

MECANISMOS DE DOLOR Y FACTORES PSICOSOCIALES EN LOS TRASTORNOS ASOCIADOS AL LATIGAZO CERVICAL

TESIS DOCTORAL

**por
Pablo Bellosta López**



**Universidad San Jorge
Facultad de Ciencias de la Salud**

Villanueva de Gállego 2022

MECANISMOS DE DOLOR Y FACTORES PSICOSOCIALES EN LOS TRASTORNOS ASOCIADOS AL LATIGAZO CERVICAL

TESIS DOCTORAL

**por
Pablo Bellosta López**

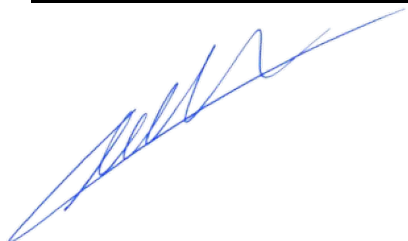
**Universidad San Jorge
Facultad de Ciencias de la Salud**

Villanueva de Gállego 2022



Directores:

Luis Enrique Roche Seruendo



Víctor Doménech García



A quienes están y aquí siguen.

A quienes están, pero ya se fueron.

A quienes se fueron, pero todavía siguen.

Gracias por todo.

Gracias a ti.

AGRADECIMIENTOS

A quienes han figurado como mis directores de tesis en algún momento: a Pablo, por tu labor y puertas abiertas durante mis primeros años de carrera investigadora; a Luis, por tu entereza y todo el apoyo proporcionado como tutor académico; y, especialmente, a Víctor, por el trabajo del día a día, la ilusión y el crecimiento exponencial que compartimos y que quiero poder seguir compartiendo durante muchos años más.

A todos los organismos y entidades que han contribuido a financiar mi periodo investigador predoctoral: al Ministerio de Universidades, mediante las becas FPU19/05237, EST21/00453, EST22/00231; al Gobierno de Aragón, mediante la beca FPI 2018 (CPB09/18) cofinanciada por el "Programa Operativo FSE Aragón 2014-2020, Construyendo Europa desde Aragón"; y al banco Sabadell, mediante la beca de formación de investigadores en la Universidad San Jorge 2017.

A las personas y a los centros que me acogieron para realizar una estancia de investigación: a Steffan, por ejercer como "director en la sombra" y darme la posibilidad de formar parte de las líneas de investigación en la Universidad de Aalborg y el Departamento de Ciencias de la Salud y Tecnología; y a Pedro y Francesco, por integrarme desde el primer día como un miembro más del equipo de GSpine4 en el IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi y permitirme trabajar con la base de datos SpineReg.

A todo el equipo de Prevent4Work (Thor, Morten, Steffan, Priscilla, Palle, Allan, Pedro, Francesco, Antonietta, Susana, Javier, Nacho y Tarek), junto a los que he superado un reto que va mucho más allá de una tesis doctoral y dónde he tenido la oportunidad de vivir lo que es coordinar un proyecto europeo en carne propia. Pese a momentos puntuales de tensión e incertidumbre, ha sido una experiencia que ha merecido la pena y, esta, Javi y Liliana, solamente ha sido posible gracias a vuestro trabajo y apoyo en el día a día.

A la Universidad San Jorge y a todas las personas que forman y formaron parte de esta institución. Especialmente a Luis, a Pilar y a Beatriz como Vicerrectores de Investigación; a Eduardo y a Laura como Coordinadores de la Comisión Académica de Doctorado en Ciencias de la Salud; a Pilar, a Susana, y a Esther del equipo de la Oficina de Transferencia de Resultados de Investigación; a Carmen y a Paula del Departamento Jurídico; a Mapi como Vicedecana de Fisioterapia; a Sara, a Adrián y a Eva por vuestra paciencia y comprensión a lo hora de reservar espacios y material; a Isaac y a Javi por vuestro apoyo y ayuda a la hora de hacer tantas grabaciones; a Andrés y a Víctor por saludarme tantos días con una sonrisa independientemente de si eran las 7 de la mañana o las 9 de la tarde; y a Montse, por cada día en el comedor. Y, muy especialmente, a Carmen, por lo que me has enseñado, demostrado y compartido, pero, sobre todo, por esa sensación entremezclada de tranquilidad, seguridad y valentía que me daba el saber que estabas ahí.

A todos los integrantes de los grupos de investigación con los que he tenido la suerte de trabajar y aprender conjuntamente durante mi fase predoctoral. Especialmente a María, por abrirme las puertas de tu casa y compartir conmigo tu experiencia investigadora que tanto uso le sigo dando; y a todo el equipo de MOTUS, con quienes me siento afortunado de poder seguir creciendo en la nueva etapa que comienzo.

A mi madre, a mi padre y a mi hermano; a mis abuelos Máxima y Faustino, y María y Paco; a mi tía y madrina Adela, a mis primos Sara, Raquel y Román, y todos sus hijos; a mis tías Cuqui y Lourdes; a mi familia; a mis amigos Toño y Julia; por desearme siempre lo mejor, por alegraros de mis alegrías, por estar ahí. Os quiero.

Gracias.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL	VII
ÍNDICE DE FIGURAS	XI
ÍNDICE DE TABLAS	XV
GLOSARIO DE ABREVIATURAS	XVII
RESUMEN	XIX
ABSTRACT	XXI
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS	1
1.2. TRASTORNOS ASOCIADOS AL LATIGAZO CERVICAL	3
1.2.1. Diagnóstico y caracterización clínica.....	3
1.2.2. Carga e impacto socioeconómico.....	4
1.2.3. Posicionamiento actual de la comunidad científica	4
1.2.4. Tratamiento fisioterápico	5
1.2.5. Factores de riesgo y pronósticos de cronificación de los síntomas.....	6
1.3. MECANISMOS DE DOLOR.....	7
1.3.1. Quantitative Sensory Testing	8
1.3.2. Mecanismos de dolor en los trastornos asociados al latigazo cervical	11
1.4. FACTORES PSICOSOCIALES.....	12
1.4.1. Factores psicosociales en los trastornos asociados al latigazo cervical	15
2. JUSTIFICACIÓN	17
3. HIPÓTESIS	19

4. OBJETIVOS	21
5. AIMS.....	23
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	25
6.1. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y SÍNTESIS DE DATOS BASADA EN METAANÁLISIS	25
6.1.1. Diseño de estudio y registro	25
6.1.2. Criterios de elegibilidad de los estudios para la revisión sistemática	25
6.1.3. Fuentes de datos y búsquedas	26
6.1.4. Selección de estudios	26
6.1.5. Extracción de datos	26
6.1.6. Evaluación del riesgo de sesgos	27
6.1.7. Criterios de elegibilidad de los estudios para la síntesis de datos.....	28
6.1.8. Síntesis de datos	28
6.2. ESTUDIO DE COHORTE	29
6.2.1. Participantes	29
6.2.2. Consideraciones éticas	30
6.2.3. Cálculo del tamaño muestral	30
6.2.4. Protocolo	31
6.2.5. Tratamiento estandarizado en el grupo TAL.....	32
6.2.6. Percepción subjetiva de dolor y de discapacidad	34
6.2.7. Factores psicosociales.	34
6.2.8. Algómetro.....	35

6.2.9. Protocolo de familiarización	36
6.2.10. Umbrales de dolor a la presión.....	37
6.2.11. Tolerancia de dolor a la presión y modulación condicionada del dolor.....	39
6.2.12. Área de dolor inducido por presión.....	40
6.2.13. Análisis estadístico	41
7. RESULTADOS	43
7.1. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y SÍNTESIS DE DATOS BASADA EN METAANÁLISIS	43
7.1.1. Calidad metodológica de los estudios seleccionados	43
7.1.2. Síntesis de los estudios seleccionados en la revisión sistemática	47
7.1.3. Características de los estudios.....	66
7.1.4. Modalidades y hallazgos en variables de QST.....	66
7.1.5. Cuestionarios y hallazgos sobre factores psicosociales	67
7.1.6. Relación entre medidas QST y cuestionarios sobre factores psicosociales .	68
7.1.7. Síntesis de datos cuantitativa.....	69
7.2. ESTUDIO DE COHORTE	88
7.2.1. Niveles de discapacidad	90
7.2.2. Perfil sensorial ante estímulos nocivos (pruebas QST).....	90
7.2.3. Factores psicosociales	98
7.2.4. Fiabilidad a corto y largo plazo de las medidas QST.....	99
8. DISCUSIÓN	102

8.1.	Perfil sensorial ante estímulos nocivos y factores psicosociales en población con TAL en fase aguda y crónica.	102
8.2.	Fiabilidad a corto y largo plazo de medidas QST.....	107
8.3.	Limitaciones.....	110
8.4.	Implicaciones clínicas	112
8.5.	Consideraciones metodológicas para futuros estudios	114
9.	CONCLUSIONES	116
10.	CONCLUSIONS.....	118
11.	PERSPECTIVAS DE FUTURO	120
12.	BIBLIOGRAFÍA.....	121
13.	ANEXOS	153

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema del diseño y el calendario del estudio.	32
Figura 2. Representación del algómetro de mano digital SOMEDIC.	35
Figura 3. Posicionamiento de los participantes durante las valoraciones con algómetro en las sesiones experimentales.	37
Figura 4. Puntos de evaluación bilateral del umbral del dolor por presión sobre el esplenio, el trapecio superior y el soleo. Puntos de evaluación de la modulación condicionada del dolor contralateral al estímulo condicionante (manguito de presión). Estimulación de presión supraumbral sobre el músculo infraespinoso del brazo dominante.	38
Figura 5. Representación gráfica del procedimiento de búsqueda y selección de la literatura siguiendo las recomendaciones PRISMA.	44
Figura 6. Diagramas de efectos para la síntesis del tamaño de efecto g de Hedges para las cohortes de estudios de trastornos asociados al latigazo cervical en fase crónica que evalúan al inicio, ≤ 3 meses, 6 meses y ≥ 12 meses niveles de discapacidad, medidas QST y factores psicosociales.	72

Figura 7. Diagramas de efectos para la síntesis del tamaño de efecto g de Hedges para las cohortes de estudios de trastornos asociados al latigazo cervical en fase aguda que evalúan al inicio, ≤ 3 meses, 6 meses y ≥ 12 meses niveles de discapacidad, medidas QST y factores psicosociales. 78

Figura 8. Diagrama de flujo de los participantes en el estudio de cohorte para el grupo con trastornos asociados al latigazo cervical y el grupo control compuesto por participantes sanos, libres de dolor, emparejados por sexo y edad con el grupo con trastornos asociados al latigazo cervical. 88

Figura 9. Evolución de los niveles de discapacidad en el grupo con trastornos asociados al latigazo cervical según las puntuaciones en el Índice de Discapacidad Cervical. 90

Figura 10. Evolución de los umbrales de dolor a la presión en el músculo esplenio de la cabeza, trapecio superior, infraespinoso y sóleo para el grupo con trastornos asociados al latigazo cervical y el grupo control. 91

Figura 11. Evolución de la tolerancia al dolor por presión mediante un manguito inflable en el brazo para el grupo con trastornos asociados al latigazo cervical y el grupo control. 92

Figura 12. Evolución de la modulación condicionada del dolor en el músculo esplenio de la cabeza, trapecio superior y sóleo para el grupo con trastornos asociados al latigazo cervical y el grupo control. 93

Figura 13. Evolución de la distribución del dolor inducido por presión en el músculo infraespinoso para el grupo con trastornos asociados al latigazo cervical y el grupo control. 94

Figura 14. Evolución de las puntuaciones en la escala de catastrofismo ante el dolor, la escala de kinesiofobia de Tampa y el inventario de depresión de Beck para el grupo con trastornos asociados al latigazo cervical y el grupo control. 98

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Intervenciones utilizadas en la rehabilitación estandarizada de fisioterapia.	33
Tabla 2. Calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión sistemática.	45
Tabla 3. Estudios incluidos en la síntesis de datos cualitativa.	47
Tabla 4. Características de los participantes y períodos de valoración.	89
Tabla 5. Correlaciones entre las variables QST en cada una de las valoraciones para el grupo con trastornos asociados al latigazo cervical.	95
Tabla 6. Correlaciones entre las variables QST en cada una de las valoraciones para el grupo control.	96
Tabla 7. Indicadores de fiabilidad de los umbrales de dolor a la presión, de la tolerancia al dolor por presión, de la modulación condicionada del dolor y la distribución del dolor inducido por presión a las 2 semanas y 6 meses en comparación con la valoración basal	100

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

IDC – Índice de Discapacidad Cervical.

MCD – Modulación condicionada del dolor.

QST – *Quantitative Sensory Testing* / Test sensoriales cuantitativos.

TAL – Trastornos asociados al latigazo cervical.

TDP – Tolerancia al dolor por presión.

UDC – Umbrales de dolor al calor.

UDF – Umbrales de dolor al frío.

UDP – Umbrales de dolor a la presión.

RESUMEN

Contexto y objetivo: Los trastornos asociados al latigazo cervical (TAL) se caracterizan por alteraciones en la nocicepción y la presencia de altos niveles de factores psicosociales. Sin embargo, no está claro cómo estos factores interactúan o se comportan a lo largo del tiempo. Este proyecto de tesis investigó la relación entre las medidas de nocicepción y los factores psicosociales.

Metodología: En primer lugar, se realizó una revisión sistemática y metaanálisis de los estudios que, en TAL agudo y crónico, evaluaban a la vez medidas de nocicepción y de factores psicosociales. En segundo lugar, se llevó a cabo un estudio observacional con 22 casos de TAL agudo y 22 controles sanos antes y después de un tratamiento de fisioterapia estandarizado. Se evaluaron variables de discapacidad, nocicepción (umbrales de dolor a la presión, modulación condicionada del dolor y distribución del dolor) y psicosociales (niveles de depresión, miedo al movimiento y catastrofismo ante el dolor).

Principales hallazgos: Las alteraciones en la nocicepción estuvieron acompañadas de peores puntuaciones en los cuestionarios de factores psicosociales tanto en casos de TAL agudo como crónico. Sin embargo, los niveles de discapacidad, medidas de nocicepción y factores psicosociales no siguieron una evolución similar. Mientras que en TAL agudo hubo grandes mejoras hasta los 12 meses en niveles de discapacidad, umbrales de dolor a la presión en el cuello y factores psicosociales; los participantes con WAD crónico solo mostraron pequeñas mejoras a los 3 meses. Por otro lado, el estudio observacional mostró al inicio del estudio peores resultados en el grupo TAL frente al grupo control para todas las variables. El grupo TAL, después del tratamiento, mejoró los umbrales de dolor a la presión en el cuello y mostró menores puntuaciones en todos los cuestionarios de factores psicosociales. Sin embargo, no se observaron cambios en la modulación condicionada ni en la distribución del dolor pese a una reducción de la discapacidad en el grupo TAL.

ABSTRACT

Background and aim: Whiplash-associated disorders (WAD) represent a multifactorial condition often accompanied by alterations in nociception and high levels of psychosocial factors. However, it is unclear how these factors interact or whether they change over time. This thesis project investigated the relationship between pain-sensory measures and psychosocial factors.

Methodology: First, a systematic review and metaanalysis-based synthesis was performed for studies simultaneously evaluating pain-sensory measures and psychosocial factors in acute and chronic WAD. Second, an observational study with 22 acute WAD cases and 22 matched healthy controls was conducted before and after standardized physiotherapy treatment. Disability, pain sensory (pressure pain thresholds, conditioned pain modulation, and pain distribution), and psychosocial (levels of depression, fear of movement, and pain catastrophizing) variables were assessed.

Main findings: Impaired noxious stimulus processing in acute and chronic WAD occurs together with worse scores on questionnaires assessing psychosocial factors. However, disability levels, QST measures, and psychosocial factors did not follow a similar trajectory. While acute WAD participants showed moderate to large improvements up to 12 months in disability levels, neck pressure pain thresholds, and psychosocial factors; participants with chronic WAD showed only small improvements in disability levels and neck pressure pain thresholds and moderate improvements in psychosocial factors at 3 months. The observational study recorded between-group differences at baseline for all variables. The WAD group improved local pressure pain thresholds after treatment compared to baseline. Furthermore, the WAD cases reported improvements in all other psychosocial variables. However, no changes in conditioned pain modulation or pain distribution were observed within the WAD group.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS

Los trastornos musculoesqueléticos suponen la principal causa de discapacidad a nivel mundial ⁽¹⁾ y por tanto la primera necesidad de programas de rehabilitación ⁽²⁾. En Europa, aquellos trastornos musculoesqueléticos que cursan con dolor persistente y recurrente son los que conllevan un mayor coste sanitario, afectado anualmente a 200 millones de personas y con un coste asociado de 441.000 millones de euros ⁽³⁾. En este contexto, los trastornos musculoesqueléticos que cursan con dolor persistente y están relacionados con la columna vertebral (dolor lumbar y dolor cervical), se consideran la principal contribución a esa carga socio-sanitaria ⁽⁴⁾.

El término trastorno musculoesquelético hace referencia a los problemas de salud asociados a alteraciones de estructuras corporales como los músculos, las articulaciones, los tendones, los ligamentos, los nervios, los cartílagos y los huesos ⁽⁴⁾. Los trastornos musculoesqueléticos pueden clasificarse en diferentes categorías diagnósticas que incluyen tendinopatías (p. ej. del manguito rotador en el hombro), neuropatías (p. ej. de atrapamiento o de compresión de un nervio), problemas óseos (p. ej. artrosis), asociados a ligamentos (p. ej. esguinces), articulares (p. ej. patología meniscal) o musculares (p. ej. roturas fibrilares); además de en otras categorías como trastornos inflamatorios y autoinmunes (p. ej. artritis reumatoide, lupus, espondilitis o anquilosante) o trastornos de dolor generalizados (p. ej. fibromialgia) ⁽⁵⁾. No obstante, la mayor prevalencia se da dentro de la categoría de los trastornos musculoesqueléticos no específicos, que hacen referencia a cuadros de dolor más o menos localizados, pero en los que no se puede objetivar la causa subyacente del dolor (p. ej. dolor cervical o lumbar inespecífico) ⁽⁴⁾.

El síntoma más común de los trastornos musculoesqueléticos es el dolor, pero también pueden estar presentes otros síntomas tales como inflamación, debilidad, rigidez, fatiga, pérdida de movilidad y funcionalidad. Además, estos trastornos también pueden favorecer una disminución de la concentración, así como de la resistencia física y psicológica ⁽⁶⁾.

En la inmensa mayoría de los casos con trastornos musculoesqueléticos, el dolor se resuelve por sí solo o en un breve periodo de tiempo. Sin embargo, para aproximadamente un 20% de personas se vuelve recurrente y persistente en el tiempo, convirtiendo el dolor en el principal problema que limita la actividad diaria de la persona que lo padece ⁽⁷⁾. El dolor persistente, también denominado dolor crónico, se define como el dolor que dura o se repite durante más de 3 meses, más allá del tiempo teórico de curación de una lesión ⁽⁸⁾. Pese a que algunos casos el dolor musculoesquelético están asociados a un daño o lesión real, en la mayoría de las situaciones en las que el dolor se cronifica no es posible (al menos con la tecnología actualmente disponible) identificar una causa anatómica o biomecánica clara que lo justifique ⁽⁹⁾.

Se estima que el dolor crónico asociado a trastornos musculoesqueléticos afecta al 20-33% de la población mundial ⁽¹⁰⁾. Además, el dolor crónico asociado a trastornos musculoesqueléticos puede tener un impacto psicosocial negativo, tanto en el funcionamiento emocional, la participación social y laboral, o las preocupaciones sobre el futuro ⁽¹¹⁾. En este sentido, el dolor crónico asociado a trastornos musculoesqueléticos es la segunda causa más común de discapacidad en el lugar de trabajo, resultando el 50% de los casos en ausencias y bajas laborales, y suponiendo el 40-50% del coste total de todas las alteraciones relacionadas con el trabajo que afectan a la salud ⁽¹²⁾.

Uno de los trastornos musculoesqueléticos que ha demostrado ser un reto especial es el etiquetado como “trastornos asociados al latigazo cervical”.

1.2. TRASTORNOS ASOCIADOS AL LATIGAZO CERVICAL

1.2.1. Diagnóstico y caracterización clínica

El diagnóstico de dolor de cuello y otros trastornos asociados al latigazo cervical (en adelante TAL) tras haber sufrido un accidente de tráfico es algo habitual, afectando a más del 80% de los casos ^(13,14). Desde un punto de vista biomecánico, el mecanismo lesional durante el accidente de tráfico se caracteriza por un movimiento brusco de hiperextensión e hiperflexión de la columna cervical a consecuencia de la aceleración y desaceleración de la cabeza, siendo TAL el término que define al conjunto de manifestaciones clínicas que se derivan después ⁽¹⁵⁾.

Las personas con TAL habitualmente presentan desde síntomas como dolor o sensación de rigidez cervical, cefaleas o alteraciones del sueño hasta signos musculoesqueléticos, como la reducción del rango de movimiento cervical activo o una alteración en los patrones de reclutamiento muscular ^(16,17). No obstante, dentro de la comunidad científica, la clasificación más usada para categorizar el grado de severidad del TAL es la propuesta por la *Quebeck Task Force*, en la que se diferencian 5 grados en función de la clínica presentada ⁽¹⁵⁾. Concretamente, el “grado 0”, caracterizado por la ausencia de dolor y limitaciones de movimiento; el “grado I”, caracterizado por la presencia de dolor, rigidez o una sensibilidad aumentada en la región cervical sin presencia de limitaciones de movimiento; el “grado II”, caracterizado por la presencia de dolor, rigidez o una sensibilidad aumentada en la región cervical acompañada de una reducción del rango de movimiento; el “grado III”, caracterizado por la presencia de dolor, rigidez o una sensibilidad aumentada en la región cervical, con o sin limitaciones del rango de movimiento, acompañada por signos neurológicos, tales como una disminución o ausencia de reflejos tendinosos profundos, una debilidad muscular o un

déficit sensitivo; y el “grado IV”, caracterizado por la existencia de fractura o luxación vertebral evidenciada mediante una prueba de radiodiagnóstico ⁽¹⁵⁾.

1.2.2. Carga e impacto socioeconómico

Aproximadamente un tercio de los casos con TAL presenta una recuperación completa a los 3 meses tras el accidente de tráfico ⁽¹⁸⁻²⁰⁾, mientras que otro porcentaje similar no termina de estar libre de síntomas hasta los 6 meses ⁽²⁰⁾. Sin embargo, el tercio restante sigue presentando dolor y discapacidad pasados 6 meses, e incluso años tras el accidente de tráfico ⁽²⁰⁻²²⁾; siendo esta población más propensa a experimentar futuros episodios de dolor y limitación funcional en otras regiones del cuerpo, además de la cervical ⁽²³⁾. Estos factores contribuyen a que el impacto socioeconómico del TAL sea elevado tanto para el sistema sanitario como para la persona que lo padece ⁽²⁴⁻²⁶⁾, estimándose unos costes en Europa cercanos a los 10 billones de euros por año, y siendo los casos de TAL crónicos los responsables de la gran parte de estos costes ⁽²⁷⁾. Estos costes se concentran principalmente en lo relativo al uso de los servicios sanitarios y a las pérdidas de productividad derivados de las bajas laborales, y, en menor medida, a las reclamaciones de indemnización ⁽²⁸⁾.

1.2.3. Posicionamiento actual de la comunidad científica

La comunidad científica considera al TAL como un problema de salud complejo y multifactorial en el que intervienen otros componentes además del daño estructural ⁽¹⁷⁾. De hecho, al igual que se ha observado en diversas condiciones que cursan con dolor ⁽²⁹⁻³³⁾, en una gran proporción de casos de TAL no ha sido posible encontrar relación entre una patología estructural y la intensidad o la duración de los síntomas a pesar del uso de técnicas avanzadas de diagnóstico por la imagen ^(34,35). Esto pone de manifiesto que el

componente estructural por sí mismo no explica los síntomas y la discapacidad en una proporción importante de casos, y que otros mecanismos podrían estar entrando en juego ⁽³⁵⁾. Por lo tanto, con el objetivo de comprender mejor el TAL, es importante investigar este fenómeno multidimensionalmente, e identificar cómo los factores que pueden estar desempeñando un papel en la transición a la cronificación y persistencia del dolor y la discapacidad interactúan y evolucionan a lo largo del tiempo.

1.2.4. Tratamiento fisioterápico

Las recomendaciones fisioterápicas para el abordaje de pacientes con TAL contemplan una intervención multimodal. Esta intervención combina el uso de agentes físicos y terapia manual, junto a modalidades terapéuticas activas que contemplen tanto ejercicios de movilidad y rango de movimiento como de fortalecimiento de la musculatura estabilizadora del cuello y la cintura escapular; además de un programa educativo estructurado sobre aspectos básicos de dolor y desempeño en las actividades del día a día ⁽³⁶⁻³⁸⁾. En este sentido, la educación del paciente con TAL se considera una parte esencial con la que poder eliminar barreras terapéuticas y mejorar la adherencia al tratamiento ⁽³⁹⁾. Los preceptos sobre los que se sustenta la educación del paciente con TAL son: 1) proporcionar información sobre la gravedad de la lesión, destacando que se ha descartado patología grave; 2) fomentar un estilo de vida activo, en contraposición a la inmovilidad, en el que se promueva el volver a la rutina normal lo antes posible; 3) reducir el pensamiento catastrofista y el miedo al movimiento ante acciones cotidianas; 4) proporcionar información positiva sobre el curso de la lesión, pero sin generar falsas expectativas; y 5) en caso de que se alcance un estado crónico, facilitar educación en neurofisiología del dolor ⁽⁴⁰⁾. Además, estudios de revisión concluyen que los programas educativos serían una intervención coste-efectiva en la recuperación de pacientes con

TAL ⁽⁴¹⁾ y cuyos efectos positivos se alcanzarían independientemente de si la información se proporciona de forma verbal o escrita ⁽⁴²⁾.

1.2.5. Factores de riesgo y pronósticos de cronificación de los síntomas

Los principales factores de riesgo para la cronificación de los TAL se consideran tanto a la presencia de niveles altos de dolor como a unos altos niveles de discapacidad en los primeros días después del traumatismo ⁽⁴³⁾. Además, una reciente revisión sistemática elaborada por el grupo de colaboración OPTIMa (*Ontario Protocol for Traffic Injury Management*) resaltó el papel de los factores psicosociales poco después del accidente como un indicador de mal pronóstico de recuperación ⁽⁴⁴⁾. Por otro lado, no hay una evidencia clara de que factores como la edad y el sexo puedan tener capacidad predictiva de una buena o mala recuperación. Igualmente, existen discrepancias sobre la influencia que pueden tener factores tales como la realización y prescripción de pruebas complementarios en los primeros días tras el AT , o el hecho de encontrarse en trámites de recibir una indemnización. No obstante, sí que existe consenso sobre los factores que no han demostrado tener relación con el riesgo de cronificación de los síntomas, tales como la situación laboral, el nivel de estudios, el índice de masa corporal, fumar, o las circunstancias relativas al accidente de tráfico ^(43,44). Finalmente, debido a que el número de investigaciones de alta calidad metodológica que han contemplado otras variables no es numeroso, factores como la hiperalgesia al frío ^(45,46), la presencia de infiltración grasa en la musculatura paravertebral de la columna cervical ⁽⁴⁷⁾ o biomarcadores en sangre liberados por el sistema inmunitario ante la presencia de inflamación ⁽⁴⁸⁾, se postulan como predictores del mantenimiento de la sintomatología más allá de los 3 meses, aunque el nivel de evidencia es moderado.

1.3.MECANISMOS DE DOLOR

Tanto la disminución del dolor como de la discapacidad asociada son los motivos de consulta de fisioterapia más frecuentes entre las personas con trastornos musculoesqueléticos ⁽⁴⁹⁾. Cabe destacar que, a pesar de que la aparición de un trastorno musculoesquelético que cursa con dolor puede haber sido iniciado por una lesión tisular ⁽⁵⁰⁾, se ha sugerido que la persistencia de los síntomas está influida, a nivel del sistema nervioso central, por un procesamiento alterado de los estímulos nocivos (es decir, normalmente dolorosos) ⁽⁵¹⁾ y por niveles elevados de factores psicosociales como el catastrofismo ante el dolor o la depresión ⁽⁵²⁾.

La evaluación del perfil sensorial, entendido como la respuesta general que un individuo presenta ante estímulos nocivos, podría ser útil en algunos pacientes con trastornos musculoesqueléticos que se encuentran en riesgo de desarrollar dolor persistente (por ejemplo, en pacientes con lumbalgia ⁽⁵³⁾, artrosis de rodilla ⁽⁵⁴⁾, o trastornos asociados al latigazo cervical ⁽⁴⁵⁾), ya que puede proporcionar a los profesionales sanitarios información valiosa para decidir y planificar una estrategia de rehabilitación ⁽⁵⁵⁾, ayudar a establecer el pronóstico ^(56,57) y clasificar a los pacientes en subgrupos ⁽⁵⁸⁾.

Actualmente, se acepta que la sensibilidad a estímulos nocivos y la consiguiente experiencia de dolor están moduladas tanto por mecanismos periféricos como por mecanismos centrales ⁽⁵⁹⁾. Por ejemplo, durante un proceso inflamatorio derivado de un traumatismo, a nivel periférico se produce una facilitación de la estimulación de los nociceptores relacionados con las fibras aferentes tipo A δ y tipo C; mientras que a nivel

central se produce un aumento de la excitabilidad de las vías nociceptivas ⁽⁶⁰⁾, pudiendo derivar en una expansión desproporcionada del dolor o en la presencia de hiperalgesia (es decir, un aumento de respuesta dolorosa a estímulos nocivos) en otras regiones anatómicas diferentes a la originalmente afectada ⁽⁶¹⁾.

1.3.1. Quantitative Sensory Testing

La valoración de la sensibilidad ante estímulos nocivos forma parte de un conjunto de test psicofísicos conocidos como test sensoriales cuantitativos (en adelante QST, de su expresión en inglés Quantitative Sensory Testing), que originalmente diseñó el *German Research Network on Neuropathic Pain*, para proporcionar información sobre la pérdida de función y por tanto el daño de las vías sensoriales, incluyendo las nociceptivas, en personas con dolor neuropático ⁽⁶²⁾. Sin embargo, actualmente, también se emplean en la valoración del aumento de función (sensibilización) de las vías sensoriales en condiciones de dolor musculoesquelético ⁽⁶³⁾.

Las medidas de QST se clasifican como estáticas cuando implican la determinación de umbrales de detección (cuando comienza a percibirse un determinado estímulo), umbrales de dolor (cuando comienza el estímulo a percibirse como doloroso) o umbrales de tolerancia (cuando el estímulo doloroso alcanza un determinado nivel o ya no puede tolerarse más) ⁽⁶⁴⁾. De esta manera, una evaluación de la sensibilidad ante estímulos nocivos se realiza a través de la aplicación de estímulos de diferente naturaleza (presión, temperatura, corriente eléctrica, vibración) sobre la región de interés, registrando cuando la persona siente que ese estímulo de intensidad creciente comienza a percibirlo en forma de dolor, o cuando acaba su capacidad para tolerarlo.

A su vez, las medidas QST se clasifican cómo dinámicas cuando pretenden valorar la modulación nociceptiva a nivel del sistema nervioso central ⁽⁶⁴⁾. Estas pruebas dinámicas se caracterizan normalmente por la evaluación de una medida QST estática antes y después de introducir otro nuevo estímulo nociceptivo; y en este caso, se pueden clasificar entre pruebas que pretenden evaluar mecanismos moduladores antinociceptivos y mecanismos moduladores pronociceptivos ⁽⁶⁵⁾.

Los mecanismos moduladores antinociceptivos son aquellos que contribuyen a inhibir la percepción del dolor, y se manifiestan a través de las pruebas de modulación condicionada del dolor y la hipoalgesia inducida por ejercicio; mientras que los mecanismos moduladores pronociceptivos son aquellos que contribuyen a facilitar la percepción de dolor, siendo la sumación temporal del dolor o la sumación espacial del dolor las pruebas de referencia ⁽⁶⁵⁾.

Modulación condicionada del dolor

La modulación condicionada del dolor consiste en la evaluación de un estímulo doloroso de prueba antes y durante, o antes y después, de la aplicación de un segundo estímulo doloroso condicionante ⁽⁶⁶⁾. El concepto de “modulación” hace referencia a la diferencia entre la intensidad inicial y final del estímulo de prueba a la que la persona experimenta dolor; es decir, si una persona siente dolor con el estímulo de prueba a una “intensidad X” antes de introducir un segundo estímulo condicionante (por ejemplo, sumergir la mano en agua helada) y después siente dolor con el estímulo de prueba a una “intensidad Y”, la modulación haría referencia a la diferencia X-Y ⁽⁶⁷⁾. Aunque la inhibición del dolor no es algo que suceda siempre, la mayoría de personas sanas sienten como menos doloroso un estímulo de prueba cuando se aplica junto otro estímulo doloroso en otra zona del cuerpo, que cuando se aplica aisladamente ⁽⁶⁸⁾.

Hipoalgesia inducida por ejercicio

La hipoalgesia inducida por el ejercicio es la respuesta aguda que habitualmente se produce en personas sanas libres de dolor tras una sesión de ejercicio⁽⁶⁹⁾. La hipoalgesia inducida por el ejercicio se caracteriza por una disminución de la sensibilidad a los estímulos dolorosos, con una duración variable, que puede prolongarse más allá de los 30 minutos de la finalización del ejercicio⁽⁷⁰⁾. Al igual que la modulación condicionada, la hipoalgesia inducida por el ejercicio se suele cuantificar aplicando un estímulo doloroso de prueba antes y después de una dosis definida de ejercicio; midiendo los cambios en la sensibilidad al dolor. Se ha observado que tanto el ejercicio aeróbico como el ejercicio de fuerza, tanto el dinámico como el isométrico, inducen hipoalgesia en personas sanas libres de dolor tanto a nivel local (por ejemplo, en los muslos si se hace un ejercicio de fuerza mediante sentadillas o un protocolo de carrera en tapiz rodante) como a nivel general de todo el cuerpo independientemente de la región corporal ejercitada⁽⁷¹⁾.

Sumación temporal del dolor

La sumación temporal es un fenómeno en el que un estímulo de prueba doloroso se repite varias veces inicial a una misma intensidad, y a una frecuencia específica, sobre un mismo punto corporal⁽⁶⁵⁾. En la mayoría de las personas, a pesar de que la intensidad de aplicación del estímulo no cambia (p.ej. misma presión) se evidencia un aumento del dolor experimentado a medida que se suceden los estímulos. Los resultados suelen obtenerse comparando la intensidad de dolor experimentada durante el primer y el último estímulo⁽⁷²⁾. Aunque no existen unos valores estandarizados para determinar la magnitud del cambio, se ha observado que las personas con dolor musculoesquelético crónico presentan una mayor diferencia entre estímulos (mayor sumación) que personas sanas⁽⁶⁵⁾.

Sumación espacial y distribución del dolor

Además, esta sensibilidad a estímulos también se puede valorar a través de la distribución espacial del dolor que produce un estímulo que sobrepasa el umbral del dolor (estímulo supraumbral), aportando información sobre el estado tanto de los mecanismos periféricos como sobre los mecanismos centrales de dolor ^(73,74) (por ejemplo, una mayor área de dolor distribuida a lo largo de varias regiones anatómicas sugiere mayor sensibilidad del sistema nociceptivo).

1.3.2. Mecanismos de dolor en los trastornos asociados al latigazo cervical

En diferentes condiciones de dolor persistente es bastante común encontrar una mayor sensibilidad ante los estímulos nocivos, como pueda ser en forma de reducciones generalizadas de los umbrales de dolor a la presión (en adelante UDP) ^(61,75), no siendo la población con TAL una excepción ⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾. En este sentido, los estudios sobre la sensibilidad ante estímulos nocivos en población con TAL muestran un aumento de la hiperalgesia, no solo en la región cervical sino también en zonas remotas como en la pierna ⁽⁷⁶⁾. Además, se ha observado una mayor área de dolor inducido experimentalmente por suero salino inyectado en tejido muscular en las personas con TAL en comparación con una población sana sin dolor ⁽⁷⁹⁾. El hecho de presentar UDP bajos en zonas remotas junto a una mayor expansión del dolor inducido, implicaría que está presente una facilitación de los mecanismos centrales del dolor indicativas de una sobreactividad de las neuronas del hasta dorsal, siendo el principal una alteración del procesamiento de estímulos nocivos a nivel del sistema nervioso central⁽⁶⁵⁾. Del mismo modo, se ha demostrado que marcadores de la analgesia endógena, como la modulación condicionada del dolor (en adelante MCD), son menos eficaces en los pacientes con TAL en comparación con controles sanos ⁽⁸⁰⁾. Curiosamente, los cambios en el perfil sensorial, entendido como la respuesta

individual ante los estímulos nocivos mediante pruebas QST, parecen surgir ya en la fase aguda del TAL, y tienen una mayor expresión en aquellas personas que presentan una mayor intensidad de los síntomas ^(24,81,82), lo que indicaría que estos podrían contribuir a la gravedad y la duración de los síntomas, y, posiblemente, a otros factores como la discapacidad. No obstante, se desconoce si la reducción del dolor y la discapacidad en el TAL evoluciona de forma similar a las medidas de QST, teniendo en cuenta que la hiperalgesia también está presente en la fase crónica ⁽⁸³⁾.

1.4.FACTORES PSICOSOCIALES

Más allá de los marcadores biomédicos de daño y lesión, se han identificado diversos factores que podrían estar asociados a un mayor riesgo de desarrollar dolor musculoesquelético persistente, tales como el bajo nivel educativo, el aislamiento social, los bajos ingresos, la depresión, la ansiedad, los trastornos del sueño, el trabajo de baja cualificación, ser un inmigrante de primera generación, o ser viudo, divorciado o estar separado ^(84,85). Una vez presente, la experiencia del dolor también puede verse influenciada por procesos de pensamiento poco útiles, por ejemplo, pensamientos y creencias negativas relacionadas con la condición de dolor que pueden contribuir aún más a una espiral negativa de depresión y trastornos de ansiedad ⁽⁸⁶⁾. Los factores psicosociales se definen como procesamientos cognitivos que pueden estar relacionados con la estructura y procesos sociales que influyen en los estados mentales; como, por ejemplo, el miedo o el catastrofismo ante el dolor o las creencias sobre el dolor ⁽⁸⁷⁾. En este sentido, se cree que los factores psicosociales pueden ser factores que perpetúan y facilitan la experiencia del dolor y la alteración de mecanismos centrales del dolor ⁽⁸⁸⁾. Además, la identificación en personas con dolor musculoesquelético de factores indicativos de vulnerabilidad psicológica, tales como la depresión, la ansiedad y el estrés psicológico,

entre otros, pueden contribuir a experimentar mayor dolor en fases iniciales, así como, aumentar el riesgo de desarrollar dolor musculoesquelético crónico a lo largo del tiempo (89).

Dos de los factores más importantes en la experiencia del dolor son el miedo y el catastrofismo, debido a que se ha evidenciado que repercuten en la vigilancia del dolor y, en último término, pueden incluso a llegar a considerarse más incapacitantes que el propio dolor (90). Las creencias sobre el dolor son un componente central de la experiencia del dolor, debido a su influencia en las estrategias de afrontamiento, la gravedad, el estrés emocional y la funcionalidad física (91). La evidencia científica actual sugiere que lo que una persona cree y hace con relación a su dolor, puede influir en la duración del dolor y la discapacidad asociada; y, es por ello, dado que estas creencias son modificables, que la modificación de estas creencias se consideran un objetivo importante para prevenir la cronicidad y tratar la discapacidad relacionada con el dolor (92). Además, a nivel científico se acepta que los factores psicosociales pueden contribuir a alterar el procesamiento del dolor a nivel del sistema nervioso central (a nivel cortical, cerebral o de la médula espinal), lo que interactuaría de alguna forma con el procesamiento de estímulos nocivos; es decir, a que los individuos presenten una mayor sensibilidad al dolor y experimenten dolor con mayor facilidad (93).

Catastrofismo ante el dolor

El catastrofismo ante el dolor es un proceso cognitivo negativo relacionado con la creencia de que el dolor experimentado conllevará las peores consecuencias o evolución posibles (94). Se cree que el catastrofismo ante el dolor es un constructo multidimensional que comprende la rumiación, la magnificación y la desesperación (95). Un ejemplo que ilustra el concepto de catastrofismo ante el dolor sería el de una persona que espera que el dolor que sufre en ese momento va a seguir así durante el resto de su vida o empeorar,

incluso si su dolor fuera leve y estuviera siendo tratado adecuadamente. En pacientes con dolor crónico, aunque no se pueda inferir una relación causal, se ha observado una asociación negativa entre una modulación ineficiente del dolor y altos niveles de catastrofismo ante el dolor ⁽⁹⁶⁾.

