, la presencia de depresión, la presencia y severidad de la paresia en el miembro superior, la lesión isquémica, o algunas condiciones preexistentes (p.e. alcohol, consumo de estatinas, enfermedad vascular periférica). Hay controversia respecto al papel de la edad, con alguna evidencia que apunta a edades más tempranas, y otros datos que sugieren mayor tendencia en pacientes mayores (55).

Un síntoma secundario al daño cerebral sobrevenido que frecuentemente se asocia al dolor es la espasticidad. La fisiopatología de aparición de espasticidad es similar en el ictus, el TCE y otras etiologías del daño cerebral sobrevenido: la lesión de la motoneurona superior y su control descendente sobre las condiciones medulares reflejas hacia la motoneurona inferior. La espasticidad afecta la biomecánica de fuerzas en extremidades y tronco derivando en posturas anómalas con una progresiva pérdida de rango de movimiento. Los espasmos dolorosos y posturas distónicas pueden estar igualmente presente en algunos de estos pacientes. Así pues, la espasticidad puede ser dolorosa per se y también provocar condiciones que resultan dolorosas. A la vez el dolor actúa muchas veces aumentando la espasticidad ya presente. El manejo del dolor asociado a espasticidad requiere una aproximación multidisciplinar, que puede estar centrada en el abordaje de la espasticidad y/o en el del dolor (54).

El dolor es por tanto un síntoma habitual en el proceso de la neurorrehabilitador con una influencia negativa de adherencia al proceso rehabilitador y la consecución de resultados. En líneas generales, el dolor afecta negativamente a la calidad de vida del sujeto tras el daño cerebral, y al tratamiento rehabilitador en aproximadamente un 25% de los pacientes. (54),

### **Cefalea**

El dolor de cabeza (cefalea) y otros dolores cráneo faciales, tanto primarios como secundarios, son extremadamente frecuentes en la población en general, en condiciones de salud, o en el contexto de patologías diversas, como tras el daño cerebral sobrevenido. Cuando nos referimos a la cefalea en pacientes con DCA, habitualmente nos referimos al tipo de cefalea secundario (al daño ocurrido), pero no debemos de olvidar que las personas pueden presentar ya un antecedente de cefalea de tipo primario. La Sociedad Internacional de Cefaleas (IHS) en su última revisión de clasificación internacional de cefaleas (ICHD-3, de sus siglas en inglés) divide las cefaleas en: 1. Primarias, 2. Secundarias, y 3. Otras neuralgias, dolor facial primario o central y otras cefaleas (56).

La cefalea es un síntoma diana en el caso del ictus hemorrágico (34-60%) o en el caso de otras patologías vasculares asociadas como la trombosis de seno venosos (80-90%), la disección de arterias cervicales (55-100%), el síndrome de vasoconstricción reversible (95-100%) y la vasculitis, pero también se puede observar hasta en un 6-44% de los ictus isquémicos. Se ha descrito que, su presentación como primer episodio de cefalea, en una persona tras haber sufrido un ictus isquémico, es un indicador de cefalea persistente hasta 6 meses luego del ictus, que puede presentarse hasta en un 23% de casos (57).

Su expresión, en esta patología, se puede dar en la etapa subaguda a crónica de la lesión cerebral, consecuencia del daño de los centros superiores de neuromodulación del dolor. También puede darse secundaria al uso de medicación, siendo más frecuente en la etapa aguda (5,3%), para ir disminuyendo su presentación para la etapa subaguda (1,8%) y crónica (58).

La fisiopatología de la cefalea central posictus aún no está del todo determinada. Se considera que probablemente existe relación con la patogénesis vascular de la migraña primaria (a pesar de sus diferentes formas de expresión), con una activación mecánica o química de aferencias trigémino-vasculares, con inflamación meníngea con mecanismos físicos, con eventos neuro-eléctricos de despolarización equivocada, con el efecto de derivados proinflamatorios del proceso de coagulación, y/o mecanismos serotoninérgicos, entre otros (58).

### **Dolor de hombro**

El dolor en el hombro del hemicuerpo parético tras un ictus es frecuente y puede tener una repercusión importante en varios aspectos de la funcionalidad y del tratamiento rehabilitador del paciente. Muchas veces se usa el término “hombro doloroso del hemipléjico” (HDH) para englobar las múltiples patologías que subyacen y provocan dolor en el hombro en los pacientes hemiparéticos (59).

Se considera que el dolor de hombro puede condicionar de forma significativa la participación del paciente en actividades de rehabilitación, contribuir a una peor recuperación funcional y entorpecer la recuperación del movimiento y de la función, y se relaciona con la disminución del rango articular pasivo. El HDH se asocia asimismo a una peor calidad de vida, una mayor tasa de depresión, estancias hospitalarias más prolongadas, y a una menor probabilidad de volver a una vida autónoma al alta (60).

La incidencia que recogen las distintas publicaciones de dolor de hombro tras ictus (HDH) varía entre 1 y 84% en los diferentes estudios publicados. Este rango tan amplio probablemente responde a la heterogeneidad en los estudios en cuanto al tiempo desde el ictus, a los instrumentos de medida y/o las dificultades de comunicación, las diferentes formas de manifestaciones clínicas que aparecen tras un ictus en cada persona (61). Hay consenso en que la incidencia y la severidad del HDH tiende a aumentar con el tiempo. Varios estudios prospectivos recogen una incidencia aproximada de dolor de hombro en un 33% de los pacientes en los primeros meses tras el ictus y el 65% de estos pacientes continúan con dolor varios meses después. Otros autores describen que hasta el 72% de los pacientes adultos

refieren al menos un episodio de dolor de hombro en el primer año tras el ictus. Un estudio publicado en el 2019, identifica HDH en el 35% de los pacientes de su muestra a las 72 horas tras el ictus (59).

Algunos de los factores clínicos que se han considerado de riesgo, o predictores de la aparición de hombro doloroso, son: la edad, la alteración sensitiva táctil y propioceptiva, la aparición de dolor a la movilización pasiva a las 2 semanas tras ictus, la reducción de la abducción pasiva y rotación externa del hombro, el desequilibrio muscular en la región periescapular, el aumento del tono en músculos bíceps y supraespinoso, la presencia de síndrome de heminegligencia, la hemiplejía izquierda. Varios autores consideran que la severidad de la paresia y la puntuación inicial en la NIHSS son de los predictores más relevantes para la aparición de dolor de hombro (60).

La patogénesis del HDH probablemente es multifactorial, incluyendo factores neurológicos y mecánicos. La etiología o etiologías subyacentes a este dolor incluyen patologías como la capsulitis adhesiva, la subluxación gleno-humeral, la lesión del manguito de los rotadores, el síndrome hombro-mano, y otros. La sensibilización central se ha asociado también a este tipo de dolor. (61)



Figura 5. Diagrama de flujo sobre los posibles responsables del HDPI. En rojo se representa el posible mecanismo de cronificación y sensibilización central (8).

### **Sección XIII: Escalas utilizadas**

#### **Cuestionario MOS**

El apoyo social es un proceso interactivo, por medio del cual el individuo obtiene ayuda emocional, instrumental o económica de la red social en que se encuentra inmerso. Se refiere a la confianza de la disponibilidad del apoyo social en caso de ser requerido. Es considerado como moderador de estrés, y como variable de gran relevancia en los procesos de salud-enfermedad que favorece los procesos de adaptación personal, familiar, escolar y social (62).

Existen numerosos estudios que demuestran el impacto que ejerce el apoyo social sobre los procesos relacionados con la salud y la enfermedad, y recientes investigaciones han relacionado el apoyo social con la mortalidad, de forma que cuando este es insuficiente determina un mayor riesgo de muerte. Se tiende a dividir el apoyo social en dos grandes categorías: la que se ocupa de los aspectos cuantitativos o estructurales y la correspondiente a los aspectos cualitativos o funcionales (62).

Una de las investigaciones sobre la validación de la prueba MOS (anexo 9) fue realizada en España por Costa y Gil (2007) en personas con cáncer. La muestra estuvo conformada por 400 pacientes ambulatorios. Se realizó el análisis unifactorial y se compararon las medias de las dimensiones del cuestionario con otras variables, tal como tamaño de la red social, sexo y edad. Del análisis factorial extrajeron 3 factores: apoyo emocional/informacional, apoyo afectivo y apoyo instrumental. La cuarta dimensión propuesta en la versión original del instrumento, interacción social positiva, la incluyeron dentro de la dimensión de apoyo emocional/informacional. En la comparación de medias de las dimensiones de la escala con el tamaño de la red social, sexo y edad, se concluyó que cuanto mayor es el tamaño de la red social mayor es la percepción de apoyo social que se recibe (63, 64).

Por otra parte, los hombres tenían la percepción de recibir más apoyo instrumental y emocional/informacional que las mujeres. Además, en el estudio la edad no aportó

diferencias respecto a la percepción del tipo de apoyo social que recibían. Por último, la investigación determinó que el cuestionario MOS de apoyo social es un instrumento válido para medir gran parte de la multidimensionalidad del constructo (63).

Ha sido validado en diferentes ensayos, en Argentina, California, Colombia y China donde el estudio concluyó que el MOS es psicométrica y multidimensionalmente sólido en la medición y evaluación de los aspectos funcionales del apoyo social percibido en población China con enfermedad crónica; se evidenciaron resultados similares en las demás regiones mencionadas, con algunas variaciones entre características demográficas (61).

### **EVA**

Escala Visual Análoga (EVA): escala unidimensional ideada por Huskinson en 1976; es el método de medición empleado con más frecuencia para valoración del dolor. Consiste en una línea de 10 cm que representa el espectro continuo de la experiencia dolorosa. Es un instrumento simple, sólido, sensible y reproducible, siendo útil para reevaluar el dolor en el paciente en diferentes ocasiones (65, 66).

### **DN4**

Douleur neuropathique en 4 questions (DN4) (anexo 3): Con una sensibilidad del 83% y especificidad del 90% para una puntuación igual o superior a 4. Consiste en siete ítems referidos a síntomas y tres referidos a la exploración. Es fácil de puntuar y una puntuación total de 4/10 o mayor, sugiere dolor neuropático. Los siete descriptores sensoriales pueden utilizarse en un autotest con similares resultados. Originariamente escrito en francés, se ha validado en 15 idiomas, entre ellos el español (65, 66).

### **Test de Lattinen:**

La prueba de Lattien (anexo 5) es muy utilizado en las Unidades de Dolor hispanohablantes y consta de una serie de apartados que valoran diferentes aspectos del dolor que, sumados, dan una idea general del estado del dolor del paciente. Su origen es desconocido, pero ha sido validado recientemente (66).



Tiene la ventaja que es fácil de comprender y rápido de realizar. Hay varios apartados, como son la incapacidad del paciente por el dolor, la frecuencia, el consumo de analgésicos, las alteraciones del sueño y la intensidad del dolor, dándonos una visión más global del estado del paciente (67).

Es útil para evaluar los resultados de un tratamiento, ya que correlaciona la intensidad, que siempre superdimensiona el paciente, con el descanso, la incapacidad y el sueño. Cada apartado tiene cuatro puntuaciones distintas, siendo el valor máximo de 20 (66, 67).

### **NHP**

El Perfil de Salud de Nottingham (Nottingham Health Profile, NHP) (anexo 7) fue concebido para evaluar el impacto de la enfermedad sobre la percepción de salud del individuo. Se desarrolló en Gran Bretaña y ha sido extensamente testado para exactitud y validez. Es apropiado para pacientes con, al menos, moderado grado de afectación ya que casi todos los ítems parten de ese nivel de impacto (67).

Consta de dos partes. La primera comprende 38 ítems agrupables en seis dimensiones: energía (3 ítems), dolor (8 ítems), movilidad (8 ítems), reacciones emocionales (9 ítems), sueño (5 ítems) y aislamiento social (5 ítems). La segunda parte incluye siete preguntas sobre la existencia de problemas debidos al estado de salud en diferentes aspectos: trabajo, tareas domésticas, vida social, vida familiar, vida sexual, aficiones y períodos de ocio (65).

Todas las preguntas, en ambas partes, se responden «Sí» o «No», lo cual es una ventaja para la autoadministración del cuestionario en personas con dificultades en la comprensión, pero supone un problema para las preguntas con «doble negación» (por ejemplo «creo que no tengo a nadie en quien confiar») e impido matizaciones intermedias (65).

Se puede puntuar por el porcentaje de respuestas afirmativas para cada dimensión (respuestas positivas/número de ítems, multiplicado por 100). La puntuación de las dimensiones ofrece un perfil del estado de salud percibida por el sujeto. Además, se puede obtener una cifra única, representativa del estado global de salud

(estrategia aconsejada, en general, por algunos autores y desaconsejada por otros) (65).

La versión española ha sido validada por Alonso et al. en 1990 y 1994. Se ha aplicado en estudios de diversas patologías, mostrando globalmente una validez convergente satisfactoria con otras escalas genéricas y específicas, así como con medidas clínicas (65, 67).

## **CAPÍTULO II: PROTOCOLO DE ESTUDIO**

## Protocolo de estudio

### Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características del dolor crónico, de los pacientes atendidos por evento cerebrovascular, del Centro Nacional de Rehabilitación (CENARE) entre enero y marzo del 2023?

### Diseño del estudio

El estudio es un ensayo clínico observacional prospectivo de 3 meses de duración, con pacientes adultos, cuyo instrumento es la hoja de recolección de datos para el análisis de los registros médicos.

### Población

La población del estudio corresponde a los pacientes que han sufrido un EVC y presenten dolor crónico tanto hospitalizados como ambulatorios, que sean usuarios del programa de rehabilitación del CENARE, durante el periodo comprendido entre enero y marzo del 2023.

### Justificación del estudio

No hay investigaciones nacionales que aborden el tema, Sin embargo, si múltiples investigaciones previas internacionales (2,9). En el país hay un único estudio que muestra una prevalencia de dolor crónico en general en población adulta del 28.8%, similar al resto de Latinoamérica (16). Sin embargo, no existe información en una población específica como en la que se desarrollaría la presente investigación. En otras latitudes se han desarrollado estudios con objetivos similares, si bien no idénticos. El CENARE es un centro nacional de referencia, donde se concentran pacientes de toda la red de salud del país, y por la severidad del déficit funcional de los pacientes que requieren las terapias ofrecidas por este centro, muestran un mayor riesgo de presentar dolor como condición comórbida. Asimismo, es bastante adecuado para este estudio al incluir pacientes sin comorbilidades agudas, en un ambiente propicio para la evaluación y aplicación de diversas escalas y cuestionarios. El proyecto es viable puesto que se cuenta con la población potencial,

bien identificada, y disponible, se cuenta con un grupo investigador capacitado y con un equipo para poder analizar e interpretar los resultados.

### **Objetivo general**

Caracterizar los tipos de dolor crónico que desarrollan los pacientes, posterior a un evento cerebrovascular isquémico o hemorrágico, tanto internados como ambulatorios del Centro Nacional de Rehabilitación (CENARE) entre enero y marzo del 2023.

### **Objetivos específicos**

1. Describir los tipos de dolor crónico que presentan los pacientes según la clasificación de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP).
2. Describir la topografía y extensión de la lesión encefálica.
3. Identificar la localización del dolor que presentan los pacientes.
4. Medir la intensidad del dolor de cada paciente según la EVA e índice de Lattinen.
5. Conocer los tratamientos para el dolor que recibe cada paciente, así como su respuesta terapéutica según la escala PGI-I.
6. Identificar la red de apoyo de cada paciente según el cuestionario MOS.
7. Valorar la calidad de Vida de cada paciente según el Perfil de Salud de Nottingham y escala de Rankin.
8. Asociar las características demográficas y antropométricas de los pacientes con el tipo de dolor presentado.
9. Relacionar la prevalencia de dolor con la puntuación en la escala de calidad de vida.

### **Criterios de inclusión**

- 1 Mayores de 18 años
- 2 Género: ambos
- 3 Etnia: sin restricción
- 4 Pacientes con antecedentes de EVC

- 5 Pacientes que de manera directa o indirecta pueda proporcionar la información solicitada.
- 6 Pacientes con 3 meses o más de dolor posterior al EVC.

### **Criterios de exclusión**

1. Pacientes que no autoricen el consentimiento informado.
2. Pacientes con polineuropatía severa documentada clínica o electrofisiológicamente.
3. Pacientes que previo al EVC recibieran tratamiento por dolor crónico.
4. Pacientes que tuvieran un EVC asociado a trombosis de senos venosos.

### **Diseño y procedimientos**

1. Solicitar la lista de pacientes hospitalizados y de consulta externa con diagnóstico de ictus de cada mes del calendario del estudio.
2. Se le informará al paciente sobre la investigación y se le solicitará el consentimiento informado.
3. Se codificará por medio de numeración a cada paciente para asegurar la confidencialidad de datos.
4. El investigador principal revisará previamente el expediente clínico de cada paciente ingresado en la unidad de rehabilitación de ictus, seleccionando a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.
5. Se procederá con la entrevista y aplicación de las siguientes escalas validadas al español:
  - a) Entrevista sobre características y clasificación del dolor (aplicación DN4 (18,19))
  - b) Aparición (cuanto tiempo posterior al EVC se presentó el dolor)
  - c) Localización
  - d) Intensidad (aplicando EVA) (19)
  - e) Tiempo que lleva con dolor crónico
  - f) Respuesta al tratamiento (PGI- I) (19)

- g) Evaluación funcionalidad, de calidad de vida, estado general del dolor, y red de apoyo, por medio de la aplicación de escala de Rankin, NHP, Test de Lattinen y cuestionario MOS, respectivamente. (18, 19, 20).
6. Adicionalmente se buscará la neuroimagen para la correlación de zona lesionada y la naturaleza del dolor.

**Tabla 2.** Cronograma del estudio

<b>Fecha</b>	<b>Actividad</b>
Junio a agosto del 2022	Elaboración del protocolo
Septiembre del 2022	Entrega del protocolo al CEC
Septiembre-noviembre del 2022	Intervalo de espera de resolución del CEC
Diciembre del 2022	Entrega de correcciones
Enero-marzo 2023	Entrevistas y recolección de datos
Abril – junio 2023	Análisis de datos y desarrollo de tesis
Julio 2023	Entrega de tesis

Confidencialidad de los participantes:

Los datos de las entrevistas y escalas se extraerán de la hoja de recolección de datos utilizada para dicho fin. La información se introducirá en una base de datos en la computadora del investigador principal con contraseña, a la cual solo tendrá acceso los investigadores principales de la investigación. No se utilizará ningún dato personal de los pacientes que participaron en la investigación, a la información de cada participante se le asignará un número iniciando del 001, según el orden de reclutamiento. Existirá un documento independiente, de igual manera protegido, en el cual se encontrará la asociación entre el individuo y el código de la investigación.

## Lista de variables

1. Edad
2. Sexo
3. Peso
4. Talla
5. Provincia de residencia
6. Intensidad del dolor
7. Tipo de dolor
8. Localización del dolor
9. Respuesta al tratamiento
10. Tiempo de evolución del dolor.
11. Tiempo desde el inicio del dolor
12. Calidad de vida
13. Estado general del dolor
14. Estado funcional
15. Red de apoyo.
16. Lesión neuroanatómica
17. Condición predisponente para dolor neuropático

<b>Tabla 3</b> , Operacionalización de las variables						
Objetivo específico	Variable y definición conceptual	Indicador	Categorías	Criterios de Medición	Tipo de variable	Escala de Medición (Nominal, continua, discreta, razón)



Conocer los tratamientos para el dolor que recibe cada paciente, así como su respuesta terapéutica según la escala PGI-I.	Escala semicuantitativa para medir respuesta al tratamiento (Cuestionario PGI-I)	Puntuación de la escala	1 al 7	Apreciación subjetiva del paciente	cuantitativa	discreta
Medir la intensidad del dolor de cada paciente según la EVA e índice de Lattinen.	Escala cuantitativa para medir la intensidad al dolor. (EVA)	Puntuación de la escala	1-10	Apreciación subjetiva del paciente	Cuantitativa discreta	ordinal
Describir los tipos de dolor crónico que presentan	Escala de dolor neuropático (DN4)	Puntuación de la escala	1- Compatible con dolor neuropático	Apreciación subjetiva del paciente	dicotómica	nominal

<p>los pacientes según la clasificación de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP).</p>			<p>2- No compatible con dolor neuropático</p>			
<p>Valorar la calidad de Vida de cada paciente según el Perfil de Salud de Nottingham y escala de Rankin.</p>	<p>Escala de evaluación funcional (Rankin)</p>	<p>Puntuación de la escala</p>	<p>0-Ningún síntoma  1-No discapacidad importante  2- Discapacidad leve  3- Discapacidad moderada  4- Discapacidad moderada</p>	<p>Grado de independencia observado</p>	<p>Cuantitativa discreta</p>	<p>ordinal</p>

			mente grave 5- Discapacidad severa 6-muerte			
Valorar la calidad de Vida de cada paciente según el Perfil de Salud de Nottingham y escala de Rankin.	Escala de calidad de vida (NHP)	Porcentaje de la escala	Porcentaje	Apreciación subjetiva del paciente	cuantitativa	continua
Medir la intensidad del dolor de cada paciente según la EVA e índice de Lattinen.	Escala General del dolor (Test de Lattinen)	Puntuación de la escala	Rango del 0 al 20	Datos proporcionados por el paciente	Cuantitativa discreta	ordinal

Identificar la red de apoyo de cada paciente según el cuestionario MOS.	Red de cuidado (Cuestionario MOS)	Puntuación de la escala	1-Máximo 2-Medio 3-Mínimo	Apreciación subjetiva del paciente	Categoría	nominal
Asociar las características demográficas y antropométricas de los pacientes con el tipo de dolor presentado.	sexo	fenotípico	1-Hombre 2-Mujer	Caracteres sexuales	categoría Dicotómica	nominal
Asociar las características demográficas y antropométricas de	Edad	Años cumplidos a partir de la fecha de nacimiento	18 años en adelante	Años cumplidos	Cuantitativa	Continua

los pacientes con el tipo de dolor presentado.						
Relacionar la prevalencia de dolor con la puntuación en la escala de calidad de vida.	Tiempo de aparición del dolor post EVC	Tiempo en días	Desde un día	Tiempo de aparición del dolor indicado por el paciente	cuantitativa	continua
Relacionar la prevalencia de dolor con la puntuación en la escala de calidad de vida.	Tiempo que lleva con dolor	Tiempo en días	A partir de 90 días	Tiempo con dolor declarado por el paciente	Cuantitativa	continua
Asociar las características	Peso	Peso en kilogramos		Peso estimado	Cuantitativa	continua

demográficas y antropométricas de los pacientes con el tipo de dolor presentado.						
Asociar las características demográficas y antropométricas de los pacientes con el tipo de dolor presentado.	talla	Talla en centímetros		Talla reportada por el paciente	Cuantitativa	Continua
Describir los tipos de dolor crónico que presentan	Condición predisponente para dolor neuropático	Condición médica	Si o no ¿Cual?	Información de historia clínica		Nominal

<p>los pacientes según la clasificación de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP).</p>						
<p>Identificar la localización del dolor que presentan los pacientes.</p>	<p>Localización del dolor</p>	<p>Zona anatómica en la que se percibe el dolor</p>	<p>1-cabeza 2-cuello 3-hombro derecho. 4-hombro izquierdo 5- Miembro superior derecho 6- Miembro superior izquierdo 7-Torax 8- Columna dorsal</p>	<p>Percepción subjetiva del paciente</p>		<p>Nominal</p>

			9- Columna Lumbosacra 10- Miembro inferior derecho 11- Miembro inferior izquierdo			
Describir la topografía y extensión de la lesión encefálica	Lesión neuroanat ómica	Región neuroanat ómica afectada		ubicación topográfic a		Nominal
Asociar las caracterís ticas demográfi cas y antropom étricas de los pacientes	Provincia de residencia	1-San José 2-Alajuela 3-Heredia 4-Cartago 5- Puntarena 6- Guanacas te	Provincia donde reside		Nominal	Provincia de residencia



con el tipo de dolor presentado.		7-Limón				
----------------------------------	--	---------	--	--	--	--

### **Evaluación de riesgo beneficio**

Los participantes no se expondrán a riesgos físicos, psicológicos, sociales ni económicos más que los conlleva una consulta médica rutinaria. Existe un riesgo potencial de perdida de la privacidad, para lo cual se codificará la hoja de recolección de datos, así como la codificación numérica de los participantes.

Existe un riesgo mínimo esperado por la participación en el estudio, en cuanto a confidencialidad de datos. Se obtendrá mucho beneficio en el conocimiento médico al participar de la investigación, generando datos nuevos para el beneficio del participante y futuros pacientes, además de datos útiles para el país y la institución sobre una patología frecuente y discapacitante. El balance riesgo beneficio favorece al beneficio.

### **Consideraciones estadísticas**

#### Método para análisis de datos

Se van a registrar los datos en una hoja electrónica y serán analizados posteriormente con un paquete estadístico Sacta 14:

1. Fase de estadística descriptiva de la información en tablas de distribución de las variables con los porcentajes, e intervalos de confianza a 95%.
2. Fase de estadística inferencial: Asociaciones que se determinen entre las diferentes variables.

Para las variables categóricas se usará la prueba exacta de Fisher o chi cuadrado.

Para las variables continuas se determinará la normalidad del comportamiento de la variable con la prueba de Shapiro-Wilk. A partir del resultado de ese análisis se aplicarán las pruebas estadísticas según corresponda.

En variables continuas, la comparación de medidas de tendencia central se llevará a cabo con t test o Wilcoxon Rank sum según corresponda usando el criterio de la distribución de la variable.

