



**RELACIÓN ENTRE DOLOR Y CRONOTIPO: UNA REVISIÓN
CRÍTICA DE LA LITERATURA.**

Trabajo de investigación

Requisito para optar al

Título de Cirujano Dentista

Alumnos: Sebastián Guerra

Alejandra Montoya

Nicolas Salazar

Docente Guía: Dra. Angelina Palacios Muñoz

Valparaíso - Chile

2022

Dedicatoria

Dejamos en un lugar especial a todas aquellas personas que nos apoyaron siendo un pilar fundamental de nuestra estabilidad emocional. A nuestras familias por permitirnos llegar hasta donde estamos, a nuestras parejas, Valentina Morinigo Vargas, Luis Aguilera, Constanza Astudillo, por aguantarnos la irritabilidad y toda la paciencia en este proceso. Finalmente a todos los amigos y compañeros que nos acompañaron con risas y permitieron afrontar las adversidades de este proceso.

Agradecimientos

Agradecemos a nuestra tutora, Dra. Angelina Palacios Muñoz, quien nos introdujo en el tema de la investigación y nos guió en el proceso de creación de este proyecto de título. En segundo lugar a la coordinadora del módulo Dra. Marjorie Borgeat Meza y su equipo docente quienes nos rectificaron durante el proceso de tesis.

Índice

Introducción.....	1
Marco teórico.....	2
1. Dolor.....	2
2. Cronotipo.....	5
3. Relojes biológicos.....	12
Pregunta de investigación.....	22
Materiales y métodos.....	22
Resultados.....	26
Referencias bibliográficas.....	39

Resumen

Los ritmos circadianos controlan la fisiología y conducta de los seres humanos. Son conferidos y controlados por relojes biológicos. El reloj biológico central, (en neuronas del núcleo supraquiasmático), permite la generación de patrones circadianos y es afectado por diversos estímulos del medio ambiente, los relojes periféricos se han descrito en casi todos los órganos humanos incluido el dental, y regulan una serie de funciones fisiológicas. Dentro de ellos tenemos el reloj circadiano desarrollado por 24 hrs. El dolor y su sensibilidad presentan variaciones con ritmicidad circadiana. El cronotipo es la preferencia circadiana de la persona, el cual se refleja en la disposición fisiológica del sistema circadiano individual, o sea es la expresión del ciclo circadiano de cada persona conferida por su reloj biológico. El objetivo es determinar a través de la literatura cómo es la relación entre el tipo de cronotipo y la sensibilidad al dolor en los humanos. Para ello se revisaron publicaciones de revistas científicas con los motores de búsquedas: Scopus, PubMed y Web of Science con términos relacionados a cronotipo y dolor en humanos. Se aplicaron filtros de búsqueda y además se utilizaron términos claves y palabras MESH. La búsqueda arrojó 487 documentos. Tras aplicar los criterios de elegibilidad resultaron 13 artículos que fueron incluidos en esta revisión. Como conclusión existe evidencia de una asociación entre cronotipo y sensibilidad al dolor en humanos. Principalmente en individuos con cronotipo vespertino, que además tienden a padecer diversos problemas físicos y psicológicos relacionados a dolor.

Introducción

El dolor es un tema que se investiga desde hace muchos años, desde diferentes perspectivas para entender sus mecanismos, la forma en disminuir su sensación; a través de la farmacología e inclusive terapias alternativas. Todo esto debido al impacto que tiene el dolor en un ser vivo; el dolor se asocia a un mecanismo de defensa, por ende, el dolor se entiende como una señal de que algo está pasando. Esto afecta de diversas maneras a las personas, inclusive incapacitando a la mano de obra laboral de un país, intercediendo en la calidad de vida de las personas, el cual conlleva un gran impacto en quien lo padece en todo ámbito de su vida por lo cual es un problema de salud pública y de gran interés científico.

El cronotipo por otro lado, es la preferencia circadiana de la persona, el cual se refleja en la disposición fisiológica del sistema circadiano individual, o sea es la expresión de este ciclo con un periodo cercano a 24 horas **en cada persona** (1). El cronotipo determina cómo es la fase circadiana individual indicando por ejemplo el momento del día para las funciones físicas del individuo, los niveles hormonales, la temperatura corporal, las facultades cognitivas o cuándo los patrones de sueño están activos (2). A su vez la mayoría de los organismos sensibles a la luz, desde las cianobacterias hasta los humanos, están equipados con dispositivos de medición del tiempo, conocidos como relojes circadianos, que les permiten anticipar el día y por lo tanto organizar su fisiología y comportamiento en una manera proactiva en lugar de receptiva.

Los factores que influyen en el dolor son de gran interés para los investigadores y los médicos, ya que la anticipación de los síntomas del dolor puede aumentar la precisión del tratamiento del dolor (3). **Uno de estos factores es el ritmo circadiano.** Interesantemente, se han observado variaciones circadianas y diurnas del dolor en condiciones patológicas, estados postoperatorios y protocolos experimentales realizados en individuos sanos (3). Se han observado algunas diferencias individuales en las variaciones circadianas del dolor; sin embargo, no se ha atribuido a características individuales particulares.

Poco se sabe actualmente acerca de la relación existente entre el dolor y el cronotipo. Es por ello que el objetivo de esta revisión es buscar la evidencia disponible.

Marco teórico

1.Dolor

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) define el dolor como "Una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con, o parecida a la asociada con, daño tisular real o potencial" (4,5). Además, el consenso de la IASP incluye diversas acotaciones sobre la definición de dolor (4,5):

- El dolor es siempre una experiencia personal que está influenciada en diversos grados por factores biológicos, psicológicos y sociales.
- El dolor y la nocicepción son fenómenos diferentes. El dolor no se puede inferir únicamente de la actividad de las neuronas sensoriales.
- A través de sus experiencias de vida, las personas aprenden el concepto de dolor.
- Se debe respetar el informe de una persona sobre una experiencia como dolor
- Aunque el dolor suele tener un papel adaptativo, puede tener efectos adversos sobre la función y el bienestar social y psicológico.
- La descripción verbal es solo uno de los varios comportamientos para expresar dolor; la incapacidad para comunicarse no niega la posibilidad de que un ser humano o un animal no humano experimente dolor.

1.1 Tipos de dolor

La clasificación del dolor la podemos describir atendiendo a su duración, patogenia, localización, curso, y según intensidad (6).

A. Según su duración

- 1) **Agudo:** Limitado en el tiempo, con escaso componente psicológico. Ejemplos lo constituyen la perforación de víscera hueca, el dolor neuropático y el dolor musculoesquelético en relación a fracturas patológicas.
- 2) **Crónico:** Ilimitado en su duración, se acompaña de componente psicológico. Es el dolor típico del paciente con cáncer.

B. Según su patogenia

- 1) **Neuropático:** Está producido por estímulo directo del sistema nervioso central o por lesión de vías nerviosas periféricas. Se describe como punzante, quemante, acompañado de parestesias y disestesias, hiperalgesia, hiperestesia y alodinia. Son ejemplos de dolor neuropático la plexopatía braquial o lumbo-sacra post-irradiación, la neuropatía periférica post-quimioterapia y/o post-radioterapia y la compresión medular.
- 2) **Nociceptivo:** Este tipo de dolor es el más frecuente y se divide en somático y visceral que detallaremos a continuación.
- 3) **Psicógeno:** Interviene el ambiente psico-social que rodea al individuo. Es típico la necesidad de un aumento constante de las dosis de analgésicos con escasa eficacia.

C. Según la localización

- 1) **Somático:** Se produce por la excitación anormal de nociceptores somáticos superficiales o profundos (piel, músculo esquelético, vasos, etc).
Es un dolor localizado, punzante y que se irradia siguiendo trayectos nerviosos. El más frecuente es el dolor óseo producido por metástasis óseas. El tratamiento debe incluir un

antiinflamatorio no esteroideo (AINE).

2) Visceral: Se produce por la excitación anormal de nociceptores viscerales. Este dolor se localiza mal, es continuo y profundo. Asimismo puede irradiarse a zonas alejadas al lugar donde se originó. Frecuentemente se acompaña de síntomas neurovegetativos. Son ejemplos de dolor visceral los dolores de tipo cólico, metástasis hepáticas y cáncer pancreático. Este dolor responde bien al tratamiento con opioides.

D. Según el curso

- 1) **Continuo:** Persistente a lo largo del día y no desaparece
- 2) **Irruptivo:** Exacerbación transitoria del dolor en pacientes bien controlados con dolor de fondo estable. El dolor incidental es un subtipo del dolor irruptivo inducido por el movimiento o alguna acción voluntaria del paciente

E. Según la intensidad

- 1) **Leve:** Puede realizar actividades habituales.
- 2) **Moderado:** Interfiere con las actividades habituales. Precisa tratamiento con opioides menores.
- 3) **Severo:** Interfiere con el descanso. Precisa opioides mayores.

1.2 Escalas que miden la intensidad del dolor.

Generalmente para medir el dolor, se usa la dimensión de la intensidad. Las escalas de intensidad del dolor de uso común son: Escala de calificación numérica (ECN; NRS en inglés), escala visual análoga (EVA; VAS en inglés), escala de calificación verbal (ECV; en inglés VRS) y las escalas de calificación de dolor facial (ECDF; SPS) (7). Las medidas de intensidad del dolor pueden estar influenciadas por factores de intensidad no relacionados con el dolor (7).

Los estudios cualitativos han informado que algunas personas consideran factores de intensidad distintos del dolor al calificar la intensidad del dolor. También es posible que los factores de intensidad distintos del dolor que contribuyen a las calificaciones de intensidad difieran entre las escalas(7).

2. Cronotipo

El cronotipo es la preferencia circadiana de la persona, el cual se refleja en la disposición fisiológica del sistema circadiano individual, o sea es la expresión de este ciclo en cada persona (1). El cronotipo determina cómo es la fase circadiana individual indicando por ejemplo el momento del día para las funciones físicas del individuo, los niveles hormonales, la temperatura corporal, las facultades cognitivas o cuándo los patrones de sueño están activos (2). Las diferencias de fase, medidas durante un período de 24 horas para las variables enumeradas anteriormente, reflejan diferentes preferencias entre los individuos (2). Las preferencias de fase tienen una distribución normal en la población general, independientemente de la región geográfica, los aspectos culturales o el instrumento utilizado para evaluar esta tipología (2). Este está determinado biológicamente, principalmente por la edad; durante la adolescencia se observa un cambio hacia lo vespertino, pero hay una preferencia diurna desde la edad adulta temprana a la vejez (8). Además, se ha demostrado que el cronotipo está influenciado por polimorfismos en genes particulares y que los factores genéticos explican el 45% de la varianza entre cronotipo matutino y vespertino (8). Distintos tipos de polimorfismo para el gen de reloj PER3 han sido asociados con una tipología de cronotipo distinta; siendo el gen PER3 5/5 asociado a un cronotipo diurno y el gen PER3 4/4 para uno vespertino (9). Los efectos de las variantes del gen PER3 en el estado anímico son mediados por la continua reducción de la privación del sueño, junto con la desregulación interna de las funciones circadianas, como la temperatura corporal central y los niveles de melatonina y cortisol (10).

El cronotipo de un sujeto puede clasificarse según tres diferentes tipos. El cronotipo matutino, es característico de las personas que están más activas en

las primeras horas de la mañana, se duermen y levantan más temprano, y desarrollan la mayoría de las actividades físicas y mentales en las mañanas (11).

En cambio está el cronotipo vespertino o nocturno, que denota a las personas que están más alerta en la noche, permanecen despiertos hasta tarde en la noche e incluso las primeras horas del día siguiente, y duermen gran parte de la mañana siguiente (11). Este último, se caracteriza por una mayor actividad en las últimas horas del día y en las primeras de la noche, un consumo aumentado de sustancias psicoactivas como el alcohol, la cafeína y la nicotina (11). En otro punto, las personas vespertinas, presentan una acumulación de sueño debido a las exigencias sociales, laborales y/o académicas e interrupciones del sueño (12). Esto se denomina “jet lag social”, el cual se compensa durmiendo más los días libres (13). Además, los cronotipos vespertinos presentan una mayor tasa de depresión, ansiedad, problemas metabólicos y manifiestan trastornos psiquiátricos a menor edad (12).