Kinesiofobia o miedo al movimiento

La kinesiofobia o miedo al movimiento se define como un miedo excesivo e irracional frente a la realización de movimiento y actividad física por si se llegara a producir una “nueva lesión” ⁽⁹⁷⁾. La kinesiofobia deriva de una autopercepción de vulnerabilidad generada tras una lesión y/o episodio de dolor, y se considera como un factor central en el proceso de transición del dolor agudo al crónico ⁽⁹⁸⁾. Un ejemplo de una persona con altos niveles de kinesiofobia sería aquella que constantemente está vigilando su comportamiento corporal y evita realizar movimientos que considera innecesarios o arriesgados por miedo a experimentar dolor o incluso llegar a lesionarse y producir un daño en los tejidos.

Depresión y Ansiedad

Habitualmente las personas con dolor musculoesquelético crónico presentan signos de depresión y ansiedad, contribuyendo a la discapacidad inherente al dolor ⁽⁹⁹⁾.

La depresión es un trastorno del estado de ánimo que provoca una sensación persistente de tristeza y pérdida de interés por la vida, que puede generar problemas en la realización de las actividades del día a día ⁽¹⁰⁰⁾. La depresión afecta negativamente la forma de sentir, pensar y comportarse de la persona que la padece, y puede provocar diversos problemas emocionales y físicos que disminuyen el desempeño laboral y doméstico, estando asociada a los casos con dolor crónico ⁽¹⁰¹⁾.

La ansiedad se define como un estado de ánimo orientado al futuro que consiste en un sistema de respuesta complejo (cognitivo, afectivo, fisiológico y conductual) asociado a la anticipación de acontecimientos o circunstancias percibidas como potencialmente amenazantes. Un estado de ansiedad mantenido se desencadena cuando hay una sobreestimación de la amenaza percibida o una valoración errónea del peligro de una situación (p. ej. asociada al dolor) que conduce a respuestas excesivas e inapropiadas (102).

Estrés psicológico

El estrés se define como un proceso en el que las demandas del entorno ponen a prueba la capacidad de adaptación de un organismo (103). Se acepta que para las personas con dolor crónico, la presencia de estrés de forma continuada favorecería cambios maladaptativos a nivel psicológico y biológico que podrían deteriorar el estado de salud y el bienestar (104).

1.4.1. Factores psicosociales en los trastornos asociados al latigazo cervical

Para poder llegar a comprender el TAL, además de la evaluación de parámetros físicos y psicofísicos como el QST, hay que tener en cuenta factores cognitivos y emocionales (105,106), ya que tienen un papel relevante en la experiencia del dolor y la discapacidad en el TAL (106,107). Es por lo que el abordaje de estos factores se considera apropiado para el manejo y tratamiento integral de los pacientes con TAL (40).

Una serie de estudios en TAL crónico mostraron asociaciones entre la obtención de altas puntuaciones en cuestionarios que evalúan factores psicosociales como los pensamientos catastrofistas, el miedo al movimiento o los síntomas de depresión, y la persistencia de los síntomas (80,105,106,108-111). Asimismo, se han identificado factores

psicosociales asociados al TAL en fase aguda, siendo una característica común tanto el miedo al movimiento (o kinesiofobia) como el catastrofismo ante el dolor ^(105,106). Además, a los altos niveles de kinesiofobia también se les considera como un importante predictor negativo del resultado del tratamiento en TAL ⁽¹¹¹⁾. Igualmente, la presencia de altos niveles de estrés postraumático a consecuencia del accidente de tráfico, puede ser un factor de gran relevancia en la cronificación de los síntomas más allá de los 6 meses ⁽¹¹²⁾.

2. JUSTIFICACIÓN

Considerando los estudios de investigación previos, es evidente que no todos los casos con TAL presentan los mismos síntomas ni evolucionan de la misma forma durante el periodo de recuperación y tratamiento. Por este motivo, es necesario optimizar y objetivar más la valoración clínica del TAL, conociendo los mecanismos subyacentes, diferenciando aquellos pacientes que tienen un pronóstico de evolución favorable, de aquellos que tienen más riesgo de cronificar el dolor y por tanto pueden requerir más atención y recursos.

La innovación más destacada de esta tesis doctoral radica en ampliar el conocimiento sobre cómo estos factores pueden estar interactuando entre ellos y contribuyendo a la transición de la condición aguda al dolor crónico en el TAL. Todo esto contribuirá a personalizar mejor los tratamientos y, en última instancia, un menor impacto socioeconómico del TAL. Además, estos resultados podrían extrapolarse y servir para mejorar el conocimiento de otras patologías musculoesqueléticas.

3. HIPÓTESIS

Teniendo el estado del arte recopilado en los apartados previos, se esperará que la variación en el corto, medio y largo plazo de los niveles de discapacidad en población afectada por TAL en fase aguda y crónica esté relacionada con un cambio de magnitud similar en los factores psicosociales y mecanismos de dolor. Además, en población española con TAL en fase aguda en comparación con la población sana libre de dolor, se esperará encontrar signos de hiperalgesia generalizada, una modulación condicionada del dolor ineficiente y mayor facilidad para experimentar la expansión del dolor ante un estímulo de presión doloroso, junto a mayores niveles de catastrofismo, depresión y miedo al movimiento antes de comenzar un periodo de tratamiento. No obstante, se será previsible encontrar que los mecanismos de dolor alterados y los altos niveles en los factores psicosociales inicialmente mejoren, junto a los niveles de discapacidad e intensidad del dolor, tras un periodo de tratamiento y pasen a ser comparables a los presentados por un grupo control, quienes mantendrán unas puntuaciones estables a lo largo del tiempo.

En cuanto a los test clínicos para la valoración de mecanismos de dolor, se espera encontrar que sus mediciones, cuando se sigue un procedimiento de valoración sistemático y estandarizado en el que se controlan potenciales factores de confusión, son fiables y estables en el corto y el largo plazo en la valoración de población sana libre de dolor. No obstante, se espera que los valores de fiabilidad a largo plazo serán inferiores a los que puedan obtenerse al corto plazo, lo que supondrá un cambio en la interpretación de los resultados de estudios prospectivos con valoraciones a largo plazo.

Finalmente, tras aplicar un protocolo de valoración multidimensional de fácil aplicación a nivel clínico, se espera encontrar que la población con TAL en fase aguda que antes de comenzar un periodo de tratamiento presenta altos niveles de dolor y de discapacidad, una modulación condicionada del dolor ineficiente y altos niveles de catastrofismo, miedo al movimiento y depresión tienen mayor riesgo de cronificar la sintomatología a los 3 y 6 meses tras el accidente de tráfico.

4. OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar y cuantificar la relación entre la evolución de los mecanismos de dolor, los factores psicosociales y los niveles de discapacidad en población afectada por TAL en fase aguda y crónica.

Objetivos específicos

- 1) Monitorizar la trayectoria de variables de fácil aplicación clínica que evalúen mecanismos de dolor y factores psicosociales en población con TAL en fase aguda antes, durante y después de un periodo de tratamiento.
- 2) Determinar la fiabilidad a corto y largo plazo de test clínicos para la valoración de mecanismos de dolor en población libre de dolor.
- 3) Elaborar un modelo de regresión con el que se pronostique el riesgo en TAL de cronificar la sintomatología a los 3 y 6 meses tras el accidente de tráfico, contemplando características sociodemográficas, sensoriales y psicosociales.*

*Debido a la situación de incertidumbre generada desde principios de 2020 por la pandemia del COVID-19 y mantenida, en cierta medida, hasta 2022, las vías de comunicación y los convenios de colaboración para la toma de datos prospectiva con hospitales fueron rescindidos, haciendo inviable la consecución del objetivo específico número 3.

5. AIMS

General aim

To assess and quantify the relationship between the trajectory of pain mechanisms, psychosocial factors, and levels of disability in people with acute and chronic WAD.

Specific aims

- 1) To monitor clinically applicable variables that assess pain mechanisms and psychosocial factors in WAD population in acute phase before, during, and after a period of treatment.
- 2) To determine the short- and long-term reliability of clinical tests in a pain-free population for the assessment of pain mechanisms.
- 3) To develop a regression model to predict the risk of WAD chronicity at 3 and 6 months after the traffic accident, considering socio-demographic, sensory and psychosocial characteristics.*

**Due to the COVID-19 pandemic and related situation of uncertainty since the beginning of 2020, the communication channels and collaboration agreements for prospective data collection with hospitals were cancelled, making the achievement of specific objective number 3 unfeasible.*

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y SÍNTESIS DE DATOS BASADA EN METAANÁLISIS

6.1.1. Diseño de estudio y registro

La revisión sistemática y síntesis de datos se realizó siguiendo la declaración PRISMA ⁽¹¹³⁾ y se registró previamente a su inicio en PROSPERO (CRD42016051599).

6.1.2. Criterios de elegibilidad de los estudios para la revisión sistemática

Tipo de estudios

Se incluyeron estudios transversales, de casos y controles, de cohortes y los ensayos clínicos controlados que evaluaran simultáneamente medidas de QST junto con variables psicosociales en participantes con TAL, siempre que estuvieran disponibles a texto completo y se publicaran en una revista revisada por pares en inglés o español.

Tipo de participantes

Estudios de adultos con edad igual o superior a 18 años, con TAL en fase aguda (<3 meses después del accidente de tráfico) o crónico (>3 meses después del accidente de tráfico). Se excluyeron estudios con poblaciones mixtas (p.ej., casos TAL junto a casos de dolor cervical no específico), a menos que se pudieran obtener datos para las poblaciones separadas.

Tipo de medidas resultado

Los estudios debían incluir datos de QST y los factores psicosociales medidos mediante métodos estandarizados y válidos. Cuando varios estudios utilizaron la misma muestra poblacional, se incluyó la publicación que proporcionaba más información.

6.1.3. Fuentes de datos y búsquedas

Las búsquedas se realizaron en ocho bases de datos (PubMed, Web of Science, Cochrane, PEDro, Rehabilitation & Sports Medicine Source, SPORTDiscus, APA PsycArticles, y Scopus) contemplando todos los artículos hasta el 1 de octubre de 2022. La búsqueda se realizó con cuatro bloques independientes: 1) TAL, 2) QST, 3) factores psicosociales y 4) tipo de estudio. La estrategia de búsqueda en PubMed está disponible en PROSPERO. Para identificar registros adicionales, se realizó una revisión detallada de las referencias bibliográficas incluidas en los artículos de texto completo revisados.

6.1.4. Selección de estudios

La selección de los estudios fue realizada de forma independiente por dos investigadores. En caso de desacuerdo, se buscó un consenso con la participación de un tercer investigador. Tras el cribado de artículos tras la lectura de títulos y resúmenes para su posible inclusión, los estudios identificados como potencialmente relevantes se preseleccionaron para el filtrado por lectura a texto completo.

6.1.5. Extracción de datos

La extracción de datos de los estudios seleccionados fue realizada por dos autores. Las características de los estudios y los datos de interés incluyeron el diseño del estudio, el número de participantes, las características sociodemográficas, las medidas de QST, los cuestionarios de factores psicosociales y niveles de discapacidad. Además, se extrajeron los resultados principales para las variables de QST y los factores psicosociales, incluidos los hallazgos de correlación entre dichas variables cuando estaban disponibles.

6.1.6. Evaluación del riesgo de sesgos

Dos investigadores examinaron de forma independiente la calidad metodológica de los estudios y, en caso de desacuerdo, se consideró una tercera opinión. Para la evaluación del riesgo de sesgos, se eligieron las escalas adecuadas según los diseños de los estudios.

Para evaluar la calidad de los estudios transversales, de casos y controles y de cohorte se utilizó la escala Newcastle-Ottawa ⁽¹¹⁴⁾. Esta escala se basa en un sistema de estrellas y contiene ocho ítems para los estudios de casos y controles o de cohorte, clasificados en tres grupos: selección (0-4 estrellas), comparabilidad (0-2 estrellas) y exposición o resultado (0-3 estrellas); y siete ítems para los estudios transversales, clasificados en los mismos tres grupos: selección (0-5 estrellas), comparabilidad (0-2 estrellas) y exposición o resultado (0-3 estrellas). Los artículos que obtuvieron al menos 7 estrellas se consideraron de "alta calidad", con 4-6 estrellas se consideraron de "calidad regular", y con menos de 4 estrellas se consideraron de "mala calidad".

Para revisar la calidad de los ensayos clínicos controlados se utilizó la escala PEDro ⁽¹¹⁵⁾. Esta escala valora 11 ítems puntuando 1 cuando se cumplen los criterios y 0 en caso contrario. El ítem 1 valora la validez externa, los ítems 2-9 valoran la validez interna, mientras que los dos últimos ítems (10-11) valoran la interpretabilidad de los resultados. La puntuación máxima es de 10 puntos, ya que el primer ítem no se considera en la puntuación final. Los artículos que cumplen al menos 6 criterios positivos se consideran de "alta calidad", con 4-5 puntos se consideran de "calidad regular" y con menos de 4 puntos se consideran de "mala calidad".

6.1.7. Criterios de elegibilidad de los estudios para la síntesis de datos

Adicionalmente a los criterios previamente detallados para la revisión sistemática, para su inclusión en la síntesis de datos los estudios debían presentar un diseño prospectivo que incluyera medidas repetidas de las variables QST y psicosociales a lo largo de un período de seguimiento.

6.1.8. Síntesis de datos

Se extrajo la media y la desviación estándar al inicio y los puntos finales de seguimiento de los estudios prospectivos (seguimiento de ≤ 3 , 6 o ≥ 12 meses) para las evaluaciones de QST, los factores psicosociales y las puntuaciones de discapacidad. Si los datos no se presentaban directamente en el artículo, se realizaron tres intentos de contacto con los autores por correo electrónico. En caso de no lograrlo, se transformó en media y desviación estándar los datos expresados en mediana y el rango intercuartil ⁽¹¹⁶⁾. Se diferenció entre los estudios que abordaban casos de TAL agudos o crónicos. Además, los grupos de pacientes dentro de cada estudio se consideraron una cohorte independiente (p.ej., brazos de tratamiento en ensayos clínicos o subgrupos estratificados por niveles de discapacidad en estudios observacionales). Cuando un mínimo de dos cohortes examinaron la misma medida de QST o factor psicosocial, se calcularon los tamaños del efecto mediante la g de Hedges ⁽¹¹⁷⁾ y se agruparon mediante un metaanálisis de efectos aleatorios siguiendo una estimación de máxima verosimilitud restringida ⁽¹¹⁸⁾. El tamaño del efecto se consideró pequeño ($g \geq 0,20$ y $< 0,50$), medio ($g \geq 0,50$ y $< 0,80$) o grande ($g \geq 0,80$) ⁽¹¹⁹⁾. La heterogeneidad entre los resultados de los estudios se investigó mediante el estadístico I^2 , con valores $> 50\%$ indicativos de una heterogeneidad sustancial entre los estudios ⁽¹²⁰⁾. Todos los análisis se realizaron con STATA v.16.1 (*StataCorp, College Station, Texas 77845, EE.UU.*), estableciendo como significativo un valor de $P < 0,05$.

6.2.ESTUDIO DE COHORTE

Este estudio se encuentra publicado en la revista *Clinical Journal of Pain* [37(10):730-739] desde agosto de 2021 con el título “Changes in Pain Sensitivity and Conditioned Pain Modulation During Recovery From Whiplash-associated Disorders” y bajo el identificador DOI: 10.1097/AJP.0000000000000970.

6.2.1. Participantes

Para el estudio prospectivo, observacional, con casos y controles, se reclutaron participantes con TAL en el centro de rehabilitación Trauma-Aragón (Zaragoza, España), desde mayo de 2016 hasta abril de 2019. Todos los participantes con TAL fueron remitidos al centro por su compañía de seguros, dentro de las 2-3 primeras semanas después de haber sufrido el accidente de tráfico, para recibir rehabilitación fisioterápica.

Como criterios de inclusión se establecieron el tener una edad entre 18 y 50 años, capacidad de leer y hablar español, y un diagnóstico de TAL de grado-II, definido como quejas en el cuello y signos musculoesqueléticos como disminución de la amplitud de movimiento o dolor muscular ⁽¹⁵⁾. Todas las evaluaciones clínicas fueron realizadas por el mismo médico, con 7 años de experiencia en la unidad de rehabilitación de TAL. En estas valoraciones se inspeccionó y verificó una disminución de la amplitud de movimiento si los participantes no podían alcanzar los 90° de rotación activa y comunicaban una reducción autopercebida de la amplitud de movimiento en comparación con antes del accidente de tráfico. Como criterios de exclusión se consideraron la presencia de cualquier condición dolorosa distinta al TAL, presencia dolor de cuello o espalda en los 6 meses anteriores al accidente de tráfico, presencia de dolor relacionado con una patología específica (p.ej., estenosis espinal, fractura, lesiones nerviosas, etc.), antecedentes de cirugía en la zona del cuello, la columna o el hombro, signos de radiculopatía (propio de TAL de grado-III), embarazo o falta de cooperación.

Además, se reclutaron controles sanos sin dolor, del mismo sexo y edad. Los criterios de exclusión de los controles sanos sin dolor fueron similares a los de los participantes con TAL, con el extra de que no estaba permitido el uso, actual o reciente, de analgésicos u otros medicamentos.

6.2.2. Consideraciones éticas

Todos los participantes dieron por escrito su consentimiento informado antes de ser incluidos en el estudio (disponible en el Anexo 1). El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón bajo el código C.P. - C.I. PI16/0132 (disponible en el Anexo 2) y se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki. El protocolo de estudio se registró en ClinicalTrial.gov (NCT03784196).

6.2.3. Cálculo del tamaño muestral

Se utilizó el programa G*Power (*versión 3.1.9.2, Heinrich-Heine-University, Dusseldorf, Alemania*) para determinar el tamaño muestral factible para realizar un modelo mixto de análisis de la varianza (ANOVA) con dos grupos (TAL y Control) en tres sesiones de valoración (basal, 2 semanas y 6 meses). Se establecieron como requerimientos una potencia del 80% y un nivel alfa de 0,05, y poder detectar el cambio mínimo de 47,2 kPa (η^2 parcial=0,05) para el UDP en la zona del cuello ⁽¹²¹⁾. Según estos requisitos, se necesitaba a un total de 34 participantes (17 por grupo). No obstante, se anticipó una posible ratio de abandonos del 20% ⁽¹²²⁾, por lo que finalmente se reclutaron a 22 participantes en cada grupo.

6.2.4. Protocolo

El estudio consistió en tres sesiones experimentales de valoración: 1) Una valoración basal antes de comenzar una rehabilitación estandarizada de 2 semanas para pacientes con TAL proporcionada en el centro de rehabilitación (1 sesión diaria de fisioterapia de 30 minutos, de lunes a viernes, durante 2 semanas, 10 en total); 2) Una sesión de seguimiento después de que el grupo de TAL hubiera completado su rehabilitación estandarizada de 2 semanas; y 3) una sesión de seguimiento a los 6 meses (Figura 1).

El protocolo consistió en 1) rellenar cuestionarios, 2) registrar la intensidad del dolor y la localización de los síntomas, y 3) evaluar la sensibilidad al dolor (UDP, UTP, MCD y la expansión del dolor inducido por la presión). Antes de la primera sesión experimental, todos los participantes participaron en una breve sesión de introducción en la que se les informó de lo que requería la participación en el proyecto y se les mostró el funcionamiento del algómetro. Cada sesión de prueba tuvo una duración aproximada de 20 minutos y todos los procedimientos en todos los puntos temporales los realizó un único evaluador, entrenado previamente en los métodos de valoración, y cegado a los resultados obtenidos entre sesiones. Además, las sesiones se realizaron en el mismo entorno clínico, en una sala tranquila con luz ambiental, temperatura y humedad controladas entre 23-24°C y 30-35%, respectivamente; y aproximadamente a la misma hora del día, para aumentar las condiciones de repetición de las pruebas entre los días ^(123,124).

El protocolo fue idéntico para todos los participantes, excepto en lo que respecta a la intervención de rehabilitación y a la cumplimentación del cuestionario del Índice de Discapacidad Cervical (en adelante IDC), que sólo realizó el grupo TAL. No obstante, en caso de que los participantes no pudieran asistir en persona al seguimiento a los 6 meses, los cuestionarios se completaron por teléfono.

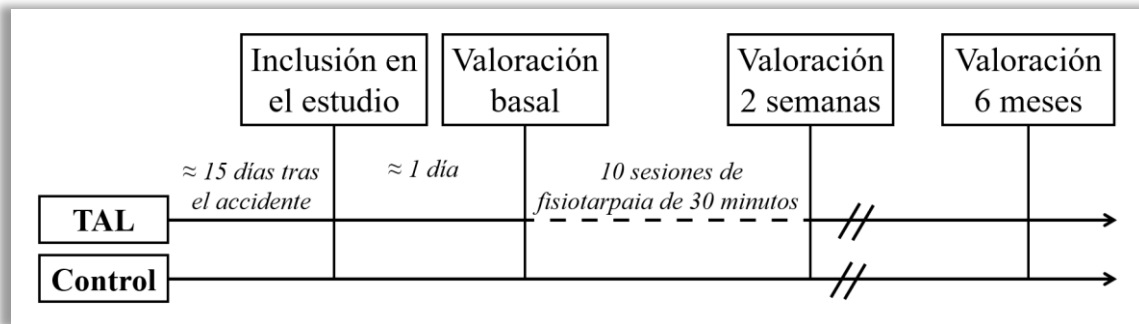


Figura 1. Esquema del diseño y el calendario del estudio. Únicamente el grupo con trastornos asociados al latigazo cervical (TAL) participó en las 10 sesiones estandarizadas de rehabilitación fisioterápica.

6.2.5. Tratamiento estandarizado en el grupo TAL

En el periodo comprendido entre el accidente de tráfico y la valoración basal, antes de comenzar la rehabilitación, los participantes no recibieron ninguna otra intervención, excepto las recomendaciones que pudieran haber recibido en el servicio de urgencias.

El grupo TAL recibió diez sesiones de rehabilitación estandarizada, impartida por el personal de fisioterapia del centro de rehabilitación durante un período de catorce días. De acuerdo con los procedimientos estándar del centro de rehabilitación, cada sesión duró 30 minutos e incluyó, educación en neurociencia del dolor, ejercicios de control motor, terapia manual y estimulación nerviosa eléctrica transcutánea. Cada participante recibió un enfoque individualizado utilizando las modalidades mencionadas anteriormente.

Siguiendo el carácter observacional del estudio, no se realizaron cambios en la intervención fisioterapéutica estandarizada, pero se pidió a los participantes informar de si habían recibido otro tipo de intervenciones en el intervalo entre la valoración de las 2 semanas y el seguimiento de 6 meses. En la tabla 1 se describen las diferentes modalidades de tratamiento empleadas dentro de las dos semanas del tratamiento estandarizado de rehabilitación.

Tabla 1. Intervenciones utilizadas en la rehabilitación estandarizada de fisioterapia.

Intervención	Descripción
Educación en neurociencia del dolor	La formación en neurociencia del dolor se basó en el trabajo de Butler y Moseley ⁽¹²⁵⁾ . El objetivo era proporcionar una comprensión del dolor al participante con TAL que le sirviera de apoyo para el automanejo.
Ejercicios de control motor	Los ejercicios de control motor se basaron en las recomendaciones de Jull y Sterling ⁽¹²⁶⁾ . Los ejercicios incluyeron el movimiento activo del cuello en todas las direcciones, la flexión craneocervical y ejercicios dirigidos a los músculos que intervienen en el movimiento escapular.
Terapia manual	Si se consideró indicado, se realizaron técnicas de movilización articular para la columna cervical superior, media e inferior, así como movilizaciones de tejidos blandos para los músculos esternocleidomastoideo, suboccipital y trapecio superior ⁽¹²⁷⁾ .
Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea	Se aplicó la Estimulación Nerviosa Eléctrica Transcutánea (TENS) ⁽¹²⁸⁾ durante los últimos 10 minutos de las sesiones de tratamiento para inducir un efecto analgésico a corto plazo. Se colocaron electrodos adhesivos de silicona bilateralmente a cada lado del trapecio superior, un electrodo sobre la apófisis espinosa C7 y el otro electrodo sobre la escápula, aproximadamente en la fosa supraespinosa. La intensidad se aumentó según la tolerancia y la comodidad de cada participante.

6.2.6. Percepción subjetiva de dolor y de discapacidad

Al principio de cada sesión experimental se pidió a los participantes que, si tenían algún dolor, dibujaran la zona de dolor percibido en un gráfico corporal electrónico (*Navigate Pain, versión 1.0, Universidad de Aalborg, Aalborg, Dinamarca*) ⁽¹²⁹⁾. Cualquier área de dolor se dibujó por separado tanto en una vista anterior como posterior del cuerpo. El área total de dolor percibido, indicada en píxeles, se obtuvo sumando las vistas anterior y posterior, y dicho número combinado se utilizó en el análisis estadístico ⁽¹³⁰⁾. Además, la intensidad del dolor de cuello en reposo se evaluó mediante una escala numérica de 11 puntos en la que 0 representaba “sin dolor” y 10 “el peor dolor imaginable” ⁽¹³¹⁾.

El nivel de discapacidad percibido en el grupo TAL se evaluó con el IDC ⁽¹³²⁾, que ha demostrado ser un cuestionario válido y fiable en poblaciones con dolor de cuello ⁽¹³³⁾. El IDC consta de 10 dimensiones, donde cada una de ellas se mide en una escala de 6 puntos que va de 0 (sin discapacidad) a 5 (discapacidad total). La suma de estas 10 dimensiones se expresa en forma de porcentaje, donde una puntuación más alta indica niveles de discapacidad más elevados ^(134,135). Una puntuación porcentual inferior al 8% se considera indicativa de “recuperación”, entre 10-28% de “síntomas leves”, entre 30-48% de “síntomas moderados”, y mayor del 50% “síntomas graves” ^(136,137).

6.2.7. Factores psicosociales.

Se utilizó la Escala de Catastrofismo ante el Dolor para cuantificar el grado de pensamientos catastrofistas con relación a experiencias dolorosas ⁽¹³⁸⁾, que ha demostrado ser un cuestionario válido y fiable ⁽¹³⁹⁾. Consta de 13 ítems que se miden en una escala de 5 puntos, de 0 (nada) a 4 (todo el tiempo), donde las puntuaciones más altas indican niveles más altos de catastrofismo del dolor ⁽¹⁴⁰⁾.

Se utilizó la versión corta de 11 ítems de la Escala de Kinesiofobia de Tampa para detectar el miedo al movimiento y sufrir una lesión ⁽¹⁴¹⁾, que ha demostrado ser válida y fiable ⁽¹⁴²⁾. Incluye 11 ítems puntuados de 1 (totalmente en desacuerdo) a 4 (totalmente de acuerdo), correspondiendo la puntuación total a la suma de todos ítems, y donde las puntuaciones más altas indican una mayor kinesiofobia relacionada con el dolor ⁽¹⁴³⁾.

Se utilizó el Inventario de Depresión de Beck para evaluar los niveles potenciales de depresión ⁽¹⁴⁴⁾. Este cuestionario se considera una herramienta fiable y válida ⁽¹⁴⁵⁾, y consta de 21 ítems puntuados de 0 a 3, donde las puntuaciones más altas indican niveles más altos de depresión ⁽¹⁴⁶⁾.

6.2.8. Algómetro

Para evaluar la sensibilidad a estímulos nocivos se utilizó un algómetro de mano digital (*Somedic, Hörby, Suecia*) conectado por cable a un pulsador. Al algómetro se le acopló un émbolo de 1 cm² (Figura 2).



Figura 2. Representación del algómetro de mano digital SOMEDIC.

6.2.9. Protocolo de familiarización

Al principio de cada valoración, el evaluador siguió un protocolo similar de familiarización para garantizar que las instrucciones a los participantes fueran similares en todas las sesiones.

En primer lugar, el evaluador explicó a los participantes que "*el umbral de dolor por presión es la presión que se alcanza cuando por primera vez se siente que la presión se vuelve dolorosa*" ⁽¹⁴⁷⁾. Se hizo hincapié en diferenciar entre el umbral y no la tolerancia. Por lo tanto, el evaluador pidió a los participantes que pulsaran el botón en el primer momento en que la presión se volviera dolorosa, es decir, cuando alcanzara una puntuación de 1 en una escala numérica, que iba de 0 "ningún dolor" a 10 "el peor dolor imaginable".

En segundo lugar, el evaluador demostró en su propio antebrazo el procedimiento al participante, seguido de una demostración en el antebrazo del participante. Tras la primera demostración, se pidió a los participantes que cerraran los ojos durante el procedimiento para tener una mayor concentración en sus sensaciones.

Por último, se pidió a los participantes que apretaran el botón cuando el estímulo se convirtiera en 3, dentro de la escala numérica, para ayudar a distinguir mejor entre cuál era la primera sensación de dolor y cómo no tenían que tolerar ningún nivel de dolor durante la prueba.

Todas las valoraciones con el algómetro se realizaron con los participantes tumbados en tendido prono sobre una camilla con reposacabezas (Figura 3).

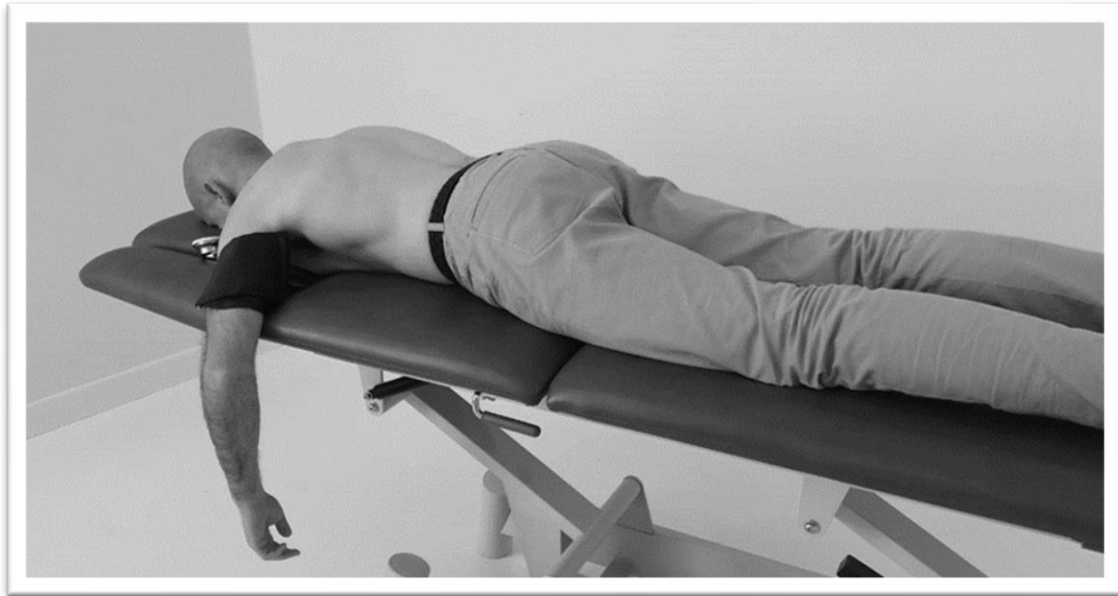


Figura 3. Posicionamiento de los participantes durante las valoraciones con algómetro en las sesiones experimentales.

6.2.10. Umbrales de dolor a la presión

Los UDP se evaluaron bilateralmente en tres músculos (esplenio de la cabeza, trapecio superior y sóleo). La localización de los puntos para valorar los UDP se identificó mediante la palpación de referencias anatómicas, además de utilizar una cinta métrica: 1) el músculo esplenio de la cabeza, entre el borde lateral del trapecio superior y el borde posterior de los músculos esternocleidomastoideos, a la altura de la apófisis espinosa de C3^(78,148,149); 2) el músculo trapecio superior, en la línea media entre la apófisis espinosa de C7 y el acromion⁽¹⁵⁰⁻¹⁵²⁾; 3) el músculo sóleo, en el tercio distal en una línea que conecta la línea poplíteo con el calcáneo^(130,153) (Figura 4).

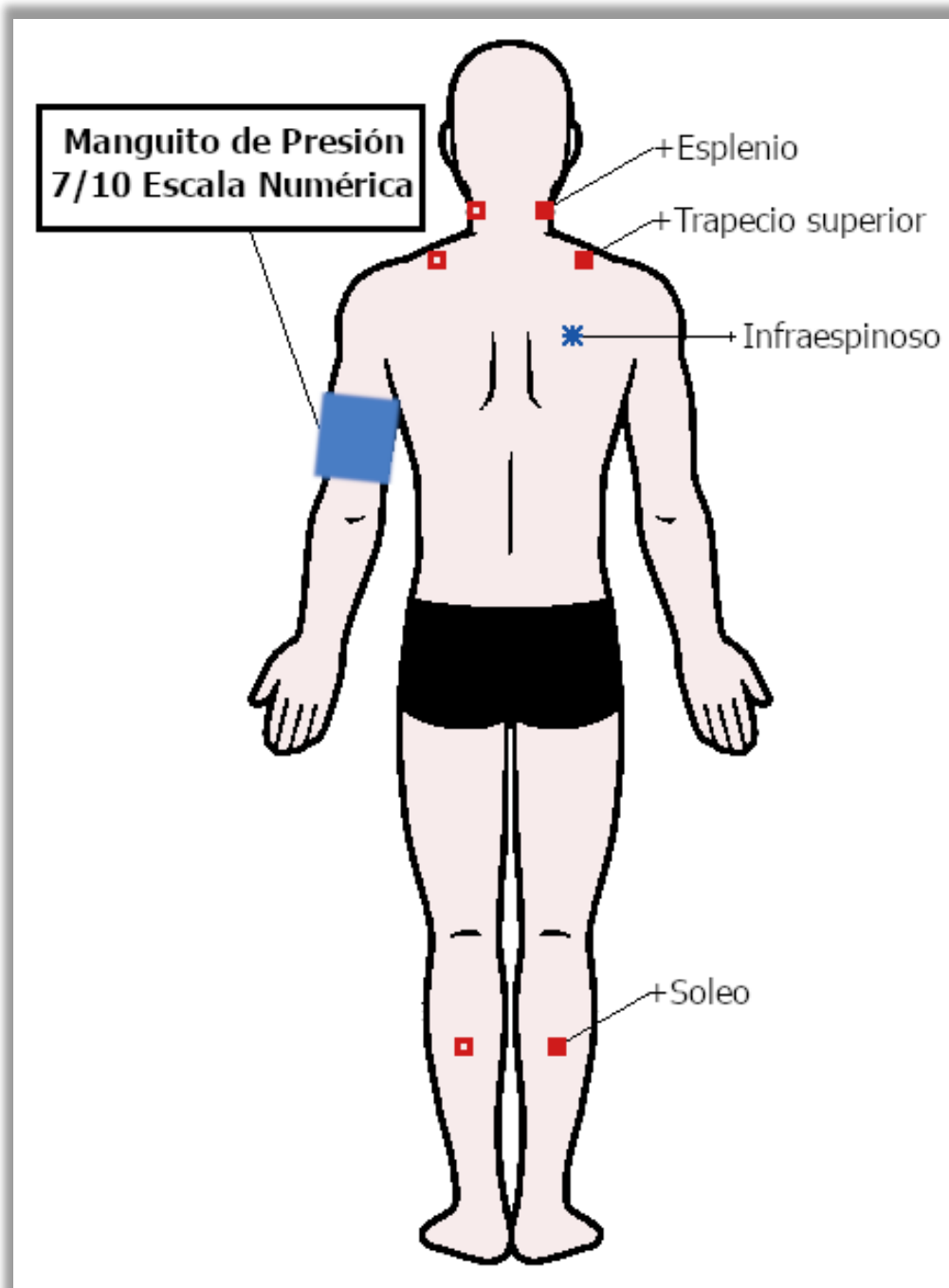


Figura 4. Puntos de evaluación bilateral del umbral del dolor por presión sobre el esplenio, el trapecio superior y el soleo (□, ■). Puntos de evaluación de la modulación condicionada del dolor (■) contralateral al estímulo condicionante (manguito de presión). Estimulación de presión supraumbral sobre el músculo infraespinoso del brazo dominante (*).

Los puntos de UDP se remarcaron con tinta semipermanente y, durante su valoración, la presión se incrementó de forma constante a un ritmo de 30 kPa/s ⁽¹⁴⁷⁾. El UDP se definió como el punto en el que el estímulo de presión aplicado pasó de percibirse como una presión a convertirse en doloroso. En este caso, los participantes pulsaron un botón que detenía la estimulación y registraban la presión exacta en ese momento ⁽⁷⁸⁾. Se eligieron los músculos esplenio de la cabeza y trapecio superior para evaluar la sensibilidad a la presión en la zona del cuello/hombro, mientras que el músculo soleo se seleccionó como punto de control distante de la zona dolorosa ⁽¹⁵³⁾.

El orden de los sitios de UDP se aleatorizó para cada participante antes de la primera sesión. Este orden se mantuvo en las siguientes sesiones ⁽¹⁴⁷⁾. Se registraron dos mediciones de UDP en cada punto con un intervalo de 30 segundos antes de volver a evaluar el mismo lugar ⁽¹⁵⁴⁾. Para el análisis se utilizó el valor promediado de cada punto en los dos lados. Valores más reducidos de UDP indicarían una mayor sensibilidad ante estímulos nocivos.

6.2.11. Tolerancia de dolor a la presión y modulación condicionada del dolor

Se equipó a los participantes con un manguito inflable en el brazo no dominante (*modelo DS54, Welch Allyn, NY, EE.UU.*), aproximadamente en el punto medio entre el acromion y el olécranon (Figuras 3 y 4). El manguito de presión se infló manualmente a una velocidad de 20 mmHg/s hasta que los participantes indicaron su tolerancia de una puntuación de 7 en la escala numérica de dolor de 11 puntos. Este valor exacto de mmHg se consideró la tolerancia de dolor a la presión (en adelante TDP).

Después de 30 segundos con el manguito inflado sobre el brazo, se volvieron a registrar los UDP en el lado contralateral al manguito ^(80,155). Una vez realizados todos los registros de UDP, se desinfló el manguito. Se calculó un valor de MCD restando el valor

de UDP inicial, sin el estímulo doloroso condicionante del manguito por presión, del valor de UDP registrado mientras el manguito estaba inflado. Valores positivos indicarían una respuesta inhibitoria de analgesia endógena y un valor negativo que indica una respuesta facilitadora ⁽¹⁵⁶⁾. Para el análisis de fiabilidad, los valores de MCD se transformaron en porcentajes según los valores de UDP iniciales ⁽¹⁵⁷⁾.

6.2.12. Área de dolor inducido por presión

La distribución del área de dolor inducido tras un estímulo doloroso se apunta como un biomarcador factible para investigar la sensibilidad de los mecanismos centrales del dolor ⁽¹⁵³⁾, donde las áreas más grandes reflejarían mecanismos centrales del dolor facilitados ^(130,158).

La distribución del área de dolor tras una estimulación de presión dolorosa se evaluó aplicando una estimulación de presión supraumbral (120% UDP) sobre el músculo infraespinoso del lado dominante. Se estimuló el músculo infraespinoso dado que su distribución experimental ha mostrado un patrón extenso que abarca desde la región de la escápula y el hombro a la parte anterior del bazo, hasta la mano ^(130,153). El punto de estimulación se localizó en el punto equidistante entre los extremos medial y distal de la espina de la escápula y el ángulo inferior de la escápula (Figura 4). Se realizó un registro inicial del UDP en dicho punto y se calculó la presión de estimulación supraumbral (1,2 veces el valor del UDP). Dicha presión se alcanzó en un intervalo de 2-3 segundos y se mantuvo durante 60 segundos en todos los participantes ^(130,153). Inmediatamente después de la estimulación por presión, los participantes dibujaron las zonas de dolor en un gráfico corporal digital (vistas anterior y posterior) en la aplicación *Navigate Pain (versión 1.0, Universidad de Aalborg, Aalborg, Dinamarca)* ⁽¹²⁹⁾. A continuación, se extrajo automáticamente el área de dolor percibido y se transformó en píxeles para su análisis.

6.2.13. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el software SPSS versión 25 (*IBM, Chicago, IL, EE.UU.*). Se aceptó un valor de $P < 0,05$ como referencia para establecer diferencias significativas. En el caso de datos perdidos en el estudio de cohorte, se realizó un análisis por intención de tratar, en el que se imputó el último valor registrado. La distribución de los datos se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk.

Los datos de UDP y de MCD se analizaron mediante un modelo mixto de análisis de varianza de medidas repetidas de (RM-ANOVA) con la localización (músculos esplenio, trapecio superior y sóleo) y el tiempo (inicio, 2 semanas, 6 meses) como factores intra-sujetos y el grupo (TAL, Control) como factor inter-sujetos. Se utilizó la corrección post hoc de Bonferroni.

Los datos de TDP se analizaron mediante un modelo mixto RM-ANOVA con el tiempo (inicio, 2 semanas, 6 meses) como factor intra-sujetos y el grupo (TAL, Control) como factor inter-sujetos. Se utilizó la corrección post hoc de Bonferroni.