Para la descripción del tiempo transcurrido a partir del evento hasta el inicio del dolor se utilizará un análisis de Kaplan y Meier o Regresión de Cox según corresponda.

Para las estimaciones de riesgo o probabilidad de respuesta se utilizará regresión logística

#### Tamaño de la muestra

Se realizó un muestreo por conveniencia, la misma corresponderá a los sujetos que puedan reclutarse en el periodo de tiempo indicado. Se estimó un aproximado de 70 sujetos.

#### **Consideraciones bioéticas**

##### Principio de autonomía:

La autonomía expresa la capacidad que tiene cada paciente para darse normas o reglas a si mismo sin influencia de presiones externas o internas. Se respetará el principio de autonomía de los participantes, por medio de un proceso consentimiento informado en donde se brindará información suficiente y comprensible acerca de los objetivos del estudio, así como el uso y la protección de los datos proporcionados por los participantes, se informará sobre los potenciales beneficios a los pacientes con dolor asociado a ictus.

##### Principio de justicia:

Se refiere a tratar a cada participante por igual, con la finalidad de disminuir las situaciones de desigualdad (ideológica, social, cultural, económica, etc.). Al elegir a

los participantes, por medio de los criterios de inclusión y exclusión, se dará idéntico trato a cada paciente y la información obtenida por medio de la entrevista y las escalas correspondiente. Se le dará la misma oportunidad de participación a los diferentes grupos de pacientes.

Principio de beneficencia:

Este principio corresponde a la obligación que tenemos como investigadores y como médicos a actuar en beneficio de nuestros pacientes, promoviendo sus intereses y suprimiendo prejuicios. Se procura con este estudio obtener información sobre los pacientes con dolor como consecuencia del EVC y que está permita generar herramientas para el abordaje que estos y futuros pacientes requieran.

Principio de no maleficencia:

Este principio corresponde a abstenerse de realizar acciones que puedan causar daño o perjudicar a los participantes. En este estudio no se realiza ningún tipo de intervención a los participantes, por lo que el daño solo podría surgir del riesgo mínimo de ruptura de confidencialidad, para lo cual se tomaran las medidas necesarias que garanticen el manejo adecuado de la información.

## **CAPÍTULO III: RESULTADOS**

## Resultados

### Características epidemiológicas

De los 63 participantes 33 corresponden al sexo masculino y 30 al sexo femenino. En el estudio la media de edad fue de  $57.4 \pm 12.4$  años. El intervalo intercuartil (25%-75%) se ubicó entre 49 y 66 años (37 sujetos) (Tabla 4).

En cuanto a la antropometría, la media de talla se encontró en  $162.6 \text{ cm} \pm 9.65 \text{ cm}$ , mientras que la media de peso fue de  $72.2 \text{ kg} \pm 14.35 \text{ kg}$ . Ambos datos son similares a la mediana correspondiente (percentil 50: 160 cm y 71,4 kg). El IMC en más de un tercio de los pacientes estuvo en rango normal (36,5%) y alrededor de otro tercio se ubicó en la categoría de sobrepeso (34.9%), por lo que el 28,6% restante se ubicaba en alguna categoría de obesidad (Figura 6). Las asociaciones del IMC contra la escala de Rankin modificada, prueba de Lattinen y los apartados de sueño, dolor y movilidad del cuestionario NHP, dieron resultados no estadísticamente significativos.

Por su parte la prevalencia por provincia de procedencia fue mayor para el Gran Área Metropolitana, con mayor número de pacientes provenientes de San José. Sin embargo, con los porcentajes más bajos para Cartago y Guanacaste (1.59%) (Tabla 5).

Los sujetos que no tenían una condición predisponente para dolor fueron la mayoría con un porcentaje de 50.75%. La condición más prevalente fue la diabetes mellitus tipo 2 con 22.39 %, seguida por la depresión con 8.96 % (Tabla 7). Entre tener o no un factor predisponente al dolor y EVA se encontró una asociación no significativa ( $p= 0.2$ ). Por otra parte, el tener o no un factor predisponente al dolor al correlacionarse con la NHP se encontró una asociación significativa OR 1.02  $p=0,04$ . Esta asociación se corroboró con la prueba t test con una  $p 0.03$ . La media de NHP para el grupo sin factor predisponente es de 39,6 mientras para el grupo con factor predisponente es de 50,9

El dolor posterior al EVC se manifestó en el 75% de los pacientes en el primer mes, y a los 6 meses el 90% de los pacientes ya presentaron dolor, llegando a los 8

meses a un 95% (Figura 7). Por su parte desde su presentación, el promedio de tiempo con dolor crónico de los sujetos fue  $19.19 \pm 25$  meses, como se puede observar con gran variabilidad entre individuos. Sin embargo, la mediana muestra que la mitad de los pacientes llevan al menos 11 meses con dolor crónico (Figura 8).

La localización más frecuente del dolor fueron los hombros, con una ligera predilección por el izquierdo, en el 21.62% de los sujetos y el derecho 19.92%, seguido por cefalea con un 14.41%, y con idéntico valor para el miembro inferior izquierdo, mientras que para el miembro inferior derecho fue de 10.81%; en el miembro superior derecho se reportó un porcentaje de 4.5%, siendo el doble (9%) para el miembro superior izquierdo. La prevalencia para cuello y columna lumbosacra fueron las más bajas, ambas en 2.7%, y el resto de las zonas asignadas tórax y columna dorsal, no fueron reportadas por los pacientes (Tabla 8).

### Escalas

La intensidad del dolor valorada por medio de EVA mostró que más de la mitad de los pacientes reportaron 7 o más en la escala. Con la mayor prevalencia de sujetos ubicados en 8/10, un 20.63%; seguido por un EVA 9/10 en el 17.46% y un 7/10 en el 14.29%, estos fueron los valores más frecuentes y representaron al 52,38%; el 81% de sujetos presentaba al menos EVA moderado de 5 o más. (Tabla 9 y Figura 9). La comparación de EVA por sexo mostró un mayor rango de la escala en las mujeres, con un promedio de  $7.7 \pm 2.1$ , mientras que en los hombres fue de  $6 \pm 2.1$  (Figura 10).

La regresión lineal del EVA comparándolo con NHP, resultó en una asociación positiva (coeficiente 0.31) y estadísticamente significativa ( $p < 0.0001$ ). Se realizó el mismo tratamiento de datos para el aparatado “dolor” del NHP (Figura 11), obtenido nuevamente una relación positiva (coeficiente 6.1) y una  $p = 0.0001$  (IC 95% 2.94-9.25); asimismo, al compararla con la prueba de Lattinen el coeficiente fue de 0.3, con una  $p < 0.0001$  (IC95% 0.18-0.42) (Figura 12); por otra parte, la regresión lineal del EVA con la escala de Rankin no evidenció una asociación estadísticamente significativa ( $p=0.38$ ) (Figura 13).

La escala de medición del dolor neuropático DN4, mostró que el 71,43% de los sujetos presentaban un puntaje de 4 o mayor, clasificándolos con dolor neuropático (puntaje entre 0 y 3: no poseen dolor neuropático; 4 o más significa presencia de este) (Tabla 11). De estos 22 eran hombres y 23 mujeres (34.9% y 36.5% respectivamente), sin una diferencia estadísticamente significativa entre sexos ( $p = 0.38$ ).

La escala de respuesta al tratamiento PGI-I, una escala tipo Likert, mostró que la mayoría de los sujetos (41.27%) se ubicaron en la categoría 2 “mucho mejor”, seguido de la categoría 3 (28.57%) que corresponde a “un poco mejor”; solo 9 sujetos (14.29%), reportaron “ninguna mejoría” con el tratamiento y un sujeto se encontraba “un poco peor” que al inicio. La frecuencia acumulada indica que el 84.13% de los pacientes informaron algún grado de mejoría con el tratamiento administrado (Tabla 10). En la relación lineal con el porcentaje global del NHP, en la curva de mejor ajuste se observa una asociación positiva significativa ( $p = 0.025$ ) (Figura 17).

En la escala de Lattinen de estado general del dolor, con un puntaje que va de 0 a 20, se realizó una prueba de Shapiro Wilk para valorar normalidad, los datos presentaron una distribución normal (Figura 15), con una media de  $9.69 \pm 4,1$  de puntaje; siendo el rubro de 9 puntos donde se ubicó la mayor cantidad de individuos (12.7%) (Tabla 14). El análisis por sexo reveló que las mujeres presentaron un puntaje mayor que los hombres (11.46 vs 8.09 respectivamente). Se realizó una regresión lineal con la escala de calidad de vida NHP, observándose una correlación positiva entre las escalas con  $R^2$  de 0.3, con una  $p < 0.0001$  (Figura 16). Además, se comparó con los resultados del DN4, por medio de la prueba t de Welch, donde hubo una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.01$ , IC 95% 8.66-10.74); con una media de  $7.6 \pm 4$  puntos en la prueba de Lattinen para el grupo sin dolor neuropático y una media de  $10.5 \pm 3.8$  para los individuos con dolor neuropático.

En la escala de RANKIN, el 50.79% de los pacientes se ubicaron en el rango de 3, con una media de  $2.58 \pm 1$  (Tabla 13). En la comparación por sexos, se observa una tendencia del sexo masculino a ubicarse ligeramente más bajo en la escala, en

comparación con el femenino (Figura 14). Se realizó una regresión lineal a la escala de RANKIN con el valor de “movilidad” de cuestionario NHP, observándose una relación positiva con una pendiente de 12, con una  $p < 0.0001$  (Figura 18); se realizó el análisis con el apartado de “dolor” que resultó en una pendiente de 13.8, y una  $p < 0.0001$  (Figura 19). De la misma manera al realizar el mismo tratamiento de datos para los apartados de “dolor” y “movilidad” del NHP, a manera de comprobación, se obtuvo un  $p < 0.0001$  (Figura 20).

El Perfil de salud de Nottingham (NHP) para evaluar calidad de vida, donde el porcentaje más alto refleja mayor afectación, mostró una media de  $44.7 \pm 21.9\%$  y una mediana de 47% con un intervalo intercuartil (25%-75%) del 24% a 63%. En la Tabla 15 se puede ver que en el 42,86% de los pacientes presentó una afectación en su puntaje global de calidad de vida del 50% o superior; mientras que solo el 4.75% presentó afectación del 81,5% o superior, por otra parte, en el otro extremo del grafico el 22.22% tuvo un 21% en el NHP. Se realizó prueba de Shapiro-Wilk donde obtuvo una distribución normal de los datos, correlacionando además con la escala de Lattinen.

El NHP, se divide en 6 apartados, en el que corresponde a “Energía”, el 66.67% de sujetos presentaban 33% de afectación o menor, mientras que el tercio restante presentaba 66% a 100% de detrimento en este aspecto (Tabla 16) En cuanto a Dolor, el 38.11% de los pacientes reportaron afectación del 75% o superior, porcentaje en el que se ubicó también el mayor número de pacientes (19%), la mediana fue del 50% (Tabla 17). La “Movilidad” estaba comprometida en 75% o superior, en el 39,68% de los pacientes; asimismo en este porcentaje (75%) de afectación se ubicaban la mayor parte de individuos (23.81%), representando la moda, mientras que solo el 14.29% de los sujetos presentaban 25% o menos de compromiso; la mediana correspondió a 62.5% (Tabla 18). El aspecto “Emocional” del cuestionario reveló que un 19% de los sujetos no reportó afectación (0%), mientras que un 46% de los pacientes reportó un detrimento de esta esfera de 50% o más, el percentil 50 se ubicó en 46% (Tabla 19). En el apartado de “Sueño”, el 57% de los participantes tenía 20% o menos de deterioro, mientras que un 30%



mostraron 60% o más de detrimento, con una mediana de 20% (Tabla 20). Por último, en el apartado de “aislamiento social”, más de la mitad de los pacientes (55%), solo percibían un 20 % o menos de afectación, y solo en 7.9% puntuaron entre 80% y 100%, la mediana se ubicó en 20% (Tabla 21). El apartado “Aislamiento social” se comparó con el “emocional”, por medio de una regresión lineal, donde se obtuvo una relación positiva (coeficiente = 0.38 y una de  $p < 0.0001$ .(IC95% 0.22-0.55) (Figura 21); mientras que la correlación con “movilidad” aunque positiva (coeficiente 0.22), no dio estadísticamente significativa ( $p=0.08$ ) (figura 22).

Los pacientes que aquejaban dolor neuropático determinado por el DN4, presentaron una mayor afectación en el porcentaje global del NHP de manera estadísticamente significativa (OR 1.03; IC95% 1-1.06,  $p=0.02$ ). En el análisis de las 6 divisiones del NHP individualmente, contra el DN4: para el apartado de “dolor” se obtuvo un a OR de 1.03 (IC95% 1.01-1.06,  $p=0.001$ ); el rubro de “emocional” presentó una OR de 1.01, al igual que “sueño” y energía, mientras que en el apartado de “movilidad” el OR fue de 1.02, todos con una  $p$  no significativa, por último, el aspecto de “aislamiento social” mostró una OR 0.99, con una  $p = 0.56$  (Tabla 23).

Parte del NHP se evalúan 7 aspectos de la vida diaria, si estos han sido o no afectados (trabajo, oficios domésticos, vida social, vida familiar, vida sexual, pasatiempos y días festivos). Se observó que casi la mitad de los pacientes presentaba problemas en las 7 áreas (47.62%), y el 74.6% involucraban afectación al menos 5 áreas, el mínimo de áreas afectadas correspondió a 2 con 9.5%, con una mediana de 6 y una media de  $5.5 \pm 1.7$  (Tabla 22). La presencia de dolor neuropático se asoció de manera positiva y estadísticamente significativa a mayor número de áreas afectadas ( $p = 0.03$ ). Se observó además mayor reporte de áreas con deterioro en el sexo masculino (figura 23).

Los datos del cuestionario MOS que evalúan la red de apoyo, se muestran en la Tabla 24, distribuidos por provincia y sexo, se puede observar que la mayoría cae en la categoría 1 (79.36%), sin diferencia notable entre provincias los sujetos que se ubican en la categoría 2 (20.6%), de escaso apoyo social, se ubican en San José,

proporcionalmente con mayor densidad de población, y con igual distribución de sexos; seguido por Heredia y Limón, ambos con 4,7% de sujetos ubicados en esta categoría. Aunque se estandarizó en la tabla de variables, ningún sujeto se ubicó en la categoría 3, que correspondería a un puntaje inferior 19 en el puntaje global del cuestionario MOS. La regresión logística de los datos obtenidos del cuestionario MOS comparados con el porcentaje global del NHP muestran una asociación positiva OR 1.03, de manera estadísticamente significativa (IC95% 1-1.07,  $p=0.025$ ) (Figura 24). Asimismo, se realizó una prueba Z, con el fin de determinar si existía una relación entre el puntaje del MOS reportado y la subdivisión “aislamiento social”, resultando en una asociación positiva y estadísticamente significativa ( $p= 0.0001$ ).

### Neuroimagen

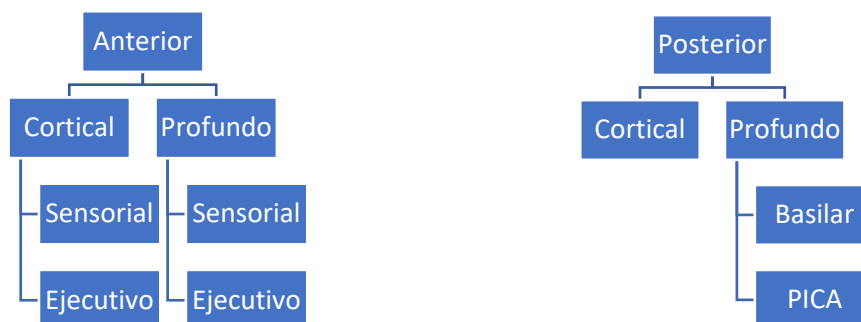
En cuanto a la topografía de la lesión al comparar su ubicación en el lado izquierdo o derecho, y compararlo con la escala de calidad de vida (NHP) resultó significativa la asociación de lado derecho con mayor puntaje de NHP para un OR de 1,0, para una  $p$  de 0,02. Al analizar los subapartados de NHP se encontró una asociación significativa únicamente en el aspecto emocional para un OR de 1,02 y una  $p$  de 0,02. Luego de corroborar con Shapiro Wilk la normalidad de la variable “NHP” y “emocional” ( $p=0.09$ ) se aplicó una prueba de  $t$  test con corrección de Welch para varianzas desiguales que evidencia una diferencia significativa en el porcentaje de afección emocional en las personas con lesiones derechas. La media de NHP en pacientes con lesiones derechas fue 51,5 mientras que la afección para lesiones izquierdas fue de 38,5

En el apartado de emocional se corrobora también una diferencia significativa entre las personas con afección derecha respecto a los que tuvieron lesión izquierda. La media de emocional en pacientes con lesiones derechas fue 51,8 mientras que la afección para lesiones izquierdas fue de 33,6 para una  $p$  de 0,02.

De los 63 pacientes, 45 presentaron, según el DN4, dolor neuropático (71,43% de previo expuesto), de estos se logró identificar en la neuroimagen lesiones ubicadas en las zonas que conforman parte de la matriz del dolor (cortezas: insular, cingulada anterior, somatosensorial, corticales prefrontales, núcleos talámicos y amígdala) en

el 75,5% de estos (34 pacientes); de los 11 restantes 7 presentaban lesiones en tallo cerebral, 2 en cerebelo y 2 en capsula interna posterior.

Se realizó una agrupación territorial de los eventos, según el siguiente esquema (Tabla 25):



Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de lesiones extensas corticales y subcorticales (TACI o ganglios basales + tálamo) con la presencia de dolor neuropático (OR 3,66) ( $p=0,043$ ). Este efecto es independiente de la discapacidad o de la calidad de vida; NHP con OR 1,01 ( $p=0,389$ ) y RANKIN con OR 1,17 ( $p=0,561$ ). Al analizar el efecto aislado de las lesiones corticales respecto a la lesión de ganglios basales, se encontró una asociación muy fuerte OR 4,33 para estos últimos, que no alcanzó la significancia estadística por cuestión de poder ( $p=0,217$ ).

## **CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN**

## Discusión

### Epidemiología

El grupo etario con mayor cantidad de pacientes se ubicó en la quinta y sexta década de vida (media  $57.4 \pm 12.4$  años) con un predominio de 52,3% del sexo masculino; en un estudio del 2018 de hombro doloroso en pacientes hemipléjicos posictus predominaron los pacientes entre 60 años y más, con mayor frecuencia en el sexo masculino (51,1 %) (6) y la edad promedio fue de  $58,1 \pm 12,1$  años; en otro estudio de pacientes con complicaciones posterior a un EVC la edad media de los pacientes fue de 56,98 años, y también predominó el sexo masculino (68). En los datos del ensayo PProFESS, la media de edad de sujetos con dolor posictus fue de 65.1 años, y predominó el sexo masculino con 62.5% (3). Como se puede notar los datos epidemiológicos de diferentes fuentes son muy semejantes a los obtenidos en este estudio, lo que puede ser de ayuda a la hora de extrapolar los resultados.

La mayoría de los pacientes provenían de la provincia de San José, seguido de Alajuela y Heredia, correspondiendo a casi el 80% de la muestra. Lo anterior en relación estrecha con la densidad de población reportada por el INEC para el año 2022 (Tabla 5), así como por la cercanía geográfica al CENARE. Sin embargo, en el caso de Cartago se observó uno de los porcentajes más bajos de procedencia, igualando a Guanacaste. En cuanto a las provincias costeras llama la atención que siendo Limón la más distante, es donde en comparación provienen más pacientes. Las causas de estas diferencias además de las geográficas pueden corresponder, a aspectos administrativos, a factores implicados en las valoraciones de los especialistas y las referencias médicas oportunas correspondientes; lo que termina en la realidad de que no es uniforme la posibilidad que posee la población del país de acceder a un centro especializado en rehabilitación.

Se ha propuesto que la obesidad es un factor de riesgo modificable para el desarrollo de dolor crónico, aunque no el único, así lo demuestra un estudio con 2633 adultos mayores, donde se observó más dolor en quienes presentaban mayor IMC, explicado tanto por la sobrecarga en extremidades y región lumbar, como por las citoquinas proinflamatorias que se producen a nivel de tejido adiposo (69). En

otro ensayo de 3693 adultos mayores reclutados desde 1999 al 2004, mostró que la prevalencia global de dolor crónico fue de 15,9%, con la estimación más alta observada en adultos mayores con bajo peso (24,6%), seguidos por personas obesas (20,2%) y con sobrepeso (14,2%). En comparación con los adultos mayores de peso normal, aquellos con un peso no saludable tenían más probabilidades de reportar dolores en las articulaciones, la espalda y las piernas/pies, además de tener un mayor número promedio de sitios de dolor (70). A pesar de que numerosos estudios han asociado el IMC con el dolor crónico, la muestra de la presente investigación no logró obtener correlaciones estadísticamente significativas entre el IMC y las variables de escala de Rankin modificada, prueba de Lattinen y los apartados de sueño, dolor y movilidad del cuestionario NHP. Esto es posiblemente debido a la cantidad de los pacientes reclutados o incluso a la naturaleza del dolor evaluado, donde predomina el de tipo neuropático central, y que le obedecen mecanismos distintos.

La mitad de los sujetos no reportaron una comorbilidad que predispusiera a dolor crónico, y entre los que lo hicieron fue la diabetes mellitus tipo 2, en casi una cuarta parte de los pacientes la que predominó, y con alrededor de un 9% la depresión formalmente diagnosticada; cabe anotar que, durante las entrevistas y evaluación con las escalas se observaron datos de depresión en pacientes que no tenían un diagnóstico formal de la misma, aspecto que se discute más adelante. Los datos obtenidos mostraron que no parece existir una asociación entre tener o no una condición médica que predisponga a presentar dolor y la intensidad de este, medida con la EVA. Por lo que parece que el dolor provocado por el propio ictus, y como se discutirá posteriormente, que es en su mayoría de carácter neuropático, adquiere un peso más relevante que otras patologías como causa de dolor en estos pacientes. Sin embargo, es necesario una muestra mucho mayor para determinar el peso de estas y otras comorbilidades (no representadas en los sujetos enlistados), en las características del dolor de los pacientes posictus. En cuanto a la correlación estadísticamente significativa que se obtuvo con la correlación del NHP, puede ser multifactorial según la patología crónica presentada, pues aquellos con depresión pueden tener repercusión en las categorías de emocional, movilidad,

dolor, aislamiento social; situación similar en el caso de la fibromialgia, reportada por 4 sujetos, o la artritis reumatoide reportada por 3. En las categorías de sueño y energía también es probable evidenciar deterioro en fibromialgia, insomnio, apnea del sueño, ansiedad o depresión. Por lo tanto, respecto al análisis de la calidad de vida, y los pacientes que sí presentaban comorbilidades, no nos permite aclarar su relación directa con el dolor post-ictus, pues interfieren una serie de factores confusores.

Los sitios anatómicos con mayor frecuencia de afectación en los presentes resultados fueron los hombros, con un ligero predominio el hombro izquierdo como se observa en la tabla 8. En una investigación se encontró 52,2 % de pacientes con afectación del hemicuerpo derecho y 47,8 % del hemicuerpo izquierdo. A diferencia de Palazón et al, que exponen un predominio del lado izquierdo afectado. En contraposición con lo anterior Solís A. reportó el 50 % para cada hemicuerpo comprometido (6). Como se puede ver los estudios muestran resultados muy similares para ambos hemicuerpos en cuanto a la ocurrencia del EVC, con resultados contradictorios y sin una predominancia franca.

El hombro doloroso en un síndrome nociceptivo muy común después de un EVC, con una prevalencia muy amplia reportada del 16-72% de los ictus (4). En la presente investigación correspondió justamente a un 73% de los pacientes. Se describe que comienza tempranamente unas 3 semanas posterior al evento. Sin embargo, la mayoría de los pacientes durante la entrevista lo reportaron mucho antes, incluso el día siguiente. Varios otros ensayos incluido uno de reporte de 10 casos del 2019, han mostrado diferentes porcentajes de inicio en la primera semana o incluso en los primeros 3 días, que van del 10% al 35% (59), lo cual se acerca más a los reportes de esta investigación. Hay factores de riesgo relacionados como la severidad del evento y claramente la debilidad de la extremidad superior, otros factores importantes incluyen anomalías sensoriales, reumatológicas, espasticidad y lesiones del hemisferio derecho discutido posteriormente.

La fisiopatología del hombro doloroso posterior a un EVC es compleja y multifactorial, iniciando con la alteración motora y sensitiva como consecuencia del

propio EVC, que lleva a la alteración de la biomecánica de la articulación y esto a su vez a subluxación, capsulitis y/o tendinopatía, todo esto sumado a la espasticidad, me puede llevar a la lesión nerviosa periférica (4,6). Lo anterior corresponde a la fase de presentación del hombro doloroso, sin embargo, la perpetuación del dolor es dado por factores centrales, siendo la lesión de los componentes periarticulares, que contribuyen de modo variable a la aparición de sensibilización central.

Cuando los mecanismos de compresión y tracción sobre los componentes del hombro persisten por un tiempo excesivo, se producen cambios anatómicos, neuroquímicos e inflamatorios que pueden incluir la afectación de fibras nerviosas a modo de degeneración waleriana e inflamación nerviosa que se completa en las siguientes 6-8 semanas (4,6,60). El plexo braquial y el nervio axilar son las estructuras más vulnerables a este mecanismo lesional. Este es el caso de los pacientes con subluxación, donde la incidencia de neuropatía por distensión es destacada. El segundo mecanismo aparece por la excesiva tensión muscular, como en el caso de la espasticidad, que aumentan la compresión sobre las estructuras neurales a su paso por las regiones de conflictividad anatómica. El nervio supraescapular es propenso a la lesión por compresión mecánica. La función de este nervio es fundamentalmente la recepción de información sensitiva y propioceptiva del complejo del hombro (4,8).