Finalmente se tiene un cronotipo intermedio conformado por las personas que se adaptan sin dificultad a cualquier horario y que no depende de una determinada para dormir (11).

2.1 Cuestionarios que determinan el cronotipo.

El estudio del cronotipo ha aumentado en los últimos años, como una forma de entender la organización temporal de los procesos reguladores del cuerpo (2). Es por ello que se han desarrollado nuevos instrumentos para estimar la fase circadiana individual. Cada instrumento evalúa un aspecto diferente del cronotipo (2). Este último se ha utilizado para referirse a posiciones o preferencias de la fase de sueño (2). La mayoría de las veces esto es consecuencia de diferentes interpretaciones: no está claro si las preferencias

de fase son una manifestación directa del reloj interno del individuo o el resultado de señales externas, por ejemplo, la interacción social (incluido el despertador) (2). Además, las preferencias de fase no son uniformes a lo largo de la vida. Por lo tanto, una sola evaluación, sin tener en cuenta la edad, no describe con precisión la muestra (2).

Aunque el cronotipo debe considerarse como una estimación indirecta del ritmo circadiano (fenotipo), no está claro hasta qué punto es una manifestación directa del reloj interno del individuo o el resultado de señales externas, por ejemplo, la interacción social (incluido el despertador) (2). A continuación se describen los más utilizados para evaluar el cronotipo:

- **Cuestionario Matutinos (Morningness) - Vespertinos (Eveningness)** (sigla en inglés MEQ): Es el primer cuestionario validado desarrollado para evaluar las dimensiones matutinas - vespertinas por Horne & Ostberg en 1976. Se utilizó para estimar las preferencias de fase en los ritmos circadianos en función de la autodescripción de los participantes, identificando si los individuos se caracterizan como tipos matutinos o vespertinos como una variable continua (2). Evalúa las preferencias de cronotipo durante un día de 24 horas(2).

Consta de 19 preguntas con respuestas tipo Likert (2). Las preguntas evalúan la hora a la que las personas se levantan y se acuestan, las horas preferidas para la actividad física y mental, y también el estado de alerta subjetivo de la persona (2). Las preguntas en su mayoría son subjetivas, y relacionan los tiempos de sueño y actividad con un ritmo personal de “sentirse mejor”, con los hábitos de los demás (Por ejemplo, “Me levanto más tarde que la mayoría de la gente”) o con situaciones hipotéticas (Por ejemplo “¿A qué hora te levantarías aproximadamente si tuvieras total libertad para planificar tu día? (2). Algunas preguntan piden intervalos de tiempo determinados (Por ejemplo, “A qué hora de la noche se siente cansado y necesita dormir?) (2). El MEQ se expresa

mediante una puntuación que puede oscilar entre 16 y 86, donde una puntuación más alta indica una preferencia matutina más fuerte (2).

Originalmente fue validado para una población de adultos jóvenes (18-32 años), y en estudios posteriores han encontrado que la distribución de los resultados en este grupo de edad están sesgados hacia la noche (2). En la primera validación, la temperatura corporal alcanzó su punto máximo antes para los tipos “matutinos” que para los “vespertinos” y entre los dos extremos para los tipos “intermedios”(2). Según Horne & Ostberg, los tipos vespertinos tendían a acostarse 99 minutos más tarde que los tipos “matutinos”, en promedio, y los tipos matutinos se despertaban en promedio 114 minutos antes que los nocturnos (2). La hora de acostarse y la hora de despertarse se correlacionaron significativamente con matutinos-vespertinos (2). Desde entonces, la puntuación MEQ se ha correlacionado con ritmos fisiológicos y de comportamiento reales para varios cambios en el cuerpo, por ejemplo, temperatura, melatonina y cortisol (2).

El MEQ se ha utilizado para determinar una tendencia hacia preferencias de tipo matutino, vespertino o intermedio (2). En 2004, Taillard et al. revisó el sistema de puntuación de MEQ utilizando una población de mediana edad (2). Los resultados de este estudio indicaron que acostarse a las 11:30 pm podría ser indicativo de tipo matutino en población estudiantil pero de tipo vespertino en adultos de 40 a 50 años (2).

- **Versión reducida de MEQ (rMEQ):** Uno de los problemas encontrados en el MEQ era su extensión, que a menudo impedía a las personas completar el cuestionario en su totalidad. En un intento de solucionar el problema, Adan & Almirall adaptaron el cuestionario original de Horne & Ostberg en una versión abreviada. Llamaron a esta nueva versión como el MEQ reducido (2).

El rMEQ consta de 5 preguntas basadas en la versión original del MEQ (2). Las preguntas 1 a 3 piden a los sujetos que indiquen la hora del día en que se sienten mejor, la hora a la que prefieren levantarse y la hora en la que prefieren irse a la cama (2). La pregunta 4 está relacionada con el grado de cansancio percibido en la primera media hora después de despertar, y finalmente, en la pregunta 5 se pide a los sujetos indicar sus preferencias matutinas o vespertinas (2). El rMEQ ha demostrado ser una medida rápida y fiable, con una adecuada correlación inter-itén y validez (2). Un estudio más reciente ha validado el instrumento en una población compuesta en su mayoría por jóvenes estudiantes (2).

- **Cuestionario de cronotipo de Munich** (sigla en inglés MCTQ): Es un nuevo método que evalúa el cronotipo usando las fases de sueño individuales autoinformadas (2). El MCTQ consiste de preguntas separadas sobre los tiempos de sueño de las personas tanto en los días laborables como en los días libres(2). El cronotipo se calcula en función del punto medio entre el inicio del sueño y el despertar (mid-sleep) (2). El Mid-Sleep se fija como punto de referencia de la fase de sueño en los días libres, es decir, los días sin trabajo ni obligaciones sociales (2). A excepción de aquellos con cronotipos matutinos extremos, los tiempos de sueño individuales, muestran grandes diferencias entre los días de trabajo y libres, con la mayoría de los sujetos acumulando una deuda de sueño durante sus días de trabajo (2). Por lo tanto, su “Mid-Sleep” en los días libres debe corregirse para compensar el déficit de sueño acumulado durante los días de trabajo (2).

El MCTQ proporciona una medida cuantitativa del cronotipo como una variable continua y se basa en el comportamiento del sueño más que en las preferencias del sueño (2). Como resultado el MCTQ no es categórico (basado en puntajes), sino que proporciona distribuciones continuas específicas de la población, con cronotipos matutinos y vespertinos que

caen en cualquiera de los extremos de la distribución (2). Esto permite definir umbrales específicos de la población y así categorizar los cronotipos (2).

El MCTQ se desarrolló principalmente para estudiar la epidemiología de los cronotipos humanos y ha sido validado por Zavada et al. usando MEQ como referencia (2). Los tiempos Mid-sleep evaluados con el MCTQ estaban altamente correlacionados con las puntuaciones de preferencia del sueño obtenidas con el MEQ (2). La principal diferencia entre estos dos instrumentos es que el MEQ determina las preferencias matutinas y vespertinas en función de los autoinformes de las horas del día preferidas de los encuestados para la actividad y el descanso en lugar de sus horas efectivas de sueño y vigilia (2). Mientras que el MCTQ evalúa el mid-sleep del sueño en los días libres. En otras palabras, uno mide una preferencia que puede verse como un rasgo de personalidad, y el otro mide hábitos de vida reales, que pueden verse como un estado (2).

El MCTQ tiene algunas limitaciones (2). La primera limitación es que, debido a que el instrumento no se aplica a todas las poblaciones, es necesario un conjunto estricto de criterios para excluir a ciertos grupos, por ejemplo, las personas que usan un despertador en los días libres (2). La segunda limitación gira en torno a los cálculos necesarios para corregir la deuda de sueño adquirida (el resultado del instrumento no se puede obtener simplemente sumando puntuaciones individuales) (2). Combinadas, estas limitaciones hacen que el MCTQ sea difícil de usar en estudios con una distribución desconocida de patrones de sueño (2). Además, el MCTQ aún no ha sido validado para muestras de trabajadores por turnos (2)

- **Escala compuesta de “Morningness”** (sigla en inglés CSM): Es similar al MCTQ pero es más sensible para medir el trabajo por turnos (2). Consta de 13 preguntas con respuestas de tipo Likert, diseñadas para

determinar una preferencia del individuo por diferentes actividades y qué tan fácil es para él / ella despertarse por la mañana (Por ejemplo, horas para levantarse y acostarse, que tan fácil es levantarse a las 6:00 pm) (2). La escala también incluye nueve ítems del MEQ y cuatro ítems de la Escala de tipo diurno (Sigla en inglés DTS) (2).

Las puntuaciones totales de CSM pueden oscilar entre 13 y 55. Los puntos originales de corte se establecieron en los percentiles 10 y el 90 y arrojaron tres categorías según las puntuaciones de CSM: Puntuación tipo vespertino $22 \leq$; puntuación tipo intermedio $23 \leq$ y $43 \leq$; y puntuación de tipo matutino ≥ 44 (2).

El CSM ha demostrado buenas propiedades psicométricas cuando se usa tanto con estudiantes y trabajadores (2). Finalmente las puntuaciones del CSM han demostrado permanecer estables en el tiempo y no cambian cuando los sujetos son expuestos al trabajo nocturno y al trabajo por turnos. Según Smith et al. el cuestionario compuesto proporcionó una mejor evaluación psicométrica que MEQ (2). No obstante, este cuestionario parece no haber sido validado aún por marcadores fisiológicos del reloj biológico, como los niveles de melatonina y cortisol o la temperatura corporal (2).

Se sugiere que MCTQ es el mejor instrumento para los investigadores que se ocupan de la desincronización y como instrumento para la fase de sueño. Por el contrario, si el objetivo es evaluar las características que cambian en situaciones específicas –cronotipo –, se debe utilizar el MEQ (2).

2.1.2 Limitaciones de las escalas usadas para evaluar cronotipos.

En la actualidad, el cuestionario más utilizado para evaluar las preferencias matutinas-vespertinas es el MEQ (2). Sin embargo, los puntajes MEQ no producen categorías consistentes para muestras de diferentes edades (2). Los

puntos de corte determinados en la publicación original se basan en una muestra de adultos jóvenes (18 a 32 años) (2). Las puntuaciones MEQ son inconsistentes entre los grupos de edad más jóvenes y mayores y también entre diferentes poblaciones (2).

- **Influencias de la edad y género.**

Las preferencias circadianas están significativamente correlacionadas con la edad, y que el aumento de la edad se asocia con puntajes más altos para el tipo matutino. Además hay evidencia de cambios en el cronotipo asociados con el desarrollo y el envejecimiento (2). Se cree que el retraso en el sueño, común entre los adolescentes, es atribuible, al menos en parte, a cambios en el desarrollo de los mecanismos que regulan el tiempo del sueño (2). Por el contrario, hay una tendencia a que la gente prefiera ser tipo matutino en la edad adulta tardía, que generalmente comienza alrededor de los 50 años de edad (2). En cuanto al género, algunos estudios no lograron mostrar una relación de esta variable con las preferencias matutinas y vespertinas (2). Por otra parte, las poblaciones femeninas muestran una mayor preferencia por el cronotipo matutino en comparación con las poblaciones masculinas (2). Por ende, las diferencias por sexo deben tenerse en cuenta en estudios que evalúan a personas con horarios de trabajo irregulares. Por ejemplo, se encontró una diferencia significativa entre estudiantes masculinos y femeninos y enfermeras hospitalarias que trabajan por turnos (2). Por ello, las diferencias de sexo deben tomarse en cuenta en los estudios matutinos-vespertinos para evaluar a los trabajadores en diversas ocupaciones (2).

3. Relojes biológicos.

Como parte de la evolución, la adaptación a los cambios ambientales contribuye fundamentalmente a prevalecer en la selección natural. De ahí que esta capacidad sea

una característica importante de un organismo sano (1) Por lo cual el organismo necesita una forma de reaccionar a distintos cambios ambientales que también se presentan como ciclos. A nivel molecular, esta capacidad de sincronización con las condiciones cambiantes del entorno está dirigida por una maquinaria molecular denominada reloj biológico (1).