Para el área del dolor percibido y la distribución del área de dolor inducido por presión, la puntuación en la escala numérica de dolor, el IDC, y los cuestionarios que evaluaban factores psicosociales (Escala de Catastrofismo ante el dolor, Escala de Kinesiofobia de Tampa e Inventario de Depresión de Beck) se investigaron los cambios a lo largo del tiempo (basal, 2 semanas, 6 meses) utilizando un ANOVA de Friedman con la prueba de Dunn como prueba post hoc. Además, se investigaron las diferencias entre grupos para cada punto de tiempo utilizando una prueba U de Mann-Whitney.

Las correlaciones entre las medidas de sensibilidad al dolor ante estímulos nocivos en cada momento se exploraron mediante un coeficiente de correlación de Pearson.

La fiabilidad a corto y largo se evaluó plazo mediante el cálculo de los coeficientes de correlación intraclase ($CCI_{3,1}$), para determinar la concordancia absoluta de una sola medición en base a un modelo mixto de dos vías ⁽¹⁵⁹⁾. Un coeficiente de correlación intraclase superior a 0,90 se interpretó como una fiabilidad excelente, entre 0,75 y 0,90 una fiabilidad buena, entre 0,50 y 0,75 una fiabilidad moderada y menos de 0,50 una fiabilidad pobre ⁽¹⁵⁹⁾. También se calculó el mínimo cambio detectable, referente al cambio mínimo necesario para considerar que se ha producido un cambio real y no un error de medición aleatorio ⁽¹⁶⁰⁾.

7. RESULTADOS

7.1. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y SÍNTESIS DE DATOS BASADA EN METAANÁLISIS

En la revisión sistemática se incluyeron 47 estudios que investigaron simultáneamente medidas de QST y cuestionarios para valorar factores psicosociales, incluyendo un total de 3.013 participantes (66% mujeres) con TAL. Mientras que, en la síntesis de los datos, de entre los 47 estudios incluidos en la revisión sistemática, se seleccionaron 14 estudios prospectivos que registraron medidas repetidas de ambos tipos de variables, entre los que 5 estudios evaluaban a participantes con TAL en fase crónica y 9 estudios a TAL en aguda.

7.1.1. Calidad metodológica de los estudios seleccionados

La calidad metodológica de los estudios observacionales, evaluada mediante la escala Newcastle-Ottawa ⁽¹¹⁴⁾, indicó que de entre los 24 estudios de casos y controles seleccionados, 8 estudios podían ser considerados de alta calidad, 11 estudios de calidad moderada y 5 estudios de baja calidad. En cuanto a los 6 estudios de cohorte identificados, todos fueron considerados de alta calidad salvo uno que se clasificó de calidad moderada. En cuanto a los 7 estudios transversales, 5 se consideraron de alta calidad y 2 estudios de calidad moderada. Mientras que para los ensayos clínicos se empleó la escala PEDro ⁽¹¹⁵⁾, obteniéndose unos resultados que indicaron que de entre los 10 ensayos, 7 se consideraron de alta calidad, 2 de calidad moderada y 1 de baja calidad. La calidad metodológica de los 47 estudios se sintetiza en la tabla 2.

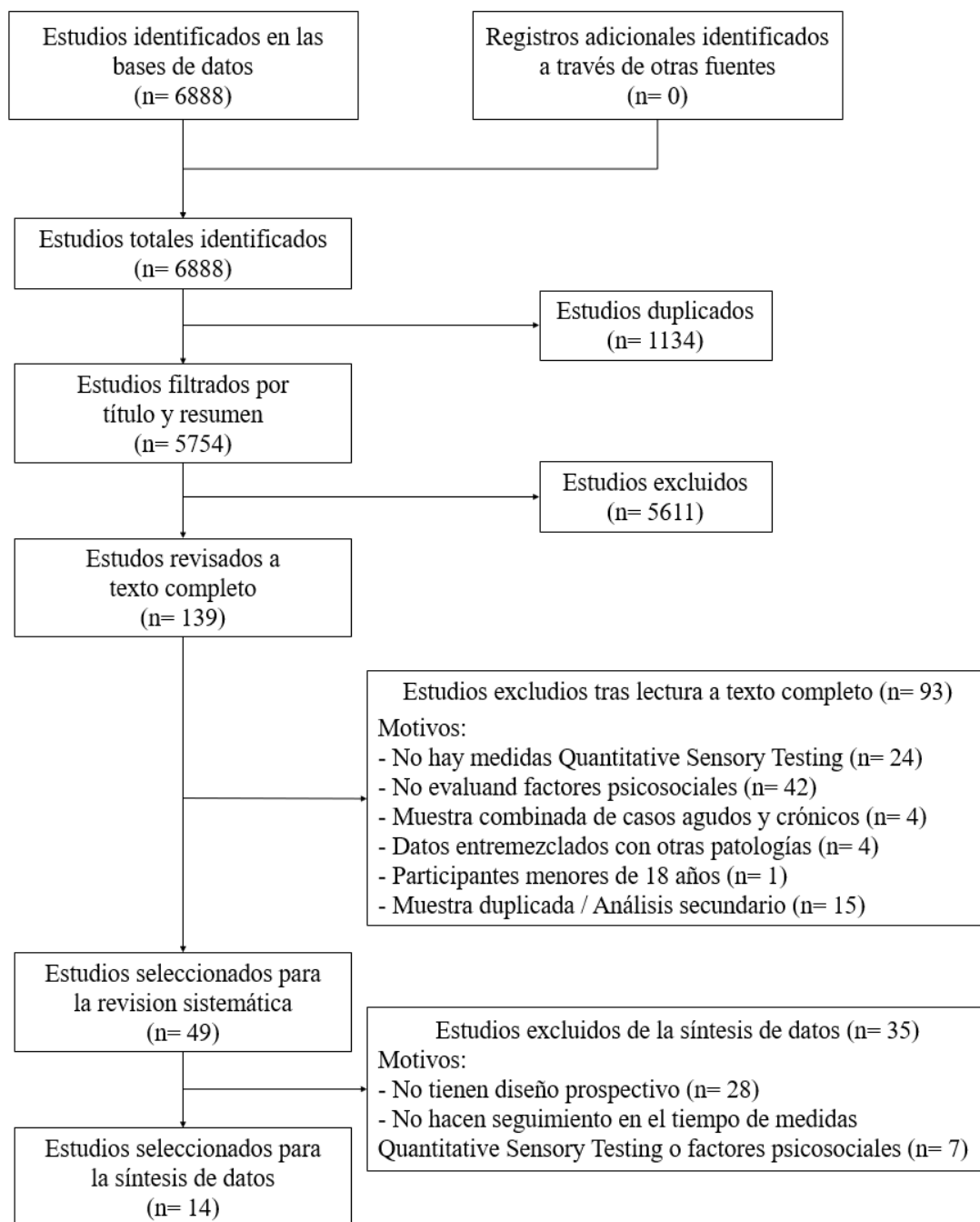


Figura 5. Representación gráfica del procedimiento de búsqueda y selección de la literatura siguiendo las recomendaciones PRISMA.

Tabla 2. Calidad metodológica de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Autor y año	Diseño	Alta	Moderada	Baja
Banic, 2004 ⁽¹⁶¹⁾	Caso-Control		■	
Chien, 2008 ⁽¹⁶²⁾	Caso-Control	■		
Chien, 2009 ⁽¹⁶³⁾	Caso-Control		■	
Chien, 2010 ⁽¹⁶⁴⁾	Caso-Control	■		
Christensen, 2021 ⁽¹⁴⁷⁾	Caso-Control	■		
Coppieters, 2017 ⁽¹⁶⁵⁾	Caso-Control	■		
Curatolo, 2001 ⁽¹⁶⁶⁾	Caso-Control			■
Daenen, 2014 ⁽⁸²⁾	Caso-Control		■	
De Kooning, 2017 ⁽¹⁶⁷⁾	Caso-Control		■	
Farrell, 2020 ⁽¹⁶⁸⁾	Caso-Control		■	
Herren-Gerber, 2004 ⁽¹⁶⁹⁾	Caso-Control			■
Kasch, 2011 ⁽¹⁷⁰⁾	Caso-Control			■
Olivegren, 1999 ⁽¹⁷¹⁾	Caso-Control	■		
Raak, 2006 ⁽¹⁷²⁾	Caso-Control		■	
Scott, 2005 ⁽⁷⁶⁾	Caso-Control	■		
Serrano-Munóz, 2019 ⁽¹⁷³⁾	Caso-Control			■
Smith, 2013 ⁽¹⁷⁴⁾	Caso-Control		■	
Smith, 2017 ⁽¹⁷⁵⁾	Caso-Control		■	
Smith, 2020 ⁽¹⁷⁶⁾	Caso-Control	■		
Sterling, 2003 ⁽¹³⁷⁾	Caso-Control	■		
Sterling, 2008 ⁽¹⁷⁷⁾	Caso-Control			■
Sterling, 2010 ⁽¹⁷⁸⁾	Caso-Control		■	
Sterling, 2013 ⁽⁴⁸⁾	Caso-Control		■	
Wallin, 2012 ⁽¹⁷⁹⁾	Caso-Control		■	
Casos-Controles (%)		8 (33%)	11 (46%)	5 (21%)
Kamper, 2011 ⁽¹²²⁾	Cohorte		■	
Pedler, 2016 ⁽¹⁸⁰⁾	Cohorte	■		
Ritchie, 2013 ⁽¹¹²⁾	Cohorte	■		
Sterling, 2006 ⁽¹³⁶⁾	Cohorte	■		
Sterling, 2011 ⁽¹⁸¹⁾	Cohorte	■		
Sterling, 2012 ⁽¹⁸²⁾	Cohorte	■		
Cohortes (%)		5 (83%)	1 (17%)	0 (0%)

Tabla 2. Continuación.

Autor y año	Diseño	Alta	Moderada	Baja
Elliott, 2009 ⁽¹⁸³⁾	Transversal	■		
Farrell, 2020 ⁽¹⁸⁴⁾	Transversal	■		
Hendriks, 2020 ⁽¹⁸⁵⁾	Transversal	■		
Pedler, 2013 ⁽¹⁸⁶⁾	Transversal	■		
Rivest, 2010 ⁽¹⁸⁷⁾	Transversal	■		
Sterling, 2009 ⁽¹⁸⁸⁾	Transversal		■	
Sterling, 2016 ⁽¹⁸⁹⁾	Transversal		■	
Transversales (%)		5 (71%)	2 (29%)	0 (0%)
Dunne, 2012 ⁽¹⁹⁰⁾	Ensayo clínico	■		
Jull, 2007 ⁽¹⁹¹⁾	Ensayo clínico	■		
Jull, 2013 ⁽¹⁹²⁾	Ensayo clínico	■		
Michaleff, 2014 ⁽¹⁹³⁾	Ensayo clínico	■		
Prushansky, 2006 ⁽¹⁹⁴⁾	Ensayo clínico			■
Sterling, 2010 ⁽¹⁹⁵⁾	Ensayo clínico		■	
Sterling, 2015 ⁽¹⁹⁶⁾	Ensayo clínico	■		
Tobbackx, 2013 ⁽¹⁹⁷⁾	Ensayo clínico	■		
Van Osterwijck, 2011 ⁽¹⁹⁸⁾	Ensayo clínico		■	
Wiangkham, 2019 ⁽¹⁹⁹⁾	Ensayo clínico	■		
Ensayos clínicos (%)		7 (70%)	2 (20%)	1 (10%)
Total (%)		25 (53%)	16 (34%)	6 (15%)

Estudios caso-control

Se incluyeron estudios transversales, de casos y controles, de cohortes y los ensayos clínicos controlados que evaluarán simultáneamente medidas de QST junto con variables psicosociales en participantes con TAL, siempre que estuvieran disponibles a texto completo y se publicaran en una revista revisada por pares en inglés o español.

Estudios de cohorte

Estudios de adultos con edad igual o superior a 18 años, con TAL en fase aguda (<3 meses después del accidente de tráfico) o crónico (≥ 3 meses después del accidente de tráfico). Se excluyeron estudios con poblaciones mixtas (p.ej., casos TAL junto a casos de dolor cervical no específico), a menos que se pudieran obtener datos por separado.

Estudios transversales

Los estudios debían incluir datos de QST y los factores psicosociales medidos mediante métodos estandarizados y válidos. Cuando varios estudios utilizaron la misma muestra poblacional, se incluyó la publicación que proporcionaba más información.

Ensayos clínicos aleatorizados

Los estudios debían incluir datos de QST y los factores psicosociales medidos mediante métodos estandarizados y válidos. Cuando varios estudios utilizaron la misma muestra poblacional, se incluyó la publicación que proporcionaba más información.

7.1.2. Síntesis cualitativa de los estudios seleccionados en la revisión sistemática

En la tabla 3 se presentan las principales características de los artículos incluidos en la revisión sistemática. De los 47 estudios seleccionados, 24 fueron estudios de casos y controles ^(48,76,82,137,147,161-179), 6 estudios de cohorte ^(112,122,136,180-182), 7 estudios transversales ⁽¹⁸³⁻¹⁸⁹⁾, y 10 ensayos controlados aleatorizados ⁽¹⁹⁰⁻¹⁹⁹⁾.

Tabla 3. Estudios incluidos en la síntesis de datos cualitativa.

Autor y año	Diseño y mediciones	TAL (fase, grado, grupo, n, sexo, edad)	Variables QST & F. psicosociales	Hallazgos sobre variables QST, F. psicosociales y correlaciones
Andersen, 2022 ⁽²⁰⁰⁾	Cohorte (1, 3, 6 y 12 meses tras trauma)	TAL agudo: <10 días (grado I-III) G1 - SEPT subclínico: n=362; 56% ♀; 34.4 a (±11.2) G2 - SEPT moderado: n=293; 71% ♀; 35.5 a (±11.4) G3- SEPT clínico: n=92; 76% ♀; 34.6 a (±12.7)	Variables QST: •UDP: músculos de cabeza y cuello, tibial anterior y mano •TDP: masetero, infraespinoso, tibial anterior y mano F. psicosociales: EIEE	•UDP y TDP: menores/peores en SEPT clínico y moderado en comparación con SEPT subclínico. Mayores/mejores valores a lo largo de tiempo en todos los grupos. •EIEE: No evalúan cambios a lo largo del tiempo. No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.

Tabla 3. Continuación (1/18).

Autor y año	Diseño y mediciones	TAL (fase, grado, grupo, n, sexo, edad)	Variables QST & F. psicosociales	Hallazgos sobre variables QST, F. psicosociales y correlaciones
Banic, 2004 ⁽¹⁶¹⁾	Caso-control (valoración única)	TAL crónico: (grado n/d) n=27; 70% ♀; 39 (34-48) a <hr/> Control n=29; 69% ♀; 46 (29-53) a	Variables QST: ▪UDP, TDP: punto con mayor dolor (TAL); trapecio superior (control) ▪UDE y ST de UDE: nervio sural derecho <hr/> F. psicosociales: SCL-90-R	▪ UDP y TDP: menores/peores en grupo TAL que en grupo control. ▪UDE: No existen diferencias entre grupo TAL y control. ▪ST de UDE: mayor/peor en grupo TAL que en grupo control. <hr/> ▪SCL-90-R: mayor/peor puntuación en todas las dimensiones en grupo TAL frente al grupo control. <hr/> No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.
Chien, 2008b ⁽¹⁶²⁾	Caso-control (valoración única)	TAL crónico: >3 meses y <3 años (grado II) n=50; 78% ♀; 37.2 (±10.4) a <hr/> Radiculopatía cervical n=38; 68% ♀; 50.0 (±11.4) a <hr/> Control n=31; 81% ♀; 31.4 (±8.9) a	Variables QST: ▪UDP: columna cervical, nervio mediano, músculo tibial anterior. ▪UDF: región cervical y dorso de la mano. ▪UV, UC, UDC, UE: dermatomas inervados por C5/8 y músculo tibial anterior. <hr/> F. psicosociales: SCL-90-R	▪UDP: menores/peores para todos los puntos en grupo TAL que en grupo control; y menores para el tibial anterior en grupo TAL que en grupo de radiculopatía cervical. ▪UDF: aumentados/peores en grupo TAL que en grupo control (región cervical) y grupo de radiculopatía cervical (mano). ▪UV: mayores/peores en grupo TAL que en grupo control y grupo de radiculopatía cervical. ▪UC: mayores/peores en grupo TAL que en grupo control. ▪UF: sin diferencias entre grupos. ▪UE: mayores/peores en grupo TAL que en grupo control. <hr/> ▪SCL-90-R: mayor/peor puntuación general, y subescalas de depresión y somatización en grupos TAL y radiculopatía cervical que en grupo control. <hr/> No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.

Tabla 3. Continuación (2/18).

Autor y año	Diseño y mediciones	TAL (fase, grado, grupo, n, sexo, edad)	Variables QST & F. psicosociales	Hallazgos sobre variables QST, F. psicosociales y correlaciones
Chien, 2009 ⁽¹⁶³⁾	Caso-control (valoración única)	TAL crónico: >3 meses y <3 años (grado II) n=31; 81% ♀; 35.3 (±10.7) a <hr/> Control n=31; 81% ♀; 31.4 (±8.9) a	Variables QST: •UDP: columna cervical, nervio mediano, músculo tibial anterior. •UDC, UDF: región cervical y dorso de la mano. •UV, UC, UF, UE, UDE: dermatomas inervados por C5/8 y músculo tibial anterior. F. psicosociales: SCL-90-R	•UDP: menores/peores en grupo TAL que en grupo control. •UDC: sin diferencias entre grupos. •UDF, UV, UC, UE: aumentados/peores en grupo TAL que en grupo control. •UF, UDE: reducidos/peores in en grupo TAL que en grupo control. <hr/> •SCL-90-R: mayor/peor puntuación general, y subescalas de depresión y somatización en grupo TAL que en grupo control. <hr/> No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.
Chien, 2010b ⁽¹⁶⁴⁾	Caso-control (1, 3 y 6 meses tras trauma)	TAL agudo: < 1 mes (grado II) n=52; 62% ♀; 36.3 (±13.1) a - Alto riesgo de cronificación n=17; 76% ♀; 35.8 (±14.1) a; - Bajo riesgo de cronificación n=35; 80% ♀; 36.6 (±12.2) a <hr/> Control n=38; 28 (74%) m; 32.6 (±8.7) a	Variables QST: •UDP: columna cervical, nervio mediano, músculo tibial anterior. •UDC, UDF: región cervical y dorso de la mano. •UV, UC, UF, UE: dermatomas inervados por C5/8 y músculo tibial anterior. F. psicosociales: EIEE, CSG-28	•UDP, UDF, UDC: n/d. •UV, UE: mayores/peores en grupo de alto riesgo que en grupo control en mes 1; y mayores/peores en grupo de alto riesgo que en grupo control y bajo riesgo en mes 3 y 6. •UC: sin diferencias entre grupos en mes 1; pero mayores/peores en grupo de alto riesgo que en grupo control y bajo riesgo en mes 3 y 6. •UF: mayores/peores en grupo de alto riesgo que en grupo control y bajo riesgo en mes 1; sin diferencias entre grupos en mes 3 y 6. <hr/> •CSG-28: mayor/peor puntuación en grupos TAL que grupo control. •EIEE: sin diferencias entre grupos en mes 1; solo el grupo de bajo riesgo mejora su puntuación al mes 3 y 6. <hr/> No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.

Tabla 3. Continuación (3/18).

Autor y año	Diseño y mediciones	TAL (fase, grado, grupo, n, sexo, edad)	Variables QST & F. psicosociales	Hallazgos sobre variables QST, F. psicosociales y correlaciones
Christen 2021 ⁽¹⁴⁷⁾	Caso-control (3, 6 y 24 semanas tras trauma)	TAL agudo: < 3 semanas (grado II) n=22; 64% ♀; 30.6 (±7.4) a	Variables QST: •UDP: músculos esplenio, trapecio superior y soleo. •TDP: manguito inflable en el tercio superior del brazo. •MCD: en puntos de UDP bajo estímulo de TDP.	•UDP: menores/peores en grupo TAL que en grupo control a las 3 semanas. Mayores/mejoras en el grupo TAL a las 6 y 24 semanas respecto a la semana 3. •TDP: menores/peores en grupo TAL que en grupo control en todas las mediciones. Mayores/mejoras en el grupo TAL a las 6 y 24 semanas respecto a la semana 3. •MCD: respuesta ineficiente en el grupo TAL frente al grupo control en todas las mediciones. Sin cambio en grupo TAL a lo largo del tiempo.
		Control n=22; 64% ♀; 30.5 (±7.4) a	F. psicosociales: ECD, EKT, IDB	•ECD: mayor/peor puntuación en el grupo TAL que en control a las 3 semanas. Reducción/mejora de la puntuación en grupo TAL a las 6 y 24 semanas respecto a la semana 3. •EKT, IDB: mayor/peor puntuación en grupo TAL que el control en todo momento. Reducción/mejora de la puntuación en grupo TAL a las 6 y 24 semanas respecto a la semana 3. No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.
Coppiete 2017a ⁽¹⁶⁵⁾	Caso-control (valoración única)	TAL crónico: >3 m (grado II) n=31; 100% ♀; 35.3 (±10.8) a	Variables QST: •UDP: músculos trapecio superior y cuádriceps. •MCD: UDP del cuádriceps tras sumergir mano en agua helada.	•UDP, MCD: menores/peores en grupo TAL crónico que en grupo control. •ECD: mayor/peor puntuación en el grupo TAL crónico que en grupo control.
		Dolor crónico idiopático de cuello n=34; 100% ♀; 34.9 (±10.9) a	F. psicosociales: ECD, PVAQ	No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.
		Control n=28; 100% ♀; 30.3 (±13.2) a		

Tabla 3. Continuación (4/18).

Autor y año	Diseño y mediciones	TAL (fase, grado, grupo, n, sexo, edad)	Variables QST & F. psicosociales	Hallazgos sobre variables QST, F. psicosociales y correlaciones
Curatolo, 2001 ⁽¹⁶⁶⁾	Caso-control (valoración única)	TAL crónico (grado n/d) n=14; 57% ♀; 48 (35-54) a <hr/> Control n=14; 50% ♀; 41 (35-43) a	Variables QST: •UDE, TDC: dermatomas cervicales y lumbosacros homolaterales. <hr/> F. psicosociales: SCL-90-R	•UDE: menores/peores en grupo TAL que en grupo control. •TDC: sin diferencias entre grupos. •SCL-90-R: mayor/peor puntuación general, y subescalas de depresión, somatización, obsesivo-compulsiva, ansiedad e ideación paranoide en grupo TAL que en grupo control. <hr/> No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.
Daenen, 2014 ⁽⁸²⁾	Caso-control (valoración única)	TAL agudo: < 1 mes (grado I-III) n=30; 47% ♀; 43.3 (±11.0) a <hr/> TAL crónico: > 3 m (grado I-III) n=35; 74% ♀; 43.8 (±9.6) a <hr/> Control n=31; 24 (77%) f; 43.19 (±16.1) a	Variables QST: •UDP, ST en UDP: músculos trapecio y cuádriceps. •MCD: manguito de presión sobre la parte superior del brazo. <hr/> F. psicosociales: EIEE, ECD, IDB	•UDP: n/d. •MCD: sin diferencias entre grupos. •ST en UDP: mayor/peor en grupos TAL en comparación que el grupo control; y mayor/peor en grupo TAL crónico que en grupo TAL agudo. •EIEE: sin diferencias entre grupos TAL crónico y agudo. •ECD: mayor/peor puntuación en grupos TAL en comparación que el grupo control. •IDB: mayores/peores puntuaciones en grupos TAL en comparación que el grupo control; mayor/peor puntuación en grupo TAL crónico que en grupo TAL agudo. <hr/> No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.
De Kooning, 2017 ⁽¹⁶⁷⁾	Caso-control (valoración única)	TAL crónico: >3 m (grado I-III) n=30; 67% ♀; 42.2 (±10.7) a <hr/> Control n=34; 68% ♀; 44.6 (±13.9) a	Variables QST: •UDP: músculo trapecio superior. <hr/> F. psicosociales: ECD, EIEE	•UDP: n/d. •ECD: mayores/peores puntuaciones en grupo TAL que en grupo control. •EIEE: n/d. <hr/> No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.

Tabla 3. Continuación (5/18).

Autor y año	Diseño y mediciones	TAL (fase, grado, grupo, n, sexo, edad)	Variables QST & F. psicosociales	Hallazgos sobre variables QST, F. psicosociales y correlaciones
Dunne, 2012 ⁽¹⁹⁰⁾	Ensayo Clínico Aleatorizado (valoración a nivel basal, 3 y 6 meses)	TAL crónico: >3 m con SEPT (grado II-III) n=26; 50% ♀; 32.5 (±7.1) a Grupo intervención (Terapia Cognitivo-Conductual) Grupo control (lista de espera)	Variables QST: •UDP: columna cervical, nervio mediano, y tibial anterior. •UDF y UDC: columna cervical. F. psicosociales: EDEP, EIEE-R, EDAE, EKT	•UDP, UDF, UDC: sin diferencias entre grupos, pero mejorías a lo largo del tiempo dentro del grupo intervención. •EDEP, EIEE-R, EDAE, EKT: sin diferencias entre grupos, pero mayores mejorías a lo largo del tiempo dentro del grupo intervención. No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.
Elliott, 2009 ⁽¹⁸³⁾	Transversal	TAL crónico: >3 meses y <3 años (grado II) n=79; 100% ♀; 29.7 (±7.7) a	Variables QST: •UDP: columna cervical y músculo tibial anterior. •UDF y UDC: columna cervical. F. psicosociales: EKT, CSG-28, EIEE	•UDP, UDF, UDC, EKT, CSG-28, EIEE: n/d. No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.
Farrell, 2020a ⁽¹⁸⁴⁾	Transversal	TAL crónico: >3 m (grado II) n=41; 61% ♀; 39.6 (±11.0) a	Variables QST: •UDP: columna cervical, nervio mediano, y tibial anterior. •UDF: columna cervical. F. psicosociales: ECD, EDEP	•UDP and UDF: n/d. •ECD, EDEP: n/d. No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.

Tabla 3. Continuación (6/18).

Autor y año	Diseño y mediciones	TAL (fase, grado, grupo, n, sexo, edad)	Variables QST & F. psicosociales	Hallazgos sobre variables QST, F. psicosociales y correlaciones
Farrell, 2020b ⁽¹⁶⁾ 8)	Caso-control (valoración única)	TAL crónico: >3 m (grado II) n = 24; 67% ♀; 49 (15) a Control n = 24; 67% ♀; 50 (17) a	Variables QST: •UDP, UF, UDF, UC, UDC, UM, UDM, UV, TS: mano y dedos. F. psicosociales: ECD, EDAE, EIEE-R	•UF, UC, UM, UDC, ST: peores en grupo TAL que en grupo control. •UDF, UDM, TS, UV, UDP: sin diferencias entre grupos. •ECD y EDAE: mayores/peores puntuaciones en el grupo TAL que en control. •EIEE-R: 22% de los casos con TAL crónico presentaron puntuaciones indicativas de estrés postraumático. No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.
Hendriks, 2020 ⁽¹⁸⁵⁾	Transversal	TAL crónico: >3 m (grado n/d) n = 125; 57% ♀; 40.2 (±11.3) a	Variables QST: •UDP, ST: trapecio y cuádriceps. F. psicosociales: SCL-90-R, EIEE, EKT	•UDP, ST: n/d. •SCL-90-R, EIEE, EKT: n/d. No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.
Herren-Gerber, 2004 ⁽¹⁶⁹⁾	Caso-control (valoración única)	TAL crónico: >4 m (grado n/d) n=15; 67% ♀; 32 (27-47) a Control n=15; 67% ♀; 35 (25-43) a	Variables QST: •UDP, TDP: punto con mayor dolor en el cuello (TAL); y punto sin dolor en el cuello (control); pulpejo del dedo del pie (ambos). F. psicosociales: CAIRD, CCCRD	•UDP, TDP: menores/peores en el grupo TAL que en el grupo control. •PRSIQ: mayor puntuación de afrontamiento activo que de catastrofismo en el grupo TAL. •PRBCS: mayor controlabilidad que impotencia en el grupo TAL. No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.

Tabla 3. Continuación (7/18).

Autor y año	Diseño y mediciones	TAL (fase, grado, grupo, n, sexo, edad)	Variables QST & F. psicosociales	Hallazgos sobre variables QST, F. psicosociales y correlaciones
Jull, 2007 ⁽¹⁹¹⁾	Ensayo Clínico Aleatorizado (valoración a nivel basal y a las 10 semanas)	TAL crónico: >3 meses y <2 años (grado II) Fisioterapia multimodal n=36; 64% ♀; 40.9 (±11.9) a	Variables QST: •UDP: nervio mediano y musculo tibial anterior. •UDF: región cervical. F. psicosociales: CSG-28, EKT, EIEE	•UDP, UDF: La submuestra de participantes que a nivel basal presentó hiperalgesia mecánica y fría generalizada fue la que menos mejoró y terminó el estudio presentando niveles de discapacidad moderados y persistentes, y mayor intensidad de dolor en el cuello. CSG-28, EIEE: sin diferencias entre grupos ni cambios en el tiempo. EKT: sin diferencias entre grupos, pero mejoría en el grupo del programa de autotratamiento. No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.
Jull, 2013 ⁽¹⁹²⁾	Ensayo Clínico Aleatorizado (valoración a nivel basal, 3, 6 y 12 meses)	TAL agudo: <2 s (grado II) Grupo intervención (intervención pragmática) n=49; 61% ♀; 36.4 (±12.8) a Grupo control (tratamiento habitual) n=52; 56% ♀; 35.4 (±12.1) a	Variables QST: •UDP: región cervical y músculo tibial anterior. •UDF y UDC: región cervical. F. psicosociales: EIEE, EPMA-C, CSG-28	•UDP, UDF: sin diferencias entre grupos ni cambios en el tiempo. •UDC: n/d. •EIEE, EPMA-C, CSG-28: sin diferencias entre grupos, pero ambos grupos mejoraron a los 3 meses respecto a nivel basal. No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.
Kamper, 2011 ⁽¹²²⁾	Cohorte (valoración a los 1 y 3 meses tras trauma)	TAL agudo: <4 s (grado I-III) n=100; 72% ♀; 40.1 (±13.3) a	Variables QST: •UDP: región cervical y músculo tibial anterior. F. psicosociales: EDAE, EKT, CEA-C	•UDP: aumento/mejoría a los 3 meses en la región cervical, pero sin cambios a nivel de la pierna. •EDAE, EKT, CEA-C: n/d No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.

Tabla 3. Continuación (8/18).

Autor y año	Diseño y mediciones	TAL (fase, grado, grupo, n, sexo, edad)	Variables QST & F. psicosociales	Hallazgos sobre variables QST, F. psicosociales y correlaciones
Kasch, 2011 ⁽¹⁷⁰⁾	Caso-control (valoración en la primera semana, y 1, 3 y 6 meses tras trauma)	TAL agudo: 1 s (grado I-III) n = 141 Esguince de tobillo en fase aguda n = 40	Variables QST: •UDP, TDP: mano, músculos de la región del cuello, cabeza y cintura escapular. F. psicosociales: SCL-90-R	•UDP, TDP: n/d. •SCL-90-R: n/d No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.
Lenoir, 2022 ⁽²⁰¹⁾	Caso-control (valoración única)	TAL crónico: >3 m (grado II-III) n = 72; 71% ♀; 41.6 (±10.6) a Control n = 58; 76% ♀; 40.7 (±10.4) a	Variables QST: •UE, UDE, TS en UDE: nervios mediano y sural. •MCD: inmersión de la mano en agua helada. F. psicosociales: ECD, EIEE-R, ESAD	•UDE: menor/peor en grupo TAL que en grupo control. •UE, TS, MCD: sin diferencias entre grupos. •ECD, EIEE-R, ESAD: mayor/peor puntuación en el grupo TAL que en el grupo control. -UDE mediano & ECD (r=-0.332; P<0.01). -UDE mediano & ESAD (r=-0.325; P<0.01). -UDE sural & ESAD (r=-0.330; P<0.01).
Michalef, 2014 ⁽¹⁹³⁾	Ensayo Clínico Aleatorizado (valoración a nivel basal, 3, 6 y 12 meses)	TAL crónico: ≥3 meses y <1 año (grado II-III) Grupo intervención (ejercicio) n=85; 57% ♀; 42.6 (±12.3) a Grupo control (Asesoramiento) n=85; 71% ♀; 43.1 (±12.7) a	Variables QST: •UDP: columna cervical y músculo tibial anterior. •UDF: columna cervical. F. psicosociales: EDEP, ECD	•UDP, UDF: n/d. •EDEP, ECD: n/d No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.

Tabla 3. Continuación (9/18).

Autor y año	Diseño y mediciones	TAL (fase, grado, grupo, n, sexo, edad)	Variables QST & F. psicosociales	Hallazgos sobre variables QST, F. psicosociales y correlaciones
Olivegre n, 1999 (171)	Caso-control (valoración única)	TAL crónico: >16 m (grado II-III) n = 22; 73% ♀; 37 (22-66) a <hr/> Control n = 30; 67% ♀; 32 (19-63) a	Variables QST: •UDP: músculos del cuello, cintura escapular y brazo. •TDP: falange distal del segundo dedo. <hr/> F. psicosociales: LCAEA	•UDP: menor/peor en el grupo TAL que en el grupo control. •TDP: sin diferencias entre grupos. •LCAEA: sin diferencias entre grupos. <hr/> No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.
Pedler, 2013b (186)	Transversal	TAL crónico: >3 meses y < 2 años (grado I-II) n = 64; 55% ♀; 44.7 (±12.6) a	Variables QST: •UDP: columna cervical, nervio mediano, músculo tibial anterior. •UDF: columna cervical. <hr/> F. psicosociales: EDEP	•UDP, UDF: n/d. <hr/> No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.
Pedler, 2016 (180)	Cohorte (valoración a las 6 semanas y 3 meses tras trauma)	TAL agudo: <6 s (grado I-III) n=103; 74 (72%) m; 39.7 (±13.9) a	Variables QST: •UDP, UDF: columna cervical. <hr/> F. psicosociales: EKT, EPMA-C, CEA-C, EDEP	•UDP, UDF: n/d. <hr/> •EKT, EPMA, CEA-C, EDEP: n/d. <hr/> -UDF & CEA-C (r=0.282; P<0.01), -UDF & EDEP (r=0.247; P<0.01), -UDF & EKT (r=0.212; P<0.01), -UDF & EPMA (r=0.201; P<0.01). -UDP & CEA-C (r=0.305; P<0.01), -UDP & EDEP (r=0.286; P<0.01), -UDP & EKT (r=0.251; P<0.01), -UDP & EPMA (r=0.240; P<0.01).

Tabla 3. Continuación (10/18).

Autor y año	Diseño y mediciones	TAL (fase, grado, grupo, n, sexo, edad)	Variables QST & F. psicosociales	Hallazgos sobre variables QST, F. psicosociales y correlaciones
Prushansky, 2006 ⁽¹⁹⁴⁾	Ensayo Clínico Aleatorizado (valoración a nivel basal, 16 y 44 semanas)	TAL crónico: >6 m (grado II-III) n=40; 56% ♀; 41.7 (±11.8) a	Variables QST: •UDP: columna cervical. F. psicosociales: SCL-90-R	•UDP: mayores/mejoras a las 44 semanas respecto a nivel basal. •SCL-90-R: menores/mejores puntuaciones en la escala global y subescala de estrés a las 44 semanas respecto a nivel basal. No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.
Raak, 2006 ⁽¹⁷²⁾	Caso-control (valoración única)	TAL crónico: >2 años (grado n/d) n=17; 94% ♀; 50.8 (±11.3) a Control n=18; 94% ♀; 44.8 (±10.2) a	Variables QST: •UF, UC, UDF, UDC: músculos de la mano, hombro y cintura escapular. F. psicosociales: ECD	•UF: menor/peor en el grupo TAL que en el grupo control para la mano. •UC: sin diferencias entre grupos. •UDF: mayor/peor en el grupo TAL que en el grupo control para la cintura escapular. •UDC: menor/peor en el grupo TAL que en el grupo control para la cintura escapular. •ECD: mayor/peor puntuación en el grupo TAL que en el grupo control. No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.
Ritchie, 2013 ⁽¹¹²⁾	Cohorte (valoración 1, 3, 6 y 12 meses tras trauma)	TAL agudo: <4 s (grado I-III) n=262; 37.1 (±14.2) a	Variables QST: •UDF: columna cervical F. psicosociales: EDEP	•UDF: n/d. •EDEP: n/d No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.
Rivest, 2010 ⁽²⁰²⁾	Trasversal	TAL agudo: <5 s (grado I-III) n = 37; 57% ♀; 32.7 (±16.8) a	Variables QST: •UDP: columna cervical, músculo tibial anterior. •UDF: columna cervical. F. psicosociales: ECD	•UDP: menores/peores en mujeres que en hombres. •UDF: sin diferencias entre sexos. •ECD: sin diferencias ente sexos. -Toda la muestra: UDF & ECD (r=0.46, p<0.01). -Submuestra de hombres: UDP C5 & ECD (r=-0.56, p>0.05).

Tabla 3. Continuación (11/18).

Autor y año	Diseño y mediciones	TAL (fase, grado, grupo, n, sexo, edad)	Variables QST & F. psicosociales	Hallazgos sobre variables QST, F. psicosociales y correlaciones
Scott, 2005 ⁽⁷⁶⁾	Caso-control (valoración única)	TAL crónico: ≥ 3 m (grado II) n=30; 57% ♀; 41.6 (± 10) a Dolor de cuello crónico no específico: ≥ 3 m n=20; 85% f; 32 (± 11) a Control n=20; 60% ♀; 31.25 (± 10) a	Variables QST: •UDP: columna cervical, nervios mediano, radial y cubital, y músculo tibial anterior. •UDC and UDF: columna cervical, hombro y tibial anterior. F. psicosociales: IAER	•UDP: menor/peor en TAL que en control para todos los puntos; menor/peor en TAL que en grupo de dolor de cuello no específico para la región cervical. •UDC: peores en grupo TAL que en grupos control y de dolor de cuello no específico para todos los puntos. •IAER: sin diferencias entre grupos. No hubo correlación entre IAER y ninguna de las variables QST (valor r entre 0.01 y 0.28; $p > 0.09$).
Serrano-Muñoz, 2019 ⁽¹⁷³⁾	Caso-control (valoración única)	TAL crónico: > 6 meses y < 3 años (grado I-III) (EVA dolor ≥ 4) n=15; 73% ♀; 39.7 (± 3.1) a (EVA dolor < 4) n=5; 100% ♀; 40.8 (± 4.6) a Control n=15; 60% ♀; 40.5 (± 3.4) a	Variables QST: •UDC: mano. •MCD en UDC: inmersión de la mano no dominante en agua helada. F. psicosociales: ECD	•UDC: sin diferencias entre grupos. •MCD: modulación ineficiente y reducida en el grupo de TAL ≥ 4 en comparación al grupo control. •ECD: mayor/peor puntuación en el grupo de TAL ≥ 4 en comparación al grupo control. No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.
Smith, 2013 ⁽¹⁷⁴⁾	Caso-control (valoración única)	TAL crónico: > 6 m (grado II) Buena respuesta a RF n=58; 69% ♀; 44.9 (± 11.1) a No buena respuesta a RF n=32; 56% ♀; 45.4 (± 9.7) a Control n=30; 70% ♀; 44.2 (± 9.7) a	Variables QST: •UDP: columna cervical, nervio mediano, músculo tibial anterior. •UDF, UDC: columna cervical. F. psicosociales: CSG-28, EDEP, ECD	•UDP, UDF, UDC: sin diferencias entre grupos TAL, pero peores en grupos TAL que en grupo control. •CSG-28, EDEP, ECD: sin diferencias entre grupos TAL, pero peores en grupos TAL que en grupo control. No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.

Tabla 3. Continuación (12/18).

Autor y año	Diseño y mediciones	TAL (fase, grado, grupo, n, sexo, edad)	Variables QST & F. psicosociales	Hallazgos sobre variables QST, F. psicosociales y correlaciones
Smith, 2017 ⁽¹⁷⁵⁾	Caso-control (valoración única)	TAL crónico: >3 meses y <10 años (grado II) n=21; 55% ♀; 44.5 (±10.5) a	Variables QST: •UDP, UDC, UDF: columna cervical y músculo tibial anterior. •MCD: inmersión de la mano en agua helada. •HIE isométrico (3-min sentadilla) y HIE aeróbico (30-min bicicleta).	•UDP, UDF: peores valores en grupo TAL que en grupo control. •UDC, MCD, HIE aeróbico, HIE isométrico: Sin diferencias entre grupos. •ECD: Sin diferencias entre grupos. •EKT: mayor/peor puntuación en grupo TAL que en grupo control. No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.
		Control n=19; 74% ♀; 37.4 (±10.8) a	F. psicosociales: ECD, EKT	
Smith, 2020 ⁽¹⁷⁶⁾	Caso-control (valoración única)	TAL crónico: >3 meses y <10 años (grado II) n=40; 70% ♀; 37.3 (±13.6) a	Variables QST: •UDP: columna cervical y músculo tibial anterior. •MCD: inmersión de la mano en agua helada. •ST: columna cervical y mano. •HIE isométrico (3-min sentadilla) y HIE aeróbico (30-min tapiz rodante).	•UDP, MCD: Sin diferencias entre grupos. •ST: mayor/peor en el grupo TAL que en grupo control. •HIE aeróbico y HIE isométrico: grupo TAL no experimentó ningún cambio tras el ejercicio, a diferencia del grupo control, que aumento los valores de UDP. •ECD, EKT, EDEP: n/d No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.
		Control n=30; 78% ♀; 40.4 (±14.3) a	F. psicosociales: ECD, EKT, EDEP	

Tabla 3. Continuación (13/18).