Tanto la plejía como la atrofia muscular, lleva a una modificación estructural que incluye la disminución del diámetro de las fibras nerviosas, resultando en el enlentecimiento en su velocidad de conducción y una mayor inestabilidad articular; las cuales a su vez aumentan el riesgo de subluxación. Si la presentación del dolor neuropático se conjuga con la disfunción de los circuitos de modulación del dolor, la excitotoxicidad periférica desencadena una sensibilización central que instauraría un estado de dolor crónico (8,59). Este planteamiento explicaría por qué la farmacología dirigida a reducir la actividad nociceptiva periférica es insatisfactorio en la fase crónica, y podría justificar el 15% de los pacientes que no reportaron ninguna mejoría en la escala PGI-I, discutido más adelante. Cabe resaltar, que la



mayoría de los pacientes que reportaron HDH, también presentaban características de dolor neuropático durante la entrevista y no todos contaban con tratamiento neuromodulador.

La cefalea se presentó en el 14.4% de los pacientes, datos muy semejantes a los de la literatura. En un estudio del 2022 con 529 pacientes que presentaron un primer ictus, seguidos por 3 meses, se observó una persistencia de cefalea del 11,5% (71). Un metaanálisis del 2020 concluyó que el 14% de los adultos presentan cefalea crónica post-EVC isquémicos (58). En un estudio prospectivo de 121 pacientes el 24% presentó cefalea en el periodo agudo, pero con el seguimiento de 6 a 12 meses solo persistió el 8% (72). De los 16 pacientes que en esta investigación reportaron cefalea, solo 2 tenían menos de 6 meses de evolución, y 7 menos de 12 meses, por lo que 9 de los 63 sujetos de la muestra sí tenían más de un año de cefalea crónica correspondiente a un 8%, igual al del último estudio citado. Sin embargo, la definición de dolor crónico utilizada corresponde a más de 3 meses de evolución (algunos autores la extienden a 6 meses). Entre los factores de riesgo asociados a esta entidad se ha visto el sexo femenino y el EVC de circulación posterior (71), aunque en el presente estudio no se observó diferencia entre sexos; sí existió la asociación entre los EVC de fosa posterior con cefalea postictal, así como en todos los casos la lesión de alguna de las estructuras de la denominada matriz del dolor (principalmente ínsula y tálamo) y las regiones involucradas en las vías de regulación descendente. En un ensayo de 50 pacientes que habían sufrido un EVC con cefalea crónica y 50 controles también con EVC, pero sin dolor, se identificó una mayor distribución de las aéreas infartadas en 2 localizaciones específicas de la matriz del dolor: la ínsula y la corteza somatosensorial ( $p < 0.01$ ) (73).

Los mecanismos subyacentes siguen sin estar claros. Si bien se ha postulado una superposición con la patogenia de la migraña (activación de vías aferentes trigeminovasculares o inflamación meníngea), el hecho de que sea cualitativamente diferente de la migraña sugiere lo contrario. Se desconoce si y en qué medida la tracción y las fuerzas mecánicas, los eventos eléctricos como la despolarización en expansión, los factores derivados de las plaquetas, los mecanismos

serotoninérgicos o la activación de nociceptores contribuyen a la cefalea post EVC (72). La interrupción de la red de modulación del dolor puede explicar los cambios en los patrones de dolor de cabeza y, en última instancia, explicar la remisión del dolor de cabeza que reportaron 2 de los sujetos de la muestra, donde previo al ictus presentaban cefalea crónica que desapareció después del evento, mismo fenómeno se refirió en 4 de los pacientes del metaanálisis de previo comentado (58).

El hombro doloroso y la cefalea, son los síndromes dolorosos más frecuentes según la literatura que desarrollan estos pacientes, y con mayores porcentajes mostrados en este estudio; los demás sitios de donde los sujetos presentaron dolor están relacionados a factores ya comentados de inmovilización causados por el propio EVC, así como la espasticidad, o diferentes zonas de dolor neuropático según el área cerebral lesionada; el síndrome talámico de Dejerine Roussy es el mejor caracterizado, representando un tercio del DNCPE, consiste en un dolor severo y paroxístico acompañado de alodinia e hiperalgesia (4), relacionado a una lesión de los núcleos ventroposterolaterales del tálamo contralateral, como fue originalmente descrito. Sin embargo, actualmente se considera por muchos autores un sinónimo del dolor central postictus, ya que la lesión de la vía espinotalámica en su curso subcortical, capsular o en el tronco encefálico va a causar una sintomatología similar (74). Consistentemente todos los pacientes de la muestra que presentaron dolor neuropático hemicorporal u otro tipo de DNCPE, mostraban también lesión en alguna parte del recorrido de la vía espinotalámica señaladas.

### Escalas

La Escala visual analógica (EVA) (anexo 2), es una de las más utilizadas para la valoración de la intensidad del dolor de los pacientes. En este estudio se observó que más de una cuarta parte de los sujetos reportó dolor moderado (EVA 4-6), mientras que el intenso (EVA  $\geq 7$ ) fue el rango predominante al alrededor del 62% de la muestra (Figura 9). Como se discute más adelante, la mayor intensidad de dolor reportada en general está en relación con la prevalencia tan importante de dolor neuropático de los pacientes en este estudio (>70%); esto en concordancia con las mediciones de otras escalas utilizadas. Así se observó que al comparar los

resultados del EVA tanto con el porcentaje global de calidad de vida dado por NHP, como con el apartado “dolor” de este mismo cuestionario, se presentó una correlación positiva y estadísticamente significativa, por lo que entre mayor fue la intensidad del dolor más afectada la calidad de vida y la percepción general de dolor; esto último fue concordante con la prueba de Lattinen, también comentado más adelante, con la se correlacionó la EVA (Figura 12), reafirmando los resultados. A diferencia de lo explicado, el análisis realizado con la escala de Rankin modificada, aunque fue positiva la relación, no presentó valor estadístico de importancia, posiblemente la muestra no fue la suficiente para comprobar si los pacientes con más intensidad de dolor eran necesariamente más o menos dependientes. Sin embargo, durante las entrevistas tampoco impresionó dicha correlación. Aunque los datos obtenidos en relación con la escala de Rankin se discuten posteriormente, cabe anotar que, de manera estadísticamente significativa, se observó que el Rankin era mayor a más porcentaje del aspecto “dolor” del NHP (Figura 19), lo que sugiere que la propia presencia de dolor en diferentes actividades diarias (que es evaluado en esta parte del NHP) tiene más peso en el grado de incapacidad del paciente que la intensidad del dolor.

Un aspecto que no se puede dejar de lado fue el mayor puntaje del EVA en las mujeres, en comparación con el sexo masculino, con medias de 7.6 y 6 respectivamente. En un estudio trasversal de individuos adultos sanos, que tenía dentro de sus objetivos comparar la sensibilidad al dolor entre sexos, los resultados mostraron un menor umbral de sensibilidad a la presión en mujeres (75); además una revisión no sistemática concluyó que la mujer reporta con mayor frecuencia dolor y presenta un umbral más bajo de dolor que los hombres, refiriendo más dolor musculoesquelético y neuropático involucrando factores anatómicos, fisiológicos, neurales, hormonales, psicológicos y socioculturales. Ante un estímulo doloroso en especial calórico o eléctrico, en las mujeres hay una mayor activación de la corteza frontal contralateral, la ínsula contralateral y el tálamo, lo que sugiere un dimorfismo en respuesta al dolor. En cuanto al papel hormonal, cuando las mujeres presentan niveles altos de estradiol y bajos de progesterona, no se observa una diferencia en el umbral del dolor con respecto al hombre, ya que el estrógeno en niveles mayores

aumenta los receptores de opioides en el tálamo, núcleo acumbens y amígdala. Sin embargo, se ha visto responde mejor a los opioides, en especial el receptor kappa en el sexo femenino (76).

La escala PGI-I (Patient Global Impression of Improvement) (anexo 6) es un índice global que se puede usar para calificar la respuesta de una condición a una terapia. Es una escala simple, directa y fácil de usar que es intuitivamente comprensible para los médicos y el paciente; esta se utilizó para medir la satisfacción de los pacientes con el tratamiento brindado de manera integral, incluyéndose tratamiento farmacológico, intervencionista, terapia física, ocupacional y cognitiva; una gran mayoría de estos consideraron que fue efectivo en algún grado, reportando mejoría en más del 80% de los sujetos, lo cual podría resultar alentador para el equipo multidisciplinario del CENARE, encargado de manejar este tipo de patologías, y al mismo tiempo tener un impacto positivo en la calidad de vida como se observa en la Figura 17, de manera estadísticamente significativa ( $p=0.025$ ). Sin embargo, el porcentaje no despreciable de casi 15% que no reportaron mejoría con la terapéutica brindada, no se puede ignorar, y quedarse solo con los resultados positivos. Si bien el presente estudio no fue diseñado para valorar los tratamientos específicos brindados para el dolor crónico, es un tema importante para tener en cuenta en futuras investigaciones.

Varios factores pueden influir en la percepción de los pacientes de no mejoría con el tratamiento o que realmente el mismo se esté quedando corto en aplacar el dolor y lo que conlleva. El mal control de factores psicológicos típicos de depresión y ansiedad es un importante contribuyente, muchas veces por las dificultades para un adecuado control con psicología y psiquiatría (77), debido a las listas de espera, la pérdida de las citas por parte de los pacientes, en varias ocasiones asociado a factores cognitivos, como al olvidar las fechas de citas o negligencia de familiares, y factores geográficos de transporte y lejanía.

Se observó además en varios pacientes que el dolor neuropático era infrarreportado o infradiagnosticado, algunos solo eran tratados por dolor nociceptivo, siendo este aspecto un factor crucial, pues si no se proporciona el tratamiento adecuado con los

fármacos correspondientes, dígase anticonvulsivantes, antidepresivos tricíclicos, entre los principales, y solo se prescriben AINES o miorrelejantes, no se podrá llegar a un control adecuado del dolor crónico (78). No se debe dejar de lado la limitación que se tiene con muchos de los fármacos más efectivos para manejar el dolor neuropático como la gabapentina, que como efecto secundario frecuente ocasiona somnolencia diurna, limitando la dosis (máxima hasta 3600 mg al día), y que por lo tanto no se logra incluso llegar a dosis mínimas requeridas para control de dolor.

Un tercer aspecto, son los pacientes que por su condición de deterioro funcional previo y secuelas propias del EVC, limitan las terapéuticas o las mismas son insuficientes (77). Por ejemplo, el éxito de la terapia física u ocupacional está supeditada al grado de movilidad y activación del hemicuerpo afectado que presente el paciente, así como de su reserva cognitiva para llevar a cabo las actividades propuestas. Tal y como se observó en la comparación de Rankin contra el apartado de “Dolor” del NHP, al disminuir la movilidad aumentará el dolor y viceversa por varios mecanismos discutidos más adelante.

La valoración de los pacientes con la escala de Rankin modificada evidenció que la mitad tenía una discapacidad moderada, ubicándose en un 3 en la escala, que fue ligeramente más favorable para hombres. En un estudio prospectivo del 2015, que reclutó 332 participantes, evidenció que, a los 3 meses tras un EVC, el 53% se ubicaban entre un Rankin 0-2, lo que difiere con el presente estudio donde solo el 34.92% se ubican en este rango. Por otra parte, el mismo estudio reporta mayor afectación funcional en mujeres que en hombres (55% vs 42%) (79), lo que es consistente con los datos obtenidos en la presente investigación. Una investigación llevada a cabo en Centro Nacional de Rehabilitación de la Habana, observó que a los 3 meses posictus, el 35% de los pacientes presentaban un Rankin 1-2, y el 66% entre 3-4 (80), de manera muy similar a los datos de esta investigación.

Cabe resaltar que la puntuación obtenida del Rankin de los pacientes fue consistente con el porcentaje de deterioro del apartado de “movilidad” del NHP, tal y como lo demostró la regresión lineal que se realizó, con una pendiente positiva (Figura 18) y de manera estadísticamente significativa ( $p < 0.0001$ ). La misma

relación positiva presentó la comparación del apartado de “movilidad” contra el apartado de “dolor”, y este último, como se mencionó en líneas previas, con el Rankin (ambos con  $p < 0.0001$ ). Por lo que podría considerarse estos datos un preámbulo para valorar al perfil de salud de Nottingham, como una herramienta para evaluar pacientes con dolor crónico de una manera global y efectiva.

El índice de Lattien (anexo 5) en los últimos años ha sido utilizado como instrumento de medida de la intensidad del dolor, también como criterio del control de dolor, como índice de capacidad funcional, o como indicador de calidad de vida en diversos estudios (81). En la presente investigación la puntuación promedio obtenida con este instrumento fue de  $9.69 \pm 4,1$ , ubicando a la mayor cantidad de la muestra en 9 puntos de la escala. Sin embargo, la distribución presentó un comportamiento normal en la curva, mismo comportamiento que se observó en el porcentaje global del cuestionario NHP para calidad de vida, que se discute más adelante, y contra el que se comparó el test de Lattinen, que como se observa en la Figura 16, existe una correlación positiva; así, al obtener más puntaje un sujeto en el Índice de Lattinen, se refleja más afectación en su calidad de vida (según el mayor porcentaje obtenido en el NHP), esta asociación fue estadísticamente significativa. En un estudio realizado en España de 112 sujetos con dolor crónico, donde también por un estudio de regresión analizaron el Índice de Lattinen contra el cuestionario SF-36 (otra escala de calidad de vida), obtuvieron de la misma manera una correlación positiva y estadísticamente significativa (81). Además, se logró determinar mediante la comparación con la escala DN4, discutida posteriormente, que los pacientes que experimentaban dolor neuropático presentaban puntajes medios más altos y estadísticamente significativos en la escala de Lattinen, esto relacionado a mayor intensidad del dolor, la necesidad de más consumo de analgésicos, la interferencia con las actividades diarias y la calidad del sueño (31), todos factores evaluados en esta prueba.

El Perfil de Salud de Nottingham (anexo 7) que se utilizó para evaluar la calidad de vida, permite obtener un porcentaje global de afectación, al tiempo que porcentajes individuales de las 6 subcategorías que lo componen. Como se comentó de previo

una primera observación fue la tendencia normal de la curva del porcentaje global de afectación. Así los pacientes con mayor deterioro y los menos afectados fueron la menor cantidad, y casi la mitad de la muestra alcanzaba detrimento de su calidad de vida que rondaba un 50%; el porcentaje global del NHP era más elevado, y por tanto había más afectación en su calidad de vida, en quienes presentaban dolor neuropático en comparación con quienes no lo tenían, de manera similar que se evidenció con la prueba de Lattnien. Según la escala DN4 utilizada para determinar la presencia o ausencia de dolor neuropático, esta relación fue estadísticamente significativa. Cabe anotar que de la muestra de 63 pacientes, el 71% obtuvo un puntaje en la escala DN4 de 4 o más, lo que traduce la presencia de dolor neuropático. En concordancia con los datos mostrados, en un estudio que incluyó 591 de adultos con dolor crónico, que evaluó calidad de vida y productividad, encontraron que las mayores tasas de afectación eran en dolor multifocal, seguido por dolor neuropático, en los diferentes aspectos evaluados, causando estos de 3 a 5 veces más impacto en las diferentes áreas en comparación con el dolor articular.

En una investigación de más 16.020 pacientes con dolor crónico en centros de atención primaria españoles, la prevalencia de dolor neuropático según el DN4 fue del 45,7% (82); como se evidencia, la diferencia entre este estudio con los datos obtenidos es apreciable (71%), lo que podría deberse sin duda a lo significativo de la muestra del estudio español. Sin embargo, también podría explicarse en algún grado por la mayor predisposición que presentan los pacientes que han sufrido un EVC, a presentar dolor neuropático en comparación con el resto de población, tanto por mecanismos centrales, como sensibilización periférica.

Un cuestionario sobre dolor crónico fue administrado durante el estudio PProFESS. Un total de 1655 de los participantes desarrollaron dolor crónico posterior al EVC, y de estos un 40% correspondió a dolor neuropático (3). Este estudio presenta una población similar a la escogida en esta investigación, al tratarse ambos de pacientes con dolor crónico postictus, pero aun así se observa una significativa diferencia frente al 71% de dolor crónico reportado en el presente estudio. Varios factores podrían explicar estas diferencias. En primer lugar, en esta investigación la manera

en que se determinó el dolor crónico fue estandarizada mediante el cuestionario DN4, donde cabe resaltar que se pregunta de manera individual por diferentes sensaciones asociadas a dolor neuropático; la respuesta negativa del paciente a presentar dolor durante la entrevista no difirió la aplicación del DN4.

En el estudio PRoFESS, la manera inicial de depurar a los sujetos fue interrogándolos si presentaban dolor, discomfort o alguna sensación desagradable y eventualmente indagando en las características del dolor por parte de enfermería (3). La importancia de este aspecto es que como discuten los autores, y como se identificó durante las entrevistas y recolección de datos de esta investigación, el dolor neuropático y más aún el dolor central, puede manifestarse de manera atípica, e incluso muchos pacientes no reportarlo como “dolor”. La analgoagnosia o asimbolia al dolor es la incapacidad del sujeto para mostrar reacciones emocionales, verbales o motoras al dolor, a pesar de distinguir los estímulos dolorosos, esta resulta por una desconexión límbico-sensorial; se ve en lesiones parietales izquierdas especialmente en la zona supramarginal y en la zona posterior de la ínsula, pueden interrumpir la comunicación entre ésta y las áreas somestésicas de asociación que son las responsables de atribuir significado a las sensaciones dolorosas (83). Las lesiones del lóbulo prefrontal por un EVC, puede producir una versión de este síndrome (84). Dos de los pacientes entrevistados presentaron estas características, negando tener dolor en un primer lugar, que posteriormente durante la evaluación con el cuestionario DN4, resultó clasificado como dolor neuropático; aunque afirmaban tener sensaciones quemantes, lancinantes o punzantes, posterior al ictus, éstos no se asociaban a algo desagradable o la consideraban una molestia. Las lesiones en la neuroimagen de los mismo correspondieron a lesiones insulares en ambos casos.

En segundo lugar, la diferencia de porcentajes de prevalencia de dolor neuropático registrada puede deberse al tiempo de seguimiento que tuvieron los pacientes en el estudio PRoFESS, que fue un máximo de 12 meses o menos, pero la aparición de dolor neuropático posterior a un ictus puede ocurrir desde los 3 a 6 meses hasta 18 meses a 3 años según diferentes autores (85, 3). De los sujetos del presente estudio



4 presentaron dolor después de 6 meses y 3 después de un año. Otro punto para tomar en cuenta es que esta investigación incluyó tanto pacientes con ictus isquémicos como hemorrágicos, así como ictus de diferentes grados de severidad, por su parte el estudio PRoFESS, reclutó solo pacientes con EVC isquémicos, y se aclara que en la cohorte analizada incluyeron una baja proporción de pacientes con EVC severos (3). Se ha identificado que el DNCPE tiene como unos de sus principales factores de riesgo precisamente la mayor severidad del EVC (2); por otra parte, se ha identificado una incidencia muy variable del DNCPE en ictus hemorrágico, del 8% al 46% (86), por lo que es difícil determinar la contribución específica de este a la estadística obtenida. Por último, el lugar de la lesión cerebral es importante a la hora de originar dolor central, pues ciertos sitios son los involucrados en el circuito del procesamiento del dolor o matriz del dolor (2).

Al evaluar por separado los componentes del NHP, en primer lugar, vemos que solo un tercio presentó una afectación importante en cuanto a “energía” (33% presenta más de 66% de compromiso). Aunque las preguntas de este apartado no son un equivalente a un diagnóstico de fatiga, y no se utilizó una escala propia de este aspecto, que ya en sí mismo es un síndrome multidimensional y complejo; se puede observar que el reporte en la literatura de prevalencia de fatiga postictus va de un 29% a un 77% (87), que es compatible con los datos obtenidos. El análisis de este resultado presenta muchos factores confusores, pues el propio daño a nivel central de la sustancia reticular ascendente (SRA), tálamo, hipotálamo, núcleos basales, sistema límbico, circunvolución cingulada anterior, corteza parietal y frontomedial, estructuras involucradas en funciones cognitivas superiores como la atención, concentración, tiempo de respuesta y procesamiento de ejecución, llevan al concepto de fatiga mental o cognitiva, la cual ha sido más frecuente que la física en este tipo de pacientes, reportado desde las primeras 48 horas hasta 2 o 3 años posterior al evento (87).

Otros factores también intervienen en la estadística, por ejemplo, la fatiga es más frecuente en personas que han sufrido ictus a repetición o hemorrágicos. Sin embargo, el tamaño del ictus no parece influir en la presentación de la fatiga,

presentándose con igual frecuencia y prevalencia en los ictus menores ( $\text{NIHSS} \leq 5$ ) (88). Pequeños estudios de cohorte expusieron aumentos en IL-6 y IL-1 beta, así como disminución de antagonistas del receptor IL-1 y de IL-9 en pacientes con fatiga posterior a un EVC. Otros estudios describen una correlación directa entre la elevación de la proteína C reactiva con el grado de fatiga post EVC (89).

Factores modificables como el dolor crónico, trastornos de sueño y depresión, han sido identificado que influyen, empeoran y contribuyen a la permanencia de la fatiga (87). Acá no se puede tampoco dejar de mencionar la medicación utilizada para el dolor y espasticidad, dos de los fármacos con mayor prescripción a este grupo de pacientes correspondieron a gabapentina y tizanidina, ambos con un efecto secundario frecuente como es la somnolencia, en muchos casos era necesario consumir el fármaco en horario diurno para el adecuado manejo de los síntomas. Sin embargo, gran parte de los pacientes referían este efecto como beneficioso al menos en horario nocturno para conciliar el sueño, que como se mencionó, los trastornos de este resultan en un aspecto que influye en la “energía” y por ende en la fatiga. Cabe resaltar que muy similar a los datos obtenidos para “Energía”, el apartado “Sueño” correspondió a presentar un detrimento mayor (>60%) en alrededor de un 30% de los sujetos, mientras que la mayoría de los individuos reportaron solo 20% o menos de compromiso.

Diversos estudios han investigado los efectos del sueño en los mecanismos reguladores del dolor, y se ha encontrado que tanto los mecanismos facilitadores como inhibidores de dolor se han visto alterados en pacientes con insomnio al compararlos con los controles; asimismo se ha sugerido que los mecanismos inhibidores del dolor son los más comprometidos. Además, se ha observado que las mujeres son más susceptibles a los efectos que la privación de sueño causa en estos mecanismos (90). Esto último podría ser consistente con la mayor prevalencia que obtuvo el sexo femenino en cuanto a intensidad de dolor en la EVA, o al menos uno de los contribuyentes a este resultado.

Como es conocido el sistema inmunológico también es regulado durante el sueño y presenta variación en la activación celular según el ciclo sueño-vigilia, y por ende

las citoquinas asociadas. Un metaanálisis de cohortes y estudios experimentales de privación de sueño indicaron que un deterioro de la calidad de sueño se asoció a un incremento de marcadores sistémicos de inflamación (IL-6 y PCR), (91), correlacionando con lo comentado previamente para “Energía”.

Es importante recordar que, en cuanto al sueño, no solo importan las horas de duración, si no la calidad de este, y su arquitectura. Durante al sueño No MOR, existe un proceso llamado Patrón cíclico alternante (PCA), es considerado un balance fisiológico entre el sueño tranquilo y el sueño activo, donde ocurren microdespertares (“ventanas”) de 3 a 15 segundos, de 5 a 15 veces por hora, lo cual mantiene la integridad corporal y respuesta a un evento amenazante. El PCA ha sido poco estudiado en el contexto de dolor crónico, pero algunos estudios de pacientes con fibromialgia han mostrado una tasa y duración de PCA significativamente incrementada, con 50% más de “ventanas” durante el sueño, lo que sugiere una posible disfunción autonómica, alteración en la microestructura del sueño y clínicamente mayor intensidad del dolor (92).

Si bien es un grupo pequeño y no significativo; 4 pacientes de la muestra recolectada reportaron fibromialgia, todos ellos con un EVA de moderada a severa. Sin embargo, en estos 4 pacientes la afectación de sueño fue leve (0%-40%). Un planteamiento interesante es que si el reporte de deterioro del sueño que hacen los pacientes es consistente con estas alteraciones estructurales comentadas u otras más relacionadas a la duración del MOR y No-MOR. Más investigaciones acerca del PCA como marcador fisiológico y su asociación a dolor crónico y más específico dolor posictus son necesarias.

La escala de calidad de vida NHP, también cuenta con un rubro propio para “dolor”. Los datos registrados evidencian que poco más del tercio (38%) de la muestra de pacientes, presentan un 75% o más detrimento, en este aspecto. El mismo, fue el único de los 6 rubros, que, aunque con poca diferencia de deterioro (OR 1.03), obtuvo un valor estadísticamente significativo al asociarlo con el DN4 ( $p < 0.001$ ); traduciendo que las personas con dolor de tipo neuropático tenían mayor impacto negativo en la categoría “dolor”.