Los componentes claves del mecanismo molecular de los relojes biológicos (**Figura 1**) son los genes **CLOCK** (ciclos circadianos de emisión locomotora kaput), **BMAL1** (receptor nuclear translocador de aril hidrocarburos 1 en cerebro y músculo), el criptocromo 1-2 (CRY1-2) y el periodo 1-3 (PER1-3). Estos funcionan con un mecanismo de retroalimentación transcripcional-traducciona de tal manera que la luz actúa como un estímulo que provoca el acoplamiento de CLOCK y BMAL1, iniciando la transcripción de CRY y PER. Frente a un cierto nivel de RNAmensajero, los productos proteicos de CRY y PER se dimerizan e inhiben el complejo CLOCK-BMAL1 en el núcleo, inhibiendo también su propia transcripción. Con la luz de la noche este dímero se degrada y permite la re-activación de CLOCK y BMAL1 en un nuevo ciclo de transcripción (1).

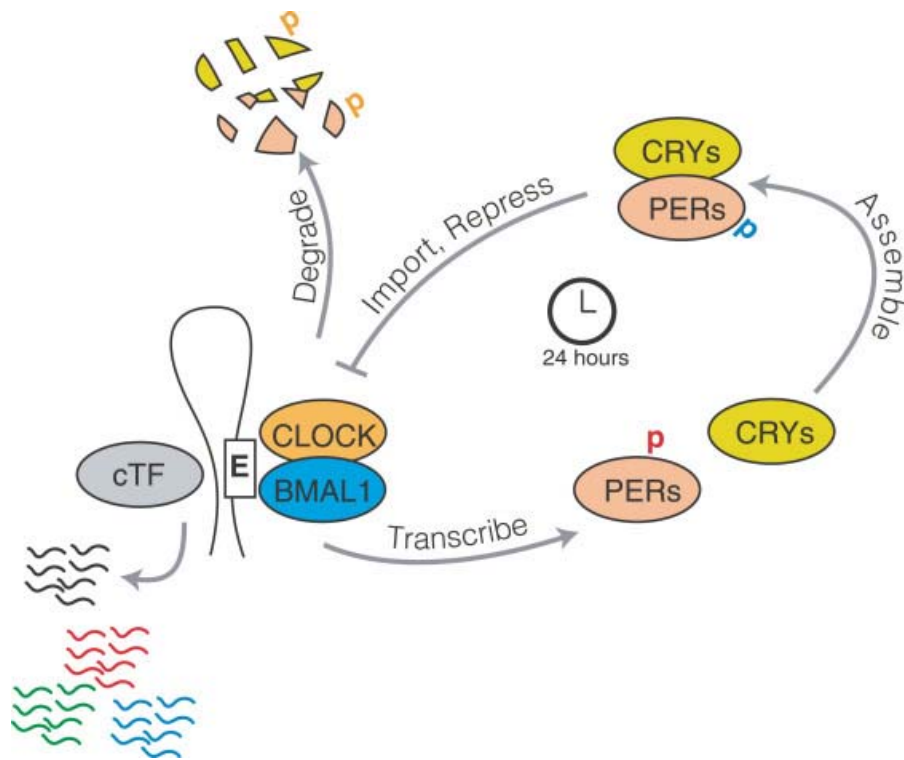


Figura 1: Mecanismo de reloj molecular. (2)

Los relojes biológicos confieren los llamados “ritmos biológicos”, es decir que las funciones fisiológicas comportamentales y bioquímicas siguen una serie de repeticiones cíclicas y regulares (10). Estos ritmos se suelen clasificar como se muestra en la **figura 2**: infradianos (superiores a 24 horas), ultradianos si su ciclo es inferior a las 24 horas o circadianos si siguen un ritmo de 24 horas (en general entre 20 - 28 horas) como la vigilia, el sueño, la temperatura corporal,

metabolismo energético, producción de hormonas y fluctuaciones en atención y comportamiento (10).

FRECUENCIA DE LOS RITMOS BIOLÓGICOS

Tipo de ritmo	Periodo	Ejemplos
Ultradiano	0,1 seg. 1 seg. 6 seg. 60 min. 90 min.	Electroencefalograma Ritmo cardíaco Ritmo respiratorio Secreciones hormonales Alteraciones de estado de sueño
Circadiano	24 horas	Actividad - Reposo Temperatura corporal
Infradiano	28 días 365 días	Ciclo menstrual Hibernación

Figura 2: Clasificación y frecuencia de los ritmos biológicos (10).

1.1 Ritmos biológicos en medicina y patología

Todos los sistemas biológicos poseen pronunciada estructura temporal interna (3). Por lo tanto, no es inesperado que las funciones fisiológicas exhiban cambios rítmicos prominentes (3). Los ritmos biológicos cubren un amplio espectro (3). Existen ritmos de frecuencias muy altas, por ejemplo, en el rango de milisegundos a segundos (EEG, ECG), a los de baja frecuencia, como por ejemplo de variación estacional y anual (3). El ritmo más conocido, sin embargo, es el ritmo "diario" con un período de aproximadamente 24 horas que se denomina "circadiano" cuando se demuestra que es de origen endógeno (3).

Se han identificado ritmos circadianos en las funciones vitales del organismo, como la temperatura corporal, la presión arterial sistólica y diastólica, la frecuencia cardíaca, las funciones respiratorias (volumen minuto y resistencia de las vías respiratorias, etc.), funciones renales (flujo plasmático renal, tasa de

filtración glomerular , etc.) así como en diversas funciones cerebrales (estado de ánimo, rendimiento cognitivo, concentración, etc) (3). Además, las concentraciones plasmáticas de varias hormonas, incluyendo cortisol, ACTH, insulina, STH, renina, angiotensina, aldosterona. la adrenalina, la noradrenalina, la tiroxina, la melatonina, la endorfina, etc., e incluso el péptido natriurético auricular recientemente descubierto , muestran ritmos circadianos significativos (3). Los constituyentes de la sangre, el número de glóbulos rojos y blancos (incluso subpoblaciones de linfocitos), plaquetas, diferentes fracciones de proteínas séricas, enzimas, glucosa y electrolitos, tampoco son constantes durante las 24 horas (3).

Se han descrito variaciones diarias en los constituyentes de la orina (3). No sólo la excreción de agua e iones, sino también el pH de la orina difieren con el tiempo durante las 24 horas (3). Esto es importante para la disociación y excreción de compuestos de fármacos débilmente ácidos o débilmente básicos (3). Quincke, trabajando a fines del siglo pasado, no sólo describió la relación entre la hora del día y la excreción urinaria de agua, sino que demostró que en pacientes como aquellos con enfermedades cardíacas o renales había un cambio en la excreción de volumen máximo hacia la noche (3).

Los ritmos circadianos en parámetros fisiológicos, como los mencionados anteriormente, están relacionados con diversos informes clínicos que indican claramente que la aparición o exacerbación de ciertas enfermedades presentan una fuerte dependencia temporal circadiana (3). Un ejemplo de esto es la ocurrencia nocturna de ataques asmáticos, que Floyer informó en 1698. Canstatt describió por primera vez una mayor susceptibilidad a la tos nocturna en pacientes con influenza en un libro de texto de medicina interna en 1847 (3). Este autor mencionó, además, que en pacientes que padecían reumatismo, el dolor era peor durante la noche que durante el día (3). Hoy en día, también está bien establecido que en pacientes que padecen angina de pecho, la aparición o el número de ataques, así como las anomalías del ECG, son más prominentes durante la noche que durante el día (3). La morbilidad cardíaca parece depender también del ritmo circadiano. Varios informes demuestran claramente el inicio

de los picos de infarto de miocardio alrededor de las 1000 horas (3). Estos ejemplos seleccionados demuestran la importancia de los ritmos biológicos en la fisiopatología de la enfermedad (3). Los procedimientos de diagnóstico, incluidas las cuestiones relacionadas con el historial médico de las enfermedades y sus síntomas, deben tener en cuenta la influencia de la estructura temporal biológica para garantizar un diagnóstico válido y diseñar la estrategia terapéutica óptima (3).

Ritmos biológicos y farmacología: Cronofarmacología.

Los efectos y la toxicidad de los medicamentos y sus farmacocinéticas están influenciados por el tiempo biológico, es decir, su tiempo de administración con respecto a la coincidencia con la etapa circadiana de uno o más procesos rítmicos críticos de 24 horas (3). Después de varias décadas de investigación del ritmo biológico, se ha desarrollado una nueva área de esfuerzo científico, la cronofarmacología (3). La cronofarmacología es la investigación de las diferencias predecibles en las acciones de los medicamentos en función de su tiempo de administración como resultado de los procesos rítmicos (3). El campo de la cronofarmacología se ocupa de los efectos de los fármacos sobre los ritmos biológicos, así como de los mecanismos de su dependencia temporal (3).

Finalmente, la cronoterapia implica un enfoque lógico cronofarmacéutico para optimizar el tratamiento farmacológico, es decir, para lograr la reducción de los efectos secundarios y/o aumentar los efectos deseados, determinando la mejor programación de los medicamentos teniendo en cuenta sus dependencias del ritmo (3).

Los resultados de los estudios de la lógica cronofarmacéutica dado lugar a nuevas consideraciones, conceptos y términos (3). La cronofarmacocinética es una extensión del concepto clásico de farmacocinética a la variación predecible en el tiempo, es decir, rítmica, de los parámetros farmacocinéticos (3). De manera similar, la dinámica cronofarmacéutica se ocupa de la variación relacionada con el tiempo (ritmo biológico) en los efectos de las drogas (3).

3.1 Reloj biológico circadiano

El **reloj biológico circadiano** -que funciona con ciclos aproximados de 24 horas-, genera un control y por ende un orden temporal interno en el organismo (siendo esto lo más estudiado y con mayor aplicación clínica) (10). Según la variación de los estímulos del medio ambiente, se generan impulsos que viajan al reloj biológico central del cerebro, que a su vez regula los relojes periféricos autónomos de las células en diferentes órganos (10).

El reloj biológico central se localiza en un grupo de neuronas ubicadas en la parte anterior del hipotálamo por encima del quiasma óptico denominado núcleo supraquiasmático (NSQ) (1). Además, es influenciado por diversos estímulos externos como la luz, disponibilidad de alimentos, temperatura corporal, etc (14). A nivel molecular este ciclo se regula por mecanismo de retroalimentación negativa que regulan la expresión de genes (genes reloj) y por ende se gatilla la síntesis de proteínas de un modo finamente controlado durante 24 horas. Estos genes reloj se definen por un conjunto de criterios que incluyen el ritmo de la actividad o la cantidad, así como la evidencia de un mecanismo de retroalimentación (14).

Los relojes periféricos son idénticos a los presentes en las células del núcleo supraquiasmático, este es un mecanismo secundario que se basa en un circuito de retroalimentación autónomo, lo que se traduce en que las células no dependen de la conexión al reloj central para manifestar un ciclo circadiano en su funcionamiento (14). Pero a pesar de que sean autónomas cuando están aisladas, estas tienden a generar un ciclo circadiano único cuando interactúan a través de vías humorales y no humorales (14). El mecanismo básico del circuito consiste en la activación o inhibición de los fotorreceptores localizados en las células ganglionares de la retina del ojo que activan o dejan de llevar melanopsina al núcleo supraquiasmático estimulando o inhibiendo la secreción

de melatonina, además los bastones y los conos también tienen entradas fóticas al sistema nervioso central (14).

Para que los relojes biológicos funcionen de manera correcta, deben medir el tiempo con precisión y adaptarse a las señales ambientales (14). Esto requiere un acoplamiento adecuado entre el SNC y relojes periféricos (Figura 3); por el contrario, en ausencia de una correcta señalización del SNC hacia los relojes periféricos estos últimos se desincronizan lo cual puede contribuir a la patofisiología de algún proceso regulado por el reloj biológico (10). Como existe un control de tiempo específico para el tejido que está controlado en parte localmente, la pérdida de sincronización generalmente se propaga y altera el ritmo circadiano de dicho tejido (14). Se ha demostrado que se produce así en el hígado, así como en otros tejidos y órganos del cuerpo humano(14).