Autor y año	Diseño y mediciones	TAL (fase, grado, grupo, n, sexo, edad)	Variables QST & F. psicosociales	Hallazgos sobre variables QST, F. psicosociales y correlaciones
Sterling, 2003 ⁽¹³⁷⁾	Caso-control (valoración 1, 2, 3 y 6 meses tras trauma)	TAL agudo: <3 s (grado II-III)	Variables QST: •UDP: columna cervical, nervios mediano, radial y cubital, y músculo tibial anterior. •UDF, UDC: columna cervical.	•UDP: el grupo de discapacidad moderada/grave mostró unos UDP más bajos/peores en todas las localizaciones en comparación con los otros tres grupos en todos los momentos; y, además sus UDPs no cambiaron a lo largo de todo el periodo de estudio. Los otros grupos de TAL (discapacidad leve y recuperación a los 6 meses) mostraron UDPs más bajos/peores en la columna cervical que el grupo control en la evaluación del mes 1. •UDF, UDC: el grupo TAL con discapacidad moderada/grave tuvo peores valores que los otros 3 grupos en todos los momentos. •CSG-28: los grupos TAL mejoraron su puntuación al mes 6. No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.
		Recuperación (<8% IDC 6 meses) n=29; 48% ♀; 31.9 (±12.9) a		
		Discapacidad leve (10-28% IDC 6 meses) n=30; 77% ♀; 34.3 (±12.5) a	F. psicosociales: CSG-28	
		Discapacidad moderada/grave (≥30% IDC 6 meses) n=17; 94% ♀; 43.7 (±14.5) a		
		Control n=20; 160% ♀; 40,1 (±13.6) a		
Sterling, 2006b ⁽¹³⁶⁾	Cohorte (valoración 2-3 años tras trauma)	TAL agudo: <3 s (grado II-III)	Variables QST: •UDP: columna cervical, nervio mediano, músculo tibial anterior. •UDF, UDC: columna cervical.	•UDP: el grupo de discapacidad moderada/grave mostró peores valores que los otros dos grupos en todos los puntos y todo momento. •UDF, UDC: el grupo TAL con discapacidad moderada/grave tuvo peores valores que los otros dos grupos en todos los momentos. •CSG-28, EKT, EIEE: el grupo con discapacidad moderada/grave tuvo peores valores que los otros dos grupos en todos los momentos. No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.
		Recuperación (<8% IDC 2 años) n=26; 58% ♀; 30.5 (±8.4) a		
		Discapacidad leve (10-28% IDC 2 años) n=25; 76% ♀; 36.4 (±14.8) a	F. psicosociales: CSG-28, EKT, EIEE	
		Discapacidad moderada/grave (≥30% IDC 2 años) n=14; 86% ♀; 45.6 (±13.0) a		

Tabla 3. Continuación (14/18).

Autor y año	Diseño y mediciones	TAL (fase, grado, grupo, n, sexo, edad)	Variables QST & F. psicosociales	Hallazgos sobre variables QST, F. psicosociales y correlaciones
Sterling, 2008 ⁽¹⁷⁷⁾	Caso-control (valoración única)	TAL crónico: ≥ 3 m (grado II) n=30; 77% ♀; 37 (23-58) a <hr/> Control n=30; 80% m: 30 (20-48) a	Variables QST: •UDP: columna cervical, nervio mediano y tibial anterior. <hr/> F. psicosociales: CSG-28, ECD	•UDP: menores/peores en el grupo TAL que en el grupo control. •UDF: mayores/peores en el grupo TAL que en el grupo control. <hr/> •UDC: sin diferencias entre grupos. <hr/> •CSG-28 y ECD: mayores/peores puntuaciones en el grupo TAL que en el grupo control. <hr/> - ECD & UDF ($r=0.51$, $P=0.01$).
Sterling, 2009 ⁽¹⁸⁸⁾	Transversal	TAL agudo: < 4 s (grado I-III) n=85; 62% ♀; 36.3 (± 12.7) a Grupos: s-LANSS ≥ 12 s-LANSS < 12	Variables QST: •UDP: columna cervical, nervio mediano y tibial anterior. •UDF: columna cervical. <hr/> F. psicosociales: CSG-28	•UDP: menores/peores en el grupo s-LANSS ≥ 12 para la columna cervical. •UDF: menores/peores en el grupo s-LANSS ≥ 12 para todos los puntos. <hr/> •CSG-28: sin diferencias entre grupos. <hr/> No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.
Sterling, 2010a ⁽¹⁷⁸⁾	Caso-control (valoración 1, 3 y 6 meses tras trauma)	TAL agudo: < 3 s (grado II-III) <hr/> Recuperación ($< 8\%$ IDC 6 meses) n=25; 60.8% ♀; 31.9 (± 12.9) a <hr/> Discapacidad leve (10-28% IDC 6 meses) n=17; 47% ♀; 37 (± 11.8) a <hr/> Discapacidad moderada/grave ($\geq 30\%$ IDC 6 meses) n=20; 65% ♀; 40 (± 13.9) a <hr/> Control n=22; 63.6% ♀; 40 (± 12.6) a	Variables QST: •UDP: columna cervical, nervio mediano y tibial anterior. •UDF: columna cervical. <hr/> F. psicosociales: CSG-28, EIEE	•UDP: el grupo de discapacidad moderada/grave mostró peores UDPs que los otros tres grupos en todo momento para todos los puntos; sin mejorar a lo largo del tiempo. Los otros grupos de TAL (discapacidad leve y recuperación a los 6 meses) mostraron UDPs más bajos/peores en la columna cervical que el grupo control en el mes 1. •UDF: mayores/peores en el grupo de discapacidad moderada/grave que los otros tres grupos en todo momento para todos los puntos. <hr/> •CSG-28, EIEE: n/d. <hr/> No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.

Tabla 3. Continuación (15/18).

Autor y año	Diseño y mediciones	TAL (fase, grado, grupo, n, sexo, edad)	Variables QST & F. psicosociales	Hallazgos sobre variables QST, F. psicosociales y correlaciones
Sterling, 2010b ⁽¹⁹⁵⁾	Ensayo Clínico Aleatorizado (valoración pre-post una única sesión)	TAL crónico: ≥ 3 m (grado II-III) Grupo intervención (Terapia manual) n=22; 64% ♀; 41.5 (± 14.0) a Grupo control (Contacto manual) n=17; 77% ♀; 39.1 (± 13.2) a	Variables QST: •UDP: columna cervical, nervio mediano, músculo tibial anterior. •UDF: columna cervical. F. psicosociales: CSG-28	•UDP, UDF, HTP: sin diferencias entre grupos ni cambios dentro de cada grupo a lo largo del tiempo. •CSG-28: n/d. No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.
Sterling, 2011 ⁽¹⁸¹⁾	Cohorte (valoración 1, 3, 6 y 12 meses tras trauma)	TAL agudo: < 1 m (grado I-III) n=155; 63% ♀; 36.9 (± 12.8) a	Variables QST: •UDP, UDF: columna cervical y nervio mediano F. psicosociales: EDEP	•UDP, UDF: n/d. •EDEP: n/d No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.
Sterling, 2012 ⁽¹⁸²⁾	Cohorte (valoración 1 y 3 meses tras trauma)	TAL agudo: < 1 m (grado I-III) n=286; 63% ♀; 35.3 (± 13.1) a	Variables QST: •UDF: columna cervical. F. psicosociales: EIEE	•UDF: n/d. •EIEE: n/d No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.
Sterling, 2013 ⁽⁴⁸⁾	Case-control (valoración 1 y 3 meses tras trauma)	TAL agudo: < 3 s (grado II-III) Recuperación o discapacidad leve ($< 28\%$ IDC 3 meses) n=20; 70% ♀; 34.9 (± 7.8) a Discapacidad moderada/grave ($\geq 30\%$ IDC 3 meses) n=20; 75% ♀; 39.5 (± 9.5) a Control n=18; 78% ♀; 40.1 (± 9.6) a	Variables QST: •UDP: columna cervical y musculo tibial anterior. •UDF and UDC: columna cervical. F. psicosociales: EDEP, CEA-C	•UDP, UDF, UDC: sin diferencias entre grupos ni cambios dentro de los grupos a lo largo del tiempo. •EDEP, CEA-C: sin diferencias entre grupos ni cambios dentro de los grupos a lo largo del tiempo. No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.

Tabla 3. Continuación (16/18).

Autor y año	Diseño y mediciones	TAL (fase, grado, grupo, n, sexo, edad)	Variables QST & F. psicosociales	Hallazgos sobre variables QST, F. psicosociales y correlaciones
Sterling, 2015 ⁽¹⁹⁶⁾	Ensayo Clínico Aleatorizado (valoración a nivel basal, 6 semanas, 3, 6 y 12 meses)	TAL crónico: ≥ 3 meses y < 2 años (grado II) Grupo intervención (punción seca / ejercicio / asesoramiento) n=40; 60% ♀; 41.5 (± 11.1) a Grupo control (punción seca simulada / ejercicio / asesoramiento) n=40; 75% ♀; 41.7 (± 12.3) a	Variables QST: •UDP: columna cervical, nervio mediano, músculo tibial anterior. •UDF: columna cervical. F. psicosociales: EDEP, ECD	•UDP: mayores/mejores en el grupo de punción seca únicamente en el mes 3. •UDF: menores/mejores en el grupo de punción seca a las 6 semanas y el mes 6. •EDEP, ECD: menores/mejores puntuaciones en el grupo de punción seca a los 12 meses. No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.
Sterling, 2016 ⁽¹⁸⁹⁾	Transversal	TAL crónico: ≥ 3 m (grado II) n=21; 71% ♀; 44.4 (± 11.1) a	Variables QST: •UDP: columna cervical y músculo tibial anterior. •UDF, UDC: columna cervical. F. psicosociales: ECD, EKT, EDEP	•UDP, UDF, UDC: n/d. •ECD, EKT, EDEP: n/d No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.
Tobback x, 2013 ⁽¹⁹⁷⁾	Ensayo Clínico Cruzado Aleatorizado (valoración pre-post una única sesión)	TAL crónico: ≥ 6 m (grado II) n=39; 72% m 40.1 (± 7.1) a Grupos de intervención: Acupuntura vs Relajación	Variables QST: •UDP: músculos trapecio superior y sóleo. •ST: mismos puntos que UDP. •MCD en UDP: manguito de presión sobre el brazo. F. psicosociales: ECD, EKT	•UDP, MCD: mejores tras la sesión de tratamiento en ambos grupos, peor mayores mejorías en el grupo de acupuntura. •ST: mejores valores tras la sesión, pero sin diferencias entre grupos. •ECD, EKT: n/d No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.

Tabla 3. Continuación (17/18).

Autor y año	Diseño y mediciones	TAL (fase, grado, grupo, n, sexo, edad)	Variables QST & F. psicosociales	Hallazgos sobre variables QST, F. psicosociales y correlaciones
Van Osterwijk, 2011 ⁽¹⁹⁸⁾	Ensayo Clínico (valoración a nivel basal, 1, 2 y 3 semanas)	TAL crónico: ≥ 12 m (grado I-II) n=6; 83% m 35.7 (± 7.3) a Intervención: educación en neurofisiología del dolor	Variables QST: •UDP: mano, y músculos de la cintura escapular y pierna F. psicosociales: EKT, ECD	•UDP: mayores/mejores a las 3 semanas. •EKT: menor/mejor puntuación a las 3 semanas. •ECD: n/d. No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.
Wallin, 2012 ⁽²⁰³⁾	Caso-control (valoración única)	TAL crónico: > 2 años (grado II-III) n=28; 100% ♀; 40.1 (± 7.1) a Control n=29; 100% ♀; 35.4 (± 3.7) a	Variables QST: •UDP: músculos trapecio superior y tibial anterior. •UDF, UF, UDC and UC: eminencia tenar, trapecio superior y tibial anterior. F. psicosociales: ECD, EADH, ESAD, ISA, GSES, EIEE, CCME	•UDP: menores/peores en el grupo TAL que en el grupo control. •UF: mayores/peores en el grupo TAL que en el grupo control sobre la eminencia tenar y el músculo trapecio superior. •UC: mayores/peores en el grupo TAL que en el grupo control sobre los músculos trapecio y tibial anterior. •UDF: mayores/peores en el grupo TAL que en el grupo control. •UDC: menores/peores en el grupo TAL que en el grupo control sobre la eminencia tenar y el músculo trapecio superior. •ECD, EADH, ESAD, ISA, GSES y EIEE: peores puntuaciones en el grupo TAL que en el grupo control. Intercorrelaciones significativas ($R^2=0,36$) entre las variables de intensidad del dolor, las medidas de QST (UDP, UDF y UDC), las variables psicosociales, excepto 2 (ECD y GSES).

Tabla 3. Continuación (18/18).

Autor y año	Diseño y mediciones	TAL (fase, grado, grupo, n, sexo, edad)	Variables QST & F. psicosociales	Hallazgos sobre variables QST, F. psicosociales y correlaciones
Wiangkh am, 2019 ⁽¹⁹⁹⁾	Ensayo Clínico Aleatorizado (valoración 1 y 3 meses tras trauma)	TAL agudo: <4 s (grado II) [Fisioterapia estandarizada] n=20; 15% ♀; 34 (16) a [Fisioterapia conductual activa] n=8; 75% ♀; 50 (19) a	Variables QST: •UDP: músculo elevador de la escápula y tibial anterior. <hr/> F. psicosociales: EIEE, CCME	•UDP: mayores/mejores en ambos grupos en el mes 3 en comparación al mes 1. •EIEE and CCME: menores/mejores puntuaciones en ambos grupos en el mes 3 en comparación al mes 1. <hr/> No presentan datos de correlación entre QST y factores psicosociales.

Abreviaturas: a: años; m: mes; s: semanas; ♀: mujer; n/d: no disponible; EVA: Escala Visual Analógica; TAL: Trastornos asociados al Latigazo cervical; RF: radiofrecuencia de facetas cervicales; SEPT: Síndrome de estrés postraumático.

Variables Quantitative Sensory Testing (QST) → HIE: hipotalgia inducida por ejercicio; MCD: modulación condicionada del dolor; ST: sumación temporal; TDC: tolerancia al dolor por calor; TDP: tolerancia al dolor por presión; UC: Umbral de detección del calor; UE: umbrales de detección eléctricos; UF: umbrales de detección del frío; UM: umbral de detección mecánica; UV: umbral de detección de vibración; UDC: Umbrales de dolor al calor; UDE: umbrales de dolor eléctricos; UDF: umbrales de dolor al frío; UDM: Umbral de dolor mecánico; UDP: umbral de dolor a la presión.

Factores psicosociales → CAIRD: Cuestionario de Auto-Instrucciones Relacionadas con el Dolor; CCCRD: Cuestionario de Creencias de Control Relacionadas con el Dolor; CCME: Cuestionario de Creencias de Miedo-Evitación; CEA-C: Cuestionario de Estrategias de Afrontamiento-C; CSG-28: Cuestionario de Salud General 28; EADH: Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria; ECD: Escala de Catastrofismo ante el dolor; EDEP: Escala Diagnóstica de Estrés Postraumático; EIEE: Escala de Impacto del Evento Estresante; EIEE-R: Escala de Impacto del Evento Estresante Revisada; EKT: Escala de Kinesiofobia de Tampa; EPMA-C: Escala Pictórica de Miedo a la Actividad – Columna Cervical; ESAD: Escala de Síntomas de Ansiedad al Dolor; IAER: Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo; IDB: Inventario de Depresión de Beck; ISA: Índice de Sensibilidad a la Ansiedad; LCAEA: Lista de Comprobación de Adjetivos sobre el Estado de Ánimo; SCL-90-R: Lista de los 90 síntomas –revisada.

7.1.3. Características de los estudios

Dieciséis estudios incluyeron participantes con TAL en fase aguda (de 1 a 6 semanas después del accidente de tráfico), mientras que 30 estudios incluyeron participantes con TAL en fase crónica (≥ 3 meses después del accidente de tráfico). Únicamente un estudio incluyó a los participantes con TAL agudo y crónico como grupos independientes ⁽⁸²⁾. Todos los estudios excluyeron a participantes TAL que habían sufrido a consecuencia del accidente de tráfico una fractura o luxaciones de la columna cervical (grado IV según la Quebec Task Force ⁽¹⁵⁾), mientras que el resto de los estudios reclutaron a participantes TAL con grado II, junto con o sin los grados I y/o III.

7.1.4. Modalidades y hallazgos en variables de QST

Entre las variables de QST estáticas, la modalidad empleada en mayor número de estudios (89%) fueron los UDP, seguida de los umbrales de dolor al frío (en adelante UDF) y los umbrales de dolor al calor (en adelante UDC) con un 64% y 34%, respectivamente. En mucha menor medida, se evaluaron umbrales de detección térmica (13%), tanto para el frío como para el calor, u otras modalidades térmicas como los umbrales de tolerancia al dolor por calor (11%). De forma marginal, otros estudios evaluaron los umbrales de dolor y/o umbrales de detección mediante estímulos eléctricos (11%) o de vibración (9%). Por otro lado, las variables de QST dinámicas fueron evaluadas en menor medida que las variables de QST estáticas. Concretamente, la variable más estudiada (15%) fue la respuesta de MCD, utilizando como estímulo condicionante la inmersión de la mano en agua fría o la presión mantenida mediante un manguito inflable sobre el brazo. Seguidamente, la segunda prueba QST dinámica más evaluada fue la sumación temporal, donde tres pares de estudios emplearon la presión, el pinchazo o la corriente eléctrica como estímulo sumativo, respectivamente. Dos estudios

evaluaron la hipoalgesia inducida por el ejercicio después de realizar un ejercicio aeróbico durante 30 minutos al 75% de su frecuencia cardiaca máxima en cinta rodante o en bicicleta estática, junto a una sentadilla isométrica apoyando la espalda contra la pared durante 3 minutos.

Al comparar los valores de variables de QST estáticas entre casos TAL en fase aguda y controles sanos, se observó en todos los casos diferencias significativas entre grupos, indicativas de una mayor hiperalgesia de los participantes TAL (p.ej., disminución de los umbrales de dolor ante estímulos nocivos). Sin embargo, esta unanimidad no se observó en los estudios que comparaban casos TAL en fase crónica con controles sanos, en los que entre un 11% y 37% de los estudios no encontraron signos de una mayor hiperalgesia en los participantes TAL crónicos, donde los valores de las pruebas QST mostraban valores similares al grupo control. Además, en relación con las variables de QST dinámicas, el número de estudios que comparaba valores entre controles sanos y casos TAL, tanto agudos como crónicos, fue muy reducido e informó de resultados heterogéneos, indicativos tanto de una modulación alterada ante los estímulos nocivos en los casos WAD como de la ausencia de diferencias entre grupos.

7.1.5. Cuestionarios y hallazgos sobre factores psicosociales

La mayoría de los estudios analizaron constructos psicosociales similares, pero los cuestionarios utilizados para dicha evaluación variaron considerablemente. La *Escala de Catastrofismo ante el Dolor* fue la más evaluada, seguida de la *Escala de Kinesiophobia de Tampa*. Para evaluar síntomas de estrés psicológico se empleó tanto la *Escala de estrés Postraumático* como la *Escala de Impacto del Estresor* y el *Cuestionario de Salud General-28*; mientras que para valorar los niveles de ansiedad y depresión se

utilizaron escalas tales como el *Inventario de depresión de Beck*, la *Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria*, o la *Escala de Depresión, Ansiedad y Estrés*.

Respecto a las diferencias entre factores psicosociales entre controles sanos y participantes con TAL, tanto en fase aguda como en crónica, estas diferencias fueron unánimes en todos los estudios, indicativas de que los casos TAL presentan niveles elevados de factores psicosociales en términos de catastrofismo ante el dolor, kinesiofobia, depresión, ansiedad y estrés psicológico.

7.1.6. Relación entre medidas QST y cuestionarios sobre factores psicosociales

Únicamente 3 estudios para TAL en fase crónica y 2 para TAL en fase aguda mostraron los resultados de correlaciones entre medidas QST y factores psicosociales. Por un lado, en los casos de TAL crónico, Sterling et al. ⁽¹⁷⁷⁾ y Wallin et al. ⁽¹⁷⁹⁾ informaron de la existencia de correlaciones entre niveles elevados de ansiedad, depresión, estrés, catastrofismo y creencias de evitación, y/o mayores niveles de hiperalgesia medidos a través de UDP, UDF y/o UDC. Además, Lenoir et al. ⁽²⁰¹⁾ encontraron correlaciones negativas moderadas entre los umbrales de dolor eléctrico en el nervio mediano y puntuaciones de catastrofismo y ansiedad. Sin embargo, Scott et al. ⁽⁷⁶⁾ no encontraron correlación entre puntuaciones de ansiedad y ninguno de los valores de UDP, UDF o UDC. Por otro lado, en los casos de TAL agudo, Pedler et al. ⁽¹⁸⁰⁾ informaron de correlaciones entre mayores niveles de kinesiofobia, peor afrontamiento del dolor y mayores síntomas de trastorno de estrés postraumático y los valores de UDP y UDF en la columna cervical. Del mismo modo, Rivest et al. ⁽¹⁸⁷⁾ encontraron una correlación entre mayores niveles de catastrofismo ante el dolor y valores UDP y UDF en la columna cervical indicadores de mayor hiperalgesia en una submuestra masculina. No obstante, estas correlaciones no se observaron en la submuestra compuesta por mujeres.

7.1.7. Síntesis de datos cuantitativa

En relación con los estudios de casos de TAL en fase crónica, 5 estudios que incluyeron a un total de 222 participantes realizaron seguimientos de QST y factores psicosociales ^(190,193,194,196,198). La síntesis de los datos indicó que los niveles de discapacidad, el perfil sensorial y los factores psicosociales no siguen una evolución similar a lo largo del tiempo. Los participantes con TAL crónico mostraron una mejora de pequeña a moderada a los 3 meses en los niveles de discapacidad y los factores psicosociales. Además, estas mejoras se mantuvieron en el tiempo, junto con una mejora de los UDP en la región del cuello.

Concretamente, la combinación de los tamaños de efecto combinados para los niveles de discapacidad mostró una mejora de pequeña a moderada en la discapacidad a los 3 meses ($g=0.44$; $P<0.01$), 6 meses ($g=0.46$; $P<0.01$) y 12 meses ($g=0.55$; $P<0.01$) respecto a los niveles de discapacidad basales (Figura 6a). Para las medidas QST, solamente los UDP en la región del cuello mostraron mejoras pequeñas a los 3 meses ($g=0.27$; $P<0.01$), 6 meses ($g=0.26$; $P=0.02$) y 12 meses ($g=0.28$; $P<0.01$) respecto a las mediciones basales (Figura 6b).; mientras que no se apreciaron mejorías a lo largo del tiempo para las mediciones de UDP en la pierna o de UDF en el cuello ($P<0.11$) (Figuras 6c y 6d). Respecto a los factores psicosociales y sus puntuaciones basales, se evidenció una mejora de pequeña a moderada en los niveles de catastrofismo ante el dolor a los 3 meses ($g=0.46$; $P<0.01$), 6 meses ($g=0.45$; $P<0.01$) y 12 meses ($g=0.59$; $P<0.01$) (Figura 6e); y una pequeña mejora en los niveles de estrés postraumático a los 3 meses ($g=0.24$; $P=0.01$), 6 meses ($g=0.29$; $P<0.01$) y 12 meses ($g=0.33$; $P<0.01$) (Figura 6f). No se evidenció altos niveles heterogeneidad para ninguna de las variables ($I^2 <50\%$).

En relación con los estudios de casos de TAL en fase aguda, 9 estudios que incluyeron a un total de 522 participantes realizaron seguimientos de QST y factores psicosociales (48,122,136,137,147,164,180,192,199). Por el contrario, los participantes con TAL en fase aguda mostraron una gran reducción de los niveles de discapacidad y una mejora entre moderada y grande de los factores psicosociales a los 3 meses. Sin embargo, respecto a las medidas de QST, sólo se encontró una pequeña mejoría a los 3 meses en los UDP en la región del cuello, que fueron progresivamente mejorando hasta los 12 meses. Además, tanto los UDP en regiones distales a la zona del dolor en el cuello, como los umbrales de dolor térmicos en la región del cuello (i.e., UDF y UDC) indicaron una pequeña mejoría a los 6 y 12 meses, respectivamente.

Concretamente, la combinación de los tamaños de efecto combinados para los niveles de discapacidad mostró una mejora grande en la discapacidad a los 3 meses ($g=1.07$; $P<0.01$), 6 meses ($g=1.33$; $P<0.01$), and 12 meses ($g=1.24$; $P<0.01$) respecto a los niveles de discapacidad basales (Figura 7a). Para las medidas QST, los UDP mostraron pequeñas mejoras a los 3 meses ($g=0.36$; $P<0.01$) y 6 meses ($g=0.42$; $P<0.01$) tras las mediciones basales; mientras que a los 12 meses mostraron una mejoría grande ($g=0.89$; $P<0.01$) (Figura 7b). No obstante, los UDP en la región de la pierna solamente mostraron una pequeña mejoría a los 6 meses ($g=0.20$; $P=0.05$) que no se llegó a mantener a los 12 meses ($g=0.15$; $P=0.15$) (Figura 7c). Para los umbrales térmicos, tanto los UDF (Figura 7d) y los UDC (Figura 7e) mostraron una mejora pequeña a los 12 meses (UDF: $g=0.32$, UDC: $g=0.39$; $P<0.05$). Respecto a los factores psicosociales y sus puntuaciones basales, se observaron mejoras de moderadas a grandes en las puntuaciones de la *Escala de Impacto del Evento Estresante* (Figura 7f), el *Cuestionario de Salud General-28* (Figura 7g) y los niveles de kinesiofobia de la Escala Pictórica de Miedo a la Actividad Cervical (Figura 7h) a los 3 meses (EIEE: $g=0.76$, CSG-28: $g=0.68$, EPMA-C: $g=0.58$;

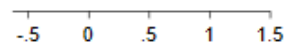
P<0.01), 6-months (EIEE: $g=0.73$, CSG-28: $g=0.82$, EPMA-C: $g=0.76$; $P<0.05$), and 12-months (EIEE: $g=0.90$, CSG-28: $g=0.89$, EPMA-C: $g=0.72$; $P<0.01$). Los valores de I^2 indicaron una heterogeneidad sustancial entre estudios para los niveles de discapacidad a los 3 meses ($I^2=64\%$) y 6 meses ($I^2=79\%$).

Mediante diagramas de efectos, la figura 6 (cohortes de TAL crónico) y figura 7 (cohortes de TAL agudo) sintetizan los tamaños de efecto para los niveles de discapacidad, las medidas de QST y los factores psicosociales a los 3, 6 y 12 meses después del traumatismo por latigazo cervical en comparación con las mediciones basales. Los tamaños de efecto positivos representan una mejoría respecto a los valores basales.

Cohorte	Estudio	Basal			≤3 meses			IDC - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 1	- Dunne, 2012	13	43.7	15.0	12	38.7	12.6	0.35 [-0.42, 1.11]	4.25
Cohorte 2	- Michaleff, 2014	85	34.3	16.3	81	27.1	17.7	0.42 [0.12, 0.73]	26.51
Cohorte 3	- Michaleff, 2014	85	37.7	15.4	76	31.3	18.8	0.37 [0.06, 0.68]	25.77
Cohorte 4	- Prushansky, 2006	57	45.0	18.0	45	40.6	18.8	0.24 [-0.15, 0.63]	16.41
Cohorte 5	- Sterling, 2015	40	42.9	15.2	40	32.2	16.8	0.66 [0.22, 1.11]	12.51
Cohorte 6	- Sterling, 2015	40	42.9	13.1	39	32.7	16.8	0.67 [0.22, 1.12]	12.33
Cohorte 7	- Van Osterwijck, 2011	6	28.3	9.5	6	23.3	11.9	0.43 [-0.63, 1.49]	2.22
Conjunto								0.44 [0.28, 0.59]	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$

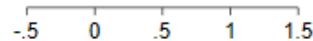
Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 5.43$, $p = 0.00$



Cohorte	Estudio	Basal			6 meses			IDC - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 1	- Dunne, 2012	13	43.7	15.0	11	38.1	10.6	0.41 [-0.37, 1.19]	5.19
Cohorte 2	- Michaleff, 2014	85	34.3	16.3	74	26.8	18.0	0.44 [0.12, 0.75]	32.38
Cohorte 3	- Michaleff, 2014	85	37.7	15.4	71	31.7	18.5	0.35 [0.04, 0.67]	31.92
Cohorte 5	- Sterling, 2015	40	42.9	15.2	37	29.7	17.0	0.81 [0.35, 1.27]	15.02
Cohorte 6	- Sterling, 2015	40	42.9	13.1	35	36.3	18.9	0.41 [-0.05, 0.86]	15.49
Conjunto								0.46 [0.28, 0.64]	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$

Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 5.05$, $p = 0.00$



Cohorte	Estudio	Basal			≥12 meses			IDC - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 2	- Michaleff, 2014	85	34.3	16.3	76	25.9	19.6	0.47 [0.15, 0.78]	28.68
Cohorte 3	- Michaleff, 2014	85	37.7	15.4	74	30.0	18.9	0.45 [0.13, 0.76]	28.34
Cohorte 4	- Prushansky, 2006	57	45.0	18.0	40	34.4	19.4	0.57 [0.16, 0.97]	16.71
Cohorte 5	- Sterling, 2015	40	42.9	15.2	37	27.3	16.5	0.98 [0.51, 1.44]	12.72
Cohorte 6	- Sterling, 2015	40	42.9	13.1	36	34.1	18.4	0.55 [0.10, 1.00]	13.54
Conjunto								0.55 [0.39, 0.72]	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$

Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 6.49$, $p = 0.00$

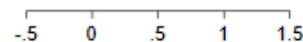
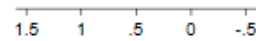


Figura 6a. IDC – Índice de Discapacidad Cervical en TAL crónico.

Cohorte	Estudio	Basal			≤3 meses			UDPcuello - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 1	- Dunne, 2012	13	165.8	54.1	12	174.7	51.6	0.16 [0.92, -0.60]	4.25
Cohorte 2	- Michaleff, 2014	85	182.0	85.0	81	214.0	97.0	0.35 [0.68, 0.04]	26.32
Cohorte 3	- Michaleff, 2014	85	191.0	99.0	78	211.0	105.0	0.20 [0.50, -0.11]	25.74
Cohorte 4	- Prushansky, 2006	57	229.8	121.0	45	263.0	148.3	0.25 [0.64, -0.14]	16.18
Cohorte 5	- Sterling, 2015	40	153.8	110.4	40	213.2	137.0	0.47 [0.91, 0.03]	12.66
Cohorte 6	- Sterling, 2015	40	174.7	108.5	38	181.1	106.5	0.08 [0.50, -0.38]	12.69
Cohorte 7	- Van Osterwijk, 2011	6	276.5	154.0	6	368.7	166.7	0.53 [1.60, -0.54]	2.16
Conjunto								0.27 [0.42, 0.11]	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$

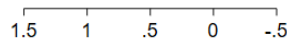
Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 3.35$, $p = 0.00$



Cohorte	Estudio	Basal			6 meses			UDPcuello - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 2	- Michaleff, 2014	85	182.0	85.0	74	224.0	98.0	0.46 [0.77, 0.14]	31.24
Cohorte 3	- Michaleff, 2014	85	191.0	99.0	71	198.0	85.0	0.07 [0.39, -0.24]	31.30
Cohorte 5	- Sterling, 2015	40	153.8	110.4	37	201.5	124.4	0.40 [0.85, -0.04]	18.80
Cohorte 6	- Sterling, 2015	40	174.7	108.5	35	182.7	112.9	0.07 [0.52, -0.38]	18.67
Conjunto								0.26 [0.47, 0.04]	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.01$, $I^2 = 28.28\%$, $H^2 = 1.39$

Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 2.29$, $p = 0.02$



Cohorte	Estudio	Basal			≥12 meses			UDPcuello - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 2	- Michaleff, 2014	85	182.0	85.0	76	223.0	114.0	0.41 [0.72, 0.10]	28.00
Cohorte 3	- Michaleff, 2014	85	191.0	99.0	74	207.0	123.0	0.14 [0.45, -0.17]	28.12
Cohorte 4	- Prushansky, 2006	57	229.8	121.0	40	265.8	155.8	0.26 [0.66, -0.14]	16.71
Cohorte 5	- Sterling, 2015	40	153.8	110.4	37	193.9	112.1	0.36 [0.80, -0.09]	13.62
Cohorte 6	- Sterling, 2015	40	174.7	108.5	36	200.2	100.6	0.24 [0.69, -0.21]	13.55
Conjunto								0.28 [0.44, 0.12]	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$

Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 3.33$, $p = 0.00$

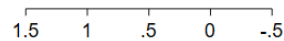
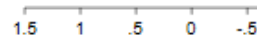


Figura 6b. UDPcuello – Umbrales de dolor a la presión en TAL crónico.

Cohorte	Estudio	Basal			≤3 meses			UDPpierna - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Mean	SD	N	Mean	SD		
Cohorte 2	- Michaleff, 2014	85	356.0	137.0	81	362.0	153.0	0.04 [0.34, -0.26]	33.24
Cohorte 3	- Michaleff, 2014	85	358.0	160.0	76	380.0	150.0	0.01 [0.32, -0.30]	32.17
Cohorte 5	- Sterling, 2015	40	308.4	151.7	40	346.7	161.1	0.24 [0.68, -0.19]	16.08
Cohorte 6	- Sterling, 2015	40	367.2	199.1	38	353.2	192.0	-0.07 [0.37, -0.51]	15.78
Cohorte 7	- Van Osterwijck, 2011	6	489.7	248.1	6	589.4	320.7	0.39 [1.44, -0.67]	2.74
Conjunto								0.06 [0.23, -0.12]	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$

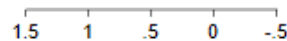
Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 0.63$, $p = 0.53$



Cohorte	Estudio	Basal			6 meses			UDPpierna - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 2	- Michaleff, 2014	85	356.0	137.0	74	353.0	153.0	-0.02 [0.29, -0.33]	33.96
Cohorte 3	- Michaleff, 2014	85	358.0	160.0	71	354.0	137.0	-0.03 [0.29, -0.34]	33.22
Cohorte 5	- Sterling, 2015	40	308.4	151.7	37	336.5	171.0	0.17 [0.62, -0.27]	16.62
Cohorte 6	- Sterling, 2015	40	367.2	199.1	35	355.6	176.7	-0.06 [0.39, -0.51]	16.20
Conjunto								0.00 [0.18, -0.18]	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$

Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 0.03$, $p = 0.97$



Cohorte	Estudio	Basal			≥12 meses			UDPpierna - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 2	- Michaleff, 2014	85	356.0	137.0	76	392.0	154.0	0.25 [0.56, -0.06]	33.80
Cohorte 3	- Michaleff, 2014	85	358.0	160.0	74	380.0	164.0	0.14 [0.45, -0.18]	33.50
Cohorte 5	- Sterling, 2015	40	308.4	151.7	37	302.0	103.2	-0.05 [0.39, -0.49]	16.48
Cohorte 6	- Sterling, 2015	40	367.2	199.1	36	395.5	175.6	0.15 [0.60, -0.30]	16.21
Conjunto								0.14 [0.32, -0.03]	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$

Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 1.58$, $p = 0.11$

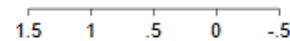
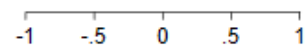


Figura 6c. UDPpierna – Umbrales de dolor a la presión en la pierna en TAL crónico.

Cohorte	Estudio	Basal			≤3 meses			UDF - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 1	- Dunne, 2012	13	14.4	5.4	12	13.1	4.9	0.24 [-0.52, 1.01]	5.14
Cohorte 2	- Michaleff, 2014	85	13.6	7.9	81	13.5	8.5	0.01 [-0.29, 0.32]	32.49
Cohorte 3	- Michaleff, 2014	85	13.4	7.9	76	13.9	8.1	-0.06 [-0.37, 0.25]	31.42
Cohorte 5	- Sterling, 2015	40	17.8	7.4	40	15.5	8	0.30 [-0.14, 0.73]	15.65
Cohorte 6	- Sterling, 2015	40	14.6	7.6	38	16.6	7.4	-0.26 [-0.71, 0.18]	15.29
Conjunto								0.00 [-0.17, 0.18]	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$

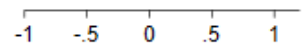
Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 0.03$, $p = 0.97$



Cohorte	Estudio	Basal			6 meses			UDF - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 1	- Dunne, 2012	13	14.4	5.4	11	12.2	4.6	0.42 [-0.36, 1.20]	5.06
Cohorte 2	- Michaleff, 2014	85	13.6	7.9	74	14.5	7.9	-0.11 [-0.42, 0.20]	32.34
Cohorte 3	- Michaleff, 2014	85	13.4	7.9	71	14.9	7.5	-0.19 [-0.51, 0.12]	31.54
Cohorte 5	- Sterling, 2015	40	17.8	7.4	37	15.9	7.1	0.26 [-0.19, 0.70]	15.77
Cohorte 6	- Sterling, 2015	40	14.6	7.6	35	16.9	8	-0.29 [-0.74, 0.16]	15.29
Conjunto								-0.08 [-0.26, 0.10]	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$

Nivel de significación $\theta = 0$: $z = -0.89$, $p = 0.37$



Cohorte	Estudio	Basal			≥12 meses			UDF - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 2	- Michaleff, 2014	85	13.6	7.9	76	13.8	8.3	-0.02 [-0.33, 0.28]	29.83
Cohorte 3	- Michaleff, 2014	85	13.4	7.9	74	14.2	7.5	-0.10 [-0.41, 0.21]	29.64
Cohorte 5	- Sterling, 2015	40	17.8	7.4	37	14.3	6.5	0.50 [0.05, 0.95]	20.20
Cohorte 6	- Sterling, 2015	40	14.6	7.6	36	16.1	6.5	-0.21 [-0.66, 0.24]	20.34
Conjunto								0.02 [-0.24, 0.28]	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.03$, $I^2 = 48.99\%$, $H^2 = 1.96$

Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 0.15$, $p = 0.88$

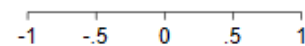
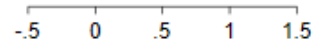


Figura 6d. UDF – Umbrales de dolor al frío en el cuello en TAL crónico.