Como se ha mencionado el DNCPE, es la principal etiología de dolor neuropático en estos pacientes, y de los más complejos de tratar, asociado a discapacidad y síntomas psiquiátricos, que es probablemente el origen del mayor reporte de afectación en este grupo. La zona del daño cerebral sobrevenido a consecuencia del EVC, ya sea isquémico o hemorrágico, es de suma importancia en la fisiopatología del DNCPE.

Una nueva vía molecular, HIF-1 $\alpha$ /NLRP3 ha sido reconocida como una diana potencial para el tratamiento del ictus isquémico y hemorrágico, así como la lesión cerebral traumática porque regula la activación de la microglía y la liberación de citoquinas en la cascada inflamatoria después de una injuria cerebral. La inhibición de HIF-1 $\alpha$  puede disminuir la piroptosis mediada por NLRP3/caspasa-1 y, por lo tanto, reducir lesión cerebral después de un EVC. También la inhibición de HIF-1 $\alpha$  disminuyó la apoptosis al reducir la infiltración de células inmunitarias (Figura 25). Una plétora de evidencia ha establecido que el inflammasoma NLRP3 es un mediador clave en la inflamación post-isquémica y de las respuestas inmunitarias (93).

Con base en la evidencia creciente de la importancia de la vía señalada, un grupo investigador indujo en ratas un EVC hemorrágico talámico, que asoció alodinia mecánica persistente, donde la microglía y los astrocitos en los sitios de lesiones peritalámicas fueron extremadamente activados, y la vía HIF-1 $\alpha$ / NLRP3 fue altamente regulado al alza. En el ensayo la inyección de ARNip intratalámico reveló la naturaleza funcional de HIF-1 y NLRP3 regulados al alza, demostrando que la eliminación genética de HIF-1 y NLRP3 talámicos podría prevenir la alodinia mecánica después de un accidente cerebrovascular talámico (86).

El apartado “dolor” como se ha venido comentado es multidireccional para las demás subdivisiones del NHP, y el aspecto “Emocional” no es la excepción, cerca de la mitad (46%) de los pacientes aquejaban un deterioro del 50% o mayor en esta parte de la encuesta. Cabe aclarar que las preguntas aplicadas no están hechas para hacer una diferencia entre ansiedad y depresión. Dentro de las frecuentes complicaciones emocionales, la depresión se reporta como la más notable en la literatura, con una prevalencia que fluctúa entre 20 % y 45 %, más frecuente

pasados los 6 meses del ictus con afectación entre 30 % y 40 % de los casos durante el primer año de evolución, con requerimientos farmacológicos para su control, según distintos autores (68); de manera muy semejante a los datos obtenidos en el NHP, teniendo presente que no es una escala de depresión con tal. Por otro lado, solo el 9.5% de los pacientes del estudio presentaban el diagnóstico formal de depresión, esto puede deberse a una falta de reconocimiento del cuadro por parte del médico tratante, tiempo de evolución del ictus, o incluso estar pendiente la valoración formal por psiquiatría. El área afectiva usualmente no es considerada en la evaluación de rutina. El diagnóstico de depresión postictus constituye todo un reto para el médico que labora en consulta externa, donde el tiempo y los recursos son usualmente limitados.

La ansiedad y la depresión están con frecuencia relacionada al dolor en especial el neuropático, y puede empeorar este o viceversa. Retomando el estudio de previo comentado, los autores utilizaron como tratamiento el bloqueo del ganglio estrellado, y concluyeron que aumentó el flujo sanguíneo cerebral suprimiendo la señalización inflamatoria del HIF-1 $\alpha$ /NLRP3, mejorando el DNCPE, la ansiedad y depresión comórbida en ratas, evaluado por una variedad de paradigmas de comportamiento relacionando pruebas de ejercicio y alimentación; sin un cambio significativo en el grupo control, pero si en el de la intervención. Si bien los mecanismos no están claros, los autores hipotetizan que los eventos neuroinflamatorios podrían alterar la plasticidad neuronal y sináptica en el tálamo, que provocó cambios funcionales en regiones como la corteza cingulada anterior y prefrontal, y eventualmente condujo a la ansiedad y la depresión (86), ya que la estimulación transcraneal de la corteza prefrontal dorsolateral también mejora DNCPE y estado de ánimo negativo (94).

Los estudios han demostrado que los síntomas depresivos median parcialmente la relación entre insomnio/sueño y desarrollo de dolor crónico y que los síntomas de ansiedad mediaron parcialmente la relación entre los síntomas de insomnio y la incidencia del dolor. (95,96). Además, el nivel elevado de angustia emocional y mayor catastrofismo también han sido considerados mediadores de la asociación

entre la alteración del sueño e intensidad del dolor crónico (97). Cuando se refiere al dolor, el catastrofismo se ha definido como la tendencia a magnificar el valor de la amenaza del estímulo del dolor y sentirse impotente en el contexto del dolor, y por una relativa incapacidad para inhibir los pensamientos relacionados con el dolor antes, durante o después de un episodio doloroso. Una neurohormona que puede correlacionar estos tres aspectos interconectados de dolor-sueño-emocional, es la melatonina que podría disminuir el dolor mejorando el sueño a través de la normalización de los ritmos circadianos, pero también de manera independiente a través de su acción sobre los receptores de melatonina en varios sistemas de neurotransmisores. Los modelos animales también han demostrado que la supresión de la secreción de melatonina debido a la privación del sueño puede aumentar la activación glial y agravar el dolor neuropático. Además, la secreción alterada de melatonina se ha relacionado con los síntomas clínicos en la depresión mayor (98).

Dentro de los factores clínicos analizados, la discapacidad funcional indica estar vinculada a la presencia de este tipo de complicaciones emocionales y su frecuencia aumenta en la medida que se incrementa la severidad de la discapacidad. Existen evidencias, que apuntan a que la discapacidad y la dependencia para las actividades de la vida diaria se comportan como factores de riesgo de depresión posictus (68). Según los datos de esta investigación casi el 40% de los sujetos presentaban un compromiso muy importante de la "movilidad", del 75% de deterioro o más, la mitad de los pacientes aquejaron más de 60% de deterioro en su movilidad, como se anota fue una de las esferas con mayor afectación reportada; por la naturaleza de la patología estudiada, así la mayor cantidad de individuos presentaban algún grado de paresia y/o ataxia.

Como se mencionó previamente estos datos fueron consistentes con la escala de Rankin modificada que se aplicó, de manera estadísticamente significativa, al igual que la correlación realizada con el apartado de "dolor". La relación dolor-inmovilización, siempre va a ser bidireccional, pues a mayor falta de movilidad causada por el EVC, aumentará el riesgo de hombro doloroso por subluxación o

una plexopatía braquial secundaria, debido a debilidad muscular; se producirá un aumento del tono de origen central (espasticidad), la mayoría de estos pacientes la desarrollan, y un estudio demostró que el 72%, de los individuos con espasticidad desarrollan dolor (4). El paciente tratará de movilizar menos la extremidad para evitar el dolor, que llevará al aumento de las contracturas y de atrofia muscular, convirtiéndose en un círculo vicioso si no se inicia pronto la rehabilitación.

La naturaleza de la relación entre espasticidad y el dolor no se entiende completamente. Las redes neuronales que median el dolor y la espasticidad a nivel espinal y cerebral pueden superponerse, respaldado por el hallazgo de que el dolor se reduce mediante la estimulación de las áreas motoras corticales (99). El dolor nociceptivo puede ser producido por la carga anormal en los músculos y ligamentos causados por espasticidad. La espasticidad puede causar cambios en las propiedades musculares reológicas, lo que lleva a fibrosis y atrofia. Los pacientes a menudo informan dolor independientemente de las exacerbaciones de la espasticidad, lo que sugiere que el dolor puede estar relacionado con una contracción muscular anormal prolongada (4).

El último de los 6 componentes del NHP a analizar corresponde a “aislamiento social”, un aspecto que podría estar muy influenciado por los rubros emocional, movilidad y dolor. Sin embargo, el cuestionario NHP lo separa. En cuanto a los datos obtenidos, parece ser una de las áreas con poco compromiso para la mayoría de los pacientes, donde solo alrededor de un 8% están severamente afectados (80% o más), y más de la mitad solo percibían un 20% de detrimento en esta categoría. En un estudio llevado a cabo en Chile con 52 pacientes con lesión cerebral y 52 controles, vieron que no existía una diferencia en funcionalidad de red social y experiencia subjetiva de soledad entre los grupos. Pero si se observó de manera estadísticamente significativa que el aislamiento social y la sintomatología psiquiátrica presentan una relación bidireccional, y que la experiencia subjetiva de soledad predice la calidad de vida, bienestar emocional y sintomatología ansiosa y depresiva (100). Concordando con los datos de este estudio obtenidos al comparar

“aislamiento social” con “emocional” ambas partes del NHP, donde se obtuvo una relación positiva y estadísticamente muy significativa ( $p < 0.0001$ ).

Un tercio de los pacientes de esta investigación, reportaron 5 o más áreas afectadas, esto en lo que corresponde a un apartado final del NHP, donde se pregunta si ha existido un cambio negativo o no en 7 aspectos de la vida diaria (vida laboral, oficios domésticos, vida social, vida familiar, vida sexual, pasatiempos y días festivos); esto podría resultar paradójico, tomando en consideración que el “aislamiento social” no fue gravemente comprometido en la muestra en general. En este caso se podría plantear que el apartado “aislamiento social” de la escala NHP, reflejaría mejor el concepto de “experiencia subjetiva de soledad” (100), citado de previo, que un aislamiento real; lo anterior respaldado por los enunciados de índole más subjetivo que evalúan esta categoría como “me entro solo” o “creo que no tengo a nadie en quien confiar”; y por el hecho de que la comparación entre este rubro y el de “movilidad” (que está estrechamente relacionado con un aislamiento físico y/o social real), no fue estadísticamente significativa. Además, se debe tener en cuenta que la soledad impacta subjetivamente a partir de la valoración de la realidad de cada individuo y está determinada por la relación entre las expectativas y lo que este obtiene con su intimidad (101), y no es una traducción necesariamente fiel del aislamiento físico o social de una población como la del estudio, donde además existe un componente diverso de deterioro cognitivo, que su evaluación se sale de los objetivos de la presente investigación.

Otro punto para tomar en cuenta es que se evidenció una relación estadísticamente significativa ( $p=0.03$ ) entre presentar dolor neuropático según en el DN4, y tener mayor número de “áreas limitas” del último apartado del NHP. Es conocido que el dolor crónico afecta todas las áreas evaluadas (31,46), y como fue discutido en párrafos anteriores, el dolor neuropático muestra mayor deterioro en la calidad de vida comparado con el dolor nociceptivo (102), en parte por la poca respuesta a fármacos que presenta el DNCPE, pero no se debe dejar de lado los efectos adversos que causan con relativa frecuencia los medicamentos más utilizados para este tipo de dolor. Siendo los FACs donde como efecto adverso predomina la



somnolencia y los mareos, que en muchos casos comprometen no solo el aspecto laboral, que ya en la mayoría de estos pacientes lo está, por la discapacidad que provocó el EVC, sino también pasatiempos e interacción con familiares y amigos; por otra parte los antidepresivos de diversas categorías que son muy útiles en control de DNC, en un porcentaje no despreciable causan disfunción sexual (anorgasmia, disfunción eréctil, pérdida del líquido etc), en especial en hombres. Lo anterior sumado a la propia lesión cerebral que puede llevar a cambios conductuales, cognitivos, motores o sensoriales (103), y los factores cardiovasculares que podría tener una influencia negativa en la actividad sexual. Además, factores psicológicos manifestados por los pacientes en las entrevistas, y descritos en la literatura, como la vergüenza a evidenciar su enfermedad ante amigos, y familiares, ser una carga para estos, o incluso en el ámbito sexual el temor infundado de no poder tener intimidad por miedo a otro EVC, u otro tipo de consecuencia. Todos aspectos que contribuyen a limitarse en estas diferentes áreas de la vida cotidiana y que es probable que sean incompletamente abordadas en una consulta usual.

Por último la mayor proporción de hombres que mujeres en cantidad de áreas limitadas, puede corresponder a un aspecto cultural, donde el hombre suele ser el que sale del hogar a trabajar, y el rol más hogareño de la mujer, y la capacidad de cada uno a un cambio en su rutina; esto como parte de una sociedad patriarcal que predomina en el grupo etario del estudio (media de 57 años), así como el estigma más inculcado en el género masculino de no demostrar su vulnerabilidad ante la sociedad; todo estos son factores que puede influir los aspectos laborales, vida familiar y actividades recreativas, en comparación con las mujeres. El análisis más extenso de estos aspectos socio-culturales se sale de los objetivos de este trabajo.

El cuestionario MOS, para evaluar red de apoyo de los sujetos da un porcentaje global que se puede dividir en 3 categorías, donde por encima de 57 puntos totales se considera una aceptable red de apoyo, y bajo este puntaje es un escaso apoyo; el puntaje menor a 19 es considerado muy escaso o nula red de apoyo, el que cual

no se encontraba ninguno de los pacientes. Esto último puede estar en relación con que los pacientes del CENARE, como criterio de hospitalización y con importante dependencia funcional deben contar con apoyo familiar, esto no necesariamente para pacientes menos dependientes o de seguimiento por consulta externa, pero estos en su mayoría tiene redes de apoyo que han sido activadas en hospitalización o por medio de trabajo social; lo que puede convertirse en un sesgo para la población total a evaluar.

En cuanto a los datos obtenidos la gran mayoría de los sujetos, casi 80%, presentaba una adecuada red de apoyo, y solo el 20% restante fue escasa. La provincia de San José en proporción a su densidad de población, concentró la mayor cantidad de pacientes, con una distribución muy homogénea del grado de red de apoyo por sexo, pero ubicando la mayor cantidad de pacientes con un buen apoyo. Situación muy similar en cuando a homogeneidad en la provincia de Heredia; al igual que Alajuela, con la diferencia que está última no reportó individuos con escasa red de apoyo. Cabe anotar que solo un paciente provenía de Cartago, también que el 80% de la muestra correspondió a sujetos oriundos del Valle Central; aun así 8 de los 13 pacientes de las provincias costeras provenían de Limón a pesar de la lejanía. Esto en probable relación con la accesibilidad y listas de espera a programas de rehabilitación de cada zona.

Por último, es importante mencionar que la escala NHP se comparó con el cuestionario MOS, dando de manera estadísticamente significativa una asociación positiva, donde a menor red de apoyo, más incrementaba el porcentaje de deterioro en calidad de vida; asimismo se comparó con el apartado específico de “asilamiento social” del NHP y reveló datos similares, así los pacientes con escasa red de apoyo, reportaron más afectación en este aspecto. El entorno familiar, la pareja o el ambiente habitual del paciente resulta fundamental, dado que definitiva o temporalmente el paciente se hará dependiente de ayudas por 3ª persona. Entre el paciente y la familia e incluso con el equipo terapéutico se establece un vínculo y el apoyo resulta necesario para garantizar no sólo la adherencia a un tratamiento sino también su aprovechamiento (47). Se ha identificado el apoyo social como predictor

de cambio en el estado funcional, pudiendo considerarse el aislamiento social como un indicador de mala recuperación funcional (6).

Los elementos que influyen y en los que se puede descomponer la red de apoyo, son muy diversos, y con interacciones complejas con elementos de la calidad de vida (47). El mismo cuestionario MOS se puede fraccionar de manera semejante al NHP en varias subdivisiones que evalúa el apoyo emocional, instrumental, afectivo y la interacción social positiva; pero el análisis en detalle de estos aspectos probablemente requiere un ensayo independiente y no se incluye en los objetivos del presente estudio.

### Neuroimagen

Como se apuntó en los resultados, parece existir una correlación entre la calidad de vida, en específico el aspecto “emocional” con la predominancia derecha de las lesiones. Varios estudios en este sentido han sido conducidos con anterioridad; Gainottí en 1972, realizó el primer ensayo sistemático que relaciona el hemisferio lesionado con las manifestaciones depresivas, en este y la mayoría de los estudios posteriores se ha observado la correlación de una lesión focal proximal al polo frontal del hemisferio izquierdo (104). Se ha hecho la observación de que las lesiones en regiones anteriores tienen 3 veces más probabilidad de presentar depresión que las posteriores, y diez veces más el lado izquierdo que el derecho.

Por otra parte, Astrom y colaboradores en un estudio de tres años, identificaron una tendencia de depresión mayor en el compromiso del hemisferio izquierdo en el primer año y una proporción menor al cabo de tres años, mientras que con las lesiones derechas se observó la tendencia contraria, una proporción mayor de depresión al tercer año y no en el primer año (104). Aunque no se ha visto que el tamaño de la lesión esté relacionado con la depresión, como sí el sitio lesionado, se ha realizado la observación de que lesiones más grandes del hemisferio derecho, en comparación con las pequeñas, presentan más prevalencia de estos trastornos, esto no se ha presenciado en el hemisferio izquierdo (105).

La isquemia en otras áreas como ganglios basales repercuten en el metabolismo cortical, interrumpiendo las conexiones cortico-subcorticales generando a su vez alteraciones que implican los circuitos límbicos, aunque esto no se ha relacionado con lesiones talámicas, a diferencia de la percepción del dolor, como se ha comentado en apartados previos. Los ictus del hemisferio derecho tanto talámicos como no-talámicos, son más relacionados a dolor; una posible explicación es que el hemisferio derecho es más proclive a monitorizar el estado somático y por consiguiente el procesamiento del dolor (4).

Aunque los resultados obtenidos no concuerdan con la mayoría de la literatura en cuanto al lado del daño hemisférico y la parte emocional que se logró evidenciar en este estudio, se debe recordar que las conexiones cerebrales son complejas, hablando específicamente de la disminución de las eferencias excitatorias del área lesionada que se traduce en una reducción de la respuesta a los estímulos en sectores alejados del foco, parte del fenómeno conocido como diasquisis (4, 11), dando explicaciones más relacionados al llamado conexoma humano y no solo con la topografía anatómica. Por lo que se ha comentado, es necesario considerar no solo el lado de la lesión, si no el foco, el tiempo de evolución, y una serie de factores confusores que pueden interferir, siendo necesario el diseño de un ensayo enfocado a determinar consideraciones anatómicas, fisiológicas y funcionales, para lograr resultados precisos en este campo.

En el 75% de los pacientes que presentaron dolor neuropático, estandarizado por la escala DN4, se logró identificar lesión en uno o más componentes de la denominada matriz del dolor (OR 3,66;  $p=0,04$ ), la cual se describió en la Sección II, que involucra zonas corticales y subcorticales interconectadas que se encargan del procesamiento tanto del componente sensorial, cognitivo como afectivo-emocional (10); de los 11 pacientes restantes, 7 presentaron lesiones en puente lateral o bulbo raquídeo, que si bien no corresponden a regiones de procesamiento central del dolor, si albergan vías tanto sensoriales ascendentes como descendentes reguladoras, entre las más icónicas, la vía espinotalámica y la región reticular bulbar respectivamente. De los 4 pacientes restantes 2 correspondían a

infartos cerebelosos, y 2 a capsula interna en el brazo posterior; si bien estas estructuras no están directamente relacionadas al procesamiento del dolor, una posible explicación en el caso de lesiones cerebelosas es que se lesionaran también regiones adyacentes, como áreas mesencefálicas (sustancia gris periacuaductal), que no se apreciaron en la tomografía por la limitante de esta al visualizar fosa posterior. Por otra parte, se debe recordar que lesiones que en un primer momento solo produzcan paresia (como las de brazo posterior de capsula interna), como fue ampliamente comentado cuando se hizo referencia al síndrome de hombro doloroso y en la Sección V, una serie de mecanismos sensibilizadores periféricos y centrales (29, 30), son responsables de que un dolor somático inicial no tratado a tiempo lleve al desarrollo de dolor neuropático.

Con respecto al hallazgo particularmente relevante de una alta asociación entre la presencia de dolor neuropático y lesión en ganglios basales (GB), la cual no es clásicamente considerada una estructura de la matriz del dolor, sino que ha sido relacionado al control motor principalmente, aunque son bien conocidos sus múltiples conexiones con área corticales y subcorticales. Cabe anotar que esta asociación no parece ser atribuible a otras variables confusoras, pues el análisis estadístico para las escalas de discapacidad o calidad de vida no fueron significativas.

Estudios de imagen funcional en voluntarios sanos y los pacientes con dolor crónico han apoyado un papel cada vez mayor de los ganglios basales en el procesamiento del dolor, varios trabajos han sugerido que están involucrado en la mayoría de los aspectos, incluyendo sensorial-discriminativo, emocional/afectivo, dimensión cognitiva del dolor y modulación (Figura 26).

Se ha informado que la estimulación cerebral profunda unilateral y bilateral del globo pálido mejora el dolor en aproximadamente un 70%, y esta mejora puede persistir durante un período de tiempo significativo. En la enfermedad de Parkinson (EP), la palidotomía bilateral produce alivio del dolor (107). En conjunto, estos datos brindan información sobre las contribuciones potenciales de los GB en el dolor crónico en humanos. Como se comentó el dolor es un síntoma frecuente de la enfermedad de

Parkinson y se trata de forma eficaz mediante estimulación cerebral del núcleo subtalámico (NST). Pero este vínculo entre el dolor y el núcleo subtalámico (NST) aún no está claro. En un estudio del 2018 usando electrofisiología in vivo en ratas, demostraron que en el núcleo subtalámico (NST) las neuronas exhiben respuestas tónicas y fásicas complejas a los estímulos nocivos. También mostraron que la nocicepción se altera después de las lesiones del NST, evidenciando que las respuestas nociceptivas de NST son anormales en un modelo de rata de EP, lo que sugiere su dependencia de la integridad del sistema dopaminérgico nigroestriatal. Es probable que la red nociceptiva revelada tenga una importancia clínica considerable en enfermedades neurológicas que involucran una disfunción de los ganglios basales (108).

Asimismo, hay reportes de un aumento de la materia gris en los GB en pacientes con dolor de espalda crónico, en fibromialgia y en el dolor vulvar crónico (106), lo que sugiere alteraciones funcionales que impulsan estos cambios. En otras condiciones de dolor crónico, se han demostrado que la estimulación de las regiones neuropáticas afectadas produce una activación significativa en los GB. Específicamente, el análisis de contraste entre las regiones afectadas y no afectadas resultó en aumento de la activación en el globo pálido y el putamen a la alodinia mecánica y al frío, así como a la disminución activación en el núcleo caudado a alodinia mecánica, fría y térmica (Figura 27) (106). De manera similar, la imagen funcional del dolor en un grupo de pacientes pediátricos con SDRC ha mostrado una activación significativa en los GB con estímulos de frío y de cepillado, y también muestra una disminución activación en el núcleo caudado [109].

Alteraciones en la función dopaminérgica y opioidérgica en los GB se han reportado en condiciones clínicas de dolor. En pacientes con síndrome de boca ardiente, la disminución de la dopamina en el putamen sugiere que la inhibición dopaminérgica reducida puede contribuir a la condición de dolor crónico. Además, tanto el dolor facial atípico como los pacientes con fibromialgia muestran una respuesta anormal de la dopamina. Tales datos son consistentes con otras condiciones asociadas con la disminución de la dopamina, incluida la enfermedad de Parkinson. Además de las

alteraciones en la dopamina, la disminución de la unión del receptor  $\mu$  en condiciones de dolor crónico como la fibromialgia puede contribuir a la alteración del procesamiento del dolor (110).

Dado que el dolor ahora tiene una base funcional en términos de regiones activadas, incluidas aquellas que están clásicamente involucradas en la recompensa, y que el dolor crónico puede ser un síndrome de déficit de recompensa, la modulación de la dopamina puede tener importantes posibilidades para el tratamiento del dolor. Los pacientes con enfermedad de Parkinson han mejorado el control del dolor cuando son tratados con L-dopa (106). Datos de neuroimágenes funcionales han informado una correlación directa entre los receptores de dopamina D2/D3 del cuerpo estriado y los umbrales sensoriales selectivos para la modalidad del dolor, pero no para los estímulos no dolorosos. Los receptores de dopamina D2/D3 del estriado pueden controlar una vía moduladora que produce un cambio paralelo en la función de estímulo-respuesta para las señales sensoriales (111). Otros han sugerido un procesamiento diferencial del dolor dentro de los GB: una neurotransmisión mediada por el receptor DA D2 más dorsal en el caudado y el putamen que se correlaciona con las calificaciones subjetivas de las cualidades sensoriales y afectivas del dolor, junto con un sistema más ventral que involucra al núcleo accumbens asociado con el procesamiento emocional (106). Estas diferencias pueden ser importantes en los efectos de los fármacos sobre el dolor. El uso de medicamentos antipsicóticos para el dolor no es nuevo, y el número necesario a tratar es de 2,6 muy competitivo con los mejores fármacos disponibles para el dolor crónico. Sin embargo, estos fármacos tienen efectos extrapiramidales y sedantes, y los antipsicóticos atípicos que tienen menos efectos secundarios pueden tener propiedades analgésicas según lo evaluado en un número limitado de estudios (112). Una serie de estudios en animales de dolor neuropático y algunos reportes de casos en dolor lumbar crónico, han mostrado evidencia de que la levodopa puede ser útil para dolor crónico (106, 113, 114), lo cual constituye una alternativa interesante tomando en cuenta la información presentada, y los datos del presente estudio donde la afectación de los GB, de manera independiente, no solo por su cercanía con el tálamo, incluso comparádoslos con diferentes áreas corticales,

mostraron una asociación fuerte con el dolor neuropático, planteando a los GB como un posible centro integrador de los diferentes componentes de la experiencia dolorosa.