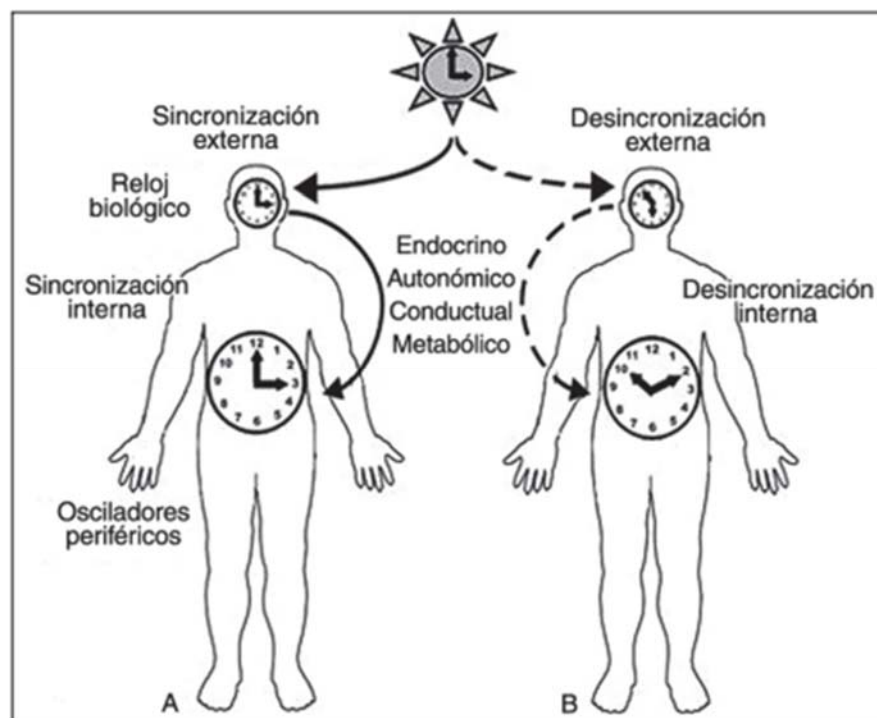


Figura 3 : Representación esquemática de un individuo sincronizado con su ambiente (sano) **(A)** y otro desincronizado (enfermo)**(B)** (10).

3.2 Dolor y ritmos circadianos:

Los factores que influyen en el dolor son de gran interés para los investigadores y los médicos, ya que la anticipación de los síntomas del dolor puede aumentar la precisión del tratamiento del dolor (3). **Uno de estos factores es el ritmo circadiano.** Interesantemente, se han observado variaciones circadianas y diurnas del dolor en condiciones patológicas, estados postoperatorios y protocolos experimentales realizados en individuos sanos (3). Se han observado algunas diferencias individuales en las variaciones circadianas del dolor; sin embargo, no se ha atribuido a características individuales particulares (3). Un prototipo reciente de la curva de sensibilidad al dolor diaria humana fue propuesto (Figura 4) (15).

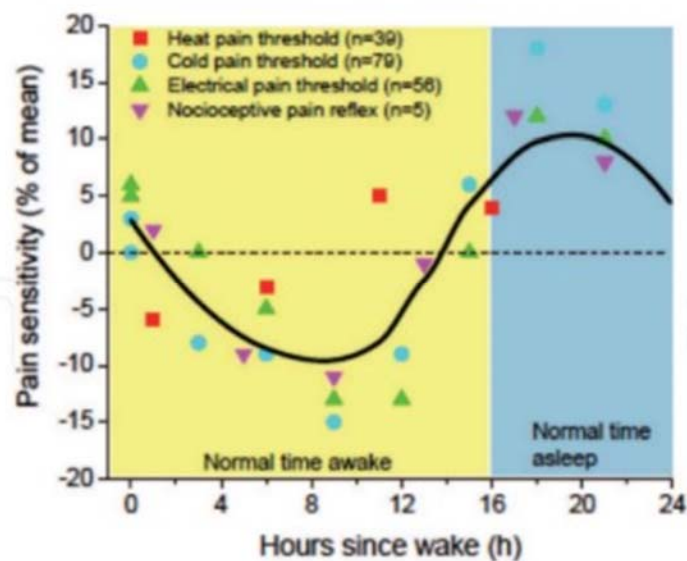


Figura 4: Prototipo de curva de la "sensibilidad diaria al dolor" humana. La gráfica ilustra el perfil circadiano de la sensibilidad al dolor a diferentes modalidades de dolor (térmico: frío y calor, eléctrico y nociceptivo) y su variación durante las 24 horas del día (15).

Está demostrado que la modulación del dolor no es constante durante el día, sino que presenta una variación de tipo circadiana, dependiendo el dolor ya sea somático o neuropático (15).

Así, algunas características importantes del dolor están reguladas por el ritmo circadiano (15). Por ejemplo, la sensibilidad al dolor sigue un ciclo rítmico modulado por los relojes biológicos de 24 horas (15). Sin embargo, no queda claro si la ritmicidad se deriva de las oscilaciones diarias dentro de las causas subyacentes que impulsan el dolor o del componente oscilatorio rítmico del procesamiento neural del dolor, sin embargo, parecen ser independientes de las respuestas subjetivas u objetivas, lo que sugiere que su modulación se produce en un nivel fisiológico básico (15). **Es interesante que este mecanismo modulador del dolor relacionado con las 24 horas depende de la intensidad del dolor que a su vez afecta la sensibilidad al dolor de tal manera que cuanto más intenso es el dolor, mayor es el cambio en su sensibilidad a lo largo del día (15).** Por otro lado, el tipo particular de dolor parece relevante por el impacto clínico de su modulación circadiana (15).

La privación del sueño también elimina la analgesia basada en distractores, disminuye la inhibición del dolor por los controles inhibidores nocivos difusos en humanos y causa hiperalgesia inducida por estrés en roedores (9). El dolor crónico suele coexistir con la depresión, la mala calidad del sueño y la ansiedad. Si las variantes del gen PER3 vinculadas a cambios de fases del sueño retardadas afectan el estado de ánimo y la calidad del sueño, parece probable que los individuos que tienen estas variantes tienden a tener una mayor sensibilidad en la percepción del dolor. El dolor presenta una variación circadiana independientemente de si las respuestas al dolor se miden subjetiva u objetivamente. De la misma manera, la inhibición de arriba hacia abajo del procesamiento del dolor en el asta dorsal exhibe un ritmo a lo largo del día (9). De hecho, todos estos factores podrían influir en la función inhibidora del Sistema Modulador del Dolor Descendente (DPMS), que tiene un papel central en la fisiopatología del dolor crónico (9). Este sistema está alterado en el dolor crónico de múltiples causas (fibromialgia, osteoartritis, artritis reumatoide, dolor

neuropático, etc.) Además, su mal funcionamiento ha sido un predictor de dolor postoperatorio (9).

Por ende, en la literatura hemos encontrado que la sensibilidad al dolor tiene un comportamiento circadiano y que el cronotipo no orienta en la preferencia circadiana de los humanos, a raíz de ello nos planteamos la pregunta de investigación.

Pregunta de investigación:

¿Existe una relación entre el tipo de cronotipo y la sensibilidad al dolor en humanos?

Hipótesis

Existe una relación entre el tipo de cronotipo y la sensibilidad al dolor en humanos

Objetivo

Determinar a través de la literatura cómo es la relación entre el tipo de cronotipo y la sensibilidad al dolor en los humanos.

Materiales y Métodos.

Se realizó una revisión de publicaciones de revistas científicas. Los motores de búsquedas utilizados fueron Scopus, PubMed y Web of Science entre (Octubre 2021 - Febrero 2022) con términos relacionados a cronotipo y dolor en humanos.

Los filtros fueron que el idioma sea español o inglés, estudios en humanos e investigaciones publicadas en los últimos 5 años (2017-2022)

Las estrategias de búsqueda fueron aplicadas en cada uno de los motores se muestran en las tablas (1,2,3 y 4) que detalla cómo fue realizada en cada motor, utilizando términos claves y palabras MESH.

No se solicitó evaluación ética, debido a que no están comprometidos, humanos, animales o muestras.

Criterios de selección:

Los criterios de inclusión de la búsqueda fueron artículos de investigación cualitativo o cuantitativos, escritos en español o inglés con un enfoque en la determinación del cronotipo y su relación con el dolor en humanos.

Los criterios de exclusión fueron editoriales, letras al editor, libros, tesis.

Tabla 1: Estrategias de búsqueda con las palabras claves en la base de datos de PubMed.

Constructor de búsqueda	Palabras claves	Resultados
#1	(((((Chronotype) OR (Circadian clock)) OR (Circadian clocks)) OR (Circadian rhythm)) OR (Circadian rhythms))	2,388
#2	Pain	47,550
#1 AND #2	(((((Chronotype) OR (Circadian clock)) OR (Circadian clocks)) OR (Circadian rhythm)) OR (Circadian rhythms)) AND (Pain)	74

Tabla 2: Estrategia de búsqueda con las palabras claves en la base de datos de Scopus.

Constructor de búsqueda	Palabras claves	Resultados
#1	(((((Chronotype) OR (Circadian clock)) OR (Circadian clocks)) OR (Circadian rhythm)) OR (Circadian rhythms))	6.706
#2	Pain	195.267

#1 AND #2	(((((Chronotype) OR (Circadian clock)) OR (Circadian clocks)) OR (Circadian rhythm)) OR (Circadian rhythms)) AND (Pain)	285
-----------	---	-----

Tabla 3: Estrategia de búsqueda con las palabras claves en la base de datos de Web of science

Constructor de búsqueda	Palabras claves	Resultados
#1	(((((Chronotype) OR (Circadian clock)) OR (Circadian clocks)) OR (Circadian rhythm)) OR (Circadian rhythms))	6.047
#2	Pain	41.250
#1 AND #2	(((((Chronotype) OR (Circadian clock)) OR (Circadian clocks)) OR (Circadian rhythm)) OR (Circadian rhythms)) AND (Pain)	128

Además se realizó una búsqueda manual en revistas relacionadas al área de cronobiología y dolor (nombre de revistas) para encontrar documentos que no aparecieron en las bases de datos electrónicas, tal como muestra la tabla 4.

Tabla 4: Cantidad de artículos agregados por búsqueda manual

Revista	Número de artículos incluidos por búsqueda manual
Journal of Oral Medicine and Pain	1

Total	1
-------	---

En la búsqueda se obtuvieron 487 documentos. Después de remover los duplicados (n=83) quedaron 404 para aplicar los criterios de elegibilidad. Se separaron los resultados de manera equitativa entre los 3 investigadores para su revisión. Se excluyeron (n=236) documentos por título o resumen, dejando (n=94) documentos, tras realizar las preguntas: 1. ¿Estaba escrito en inglés o en español? 2. ¿Se determina el cronotipo de los sujetos? 3. ¿Se determina alguna dimensión del dolor?. Para finalmente eliminar 82 tras leer a texto completo quedando 12 textos, y a través de una búsqueda manual se agregó 1 más, dando un total de 13 artículos incluidos en esta revisión. Este proceso se resume en la figura 5:

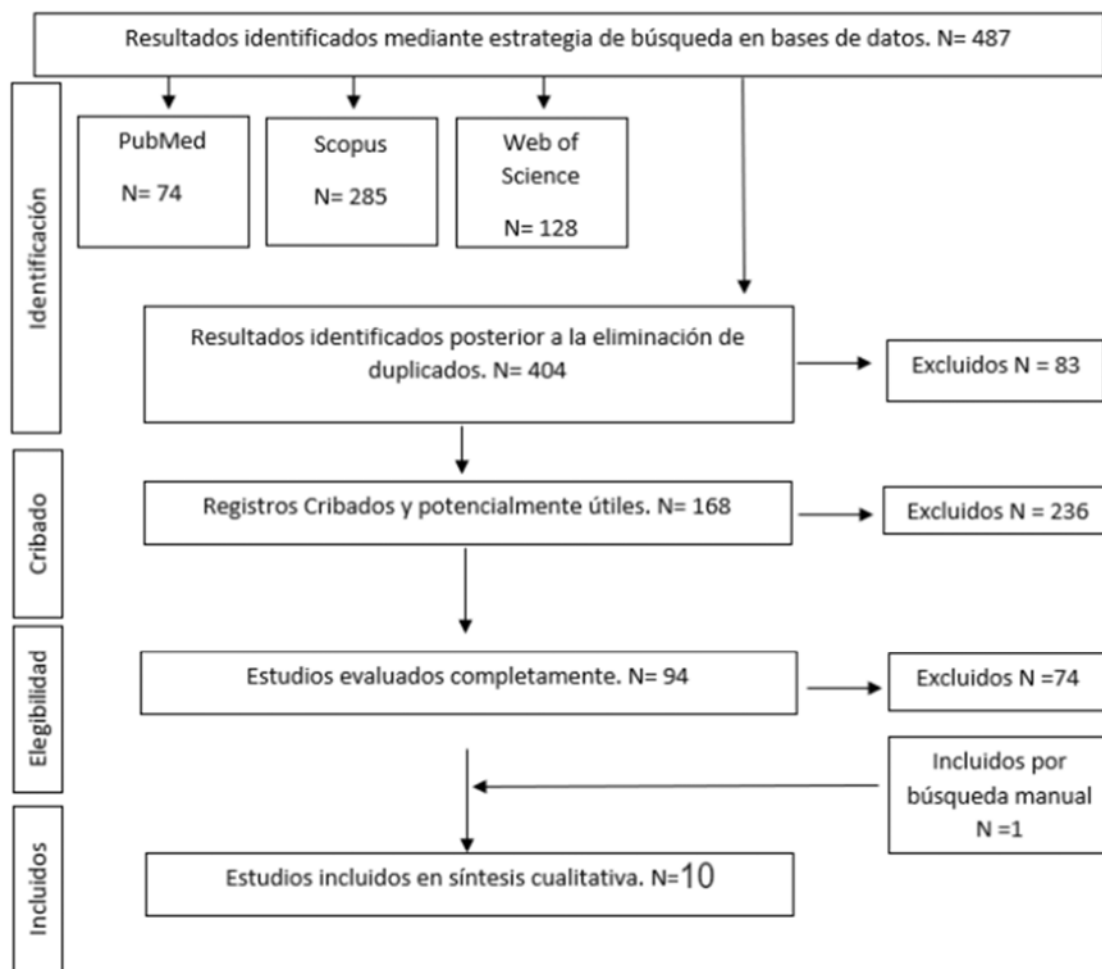


Figura 5 : Estrategias de Búsqueda.

Resultados

La búsqueda resultó en un total de 10 artículos. Los detalles de los artículos incluidos están en la tabla 5. De estos, 8 fueron estudios descriptivos transversales, 1 estudio piloto, 1 estudio de casos y controles. De estos, 5 evaluaron el cronotipo a través del cuestionario MEQ, 1 a través de MSf, 3 a través de DLMO, 1 a través de MCTQ y 1 a través de autoreporte. De estos, 4 estudios evalúan la frecuencia del dolor asociado a condiciones patológicas y 4 la sensibilidad del dolor en distintas condiciones. Mientras 2 determinan posibles relaciones entre variantes genéticas de PER con el cronotipo.

Tabla 5: Resumen estudios incluidos en la investigación.

Referencia	Participantes	Intervención	Herramienta	Resultados/Conclusiones
Geneviève Gariépy, et al (2018)	29.470 estudiantes de entre 10 y 18 años	Aplicación de encuesta Health Behaviour in School-aged Children (HBSC) para determinar cronotipo y hábitos de salud que afecten la hora y tiempo de sueño. Comparar resultados con datos de la HBSC sobre frecuencia de 4 síntomas de salud física (dolor de cabeza, estómago y espalda, y mareos).	Cuestionario de la HBSC Family Affluence Scale (FAS) III	<p>RESULTADOS: Cronotipo Promedio = 4:11am (chicos) y 4:10am (chicas). Cada hora de retraso en el cronotipo se asoció a más dolores de cabeza, estómago y espalda (PropORs = 1.08, 1.08, 1.07, respectivamente [chicos], 1.10, 1.10, 1.08, respectivamente [chicas]). También se asoció a mareos y una peor salud autopercebida en chicas (PropORs = 1.10 y 1.09 respectivamente) pero no a sobrepeso. 1 hora de retraso en el cronotipo se asoció a consumo diario de refrescos (OR = 1.17 chicos y 1.11 chicas), fumar (OR = 1.23 chicos y 1.37 chicas), tiempo en pantallas (+0,64 horas en chicos y +0,74 horas en chicas), menos consumo de vegetales en chicos (OR = 0,96) y a consumo diario de bebidas energéticas en chicas (OR = 1.42)</p> <p>CONCLUSIONES: Un cronotipo tardío está relacionado a una peor salud física y a comportamientos no saludables en adolescentes Canadienses.</p>
Anne-Marie Chang, et al (2019)	335.789 Muestras biológicas de adultos entre 40 y 69 años. 252 hombres y mujeres sanos.	Autoreporte de cronotipo. Cuestionario MEQ. Control de 8 horas de sueño a participantes.	Cuestionario MEQ. Cuestionario de Autoreporte de Cronotipo. UK Biobank CBTmin. DLMO. MALDI-TOF PLINK software SNP	<p>RESULTADOS: PER2 rs35333999 asociada a cronotipo auto-reportado vespertino ($p=10^{-14}$), a un periodo de temperatura corporal (0.20h; $p=0,030$) y melatonina (0,19h; $p=0,039$) más largos. No se encontró asociación significativa entre PER2 rs35333999 y resultados del MEQ en el grupo Europeo ($p=0,210$) o en el grupo multi-étnico ($p=0,120$).</p> <p>CONCLUSIONES: Es el primer estudio en demostrar la asociación de una variante genética con el periodo circadiano intrínseco. Se demostró que PER2 rs35333999 está asociada con un periodo circadiano intrínseco más largo. Remarcable: Solo un SNP explica el 7% de las diferencias interindividuales del periodo circadiano intrínseco. Esta diferencia de periodo es 2 veces más grande que la diferencia existente entre el periodo de hombres y mujeres. Diferencias en el periodo circadiano intrínseco y cronotipo pueden influenciar la susceptibilidad a diabetes y otras alteraciones metabólicas.</p>

<p>Fabiana Carvalho, et al</p>	<p>18 personas (15 mujeres, 3 hombres) entre 18 y 30 años</p>	<p>Se evaluó la relación entre los genotipos PER34/4 y PER35/5 con las variaciones a lo largo del día del Sistema modulador de Dolor Descendente (DPMS), mediante exposiciones a distintos tipos de dolor</p>	<p>Prueba de Dolor por Calor (HPT), Prueba de Presión Fría (CPT), Munich ChronoType Questionnaire (MCTQ), Numerical Pain Scale (NPS), Beck Depression Inventory, Pittsburgh Sleep Quality Index, State-Trait Anxiety Inventory (STAI)-Form X</p>	<p>RESULTADOS: De acuerdo a MCTQ, el 81,8% de individuos PER34/4 resultaron ser matutinos y 18,2% intermedios. 55,6% de PER5/5 resultaron matutinos y 44,4% intermedios. La prevalencia de matutinos en PER4/4 fue alta ($\chi^2=4,87$; $p=0,04$). No se hallaron individuos vespertinos en los grupos.</p> <p>La prueba CPT tuvo un delta de -4,00 seg. PER5/5 ($p=0,04$) en el grupo matutino vs el vespertino. Para el resto no fue estadísticamente significativo. Las mediciones para los marcadores BDNF y S100-B tampoco fueron significativas.</p> <p>Un punto medio de sueño más tardío se correlacionó positivamente al cambio en el NPS (0-1) durante el CMP-task medido en las tardes, indicando que el DPMS tiende a ser menos eficiente en las tardes en sujetos con fases tardías de arrastre. También, las proteínas S100-B se relacionó negativamente con CPT, independientemente del tiempo de medición. Esto sugiere que los niveles séricos de S100-B se correlacionan inversamente a la tolerancia al dolor.</p> <p>PER34/4 presentó un pequeño cambio en la media de NPS (0-10) durante el CMP-task a lo largo del día vs PER5/5. El delta medio de CPM de PER4/4 y PER5/5 fue -0,41 (0,78) y 0,67 (0,90) respectivamente.</p> <p>GLM reveló una diferencia significativa en los deltas de PER4/4 y PER5/5 ($\chi^2 = 7.26$, $DF = 1$; $P = 0.007$).</p> <p>Considerando la privación de sueño un factor importante relacionado al dolor, se incluyó en el GLM como co-variante y se correlacionó negativamente con delta-CPM, indicando que el DPMS era menos eficiente. No se observaron interacciones entre la acumulación de privación del sueño con PER4/4 o PER5/5 En el funcionamiento de DPMS. Esto sugiere que el impacto de 120 minutos de privación de sueño es independiente de las variantes PER3.</p> <p>El grupo PER34/4 presentó una mínima reducción en el CPT durante el día vs PER35/5. Los valores promedio de delta-CPT de PER34/4 y PER35/5 fueron -0,40 (2,51) y -4,11 (2,6) respectivamente. GLM reveló una diferencia significativa en el delta-CPT entre los genotipos PER34/4 y PER35/5 ($\chi^2 = 22.25$, $DF = 1$; $P < 0.001$). Esto sugiere que PER34/4 en condición homocigota presenta menos cambios en la respuesta a estímulos dolorosos heterotópicos durante el día.</p> <p>Las co-variantes; proteínas Delta-S100-B y delta-BDNF, y la privación del sueño, no se correlacionaron con delta-CPT. Hubo, sin embargo, una interacción entre la privación del sueño y el genotipo. La reducción de tolerancia a un estímulo nociceptivo intenso inducido por meter la mano en agua fría (0-1 °C) ocurre independientemente de la privación del sueño. Sin embargo, el análisis de su interacción mostró que la diferencia de genotipo entre los grupos PER34/4 y PER35/5 persiste, pero que la privación de sueño explica la inversión en la diferencia de delta-CPT a lo largo del día. O sea, la privación del sueño explica el gran incremento del delta-CPT observado en el grupo PER35/5 vs PER34/4.</p> <p>CONCLUSIÓN: El polimorfismo PER35/5 se asoció a un detrimento en la función inhibitoria del DPMS en el transcurso del día. Sin embargo, la privación del sueño como factor independiente también reduce la acción inhibitoria de DPMS, independientemente del polimorfismo en PER3.</p>
--------------------------------	---	---	--	---