Cohorte	Estudio	Basal			≤3 meses			ECD - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 2	- Michaleff, 2014	85	18.0	13.1	81	11.7	13.1	0.48 [0.17, 0.79]	34.10
Cohorte 3	- Michaleff, 2014	85	17.1	12.5	76	11.0	12.0	0.49 [0.18, 0.81]	32.94
Cohorte 5	- Sterling, 2015	40	18.0	11.3	40	11.8	11.0	0.55 [0.11, 0.99]	16.46
Cohorte 6	- Sterling, 2015	40	20.4	13.8	38	16.7	12.3	0.28 [-0.16, 0.72]	16.50
Conjunto								0.46 [0.28, 0.64]	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$

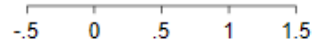
Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 5.06$, $p = 0.00$



Cohorte	Estudio	Basal			6 meses			ECD - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 2	- Michaleff, 2014	85	18.0	13.1	74	11.5	14.3	0.47 [0.16, 0.79]	33.89
Cohorte 3	- Michaleff, 2014	85	17.1	12.5	71	10.7	11.8	0.52 [0.20, 0.84]	32.95
Cohorte 5	- Sterling, 2015	40	18.0	11.3	37	12.6	11.8	0.46 [0.01, 0.91]	16.65
Cohorte 6	- Sterling, 2015	40	20.4	13.8	35	17.0	14.4	0.24 [-0.21, 0.69]	16.51
Conjunto								0.45 [0.27, 0.63]	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$

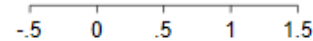
Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 4.81$, $p = 0.00$



Cohorte	Estudio	Basal			≥12 meses			ECD - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 2	- Michaleff, 2014	85	18.0	13.1	76	11.4	12.7	0.51 [0.20, 0.82]	34.37
Cohorte 3	- Michaleff, 2014	85	17.1	12.5	74	10.6	12.1	0.53 [0.21, 0.84]	33.83
Cohorte 5	- Sterling, 2015	40	18.0	11.3	37	8.0	10.8	0.89 [0.43, 1.36]	15.59
Cohorte 6	- Sterling, 2015	40	20.4	13.8	36	12.6	11.8	0.60 [0.14, 1.05]	16.21
Conjunto								0.59 [0.41, 0.77]	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$

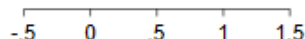
Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 6.29$, $p = 0.00$



Cohorte	Estudio	Basal			≤3 meses			EDEP - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 1	- Dunne, 2012	13	21.4	8.9	12	15.6	8.2	0.65 [-0.13, 1.43]	4.92
Cohorte 2	- Michaleff, 2014	85	11.6	12.0	81	9.0	11.8	0.22 [-0.09, 0.52]	32.45
Cohorte 3	- Michaleff, 2014	85	11.9	12.0	76	9.2	11.0	0.23 [-0.08, 0.54]	31.37
Cohorte 5	- Sterling, 2015	40	13.8	11.2	40	11.3	11.8	0.22 [-0.22, 0.65]	15.81
Cohorte 6	- Sterling, 2015	40	15.43	11.7	38	13.45	11.6	0.17 [-0.27, 0.61]	15.45
Conjunto								0.24 [0.06, 0.41]	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$

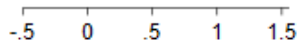
Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 2.67$, $p = 0.01$



Cohorte	Estudio	Basal			6 meses			EDEP - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 1	- Dunne, 2012	13	21.4	8.9	11	14.9	7.6	0.75 [-0.05, 1.56]	4.85
Cohorte 2	- Michaleff, 2014	85	11.6	12.0	74	8.4	11.7	0.27 [-0.04, 0.58]	32.29
Cohorte 3	- Michaleff, 2014	85	11.9	12.0	71	8.5	11.3	0.29 [-0.03, 0.60]	31.54
Cohorte 5	- Sterling, 2015	40	13.8	11.2	37	10.7	11.7	0.27 [-0.18, 0.71]	15.85
Cohorte 6	- Sterling, 2015	40	15.43	11.7	35	13.1	11.6	0.20 [-0.25, 0.65]	15.47
Conjunto								0.29 [0.11, 0.46]	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$

Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 3.18$, $p = 0.00$



Cohort	Study	Basal			≥12 meses			EDEP - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 2	- Michaleff, 2014	85	11.6	12.0	76	8.3	11.5	0.28 [-0.03, 0.59]	34.14
Cohorte 3	- Michaleff, 2014	85	11.9	12.0	74	7.9	11.0	0.34 [0.03, 0.66]	33.50
Cohorte 5	- Sterling, 2015	40	13.8	11.2	37	7.5	9.2	0.61 [0.15, 1.06]	15.95
Cohorte 6	- Sterling, 2015	40	15.43	11.7	36	13.6	13.2	0.15 [-0.30, 0.59]	16.42
Conjunto								0.33 [0.15, 0.51]	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$

Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 3.59$, $p = 0.00$

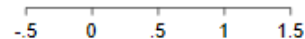
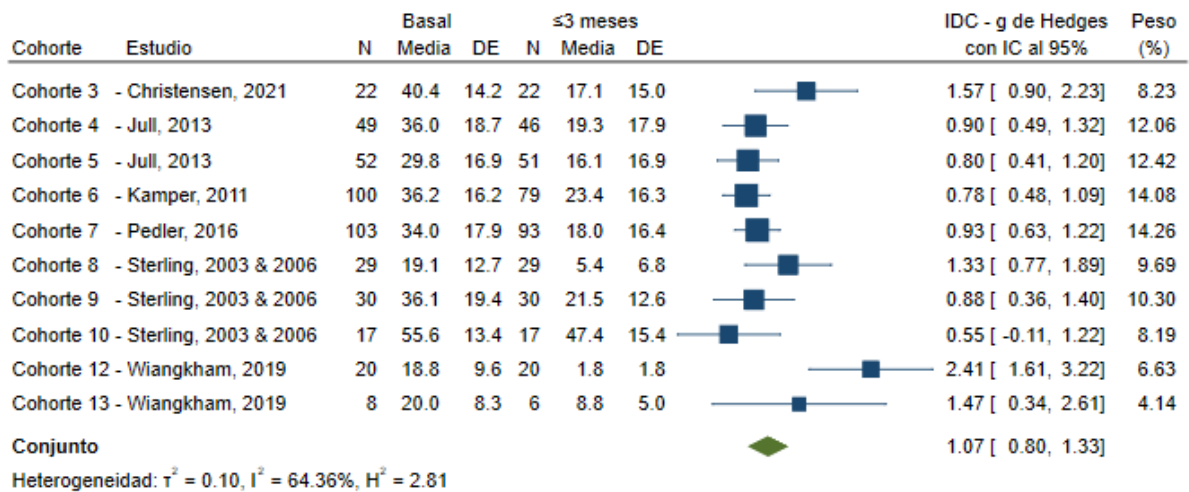
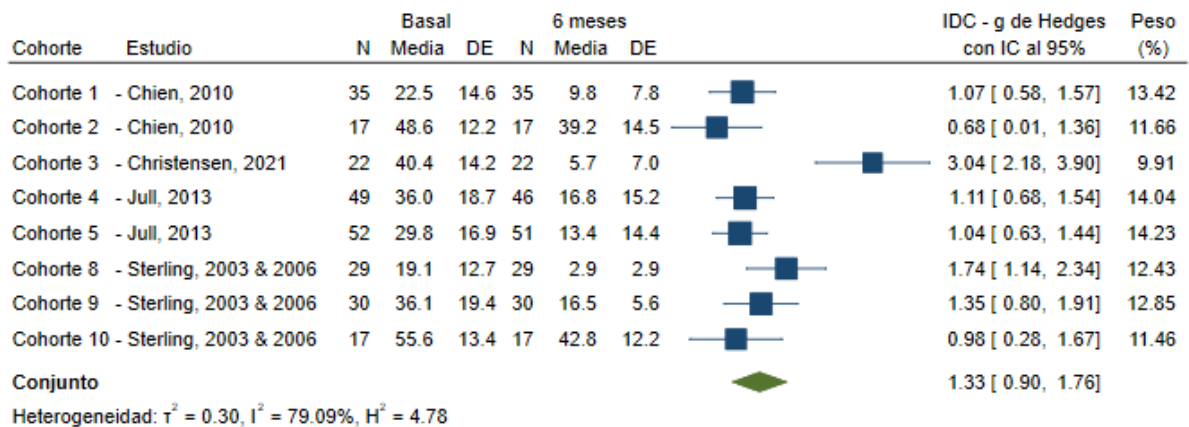


Figura 6f. EDPE – Escala de Diagnóstico de Estrés Postraumático en TAL crónico.

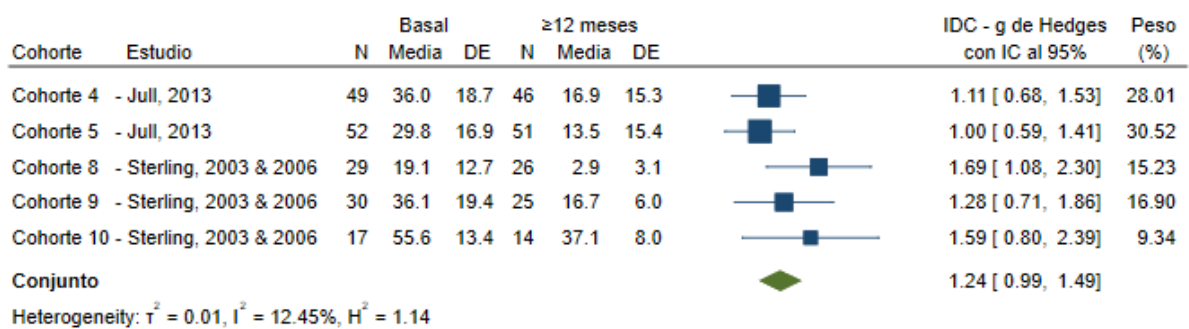
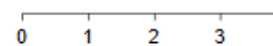
Figura 6. Diagramas de efectos para la síntesis del tamaño de efecto g de Hedges para las cohortes de estudios de trastornos asociados al latigazo cervical en fase crónica que evalúan al inicio, ≤ 3 meses, 6 meses y ≥ 12 meses niveles de discapacidad, medidas QST y factores psicosociales. Cohorte 1: Dunne (2012) – grupo de terapia cognitivo-conductual; Cohorte 2: Michaleff (2014) – grupo de ejercicio; Cohorte 3: Michaleff (2014) – grupo de consejos para la actividad en el día a día; Cohorte 4: Prushansky (2006) – grupo único de neurotomía por radiofrecuencia en la faceta cervical; Cohorte 5: Sterling (2015) – grupo de ejercicio y punción seca; Cohorte 6: Sterling (2015) – grupo de ejercicio; Cohorte 7: Van Osterwijk (2011) – grupo único de educación en neurofisiología del dolor. El tamaño del efecto de g de Hedges se interpreta como: pequeño (≥ 0.2 g < 0.5), moderado (≥ 0.5 g < 0.8) o grande ($g \geq 0.8$). Abreviaturas: IDC: Índice de Discapacidad Cervical; UDP: Umbrales de Dolor a la Presión; UDF: Umbrales de Dolor al Frío; ECD: Escala de Catastrofismo ante el Dolor; EDEP: Escala Diagnóstica de Estrés Postraumático.



Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 7.92$, $p = 0.00$



Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 6.03$, $p = 0.00$



Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 9.69$, $p = 0.00$

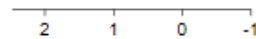


Figura 7a. IDC – Índice de Discapacidad Cervical en TAL agudo.

Cohorte	Estudio	Basal			≤3 meses			UDPcuello - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Mean	DE	N	Media	DE		
Cohorte 3	- Christensen, 2021	22	109.7	64.8	22	171.5	95.7	0.74 [1.34, 0.14]	6.40
Cohorte 6	- Kamper, 2011	100	131.6	88.4	79	148.9	76.1	0.21 [0.50, -0.08]	26.63
Cohorte 7	- Pedler, 2016	103	112.0	69.9	93	136.7	79.6	0.33 [0.61, 0.05]	29.22
Cohorte 8	- Sterling, 2003 & 2006	29	157.0	137.0	26	188.0	134.0	0.23 [0.75, -0.30]	8.43
Cohorte 9	- Sterling, 2003 & 2006	30	152.0	139.0	25	193.0	127.0	0.30 [0.83, -0.22]	8.34
Cohorte 10	- Sterling, 2003 & 2006	17	101.0	143.0	14	126.0	130.0	0.18 [0.87, -0.51]	4.85
Cohorte 11	- Sterling, 2013	40	193.5	106.7	40	245.3	117.7	0.46 [0.90, 0.02]	11.95
Cohorte 12	- Wiangkham, 2019	20	98.4	73.5	6	201.2	118.5	1.17 [2.11, 0.23]	2.62
Cohorte 13	- Wiangkham, 2019	8	68.0	24.4	4	108.5	39.4	1.26 [2.48, 0.04]	1.56
Conjunto								0.36 [0.51, 0.21]	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$

Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 4.61$, $p = 0.00$



Cohorte	Estudio	Basal			6 meses			UDPcuello - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 3	- Christensen, 2021	22	109.7	64.8	22	176.2	86.2	0.86 [1.46, 0.25]	22.53
Cohorte 8	- Sterling, 2003 & 2006	29	157.0	137.0	26	197.0	132.0	0.29 [0.82, -0.23]	30.18
Cohorte 9	- Sterling, 2003 & 2006	30	152.0	139.0	25	201.0	125.0	0.36 [0.89, -0.16]	29.84
Cohorte 10	- Sterling, 2003 & 2006	17	101.0	143.0	14	123.0	137.0	0.15 [0.84, -0.54]	17.45
Conjunto								0.42 [0.70, 0.13]	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$

Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 2.83$, $p = 0.00$



Cohorte	Estudio	Basal			≥12 meses			UDPcuello - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 8	- Sterling, 2003 & 2006	29	157.0	137.0	26	333.0	261.6	0.84 [1.39, 0.30]	39.46
Cohorte 9	- Sterling, 2003 & 2006	30	152.0	139.0	25	380.0	261.4	1.10 [1.67, 0.54]	37.09
Cohorte 10	- Sterling, 2003 & 2006	17	101.0	143.0	14	241.0	273.7	0.64 [1.35, -0.06]	23.45
Conjunto								0.89 [1.24, 0.55]	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$

Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 5.11$, $p = 0.00$



Figura 7b. UDPcuello – Umbrales de dolor a la presión en el cuello en TAL agudo.

Cohorte	Estudio	Basal			≥12 meses			UDPpierna - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 4	- Jull, 2013	49	354.5	197.4	46	378.0	180.1	0.12 [0.52, -0.28]	27.95
Cohorte 5	- Jull, 2013	52	382.6	186.8	51	396.8	181.8	0.08 [0.46, -0.31]	30.32
Cohorte 8	- Sterling, 2003 & 2006	29	333.0	261.6	26	407.0	160.0	0.33 [0.86, -0.19]	16.15
Cohorte 9	- Sterling, 2003 & 2006	30	380.0	261.4	25	403.0	154.0	0.10 [0.63, -0.42]	16.27
Cohorte 10	- Sterling, 2003 & 2006	17	241.0	273.7	14	304.0	139.0	0.27 [0.97, -0.42]	9.31
Conjunto								0.15 [0.36, -0.06]	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$

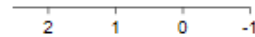
Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 1.43$, $p = 0.15$



Cohorte	Estudio	Basal			≤3 meses			UDPpierna - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 3	- Christensen, 2021	22	260.2	117.1	22	295.2	142.4	0.26 [0.85, -0.32]	6.57
Cohorte 4	- Jull, 2013	49	354.5	197.4	46	384.3	217.2	0.14 [0.54, -0.26]	13.98
Cohorte 5	- Jull, 2013	52	382.6	186.8	51	382.4	198.9	0.00 [0.38, -0.38]	15.19
Cohorte 6	- Kamper, 2011	100	266.1	151.6	79	263.6	161.7	-0.02 [0.28, -0.31]	25.87
Cohorte 8	- Sterling, 2003 & 2006	29	333.0	261.6	29	388.0	252.6	0.21 [0.72, -0.30]	8.61
Cohorte 9	- Sterling, 2003 & 2006	30	380.0	261.4	30	421.0	240.5	0.16 [0.66, -0.34]	8.92
Cohorte 10	- Sterling, 2003 & 2006	17	241.0	273.7	17	219.0	248.4	-0.08 [0.57, -0.74]	5.18
Cohorte 11	- Sterling, 2013 g1	40	382.8	140.8	40	421.4	171.7	0.24 [0.68, -0.19]	11.76
Cohorte 12	- Wiangkham, 2019	20	102.2	20.0	6	188.3	111.0	1.55 [2.53, 0.57]	2.33
Cohorte 13	- Wiangkham, 2019	8	133.4	72.0	4	238.5	124.6	1.07 [2.25, -0.12]	1.58
Conjunto								0.14 [0.29, -0.01]	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$

Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 1.88$, $p = 0.06$



Cohorte	Estudio	Basal			6 meses			UDPpierna - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 3	- Christensen, 2021	22	260.2	117.1	22	331.6	121.8	0.59 [1.18, -0.01]	10.91
Cohorte 4	- Jull, 2013	49	354.5	197.4	46	381.1	198.0	0.13 [0.53, -0.27]	24.05
Cohorte 5	- Jull, 2013	52	382.6	186.8	51	408.1	205.3	0.13 [0.51, -0.25]	26.07
Cohorte 8	- Sterling, 2003 & 2006	29	333.0	261.6	29	416.0	249.5	0.32 [0.83, -0.19]	14.70
Cohorte 9	- Sterling, 2003 & 2006	30	380.0	261.4	30	415.0	238.7	0.14 [0.64, -0.36]	15.35
Cohorte 10	- Sterling, 2003 & 2006	17	241.0	273.7	17	256.0	249.1	0.06 [0.71, -0.60]	8.91
Conjunto								0.20 [0.40, 0.01]	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$

Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 2.00$, $p = 0.05$

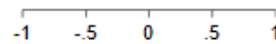


Figura 7c. UDPpierna – Umbrales de Dolor a la Presión en la pierna en TAL agudo.

Cohorte	Estudio	Basal			≤3 meses			UDF - g de Hedges with 95% CI	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 4	- Jull, 2013	49	15.4	7.9	46	14.1	7.6	0.17 [-0.23, 0.57]	15.41
Cohorte 5	- Jull, 2013	52	13.2	7.7	51	12.9	7.8	0.04 [-0.34, 0.42]	16.76
Cohorte 7	- Pedler, 2016	103	17.8	13.3	93	17.9	14.2	-0.01 [-0.29, 0.27]	31.59
Cohorte 8	- Sterling, 2003 & 2006	29	12.7	6.7	26	11.3	10.0	0.16 [-0.36, 0.69]	9.02
Cohorte 9	- Sterling, 2003 & 2006	30	12.0	6.8	25	11.0	9.6	0.12 [-0.40, 0.64]	8.98
Cohorte 10	- Sterling, 2003 & 2006	17	19.2	7.7	14	19.9	9.8	-0.08 [-0.77, 0.61]	5.19
Cohorte 11	- Sterling, 2013	40	13.6	7.7	40	12.8	8.2	0.10 [-0.33, 0.53]	13.06
Conjunto								0.06 [-0.09, 0.22]	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$

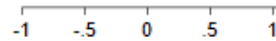
Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 0.80$, $p = 0.42$



Cohorte	Estudio	Basal			6 meses			UDF - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 4	- Jull, 2013	49	15.4	7.9	46	13.7	7.9	0.21 [-0.19, 0.61]	27.94
Cohorte 5	- Jull, 2013	52	13.2	7.7	51	13.1	8.1	0.01 [-0.37, 0.40]	30.46
Cohorte 8	- Sterling, 2003 & 2006	29	12.7	6.7	26	9.5	4.5	0.55 [0.02, 1.08]	15.83
Cohorte 9	- Sterling, 2003 & 2006	30	12.0	6.8	25	11.7	6.0	0.05 [-0.48, 0.57]	16.35
Cohorte 10	- Sterling, 2003 & 2006	17	19.2	7.7	14	18.1	7.7	0.14 [-0.55, 0.83]	9.41
Conjunto								0.17 [-0.04, 0.38]	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$

Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 1.58$, $p = 0.11$



Cohorte	Estudio	Basal			≥12 meses			UDF - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 4	- Jull, 2013	49	15.4	7.9	46	12.4	7.4	0.39 [-0.01, 0.79]	24.25
Cohorte 5	- Jull, 2013	52	13.2	7.7	51	14.1	7.3	-0.12 [-0.50, 0.26]	25.20
Cohorte 8	- Sterling, 2003 & 2006	29	12.7	6.7	26	9.2	3.6	0.63 [0.10, 1.17]	18.51
Cohorte 9	- Sterling, 2003 & 2006	30	12.0	6.8	25	8.4	3.4	0.64 [0.11, 1.18]	18.45
Cohorte 10	- Sterling, 2003 & 2006	17	19.2	7.7	14	18.2	6.1	0.14 [-0.55, 0.83]	13.59
Conjunto								0.32 [0.01, 0.63]	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.06$, $I^2 = 50.09\%$, $H^2 = 2.00$

Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 2.00$, $p = 0.05$

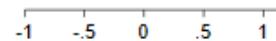
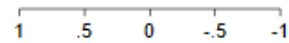


Figura 7d. UDF – Umbrales de Dolor al Frío en el cuello en TAL agudo.

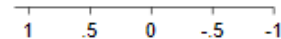
Cohorte	Estudio	Basal			6 meses			UDC - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 8	- Sterling, 2003 & 2006	29	41.9	5.8	26	43.1	5.6	0.21 [0.73, -0.32]	38.82
Cohorte 9	- Sterling, 2003 & 2006	30	42.8	5.9	25	43.4	5.4	0.10 [0.63, -0.42]	38.78
Cohorte 10	- Sterling, 2003 & 2006	17	39.5	6.1	14	39.5	5.6	0.00 [0.69, -0.69]	22.40
Conjunto								0.12 [0.45, -0.21]	
Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$									

Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 0.73$, $p = 0.47$



Cohorte	Estudio	Basal			≥ 12 meses			UDC - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 8	- Sterling, 2003 & 2006	29	41.9	5.8	26	44.0	2.3	0.46 [0.99, -0.07]	38.68
Cohorte 9	- Sterling, 2003 & 2006	30	42.8	5.9	25	44.3	3.0	0.31 [0.83, -0.22]	39.04
Cohorte 10	- Sterling, 2003 & 2006	17	39.5	6.1	14	41.7	3.5	0.42 [1.12, -0.28]	22.28
Conjunto								0.39 [0.72, 0.06]	
Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$									

Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 2.33$, $p = 0.02$



Cohorte	Estudio	Basal			≤ 3 meses			UDC - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 8	- Sterling, 2003 & 2006	29	41.9	5.8	26	43.1	5.7	0.21 [0.73, -0.32]	24.84
Cohorte 9	- Sterling, 2003 & 2006	30	42.8	5.9	25	43.2	5.4	0.07 [0.59, -0.45]	24.82
Cohorte 10	- Sterling, 2003 & 2006	17	39.5	6.1	14	38.7	5.6	-0.13 [0.56, -0.82]	14.30
Cohorte 11	- Sterling, 2013	40	43.5	3.8	40	43.9	3.5	0.11 [0.54, -0.33]	36.04
Conjunto								0.09 [0.35, -0.17]	
Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$									

Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 0.66$, $p = 0.51$

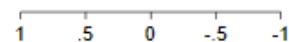


Figura 7e. UDC – Umbrales de Dolor al Calor en el cuello en TAL agudo.

Cohorte	Estudio	Basal			≤3 meses			EIEE - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 4	- Jull, 2013	49	27.7	18.8	46	10.8	15.5	0.97 [0.55, 1.39]	23.27
Cohorte 5	- Jull, 2013	52	27.2	16.2	51	12.2	14.3	0.97 [0.57, 1.38]	24.71
Cohorte 8	- Sterling, 2003 & 2006	29	9.8	12.2	26	1.0	12.7	0.70 [0.16, 1.24]	15.81
Cohorte 9	- Sterling, 2003 & 2006	30	16.1	16.8	25	5.3	11.6	0.73 [0.18, 1.27]	15.68
Cohorte 10	- Sterling, 2003 & 2006	17	26.2	18.6	14	26.3	11.5	-0.01 [-0.70, 0.68]	10.29
Cohorte 12	- Wiangkham, 2019	20	35.2	22.7	6	14.5	18.7	0.91 [-0.00, 1.83]	6.08
Cohorte 13	- Wiangkham, 2019	8	43.8	14.4	4	34.3	27.5	0.45 [-0.67, 1.58]	4.15
Conjunto								0.76 [0.53, 1.00]	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.01$, $I^2 = 14.72\%$, $H^2 = 1.17$

Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 6.41$, $p = 0.00$



Cohorte	Estudio	Basal			6 meses			EIEE - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 1	- Chien, 2010	35	24.0	15.0	35	13.0	11.0	0.83 [0.34, 1.31]	15.72
Cohorte 2	- Chien, 2010	17	27.0	19.0	17	26.0	12.0	0.06 [-0.60, 0.72]	9.97
Cohorte 4	- Jull, 2013	49	27.7	18.8	46	8.7	13.4	1.15 [0.72, 1.58]	18.25
Cohorte 5	- Jull, 2013	52	27.2	16.2	51	14.0	17.3	0.78 [0.38, 1.18]	20.13
Cohorte 8	- Sterling, 2003 & 2006	29	9.8	12.2	26	1.8	5.3	0.82 [0.28, 1.37]	13.29
Cohorte 9	- Sterling, 2003 & 2006	30	16.1	16.8	25	6.8	11.2	0.63 [0.09, 1.17]	13.57
Cohorte 10	- Sterling, 2003 & 2006	17	26.2	18.6	14	18.9	18.2	0.39 [-0.31, 1.08]	9.08
Conjunto								0.73 [0.50, 0.97]	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.03$, $I^2 = 29.27\%$, $H^2 = 1.41$

Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 6.19$, $p = 0.00$



Cohorte	Estudio	Basal			≥12 meses			EIEE - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 4	- Jull, 2013	49	27.7	18.8	46	10.4	16.8	0.96 [0.54, 1.38]	27.60
Cohorte 5	- Jull, 2013	52	27.2	16.2	51	9.6	15.7	1.09 [0.68, 1.51]	29.01
Cohorte 8	- Sterling, 2003 & 2006	29	9.8	12.2	26	2.0	7.5	0.75 [0.21, 1.29]	16.83
Cohorte 9	- Sterling, 2003 & 2006	30	16.1	16.8	25	5.2	11.0	0.74 [0.20, 1.28]	16.76
Cohorte 10	- Sterling, 2003 & 2006	17	26.2	18.6	14	14.4	16.2	0.65 [-0.05, 1.36]	9.80
Conjunto								0.90 [0.68, 1.12]	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$

Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 7.94$, $p = 0.00$

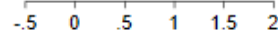


Figura 7f. EIEE – Escala de Impacto del Evento Estresante en TAL agudo.

Cohorte	Estudio	Basal			≥12 meses			CSG-28 - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 4	- Jull, 2013	49	12.2	6.9	46	5.7	6.9	0.93 [0.51, 1.36]	27.84
Cohorte 5	- Jull, 2013	52	11.1	6.5	51	4.2	7.4	0.98 [0.58, 1.39]	29.85
Cohorte 8	- Sterling, 2003 & 2006	29	19.6	22.0	26	11.5	6.0	0.48 [-0.05, 1.01]	17.57
Cohorte 9	- Sterling, 2003 & 2006	30	33.0	15.0	25	17.0	8.2	1.27 [0.70, 1.85]	14.91
Cohorte 10	- Sterling, 2003 & 2006	17	41.0	12.4	14	30.8	18.0	0.65 [-0.05, 1.36]	9.83
Conjunto								0.89 [0.67, 1.11]	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$

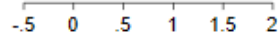
Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 7.89$, $p = 0.00$



Cohorte	Estudio	Basal			≤3 meses			CSG-28 - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 4	- Jull, 2013	49	12.2	6.9	46	5.0	7.0	1.03 [0.60, 1.45]	23.53
Cohorte 5	- Jull, 2013	52	11.1	6.5	51	5.0	7.6	0.86 [0.46, 1.26]	24.99
Cohorte 8	- Sterling, 2003 & 2006	29	19.6	22.0	29	12.6	23.9	0.30 [-0.21, 0.81]	19.06
Cohorte 9	- Sterling, 2003 & 2006	30	33.0	15.0	30	20.9	20.5	0.66 [0.15, 1.18]	18.94
Cohorte 10	- Sterling, 2003 & 2006	17	41.0	12.4	17	35.9	20.3	0.30 [-0.36, 0.96]	13.48
Conjunto								0.68 [0.40, 0.96]	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.04$, $I^2 = 40.51\%$, $H^2 = 1.68$

Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 4.69$, $p = 0.00$



Cohorte	Estudio	Basal			6 meses			CSG-28 - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 4	- Jull, 2013	49	12.2	6.9	46	4.5	6.2	1.16 [0.73, 1.59]	23.39
Cohorte 5	- Jull, 2013	52	11.1	6.5	51	4.4	7.2	0.97 [0.56, 1.38]	24.92
Cohorte 8	- Sterling, 2003 & 2006	29	19.6	22.0	29	12.04	21.6	0.34 [-0.17, 0.85]	19.36
Cohorte 9	- Sterling, 2003 & 2006	30	33.0	15.0	30	21.3	11.0	0.88 [0.35, 1.40]	18.82
Cohorte 10	- Sterling, 2003 & 2006	17	41.0	12.4	17	33.5	12.4	0.59 [-0.08, 1.26]	13.50
Conjunto								0.82 [0.53, 1.12]	

Heterogeneity: $\tau^2 = 0.05$, $I^2 = 41.69\%$, $H^2 = 1.71$

Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 5.57$, $p = 0.00$

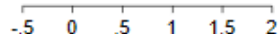


Figura 7g. CSG-28 – Cuestionario de Salud General 28 en TAL agudo.

Cohorte	Estudio	Basal			≤3 meses			EPMA-C - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 4	- Jull, 2013	49	3.8	2.8	46	1.7	2.2	0.82 [0.41, 1.24]	28.07
Cohorte 5	- Jull, 2013	52	3.8	3.0	51	2.0	2.5	0.65 [0.25, 1.04]	30.00
Cohorte 7	- Pedler, 2016	103	3.6	5.6	93	1.9	3.5	0.36 [0.08, 0.64]	41.92
Conjunto								0.58 [0.29, 0.86]	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.03$, $I^2 = 46.09\%$, $H^2 = 1.85$

Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 4.00$, $p = 0.00$



Cohorte	Estudio	Basal			6 meses			EPMA-C - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 4	- Jull, 2013	49	3.8	2.8	46	1.5	2.3	0.89 [0.47, 1.31]	46.90
Cohorte 5	- Jull, 2013	52	3.8	3.0	51	2.0	2.5	0.65 [0.25, 1.04]	53.10
Conjunto								0.76 [0.47, 1.05]	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$

Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 5.19$, $p = 0.00$



Cohorte	Estudio	Basal			≥12 meses			EPMA-C - g de Hedges con IC al 95%	Peso (%)
		N	Media	DE	N	Media	DE		
Cohorte 4	- Jull, 2013	49	3.8	2.8	46	1.7	2.6	0.77 [0.36, 1.18]	47.57
Cohorte 5	- Jull, 2013	52	3.8	3.0	51	1.9	2.6	0.67 [0.28, 1.07]	52.43
Conjunto								0.72 [0.43, 1.00]	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 0.00$, $I^2 = 0.00\%$, $H^2 = 1.00$

Nivel de significación $\theta = 0$: $z = 4.93$, $p = 0.00$



Figura 7h. EPMA-C – Escala Pictórica de Miedo a la Actividad en TAL agudo.

Figura 7. Diagramas de efectos para la síntesis del tamaño de efecto g de Hedges para las cohortes de estudios de trastornos asociados al latigazo cervical en fase aguda que evalúan al inicio, ≤ 3 meses, 6 meses y ≥ 12 meses niveles de discapacidad, medidas QST y factores psicosociales. Cohorte 1: Chien (2010) – grupo de bajo riesgo de mala recuperación; Cohorte 2: Chien (2010) – grupo de alto riesgo de mala recuperación; Cohorte 3: Christensen (2021) – grupo único; Cohorte 4: Jull (2013) – grupo de intervención pragmática; Cohorte 5: Jull (2013) – grupo de cuidado habitual; Cohorte 6: Kamper (2011) – grupo único; Cohorte 7: Pedler (2016) – grupo único; Cohorte 8: Sterling (2003&2006) – grupo recuperado entre los 6 y 24 meses tras el accidente de tráfico; Cohorte 9: Sterling (2003&2006) – grupo con niveles de discapacidad ligeros entre los 6 y 24 meses tras el accidente de tráfico; Cohorte 10: Sterling (2003&2006) – grupo con niveles de discapacidad moderados o severos entre los 6 y 24 meses tras el accidente de tráfico; Cohorte 11: Sterling (2013) – grupo único; Cohorte 12: Wiangkham (2019) – grupo de fisioterapia estandarizada; Cohorte 13: Wiangkham (2019) – grupo de fisioterapia conductual activa. El tamaño del efecto de g de Hedges se interpreta como: pequeño (≥ 0.2 g < 0.5), moderado (≥ 0.5 g < 0.8) o grande ($g \geq 0.8$). Abreviaturas: IDC: Índice de Discapacidad Cervical; UDP: Umbrales de Dolor a la Presión; UDF: Umbrales de Dolor al Frío; UDC: Umbrales de Dolor al Calor; EIEE: Escala de Impacto del Evento Estresante; CSG-28: Cuestionario de Salud General 28; EPMA-C: Escala Pictórica de Miedo a la Actividad – Columna Cervical.

7.2. ESTUDIO DE COHORTE

La figura 8 representa el diagrama de flujo del estudio cohorte de casos-control.

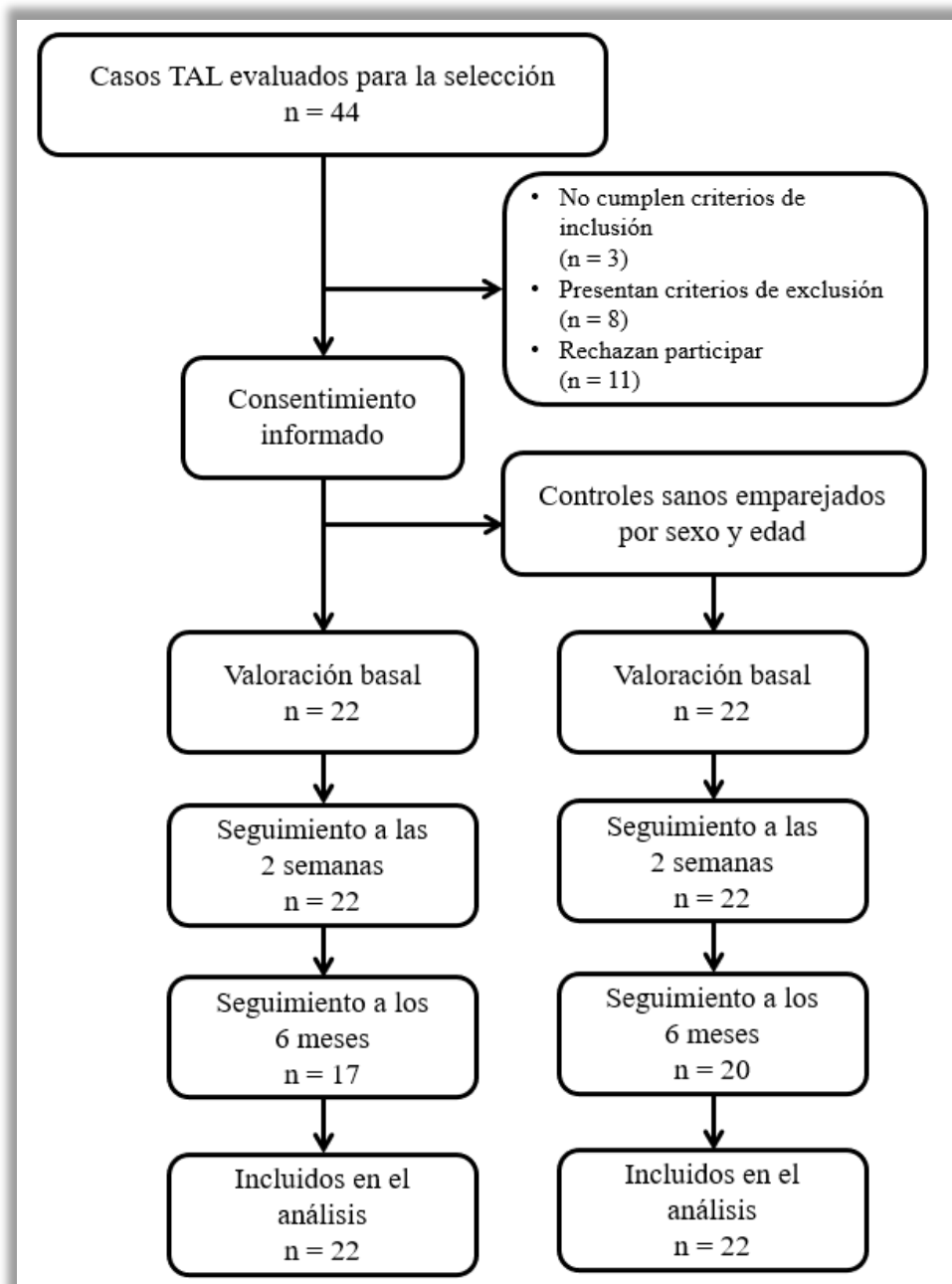


Figura 8. Diagrama de flujo de los participantes en el estudio de cohorte de para el grupo con trastornos asociados al latigazo cervical (TAL) y el grupo control compuesto por participantes sanos, libres de dolor, emparejados por sexo y edad con el grupo TAL.

El estudio estuvo compuesto por 22 participantes con TAL en fase aguda, que habían sufrido un accidente de tráfico entre 11 y 21 antes de su participación en el estudio e inicio de la rehabilitación; y por 22 sujetos sanos, libres de dolor, emparejados por sexo y edad con el grupo TAL (Tabla 4).

Tabla 4. Características de los participantes y períodos de valoración.

	TAL (n=22)	Control (n=22)
Edad (años)	30.6 ± 7.4	30.5 ± 7.4
Mujeres (n, %)	14 (64%)	14 (64%)
Periodo de tiempo entre el accidente de tráfico y la valoración basal (días)	15 ± 4	-
Periodo de tiempo entre la valoración basal y la valoración a las 2 semanas (días)	17 ± 2	17 ± 2
Periodo de tiempo entre la valoración a las 2 semanas y la valoración a los 6 meses (días)	165 ± 7	170 ± 6

Los valores están expresados en media ± desviación estándar o en número de casos y porcentaje. TAL: Trastornos Asociados al Latigazo cervical.

En el seguimiento a las 2 semanas no hubo ninguna pérdida por abandono, pero hubo 7 bajas respecto con la valoración de las variables de QST en el seguimiento a los 6 meses (5 en el grupo TAL y 2 en el grupo control). Consecuentemente, para el estudio de fiabilidad en la cohorte sana, se incluyeron únicamente los datos a los 20 participantes que completaron el protocolo en todas las sesiones de valoración (12 mujeres y 8 hombres, 31±7 años).

7.2.1. Niveles de discapacidad

La evolución de los niveles de discapacidad, según la clasificación preestablecida para las puntuaciones del Índice de Discapacidad Cervical (en adelante IDC) ⁽¹³⁵⁾, se presenta en la figura 9. Concretamente, a las 2 semanas, el 27% del grupo TAL estaba totalmente recuperado, el 46% informaba de síntomas leves y el 27% de síntomas entre moderados y graves. Mientras que, a los 6 meses de seguimiento, el 68% estaba totalmente recuperado y el 32% restante sólo presentaba síntomas leves.

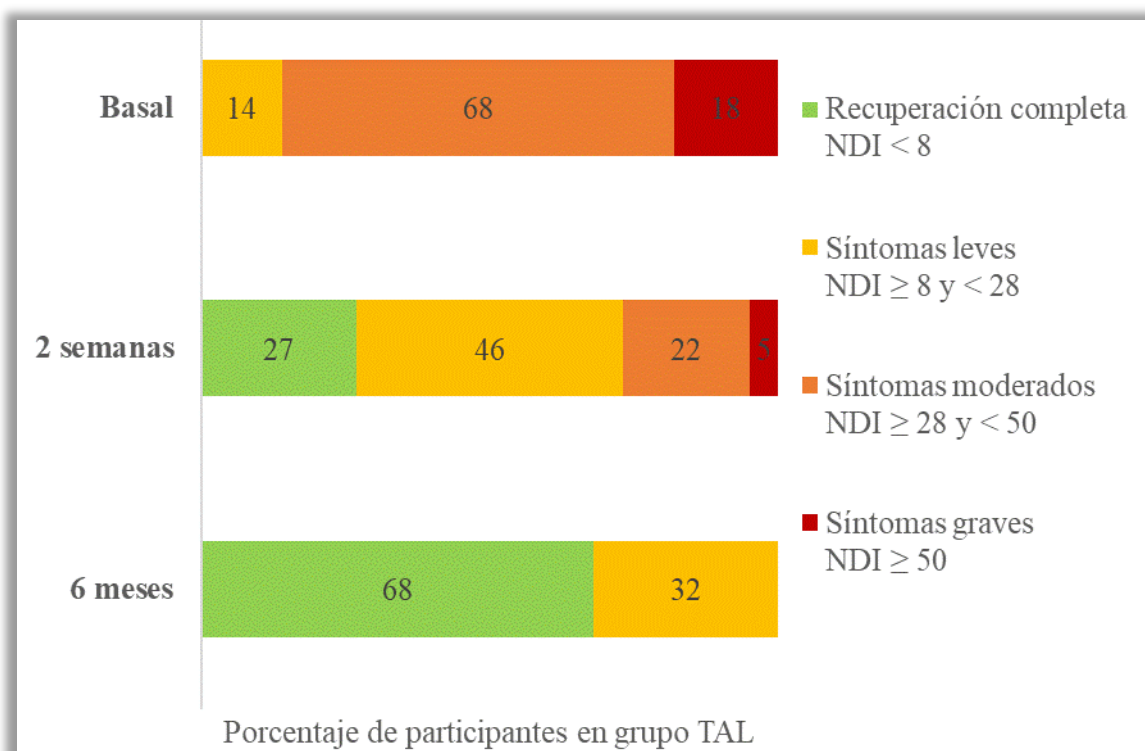


Figura 9. Niveles de discapacidad en el grupo con trastornos asociados al latigazo cervical (TAL) según las puntuaciones en el Índice de Discapacidad Cervical (IDC) a nivel basal, a las 2 semanas y a los 6 meses.

7.2.2. Perfil sensorial ante estímulos nocivos (pruebas QST)

La figura 10 resume la evolución de los UDP en ambos grupos. Concretamente, el grupo TAL mostró a nivel basal menores valores de UDP en el esplenio, trapecio superior e infraespinoso en comparación al grupo control. Además, dentro del grupo

TAL, los valores de UDP a nivel basal en estos 3 puntos fueron significativamente inferiores a los registrados en las valoraciones a las 2 semanas y 6 meses. Sin embargo, para el UDP en el sóleo no se obtuvieron diferencias entre grupos en ninguna de las sesiones de valoración. No obstante, el grupo TAL experimentó un aumento significativo del UDP a los 6 meses con respecto a la medición basal en todos los puntos.