## **CAPÍTULO V: LIMITACIONES Y SEGOS**

## **Limitaciones**

En cuanto al tiempo requerido para la recolección de la muestra, que, a pesar de dar resultados estadísticamente significativos en varias variables, un tamaño mayor de esta podría mejorar el peso estadístico de algunos aspectos que no se pudieron corroborar.

Existió la faltante de datos con respecto a algunos estudios de neuroimagen a los que no se pudo tener acceso por la antigüedad del EVC, o incluso porque el mismo no ocurrió en este país en uno de los pacientes, y no se contaba con estudios control más recientes.

Al plantearse como un estudio transversal, no se realizó un seguimiento de los pacientes (principalmente con diagnóstico más reciente de dolor crónico), en cuanto a su posterior desarrollo de otro tipo de dolor, dígase el neuropático que puede tardar más en manifestarse. Asimismo, no se realizó la separación a la hora de recolección de datos del tiempo de aparición del dolor tipo nociceptivo vs tipo neuropático, sino se preguntó sobre aparición de dolor de manera global.

## **Sesgos**

Por la característica del CENARE, de ser necesaria la red de apoyo, principalmente para pacientes severos o con necesidad de hospitalización, existe el sesgo en cuanto a la población total (no necesariamente para la selección de muestra) dado que no todos los pacientes con EVC a nivel nacional llegan a ser atendidos en el CENARE, ya sea porque no son referidos o porque no son admitidos.

Asimismo, está el sesgo por instrumento de medición, pues a pesar de que todas las escalas administradas han sido validadas por diversos estudios en otras poblaciones de habla hispana, la idiosincrasia de la población costarricense y particularidades del lenguaje, son factores para tomar en cuenta. Aunque todos los pacientes fueron evaluados en las mismas circunstancias y el evaluador fue el mismo para todos, estas pruebas son dependientes de la colaboración del paciente, y debido a la vulnerabilidad y condición de discapacidad de estos, se permitió el

acompañamiento por familiar durante la entrevista y aplicación de las escalas, lo cual pudo tener algún tipo de influencia en algunas respuestas de índole personal, produciéndose un sesgo de conformidad.

## **CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

## Conclusiones

Esta es la primera investigación nacional que evalúa diferentes aspectos del dolor crónico posterior a un EVC, incluida epidemiología, demografía, clínica, aspectos imagenológicos, de calidad de vida y red de apoyo. Planteando un posible modelo integral de evaluación de estos pacientes en una consulta inicial de abordaje de dolor.

Las características epidemiológicas de los pacientes del presente estudio fueron muy similares a los descritos en otras latitudes. Se reprodujeron aspectos de grupo etario, predominancia de sexo masculino en cuanto a la mayoría de los pacientes, pero del femenino en cuanto a intensidad del dolor. Asimismo, en cuanto a los sitios anatómicos afectados predominó el hombro y la cabeza, con porcentajes muy similares a los reportados en la literatura. Sin embargo, a diferencia de la mayoría de los reportes, el hombro doloroso empezó más tempranamente en la mayoría de la muestra (en los primeros 3 días).

Las comorbilidades que presentaban algunos sujetos no parecen tener influencia en las características del dolor crónico evaluadas, y pesa más el factor relacionado a la presencia de dolor neuropático propiamente (que fue muy prevalente), el que mayor influencia tiene en la calidad de vida, comprobado por diversas relaciones entre escalas. El mismo por sus características atípicas es infradiagnosticado, infra reportado, por tanto, subtratado y presenta menos respuesta al tratamiento.

La movilidad de los pacientes resultó afectada por la presencia del dolor en sí mismo en diferentes momentos del día o al cambiar de posición, pero no por la intensidad de este, además esta, fue directa y positivamente correlacionada con el aislamiento social y este a su vez con afectación emocional y red de apoyo, por medio de mecanismos bidireccionales comentados, demostrando la imposible separación de los aspectos y la necesidad de su abordaje integral.

Las lesiones más extensas cortico-subcorticales o que involucraban tálamo o GB en las neuroimágenes de los pacientes fueron concordantes y estadísticamente significativas con aquellos que presentaron dolor neuropático, con una asociación

más fuerte para los ganglios basales, por lo que la regulación de las vías dopaminérgicas podrían considerarse un futuro blanco terapéutico para el dolor neuropático y llevar al diseño adecuado de estudios que evalúen medicamentos como levodopa o antipsicóticos en esta patología, y en específico en un grupo de pacientes como los del presente trabajo.

La consistencia que se demostró entre las diferentes escalas seleccionadas presenta un preámbulo para la comprobación posterior de las mismas en un estudio con una mayor población, y llevar a una posible simplificación en un modelo práctico para utilizar en la consulta no solo de unidades de dolor o clínicas de ictus, sino para el primer abordaje y seguimiento de otros pacientes con dolor crónico de diversa etiología. Debido a que el tiempo promedio de la aplicación de estas escalas fue de 10 a 15 minutos, un modelo simplificado, pero completo, es factible, para estandarizar, en el tipo de consulta adecuada o paciente hospitalizado, donde el tiempo lo permita.

### **Recomendaciones**

Se debería replicar el estudio con una muestra mayor, incluso de manera multicéntrica, para corroborar los datos obtenidos, así como la consistencia de las escalas; además como se comentó en las limitaciones, diferenciar entre tiempos de inicio de diversos tipos de dolor, para lo cual también se podría considerar un ensayo longitudinal.

Asimismo, se puede tratar de identificar en un futuro estudio cuál de los tratamientos tubo más impacto en la mejoría integral del dolor, ya que en este caso no fue diseñado para tal fin, sino solo una valoración de la mejoría con todos los tratamientos de manera global. Esto podría llevar a determinar cuáles intervenciones específicas se han omitido en los pacientes con mala respuesta a la terapia.

Debido al subdiagnóstico de dolor tipo neuropático encontrado, se debería estandarizar y sensibilizar el diagnóstico de este, en este tipo de pacientes, por

medio de la incorporación de una escala como el DN4 en las consultas de clínicas de ictus, que es fácil y rápidamente administrable; teniendo en cuenta el impacto en la calidad de vida de este tipo de dolor.

Se debe otorgar mayor importancia a las comorbilidades psiquiátricas posteriores a un EVC, en especial la depresión, por su alta prevalencia y el subdiagnóstico, ya que idealmente todo dolor crónico debe ser abordado de manera integral, y entre estos no se debe omitir el profesional en psicología y/o psiquiatría; algo que no siempre sucede en el nuestro contexto.

El plantear una batería corta de escalas seleccionadas, es factible en una consulta como la del presente estudio, y mejoraría la calidad de atención del paciente, además la mayoría están diseñadas para ser autoadministradas, por lo que se podría proporcionar al paciente desde la preconsulta, en la sala de espera, o inclusive aprovechar los actuales medios digitales para este fin, recurso que ya es implementado en lugares como España, con las llamadas TICs (tecnologías de la comunicación y telecomunicaciones) en la medicina; esto ya viene siendo aprovechado en nuestro país, al acceder a citas, laboratorios, ayuda con cesación de fumar o incluso en aplicaciones para rehabilitación cognitiva.

## Bibliografía

- 1 Muriel Villoria C, Muriel Fernández J. Aspectos generales del dolor. En: El tratamiento del dolor en la práctica clínica. Muriel Villoria C, Muriel Fernández J. RG COMUNICACION. Madrid. Barcelona, Salamanca; 2021. p. 14-39.
- 2 Treister AK, Hatch MN, Cramer SC, Chang EY. Demystifying post-stroke pain: from etiology to treatment. *P MR*. 2017 Jan; 9(1): 63-75.
- 3 O'Donnell MJ, Diener HC, Sacco RL, Panju AA, Vinisko R, Yusuf S; PRoFESS Investigators. Chronic pain syndromes after ischemic stroke: PRoFESS trial. *Stroke*. 2013 May;44(5):1238-43.
- 4 Harrison RA, Field TS. Post stroke pain: identification, assessment, and therapy. *Cerebrovasc Dis*. 2015;39(3-4):190-201.
- 5 Cid J, Acuña JP, de Andrés J, Díaz L. Gómez Caro L. ¿Qué y cómo evaluar al paciente con dolor crónico? Evaluación del paciente con dolor crónico. [*Rev. Med. Clin. Condes*. 2014; 25(4): 687-697.
- 6 Pérez DYC, Bravo AT, Coronados VY, et al. Factores asociados a la subluxación de hombro en pacientes hemipléjicos postictus. *Rev Cub de Med Fis y Rehab*. 2018;10(1):61-72.
- 7 Zarruk JG, Silva F, Arenas W. Cefaleas secundarias a alteraciones vasculares Cerebrales. *Neurol Colomb*. 2008; 24:102-111.
- 8 Torres Parada M. Hombro Doloroso Post-ictus: estudio epidemiológico en el área sanitaria del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. (Doctorado). España, La Coruña: Universidade da Coruña, 2019. 293 pp.
- 9 Calderón Chagualá JA, Chacón Peralta H, Vergara Torres GP, et al. Estudio de la calidad de vida en pacientes tres meses después de un ictus. *Rev Mex Neuroci*. 2015;16(1):5-15.
- 10 Pérez Ruiz AO, Jiménez Gutiérrez MB, Vega Cisneros L. Regiones del encéfalo vinculadas a la interpretación del dolor. *Rev haban cienc méd*. 2018;17(3):386-395.
- 11 Buonanotte CF, Barral E. Dolor neuropático de origen central: revisión. *Neurol arg*. 2018;10(2):88–97.



- 12 Valiente Borox C. Impacto del dolor crónico en trastornos emocionales y cognitivos: mecanismos implicados y perspectivas farmacológicas. (Grado en medicina). España, Cantabria: Universidad de Cantabria, 2021. 52 pp.
- 13 Mora Moscoso R., Guzmán Ruiz M., Soriano Pérez A.M., Alba-Moreno R. de. Tratamiento del dolor neuropático central; futuras terapias analgésicas: revisión sistemática. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 2014; 21(5): 270-280.
- 14 Muriel Villoria C, Muriel Fernández J. Organización, valoración, gestión del dolor a través de las unidades específicas. Estándares y recomendaciones. En: *El tratamiento del dolor en la práctica clínica.* Muriel Villoria C, Muriel Fernández J. RG COMUNICACION. Madrid. Barcelona, Salamanca; 2021. p. 191-229.
- 15 Quintero Villegas A, Valenzuela Almada MO, Álvarez Manzo HS, et al. Revisión comparativa de Artículo de revisión dolor central post-ictus y otras causas de origen encefálico: fisiopatología y tratamiento. *Arch Neurocienc.* 2018;23(2):6-24.
- 16 Acuña Aguilar C, Fernández Cordero A, Benavides Lara A. Prevalencia de dolor crónico en personas adultas en Costa Rica, enero-2020 a marzo-2021. *Rev. Ter. Enero-Junio de 2022;* 16 (1): 50-66.
- 17 Baron R, Hans G, Dickenson AH. Peripheral input and its importance for central sensitization. *Ann Neurol.* 2013 Nov;74(5):630-6. doi: 10.1002/ana.24017. PMID: 24018757.
- 18 Muriel Villoria C, Muriel Fernández J. Dolor. Bases de la fisiología y fisiopatología. En: *El tratamiento del dolor en la práctica clínica.* Muriel Villoria C, Muriel Fernández J. RG COMUNICACION. Madrid. Barcelona, Salamanca; 2021. p. 44-61.
- 19 Pérez Ruiz AO, Jiménez Gutiérrez MB, Vega Cisneros L. Regiones del encéfalo vinculadas a la interpretación del dolor. *Rev haban cienc méd.* 2018;17(3):386-395.
- 20 Fernández A. Análisis de los factores cognitivos, emocionales y conductuales presentes en sujetos con dolor lumbar crónico. [Tesis de grado] España: Universidad de Alcalá; 2017.

- 21 Cui Y, Neyama H, Hu D, Huang T, Hayashinaka E, Yasuhiro Wada Y and Watanabe Y. FDG PET Imaging of the Pain Matrix in Neuropathic Pain Model Rats. 2023;11(63): 1-12 <https://doi.org/10.3390/biomedicines11010063>
- 22 Zhang Y, Liu S, Zhang YQ, Goulding M, Wang YQ, Ma Q. Timing Mechanisms Underlying Gate Control by Feedforward Inhibition. *Neuron*. 2018 Sep 5;99(5):941-955.e4.
- 23 Bourbia N, Pertovaara A. Involvement of the periaqueductal gray in the descending antinociceptive effect induced by the central nucleus of amygdala. *Physiol Res*. 2018; 67(4): 647-655
- 24 Ong WY, Stohler CS, Herr DR. Role of the Prefrontal Cortex in Pain Processing. *Mol Neurobiol*. 2019; 56(2): 1137-1166.
- 25 Muriel Villoria C, Muriel Fernández J. En función de los mecanismos de modulación del dolor. En: *El tratamiento del dolor en la práctica clínica*. Muriel Villoria C, Muriel Fernández J. RG COMUNICACION. Madrid. Barcelona, Salamanca; 2021. p. 436-450.
- 26 Wen S, Muñoz J, Mancilla M, Bornhardt T, Riveros A, Iturriaga V. Mecanismos de Modulación Central del Dolor: Revisión de la Literatura. *Int. J. Morphol*. 2020;38(6):1803-1809.
- 27 Meacham K, Shepherd A, Mohapatra DP, Haroutounian S. Neuropathic Pain: Central vs. Peripheral Mechanisms. *Curr Pain Headache Rep*. 2017; 21: 28
- 28 Franco, R.; Lillo, A.; Rivas-Santisteban, R.; Reyes-Resina, I.; Navarro, G. Microglial Adenosine Receptors: From Preconditioning to Modulating the M1/M2 Balance in Activated Cells. *Cells* 2021, 10, 1124. <https://doi.org/10.3390/cells10051124>
- 29 Crodelle J, Maia PD. A Computational model for pain processing in the dorsal horn following axonal damage to receptor fibers. *Brain Sci*. 2021; 11:505.
- 30 Alshelh Z, Di Pietro F, Youssef AM, Reeves JM, Macey PM, Vickers ER, Peck CC, Murray GM, Henderson LA. Chronic Neuropathic Pain: It's about the Rhythm. *J Neurosci*. 2016 Jan 20;36(3):1008-18. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2768-15.2016. PMID: 26791228; PMCID: PMC6602000

- 31 Nugraha B, Gutenbrunner C, Barke A, Karst M, Schiller J, Schäfer P, Falter S, Korwisi B, Rief W, Treede RD; IASP Taskforce for the Classification of Chronic Pain. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: functioning properties of chronic pain. *Pain*. 2019 Jan;160(1):88-94. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001433. PMID: 30586076. Sección VII
- 32 Sayiner Caglar N, Akin T, Aytekin E, Akyol Komut E, Ustabasioglu F, Okur SC, et al. Pain syndromes in hemiplegic patients and their effects on rehabilitation results. *J Phys TherSci*. 2016;28: 731-7.
- 33 Kumar G, Soni CR. Central post-stroke pain: Current evidence. *J Neurol Sci*. 2009;284:10-7.
- 34 Lascano AM, Lalive PH, Hardmeier M, Fuhr P, Seeck M. Clinical evoked potentials in neurology: a review of techniques and indications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88: 688-96.
- 35 Ficharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, Littlejohn G, Usui C, Häuser W. Nociceptive pain: Towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet*. 2021;397(10289):2098-2110.
- 36 Muriel Villoria C, Muriel Fernández J. Conceptos generales del dolor. En: *El tratamiento del dolor en la práctica clínica*. Muriel Villoria C, Muriel Fernández J. RG COMUNICACION. Madrid. Barcelona, Salamanca; 2021. p. 28-34.
- 37 Watson JC, Sandroni P. Central neuropathic pain syndromes. *Mayo Clin Proc*. 2016;91:372–85
- 38 Akyuz G, Kuru P. Systematic review of central post stroke pain: what is happening in the central nervous system? *Am J Phys Med Rehabil*. 2016:00Y00
- 39 Vartiainen N, Perchet C, Magnin M, Creac'h C, Convers P, Nighoghossian N, et al. Thalamic pain: anatomical and physiological indices of prediction. *Brain*. 2016;139 Pt 3:708–22
- 40 Machelska H, Celik MÖ. Recent advances in understanding neuropathic pain: glia, sex differences, and epigenetics. *F1000Res*. 2016;5:2743
- 41 Buonanotte CF, Barral E. Dolor neuropático de origen central: revisión. *Neurol Arg* . 2018;10(2):88–97.

- 42 Muriel Villoria C, Muriel Fernández J. Aspectos psicológicos asociados al dolor. En: El tratamiento del dolor en la práctica clínica. Muriel Villoria C, Muriel Fernández J. RG COMUNICACION. Madrid. Barcelona, Salamanca; 2021. p. 97-134.
- 43 Moix Queraltó J. Anuario de Psicología. Análisis de los factores psicológicos moduladores del dolor crónico benigno. 2005;36(1): 37-60.
- 44 Ortiz L, Velasco M. Dolor crónico y psiquiatría. Rev Méd Clín Las Condes. 2017.Nov; 28(6):866-73.
- 45 Savvakis M, Kolokouras N. Quality of Life and Chronic Pain: Coping Practises and Experiences of Patients with Musculoskeletal Diseases. Int. J. Caring Sci. September-December del 2019;12(3): 1423-28.
- 46 Soyuer F, Kepenek-Varo B. Quality of life and pain. Int J Fam Commun Med. 2019;3(2): 110–114.
- 47 Fernández Peña R. El estudio del apoyo social y la calidad de vida desde las redes personales: el caso del dolor crónico. [Tesis de Doctorado] España: Universidad Autónoma de Barcelona; 2015. 71-83 p
- 48 Morales Alburquerque I, Sosa Torralba JE. El apoyo social y el afrontamiento del dolor crónico en adultos mayores. REPI, 2022;25(1): 84-102.
- 49 Herrero A, De Koninck BP, Beetz G, De Beaumont L, Martel MO, Lavigne GJ. Sleep and pain: recent insights, mechanisms, and future directions in the investigation of this relationship. J Neural Transm. 2020;127(4):647-660.
- 50 Skúladóttir H, Sveinsdóttir H, Holden JE, Gunnarsdóttir TJ, Halldorsdóttir S, Björnsdóttir A. Pain, Sleep, and Health-Related Quality of Life after Multidisciplinary Intervention for Chronic Pain. 2021, Int. J. Environ. Res. Public Health 2021, 18, 1023
- 51 Wei Y, Blanken TF, Van Someren EJW. Insomnia Really Hurts: Effect of a Bad Night's Sleep on Pain Increases with Insomnia Severity. Front Psychiatry. 2018;9(377):1-9.
- 52 Woelk J, Goerlitz D, Wachholtz A. I'm tired and it hurts! Sleep quality and acute pain response in a chronic pain population. Sleep Med. 2019;67:28-32. doi: 10.1016/j.sleep.2019.10.017

- 53 Simpson NS, Scott-Sutherland J, Gautam S, Sethna N, Haack M. Chronic exposure to insufficient sleep alters processes of pain habituation and sensitization. *Pain*. 2018;159(1):33-40.
- 54 Paolucci S, Martinuzzi A, Scivoletto G, Solaro C, Aprile I, Armando M, et al. Assessing and treating pain associated with stroke, multiple sclerosis, cerebral palsy, spinal cord injury and spasticity. *EurJ Phys Rehabil Med*. 2016;52(6):820-40.
- 55 Department of Veterans Affairs, Department of Defense. *Va/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Stroke Rehabilitation*. U.S.A., Va/DoD: 4, 2019.
- 56 Tassorelli C, Tramontano M, Berlangieri M, Schweiger V, Ippolito MD, Palmerini V, et al. Assessing and treating primary headaches and cranio-facial pain in patients undergoing rehabilitation for neurological diseases. *J Headache Pain*. 2017;18(99):1-18.
- 57 Lai J, Harrison RA, Plecash A, Field TS. Views and Perspectives A Narrative Review of Persistent Post-Stroke Headache – A New Entry in the International Classification of Headache disorders, 3rd Edition. *Headache*. 2018;58:1442-53.
- 58 Harriott AM, Karakaya F, Ayata C. Headache after ischemic stroke A systematic meta-analysis. *Neurology*. 2020;94:e75-86.
- 59 Gaitan M, Bainbridge L, Parkinson S, Cormack L, Cleary S, Harrold M. Characteristics of the shoulder in patients following acute stroke: a case series. *Top Stroke Rehabil* 2019;26(4):318-25.
- 60 Kumar P. Hemiplegic shoulder pain in people with stroke: present and the future. *Pain Manag*. 2019;9(2):107-10.
- 61 Nadler M, Pauls M, Cluckie G, Moynihan B, Pereira AC. Shoulder pain after recent stroke (SPARS): hemiplegic shoulder pain incidence within 72 hours post-stroke and 8-10 week follow-up. *Physiotherapy*. 2020;107:142-9.
- 62 Londoño Arredondo NH, Rogers HL, Castilla Tanga JF, Posada Gómeza SL, Ochoa Arizal NL, Jaramillo Pérez M et al. Validación en Colombia del cuestionario MOS de apoyo social. *Int J Psychol Res*. 2012; 5(1): 142-150.

- 63 Rodríguez S, Enrique, HC Validación Argentina del Cuestionario MOS de Apoyo Social Percibido. *Psicodebate*. 2007; 7, 155-168.
- 64 Revilla L de la, Luna del Castillo J, Bailón Muñoz E, Medina Moruno I. Validación del cuestionario MOS de apoyo social en Atención Primaria. *Med Familia (Andalucía)*. 2005;6:10-8.
- 65 Bermejo Pareja F, PortaEtessam J, Diaz Guzman J. Mertinez Martín P. Más de cien escalas en Neurología. Aula Médica Ediciones. España, Madrid. P. 53, 96-97, 105, 287.
- 66 Cid J, Acuña JP, De Andrés J. ¿Qué y cómo evaluar al paciente con dolor crónico? Evaluación del paciente con dolor crónico. *Rev. Med. Clin. CONDES*. 2014; 25(4) 687-697.
- 67 Muriel Villoria C, Muriel Fernández J. Evaluación del paciente con dolor. Pruebas diagnósticas. En: *El tratamiento del dolor en la práctica clínica*. Muriel Villoria C, Muriel Fernández J. RG COMUNICACION. Madrid. Barcelona, Salamanca; 2021. p. 140-160.
- 68 Lombillo L, Martínez S, Serra Y, Rodríguez L. Complicaciones en pacientes 6hemipléjicos por ictus. *Revista Cubana de Medicina*. 2014;53(2): 134-143.
- 69 Dong HJ, Larsson B, Levin LÅ, Bernfort L, Gerdle B. Is excess weight a burden for older adults who suffer chronic pain? *BMC Geriatr*. 2018 Nov 8;18(1):270. doi: 10.1186/s12877-018-0963-4. PMID: 30409125; PMCID: PMC6225711.
- 70 Chen C, Winterstein AG, Fillingim RB, Wei YJ. Body weight, frailty, and chronic pain in older adults: a cross-sectional study. *BMC Geriatr*. 2019 May 24;19(1):143. doi: 10.1186/s12877-019-1149-4. PMID: 31126233; PMCID: PMC6534872.
- 71 Lebedeva ER, Ushenin AV, Gurary NM, Gilev DV, Kislyak NV, Olesen J. Persistent headache after first-ever ischemic stroke: clinical characteristics and factors associated with its development. *J Headache Pain*. 2022 Aug 17;23(1):103. doi: 10.1186/s10194-022-01479-9. PMID: 35978288; PMCID: PMC9382765.

- 72 Rêgo A, Pinheiro R, Delgado S, Bernardo F, Parreira E. Characterization of persistent headache attributed to past stroke. *Arq Neuropsiquiatr*. 2022 Sep;80(9):893-899. doi: 10.1055/s-0042-1755269. Epub 2022 Nov 9. PMID: 36351416; PMCID: PMC9770078.
- 73 Seifert CL, Schönbach EM, Magon S, Gross E, Zimmer C, Förschler A, Tölle TR, Mühlau M, Sprenger T, Poppert H. Headache in acute ischaemic stroke: a lesion mapping study. *Brain*. 2016 Jan;139(Pt 1):217-26. doi: 10.1093/brain/awv333. Epub 2015 Nov 24. PMID: 26603369.
- 74 Jahngir MU, Qureshi AI. Dejerine-Roussy Syndrome. [Updated 2022 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519047/>
- 75 López M, Lorenzo J, Pascual E. Diferencias por sexo en sensibilidad al dolor desde un enfoque biopsicosocial. *J. move ther. Sci*. 2020; 2(1):m13. <https://doi.org/10.37382/jomts.v2i1.22>
- 76 Gutiérrez Lombana William, Gutiérrez Vidál Sergio Esteban. Diferencias de sexo en el dolor. Una aproximación a la clínica. *Rev. colomb. anestesiol*. [Internet]. 2012 Oct [cited 2023 June 10]; 40( 3 ): 207-212. Available from: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-33472012000300009&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-33472012000300009&lng=en). <https://doi.org/10.1016/j.rca.2012.05.007>.
- 77 Cuadrado A. Rehabilitación del ACV: evaluación, pronóstico y tratamiento. *Galicia Clin* 2009; 70 (3): 25-40
- 78 Magrinelli F, Zanette G, Tamburin S. Neuropathic pain: diagnosis and treatment. *Pract Neurol*. 2013 Oct;13(5):292-307. doi: 10.1136/practneurol-2013-000536. Epub 2013 Apr 16. PMID: 23592730.
- 79 González M, Gómez M, Gómez I. Factores influyentes en el pronóstico funcional tras sufrir un ictus. *Rev Cient Soc Esp Enferm Neurol*. 2016; 43(C):17---22.
- 80 Govantes BY, Bravo AT. Estado funcional en pacientes con ictus isquémico. Hospital “Julio Díaz González”. *Rev Cub de Med Fis y Rehab*. 2014;6(2):149-458.