<p>Mads Barloese, et al (2018)</p>	<p>351 pacientes entre 18 y 65 años con CH</p>	<p>Investigar si se puede usar un modelo estadístico Gaussiano y análisis espectrales para describir la distribución rítmica de dolores de cabeza (cronorriesgo) en un ciclo de 24hrs e identificar diferencias entre sub-grupos</p>	<p>Cuestionario de autoreporte de dolores de cabeza. Modelo estadístico Gaussiano. Análisis espectral. The Danish Headache Centre and neurologists. Sitio Web de la Danish patient organisation for CH. Pittsburgh Sleep Quality Index. Morningness-Eveningness Questionnaire T-test ANOVA. Welch Levene's Test MatLab software versión 2015a SAS 9.4 software</p>	<p>RESULTADOS: De los 351, 286 (82%) indicaron ritmicidad diurna. De ellos, 214 (75%) estuvo en un grupo activo. Reportaron un promedio de 3.5 ataques por día (Media = 3; rango de intercuartil = 2-5). El modelo Gaussiano para todos los pacientes identificó 3 tiempos de relativo aumento de riesgo: 21:41, 02:02 y 06:23. El modelo tuvo un $R^2 = 0,97$. Igualmente, aplicado a subgrupos, el modelo encontró 3 a 5 modos de peaks de riesgo y los valores de bondad de ajuste entre 0,85 y 0,99. Múltiples frecuencias de oscilación se detectaron en el análisis espectral y se observaron grandes diferencias entre los subgrupos. En pacientes eCH, la ritmicidad circadiana predominaba vs cCH, donde los ritmos ultradianos fueron más pronunciados. Además, el grupo eCH tuvo su peak primario nocturno más de 1 hora antes que el grupo cCH (1:28 vs 2:33). No hubo diferencia aparente en el peak matutino. El Cronorriesgo en eCH las 1:00 fue mayor que en cCH ($p=0,003$). El cronotipo de los pacientes influyó la ocurrencia del peak primario nocturno, siendo el más temprano el tipo matutino (1:02) y el vespertino el más tardío (2:11). El subgrupo matutino tuvo un peak muy temprano en la mañana, y los otros 2 alrededor de las 6:00. En el análisis espectral, el grupo matutino presentó más poder en las frecuencias ultradianas, que no fueron prominentes en los otros 2 grupos. En el análisis específico por hora no hubo diferencias en el cronorriesgo. Los durmientes pobres (PSQI > 5) tuvieron una cronodistribución con focus nocturno, con 3 peaks prominentes (21:46, 02:16, 06:03), mientras que los buenos durmientes (PSQI < 5) tuvieron peaks distintos temprano en la noche y a lo largo del día. En la comparación específica por hora, no hubo diferencias en el cronorriesgo. Diferencias en los tiempos del peak nocturno puede ser causado por diferencias no solo a la hora de acostarse, sino también en cuánto tardas en dormirte. Para los pacientes en el grupo ($n = 214$), el tiempo de sueño difirió significativamente entre los cronotipos, fumadores y no fumadores. No hubo diferencias significativas en el número de ataques en ninguno de los subgrupos. CONCLUSIONES: Cronorriesgo en pacientes que sufren cefalea en racimos (CH) siguen una distribución Gaussiana multimodal y son influenciados por muchos factores. El grupo eCH tuvo un riesgo diurno relativamente bajo y ritmos circadianos prominentes vs el grupo cCH, donde los ritmos ultradianos son más fuertes, reflejándose en una pérdida de la asociación con el sueño. Los hallazgos demuestran las posibilidades de aplicar el modelo Gaussiano y análisis espectrales a señales cronobiológicas y su potencial debería ser validado en otras enfermedades. Se necesitan más estudios para investigar la variación en el tiempo, mecanismos patofisiológicos subyacentes y sobretodo la posible influencia del tiempo de administración de medicamentos preventivos, que podrían llevar a una terapia individualizada.</p>
------------------------------------	--	--	--	---

<p>Felicia Jennysdotter Olofsgård, et al (2021)</p>	<p>524 pacientes con Cefalea en Racimo y 680 Controles</p>	<p>Analizar distintas variables de los genes PER1/2/3 para dilucidar si están relacionados a un mayor riesgo de cefalea en racimo (CH), o a algún fenotipo circadiano de este desorden.</p>	<p>TaqMan. PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa). International Classification of Headache Disorders (ICHD)-III-beta.</p>	<p>RESULTADOS: No hubo una asociación significativa entre rs57875989 y CH con regresión logística (p = 0,523). No hubo diferencias significativas en la distribución de alelos entre controles, pacientes CH con ritmicidad diurna o pacientes CH sin ritmicidad en rs2735611 (p = 0.696), rs2304672 (p = 0.972), rs934945 (p = 0.750), rs10462020 (p = 0.826), rs228697 (p = 0.712), or rs57875989 (p = 0.384). El análisis estadístico de pacientes CH no mostró diferencias significativas en la distribución de alelos para ninguna variante genética en relación a cronotipos (p = 0,071 – 0,783)</p> <p>CONCLUSIONES: No se encontró ninguna asociación en la cohorte sueca entre la distribución de alelos de las variantes PER1/2/3 y CH. No hubo relación clara cuando se estratificó la ritmicidad diurna con los ataques de CH. Esta aparente ritmicidad de los ataques CH indican el rol de genes de reloj biológicos, y aunque no se encontró conexión para estas variantes de PER1/2/3, se necesitan más investigaciones para clarificar el potencial rol de los genes PER en la fisiopatología de CH.</p>
<p>Yoko Komada, et al (2018)</p>	<p>n = 233 mujeres.</p>	<p>Estudio transversal observacional.</p> <p>Aplicación de encuesta; síntomas menstruales, ciclo menstrual, calidad de sueño y hábitos de sueño, calidad de vida y variables demográficas. Se definieron 2 grupos en relación a los resultados de la severidad de los síntomas menstruales. "Severo" y "Moderado y menor". mDMQ (modified- menstrual distress questionnaire). El cual presenta 6 subescalas; Dolor, Concentración, Cambios de conducta, Reacciones autónomas, Retención de agua, Afectividad negativa.</p> <p>Calidad de sueño y hábitos: Pittsburgh Quality Index (PSQI) para calidad de sueño - Duración de sueño durante las semanas (SDweek), Preferencia horario de sueño (cronotípica), (MSf) Mid-Sleep on free days. Jet Lag Social es la diferencia entre SDw y MSf. Calidad de vida: 8-item Short-Form Health Survey of the Medical Outcomes Study. Donde se divide en Componentes de salud física y mental. (PCS - MCS)</p>	<p>-mDMQ -PSQI -SDweek -MSf -8 item short form health survey of the medical outcomes study.</p>	<p>150 completaron la encuesta. Edad media = 18.8 años [0.71] Índice de masa corporal medio 20.3 [2.14] Kg/m2 No hubo fumadores Tasa de consumo de alcohol = 6% El promedio de uso de pantallas posterior a las 8pm fue de 2.05 Horas.</p> <p>promedio mDMQ = 21.3 [17.0] promedio MSw, 3.52 [0.64]; MSf, 5.06 [1.06]; SDweek, 6.74 [0.71]; and SJL, 1.55 [0.86]</p> <p>Asociación entre SJL y MSf. r = 0.79. p < 0.01.</p> <p>% de participantes con SJL mayor a 1 hora y mayor a 2 horas fue de 78.0% y 27.3% respectivamente.</p> <p>Se compararon los resultados de mDMQ y sus subgrupos con el grupo de participantes que presentaba 1 hora o menos de SJL y el que tenía 1 o más de SJL.</p> <p>Los valores de mDMQ fueron significativamente mayor en el grupo con SJL igual o mayor a 1 hora. (15.4 [16.2] - SJL < 1 hr) - (22.9 [17.0] - SJL > 1 hr). p = 0.025.</p> <p>Subescala de Dolor, Cambio de comportamiento y acumulación de líquidos, significativamente mayor p = 0.022, 0.019 y 0.024 respectivamente.</p> <p>Las 4 variables que presentan una correlación significativa con síntomas menstruales severos fueron; PCS, MCS, MSf y SJL.</p> <p>Se realizó un analisis de regresión multivariabes con estas 4 y se observó que la existencia de síntomas menstruales severos está asociado con baja PCS y MCS de PCS: OR = 0.89, 95% CI: 0.82–0.97, p = 0.009; MCS: OR = 0.84, 95% CI: 0.78–0.90, p < 0.001) y SJL (OR = 2.64, 95% CI: 1.21–5.76, p = 0.015.</p> <p>Según las autoras; las estudiantes mujeres, con una hora o más de jet lag social, presentan síntomas menstruales más severos en comparación con las de jet lag social menor a 1 hora independiente de la duración del sueño o un cronotipo vespertino.</p> <p>Se discute evidencia que no muestra una relación del cronotipo con regularidad menstrual, edad de menarquia o migraña menstrual.</p>

<p>Kirarslan Karagoz, et al (2020)</p> <p>Turquía</p>	<p>N inicial = 320. N real = 218 estudiantes dentales participaron entre 18 y 30 años.</p>	<p>Estudio transversal observacional.</p> <p>Aplicación de encuesta demográfica (Edad y género), Identificación de Bruxismo en el Sueño y Despierto (BS y BD). (Lobbezoo et al. 2018).</p> <p>Determinación Cronotipo: cuestionario vespertino-diurno (MEQ). Items de sueño (auto reporte de calidad de sueño, frecuencia de pesadillas, problemas de concentración en tareas diarias). Trastornos temporomandibulares (Dolor ATM, cara, cabeza, y cuello). Ruidos articulares. Autoreporte de posible bruxismo diurno y nocturno.</p>	<p>-Edad. -Género. -Calidad de Sueño. -Auto Reporte de Bruxismo. -MEQ</p>	<p>132 Mujeres (60.6%) y 85 Hombres. (39%) 1 no se identifico con ningún género. Edad media 21.0 +/- 1.6 años. Frecuencia autoreporte BS= 55 (25.2%) Frecuencia autoreporte BD= 63 (28.9%) Frecuencia vespertino= 53 (24.3%) Frecuencia Intermedio= 149 (68.3%) Frecuencia diurno= 16 (7.3%)</p> <p>Se observó que el 50% de los que informaron de dolor de cara, cabeza o cuello y 45,5% de los que declararon dolor en la ATM eran posibles BS (p < 0,001, p = 0,022). Sin embargo, no se encontró ninguna asociación entre el ruido de la ATM y el posible SB (p = .495) La prevalencia fue del 34% en el perfil vespertino que declararon un posible BS, el 24,2% en los individuos intermedios, y del 6,3% en el perfil diurno. (p = .071) La prevalencia fue del 45,3% en el perfil vespertino que declararon una posible BD, del 24,2% en los individuos intermedios y del 18,8% en el perfil diurno. También se encontró una asociación entre el posible AB y el perfil de cronotipo (p = 0,009) Asociación entre cronotipo y dolor de cara, cabeza y cuello p=0.025. No significativo con dolor o ruido ATM P= >0.05 Conclusion autores:</p> <p>Se encontró una asociación entre el posible AB y el perfil del cronotipo de la tarde; sin embargo, no se encontró una asociación asociación entre el posible SB y el perfil del cronotipo. Además, las quejas de TTM (dolor de cara, cabeza y cuello) se observó especialmente en los estudiantes con un perfil vespertino.</p>
<p>Jason C. Ong, PhD (2018)</p>	<p>N inicial = 24MC y 20 CS N final = 20 mujeres con migraña crónica y 20 controles sanos entre 18 y 41 años</p>	<p>Estudio observacional piloto.</p> <p>Evaluación del sueño habitual de sueño habitual en casa y una evaluación del sueño y la fase circadiana en un entorno controlado de laboratorio en mujeres con CM y controles emparejados por edad. Todos los participantes en la CM cumplían la Clasificación Internacional de Clasificación Internacional de las Cefaleas (ICHD-3)</p> <p>Síntomas de migraña crónica: Entrevista diagnóstica estructurada para el dolor de cabeza-revisada SDIH-R</p> <p>Se utilizó: Escala de evaluación de la discapacidad por migraña (MIDAS) la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D) para evaluar los síntomas depresivos y el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI-T) para evaluar los niveles de ansiedad. Por último, se utilizó el Cuestionario de Vigilancia Matutina (MEQ) se utilizó para medir el cronotipo</p> <p>Calificación de dolor de cabeza diario. Escala de 0 a 10, siendo 0 ausencia de dolor y 10 dolor extremo.</p>	<p>-MIDAS. -SDIH-R. - CES-D. -STAI-T. -MEQ. -DLMO.</p>	<p>Promedio de edad: 32.4 años. Grupo CM. presenta un promedio 23.9 días con dolor de cabeza, una media de 18.0 días de migraña [6.2]. 5.9 días con otros tipos de dolores de cabeza. (migraña tensional [8.2]. La intensidad de dolor típico fue de 7.60 [1.74]. El grupo de MC reportó puntuaciones significativamente más altas en el MIDAS en comparación con el grupo de HC, P < 0,001. El grupo de CM también informó de más síntomas de depresión en el CES-D, F (1,38) 5 14,18, P < 0,01, y más ansiedad de nivel de rasgo en el STAI, F (1,38) 5 11,66, P < 0,01, en comparación con el HC. El 20% del grupo de migraña informó del CES-D 16, una puntuación que indica síntomas de depresión clínicamente elevados. Mediante una prueba de prueba de chi-cuadrado, no encontramos diferencias significativas entre el CM y el HC en el MEQ, ya que la mayoría de los participantes de ambos grupos no eran de preferencias matutinas ni vespertinas. En cuanto a la fase circadiana, el grupo CM tuvo un promedio de DLMO a las 20:06, es decir, 34 minutos antes que el grupo HC, pero esto no fue estadísticamente significativo (P 5,209, g2 5,043). El ángulo de fase no fue significativamente diferente entre los dos grupos (7,18 frente a 7,06 horas), lo que indica que no hay diferencias significativas en el desajuste circadiano (P 5,707, g2 5,004)</p>