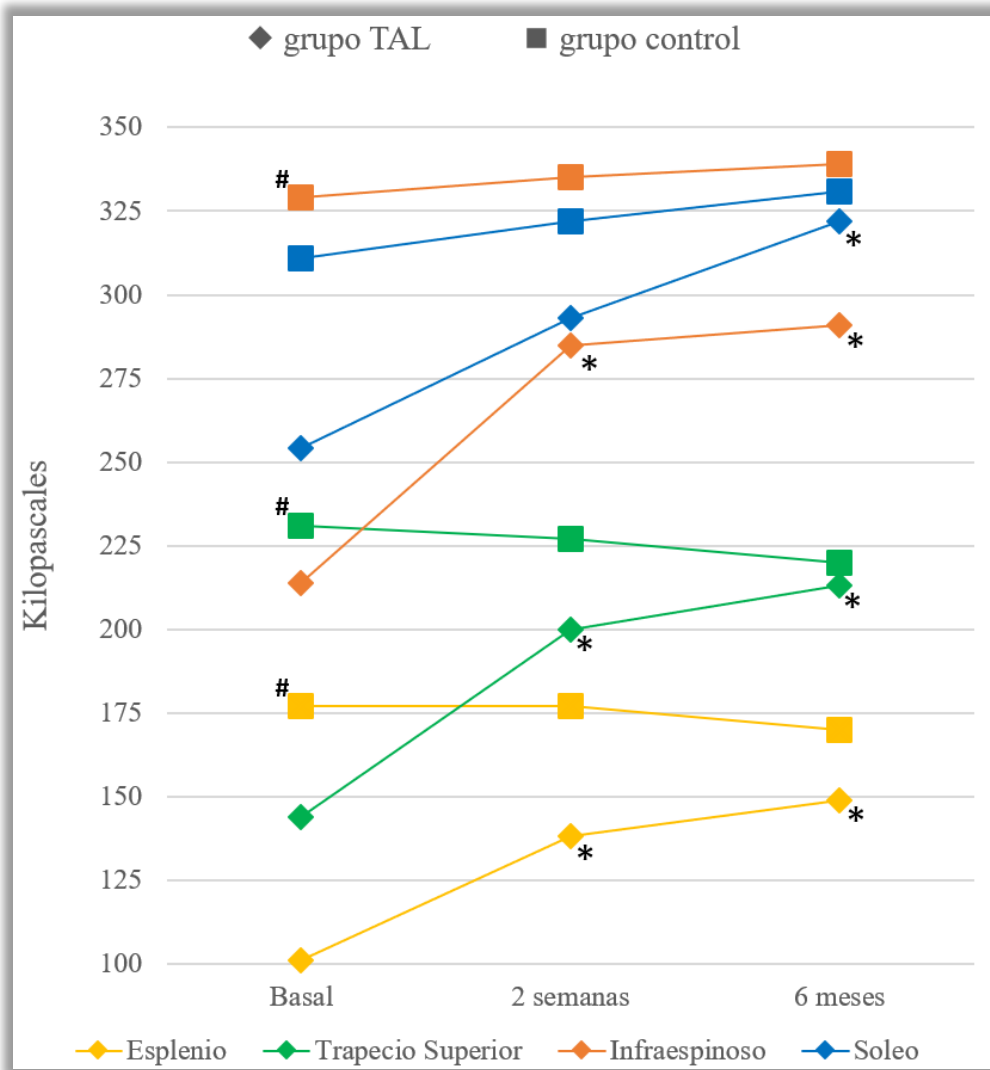


Figura 10. Evolución de los umbrales de dolor a la presión (UDP) expresados en media en el músculo esplenio, trapecio superior, infraespinoso y sóleo para el grupo con trastornos asociados al latigazo cervical (TAL) y el grupo control. # Diferencias significativas entre grupos ($P < 0.05$). * Diferencias significativas respecto a los valores a nivel basal ($P < 0.05$).

Para la tolerancia al dolor por presión (en adelante TDP), el grupo TAL presentó menor tolerancia a la presión que el grupo control en todos los momentos. No obstante, en comparación con los valores basales, el grupo TAL experimentó un incremento significativo de la tolerancia a la presión en las valoraciones a las 2 semanas y 6 meses (Figura 11).

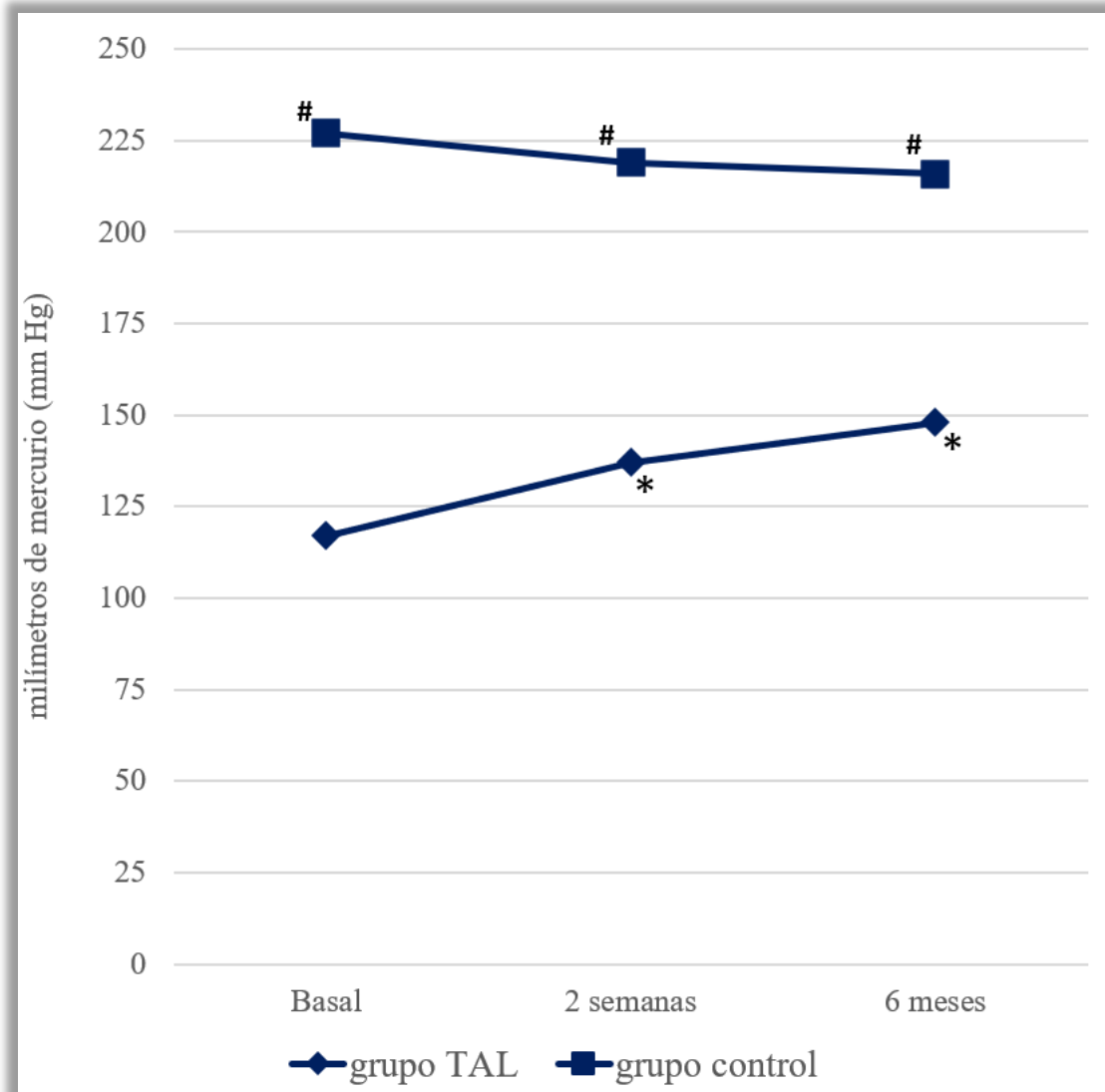


Figura 11. Evolución de la tolerancia al dolor por presión (TDP), expresada en media, para el grupo con trastornos asociados al latigazo cervical (TAL) y el grupo control. # Diferencias significativas entre grupos ($P < 0.05$). * Diferencias significativas respecto a los valores a nivel basal ($P < 0.05$).

Con relación a la respuesta MCD, el grupo TAL mostró valores significativamente inferiores al grupo control en todos los puntos (esplenio, trapecio y sóleo) en todas las valoraciones; sin que se produjera ninguna variación intragrupo a lo largo de las sesiones (figura 12).

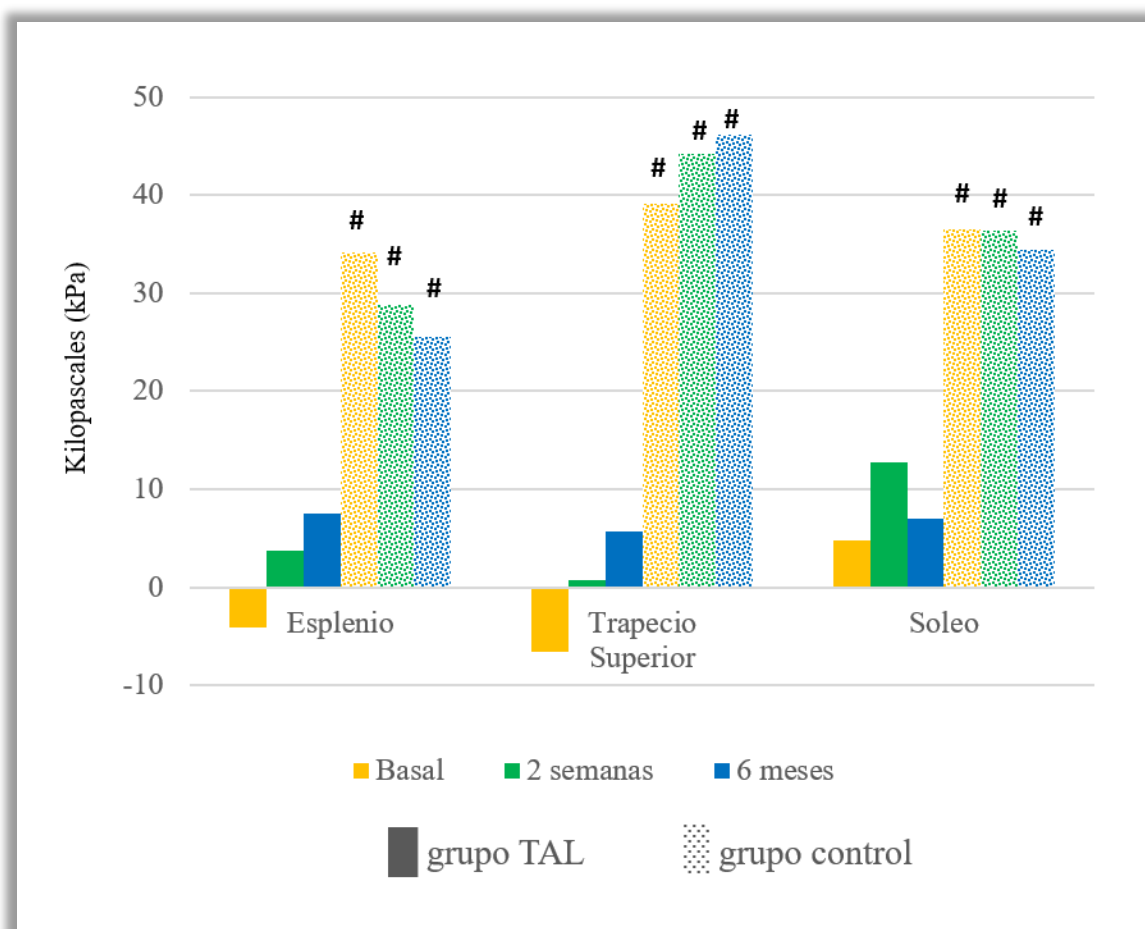


Figura 12. Evolución de la respuesta de modulación condicionada del dolor (MCD) expresada en media en el músculo esplenio, trapecio superior, y sóleo para el grupo con trastornos asociados al latigazo cervical (TAL) y el grupo control. # Diferencias significativas entre grupos ($P < 0.05$).

Respecto a la distribución del dolor inducido por presión, el grupo TAL presentó mayores áreas que el grupo control a nivel basal y a los 6 meses; sin que se produjera ninguna variación intragrupo a lo largo de las sesiones (Figura 13).

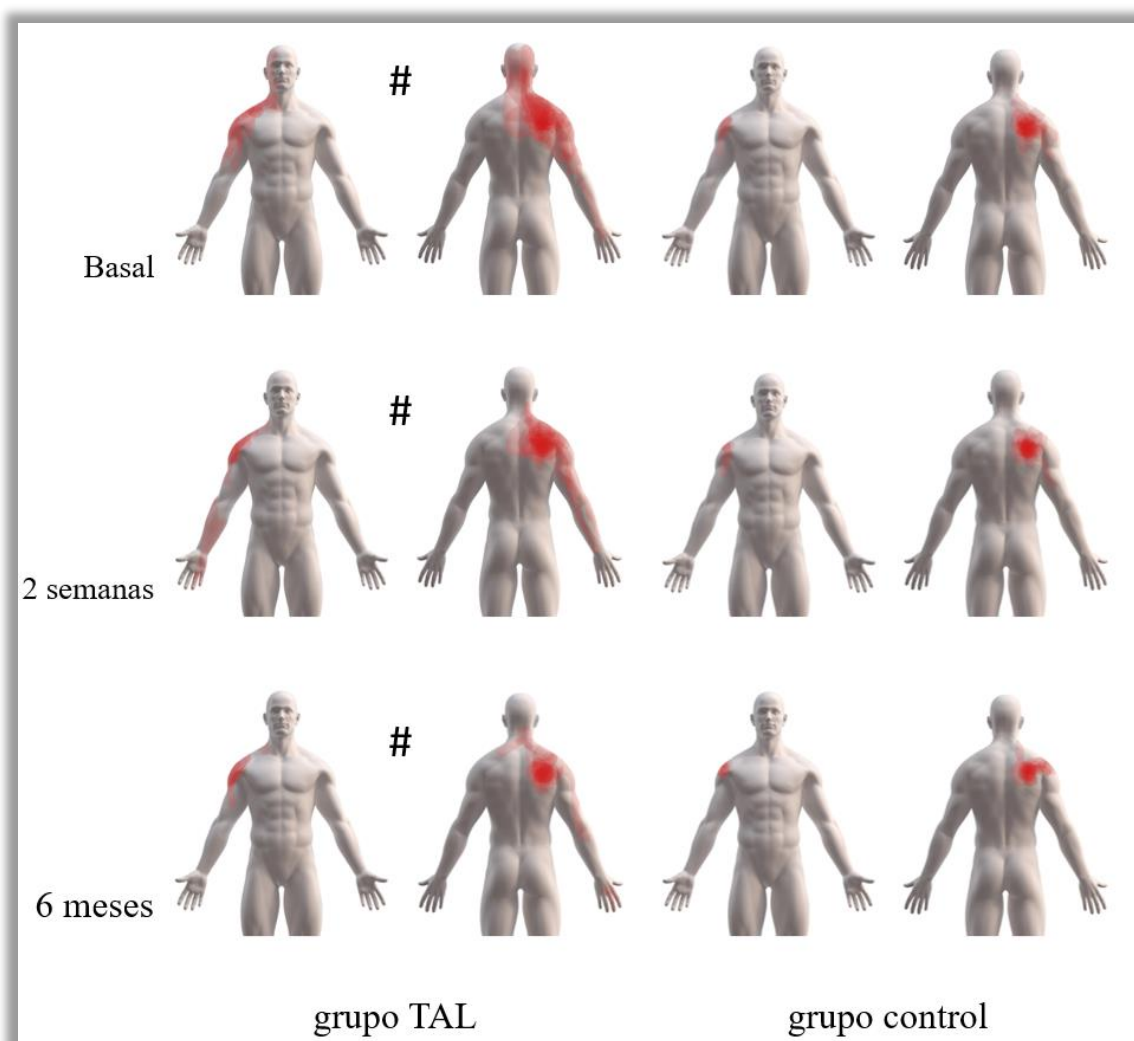


Figura 13. Representación gráfica de la evolución de la distribución del dolor inducido por presión en el músculo infraespinoso para el grupo con trastornos asociados al latigazo cervical (TAL) y el grupo control. # Diferencias significativas entre grupos ($P < 0.05$).

En cuanto a las correlaciones entre variables QST, se observó una correlación positiva entre todos los puntos de UDP en todos los momentos en ambos grupos, indicando que, a lo largo del estudio, UDPs más elevados en un sitio corporal estaban asociados con registros más elevados en otros sitios corporales.

Tabla 5. Correlaciones entre las variables QST en cada una de las valoraciones para el grupo con trastornos asociados al latigazo cervical.

Valoración a nivel basal	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a	6 ^a	7 ^a	8 ^b
1 – UDP esplenio	0,87 [#]	0,66 [#]	0,64 [#]	0,21	-0,21	0,21	-0,23
2 – UDP trapecio		0,71 [#]	0,57 [*]	0,45 [#]	-0,14	0,04	-0,33
3 – UDP soleo			0,44 [*]	0,32	0,09	-0,17	-0,49 [*]
4 – TDP				0,09	0,06	0,10	-0,29
5 – MCD esplenio					0,33	0,05	-0,28
6 – MCD trapecio						0,07	0,05
7 – MCD soleo							0,01
8 – Distribución DIP							
Valoración a las 2 semanas	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a	6 ^a	7 ^a	8 ^b
1 – UDP esplenio	0,88 [#]	0,83 [#]	0,64 [#]	-0,05	-0,14	0,10	-0,36
2 – UDP trapecio		0,77 [#]	0,61 [#]	0,18	0,03	0,39	-0,30
3 – UDP soleo			0,60 [#]	-0,16	0,04	-0,12	-0,28
4 – TDP				0,09	-0,41	-0,02	-0,30
5 – MCD esplenio					0,30	0,21	0,11
6 – MCD trapecio						-0,06	0,22
7 – MCD soleo							0,19
8 – Distribución DIP							

Tabla 5. Continuación.

Valoración a los 6 meses	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a	6 ^a	7 ^a	8 ^b
1 – UDP esplenio	0,86 [#]	0,69 [#]	0,51*	,43*	0,32	0,52*	-0,37
2 – UDP trapecio		0,71 [#]	0,54*	0,56 [#]	0,26	0,66 [#]	-0,31
3 – UDP soleo			0,41	0,44*	0,21	0,26	-0,28
4 – TDP				0,01	0,17	0,41	-0,43*
5 – MCD esplenio					0,44*	0,44*	-0,20
6 – MCD trapecio						0,30	-0,55 [#]
7 – MCD soleo							-0,39
8 – Distribución DIP							

^a Coeficiente de correlación de Pearson; ^b Coeficiente de correlación de Spearman. UDP: umbrales de dolor a la presión; TDP: tolerancia al dolor por presión; MCD: modulación condicionada del dolor; DIP: dolor inducido por presión. * $P < 0.05$. [#]Correlación significativa tras corrección de Bonferroni ($P < 0.003$).

Tabla 6. Correlaciones entre las variables QST en cada una de las valoraciones para el grupo control.

Valoración a nivel basal	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a	6 ^a	7 ^a	8 ^b
1 – UDP esplenio	0,84 [#]	0,75 [#]	0,20	-0,12	0,74 [#]	0,63 [#]	-0,24
2 – UDP trapecio		0,74 [#]	-0,14	-0,12	0,59 [#]	0,40	-0,37
3 – UDP soleo			0,08	-0,07	0,55 [#]	0,25	-0,52*
4 – TDP				0,00	0,09	0,12	-0,18
5 – MCD esplenio					0,07	-0,26	-0,05
6 – MCD trapecio						0,71 [#]	-0,23
7 – MCD soleo							-0,01
8 – Distribución DIP							

Tabla 6. Continuación.

Valoración a las 2 semanas	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a	6 ^a	7 ^a	8 ^b
1 – UDP esplenio	0,80 [#]	0,77 [#]	0,33	0,12	0,71 [#]	0,01	-0,17
2 – UDP trapecio		0,71 [#]	0,06	0,33	0,51*	-0,21	-0,22
3 – UDP soleo			0,03	0,25	0,58*	0,18	-0,33
4 – TDP				-0,32	0,24	-0,20	-0,09
5 – MCD esplenio					0,34	0,25	-0,11
6 – MCD trapecio						0,23	-0,29
7 – MCD soleo							-0,11
8 – Distribución DIP							
Valoración a los 6 meses	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a	6 ^a	7 ^a	8 ^b
1 – UDP esplenio	0,81 [#]	0,76 [#]	0,36	0,26	0,37	0,02	-0,26
2 – UDP trapecio		0,72 [#]	0,24	0,30	0,42	-0,07	-0,34
3 – UDP soleo			0,07	0,42	0,38	0,26	-0,43*
4 – TDP				-0,13	0,26	-0,32	-0,06
5 – MCD esplenio					0,65 [#]	0,60 [#]	-0,27
6 – MCD trapecio						0,38	-0,23
7 – MCD soleo							-0,28
8 – Distribución DIP							

^a Coeficiente de correlación de Pearson; ^b Coeficiente de correlación de Spearman.

UDP: umbrales de dolor a la presión; TDP: tolerancia al dolor por presión; MCD: modulación condicionada del dolor; DIP: dolor inducido por presión. * $P < 0.05$.

[#]Correlación significativa tras corrección de Bonferroni ($P < 0.003$).

7.2.3. Factores psicosociales

Al inicio del estudio, el grupo TAL, en comparación con el grupo de control, mostró mayores niveles de catastrofismo ante el dolor, kinesiofobia y depresión. Estas diferencias entre grupos siguieron siendo significativas a las 2 semanas y a los 6 meses para todos los factores, excepto para el catastrofismo. No obstante, se observó una mejora significativa en todos los datos del cuestionario sobre factores psicosociales en el grupo TAL; mientras que no se observaron cambios significativos dentro del grupo para el grupo de control en ninguno de los cuestionarios (Figura 14).

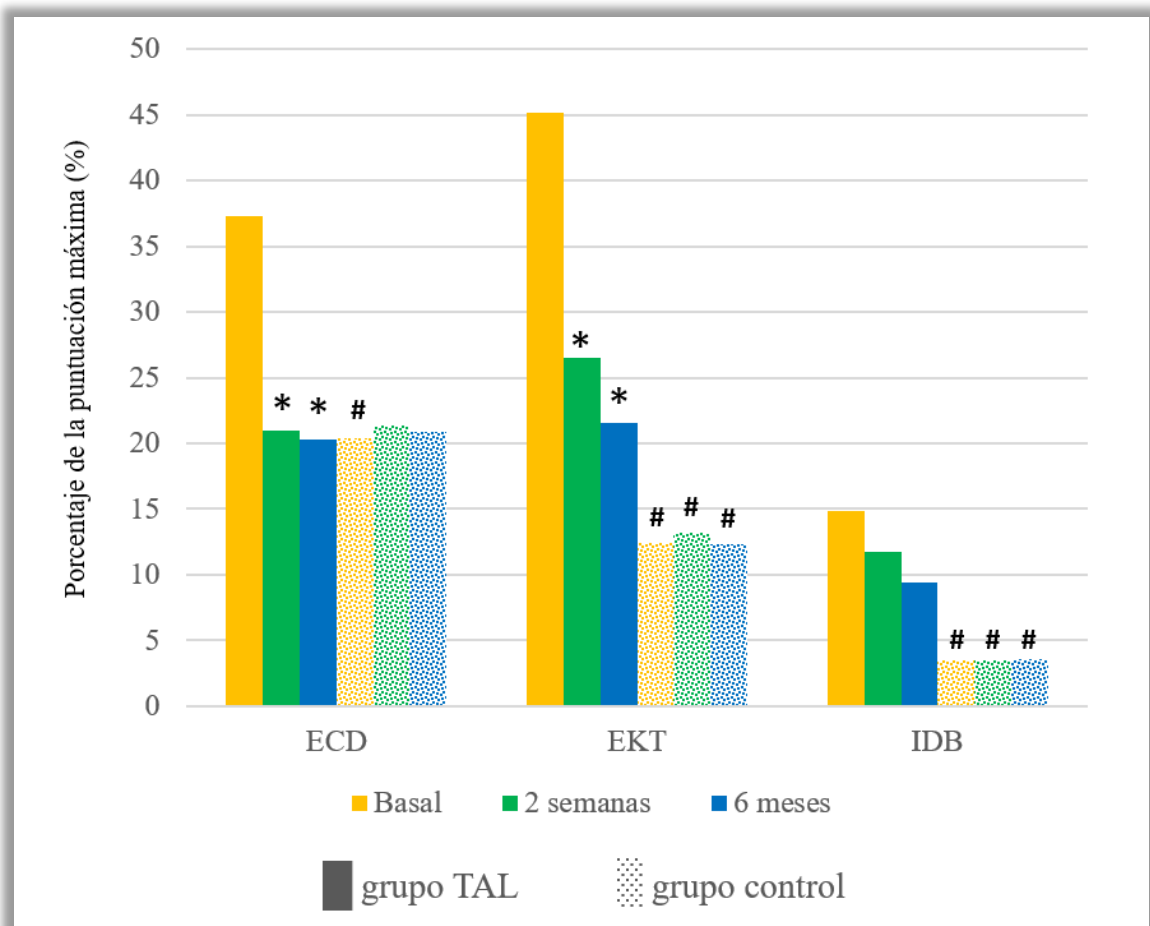


Figura 14. Evolución de las puntuaciones en la escala de catastrofismo ante el dolor (ECD), la escala de kinesiofobia de Tampa (EKT) y el inventario de depresión de Beck (IDB) para el grupo con trastornos asociados al latigazo cervical (TAL) y el grupo control. # Diferencias significativas entre grupos ($P < 0.05$). * Diferencias significativas respecto a los valores a nivel basal ($P < 0.05$).

7.2.4. *Fiabilidad a corto y largo plazo de las medidas QST*

En el caso de los UDP, la fiabilidad inter-sesión, analizada mediante el coeficiente de correlación intraclase, fue excelente en los tres puntos (i.e., esplenio, trapecio superior y sóleo) a las 2 semanas (rango entre 0,96 y 0,99) y de buena a excelente a los 6 meses (rango entre 0,88 y 0,95).

En el caso de la TDP, la fiabilidad inter-sesión fue excelente en ambos momentos (rango entre 0,91 y 0,97).

En el caso de la MCD, la fiabilidad inter-sesión fue moderada en los tres sitios a las 2 semanas (rango entre 0,57 y 0,74). Sin embargo, a los 6 meses, el coeficiente de correlación intraclase para la MCD en el esplenio indicaba una fiabilidad moderada (0,54), mientras que la fiabilidad para los músculos trapecio superior y sóleo fue pobre (rango entre 0,16 y 0,28).

Por último, para el tamaño de las áreas de dolor inducido por presión en el músculo infraespinoso, la fiabilidad inter-sesión fue excelente a las 2 semanas (0,90) y buena a los 6 meses (0,86).

Consecuentemente con los resultados de los coeficientes de correlación intraclase, el mínimo cambio detectable se incrementó en el largo plazo para todas las medidas de QST. Además, para los UDP, al comparar los diferentes puntos evaluados en valores absolutos, el punto en el esplenio presentó un valor de cambio mínimo detectable inferior al del trapecio superior y el sóleo, y a su vez, el trapecio superior presentó un valor de cambio mínimo detectable menor al sóleo.

En la tabla 7 se presentan los indicadores de fiabilidad de UDP, TDP; MCD y la distribución del dolor inducido por presión a las 2 semanas y 6 meses en comparación con la valoración basal.

Tabla 7. Indicadores de fiabilidad de los umbrales de dolor a la presión, de la tolerancia al dolor por presión, de la modulación condicionada del dolor y la distribución del dolor inducido por presión a las 2 semanas y 6 meses en comparación con la valoración basal.

	2 semanas			6 meses		
	CCI (IC al 95%)	EEM	CMD	CCI (IC al 95%)	EEM	CMD
UDP (kPa)						
Esplenio	0,99 (0,95 – 1,00)	8	22	0,95 (0,88 – 0,98)	17	47
Trapecio	0,97 (0,92 – 0,99)	14	38	0,93 (0,83 – 0,97)	21	58
Soleo	0,96 (0,89 – 0,98)	20	55	0,88 (0,72 – 0,95)	33	91
TDP (mmHg)						
	0,97 (0,94 – 0,99)	10	27	0,91 (0,78 – 0,96)	17	47
MCD (% UDP)						
Esplenio	0,74 (0,46 – 0,89)	9	24	0,54 (0,16 – 0,79)	10	27
Trapecio	0,70 (0,37 – 0,87)	10	28	0,28 (-0,19 – 0,64) ^a	-	-
Soleo	0,57 (0,18 – 0,81)	13	35	0,16 (-0,30 – 0,56) ^a	-	-
Distribución del DIP (píxeles)						
	0,90 (0,77 – 0,96)	502	1390	0,86 (0,69 – 0,94)	552	1529

N=20. IC: Intervalo de confianza; CCI: Coeficiente de correlación intraclase; EEM: Error estándar de la medida; kPa: kilopascal; mmHg: milímetros de mercurio; CMD: Cambio mínimo detectable; UDP: umbrales de dolor a la presión; TDP: tolerancia al dolor por presión; MCD: modulación condicionada del dolor; DIP: dolor inducido por presión.

8. DISCUSIÓN

El estudio de cohorte, integrado en la revisión sistemática y síntesis de datos, es un ejemplo a pequeña escala de los hallazgos encontrados en los metaanálisis para los casos de TAL en fase aguda incluyendo. Además, valoraciones novedosas tales como la evaluación prospectiva de la respuesta de MCD y el área de dolor inducida por presión en el músculo infraespinoso. No obstante, los resultados obtenidos a los 6 meses para la respuesta de MCD podrían cuestionarse, ya que el estudio de fiabilidad mostró resultados no estables en el largo plazo. En los siguientes apartados se discute la interpretación y las implicaciones de estos resultados.

El proyecto de tesis en su conjunto contribuye a la ampliación del conocimiento y el entendimiento del rol que pueden tener los mecanismos de dolor y los factores psicosociales en la población con TAL.

8.1. Perfil sensorial ante estímulos nocivos y factores psicosociales en población con TAL en fase aguda y crónica.

El objetivo original de la revisión integrada en la presente tesis fue evaluar cuantitativamente la relación entre las medidas de QST y los factores psicosociales mediante un metaanálisis de correlaciones. Sin embargo, a pesar de los 47 artículos seleccionados, en solamente 5 ^(76,177,179,180,187) se realizaron análisis de correlación entre medidas QST y variables de factores psicosociales; pero, además, no coincidieron las variables registradas en ninguno de los estudios. En este sentido, hay evidencias de que diferentes condiciones musculoesqueléticas que cursan con dolor y discapacidad suelen ir acompañadas de un procesamiento de estímulos nocivos facilitado y de la presencia de altos niveles de factores psicosociales, tales como el catastrofismo ante el dolor o el estrés psicológico ⁽²⁰⁴⁻²⁰⁶⁾. Sin embargo, dicha relación sigue siendo desconocida para cualquier

condición de dolor en la columna vertebral, incluida la población con TAL, ya que se carece de un metaanálisis de tales correlaciones. No obstante, un reciente metaanálisis en personas con dolor articular periférico que evaluó la relación entre estos dos tipos de variables, descubrió que la variable de UDP es la única medida QST que se asocia de forma consistente con factores psicosociales tales como el catastrofismo ante dolor y la depresión ⁽²⁰⁷⁾.

En la revisión realizada en la presente tesis, 2 estudios con participantes con TAL en fase crónica ^(177,179) y en 2 con TAL en fase aguda ^(180,187) encontraron correlaciones moderadas que indicaban que la presencia de umbrales disminuidos (indicativos de mayor sensibilidad ante estímulos nocivos) se daba junto con niveles elevados de factores psicosociales. No obstante, estos resultados fueron inconsistentes, ya que *Scott* no encontró ninguna correlación entre las puntuaciones de ansiedad y las medidas de QST de UDP, UDF o UDC ⁽⁷⁶⁾, y *Rivest* no encontró ninguna correlación entre los niveles de catastrofismo y los UDP o UDF en el subgrupo de mujeres con TAL agudo ⁽¹⁸⁷⁾. Esta falta de correlación en el subgrupo de mujeres podría deberse a que habitualmente las mujeres presentan mayores niveles de sensibilidad a estímulos nocivos que los hombres ⁽²⁰⁸⁾ y en general mayor vulnerabilidad al dolor ⁽²⁰⁹⁾, lo que podría estar provocando una desproporción entre los resultados indicadores de hiperalgesia y los niveles de los factores psicosociales en una muestra combinada. Además, desde un punto de vista estadístico, el hecho de estar correlacionando variables de muy diferente magnitud, en las que incluso podría estar produciéndose algún efecto tipo suelo o techo, podrían explicar esta falta de correlación ⁽²¹⁰⁾.

Los hallazgos de la revisión sistemática mostraron diferencias significativas entre los participantes con TAL en fase aguda y los controles sanos para la mayoría de las variables en casi todos los estudios. Esto refuerza la idea de que la alteración del

procesamiento de estímulos nocivos y el aumento de los factores psicosociales se dan a la vez en la mayoría de los casos de TAL poco después del accidente de tráfico ^(17,82,137). Sin embargo, en el estudio de cohorte de la presente tesis, el grupo TAL mostró en fase aguda menores UDP en la zona del cuello y la parte alta de la espalda en comparación con el grupo de control, pero no en las zonas alejadas medidas mediante el punto en el suelo, lo que sería indicativo de un procesamiento normal de estímulos nocivos a nivel del sistema nervioso central. Este hallazgo se contrapone a estudios anteriores, donde observaron una reducción de los UDP en zonas remotas, alejadas de la región en la que se experimenta dolor, en poblaciones con TAL, lo que se considera un signo de mayor facilitación de los mecanismos centrales del dolor ^(24,76,81). Sin embargo, los resultados obtenidos también están en consonancia con los de *Sterling* ⁽¹³⁷⁾, en los que, basándose en la puntuación del IDC a los 6 meses, sólo aquellos con síntomas moderados/graves (IDC>30) tenían una reducción generalizada (en todo el cuerpo) de los UDP al inicio. Por el contrario, aquellos con síntomas leves (IDC:10-28) o ya recuperados (IDC<8) solamente presentaban una mayor hiperalgesia en regiones locales, cercanas al cuello. Esto concuerda con los resultados del estudio de cohorte de la presente tesis, en los que todos los participantes presentaron a los 6 meses unos niveles de discapacidad leves o ya estaban completamente recuperados.

En consonancia con el proyecto de tesis, el estudio de *Sterling* et al. mostró que los UDP de los grupos de TAL con síntomas leves o recuperados a los 6 meses (según el IDC), eran comparables a los de un grupo de control sano sin dolor durante el seguimiento ⁽¹³⁷⁾. Es por ello por lo que se sugirió que esta mejora de los UDP a nivel del cuello era indicativa de la curación de la lesión subyacente de los tejidos blandos, más que de la alteración de los mecanismos centrales del dolor ⁽¹³⁷⁾. En ese sentido, es posible que los UDP en el cuello más bajos observados en el estudio de cohorte reflejen una reducción

de la nocicepción local como un proceso normal esperado durante la curación del tejido. Sin embargo, el daño de los tejidos blandos no puede ser la única explicación de los hallazgos, teniendo en cuenta la probable implicación de los mecanismos centrales del dolor, como se observa en el tamaño aumentado del área de dolor inducido por presión o la reducción de la eficacia del sistema de MCD en comparación al grupo control. Además, en una gran proporción de estudios de TAL no fue posible encontrar una causa estructural que explicara la intensidad o la duración de los síntomas ^(34,35). Curiosamente, la síntesis de datos de los estudios de TAL en fase aguda muestra que los UDP en la región del cuello parecen mejorar antes y de forma más significativa que los UDP en la pierna. Las regiones corporales remotas normalizan su sensibilidad ante estímulos nocivos más tarde que en la región del cuello, lo que podría indicar que la alteración del procesamiento de estímulos nocivos en el sistema nervioso podría estar influida o mantenida por factores distintos de los estrictamente relacionados con la curación de los tejidos. Por ejemplo, la presencia de niveles elevados de estrés postraumático son una característica frecuente entre las personas que han experimentado un accidente de tráfico ^(211,212) y que se asocia al dolor cervical persistente ⁽²¹³⁾. De hecho, se sugiere que los factores psicosociales que actúan como estresores persistentes durante la fase aguda podrían contribuir a una hiperalgesia generalizada ante estímulos nocivos a través de mecanismos proinflamatorios mediados por el sistema inmunitario ^(214,215).

Se propone que las variables psicosociales, como el catastrofismo ante el dolor y la depresión, afectan tanto a la experiencia del dolor como al aumento de la sensibilidad ante estímulos nocivos ^(75,177,216). En el estudio de cohorte, el grupo TAL obtuvo mayores niveles de kinesiofobia y depresión en todos los momentos en comparación con el grupo de control, mientras que los niveles de catastrofismo fueron normales a los 6 meses. Este hallazgo está en consonancia con estudios previos en TAL en fase aguda en los que se

evidenciaron niveles más altos de catastrofismo ante el dolor, kinesiofobia y depresión (109,111,155,217). Además, todas estas variables mejoraron significativamente después del periodo de rehabilitación, de forma similar a los hallazgos anteriores (105,218-220). No obstante, sin conocer los valores de estas variables previamente al accidente de tráfico, no está claro si se podría esperar una mayor mejora de las puntuaciones y alcanzar valores similares a los del grupo control.

En contraposición a los resultados obtenidos para TAL en fase aguda, los resultados para TAL crónico no son consistentes como para inferir una alteración homogénea del procesamiento de estímulos nocivos en esta población. Es decir, los resultados obtenidos no permiten especular hasta qué punto los mecanismos del dolor se relacionan la cronificación del TAL. Mientras que todos los estudios de TAL en fase crónica revelaron puntuaciones significativamente peores en todas las variables psicosociales del grupo TAL frente a los controles sanos, solamente algunas variables QST estáticas mostraron diferencias consistentes frente a los controles sanos, tales como medidas de UDP, UDF o los umbrales de detección térmica, eléctrica y vibratoria. Estos resultados se alinean con la premisa de que los factores psicosociales podrían ser más relevantes que la alteración del procesamiento de estímulos nocivos en los casos de dolor persistente que en los de dolor agudo (52,221). Al fin y al cabo, los casos de TAL crónicos representan una submuestra de los casos de TAL originalmente en fase aguda que perpetuaron tanto la presencia de discapacidad como altos niveles de factores psicosociales a lo largo del tiempo (181), en los que presumiblemente ha transcurrido el tiempo suficiente para que se produzca una reparación completa de los tejidos (222). Sin embargo, esta incoherencia en los resultados de las variables de QST podría atribuirse en parte a las características heterogéneas de las muestras de TAL crónico, lo que haría

pensar en la posibilidad de que la alteración del procesamiento de estímulos nocivos es relevante solo en un subgrupo de personas con TAL crónico. Los criterios de inclusión de los estudios de TAL crónico se basan principalmente en la presencia de dolor y discapacidad durante más de 3 meses desde el accidente de tráfico y/o en el cumplimiento de los criterios de la Task Force de Quebec para los grados I-III ⁽¹⁵⁾. A pesar de que como criterio de inclusión se seleccionó predominantemente TAL con grado II, esta clasificación ha sido objeto de debate debido a su falta de capacidad discriminatoria ⁽²²³⁾. Además, la síntesis de los datos de los estudios en TAL agudo mostró que las mejoras en la discapacidad, las medidas de QST y los factores psicosociales siguen produciéndose después de 3 y 6 meses. Este hallazgo pondría cuestionar si los estudios de TAL en fase crónica deberían reclutar y combinar los datos de los participantes que sufrieron un accidente de tráfico con varios años de anterioridad o solamente aquellos con un margen de 3 meses. Además, en los ensayos clínicos controlados se podría estar produciendo un efecto de mejora aditivo a la intervención o implicar un factor de confusión. Por lo tanto, sería recomendable para futuros estudios el introducir la duración de los síntomas como una covariable en los análisis estadísticos de los estudios en TAL crónico, tal y como ya se suele hacer en relación con el sexo y la edad.