- 81 Monsalve V., Soriano J., Andrés J. De. Utilidad del Índice de Lattinen (IL) en la evaluación del dolor crónico: relaciones con afrontamiento y calidad de vida. *Rev. Soc. Esp. Dolor* [Internet]. 2006 Mayo [citado 2023 Jun 20] ; 13( 4 ): 216-229. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1134-80462006000400002&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1134-80462006000400002&lng=es)
- 82 Blanco E, Galvez R, Zamorano E, López V, Pérez M. Prevalencia del dolor neuropático (DN), según DN4, en atención primaria [Prevalence of neuropathic pain according to the NP4 test in primary care]. *Semergen*. 2012 May-Jun;38(4):203-10. Spanish. doi: 10.1016/j.semerg.2011.10.012. Epub 2011 Dec 21. Erratum in: *Semergen*. 2014 May-Jun;40(4):237. PMID: 23544720.
- 83 Portellano JA. Agnosias para las enfermedades. En: Cejudo JM. *Introducción a la neuropsicología*. Madrid. España: McGRAW-HILL; 2005. p .286.
- 84 Ropper A, Samuels M, Klein J, Prasad S. Dolor. En: Adams y Victor. *Principios de neurología*. 11e. McGraw Hill: 2020. p 210.
- 85 Akyuz G, Kenis O. Physical therapy modalities and rehabilitation techniques in the management of neuropathic pain. *Am J Phys Med Rehabil*. 2014 Mar;93(3):253-9. doi: 10.1097/PHM.0000000000000037. PMID: 24322437.
- 86 Shi, ZM., Jing, JJ., Xue, ZJ. et al. Stellate ganglion block ameliorated central post-stroke pain with comorbid anxiety and depression through inhibiting HIF-1 $\alpha$ /NLRP3 signaling following thalamic hemorrhagic stroke. *J Neuroinflammation*, 2023;20(82):1-27. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02765-2>
- 87 Juárez A, Orcajo E, Lejarreta S, Davila P, León N, Oliviero A. Fatigue in patients with acquired brain damage. *Neurologia (Engl Ed)*. 2021 Sep 15:S0213-4853(21)00111-0. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2021.05.011. Epub ahead of print. PMID: 34538507.
- 88 Stubberud J, Edvardsen E, Schanke AK, Lerdal A, Kjeverud A, Schillinger A, Løvstad M. Description of a multifaceted intervention programme for fatigue after acquired brain injury: a pilot study. *Neuropsychol Rehabil*. 2019



- Jul;29(6):946-968. doi: 10.1080/09602011.2017.1344132. Epub 2017 Jul 5. PMID: 28678658.
- 89 Wen K.B, Weymann L, Wood Q, Mei Wang. Inflammatory signaling in post-stroke fatigue and depression. *Eur Neurol.* 2018 (80), pp. 138-148.
- 90 Herrero Babiloni A, De Koninck BP, Beetz G, De Beaumont L, Martel MO, Lavigne GJ. Sleep and pain: recent insights, mechanisms, and future directions in the investigation of this relationship. *J Neural Transm (Vienna).* 2020 Apr;127(4):647-660. doi: 10.1007/s00702-019-02067-z. Epub 2019 Aug 26. PMID: 31452048.
- 91 Irwin MR, Olmstead R, Carroll JE. Sleep Disturbance, Sleep Duration, and Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Experimental Sleep Deprivation. *Biol Psychiatry.* 2016 Jul 1;80(1):40-52. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.05.014. Epub 2015 Jun 1. PMID: 26140821; PMCID: PMC4666828.
- 92 Rizzi M, Radovanovic D, Santus P, Airoidi A, Frassanito F, Vanni S, Cristiano A, Masala IF, Sarzi-Puttini P. Influence of autonomic nervous system dysfunction in the genesis of sleep disorders in fibromyalgia patients. *Clin Exp Rheumatol.* 2017 May-Jun;35 Suppl 105(3):74-80. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-eular.3365. Epub 2017 Jun 29. PMID: 28681708.
- 93 Qian Jiang, Xiaokun Geng, Jonathan Warren, Eric Eugene Paul Cosky, Shawn Kaura, Christopher Stone, Fengwu Li, Yuchuan Ding, Hypoxia Inducible Factor-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) Mediates NLRP3 Inflammasome-Dependent-Pyroptotic and Apoptotic Cell Death Following Ischemic Stroke, *Neuroscience*, Volume 448, 2020,Pages 126-139, ISSN 0306-4522, <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2020.09.036>.
- 94 Hassan AB, Danazumi MS, Abdullahi A, Yakasai AM. Effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) delivered via dorsolateral prefrontal cortex on central post-stroke pain and depression: a case report. *Physiother Theory Pract.* 2021;38:1799.

- 95    Generaal E, Vogelzangs N, Penninx BW, Dekker J. Insomnia, Sleep Duration, Depressive Symptoms, and the Onset of Chronic Multisite Musculoskeletal Pain. *Sleep*. 2017 Jan 1;40(1). doi: 10.1093/sleep/zsw030. PMID: 28364456.
- 96    Dunietz GL, Swanson LM, Jansen EC, Chervin RD, O'Brien LM, Lisabeth LD, Braley TJ. Key insomnia symptoms and incident pain in older adults: direct and mediated pathways through depression and anxiety. *Sleep*. 2018 Sep 1;41(9):zsy125. doi: 10.1093/sleep/zsy125. PMID: 29982769; PMCID: PMC6132630.
- 97    Burgess HJ, Burns JW, Buvanendran A, Gupta R, Chont M, Kennedy M, Bruehl S. Associations Between Sleep Disturbance and Chronic Pain Intensity and Function: A Test of Direct and Indirect Pathways. *Clin J Pain*. 2019 Jul;35(7):569-576. doi: 10.1097/AJP.0000000000000711. PMID: 30913041; PMCID: PMC6551250.
- 98    Danilov A, Kurganova J. Melatonin in Chronic Pain Syndromes. *Pain Ther*. 2016 Jun;5(1):1-17. doi: 10.1007/s40122-016-0049-y. Epub 2016 Mar 16. PMID: 26984272; PMCID: PMC4912970
- 99    Gatzinsky K, Bergh C, Liljegren A, Silander H, Samuelsson J, Svanberg T, Samuelsson O. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in management of chronic neuropathic pain: a systematic review. *Scandinavian Journal of Pain*. 2021;21(1): 8-21. <https://doi.org/10.1515/sjpain-2020-0054>
- 100   Salas, C., & Aliaga, A. (2019). Aislamiento social y salud mental en personas con lesión cerebral adquirida. Presentado en Chile.
- 101   Vázquez-Nold Livia, Miranda-Castellanos Kenia Nellys, Parra-Vázquez Nancy, Fernández-Boizán Fernando, Vázquez-Garay Fidel. Percepción de la soledad subjetiva en adultos mayores que viven solos. *Rev. inf. cient.* [Internet]. 2022 Ago [citado 2023 Jun 07]; 101( 4 ): e3746.
- 102   Kawai K, Kawai AT, Wollan P, Yawn BP. Adverse impacts of chronic pain on health-related quality of life, work productivity, depression and anxiety in a community-based study. *Fam Pract*. 2017 Nov 16;34(6):656-661. doi: 10.1093/fampra/cmz034. PMID: 28444208; PMCID: PMC6260800.)

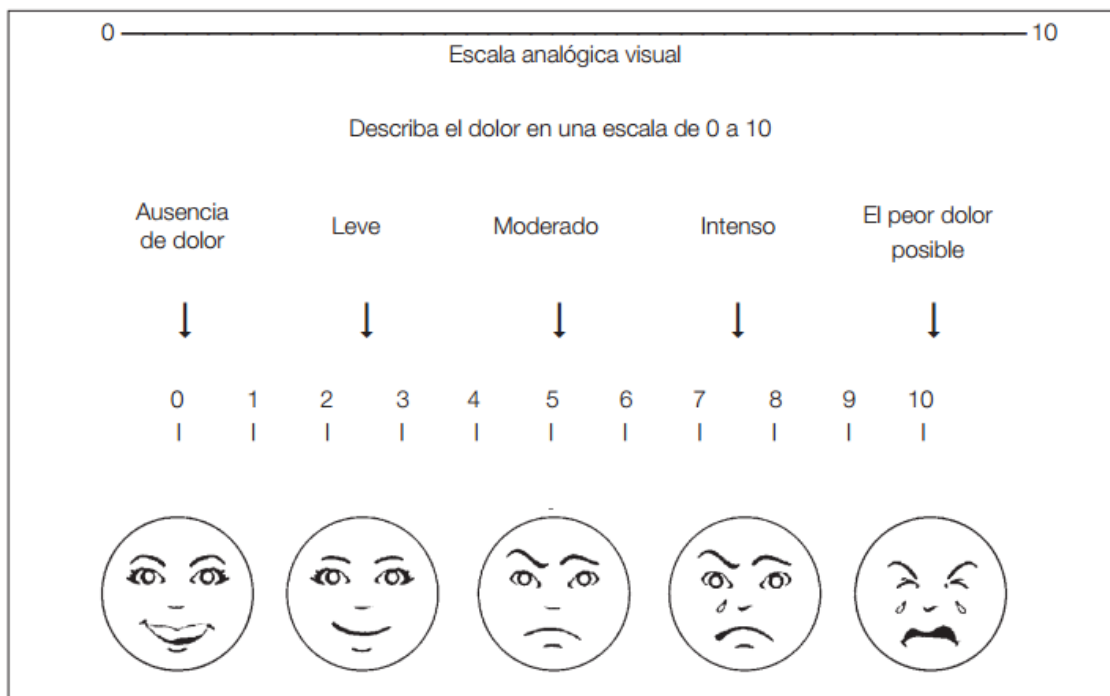
- 103 Espinosa A. La sexualidad con daño cerebral adquirido [Internet]. dañocerebral.es. 2022. Disponible en: <https://dañocerebral.es/publicacion/la-sexualidad-con-dano-cerebral-adquirido-ii/>
- 104 Arango C, Pimienta H, Escobar M. Depresión postisquemia cerebral una aproximación fisiopatológica y clínica. *rev.colomb.psiquiatr.* [Internet]. 2000 Dec [cited 2023 June 30]; 29( 4 ): 321-344
- 105 García C, Pérez M. Factores de riesgo relacionados al desarrollo de depresión en el traumatismo craneoencefálico. 2014 *Neuropsicología Latinoamericana*, 6(3), 25-46. <https://dx.doi.org/10.5579/rnl.2014.0155>
- 106 Borsook D, Upadhyay J, Chudler EH, Becerra L. A key role of the basal ganglia in pain and analgesia--insights gained through human functional imaging. *Mol Pain*. 2010 May 13;6:27. doi: 10.1186/1744-8069-6-27. PMID: 20465845; PMCID: PMC2883978.
- 107 Yin C, Jia T, Luan Y, Zhang X, Xiao C, Zhou C. A nigra-subthalamic circuit is involved in acute and chronic pain states. *Pain*. 2022 Oct 1;163(10):1952-1966. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002588. Epub 2022 Jan 25. PMID: 35082251.
- 108 Loher TJ, Burgunder JM, Weber S, Sommerhalder R, Krauss JK. Effect of chronic pallidal deep brain stimulation on off period dystonia and sensory symptoms in advanced Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Oct;73(4):395-9. doi: 10.1136/jnnp.73.4.395. PMID: 12235307; PMCID: PMC1738057.
- 109 Lebel A, Becerra L, Wallin D, Moulton EA, Morris S, Pendse G, Jasciewicz J, Stein M, Aiello-Lammens M, Grant E, et al.: fMRI reveals distinct CNS processing during symptomatic and recovered complex regional pain syndrome in children. *Brain* 2008, 131:1854-1879
- 110 Wood PB: Role of central dopamine in pain and analgesia. *Expert Rev Neurother* 2008, 8:781-797
- 111 Scott DJ, Heitzeg MM, Koeppe RA, Stohler CS, Zubieta JK: Variations in the human pain stress experience mediated by ventral and dorsal basal ganglia dopamine activity. *J Neurosci* 2006, 26:10789-10795.

- 112 Muriel Villoria C, Muriel Fernández J. Importancia de los coadyuvantes analgésicos en el tratamiento del dolor. En: El tratamiento del dolor en la práctica clínica. Muriel Villoria C, Muriel Fernández J. RG COMUNICACION. Madrid. Barcelona, Salamanca; 2021. p. 383-384.
- 113 Cobacho N, de la Calle JL, Paíno CL. Dopaminergic modulation of neuropathic pain: analgesia in rats by a D2-type receptor agonist. *Brain Res Bull.* 2014 Jul;106:62-71. doi: 10.1016/j.brainresbull.2014.06.003. Epub 2014 Jun 21. PMID: 24959942.
- 114 Lançon K, Qu C, Navratilova E, Porreca F, Séguéla P. Decreased dopaminergic inhibition of pyramidal neurons in anterior cingulate cortex maintains chronic neuropathic pain. *Cell Rep.* 2021 Nov 30;37(9):109933. doi: 10.1016/j.celrep.2021.109933. PMID: 34852233; PMCID: PMC8728690.

## **Anexos**

**Anexo 1.** Cuadro de recolección de datos utilizada en el estudio

Parámetro	Valor
Edad	
Sexo	
Peso	
Talla	
Provincia donde reside	
Condición predisponente para dolor neuropático	
Tiempo de aparición del dolor	
Tiempo que lleva con dolor crónico	
EVA	
Localización del dolor	
Cuestionario DN4	
Escala de RANKIN	
PGI-1 de respuesta al tratamiento	
Test de Lattinen de estado general del dolor	
Test NHP	
Inventario MOS	
Lesión neuroanatómica	

**Anexo 2.** Escala visual analógica (EVA)

### Anexo 3. Cuestionario DN4 (diagnóstico de dolor neuropático)

Complete el cuestionario marcando una o varias respuestas en cada pregunta:

Paso 1. Pregunte al paciente		
Pregunta 1. ¿Tiene el dolor una o más de las siguientes características?		
	SÍ	NO
1. Quemazón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensación de frío doloroso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Descargas eléctricas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pregunta 2. ¿Se asocia el dolor a uno o más de los siguientes síntomas en la misma zona?		
	SÍ	NO
4. Hormigueo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Sensación de alfileres o agujas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Entumecimiento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Picazón o comezón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Paso 2. Examine al paciente		
Pregunta 3. ¿En el área del dolor, el examen físico muestra una o más de las siguientes características?		
	SÍ	NO
8. Hipoestesia al tacto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hipoestesia a los pinchazos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pregunta 4. En la zona del dolor, este puede ser causado o incrementado por:		
	SÍ	NO
10. Cepillado o toque de algodón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PUNTUACIÓN TOTAL .....		<input type="text"/> /10

Una puntuación de 4/10 tiene una sensibilidad del 80,5% y una especificidad del 88,4% para el diagnóstico de dolor neuropático.

### Anexo 4. Escala de Rankin modificada

0	Asintomático
1	Discapacidad no significativa a pesar de los síntomas; capaz de llevar a cabo todas las tareas y actividades habituales.
2	Discapacidad leve; incapaz de llevar a cabo todas sus actividades anteriores, pero capaz de cuidar de sus propios asuntos sin ayuda
3	Discapacidad moderada; requiere alguna asistencia, pero es capaz de andar sin ayuda
4	Discapacidad moderadamente severa; incapaz de andar y de atender satisfactoriamente sus necesidades corporales sin ayuda.
5	Discapacidad severa; confinamiento en la cama, incontinencia y requerimiento de cuidados y atenciones constantes.
6	Exitus.

## Anexo 5. Prueba de Lattinen

FECHA    /    /		
Intensidad del dolor	Nulo	0
	Ligero	1
	Molesto	2
	Intenso	3
	Insoportable	4
Frecuencia del dolor	No	0
	Raramente	1
	Frecuente	2
	Muy frecuente	3
	Continuo	4
Consumo de analgésicos	No toma analgésicos	0
	Ocasionalmente	1
	Regular y pocos	2
	Regular y muchos	3
	Muchísimos	4
Incapacidad	No	0
	Ligera	1
	Moderada	2
	Ayuda necesaria	3
	Total	4
Horas de sueño	Como siempre	0
	Algo peor de lo habitual	1
	Se despierta frecuentemente	2
	Menos de 4 horas	3
	Precisa hipnóticos	+1
TOTAL:		

Fig. 1. Cuestionario del índice de Latineen.

## Anexo 6. Escala de impresión de mejoría global del paciente (PGI-I)

<b>El PGI-I consiste en una sola pregunta que solicita al paciente que clasifique el alivio obtenido con el tratamiento que sigue según una escala de Likert de siete puntos:</b>	
Muchísimo mejor	1
Mucho mejor	2
Un poco mejor	3
Ningún cambio	4
Un poco peor	5
Mucho peor	6
Muchísimo peor	7



## Anexo 7. Perfil de salud de Nottingham (NHP) para calidad de vida.

*A continuación verá algunos de los problemas que la gente puede tener en su vida diaria. Lea atentamente la lista de problemas. En cada problema, si usted lo tiene, marque la casilla "SI" y si usted no tiene ese problema marque la casilla "NO". Por favor, conteste todas las preguntas, si no está muy seguro/a de contestar "SI" o "NO", señale la respuesta que crea que es más cierta en la actualidad*

	<u>SI</u>	<u>NO</u>
1.- Siempre estoy fatigado .....		
2.- Tengo dolor por las noches .....		
3.- Las cosas me deprimen .....		
4.- Tengo un dolor insoportable .....		
5.- Tomo pastillas para dormir .....		
6.- He olvidado qué es pasarlo bien .....		
7.- Tengo los nervios de punta .....		
8.- Tengo dolor al cambiar de postura .....		
9.- Me encuentro solo .....		
10.- Sólo puedo andar por dentro de casa .....		
11.- Me cuesta agacharme .....		
12.- Todo me cuesta un esfuerzo .....		
13.- Me despierto antes de hora .....		
14.- Soy totalmente incapaz de andar .....		
15.- Ultimamente me resulta difícil contactar con la gente .....		
16.- Los días se me hacen interminables .....		
17.- Me cuesta subir y bajar escaleras .....		
18.- Me cuesta coger las cosas .....		
19.- Tengo dolor al andar .....		
20.- Ultimamente me enfado con facilidad .....		
21.- Creo que soy una carga para los demás .....		
22.- Me paso la mayor parte de la noche despierto/a .....		
23.- Siento que estoy perdiendo el control de mí mismo/a .....		
24.- Tengo dolor cuando estoy de pie .....		
25.- Me cuesta vestirme .....		
26.- Enseguida me quedo sin fuerzas .....		
27.- Me cuesta estar de pie mucho rato (ejemplo: Haciendo cola) .....		
28.- Tengo dolor constantemente .....		
29.- Me cuesta mucho dormirme .....		
30.- Creo que no tengo a nadie en quien confiar .....		
31.- Las preocupaciones me desvelan por la noche .....		
32.- Creo que no vale la pena vivir .....		
33.- Duermo mal por las noches .....		
34.- Me cuesta llevarme bien con la gente .....		
35.- Necesito ayuda para caminar fuera de casa (ejemplo: bastón, muletas o alguien que me ayude) .....		
36.- Tengo dolor al subir y bajar escaleras .....		
37.- Me despierto desanimado/a .....		
38.- Tengo dolor cuando estoy sentado/a .....		

## Anexo 8. Segunda parte del NHP

En la lista siguiente señale "SI" para cada uno de los aspectos de su vida que se haya visto afectado por su salud. Conteste "NO" para aquellos aspectos que no estén afectados.

	<u>SI</u>	<u>NO</u>
Actualmente, su estado de salud ¿le causa problemas con su puesto de trabajo? .....		
Actualmente, su estado de salud ¿le causa problemas con los trabajos Domésticos? (ejemplo: limpiar, cocinar, pintar, hacer reparaciones) .....		
Actualmente, su estado de salud ¿le causa problemas con su vida social? (ejemplo: salir, ver a los amigos, ir al bar) .....		
Actualmente, su estado de salud ¿le causa problemas con su vida familiar? (es decir, las relaciones con los de casa) .....		
Actualmente, su estado de salud ¿le causa problemas con su vida sexual? .....		
Actualmente, su estado de salud ¿le causa problemas con sus pasatiempos Y aficiones (ejemplo: hacer deportes, ver la TV, hacer media, etc.) .....		
Actualmente, su estado de salud ¿le causa problemas con los días de fiesta? (vacaciones, navidades, fines de semana) .....		

**ENERGÍA**

**DOLOR**

**MOVILIDAD FÍSICA**

**REACCIONES EMOCIONALES**

**SUEÑO**

**AISLAMIENTO SOCIAL**

**AREAS LIMITADAS POR SU ESTADO DE SALUD**

## Anexo 9. Cuestionario MOS, para evaluar red de apoyo.

Las siguientes preguntas se refieren al apoyo o ayuda de que usted dispone

1. Aproximadamente, ¿cuántos amigos íntimos o familiares cercanos tiene usted? (personas con las que se encuentra a gusto y puede hablar acerca de todo lo que se le ocurre).

Escriba el número de amigos íntimos y familiares cercanos

La gente busca a otras personas para encontrar compañía, asistencia u otros tipos de ayuda. ¿Con qué frecuencia dispone usted de cada uno de los siguientes tipos de apoyo cuando lo necesita?

Marque con un círculo uno de los números de cada fila.

	Nunca	Pocas veces	Algunas veces	La mayoría de veces	Siempre
2. Alguien que le ayude cuando tiene que estar en la cama	1	2	3	4	5
3. Alguien con quien puede contar cuando necesita hablar	1	2	3	4	5
4. Alguien que le aconseja cuando tiene problemas	1	2	3	4	5
5. Alguien que le lleva al médico cuando lo necesita	1	2	3	4	5
6. Alguien que le muestra amor y afecto	1	2	3	4	5
7. Alguien con quien pasar un buen rato	1	2	3	4	5
8. Alguien que le informa y le ayuda a entender una situación	1	2	3	4	5
9. Alguien en quien confiar o con quien hablar de sí mismo y sus preocupaciones	1	2	3	4	5
10. Alguien que le abrace	1	2	3	4	5
11. Alguien con quien pueda relajarse	1	2	3	4	5
12. Alguien que le prepare la comida si no puede hacerlo	1	2	3	4	5
13. Alguien cuyo consejo realmente desee	1	2	3	4	5
14. Alguien con quien hacer cosas que le sirvan para olvidar sus problemas	1	2	3	4	5
15. Alguien que le ayude en sus tareas domésticas si está enfermo	1	2	3	4	5
16. Alguien con quien compartir sus temores y problemas más íntimos	1	2	3	4	5
17. Alguien que le aconseje cómo resolver sus problemas personales	1	2	3	4	5
18. Alguien con quien divertirse	1	2	3	4	5
19. Alguien que comprenda sus problemas	1	2	3	4	5
20. Alguien a quien amar y hacerle sentirse querido	1	2	3	4	5

## Tablas y figuras

**Tabla 4.** Distribución de pacientes según sexo y décadas de vida atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023.

<b>Décadas</b>	<b>Masculino (1)</b>	<b>Femenino (2)</b>	<b>total</b>
20	0	1	1
30	4	2	6
40	6	3	9
50	9	7	16
60	11	10	21
70	2	6	8
80	1	1	2
Total	33	30	63
Media			57.4 ± 12.4 años
Intervalo 25%-75%			49-66 años

Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.

**Tabla 5.** Comparación del porcentaje de pacientes por provincia de procedencia atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023 con el porcentaje poblacional por provincia proyectado del año 2022.

<b>Provincia</b>	<b>Lugar de procedencia de pacientes (%)</b>	<b>Proyección de población por provincia según el INEC 2022 (%)</b>
San José	39.68	32.32
Alajuela	20.63	20.24
Heredia	17.46	10.35
Cartago	1.59	10.5
Puntarenas	3.17	9.8
Guanacaste	1.59	7.8
Limón	15.87	9

Fuente: Datos de la página del INEC, Costa Rica. Datos de expedientes electrónicos CENARE y protocolo propio.

**Tabla 6.** Distribución de pacientes según provincia de procedencia y sexo atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023

<b>Provincia</b>	<b>Masculinos</b>	<b>Femeninos</b>
San José	13	12
Alajuela	7	6
Heredia	5	6
Cartago		1
Puntarenas		2
Guanacaste		1
Limón	8	2
Total	33	30

Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.

**Tabla 7.** Distribución de pacientes según su condición predisponente para presentar dolor crónico atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023.

<b>Condición predisponente para dolor crónico</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>	<b>Frecuencia acumulada (%)</b>
Ninguna	34	50.75	79.10
Artritis reumatoide	3	4.48	4.48
Diabetes Mellitus	15	22.39	26.87
Linfoma + quimioterapia	1	1.49	28.36
Apnea del sueño	1	1.49	80.60
Ansiedad	1	1.49	82.09
Depresión	6	8.96	91.04
Fibromialgia	4	5.97	97.01
Insomnio	2	2.99	100
Total	67	100	

Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.

**Tabla 8.** Distribución de pacientes según la localización anatómica del dolor crónico atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023.