		<p>La actigrafía de muñeca (Actiwatch Spectrum, Phillips Respironics, Bend, OR, USA) se utilizó para medir los patrones objetivos de sueño/vigilia.</p> <p>Los participantes llevaron actigrafía durante 7 días inmediatamente antes de la evaluación en el laboratorio, y al mismo tiempo diarios de sueño y cefaleas durante los mismos 7 días. La actigrafía se utiliza habitualmente para evaluar los patrones longitudinales de sueño y vigilia y de sueño/vigilia y ha sido validada como una medida objetiva del sueño.</p>		<p>Dentro del grupo de CM, la relación entre la DLMO y el número de días de migraña al mes, se encontró una correlación positiva significativa. Esto indica que un inicio más tardío de la melatonina se asoció con una mayor frecuencia de días de migraña al mes.</p> <p>También se encontró una correlación positiva significativa entre el punto medio del sueño y el número de días de migraña al mes. Esto indica que un episodio de sueño más tardío también se asoció con una mayor frecuencia de días de migraña al mes.</p> <p>Por último, se encontró una correlación positiva y significativa entre el ángulo de fase y el MIDAS. Esto indica que una mayor desalineación entre la DLMO y la fase del sueño se asocia con mayores niveles de discapacidad relacionada con la migraña. La DLMO se asoció significativamente con días de migraña al mes. El punto medio del sueño se asoció significativamente con los días de migraña al mes. El ángulo de fase también se asoció significativamente con las puntuaciones MIDAS. Estos resultados indican que las asociaciones entre la fase circadiana, el tiempo de sueño y los síntomas de la migraña no se explican mejor por la cantidad de sueño medida objetivamente.</p>
Turkoglu G, Selvi Y. (2019)	n= 100 participantes entre 18 y 65 años. De ellos, 79 (79%) eran mujeres y 21 (21%) eran hombres.	<p>Estudio transversal.</p> <p>En pacientes diagnosticados con fibromialgia (FM) se evaluó mediante diversos cuestionarios la gravedad de los síntomas de la FM, las preferencias de cronotipo y la calidad de vida, los síntomas de ansiedad /depresión y problemas del sueño.</p> <p>Fueron clasificados según sus puntajes de MEQ como nocturno (puntaje 16-41), ninguno de los dos tipos (42-58) y tipo matutino (59-86).</p>	<p>-MEQ</p> <p>-Cuestionario de impacto de la fibromialgia (FIQ)</p> <p>-Índice de la calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI)</p> <p>-Escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS)</p> <p>- Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Mundial de la Salud: Formulario corto (WHOQOL-BREF)</p>	<p>Se encontraron diferencias significativas en la puntuación FIQ entre los 3 grupos. (nocturno, intermedio, matutino). No se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos en cuanto a edad, sexo, nivel educativo o nivel socioeconómico ($p > 0,05$). En este estudio hubo 39 (39 %) tipos vespertinos, 30 (30 %) ninguno de los tipos y 31 (31 %) matutinos.</p> <p>Se determinó que la puntuación total del PSQI fue significativamente más alta en el tipo vespertino que en los otros dos tipos. Las personas con mala calidad de sueño según la puntuación total del PSQI fue en los tipos matutinos. Las puntuaciones de dominio WHOQOL-BREF mostraron diferencias significativas entre los 3 grupos.</p> <p>Existe una fuerte asociación entre cronotipos nocturnos y aumento en la gravedad de la FM y una mala calidad de vida.</p>
Burgess, Helen et al. (2019).	N inicial= 37, 10 mujeres y 27 hombres N final= 25.	<p>La presencia de dolor lumbar crónico significativo se determinó a partir de un autoinforme de dolor lumbar crónico durante al menos los seis meses anteriores, con una intensidad media de al menos 4/10 (1 = sin dolor a 10 = el peor dolor posible).</p> <p>El estudio consistió en una línea de base de siete días durante los cuales los sujetos durmieron en casa con su horario</p>	<p>-DLMO.</p> <p>-Actigrafía de muñeca.</p> <p>-PROMIS</p> <p>-CES-D 10</p> <p>-STAI</p> <p>-PSQI</p> <p>-PCL-5</p>	<p>El tratamiento con luz no produjo cambios significativos en el umbral de dolor por isquemia ni en la tolerancia. El umbral de dolor térmico aumentó significativamente desde la línea de base hasta después de 13 días de tratamiento con luz, lo que refleja una disminución de la sensibilidad al dolor después del tratamiento. La tolerancia térmica, sin embargo, no cambió significativamente.</p>

		<p>de sueño habitual. A esta línea de base le siguió un tratamiento diario de una hora de luz brillante por la mañana durante 13 días consecutivos.</p> <p>A su llegada, se les hizo una prueba de alcoholemia, se les sometió a una prueba de sensibilidad al dolor, completaron cuestionarios y volvieron a casa para tomar muestras de saliva, que se utilizaron para determinar posteriormente el ritmo circadiano.</p> <p>Se realizaron 2 test de sensibilidad: Tarea de dolor isquémico - Tarea de dolor por calor.</p>	<p>La intensidad y el comportamiento del dolor disminuyeron significativamente desde la línea de base hasta el post-tratamiento. No hubo efectos significativos del tratamiento con luz sobre los síntomas depresivos o de ansiedad.</p> <p>Las puntuaciones del Inventario de Calidad del Sueño de Pittsburgh y del Índice de Gravedad del Insomnio se redujeron significativamente durante el tratamiento con luz brillante.</p> <p>Hubo pruebas de que el tratamiento con luz hizo que se adelantara el inicio y el final del sueño. Sin embargo, el tiempo total de sueño y la eficiencia del sueño no cambiaron significativamente desde la línea de base hasta el post-tratamiento.</p> <p>Hubo 17 DLMO en la línea de base, y 16 DLMO tanto a mitad de tratamiento como después. La DLMO avanzó significativamente en la fase (se adelantó en el tiempo del reloj) desde la línea de base.</p> <p>Los resultados revelan una débil relación entre el dolor clínico y el inducido por el laboratorio, lo que sugiere que estas experiencias de dolor representan procesos distintos. Aun así, la reducción de la sensibilidad al dolor, indexada por las tareas de laboratorio, parecería clínicamente importante en la medida en que los cambios en la sensibilidad al dolor pueden revelar cambios en la modulación central del dolor.</p>
--	--	---	--

Discusión.

Dentro de los estudios que evaluaron la intensidad del dolor, 8 relacionaron un cronotipo vespertino con un aumento de la frecuencia o intensidad de los episodios dolorosos en distintas patologías, como migraña crónica(9), cefalea en racimo (23), fibromialgia (24), dolor de cabeza, cara, cuello (25)(26) o dolores menstruales (28), junto con su respectivo efecto negativo en la calidad de vida y particularmente, el sueño (9)(23)(25)(26)(28)(29). Estos últimos se realizaron en grupos etarios variados; de 10 a 18 años (25) y entre 18 y 31 años, lo que sugiere que los cambios en la tríada “cronotipo-dolor-disrupción de sueño” impactan al individuo independientemente de su edad, aunque esto tiene su propio análisis debido a su modificación a lo largo de la vida mencionada en el marco teórico.

En base a los resultados de la investigación, podemos decir que efectivamente existe una asociación entre cronotipo y dolor, estando el cronotipo vespertino asociado a una mayor sensibilidad al dolor.

Modulación del dolor y cronotipo:

Existe evidencia de que el sistema modulador del dolor descendente, mencionado en el marco teórico, tiene un funcionamiento circadiano, por lo cual existen variaciones del dolor durante el día. Así mismo, los cronotipos vespertinos presentan una mayor sensibilidad al dolor durante la tarde en comparación con los matutinos, explicando así la diferencia en la percepción de este (9).

Otro enfoque investigativo busca relacionar alelos específicos del gen PER con cronotipo y/o dolor. Se logró determinar con éxito que una variante del gen PER2 estaba asociada a un período circadiano intrínseco más largo (compatible con cronotipos vespertinos), que ya se ha mencionado, son más susceptibles a padecer intensidades y/o frecuencias de dolor mayores que sujetos con otros cronotipos (30). También se asoció satisfactoriamente -la variante de PER3 5/5- a cronotipos vespertinos y una menor tolerancia al dolor; y PER 3 4/4 a un cronotipo matutino (9).

Por otra parte, hay estudios donde polimorfismos genéticos específicos de PER, no mostraron asociación con el dolor (23) esto específicamente en el dolor de cabeza en racimo.

Factores que afectan la Frecuencia e Intensidad Percibida del Dolor:

Algunos estudios sacaron a relucir la influencia de ciertos factores como el tipo de alimentos, bebidas, drogas, que por sí mismos alteran la cantidad de episodios de dolor, o la intensidad de los mismos, independientemente del cronotipo.

El consumo de Tabaco, Bebidas energéticas y el Tiempo frente a Pantallas, que aumentan la frecuencia de dolores de cabeza, estómago y espalda (25).

La depresión y los síntomas de ansiedad, que también están asociados al cronotipo vespertino, están asociados de igual manera a una mayor intensidad del dolor percibida (28).

Por último, la privación de sueño de por lo menos 2 horas por sí sola es un factor que disminuye la tolerancia al dolor, debido a que provoca una disminución del funcionamiento del DPMS (22)(9).

Factores que Afectan el Cronotipo:

Existen varios factores que por sí solos podrían modificar la predilección circadiana del individuo. Algunos que pueden ser difíciles de manejar, como la latitud donde se vive, los cuidados parentales o el ambiente en la casa; o más controlables, como la exposición a la luz natural (menos horas), luz artificial (más horas), la polución aérea, o los ruidos ambientales en horario de sueño. (25)

Jetlag Social y Retroalimentación Positiva en la Disrupción del Cronotipo:

El jetlag social es el desalineamiento de la fase circadiana individual, producto de los compromisos sociales que cada uno debe asumir como miembro de una sociedad (trabajo, familia, amigos, estudios, etc.) (25) (27).

Factores como el aumento de la luz artificial y el desmedro de la luz natural pueden alterar el tiempo medio de sueño. Otros factores como las horas de viaje o la realización de horas extras en el trabajo también tienen efectos similares (27).

Un desalineamiento de la fase circadiana individual de por lo menos 1 hora, genera en el individuo un aumento tanto de la frecuencia como de la intensidad de los dolores percibidos (25) (27).

Otros autores vislumbran una suerte de tríada que involucra: la privación del sueño, adquisición de hábitos nocivos y el incremento de la frecuencia/intensidad del dolor percibido, que además tiende a retroalimentarse. Esto se ejemplifica con la teoría del "efecto espada de doble filo" (22), en donde los individuos recurren a la ingesta primaria de café y secundaria de tabaco para mitigar la intensidad de los dolores de cabeza. La cafeína por su parte altera los tiempos y la calidad del sueño, perpetuando dicha

privación del sueño como factor sensibilizador del dolor.

Por otra parte, establece una relación cíclica basada en el *“enfrentamiento de los individuos con cronotipo vespertino con sus obligaciones diarias, sumado a los mecanismos compensatorios para lidiar con ello; individuos vespertinos tienden a dormir mal, lo que se asocia a una mayor frecuencia de dolores de cabeza, espalda y estómago”* (25). Esto los lleva a recurrir a hábitos nocivos como la ingesta de comidas grasosas, bebidas energéticas o el consumo de tabaco, y a un mayor tiempo frente a pantallas (24) lo cual se ha teorizado pueda funcionar como mecanismos compensatorios para mitigar el dolor y/o el sueño (22). Estos hábitos a su vez generan un aumento en la frecuencia de los dolores anteriormente mencionados, que pueden retrasar los horarios de sueño, haciendo que presenten un sueño alterado y perpetuando este ciclo.