8.2.Fiabilidad a corto y largo plazo de medidas QST

Varios estudios investigaron previamente la fiabilidad a corto plazo de los UDP en participantes sanos entre uno a cinco días ^(121,224,225), encontrando, también, una fiabilidad excelente independientemente de la región corporal evaluada (con coeficientes de correlación intraclase entre 0,92 y 0,97). Por el contrario, únicamente en dos estudios se investigó la fiabilidad a largo plazo de algunas pruebas QST en participantes sanos ^(64,226). Concretamente, un estudio obtuvo una buena fiabilidad a los 4 meses ⁽⁶⁴⁾ y otro

una fiabilidad moderada a las 10 semanas ⁽²²⁶⁾ para los UDP evaluados en la región lumbar y en las manos. Las razones que podrían explicar la buena a excelente fiabilidad observada en el estudio de la tesis después de 6 meses, podrían estar relacionadas con la simplicidad del protocolo de evaluación. A diferencia de los estudios anteriores ^(64,226), el presente estudio incluyó un procedimiento estandarizado para presentar el algómetro y familiarizar a los participantes con las medidas de UDP, tal y como se ha sugerido anteriormente para que el reporte del participante sea lo más fiable posible ⁽²²⁵⁾. Además, una metodología rigurosa es clave para generar resultados fiables en las pruebas QST, ya que muchos procedimientos son dependientes del evaluador ⁽²²⁷⁾. Por esta razón, la simplicidad de procedimientos, como es el caso de los UDP, puede ser muy relevante si las pruebas se van a implementar en un contexto de la práctica clínica. Además, aunque en uno de los estudios se evaluaron los factores psicosociales en la valoración basal ⁽⁶⁴⁾, ninguno de los estudios de fiabilidad a largo plazo citados investigó si se producían cambios en las variables psicosociales ^(64,226); ya que estas pueden influir tanto en la experiencia del dolor ⁽²²⁸⁾ como en las pruebas QST ⁽²⁰⁵⁾.

En contraposición, solamente unos pocos estudios evaluaron la fiabilidad del TDP a corto plazo, mostrando una fiabilidad de moderada a excelente (con coeficientes de correlación intraclase entre 0,74 y 0,96) ^(229,230), con rangos similares a los obtenidos en el presente proyecto de tesis. Además, respecto a la distribución del dolor inducido por presión, aunque se empleó previamente en diferentes investigaciones ^(73,74,158,231), el estudio de la tesis es el primero que informa de su fiabilidad, indicando una buena fiabilidad en el corto y largo plazo. A pesar de la variabilidad de la propia medida, esta fiabilidad refuerza la propuesta del uso en clínica de la valoración de la distribución del dolor inducido por presión como marcador de los mecanismos del dolor, debido a su simplicidad y seguridad ⁽¹⁵³⁾.

Finalmente, numerosos estudios analizaron la fiabilidad a corto plazo para la respuesta de MCD, demostrando resultados heterogéneos según el estímulo condicionante empleado ⁽⁶⁸⁾. Concretamente, mientras que los estímulos condicionantes, como la inmersión en agua fría, parecían ofrecer una fiabilidad intra e inter sesión de buena a moderada ^(232,233), los estudios que evaluaban la fiabilidad de la presión del manguito como estímulo condicionante mostraban una buena fiabilidad intra sesión ^(232,234), pero una baja fiabilidad inter sesión ⁽²³²⁾. Sin embargo, los modelos mediante estímulos condicionantes basados en frío conllevan una mayor dificultad para aplicarse la práctica clínica debido al coste y la complejidad del aparataje necesario. Respecto a su fiabilidad a largo plazo, únicamente el estudio de *Marcuzzi et al* evaluó este paradigma ⁽⁶⁴⁾. Al igual que en el estudio de tesis, los valores de fiabilidad a largo plazo de la respuesta de MCD mostraron una fiabilidad pobre, lo que indicaría que este paradigma podría ser menos útil para controlar los cambios que se producen a lo largo del tiempo ⁽⁶⁴⁾. Esto puede deberse al hecho de que la valoración de la respuesta de MCD requiere un procedimiento más complejo que el UDP, el TDP o el dolor inducido por la presión, multiplicando por lo tanto la probabilidad de errores potenciales. Además, la complejidad de la valoración de la respuesta de MCD podría implicar posibles factores de confusión, tales como la modalidad sensorial o la intensidad de los estímulos condicionantes y de prueba ^(64,68). Cabe destacar que, a pesar de las recomendaciones metodológicas sugeridas para estandarizar la evaluación de la MCD ⁽¹⁵⁷⁾, sigue sin existir un método sencillo adaptado a un entorno clínico.

8.3.Limitaciones

En relación con la revisión sistemática, una limitación importante fue que se excluyeron los estudios en los que las medidas de QST o los factores psicosociales se evaluaron de forma aislada. Por lo tanto, el cuadro presentado para ambas variables por separado sólo representa los estudios que las habían evaluado simultáneamente.

Con respecto al tratamiento de TAL, aunque la revisión no tenía como objetivo analizar el efecto específico de intervenciones concretas, la variedad de tratamientos recibidos pudo afectar a la evolución de las medidas QST o de los factores psicosociales. Sin embargo, el hecho de no encontrar una heterogeneidad sustancial en los resultados entre los estudios (es decir, valores de $I^2 < 50\%$), sugeriría que se produce una evolución similar a pesar de las diferentes opciones de tratamiento utilizadas en los estudios incluidos. No obstante, sí que se encontró heterogeneidad en los niveles de discapacidad en el análisis en el TAL agudo, debido a los tamaños del efecto más grandes encontrados en los estudios con muestras pequeñas en términos de reducción de la discapacidad (147,199).

Respecto al estudio de cohorte, debido al carácter pragmático del estudio, no se pidió a los participantes con TAL que dejaran de tomar algún tipo de medicación durante el estudio. Habitualmente se prescribe medicación analgésica para el tratamiento del TAL en fase aguda ⁽²³⁵⁾, y este hecho podría haber influido en los resultados, ya que algunos medicamentos parecen influenciar los resultados de medidas de QST ⁽²³⁶⁾. Además, todos los casos de TAL fueron remitidos al centro de rehabilitación a través de su compañía de seguros. En este sentido, a pesar de que hay literatura que sugiere que las reclamaciones de una indemnización económica pueden retrasar la recuperación ⁽¹⁹⁾, las evidencias no son concluyentes ⁽²³⁷⁾. Sin embargo, aunque es imposible evaluar si este hecho tuvo algún efecto perjudicial en la recuperación de la cohorte TAL en el estudio de la tesis, parece

poco probable que esto sucediera, teniendo en cuenta la gran mejoría clínica que se produjo tanto en la intensidad del dolor como en los niveles de discapacidad.

Por otro lado, el estudio se diseñó para detectar diferencias inter e intragrupo, por lo que el tamaño muestral no proporcionaba la potencia suficiente para realizar un análisis estratificado entre los participantes TAL recuperados y los no recuperados a las 2 semanas o a los 6 meses, tal y como sí se hizo en estudios anteriores ^(48,136,137,178). Por lo tanto, una muestra más grande habría permitido investigar si los cambios en la respuesta de MCD se producen a diferente ritmo que los cambios en el dolor y la discapacidad, o si los participantes con TAL que presentan una recuperación completa del dolor son solamente los que demuestran una normalización del perfil sensorial. En esta línea, aunque hay estudios previos de fiabilidad que se realizaron con un tamaño muestral similar al del estudio de cohorte ^(224,226), el estudio original no estaba diseñado bajo la hipótesis de un estudio de fiabilidad. Por lo tanto, es necesario que los resultados se interpreten teniendo en cuenta los intervalos de confianza de los coeficientes de correlación intraclase, especialmente el límite inferior, en lugar de reducir la interpretación al valor central ⁽²³⁸⁾.

Otra limitación que debe tenerse en cuenta es relativa al protocolo utilizado para la evaluación de la respuesta de MCD. En el protocolo de tesis, la respuesta de MCD se valoró mediante un diseño en paralelo, en el que el estímulo de prueba (es decir, los UDP) se aplicó al mismo tiempo que el estímulo condicionante (es decir, el manguito de presión). Aunque se considera que la respuesta de MCD no se debe a la distracción del estímulo doloroso original ⁽²³⁹⁾, es posible que la atención de los participantes hacia el estímulo condicionante y no hacia el UDP condicionara en parte el resultado. Además, no sabemos si la fiabilidad ha visto influida por este hecho. Por lo tanto, en futuros estudios, teniendo en consideración que la respuesta de MCD es muy variable intra e inter-sujeto ⁽⁶⁴⁾, se podría considerar un diseño secuencial para estos análisis.

8.4. Implicaciones clínicas

Trasladar el conocimiento científico a la práctica clínica es un paso esencial en la investigación básica del dolor ⁽²⁴⁰⁾, al mismo tiempo que supone un reto difícil. Dentro de la ciencia del dolor, la evaluación en un contexto de investigación del perfil sensorial permitiría hacer clasificaciones de los pacientes, establecer pronósticos e incluso predecir la respuesta a tratamientos específicos ⁽⁵⁶⁾. Sin embargo, trasladar los resultados de la investigación básica a la práctica clínica es un proceso delicado que requiere de procedimientos válidos y fiables ⁽²⁴⁰⁾. Este estudio de tesis muestra que el UDP, el TDP y el dolor inducido por presión son procedimientos con altos niveles de fiabilidad, lo que indica que pueden reproducirse a lo largo del tiempo con un pequeño grado de error ⁽¹⁵⁹⁾. En otras palabras, estos procedimientos son estables, y sus cambios no se atribuyen a un error de medición, sino que idealmente informarían en gran medida de un cambio en el sistema de nocicepción del individuo, con las implicaciones potenciales que puede tener. Por lo tanto, estos procedimientos pueden ser adecuados para informar parcialmente sobre el pronóstico, así como para monitorizar el perfil sensorial de los pacientes a largo plazo para, por ejemplo, evaluando el proceso de recuperación a lo largo del tiempo o el impacto producido por una intervención terapéutica en los mecanismos del dolor. No obstante, sigue siendo esencial investigar la relación entre el perfil sensorial y el dolor clínico, ya que hasta la fecha no está claro hasta qué punto las medidas psicofísicas están relacionadas con la experiencia global del dolor ^(156,241). En otras palabras, todavía no está claro si los pacientes con condiciones musculoesqueléticas que cursan con dolor necesitan o no normalizar su perfil sensorial para poder mejorar su dolor y su discapacidad. En cualquier caso, la evaluación del perfil sensorial podría considerarse parte de una evaluación holística y multidimensional del paciente, lo que apoyaría la toma de decisiones clínicas enmarcadas dentro del paradigma biopsicosocial, donde los factores

psicológicos y psicosociales son también condicionantes del dolor musculoesquelético y su discapacidad asociada ⁽²⁴²⁾. Además, esta valoración multidimensional es necesaria, ya que las pruebas psicofísicas como el QST están influenciadas por factores afectivos y cognitivos ⁽²²⁷⁾.

En este proyecto de tesis se demostró que el mínimo cambio detectable para los UDP variaba en función de las diferentes localizaciones corporales, siendo menores las diferencias para el cuello que para la pierna. Esto coincide con los hallazgos anteriores ^(121,243), que informaban de que la evaluación del UDP es un procedimiento más útil para confirmar la presencia de cambios que para descartarlos ⁽²⁴³⁾. Además, el estudio de tesis mostró un aumento del mínimo cambio detectable para cada una de las medidas a lo largo del tiempo, lo que indica que cuanto más tiempo transcurra entre las evaluaciones, mayor diferencia se necesitará encontrar para que esta se considere un verdadero cambio.

Por último, la fuerte correlación positiva entre todas las localizaciones de UDP coincide con estudios anteriores en poblaciones con dolor agudo ^(147,187) e indicaría que es suficiente valorar solo 2 puntos corporales en los protocolos de valoración clínica. Un protocolo de evaluación menos demandante en cuanto a tiempo y que incluya un punto a nivel local (cuello o región adyacente en el caso de los TAL) y otro distal a la región dolorosa, puede ser suficiente para evaluar la evolución a lo largo del tiempo del perfil sensorial.

8.5.Consideraciones metodológicas para futuros estudios

Aunque la mayoría de los estudios incluidos en el trabajo de revisión sistemática se consideraron de calidad moderada a alta, se detectaron varios sesgos recurrentes que pueden distorsionar la interpretación y la generalización de los resultados ⁽²⁴⁴⁾. Especialmente, los futuros estudios observacionales en la población con TAL deberían seguir las recomendaciones STROBE (de su nomenclatura en inglés: *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) ⁽²⁴⁵⁾. Estas recomendaciones incluirían: 1) informar del cálculo del tamaño muestral de acuerdo con los objetivos primarios del estudio; 2) presentar los criterios de selección de la población TAL de forma clara e inequívoca, que permitan su replicación; 3) especificar los métodos y lugares en los que se lleva a cabo reclutamiento de la población del estudio; 4) informar del proceso de selección de los participantes en forma de diagrama de flujo, incluyendo las razones de la no participación y razones de abandono; y 5) utilizar medidas QST y cuestionarios para evaluar los factores psicosociales que sean válidos y fiables, que además se apliquen de forma similar en todos los participantes por un evaluador formado en el protocolo. Además, los estudios de casos y controles deberían: 1) realizar un emparejamiento, al menos, por sexo y edad, presentando claramente los criterios por los que se considera a un participante sano dentro del grupo control; y 2) cegar al evaluador respecto a la asignación de grupos. Por último, los estudios prospectivos deben establecer un período de seguimiento suficiente para permitir que se produzcan cambios superiores al del error de medición de las medidas QST y cuestionarios.

9. CONCLUSIONES

- 1- La recuperación de personas con trastornos asociados al latigazo cervical tras un accidente de tráfico depende de variables que tienen una evolución distinta, y todavía no está clara la relación entre ellas.
- 2- La mejoría del dolor, la discapacidad y la sensibilidad al dolor durante el proceso de recuperación de personas con trastornos asociados al latigazo cervical puede darse a pesar de la no recuperación de la función de la modulación endógena del dolor o de los mecanismos que controlan la distribución del dolor.
- 3- La evaluación del perfil sensorial mediante test sensoriales cuantitativos es fiable cuando se valoran umbrales de dolor a la presión y la distribución del dolor inducido por presión.
- 4- El paradigma basado en la valoración de la modulación condicionada del dolor es inestable a lo largo del tiempo, lo que indica que podría no ser adecuado para evaluar los cambios a lo largo del tiempo del perfil sensorial en poblaciones con dolor o trastornos musculoesquelético.
- 5- Una breve batería de valoración que incluya dos puntos de umbrales de dolor a la presión, junto con otras pruebas psicofísicas, podría ser suficiente para obtener información útil sobre el perfil sensorial de los pacientes en el contexto clínico y de investigación.

- 6- Son pocos los estudios que hayan investigado las potenciales asociaciones entre medidas de test sensoriales cuantitativos y factores psicosociales en los trastornos asociados al latigazo cervical.

- 7- Tanto en los trastornos asociados al latigazo cervical en fase aguda como crónica, en comparación con los controles sanos, un perfil sensorial alterado coexiste con la presencia de factores psicosociales.

- 8- Los hallazgos en la síntesis de datos para los participantes con trastornos asociados al latigazo cervical crónico refuerzan la idea de que los factores psicosociales podrían tener más peso que la alteración del perfil sensorial a la hora de explicar la persistencia del dolor y la discapacidad.

10.CONCLUSIONS

- 1-** The recovery of people with whiplash-associated disorders after a motor vehicle accident depicts variables that have a different evolution, and the relationship between them is not yet clear.

- 2-** Improvement in pain, disability, and pain sensitivity during the recovery process of people with whiplash-associated disorders may occur despite the non-recovery of endogenous pain modulation or mechanisms controlling pain distribution.

- 3-** The assessment of the sensory profile using noxious stimuli is reliable when pressure pain thresholds and pressure-induced referred pain are assessed.

- 4-** The assessment of conditioned pain modulation is unstable over time, indicating that it may not be suitable for assessing changes over time in pain mechanisms within populations with pain or musculoskeletal disorders.

- 5-** A short assessment battery including two locations of pressure pain thresholds, together with other psychophysical tests, could be sufficient to obtain useful information on the sensory profile of patients in the clinical and research context.

- 6- There is a lack of studies investigating potential associations between quantitative sensory testing measures and psychosocial factors in population with whiplash-associated disorders.

- 7- Altered pain mechanisms coexist with the presence of psychosocial factors in both acute and chronic whiplash-associated disorders compared to healthy controls.

- 8- The findings in the data synthesis for chronic whiplash-associated disorders reinforce the idea that psychosocial factors may outweigh an altered sensory profile in explaining persistence of pain and disability.

11.PERSPECTIVAS DE FUTURO

La coincidencia temporal de la ejecución de este proyecto de tesis con la pandemia del COVID-19 contribuyó a que el proyecto de gran magnitud planteado inicialmente no pudiera llevarse a cabo completamente. Pese a que los resultados aportados están basados en un pequeño estudio observacional, este estudio de cohorte fue la primera investigación que evaluó la evolución temporal de la modulación condicionada del dolor y la distribución del dolor referido inducido por presión en población con trastornos asociados al latigazo cervical antes, durante y después de un período de rehabilitación. Sin embargo, está claro que son necesarios estudios con mayores muestras.

Querría reflejar que este proyecto de tesis representa una pequeña parte de la etapa investigadora predoctoral. En estos últimos 6 años cabría destacar otras 13 publicaciones de diferentes colaboraciones en diversas temáticas como los tratamientos invasivos en población con patología musculoesquelética y neurológica ⁽²⁴⁶⁻²⁴⁹⁾, la realidad virtual en pacientes con enfermedad de Párkinson ⁽²⁵⁰⁾, el manejo y valoración del impacto de los trastornos musculoesqueléticos en el ámbito laboral ⁽²⁵¹⁻²⁵⁵⁾, la osteoartritis ⁽²⁵⁶⁾ y otros estudios de ciencia básica ampliando el conocimiento sobre los mecanismos de dolor en población sana y con presencia o antecedente de patología musculoesquelética ^(74,257).

Siguiendo la filosofía de MOTUS, mis líneas de investigación futuras estarán encaminadas a la valoración prospectiva multifactorial de grandes cohortes. Los nuevos avances tecnológicos y de procesamiento de datos permiten, hoy en día, ir más allá de los ensayos clínicos controlados aleatorizados en el ámbito de la fisioterapia y la salud musculoesquelética, en muchos casos alejados de la realidad clínica, permitiendo la identificación de perfiles óptimos para determinadas terapias y una potencial optimización de los recursos. La colaboración entre universidades, empresas tecnológicas e instituciones sanitarias será esencial para poder llegar a alcanzar esos objetivos.

12.BIBLIOGRAFÍA.

1. Hay SI, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017;390(10100):1260-344.
2. Cieza A, Causey K, Kamenov K, Hanson SW, Chatterji S, Vos T. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2021;396(10267):2006-17.
3. Breivik H, Eisenberg E, O'Brien T. The individual and societal burden of chronic pain in Europe: the case for strategic prioritisation and action to improve knowledge and availability of appropriate care. *BMC Public Health*. 2013;13:1229.
4. Jin Z, Wang D, Zhang H, Liang J, Feng X, Zhao J, et al. Incidence trend of five common musculoskeletal disorders from 1990 to 2017 at the global, regional and national level: results from the global burden of disease study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(8):1014-22.
5. Smith E, Hoy DG, Cross M, Vos T, Naghavi M, Buchbinder R, et al. The global burden of other musculoskeletal disorders: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(8):1462-9.
6. Hoy DG, Smith E, Cross M, Sanchez-Riera L, Blyth FM, Buchbinder R, et al. Reflecting on the global burden of musculoskeletal conditions: lessons learnt from the global burden of disease 2010 study and the next steps forward. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):4-7.
7. Raffaelli W, Arnaudo E. Pain as a disease: an overview. *J Pain Res*. 2017;10:203-8.

8. Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *PAIN*. 2015;156(6):1003-7.
9. Tsang A, Von Korff M, Lee S, Alonso J, Karam E, Angermeyer MC, et al. Common chronic pain conditions in developed and developing countries: gender and age differences and comorbidity with depression-anxiety disorders. *J Pain*. 2008;9(10):883-91.
10. McMahon SB, Dargan P, Lanas A, Wiffen P. The burden of musculoskeletal pain and the role of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in its treatment. Ten underpinning statements from a global pain faculty. *Curr Med Res Opin*. 2021;37(2):287-92.
11. Puntillo F, Giglio M, Paladini A, Perchiazzi G, Viswanath O, Urits I, et al. Pathophysiology of musculoskeletal pain: a narrative review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021;13:1759720x21995067.
12. Lurati AR. Health Issues and Injury Risks Associated With Prolonged Sitting and Sedentary Lifestyles. *Workplace Health Saf*. 2018;66(6):285-90.
13. Cassidy JD, Carroll LJ, Cote P, Lemstra M, Berglund A, Nygren A. Effect of eliminating compensation for pain and suffering on the outcome of insurance claims for whiplash injury. *N Engl J Med*. 2000;342(16):1179-86.
14. Pajediene E, Janusauskaite J, Samusyte G, Stasaitis K, Petrikonis K, Bileviciute-Ljungar I. Patterns of acute whiplash-associated disorder in the Lithuanian population after road traffic accidents. *J Rehabil Med*. 2015;47(1):52-7.
15. Spitzer WO, Skovron ML, Salmi LR, Cassidy JD, Duranceau J, Suissa S, et al. Scientific monograph of the Quebec Task Force on Whiplash-Associated Disorders: redefining "whiplash" and its management. *Spine (Phila Pa 1976)*. 1995;20(8 Suppl):1s-73s.

16. Sterner Y, Gerdle B. Acute and chronic whiplash disorders--a review. *J Rehabil Med.* 2004;36(5):193-209; quiz 10.
17. Elliott JM, Noteboom JT, Flynn TW, Sterling M. Characterization of acute and chronic whiplash-associated disorders. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2009;39(5):312-23.
18. Rebbeck T, Sindhusake D, Cameron ID, Rubin G, Feyer AM, Walsh J, et al. A prospective cohort study of health outcomes following whiplash associated disorders in an Australian population. *Inj Prev.* 2006;12(2):93-8.
19. Sterling M, Hendrikz J, Kenardy J. Compensation claim lodgement and health outcome developmental trajectories following whiplash injury: A prospective study. *Pain.* 2010;150(1):22-8.
20. Carroll LJ, Holm LW, Hogg-Johnson S, Cote P, Cassidy JD, Haldeman S, et al. Course and prognostic factors for neck pain in whiplash-associated disorders (WAD): results of the Bone and Joint Decade 2000-2010 Task Force on Neck Pain and Its Associated Disorders. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008;33(4 Suppl):S83-92.
21. Hours M, Chossegros L, Charnay P, Tardy H, Nhac-Vu HT, Boisson D, et al. Outcomes one year after a road accident: Results from the ESPARR cohort. *Accid Anal Prev.* 2013;50:92-102.
22. Rasmussen MK, Kongsted A, Carstensen T, Jensen TS, Kasch H. Revisiting Risk-stratified Whiplash-exposed Patients 12 to 14 Years After Injury. *The Clinical journal of pain.* 2020;36(12):923-31.
23. Berglund A, Alfredsson L, Jensen I, Cassidy JD, Nygren A. The association between exposure to a rear-end collision and future health complaints. *J Clin Epidemiol.* 2001;54(8):851-6.

24. Sterling M. Whiplash-associated disorder: musculoskeletal pain and related clinical findings. *J Man Manip Ther.* 2011;19(4):194-200.
25. Peolsson A, Hermansen A, Peterson G, Nilsing Strid E. Return to work a bumpy road: a qualitative study on experiences of work ability and work situation in individuals with chronic whiplash-associated disorders. *BMC Public Health.* 2021;21(1):785.
26. Naumann RB, Dellinger AM, Zaloshnja E, Lawrence BA, Miller TR. Incidence and total lifetime costs of motor vehicle-related fatal and nonfatal injury by road user type, United States, 2005. *Traffic Inj Prev.* 2010;11(4):353-60.
27. Kamper SJ, Rebbeck TJ, Maher CG, McAuley JH, Sterling M. Course and prognostic factors of whiplash: a systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2008;138(3):617-29.
28. Pink J, Petrou S, Williamson E, Williams M, Lamb SE. Economic and Health-Related Quality of Life Outcomes of Whiplash Associated Disorders. *Spine (Phila Pa 1976).* 2016;41(17):1378-86.
29. Beattie PF, Meyers SP, Stratford P, Millard RW, Hollenberg GM. Associations between patient report of symptoms and anatomic impairment visible on lumbar magnetic resonance imaging. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25(7):819-28.
30. Carragee E, Alamin T, Cheng I, Franklin T, van den Haak E, Hurwitz E. Are first-time episodes of serious LBP associated with new MRI findings? *Spine J.* 2006;6(6):624-35.
31. Corniola MV, Stienen MN, Joswig H, Smoll NR, Schaller K, Hildebrandt G, et al. Correlation of pain, functional impairment, and health-related quality of life with radiological grading scales of lumbar degenerative disc disease. *Acta Neurochir (Wien).* 2016;158(3):499-505.

32. Walton MJ, Mackie K, Fallon M, Butler R, Breidahl W, Zheng MH, et al. The reliability and validity of magnetic resonance imaging in the assessment of chronic lateral epicondylitis. *J Hand Surg Am.* 2011;36(3):475-9.
33. Hodgson RJ, O'Connor PJ, Hensor EM, Barron D, Robinson P. Contrast-enhanced MRI of the subdeltoid, subacromial bursa in painful and painless rotator cuff tears. *Br J Radiol.* 2012;85(1019):1482-7.
34. Elliott J, Jull G, Noteboom JT, Darnell R, Galloway G, Gibbon WW. Fatty infiltration in the cervical extensor muscles in persistent whiplash-associated disorders: a magnetic resonance imaging analysis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2006;31(22):E847-55.
35. Curatolo M, Bogduk N, Ivancic PC, McLean SA, Siegmund GP, Winkelstein BA. The role of tissue damage in whiplash-associated disorders: discussion paper 1. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011;36(25 Suppl):S309-15.
36. Bussieres AE, Stewart G, Al-Zoubi F, Decina P, Descarreaux M, Hayden J, et al. The Treatment of Neck Pain-Associated Disorders and Whiplash-Associated Disorders: A Clinical Practice Guideline. *J Manipulative Physiol Ther.* 2016;39(8):523-64.e27.
37. Cote P, Wong JJ, Sutton D, Shearer HM, Mior S, Randhawa K, et al. Management of neck pain and associated disorders: A clinical practice guideline from the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMa) Collaboration. *Eur Spine J.* 2016;25(7):2000-22.
38. Sutton DA, Cote P, Wong JJ, Varatharajan S, Randhawa KA, Yu H, et al. Is multimodal care effective for the management of patients with whiplash-associated disorders or neck pain and associated disorders? A systematic review *Traffic Injury. Spine J.* 2016;16(12):1541-65.

39. Meeus M, Nijs J, Hamers V, Ickmans K, Oosterwijk JV. The efficacy of patient education in whiplash associated disorders: a systematic review. *Pain Physician*. 2012;15(5):351-61.
40. Rebbeck T. The Role of Exercise and Patient Education in the Noninvasive Management of Whiplash. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2017;47(7):481-91.
41. van der Velde G, Yu H, Paulden M, Cote P, Varatharajan S, Shearer HM, et al. Which interventions are cost-effective for the management of whiplash-associated and neck pain-associated disorders? A systematic review of the health economic literature by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMa) Collaboration. *Spine J*. 2016;16(12):1582-97.
42. Yu H, Cote P, Southerst D, Wong JJ, Varatharajan S, Shearer HM, et al. Does structured patient education improve the recovery and clinical outcomes of patients with neck pain? A systematic review from the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMa) Collaboration. *Spine J*. 2016;16(12):1524-40.
43. Ritchie C, Sterling M. Recovery Pathways and Prognosis After Whiplash Injury. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2016;46(10):851-61.
44. Shearer HM, Carroll LJ, Côté P, Randhawa K, Southerst D, Varatharajan S, et al. The course and factors associated with recovery of whiplash-associated disorders: an updated systematic review by the Ontario protocol for traffic injury management (OPTIMa) collaboration. *European Journal of Physiotherapy*. 2021;23(5):279-94.
45. Goldsmith R, Wright C, Bell SF, Rushton A. Cold hyperalgesia as a prognostic factor in whiplash associated disorders: a systematic review. *Man Ther*. 2012;17(5):402-10.

46. Walton DM, Macdermid JC, Giorgianni AA, Mascarenhas JC, West SC, Zammit CA. Risk factors for persistent problems following acute whiplash injury: update of a systematic review and meta-analysis. *J Orth Sports Phys Ther.* 2013;43(2):31-43.
47. Elliott JM, Courtney DM, Rademaker A, Pinto D, Sterling MM, Parrish TB. The Rapid and Progressive Degeneration of the Cervical Multifidus in Whiplash: An MRI Study of Fatty Infiltration. *Spine (Phila Pa 1976).* 2015;40(12):E694-700.
48. Sterling M, Elliott JM, Cabot PJ. The Course of Serum Inflammatory Biomarkers Following Whiplash Injury and Their Relationship to Sensory and Muscle Measures: a Longitudinal Cohort Study. *Plos One.* 2013;8(10):8.
49. McRae M, Hancock MJ. Adults attending private physiotherapy practices seek diagnosis, pain relief, improved function, education and prevention: a survey. *J Physiother.* 2017;63(4):250-6.
50. Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth.* 2019;123(2):e273-e83.
51. Roy JS, Bouyer LJ, Langevin P, Mercier C. Beyond the Joint: The Role of Central Nervous System Reorganizations in Chronic Musculoskeletal Disorders. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2017;47(11):817-21.
52. Edwards RR, Dworkin RH, Sullivan MD, Turk DC, Wasan AD. The Role of Psychosocial Processes in the Development and Maintenance of Chronic Pain. *J Pain.* 2016;17(9 Suppl):T70-92.
53. Rabey M, Slater H, O'Sullivan P, Beales D, Smith A. Somatosensory nociceptive characteristics differentiate subgroups in people with chronic low back pain: a cluster analysis. *Pain.* 2015;156(10):1874-84.

54. Lluch E, Nijs J, Courtney CA, Rebbeck T, Wylde V, Baert I, et al. Clinical descriptors for the recognition of central sensitization pain in patients with knee osteoarthritis. *Disabil Rehabil.* 2018;40(23):2836-45.
55. Beales D, Mitchell T, Moloney N, Rabey M, Ng W, Rebbeck T. Masterclass: A pragmatic approach to pain sensitivity in people with musculoskeletal disorders and implications for clinical management for musculoskeletal clinicians. *Musculoskeletal Science and Practice.* 2020:102221.
56. Georgopoulos V, Akin-Akinyosoye K, Zhang W, McWilliams DF, Hendrick P, Walsh DA. Quantitative sensory testing and predicting outcomes for musculoskeletal pain, disability, and negative affect: a systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2019;160(9):1920-32.
57. Treede RD. The role of quantitative sensory testing in the prediction of chronic pain. *Pain.* 2019;160 Suppl 1:S66-s9.
58. Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, Dahan A, Dickenson A, Kress HG, et al. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur J Pain.* 2018;22(2):216-41.
59. Sluka KA. Peripheral and central mechanisms of chronic musculoskeletal pain. *Pain management.* 2013;3(2):103-7.
60. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain.* 2009;10(9):895-926.
61. Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Assessment of mechanisms in localized and widespread musculoskeletal pain. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(10):599-606.
62. Cruz-Almeida Y, Fillingim RB. Can quantitative sensory testing move us closer to mechanism-based pain management? *Pain Med.* 2014;15(1):61-72.

63. Pavlaković G, Petzke F. The role of quantitative sensory testing in the evaluation of musculoskeletal pain conditions. *Curr Rheumatol Rep.* 2010;12(6):455-61.
64. Marcuzzi A, Wrigley PJ, Dean CM, Adams R, Hush JM. The long-term reliability of static and dynamic quantitative sensory testing in healthy individuals. *Pain.* 2017;158(7):1217-23.
65. Graven-Nielsen T. Mechanisms and manifestations in musculoskeletal pain: from experimental to clinical pain settings. *Pain.* 2022.
66. Nir RR, Yarnitsky D. Conditioned pain modulation. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2015;9(2):131-7.
67. Yarnitsky D, Arendt-Nielsen L, Bouhassira D, Edwards RR, Fillingim RB, Granot M, et al. Recommendations on terminology and practice of psychophysical DNIC testing. *Eur J Pain.* 2010;14(4):339.
68. Kennedy DL, Kemp HI, Ridout D, Yarnitsky D, Rice ASC. Reliability of conditioned pain modulation: a systematic review. *Pain.* 2016;157(11):2410-9.
69. Naugle KM, Fillingim RB, Riley JL, 3rd. A meta-analytic review of the hypoalgesic effects of exercise. *J Pain.* 2012;13(12):1139-50.
70. Wewege MA, Jones MD. Exercise-Induced Hypoalgesia in Healthy Individuals and People With Chronic Musculoskeletal Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain.* 2021;22(1):21-31.
71. Rice D, Nijs J, Kosek E, Wideman T, Hasenbring MI, Koltyn K, et al. Exercise-Induced Hypoalgesia in Pain-Free and Chronic Pain Populations: State of the Art and Future Directions. *J Pain.* 2019;20(11):1249-66.
72. Middlebrook N, Heneghan NR, Evans DW, Rushton A, Falla D. Reliability of temporal summation, thermal and pressure pain thresholds in a healthy cohort and musculoskeletal trauma population. *PLoS One.* 2020;15(5):e0233521.

73. Masuda M, Iida T, Exposto FG, Baad-Hansen L, Kawara M, Komiyama O, et al. Referred Pain and Sensations Evoked by Standardized Palpation of the Masseter Muscle in Healthy Participants. *J Oral Facial Pain Headache*. 2018;32(2):159–66.
74. Doménech-García V, Palsson TS, Boudreau SA, Bellosta-López P, Herrero P, Graven-Nielsen T. Healthy Pain-Free Individuals with a History of Distal Radius Fracture Demonstrate an Expanded Distribution of Experimental Referred Pain Toward the Wrist. *Pain Med*. 2020;21(11):2850-62.
75. Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, Dahan A, Dickenson A, Kress HG, et al. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur J Pain*. 2018;22(2):216-41.
76. Scott D, Jull G, Sterling M. Widespread sensory hypersensitivity is a feature of chronic whiplash-associated disorder but not chronic idiopathic neck pain. *Clin J Pain*. 2005;21(2):175-81.
77. Chien A, Sterling M. Sensory hypoesthesia is a feature of chronic whiplash but not chronic idiopathic neck pain. *Man Ther*. 2010;15(1):48-53.
78. Christensen SW, Hirata RP, Graven-Nielsen T. Altered pain sensitivity and axio-shoulder muscle activity in neck pain patients compared with healthy controls. *Eur J Pain*. 2017;21(10):1763-71.
79. Koelbaek Johansen M, Graven-Nielsen T, Schou Olesen A, Arendt-Nielsen L. Generalised muscular hyperalgesia in chronic whiplash syndrome. *PAIN*. 1999;83(2):229-34.
80. Daenen L, Nijs J, Roussel N, Wouters K, Van Loo M, Cras P. Dysfunctional pain inhibition in patients with chronic whiplash-associated disorders: an experimental study. *Clin Rheumatol*. 2013;32(1):23-31.

81. Sterling M, Jull G, Vicenzino B, Kenardy J. Characterization of acute whiplash-associated disorders. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29(2):182-8.
82. Daenen L, Nijs J, Cras P, Wouters K, Roussel N. Changes in Pain Modulation Occur Soon After Whiplash Trauma but are not Related to Altered Perception of Distorted Visual Feedback. *Pain Pract*. 2014;14(7):588-98.
83. Van Oosterwijck J, Nijs J, Meeus M, Paul L. Evidence for central sensitization in chronic whiplash: a systematic literature review. *Eur J Pain*. 2013;17(3):299-312.
84. Cimmino MA, Ferrone C, Cutolo M. Epidemiology of chronic musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25(2):173-83.
85. Orhan C, Van Looveren E, Cagnie B, Mukhtar NB, Lenoir D, Meeus M. Are Pain Beliefs, Cognitions, and Behaviors Influenced by Race, Ethnicity, and Culture in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain: A Systematic Review. *Pain Physician*. 2018;21(6):541-58.
86. Michaelides A, Zis P. Depression, anxiety and acute pain: links and management challenges. *Postgrad Med*. 2019;131(7):438-44.
87. Upton J. Psychosocial Factors. In: Gellman MD, Turner JR, editors. *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. New York, NY: Springer New York; 2013. p. 1580-1.
88. Brosschot JF. Cognitive-emotional sensitization and somatic health complaints. *Scand J Psychol*. 2002;43(2):113-21.
89. Martinez-Calderon J, Flores-Cortes M, Morales-Asencio JM, Luque-Suarez A. Which Psychological Factors Are Involved in the Onset and/or Persistence of Musculoskeletal Pain? An Umbrella Review of Systematic Reviews and Meta-Analyses of Prospective Cohort Studies. *Clin J Pain*. 2020;36(8):626-37.

90. Baird AJ, Haslam RA. Exploring differences in pain beliefs within and between a large nonclinical (workplace) population and a clinical (chronic low back pain) population using the pain beliefs questionnaire. *Phys Ther.* 2013;93(12):1615-24.
91. Stone A, Walker L, Laird K, Shirkey K, Smith C. Pediatric Pain Beliefs Questionnaire: Psychometric Properties of the Short Form. *The journal of pain: official journal of the American Pain Society.* 2016;17.
92. Caneiro JP, Bunzli S, O'Sullivan P. Beliefs about the body and pain: the critical role in musculoskeletal pain management. *Braz J Phys Ther.* 2021;25(1):17-29.
93. Xie Y, Jun D, Thomas L, Coombes BK, Johnston V. Comparing Central Pain Processing in Individuals With Non-Traumatic Neck Pain and Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain.* 2020;21(11-12):1101-24.
94. Turner JA, Aaron LA. Pain-related catastrophizing: what is it? *Clin J Pain.* 2001;17(1):65-71.
95. Sullivan MJ, Thorn B, Haythornthwaite JA, Keefe F, Martin M, Bradley LA, et al. Theoretical perspectives on the relation between catastrophizing and pain. *Clin J Pain.* 2001;17(1):52-64.
96. Christensen KS, O'Sullivan K, Palsson TS. Conditioned Pain Modulation Efficiency Is Associated With Pain Catastrophizing in Patients With Chronic Low Back Pain. *Clin J Pain.* 2020;36(11):825-32.
97. Vlaeyen JW, Kole-Snijders AM, Rotteveel AM, Ruesink R, Heuts PH. The role of fear of movement/(re)injury in pain disability. *J Occup Rehabil.* 1995;5(4):235-52.
98. Vlaeyen JWS, Crombez G, Linton SJ. The fear-avoidance model of pain. *Pain.* 2016;157(8):1588-9.

99. Burston JJ, Valdes AM, Woodhams SG, Mapp PI, Stocks J, Watson DJG, et al. The impact of anxiety on chronic musculoskeletal pain and the role of astrocyte activation. *PAIN*. 2019;160(3):658-69.
100. McCarter T. Depression overview. *Am Health Drug Benefits*. 2008;1(3):44-51.
101. Sheng J, Liu S, Wang Y, Cui R, Zhang X. The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. *Neural Plast*. 2017;2017:9724371.
102. Kessler RC, Keller MB, Wittchen HU. The epidemiology of generalized anxiety disorder. *Psychiatr Clin North Am*. 2001;24(1):19-39.
103. Monroe SM. Stress: Psychological Perspectives. In: Smelser NJ, Baltes PB, editors. *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*. Oxford: Pergamon; 2001. p. 15198-201.
104. Abdallah CG, Geha P. Chronic Pain and Chronic Stress: Two Sides of the Same Coin? *Chronic Stress (Thousand Oaks)*. 2017;1.
105. Sterling M, Kenardy J, Jull G, Vicenzino B. The development of psychological changes following whiplash injury. *Pain*. 2003;106(3):481-9.
106. Sullivan MJ, Stanish W, Sullivan ME, Tripp D. Differential predictors of pain and disability in patients with whiplash injuries. *Pain Res Manag*. 2002;7(2):68-74.
107. Sterling M, McLean SA, Sullivan MJ, Elliott JM, Buitenhuis J, Kamper SJ. Potential processes involved in the initiation and maintenance of whiplash-associated disorders: discussion paper 3. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2011;36(25 Suppl):S322-9.
108. Meeus M, Van Oosterwijck J, Ickmans K, Baert I, Coppieters I, Roussel N, et al. Interrelationships between pain processing, cortisol and cognitive performance in chronic whiplash-associated disorders. *Clin Rheumatol*. 2015;34(3):545-53.

109. Valenza MC, Valenza G, Gonzalez-Jimenez E, De-la-Llave-Rincon AI, Arroyo-Morales M, Fernandez-de-Las-Penas C. Alteration in sleep quality in patients with mechanical insidious neck pain and whiplash-associated neck pain. *Am J Phys Med Rehabil.* 2012;91(7):584-91.
110. Buitenhuis J, Jaspers JP, Fidler V. Can kinesiophobia predict the duration of neck symptoms in acute whiplash? *Clin J Pain.* 2006;22(3):272-7.
111. Robinson JP, Theodore BR, Dansie EJ, Wilson HD, Turk DC. The role of fear of movement in subacute whiplash-associated disorders grades I and II. *Pain.* 2013;154(3):393-401.
112. Ritchie C, Hendrikz J, Kenardy J, Sterling M. Derivation of a clinical prediction rule to identify both chronic moderate/severe disability and full recovery following whiplash injury. *Pain.* 2013;154(10):2198-206.
113. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.
114. Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, Sowden AJ, Sakarovich C, Song F, et al. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health technology assessment (Winchester, England).* 2003;7(27):iii-x, 1-173.
115. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther.* 2003;83(8):713-21.
116. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol.* 2014;14:135.