<b>Topografía anatómica</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>	<b>Frecuencia acumulada (%)</b>
1. Cabeza	16	14.41	14.41
2. Cuello	3	2.70	17.11
3. Hombro derecho	22	19.82	36.93
4. Hombro izquierdo	24	21.62	58.55
5. Miembro superior derecho	5	4.50	63.05
6. Miembro superior izquierdo	10	9.01	72.06
7. Tórax	0	0	72.06
8. Columna dorsal	0	0	72.06
9. Columna lumbosacra	3	2.70	74.76
10. Miembro inferior derecho	12	10.81	85.57
11. Miembro inferior izquierdo	16	14.41	100
Total	111	100	

Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.

**Tabla 9.** Distribución de pacientes según su ubicación en la Escala Visual Analógica (EVA) atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023

<b>EVA</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje %</b>	<b>Frecuencia acumulada</b>
2	3	4.76	4.75
3	3	4.76	9.52
4	6	9.52	19.05
5	5	7.94	26.98
6	7	11.11	38.10
7	9	14.29	52.38
8	13	20.63	73.02
9	11	17.46	90.48
10	6	9.52	100
Total	63	100	100
Mediana	7		
Media	6.8± 2.2		

Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.

**Tabla 10.** Distribución de pacientes por puntaje obtenido en la escala de respuesta al tratamiento PGI-I atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023.

<b>PGI-I</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>	<b>Frecuencia acumulada (%)</b>
1	9	14.29	14.29
2	26	41.27	55.56
3	18	28.57	84.13
4	9	14.29	98.41
5	1	1.59	100
toral	63	100	
Intervalo 25%-75% (2-3)			

Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.



**Tabla 11.** Distribución de pacientes según el puntaje obtenido en la escala DN4 para valoración de dolor neuropático atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023.

<b>DN4</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>	<b>Frecuencia acumulada</b>
0	2	3.17	3.17
1	4	6.35	9.52
2	7	11.11	20.63
3	5	7.94	28.57
4	15	23.81	52.38
5	8	12.70	65.08
6	12	19.05	84.13
7	4	6.35	90.48
8	5	7.94	98.41
9	1	1.94	100
Total	63	100	

Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.

**Tabla 12.** Distribución de pacientes por puntaje obtenido en la escala de RANKIN atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023.

<b>RANKIN</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>	<b>Frecuencia acumulada (%)</b>
0	1	1.59	1.59
1	12	19.05	20.63
2	9	14.29	34.92
3	32	50.79	85.71
4	8	12.70	98.41
5	1	1.59	100
Total	63	100	
Media	2.58 ± 1		

Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.

**Tabla 13.** Distribución de pacientes por sexo según su ubicación en la escala de RANKIN atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023.

<b>RANKIN</b>	<b>Masculino (1)</b>	<b>Femenino (2)</b>	<b>Total</b>
0	0	1	1
1	7	5	12
2	5	4	9
3	18	14	32
4	3	5	8
5	0	1	1
<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>30</b>	<b>63</b>

Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.

**Tabla 14.** Distribución de pacientes por puntaje obtenido en la escala de Lattinen atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023.

<b>Escala de Lattinen</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>	<b>Frecuencia acumulada (%)</b>
0	1	1.59	1.59
3	3	4.76	6.35
4	2	3.17	9.52
5	5	7.94	17.46
6	2	3.17	20.63
7	6	9.52	30.16
8	6	9.52	39.68
9	8	12.7	52.38
10	5	7.94	60.32
11	5	7.94	68.25
12	2	3.17	71.43
13	6	9.52	80.95
14	4	6.35	87.3
15	4	6.35	93.65

16	1	1.59	95.24
17	1	1.59	96.83
19	1	1.59	98.41
20	1	1.59	100.00
Total	63	100	
<b>Media</b>	<b>9.69 ±4,1</b>		
<b>Intervalo 25%-75%</b>	<b>7-13</b>	<b>Mediana</b>	<b>9</b>

Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.

**Tabla 15.** Distribución de pacientes por porcentaje global obtenido en el Perfil de Salud de Nottingham atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023.

<b>Porcentaje de afección global del NHP (%)</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>	<b>Frecuencia acumulada (%)</b>
5	1	1.59	1.59
10	1	1.59	3.17
13	1	1.59	4.76
16	4	6.35	11.11
18	3	4.76	15.87
21	4	6.35	22.22
24	2	3.17	25.40
26	1	1.59	26.98
29	5	7.94	34.92
31.5	1	1.59	36.51
34	1	1.59	38.10
37	2	3.17	41.27
39	2	3.17	44.44
42	2	3.17	47.62
45	1	1.59	49.21
47	3	4.76	53.97

50	2	3.17	57.14
52	1	1.59	58.73
52.6	1	1.59	60.32
55	3	4.76	65.08
56	1	1.59	66.67
58	2	3.17	69.84
60	3	4.76	74.60
63	3	4.76	79.37
66	1	1.59	80.95
68	4	6.35	87.30
71	1	1.59	88.89
74	1	1.59	90.48
76	2	3.17	93.65
81.5	1	1.59	95.24
82	1	1.59	96.83
84	1	1.59	98.41
92	1	1.59	100
Total	63	100	
Mediana		44.7 ± 21.	
Media		47	
Intervalo 25%-27%		24% a 63%.	

Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.

**Tabla 16.** Distribución de pacientes por porcentaje obtenido en el apartado de Energía del Perfil de Salud de Nottingham atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023.

<b>Energía (%)</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>	<b>Frecuencia acumulada (%)</b>
0	22	34.92	34.92
33	20	31.75	66.67
66	11	17.46	84.13
100	10	15.87	100
total	63	100	

Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.

**Tabla 17.** Distribución de pacientes por porcentaje obtenido en el apartado de Dolor del Perfil de Salud de Nottingham atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023

<b>Dolor (%)</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>	<b>Frecuencia acumulada (%)</b>
0	4	6.35	6.35
12.5	9	14.29	20.63
13	1	1.59	22.22
20	1	1.59	23.81
25	4	6.35	30.16
36.5	1	1.59	31.75
37.5	6	9.52	41.27
40	1	1.59	42.86
50	7	11.11	53.97
62.5	4	6.35	60.32
63	1	1.59	61.90
75	12	19.95	80.95
87	1	1.59	82.54

87.5	5	7.94	90.48
88	1	1.59	92.06
100	5	7.94	100
total	63	100	
Mediana		50	
Intervalo 15%-75%		25-75	

Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.

**Tabla 18.** Distribución de pacientes por porcentaje obtenido en el apartado de Movilidad del Perfil de Salud de Nottingham atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023.

Movilidad (%)	Frecuencia	Porcentaje (%)	Frecuencia acumulada (%)
0	3	4.76	4.76
12.5	1	1.59	6.35
25	5	7.94	14.29
37.5	6	9.52	23.81
38	1	1.59	25.40
50	11	17.46	42.86
62.5	7	11.11	53.97
63	2	3.17	57.14
67.5	2	3.17	60.32
75	15	23.81	84.13
87.5	7	11.11	95.24
88	1	1.59	96.83
100	2	3.17	100
Total	63	100	
Mediana		62.5	

Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.

**Tabla 19.** Distribución de pacientes por porcentaje obtenido en el apartado de Emocional del Perfil de Salud de Nottingham atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023.

<b>Emocional (%)</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>	<b>Frecuencia acumulada (%)</b>
0	12	19.05	19.5
11	7	11.11	30.16
22	4	6.35	36.51
33	5	7.94	44.44
44	5	7.94	52.38
45	1	1.59	53.97
50	1	1.59	55.56
55	4	6.35	61.90
55.5	2	3.17	65.08
56	2	3.17	68.25
66	1	1.59	69.84
67	6	9.52	79.37
78	8	12.70	92.06
89	1	1.59	93.65
100	4	6.36	100
Total	63	100	
Mediana		46	

Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.

**Tabla 20.** Distribución de pacientes por porcentaje obtenido en el apartado de Sueño del Perfil de Salud de Nottingham atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023.

<b>Sueño (%)</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>	<b>Frecuencia acumulada (%)</b>
0	16	25.40	25.40
20	20	31.75	57.14
22	1	1.59	58.73
40	7	11.11	69.84
60	7	11.11	80.95
80	7	11.11	92.06
100	5	7.94	100
Total	63	100	
Mediana		20	

Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.

**Tabla 21.** Distribución de pacientes por porcentaje obtenido en el apartado de Aislamiento Social del Perfil de Salud de Nottingham atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023.

<b>Aislamiento Social (%)</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje (%)</b>	<b>Frecuencia acumulada (%)</b>
0	5	7.94	7.94
20	30	47.62	55.56
40	10	15.87	71.43
60	13	20.63	92.06
80	3	4.76	96.83
100	2	3.17	100
Total	63	100	
Mediana		20	
Intervalo 25%-75%		20-60	

Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.



**Tabla 22.** Distribución de pacientes por número de áreas limitadas por el estado de salud del Perfil de Salud de Nottingham atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023.

Número de áreas limitadas	Frecuencia	Porcentaje (%)	Frecuencia acumulada (%)
2	6	9.52	9.52
3	4	6.35	15.87
4	6	9.52	25.40
5	10	15.87	41.27
6	7	11.11	52.38
7	30	47.62	100
Total	63	100	
Media	5.5±1.7		

Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.

**Tabla 23.** Resultados estadísticos de asociación entre pacientes con dolor neuropático identificado por la escala DN4 y el puntaje global cuestionario NHP de calidad de vida, y los 6 apartados que lo conforman.

Aspectos del NHP	OR	P	IC95%
Dolor	1.03	0.001	1.01-1.06
Movilidad	1.02	0.07	0.99-1.04
Emocional	1.01	0.1	0.99-1.03
Sueño	1.01	0.085	1.03-1.03
Energía	1.01	0.56	0.99-1.03
Aislamiento Social	0.99	0.5	0.97-1.01
Global	1.03	0.02	1-1.06

Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.

**Tabla 24.** Distribución de pacientes por provincia de procedencia y sexo según su categoría en el cuestionario de red de apoyo MOS atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023.

MOS por provincia		Masculino	Femeninos
San José	1	10	9
	2	3	3
Alajuela	1	7	6
	2		
Heredia	1	4	4
	2	1	2
Cartago	1		1
	2		
Puntarenas	1		2
	2		
Guanacaste	1		1
	2		
Limón	1	5	2
	2	3	
Total		33	30

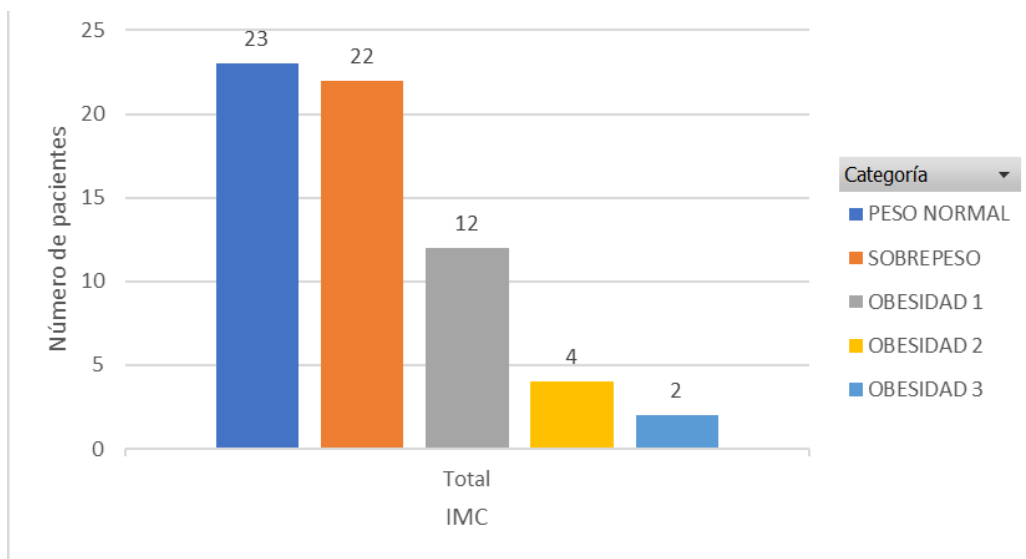
Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio. 1 = Buena red de apoyo; 2 = escasa red de apoyo.

**Tabla 25.** Relación de las áreas lesionadas en la neuroimagen y el porcentaje de afectación del dolor neuropático de los pacientes atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023.

<b>Territorio</b>	<b>DN4 sin dolor neuropático n (%)</b>	<b>DN4 con dolor neuropático n (%)</b>	<b>TOTAL (%)</b>
Lesiones extensas circulación profunda	15 (65,2)	8 (34,8)	23 (36,5)
Circulación anterior, ramas posteriores cerebral media	8 (80,0)	2 (20,0)	10 (15,9)
TACI	5 (55,6)	4 (44,4)	9 (14,3)
Basilar	5 (100,0)	0 (0,0)	5 (7,9)
PICA	4 (80,0)	1 (20,0)	5(7,9)
Frontal	5 (100,0)	0 (0,0)	5 (7,9)
Ganglios basales	2 (50,0)	2 (50,0)	4 (6,4)
Tálamo	1 (100,0)	0 (0,0)	1 (1,6)
Cortical posterior	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (1,6)
<b>TOTAL</b>	<b>45 (71,4)</b>	<b>18 (28,6)</b>	<b>63 (100,0)</b>

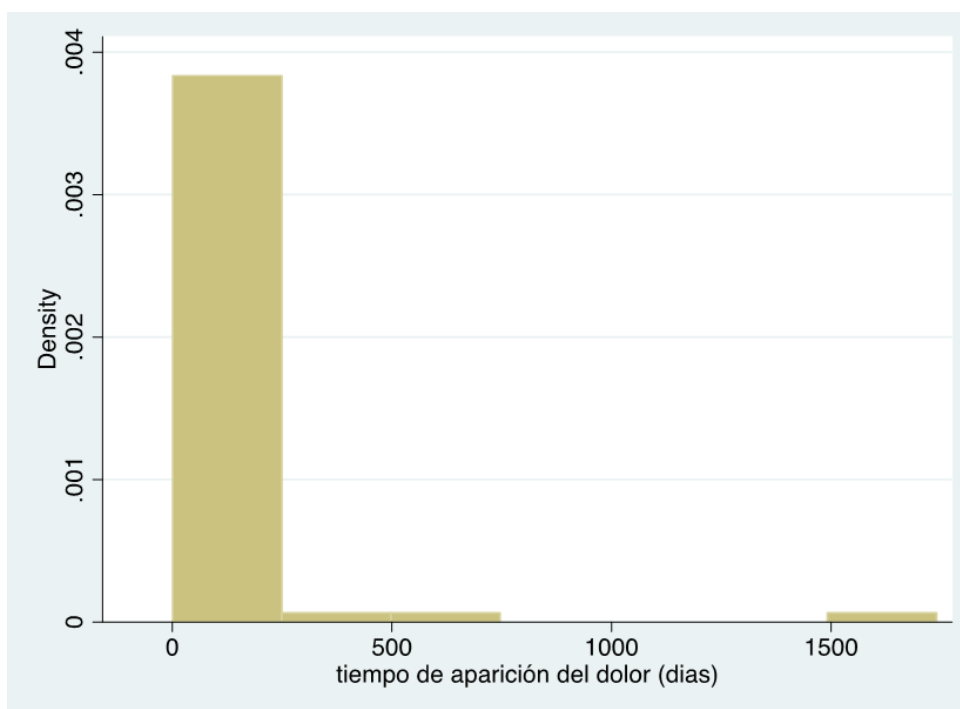
Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.

**Figura 6.** Distribución de pacientes según el IMC atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023.



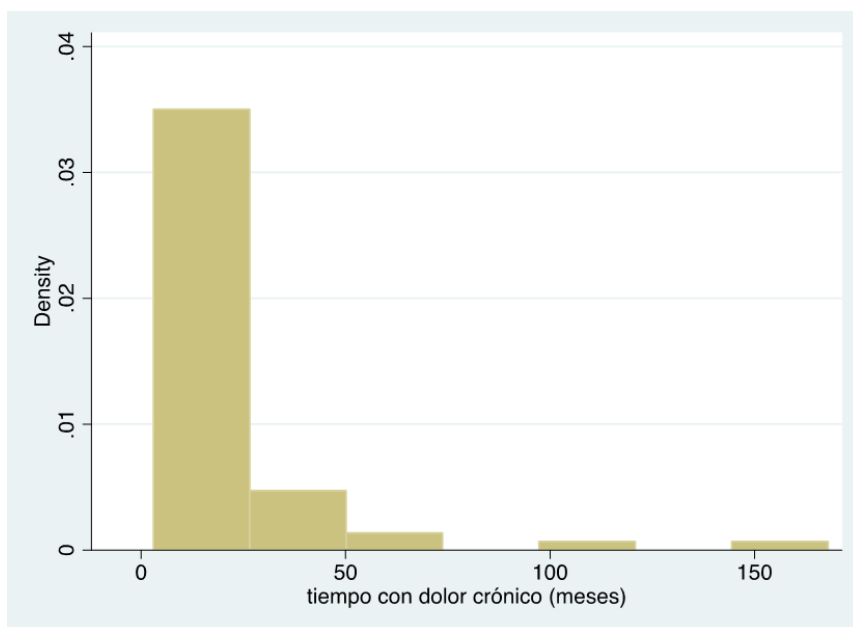
Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.

**Figura 7.** Distribución de pacientes según el tiempo de aparición del dolor después del EVC atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023.



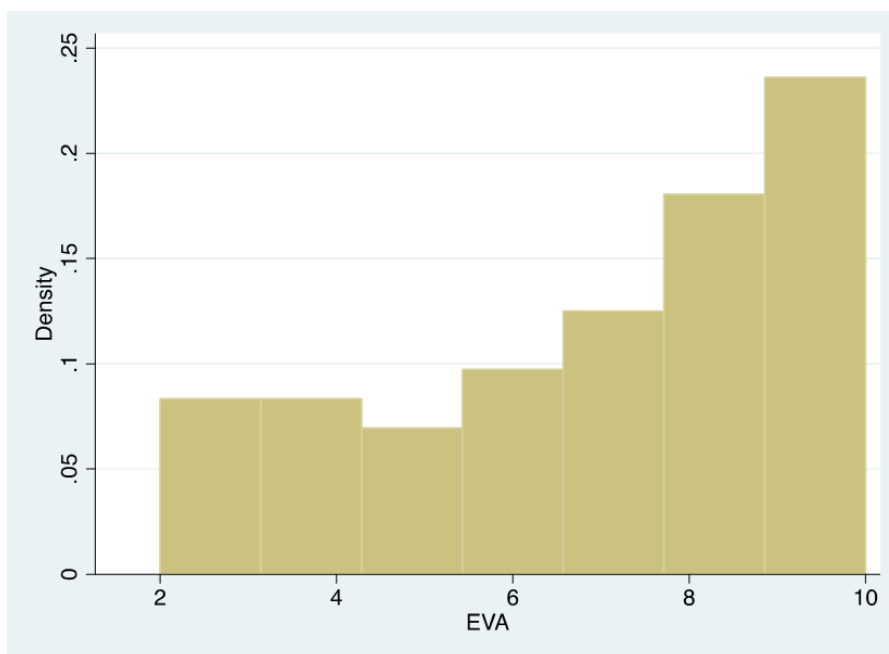
Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.

**Figura 8.** Distribución de pacientes según el tiempo que llevan con dolor crónico después de EVC atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023.



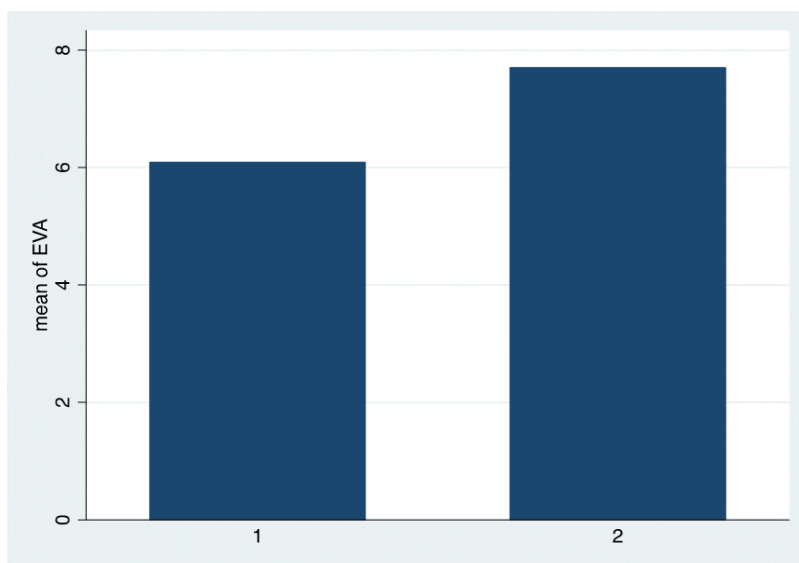
Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.

**Figura 9.** Histograma que muestra la frecuencia del puntaje de la EVA en los pacientes estudiados en el CENARE entre enero y marzo del 2023.



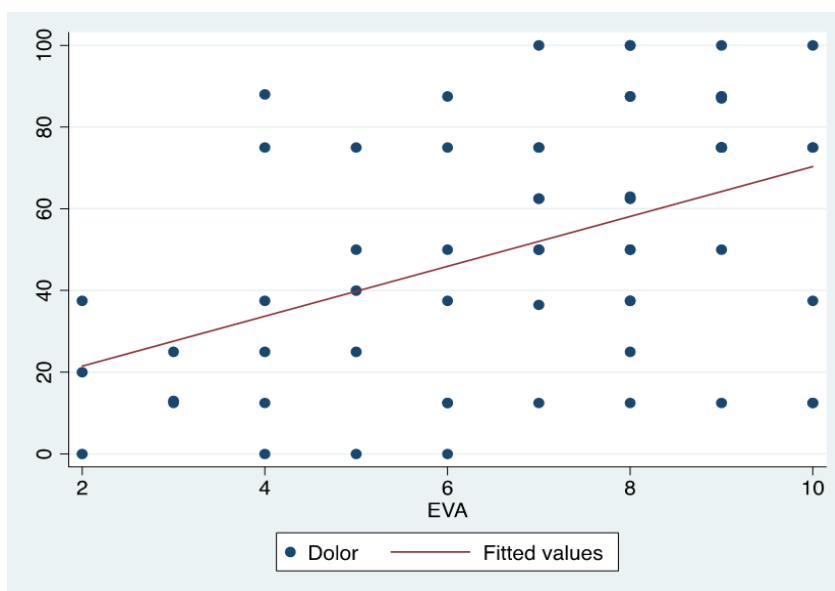
Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.

**Figura 10.** Distribución por sexo según promedio de la EVA de los pacientes atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023.



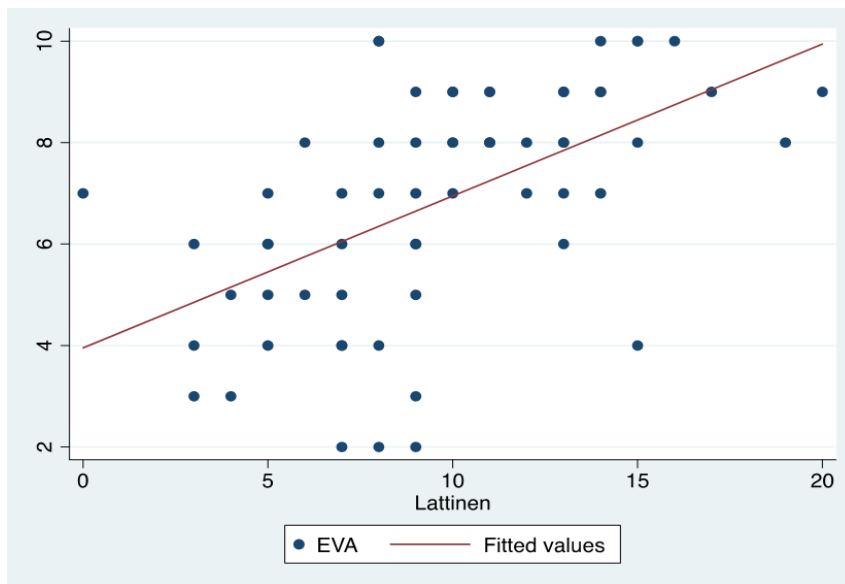
Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio (1=Masculino, 2=femenino)

**Figura 11.** Diagrama de dispersión que muestra la relación positiva del puntaje de la EVA con el apartado “dolor” del NHP en los pacientes atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023 ( $p < 0.0001$ ).



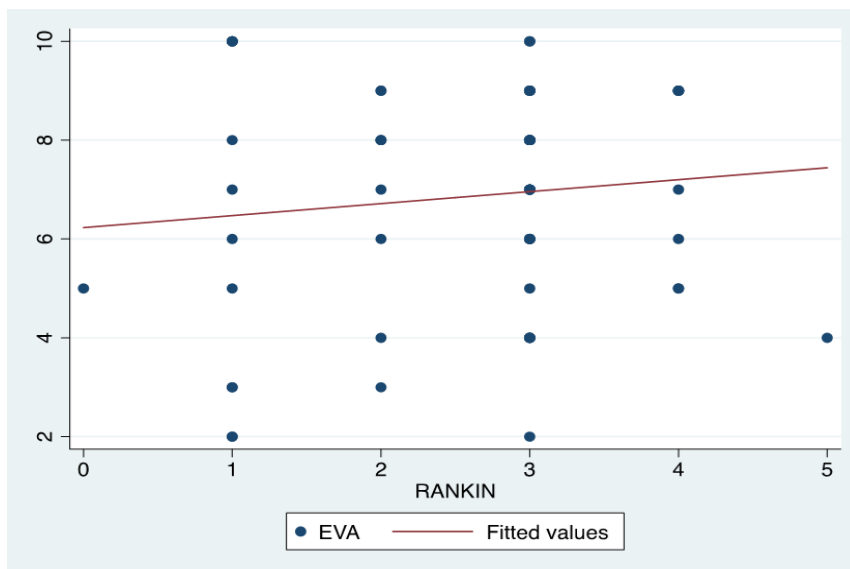
Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.