De esta forma es necesario observar el fenómeno de una manera multifactorial, donde los factores externos e internos, terminan provocando una desregulación del ciclo circadiano intrínseco, y por lo tanto un aumento en la percepción del dolor que a su vez empeora la desregulación de manera bidireccional.

Intervenciones terapéuticas del cronotipo.

Dentro de las posibles intervenciones directas en el cronotipo, existe la fototerapia, que consiste en la exposición a luz brillante durante las mañanas, esta mejora la calidad de sueño, adelanta la fase circadiana, es decir el peak de melatonina ocurre más temprano. Existen diversos estudios que analizan los efectos de la fototerapia, dentro de los resultados se ha tenido evidencia significativa de una disminución del dolor en distintas patologías crónicas, como fibromialgia (9) y dolor de espalda baja crónico (27), lo cual es coincidente con que un cronotipo matutino esté asociado a una menor sensibilidad del dolor.

Limitaciones

Las limitaciones de este estudio están relacionadas con la escasa evidencia

encontrada que relacionan particularmente cronotipo y dolor, ya que muchos estudios utilizaban los términos de ritmo circadiano aplicado en la ritmicidad circadiana de distintas patologías algésicas, más que en el impacto del cronotipo mismo sobre la percepción (intensidad, frecuencia, duración) del dolor en el individuo. No se realizó un análisis de los posibles sesgos de los estudios a analizar, debido a que es una revisión bibliográfica.

Proyecciones futuras y sugerencias de investigación

Al realizar la búsqueda nos percatamos de una limitada información sobre el cronotipo y el dolor dental, un aspecto recurrente dentro de a la hora de resolver problemas de salud relativos al ámbito profesional odontológico

Esta investigación da un hincapié para la comunidad odontológica para dar conocimiento de la existencia de los cronotipos y su relación con el dolor en general y promover que se realicen investigaciones aplicadas al ámbito clínico odontológico para un mejor y/o más preciso manejo del dolor.

Planteamos indagar en esta área (cronobiología) que es reciente y sugerimos la idea de relacionar el cronotipo con el dolor dental; a raíz de ello y a su vez sería aplicable la cronoterapia, por ejemplo; para los procedimientos dentales que producen dolor posterior a la intervención, como por la extracción de terceros molares (18). Para ello proponemos realizar un estudio en el cual se aplique una evaluación del dolor a través de la escala de valoración numérica (EVN), siendo una de las más recomendadas en la literatura (15); el uso del test MCTQ para la determinación del cronotipo (9) y el análisis del “jetlag social” individual al determinar la diferencia entre, los valores del sueño durante días de trabajo y los días libres en pacientes con intervención programada en la extracción de terceros molares (18). También evaluar el horario de intervención de la extracción, pues se ha demostrado que la aplicación de otros tratamientos, a distintas horas del día, pueden producir una variación en el dolor que experimenta el paciente.

- La deuda y privación del sueño y por sí solos puede generar una modulación

alterada del dolor, por lo cual deben ser considerados dentro de los factores confusores para la evaluación del dolor.

- Dentro de las sugerencias metodológicas consideramos importante destacar que la mayoría de los estudios son de tipo asociativo, por lo cual no se puede determinar una direccionalidad de la causalidad. Por ello se recomienda indagar en la correlación del cronotipo y el dolor.

Conclusión

En conclusión, en la literatura científica existe evidencia significativa que demuestra una relación de tipo asociativa entre el cronotipo y el dolor en humanos en diversas patologías algésicas. El cronotipo vespertino está asociado a una mayor sensibilidad al dolor.

Por otra parte, el cronotipo vespertino presenta una disminución de la eficacia del sistema de modulación del dolor descendente.

Existen factores asociados que potencian esta sensibilidad, como la depresión, ansiedad, privación del sueño >2 horas, jet lag social >1 hora, consumo de sustancias como el café, tabaco, bebidas energéticas/gaseosas /alcohólicas, el tiempo frente a pantallas.

Consideramos el Jetlag social como la consecuencia última de una serie de factores ambientales y sociales a los que los sujetos están expuestos de manera inevitable por el hecho de estar inmersos en una sociedad cuyo ritmo de vida está orientado a un cronotipo de tipo matutino, así como un probable punto de partida de una espiral descompensatoria que altera los ritmos naturales de los individuos vespertinos y los lleva a adoptar hábitos nocivos que afectan su salud y fase circadiana individual en aras de cumplir con las obligaciones laborales/académicas o sociales que su entorno demanda.

Es necesario realizar investigaciones a futuro con un diseño de estudio prospectivo

para estudiar la correlación entre cronotipo y dolor.

Conflictos de Interés

Los autores no reportan conflictos de interés. Los autores son únicamente responsables por los contenidos y redacción de esta investigación.

Referencias bibliográficas

1. Janjic K, Agis H. Chronodentistry: the role & potential of molecular clocks in oral medicine. *BMC Oral Health*. 2019; 19:32. doi: 10.1186/s12903-019-0720-x
2. Levandovski R, Sasso E, Hidalgo M. Chronotype: a review of the advances, limits and applicability of the main instruments used in the literature to assess human phenotype. *Trends Psychiatry Psychother*. 2013; 35 (1): 3-11. doi: 10.1590/s2237-60892013000100002
3. Lemmer B, Labrecque G. Chronopharmacology and Chronotherapeutics: Definitions and Concepts, *Chronobiol Int*. 1987; 4(3); 319-329, doi: 10.3109/07420528709083522
4. Pérez Fuentes J. Versión actualizada de la definición de dolor de la IASP: un paso adelante o un paso atrás. *Rev. Soc. Esp. Dolor*. 2020; 27(4)
5. Raja N et al. "The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises." *Rev Pain*. 2020; 161(9); 1976-82. doi:10.1097/j.pain.0000000000001939
6. Puebla F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S.: Dolor iatrogénico. *Oncología (Barc.)*. 2005; 28 (3): 33-37
7. Thong I, Jensen M, Miró J, Tan G. The validity of pain intensity measures: what do the NRS, VAS, VRS, and FPS-R measure?. *Scand. J. Pain*. 2018; 18(1); 99-07. doi: 10.1515/sjpain-2018-0012
8. Ortega A, Bilbao T, Vélez M, et al. Cronotipo, composición corporal y resistencia a la insulina en estudiantes universitarias. *RCAN*. 2018; 28(2): 272-86
9. Carvalho F., Pedrazzoli M., Gasparin A., dos Santos F., Zortea M., et al. PER3 variable number tandem repeat (VNTR) polymorphism modulates the circadian variation of the descending pain modulatory system in healthy subjects.

- Scientific Reports. 2019; 9: 9363. doi: 10.1038/s41598-019-45527-y
10. Camargo A, et al. The timing and circadian rhythm of pain: new concepts for timely and opportune nursing care. *Actual. Enferm.* 2011; 14:3
 11. Romo-Nava F, et al. Evening chronotype as a discrete clinical subphenotype in bipolar disorder. *J. Affect. Disord.* 2020; 266: 556-62. doi: 10.1016/j.jad.2020.01.151
 12. Jankowski, K. Morning types are less sensitive to pain than evening types all day long. *Eur J Pain.* 2013; 17:1068-73. doi: 10.1002/j.1532
 13. Tassino B, Horta S, Santana N, Levandovski R, Silva A. Extreme late chronotypes and social jetlag challenged by Antarctic conditions in a population of university students from Uruguay. *Sleep Sci.* 2016; 9 (1); 20-8. doi: 10.1016/j.slsci.2016.01.002
 14. Vitale JA, Roveda E, Montaruli A, Galasso L, Weydahl A, Caumo A, Carandente F. Chronotype influences activity circadian rhythm and sleep: differences in sleep quality between weekdays and weekend. *Chronobiol Int.* 2015; 32(3): 405-15. doi: 10.3109/07420528.2014.986273
 15. Cruz M, Sousa B, De Laat A. Sleep and Orofacial Pain: Physiological Interactions and Clinical Management. *Updates in Sleep Neurology and Obstructive Sleep Apnea.* 2019; doi: 10.5772/intechopen.86770
 16. Kim M, Chung J, Kho Hm Park J. The Circadian Rhythm Variation of Pain in the Orofacial Region. *J Oral Med Pain.* 2015; 40(3): 89-95. <https://doi.org/10.14476/jomp.2015.40.3.89>
 17. DE Marco G, et al. The influence of flap design on patients' experiencing pain, swelling, and trismus after mandibular third molar surgery: a scoping systematic review. *J Appl Oral Sci.* 2021; (29): e20200932 doi: 10.1590/1678-7757-2020-0932
 18. Nourwali I. The effects of platelet-rich fibrin on post-surgical complications following removal of impacted wisdom teeth: A pilot study. *J Taibah Univ Med Sc.* 2021; 16(4): 521-8. <https://doi.org/10.1016/j.jtumed.2021.02.004>
 19. Onwuka Ch, et al. Does Preoperative Dental Anxiety Play a Role in Postoperative Pain Perception After Third Molar Surgery? *Ann Afr Med.* 2020;

- 19(4): 269-73. doi: 10.4103/aam.aam_68_19
20. Mustafa A. Prevalence of Impacted Pre-Molar Teeth in College of Dentistry, King Khalid University, Abha, Kingdom of Saudi Arabia. *J int Oral Health* 2015; 7(6): 1-3
21. Levine D, Ramsey K, Bass J. Circadian NAD(P)(H) cycles in cell metabolism. *Semin Cell Dev Biol.* 2021; S1084-9521(21)00195-6. doi:10.1016/j.semcdb.2021.07.008
22. Ong J, Taylor H, Park M, Burgess H, Fox RS, et al. Can Circadian Dysregulation Exacerbate Migraines? *Headache.* 2018; 58(7): 1040-51. doi: 10.1111/head.13310. Epub 2018 May 4. PMID: 29727473; PMCID: PMC6113105.
23. Barloese M, et al. Chronorisk in cluster headache: A tool for individualised therapy?. *Cephalalgia.* 2018; 38: 2058-67. doi: 10.1177/0333102418769955
24. Olofsgård F J, et al. PER Gene Family Polymorphisms in Relation to Cluster Headache and Circadian Rhythm in Sweden. *Brain Sciences.* 2021; 11(8): 1108. doi: 10.3390/brainsci11081108
25. Türkoğlu G, Selvi Y. The relationship between chronotype, sleep disturbance, severity of fibromyalgia, and quality of life in patients with fibromyalgia. *Chronobiol Int.* 2020; 37(1): 68-81. doi: 10.1080/07420528.2019.1684314. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31687843
26. Gariépy G, Doré I, Whitehead RD, Elgar FJ. More than just sleeping in: a late timing of sleep is associated with health problems and unhealthy behaviours in adolescents. *Sleep Med.* 2019; 56: 66-72. doi: 10.1016/j.sleep.2018.10.029
27. Kirarslan O, Yildirim B, Tekeli A, Koca C, Igneci M. Possible sleep and awake bruxism, chronotype profile and TMD symptoms among Turkish dental students. *Chronobiol Int.* 2021; 38(9): 1367-74. doi: 10.1080/07420528.2021.1931279
28. Komada Y, et al. Social jetlag and menstrual symptoms among female university students. *Chronobiology International.* 2018; 36: 258-64. doi: 10.1080/07420528.2018.1533561
29. Burgess H, Rizvydeen M, Kimura M, Pollack M, Hobfoll S, et al. An Open Trial of Morning Bright Light Treatment Among US Military Veterans with Chronic Low

- Back Pain: A Pilot Study. *Pain Med.* 2019; 1;20(4): 770-78. doi: 10.1093/pm/pny174
30. Zheng, L, Ehardt, L, McAlpin, B, About, I, Kim, D, Papagerakis, S, & Papagerakis, P. The tick tock of odontogenesis. *Experimental Cell Research.* 2014; 325(2): 83–89. doi:10.1016/j.yexcr.2014.02.007
31. Chang, A-M, et al. Chronotype Genetic Variant in PER2 is Associated with Intrinsic Circadian Period in Humans. *Scientific Reports.* 2019; 9(1). doi:10.1038/s41598-019-41712-1