**Figura 12.** Diagrama de dispersión que muestra la relación positiva del puntaje de la prueba de Lattinen con la EVA en los pacientes atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023 ( $p < 0.0001$ ).



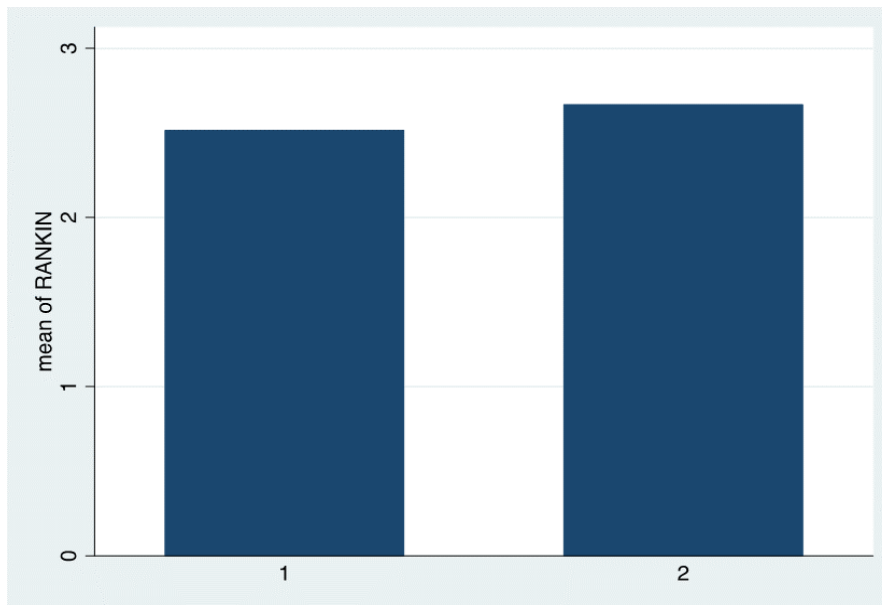
Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.

**Figura 13.** Diagrama de dispersión que muestra la relación positiva del puntaje de la escala de Rankin modificada con la EVA en los pacientes atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023 ( $r = 0.38$ ).



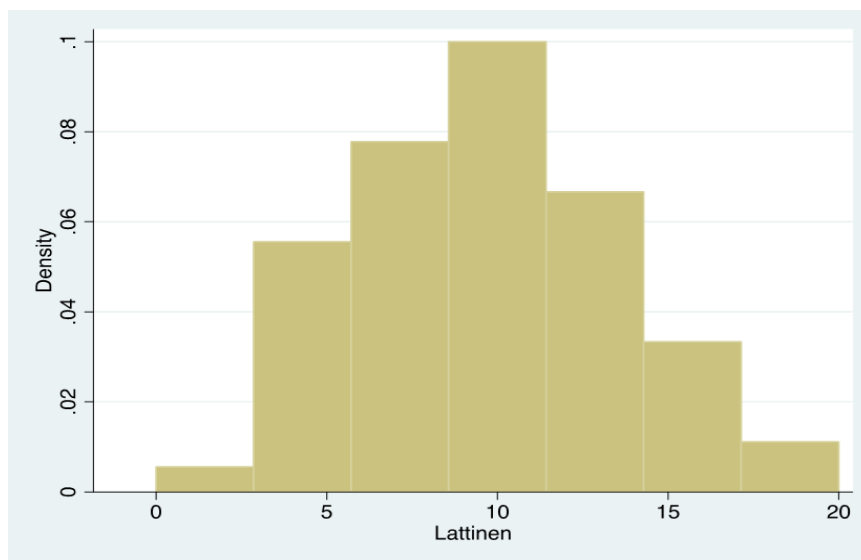
Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.

**Figura 14.** Gráfico que muestra la distribución por sexo del promedio del puntaje obtenido en escala de Rankin modificada en los pacientes atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023.



Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio. (1=masculino, 2=femenino).

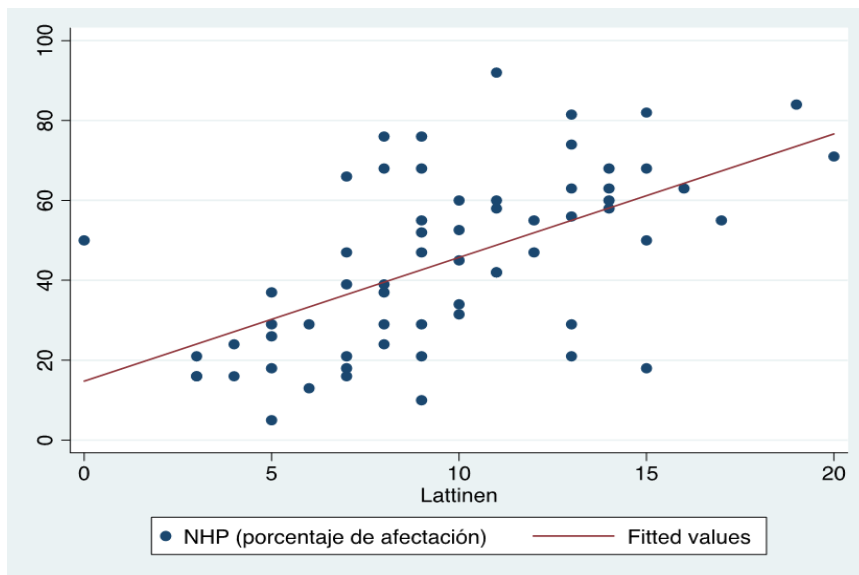
**Figura 15.** Histograma que muestra una distribución normal del puntaje en la prueba de Lattinen en los pacientes atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023.



Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.

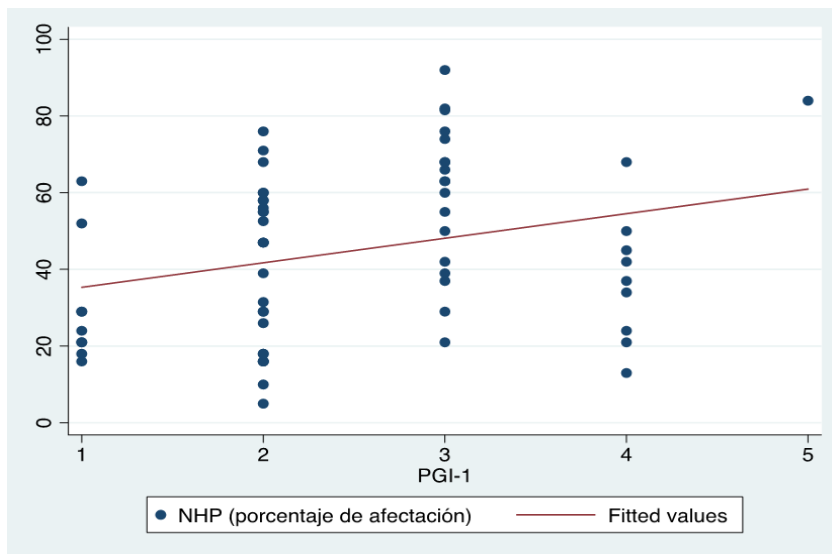


**Figura 16.** Diagrama de dispersión que muestra la relación del puntaje de la prueba de Lattinen con el porcentaje de deterioro de la calidad de vida obtenido en el NHP en los pacientes atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023 ( $p < 0.0001$ )



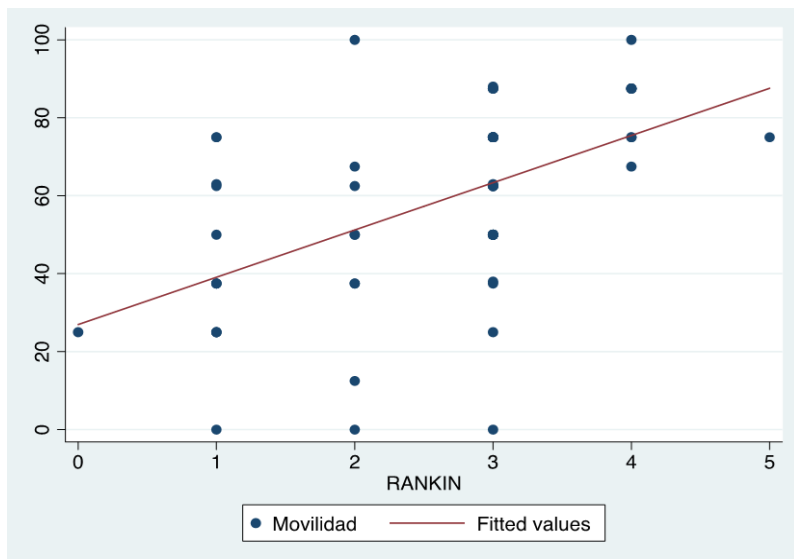
Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.

**Figura 17.** Diagrama de dispersión que muestra la relación del puntaje obtenido en la escala PGI-1 en relación al porcentaje de deterioro de calidad de vida del NHP en los pacientes atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023 ( $p = 0.025$ ).



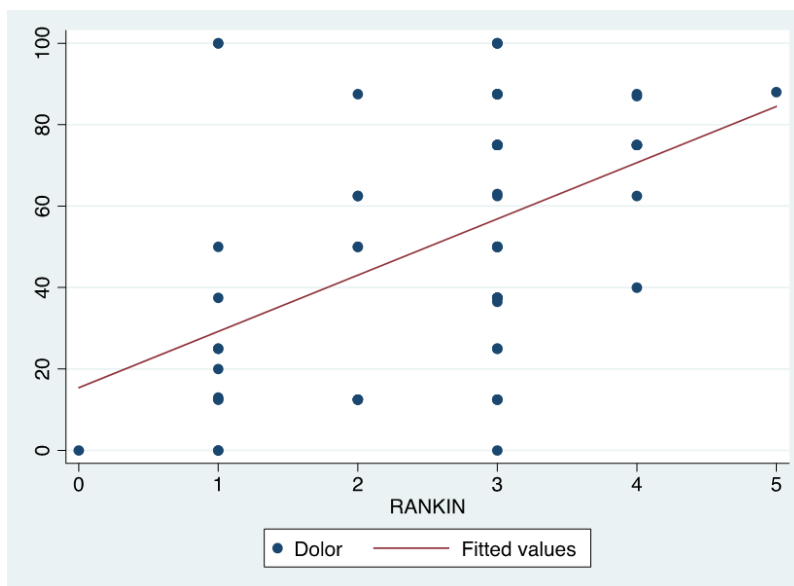
Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.

**Figura 18.** Diagrama de dispersión que muestra la relación del puntaje obtenido en la escala de Rankin modificado y el apartado “movilidad” del NHP en los pacientes atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023 ( $p < 0.0001$ ).



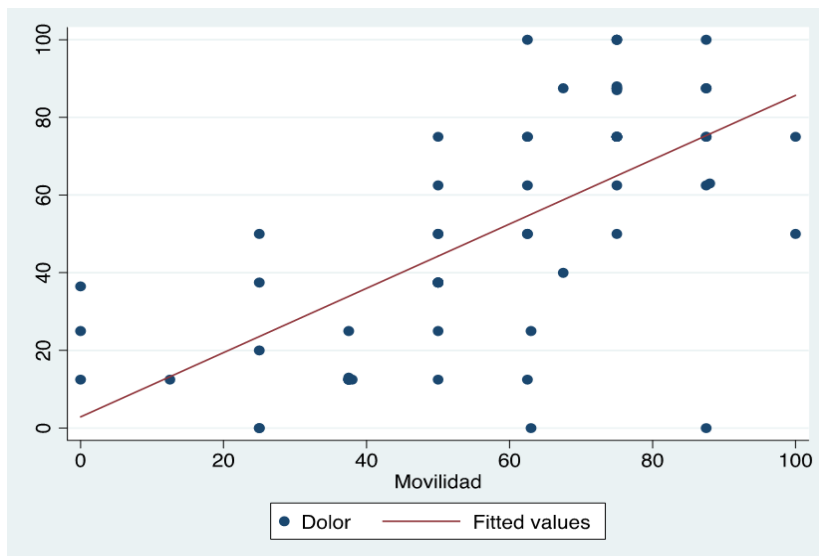
Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.

**Figura 19.** Diagrama de dispersión que muestra la relación del puntaje obtenido en la escala de Rankin modificado y el apartado “dolor” del NHP en los pacientes atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023 ( $p < 0.0001$ ).



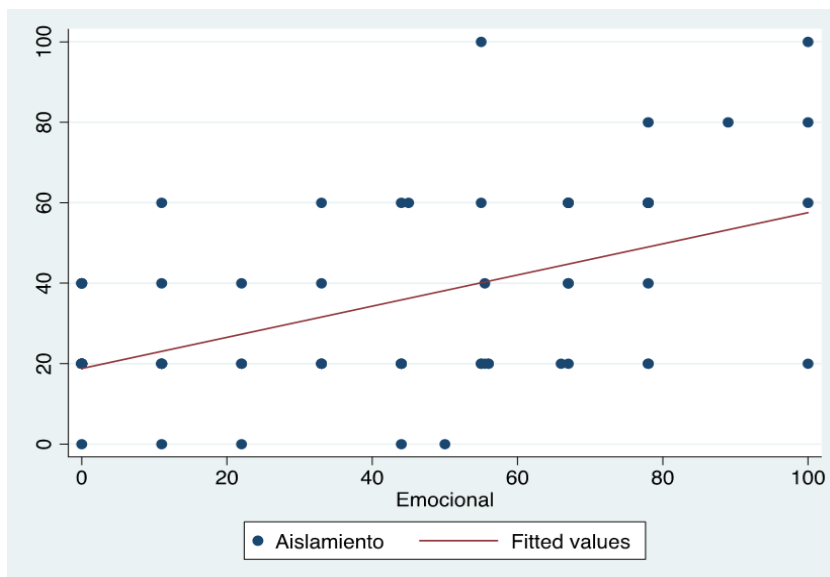
Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.

**Figura 20.** Diagrama de dispersión que muestra la relación del porcentaje obtenido en los apartados “movilidad” y “dolor” del NHP en los pacientes atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023 ( $p < 0.0001$ ).



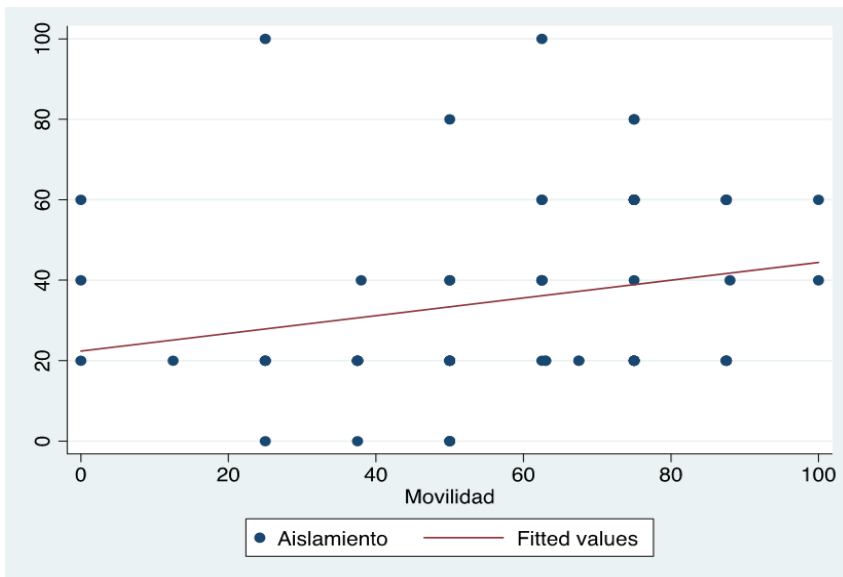
Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.

**Figura 21.** Diagrama de dispersión que muestra la relación del porcentaje obtenido en los apartados “emocional” y “aislamiento social” del NHP en los pacientes atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023 ( $p < 0.0001$ ).



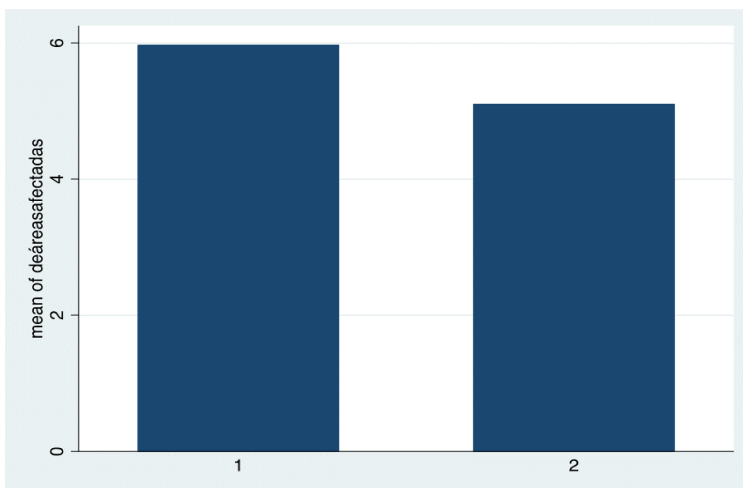
Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.

**Figura 22.** Diagrama de dispersión que muestra la relación del porcentaje obtenido en los apartados “movilidad” y “aislamiento social” del NHP en los pacientes atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023 ( $p = 0.08$ ).



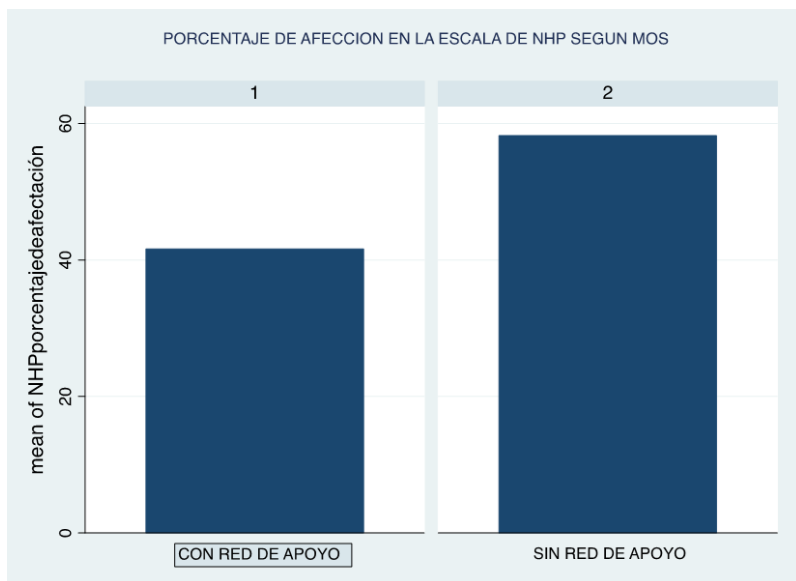
Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.

**Figura 23.** Gráfico que muestra la distribución por sexo del promedio de áreas afectadas del NHP en los pacientes atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023.

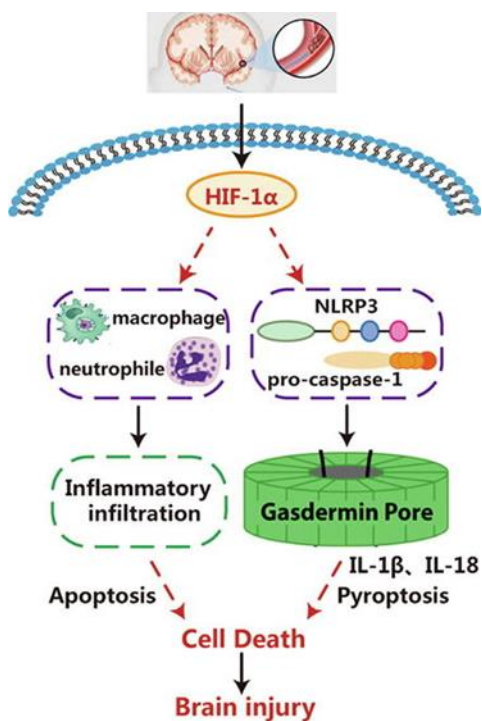


Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.  
(1=masculino, 2=femenino).

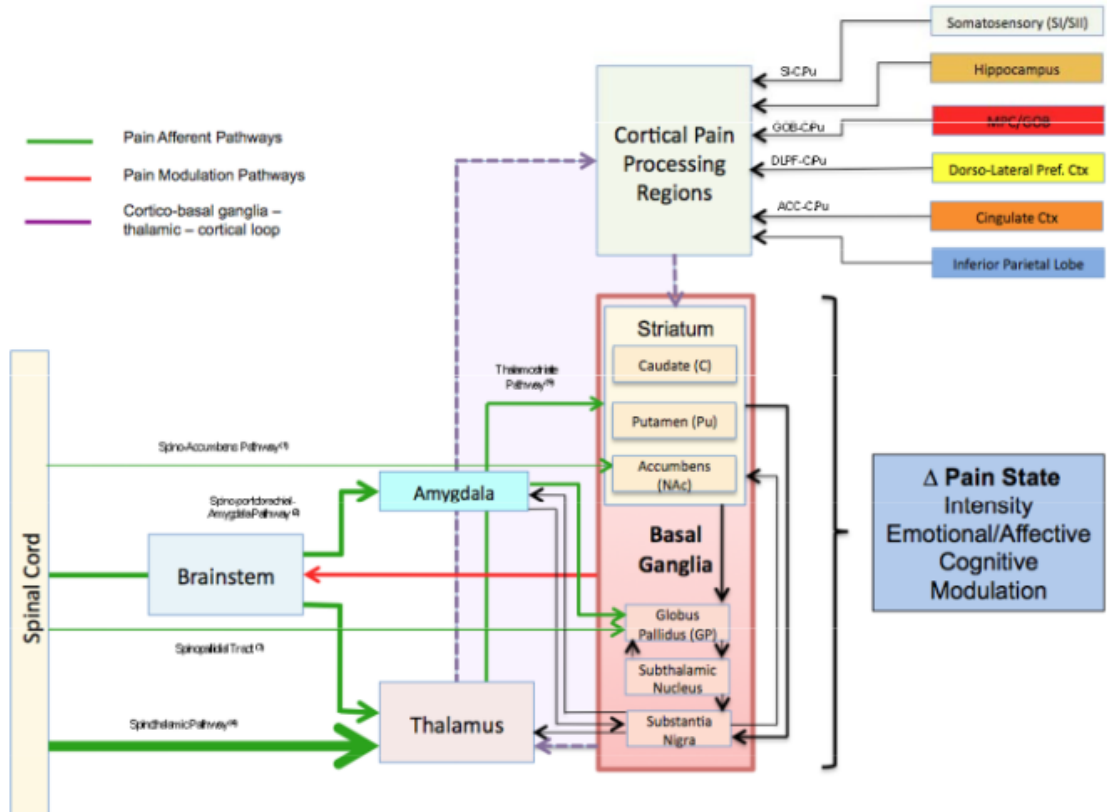
**Figura 24.** Gráfico que muestra la distribución de la red de apoyo (MOS) vs la afectación en la calidad de vida (NHP) en los pacientes atendidos en el CENARE entre enero y marzo del 2023



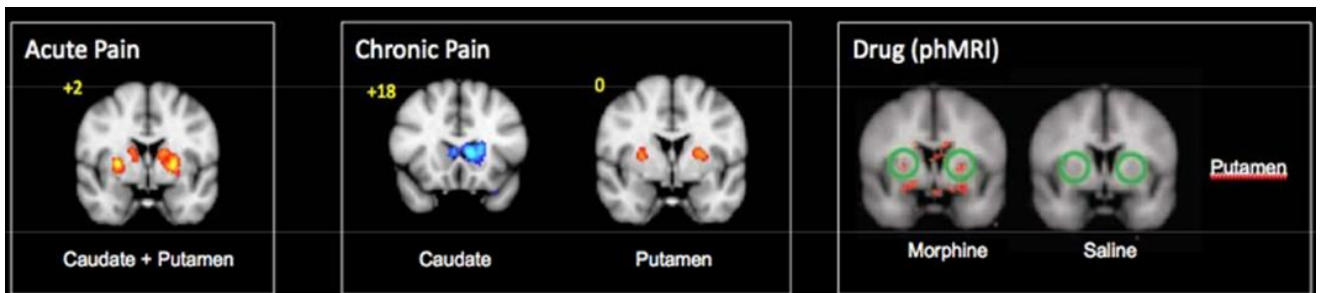
Fuente: Datos de expedientes electrónico CENARE. Protocolo propio.



**Figura 25.** Esquema de vías de muerte celular en isquemia cerebral mediado por el Factor inducible de hipoxia-1 $\alpha$  (93).



**Figura 26.** Ganglios Basales y Sistemas del Dolor. Las aferencias de la médula espinal y el tronco encefálico tienen entradas directas e indirectas a los GB, la mayoría están en el cuerpo estriado, pero algunas en el globo pálido y la sustancia negra. Las entradas talámicas en varias regiones corticales luego se procesan y completan el bucle cortico-GB-talámico. Las entradas corticales incluyen las de una serie de regiones que se sabe que están involucradas en el procesamiento del dolor. Clave: Vía spino-accumbens; vía espino-parabraquial-amígdala; vía espino-talámica; Vía tálamo-estriatal (106).



**Figura 27.** IRM BOLD. Activación de GB en dolor y analgesia (106).