117. Lakens D. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs. *Front Psychol.* 2013;4:863.
118. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Bowden J, Knapp G, et al. Methods to estimate the between-study variance and its uncertainty in meta-analysis. *Res Synth Methods.* 2016;7(1):55-79.
119. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* New York, NY: Routledge Academic; 1988.
120. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003;327(7414):557-60.
121. Walton DM, Macdermid JC, Nielson W, Teasell RW, Chiasson M, Brown L. Reliability, standard error, and minimum detectable change of clinical pressure pain threshold testing in people with and without acute neck pain. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2011;41(9):644-50.
122. Kamper SJ, Maher CG, Hush JM, Pedler A, Sterling M. Relationship between pressure pain thresholds and pain ratings in patients with whiplash-associated disorders. *Clin J Pain.* 2011;27(6):495-501.
123. Göbel H, Cordes P. Circadian variation of pain sensitivity in pericranial musculature. *Headache.* 1990;30(7):418-22.
124. Tanaka Y, Shigetoh H, Sato G, Fujii R, Imai R, Osumi M, et al. Classification of circadian pain rhythms and pain characteristics in chronic pain patients: An observational study. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(25):e26500.
125. Hunter JP. *The Explain Pain Handbook: Protectometer* by G.L. Moseley and D.S. Butler. *Physiother Can.* 68: © Canadian Physiotherapy Association, 2016. All rights reserved.; 2016. p. 310.

126. Nikles J, Yelland M, Bayram C, Miller G, Sterling M. Management of Whiplash Associated Disorders in Australian general practice. *BMC Musculoskelet Disord.* 2017;18(1):551.
127. Gross A, Langevin P, Burnie SJ, Bédard-Brochu MS, Empey B, Dugas E, et al. Manipulation and mobilisation for neck pain contrasted against an inactive control or another active treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(9):Cd004249.
128. Johnson MI, Paley CA, Howe TE, Sluka KA. Transcutaneous electrical nerve stimulation for acute pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(6):Cd006142.
129. Boudreau SA, Badsberg S, Christensen SW, Egsgaard LL. Digital Pain Drawings: Assessing Touch-Screen Technology and 3D Body Schemas. *Clin J Pain.* 2016;32(2):139-45.
130. Domenech-Garcia V, Skuli Palsson T, Boudreau SA, Herrero P, Graven-Nielsen T. Pressure-induced referred pain areas are more expansive in individuals with a recovered fracture. *Pain.* 2018;159(10):1972-9.
131. Cleland JA, Childs JD, Whitman JM. Psychometric properties of the Neck Disability Index and Numeric Pain Rating Scale in patients with mechanical neck pain. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008;89(1):69-74.
132. Andrade Ortega JA, Delgado Martinez AD, Almecija Ruiz R. Validation of the Spanish version of the Neck Disability Index. *Spine (Phila Pa 1976).* 2010;35(4):E114-8.
133. Vernon H, Mior S. The Neck Disability Index: a study of reliability and validity. *J Manipulative Physiol Ther.* 1991;14(7):409-15.
134. Vernon H. The Neck Disability Index: state-of-the-art, 1991-2008. *J Manipulative Physiol Ther.* 2008;31(7):491-502.

135. MacDermid JC, Walton DM, Avery S, Blanchard A, Etruw E, McAlpine C, et al. Measurement properties of the neck disability index: a systematic review. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2009;39(5):400-17.
136. Sterling M, Jull G, Kenardy J. Physical and psychological factors maintain long-term predictive capacity post-whiplash injury. *Pain.* 2006;122(1-2):102-8.
137. Sterling M, Jull G, Vicenzino B, Kenardy J. Sensory hypersensitivity occurs soon after whiplash injury and is associated with poor recovery. *Pain.* 2003;104(3):509-17.
138. Garcia Campayo J, Rodero B, Alda M, Sobradie N, Montero J, Moreno S. [Validation of the Spanish version of the Pain Catastrophizing Scale in fibromyalgia]. *Med Clin (Barc).* 2008;131(13):487-92.
139. Osman A, Barrios FX, Kopper BA, Hauptmann W, Jones J, O'Neill E. Factor structure, reliability, and validity of the Pain Catastrophizing Scale. *J Behav Med.* 1997;20(6):589-605.
140. Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation. *Psychol Assess.* 1995;7:524-32.
141. Gomez-Perez L, Lopez-Martinez AE, Ruiz-Parraga GT. Psychometric Properties of the Spanish Version of the Tampa Scale for Kinesiophobia (TSK). *J Pain.* 2011;12(4):425-35.
142. Vlaeyen JW, Linton SJ. Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain.* 2000;85(3):317-32.
143. Woby SR, Roach NK, Urmston M, Watson PJ. Psychometric properties of the TSK-11: a shortened version of the Tampa Scale for Kinesiophobia. *Pain.* 2005;117(1-2):137-44.

144. Azocar F, Areal P, Miranda J, Muñoz RF. Differential item functioning in a Spanish translation of the Beck Depression Inventory. *J Clin Psychol.* 2001;57(3):355-65.
145. Wang YP, Gorenstein C. Assessment of depression in medical patients: a systematic review of the utility of the Beck Depression Inventory-II. *Clinics (Sao Paulo).* 2013;68(9):1274-87.
146. McDowell I, Newell C. *Measuring Health. A guide to rating scales and questionnaires.* New York: Oxford University Press; 1996.
147. Christensen SWM, Bellosta-López P, Doménech-García V, Herrero P, Palsson TS. Changes in Pain Sensitivity and Conditioned Pain Modulation During Recovery From Whiplash-associated Disorders. *Clin J Pain.* 2021;37(10):730-9.
148. Christensen SW, Hirata RP, Graven-Nielsen T. The effect of experimental neck pain on pressure pain sensitivity and axio-shoulder motor control. *J Pain.* 2015;16(4):367-79.
149. Christensen SW, Hirata RP, Graven-Nielsen T. Bilateral experimental neck pain reorganize axio-shoulder muscle coordination and pain sensitivity. *Eur J Pain.* 2017;21(4):681-91.
150. Walton DM, Macdermid JC, Nielson W, Teasell RW, Reese H, Levesque L. Pressure pain threshold testing demonstrates predictive ability in people with acute whiplash. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2011;41(9):658-65.
151. Borsbo B, Liedberg GM, Wallin M, Gerdle B. Subgroups based on thermal and pressure pain thresholds in women with chronic whiplash display differences in clinical presentation - an explorative study. *J Pain Res.* 2012;5:511-21.

152. De Kooning M, Daenen L, Verhelpen S, Don S, Voogt L, Roussel N, et al. Abnormal Pain Response to Visual Feedback During Cervical Movements in Chronic Whiplash: An Experimental Study. *Pain Pract.* 2016.
153. Domenech-Garcia V, Palsson TS, Herrero P, Graven-Nielsen T. Pressure-induced referred pain is expanded by persistent soreness. *Pain.* 2016;157(5):1164-72.
154. Balaguier R, Madeleine P, Vuillerme N. Is One Trial Sufficient to Obtain Excellent Pressure Pain Threshold Reliability in the Low Back of Asymptomatic Individuals? A Test-Retest Study. *PLoS One.* 2016;11(8):e0160866.
155. De Kooning M, Daenen L, Roussel N, Cras P, Buyl R, Ickmans K, et al. Endogenous pain inhibition is unrelated to autonomic responses in acute whiplash-associated disorders. *J Rehabil Res Dev.* 2015;52(4):431-40.
156. McPhee ME, Graven-Nielsen T. Recurrent low back pain patients demonstrate facilitated pronociceptive mechanisms when in pain, and impaired antinociceptive mechanisms with and without pain. *Pain.* 2019;160(12):2866-76.
157. Yarnitsky D, Bouhassira D, Drewes AM, Fillingim RB, Granot M, Hansson P, et al. Recommendations on practice of conditioned pain modulation (CPM) testing. *Eur J Pain.* 2015;19(6):805-6.
158. Arroyo-Fernandez R, Bravo-Esteban E, Domenech-Garcia V, Ferri-Morales A. Pressure-Induced Referred Pain as a Biomarker of Pain Sensitivity in Fibromyalgia. *Pain Physician.* 2020;23(4):E353-e62.
159. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med.* 2016;15(2):155-63.
160. Furlan L, Sterr A. The Applicability of Standard Error of Measurement and Minimal Detectable Change to Motor Learning Research-A Behavioral Study. *Front Hum Neurosci.* 2018;12:95.

161. Banic B, Petersen-Felix S, Andersen OK, Radanov BP, Villiger PM, Arendt-Nielsen L, et al. Evidence for spinal cord hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury and in fibromyalgia. *Pain*. 2004;107(1-2):7-15.
162. Chien A, Eliav E, Sterling M. Whiplash (grade II) and cervical radiculopathy share a similar sensory presentation: an investigation using quantitative sensory testing. *Clin J Pain*. 2008;24(7):595-603.
163. Chien A, Eliav E, Sterling M. Hypoaesthesia occurs with sensory hypersensitivity in chronic whiplash - Further evidence of a neuropathic condition. *Man Ther*. 2009;14(2):138-46.
164. Chien A, Eliav E, Sterling M. The development of sensory hypoesthesia after whiplash injury. *Clin J Pain*. 2010;26(8):722-8.
165. Coppieters I, De Pauw R, Caeyenberghs K, Danneels L, Kregel J, Pattyn A, et al. Decreased Regional Grey Matter Volume in Women with Chronic Whiplash-Associated Disorders: Relationships with Cognitive Deficits and Disturbed Pain Processing. *Pain Physician*. 2017;20(7):E1025-e51.
166. Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, Giani C, Zbinden AM, Radanov BP. Central hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury. *Clin J Pain*. 2001;17(4):306-15.
167. De Koning M, Daenen L, Verhelpen S, Don S, Voogt L, Roussel N, et al. Abnormal Pain Response to Visual Feedback During Cervical Movements in Chronic Whiplash: An Experimental Study. *Pain Pract*. 2017;17(2):156-65.
168. Farrell SF, Sterling M, Irving-Rodgers H, Schmid AB. Small fibre pathology in chronic whiplash-associated disorder: A cross-sectional study. *European Journal of Pain*. 2020;24(6):1045-57.

169. Herren-Gerber R, Weiss S, Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S, Di Stefano G, Radanov BP, et al. Modulation of central hypersensitivity by nociceptive input in chronic pain after whiplash injury. *Pain Med.* 2004;5(4):366-76.
170. Kasch H, Qerama E, Kongsted A, Bach FW, Bendix T, Jensen TS. The risk assessment score in acute whiplash injury predicts outcome and reflects biopsychosocial factors. *Spine (Phila Pa 1976).* 2011;36(25 Suppl):S263-7.
171. Olivegren H, Jerkvall N, Hagstrom Y, Carlsson J. The long-term prognosis of whiplash-associated disorders (WAD). *Eur Spine J.* 1999;8(5):366-70.
172. Raak R, Wallin M. Thermal thresholds and catastrophizing in individuals with chronic pain after whiplash injury. *Biol Res Nurs.* 2006;8(2):138-46.
173. Serrano-Muñoz D, Galán-Arriero I, Ávila-Martín G, Gómez-Soriano J, Florensa J, García-Peris A, et al. Deficient Inhibitory Endogenous Pain Modulation Correlates With Periaqueductal Gray Matter Metabolites During Chronic Whiplash Injury. *Clin J Pain.* 2019;35(8):668-77.
174. Smith AD, Jull G, Schneider G, Frizzell B, Hooper RA, Sterling M. A comparison of physical and psychological features of responders and non-responders to cervical facet blocks in chronic whiplash. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:313.
175. Smith A, Ritchie C, Pedler A, McCamley K, Roberts K, Sterling M. Exercise induced hypoalgesia is elicited by isometric, but not aerobic exercise in individuals with chronic whiplash associated disorders. *Scandinavian Journal of Pain.* 2017;15:14-21.
176. Smith A, Ritchie C, Warren J, Sterling M. Exercise-induced Hypoalgesia Is Impaired in Chronic Whiplash-associated Disorders (WAD) With Both Aerobic and Isometric Exercise. *Clin J Pain.* 2020;36(8):601-11.

177. Sterling M, Hodkinson E, Pettiford C, Souvlis T, Curatolo M. Psychologic factors are related to some sensory pain thresholds but not nociceptive flexion reflex threshold in chronic whiplash. *Clin J Pain*. 2008;24(2):124-30.
178. Sterling M. Differential development of sensory hypersensitivity and a measure of spinal cord hyperexcitability following whiplash injury. *Pain*. 2010;150(3):501-6.
179. Wallin M, Liedberg G, Borsbo B, Gerdle B. Thermal detection and pain thresholds but not pressure pain thresholds are correlated with psychological factors in women with chronic whiplash-associated pain. *Clin J Pain*. 2012;28(3):211-21.
180. Pedler A, Kamper SJ, Sterling M. Addition of posttraumatic stress and sensory hypersensitivity more accurately estimates disability and pain than fear avoidance measures alone after whiplash injury. *Pain*. 2016;157(8):1645-54.
181. Sterling M, Hendrikz J, Kenardy J. Similar factors predict disability and posttraumatic stress disorder trajectories after whiplash injury. *Pain*. 2011;152(6):1272-8.
182. Sterling M, Hendrikz J, Kenardy J, Kristjansson E, Dumas JP, Niere K, et al. Assessment and validation of prognostic models for poor functional recovery 12 months after whiplash injury: a multicentre inception cohort study. *Pain*. 2012;153(8):1727-34.
183. Elliott J, Sterling M, Noteboom JT, Treleaven J, Galloway G, Jull G. The clinical presentation of chronic whiplash and the relationship to findings of MRI fatty infiltrates in the cervical extensor musculature: a preliminary investigation. *Eur Spine J*. 2009;18(9):1371-8.
184. Farrell SF, Cowin G, Pedler A, Durbridge G, Sterling M. Spinal cord injury is not a feature of chronic whiplash-associated disorder: a magnetic resonance spectroscopy study. *Eur Spine J*. 2020;29(6):1212-8.

185. Hendriks E, Voogt L, Lenoir D, Coppieters I, Ickmans K. Convergent Validity of the Central Sensitization Inventory in Chronic Whiplash-Associated Disorders; Associations with Quantitative Sensory Testing, Pain Intensity, Fatigue, and Psychosocial Factors. *Pain Med.* 2020;21(12):3401-12.
186. Pedler A, Motlagh H, Sterling M. Laterality judgments are not impaired in patients with chronic whiplash associated disorders. *Man Ther.* 2013;18(1):72-6.
187. Rivest K, Cote JN, Dumas JP, Sterling M, De Serres SJ. Relationships between pain thresholds, catastrophizing and gender in acute whiplash injury. *Man Ther.* 2010;15(2):154-9.
188. Sterling M, Pedler A. A neuropathic pain component is common in acute whiplash and associated with a more complex clinical presentation. *Man Ther.* 2009;14(2):173-9.
189. Sterling M, Head J, Cabot PJ, Farrell M. Serum C-reactive protein levels predict regional brain responses to noxious cold stimulation of the hand in chronic whiplash associated disorders. *Scand J Pain.* 2016;11:19-26.
190. Dunne RL, Kenardy J, Sterling M. A randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy for the treatment of PTSD in the context of chronic whiplash. *Clin J Pain.* 2012;28(9):755-65.
191. Jull G, Sterling M, Kenardy J, Beller E. Does the presence of sensory hypersensitivity influence outcomes of physical rehabilitation for chronic whiplash? - A preliminary RCT. *Pain.* 2007;129(1-2):28-34.
192. Jull G, Kenardy J, Hendrikz J, Cohen M, Sterling M. Management of acute whiplash: a randomized controlled trial of multidisciplinary stratified treatments. *Pain.* 2013;154(9):1798-806.

193. Michaleff ZA, Maher CG, Lin CW, Rebeck T, Jull G, Latimer J, et al. Comprehensive physiotherapy exercise programme or advice for chronic whiplash: a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9938):133-41.
194. Prushansky T, Pevzner E, Gordon C, Dvir Z. Cervical radiofrequency neurotomy in patients with chronic whiplash: a study of multiple outcome measures. *J Neurosurg Spine*. 2006;4(5):365-73.
195. Sterling M, Pedler A, Chan C, Puglisi M, Vuvan V, Vicenzino B. Cervical lateral glide increases nociceptive flexion reflex threshold but not pressure or thermal pain thresholds in chronic whiplash associated disorders: A pilot randomised controlled trial. *Man Ther*. 2010;15(2):149-53.
196. Sterling M, Vicenzino B, Souvlis T, Connelly LB. Dry-needling and exercise for chronic whiplash-associated disorders: a randomized single-blind placebo-controlled trial. *Pain*. 2015;156(4):635-43.
197. Tობბაქი Y, Meeus M, Wauters L, De Vilder P, Roose J, Verhaeghe JT, et al. Does acupuncture activate endogenous analgesia in chronic whiplash-associated disorders? A randomized crossover trial. *European Journal of Pain*. 2013;17(2):279-89.
198. Van Oosterwijck J, Nijs J, Meeus M, Truijen S, Craps J, Van den Keybus N, et al. Pain neurophysiology education improves cognitions, pain thresholds, and movement performance in people with chronic whiplash: a pilot study. *J Rehabil Res Dev*. 2011;48(1):43-58.
199. Wiangkham T, Duda J, Haque MS, Price J, Rushton A. A cluster randomised, double-blind pilot and feasibility trial of an active behavioural physiotherapy intervention for acute whiplash-associated disorder (WAD)II. *PloS one*. 2019;14(5):e0215803.

200. Andersen TE, Ravn SL, Carstensen T, Ornbol E, Frostholm L, Kasch H. Posttraumatic Stress Symptoms and Pain Sensitization After Whiplash Injury: A Longitudinal Cohort Study With Quantitative Sensory Testing. *Frontiers in pain research (Lausanne, Switzerland)*. 2022;3:908048-.
201. Lenoir D, Willaert W, Ickmans K, Bernaers L, Nijs J, Malfliet A, et al. Are Reports of Pain, Disability, Quality of Life, Psychological Factors, and Central Sensitization Related to Outcomes of Quantitative Sensory Testing in Patients Suffering From Chronic Whiplash Associated Disorders? *Clin J Pain*. 2021;38(3):159-72.
202. Rivest K, Côté JN, Dumas JP, Sterling M, De Serres SJ. Relationships between pain thresholds, catastrophizing and gender in acute whiplash injury. *Man Ther*. 2010;15(2):154-9.
203. Wallin M, Liedberg G, Börsbo B, Gerdle B. Thermal detection and pain thresholds but not pressure pain thresholds are correlated with psychological factors in women with chronic whiplash-associated pain. *Clin J Pain*. 2012;28(3):211-21.
204. Marcuzzi A, Wrigley PJ, Dean CM, Graham PL, Hush JM. From acute to persistent low back pain: a longitudinal investigation of somatosensory changes using quantitative sensory testing-an exploratory study. *Pain Rep*. 2018;3(2):e641.
205. Mason KJ, O'Neill TW, Lunt M, Jones AKP, McBeth J. Psychosocial factors partially mediate the relationship between mechanical hyperalgesia and self-reported pain. *Scand J Pain*. 2018;18(1):59-69.
206. Ortego G, Lluch E, Herrero P, Boudreau SA, Doménech-García V. Profiling and Association over Time between Disability and Pain Features in Patients with Chronic Nonspecific Neck Pain: A Longitudinal Study. *J Clin Med*. 2022;11(5).

207. Othman R, Jayakaran P, Swain N, Dassanayake S, Tumilty S, Mani R. Relationships Between Psychological, Sleep, and Physical Activity Measures and Somatosensory Function in People With Peripheral Joint Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Pract.* 2021;21(2):226-61.
208. Chesterton LS, Barlas P, Foster NE, Baxter DG, Wright CC. Gender differences in pressure pain threshold in healthy humans. *Pain.* 2003;101(3):259-66.
209. Keogh E. Sex and gender differences in pain: past, present, and future. *PAIN.* 2022;10.1097/j.pain.0000000000002738.
210. Aggarwal R, Ranganathan P. Common pitfalls in statistical analysis: The use of correlation techniques. *Perspect Clin Res.* 2016;7(4):187-90.
211. Ravn SL, Eskildsen NB, Johnsen AT, Sterling M, Andersen TE. There's Nothing Broken. You've Had a Whiplash, That's It: A Qualitative Study of Comorbid Posttraumatic Stress Disorder and Whiplash Associated Disorders. *Pain Med.* 2020;21(8):1676-89.
212. Maujean A, Gullo MJ, Andersen TE, Ravn SL, Sterling M. Post-traumatic stress symptom clusters in acute whiplash associated disorder and their prediction of chronic pain-related disability. *Pain reports.* 2017;2(6):e631-e.
213. Ortego G, Villafañe JH, Doménech-García V, Berjano P, Bertozzi L, Herrero P. Is there a relationship between psychological stress or anxiety and chronic nonspecific neck-arm pain in adults? A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res.* 2016;90:70-81.
214. Chapman CR, Tuckett RP, Song CW. Pain and stress in a systems perspective: reciprocal neural, endocrine, and immune interactions. *J Pain.* 2008;9(2):122-45.
215. Lyon P, Cohen M, Quintner J. An Evolutionary Stress-Response Hypothesis for Chronic Widespread Pain. *Pain Med.* 2011;12(8):1167-78.

216. Nahman-Averbuch H, Nir RR, Sprecher E, Yarnitsky D. Psychological Factors and Conditioned Pain Modulation: A Meta-Analysis. *Clin J Pain*. 2016;32(6):541-54.
217. Nederhand MJ, Ijzerman MJ, Hermens HJ, Turk DC, Zilvold G. Predictive value of fear avoidance in developing chronic neck pain disability: consequences for clinical decision making. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85(3):496-501.
218. Pedler A, Sterling M. Assessing fear-avoidance beliefs in patients with whiplash-associated disorders: a comparison of 2 measures. *Clin J Pain*. 2011;27(6):502-7.
219. Jull G, Sterling M, Kenardy J, Beller E. Does the presence of sensory hypersensitivity influence outcomes of physical rehabilitation for chronic whiplash?--A preliminary RCT. *Pain*. 2007;129(1-2):28-34.
220. Bunketorp L, Lindh M, Carlsson J, Stener-Victorin E. The effectiveness of a supervised physical training model tailored to the individual needs of patients with whiplash-associated disorders - a randomized controlled trial. *Clinical Rehabilitation*. 2006;20(3):201-17.
221. Linton SJ, Shaw WS. Impact of Psychological Factors in the Experience of Pain. *Physical Therapy*. 2011;91(5):700-11.
222. Järvinen TA, Järvinen M, Kalimo H. Regeneration of injured skeletal muscle after the injury. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2013;3(4):337-45.
223. Sterling M. A proposed new classification system for whiplash associated disorders--implications for assessment and management. *Man Ther*. 2004;9(2):60-70.
224. Waller R, Straker L, O'Sullivan P, Sterling M, Smith A. Reliability of pressure pain threshold testing in healthy pain free young adults. *Scand J Pain*. 2015;9(1):38-41.
225. Black CD, Pickowitz KE. Day-to-day reliability of pressure pain threshold and pain ratings in college-aged men. *Int J Rehabil Res*. 2015;38(3):213-8.

226. Nothnagel H, Puta C, Lehmann T, Baumbach P, Menard MB, Gabriel B, et al. How stable are quantitative sensory testing measurements over time? Report on 10-week reliability and agreement of results in healthy volunteers. *J Pain Res.* 2017;10:2067-78.
227. Roldan CJ, Abdi S. Quantitative sensory testing in pain management. *Pain Manag.* 2015;5(6):483-91.
228. Adams LM, Turk DC. Psychosocial factors and central sensitivity syndromes. *Curr Rheumatol Rev.* 2015;11(2):96-108.
229. Kvistgaard Olsen J, Fener DK, Waehrens EE, Wulf Christensen A, Jespersen A, Danneskiold-Samsøe B, et al. Reliability of Pain Measurements Using Computerized Cuff Algometry: A DoloCuff Reliability and Agreement Study. *Pain Pract.* 2017;17(6):708-17.
230. Graven-Nielsen T, Vaegter HB, Finocchietti S, Handberg G, Arendt-Nielsen L. Assessment of musculoskeletal pain sensitivity and temporal summation by cuff pressure algometry: a reliability study. *Pain.* 2015;156(11):2193-202.
231. Exposto FG, Udagawa G, Naganawa T, Svensson P. Comparison of masseter muscle referred sensations after mechanical and glutamate stimulation: a randomized, double-blind, controlled, cross-over study. *Pain.* 2018;159(12):2649-57.
232. Lewis GN, Heales L, Rice DA, Rome K, McNair PJ. Reliability of the conditioned pain modulation paradigm to assess endogenous inhibitory pain pathways. *Pain Res Manag.* 2012;17(2):98-102.
233. Valencia C, Kindler LL, Fillingim RB, George SZ. Stability of conditioned pain modulation in two musculoskeletal pain models: investigating the influence of shoulder pain intensity and gender. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013;14:182.

234. Cathcart S, Winefield AH, Rolan P, Lushington K. Reliability of temporal summation and diffuse noxious inhibitory control. *Pain Res Manag.* 2009;14(6):433-8.
235. Curatolo M. Pharmacological and Interventional Management of Pain After Whiplash Injury. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2016;46(10):845-50.
236. Samuelson PJ, Nielsen CS, Wilsgaard T, Stubhaug A, Svendsen K, Eggen AE. Pain sensitivity and analgesic use among 10,486 adults: the Tromso study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2017;18(1):45.
237. Spearing NM, Connelly LB, Gargett S, Sterling M. Does injury compensation lead to worse health after whiplash? A systematic review. *Pain.* 2012;153(6):1274-82.
238. Kamper SJ. Showing confidence (intervals). *Braz J Phys Ther.* 2019;23(4):277-8.
239. Moont R, Pud D, Sprecher E, Sharvit G, Yarnitsky D. 'Pain inhibits pain' mechanisms: Is pain modulation simply due to distraction? *Pain.* 2010;150(1):113-20.
240. Jensen B. Chronic pain assessment from bench to bedside: lessons along the translation continuum. *Transl Behav Med.* 2016;6(4):596-604.
241. Palsson TS, Christensen SWM, De Martino E, Graven-Nielsen T. Pain and Disability in Low Back Pain Can be Reduced Despite No Significant Improvements in Mechanistic Pain Biomarkers. *Clin J Pain.* 2021;37(5):330-8.
242. Vargas-Prada S, Coggon D. Psychological and psychosocial determinants of musculoskeletal pain and associated disability. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2015;29(3):374-90.
243. Walton DM, Levesque L, Payne M, Schick J. Clinical pressure pain threshold testing in neck pain: comparing protocols, responsiveness, and association with psychological variables. *Phys Ther.* 2014;94(6):827-37.

244. Kukull WA, Ganguli M. Generalizability: the trees, the forest, and the low-hanging fruit. *Neurology*. 2012;78(23):1886-91.
245. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ*. 2007;335(7624):806-8.
246. Vázquez-Justes D, Yarzabal-Rodríguez R, Doménech-García V, Herrero P, Bellosta-López P. Effectiveness of dry needling for headache: A systematic review. *Neurologia (Engl Ed)*. 2022.
247. Fernández D, Al-Boloushi Z, Bellosta-López P, Herrero P, Gómez M, Calvo S. Cost-Effectiveness of Two Dry Needling Interventions for Plantar Heel Pain: A Secondary Analysis of an RCT. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4).
248. Al-Boloushi Z, Gómez-Trullén EM, Bellosta-López P, López-Royo MP, Fernández D, Herrero P. Comparing two dry needling interventions for plantar heel pain: a protocol for a randomized controlled trial. *J Orthop Surg Res*. 2019;14(1):31.
249. Al-Boloushi Z, Gómez-Trullén EM, Arian M, Fernández D, Herrero P, Bellosta-López P. Comparing two dry needling interventions for plantar heel pain: a randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2020;10(8):e038033.
250. Brandín-De la Cruz N, Secorro N, Calvo S, Benyoucef Y, Herrero P, Bellosta-López P. Immersive virtual reality and antigravity treadmill training for gait rehabilitation in Parkinson's disease: a pilot and feasibility study. *Rev Neurol*. 2020;71(12):447-54.
251. Palsson TS, Boudreau S, Høgh M, Herrero P, Bellosta-Lopez P, Domenech-Garcia V, et al. Education as a strategy for managing occupational-related musculoskeletal pain: a scoping review. *BMJ Open*. 2020;10(2):e032668.

252. Langella F, Vanni D, Høgh M, Palsson TS, Christensen SWM, Bellosta-López P, et al. Development of the Prevent for Work Questionnaire (P4Wq) for the assessment of musculoskeletal risk factors in the workplace: part 2-pilot study for questionnaire development and validation. *BMJ Open*. 2021;11(12):e053988.
253. Langella F, Christensen SWM, Palsson TS, Høgh M, Gagni N, Bellosta-López P, et al. Development of the Prevent for Work questionnaire (P4Wq) for assessment of musculoskeletal risk in the workplace: part 1-literature review and domains selection. *BMJ Open*. 2021;11(4):e043800.
254. Fortún-Rabadán R, Jiménez-Sánchez C, Flores-Yaben O, Bellosta-López P. Workplace physiotherapy for musculoskeletal pain-relief in office workers: A pilot study. *J Educ Health Promot*. 2021;10:75.
255. Bellosta-López P, Domenech-Garcia V, Palsson TS, Christensen SW, Silva PB, Langella F, et al. European knowledge alliance for innovative measures in prevention of work-related musculoskeletal pain disorders (Prevent4Work Project): protocol for an international mixed-methods longitudinal study. *BMJ Open*. 2021;11(9):e052602.
256. Belsué J, Calvo S, Jiménez-Sánchez C, Pérez-Palomares S, Herrero P, Bellosta-López P. Osteoarthritis: Is It Just a Local Disease? *Topics in Geriatric Rehabilitation*. 2021;37(4):209-13.
257. Doménech-García V, Peirotén AR, Imaz ML, Palsson TS, Herrero P, Bellosta-López P. Not just sensitization: sympathetic mechanisms contribute to expand experimental referred pain. *Korean J Pain*. 2022;35(3):240-9.

13.ANEXOS

ANEXO 1: Modelo de consentimiento informado.	155
ANEXO 2: Dictamen favorable CEICA.	157
ANEXO 3: Artículos publicados derivados del proyecto de tesis.	159
ANEXO 4: Documentos acreditativos para la mención internacional.	169

Consentimiento informado

El objetivo de este proyecto que lleva como nombre “**Trastornos asociados al latigazo cervical - Cambios sensoriales durante la rehabilitación**” de la Universidad de San Jorge es investigar sobre el perfil sensorial de las personas que sufren Trastornos Asociados al Latigazo cervical (TAL), y determinar si cambia y/o cómo lo hace con tratamiento.

El estudio consistirá en una fase experimental y una fase de seguimiento.

- a) 2 sesiones en la fase experimental (antes de comenzar tratamiento y después de 10 sesiones).
 - Durante cada sesión experimental (**con una duración aproximada de 30 minutos**) se seguirá el protocolo que se presenta a continuación:
 1. Antes de comenzar la valoración, deberá rellenar una serie de cuestionarios sobre la intensidad del dolor, la discapacidad, la calidad del sueño, la depresión y sobre factores cognitivos relacionados con el dolor.
 2. A continuación, deberá indicar en un mapa corporal electrónico las áreas de dolor percibidas.
 3. Se valorará la sensibilidad a la presión en 3 sitios diferentes de la región del cuello y la pierna. Se utilizará un algómetro de presión manual sobre los puntos seleccionados, y se incrementará gradualmente la presión hasta donde se establezca el umbral en el que la presión pasa a convertirse en un estímulo doloroso (UDP).
 4. Se colocará un manguito de presión arterial en el brazo no dominante y se inflará progresivamente hasta alcanzar una presión que equivalga a una puntuación de 7/10 en la EVA.
 5. Pasados 30 segundos se repetirá el paso 3.
 6. Se desinflará el manguito.
 7. Se valorará la presión que provoca dolor referido en un músculo de la zona de la espalda (registrando también el comportamiento del dolor referido en un mapa corporal) mediante la aplicación de un estímulo de presión constante durante un minuto (al 120% del UDP).
 8. Cumplimentación del cuestionario McGill para valorar las características cualitativas del dolor.
- b) 1 sesión en la fase de seguimiento, a los 6 meses.
 - En las sesiones de seguimiento se repetirá el protocolo de la fase experimental, y si fuera necesario se propondrán cambios en el programa de rehabilitación.

La participación en este programa es totalmente voluntaria y puede en cualquier momento retirarse del estudio, sin dar explicaciones y sin que esta decisión repercuta en sus cuidados médicos y/o fisioterápicos.

Confidencialidad: La información que dé sobre usted a los investigadores será protegida para mantener su confidencialidad de acuerdo a la ley vigente, sin que se facilite ningún dato que le identifique o pueda llegar a identificarle, y sólo se utilizará con fines investigadores.

Todo el personal del Proyecto está obligado a proteger al confidencialidad de los datos de los participantes según la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (15/1999 de 13 de diciembre).

Le informamos de que los datos de carácter personal recabados, serán incorporados a un fichero titularidad de FUNDACION UNIVERSIDAD SAN JORGE, necesario para la correcta gestión del Proyecto de investigación **“Trastornos asociados al latigazo cervical - Cambios sensoriales durante la rehabilitación”**. Asimismo, le informamos de que sólo se recogerán los datos estrictamente necesarios para el estudio y que éstos no se comunicarán a terceros ajenos al servicio, salvo en los supuestos legalmente previstos.

De acuerdo con lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal, en cualquier momento usted puede ejercitar sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición, enviando una solicitud por escrito acompañada de una fotocopia de documento oficial que lo identifique a la Universidad San Jorge, Autovía A-23 Zaragoza- Huesca, km. 299, 50830- Villanueva de Gállego (Zaragoza)

El fisioterapeuta _____ está a su disposición para contestar a cualquier duda que tenga, siendo su teléfono (_____).

En consecuencia. Yo, D./Dña _____, de _____ años de edad y con DNI nº _____, manifiesto que he leído la información anteriormente descrita sobre el estudio **“Trastornos asociados al latigazo cervical - Cambios sensoriales durante la rehabilitación”**. He hablado con _____ y he sido informado/a sobre las implicaciones que supone la participación en este proyecto.

Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

¿Desea ser informado/informada sobre los resultados del estudio, una vez acabado?

Sí , indique su correo electrónico: _____ No

También he sido informado de forma clara, precisa y suficiente de los siguientes extremos que afectan a los datos personales que se contienen en este consentimiento y en la ficha o expediente que se abra para la investigación.

Firma del participante:

_____ he explicado la naturaleza y el propósito del proyecto al participante mencionado

Firma del investigador:

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 11/05/2016, Acta N° 09/2016 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: Trastornos asociados al latigazo cervical - Cambios sensoriales durante la rehabilitación.

Investigador Principal: Pablo Herrero Gallego, Universidad San Jorge

Versión protocolo: 06/05/2016

Versión documento de información a los participantes y consentimiento informado: 06/05/2016

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el tratamiento de los datos y los documentos para solicitar el consentimiento informado.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE** a la realización del estudio.

Lo que firmo en Zaragoza, a 11 de mayo de 2016



★
María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

Changes in Pain Sensitivity and Conditioned Pain Modulation During Recovery From Whiplash-associated Disorders

Steffan W.M. Christensen, PhD,*† Pablo Bellosta-López, MSc,‡
Victor Doménech-García, PhD,‡ Pablo Herrero, PhD,‡§
and Thorvaldur S. Palsson, PhD*

Objective: The objective of this study was to investigate the pain-sensory profile of patients with whiplash-associated disorders (WADs) prior and post 2 weeks of standardized rehabilitation and after a 6-month follow-up.

Materials and Methods: Twenty-two WAD participants (grade II; 14 women) and 22 sex-matched and age-matched healthy pain-free controls were enrolled. Pressure pain thresholds (PPTs) were assessed at local and distal muscles. Conditioned pain modulation (CPM) of PPTs was assessed using cuff pressure around the upper arm. Referred area of pain following supra-threshold pressure stimulation of the infraspinatus muscle was recorded on a body chart. Psychometric variables (pain intensity, area of perceived pain, pain catastrophizing, kinesiophobia, sleep problems, and depression level) were assessed. WAD group additionally completed the Neck Disability Index.

Results: The WAD group demonstrated lower local PPTs compared with controls at all time points ($P < 0.05$) and lower distal PPTs at baseline and at 2 weeks when compared with 6 months (within-group) ($P < 0.05$). The WAD group had a reduced CPM response and larger induced referred pain areas compared with controls ($P < 0.05$), while no within-group changes were observed at any time point. The WAD group reported higher pain intensity and perceived area of pain compared with controls at all time points ($P < 0.05$) and a mean Neck Disability Index score of 41% at baseline, 16% at 2

weeks, and 4% at 6 months. Furthermore, the WAD group reported improvements in all other psychometric variables ($P < 0.05$), although only pain catastrophizing levels were comparable to controls at 2 weeks.

Discussion: PPTs but not CPM improved in the WAD group and were comparable to controls following 2 weeks following standardized rehabilitation, indicating that normalization of CPM may not be required to recover from WAD.

Key Words: whiplash, pain sensitivity, conditioned pain modulation, rehabilitation, psychometric characteristics

(*Clin J Pain* 2021;37:730–739)

Whiplash-associated disorders (WADs) are commonly diagnosed following a motor vehicle accident (MVA).^{1,2} Of those diagnosed with WAD, up to 55% may still experience symptoms such as neck pain and stiffness, dizziness, and/or sleep problems several years after the incident.^{3–6} However, despite significant advances in the understanding and management of WAD, there seems to be no reduction in the proportion of people developing persistent symptoms.⁷

WAD is a complex and multifactorial condition with a great need for understanding potential underlying mechanisms.⁸ Tissue damage may explain some WAD symptoms, although a direct causal link cannot be made in the majority of cases.^{4,9} Instead, a variety of additional factors such as heightened pain sensitivity, psychological, and emotional factors have been suggested as contributing factors for the development and maintenance of persistent symptoms.^{9–12} In line with this, a range of studies has demonstrated associations between ongoing symptoms in WAD populations and psychometric variables such as catastrophizing thoughts,^{13,14} fear of movement,¹⁵ depression,¹⁶ and sleep problems.^{17–19}

Findings of increased pain sensitivity such as widespread reductions in pressure pain thresholds (PPTs) are a common feature of persistent painful conditions,^{20,21} including WAD populations.^{22–24} Furthermore, expanded spatial distribution of the perceived area of pain has been shown in those with WAD following experimental muscle pain when compared with a healthy pain-free population, which was attributed to facilitated central pain mechanisms.²⁵ Similarly, conditioned pain modulation (CPM), a proxy of endogenous pain modulation, has been shown to be less efficient in ongoing WAD compared with healthy controls.¹⁶ Interestingly, changes in the pain-sensory profile seem to emerge already in acute WAD and more so in those presenting with the greatest symptom intensity,^{26,27} indicating that the severity of

Received for publication November 4, 2020; revised July 6, 2021; accepted July 19, 2021.

From the *Department of Health Science and Technology, Faculty of Medicine, Aalborg University; †Department of Physiotherapy, University College of Northern Denmark, Aalborg, Denmark; ‡Health Sciences Faculty, San Jorge University, Villanueva de Gállego; and §Department of Psychiatry and Nursing, Health Sciences Faculty, University of Zaragoza, Zaragoza, Spain.

S.W.M.C. and T.S.P.: drafted the initial protocol with contributions from all authors. P.B.-L.: was in charge of planning and executing data collection in association with V.D.-G. and P.H. P.B.-L.: conducted the statistical analysis with contributions from all authors. S.W.M.C. and P.B.-L.: wrote the first draft of the manuscript.

S.W.M.C. is supported by the Fund for research, quality, and education in physiotherapy practice (Fysioterapipraksisfonden), Copenhagen, Denmark and the Lundbeck Foundation for Health Care Research, Copenhagen, Denmark. P.B.-L. is supported by the Grant FPI 2018 (CPB09/18) from “Gobierno de Aragón” and co-financed by “Programa Operativo FSE Aragón 2014-2020, Construyendo Europa desde Aragón”, Zaragoza, Spain and the Grant FPU19/05237, Madrid, Spain. The remaining authors declare no conflict of interest.

Reprints: Pablo Bellosta-López, MSc, Health Sciences Faculty, San Jorge University, Autov. A23, Km 299, Villanueva de Gállego 50830, Zaragoza Province, Spain (e-mail: pbellosta@usj.es).

Supplemental Digital Content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website, www.clinicalpain.com.

Copyright © 2021 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1097/AJP.0000000000000970

symptoms may be associated to larger changes in the pain-sensory profile.

Evidence suggests that removing the locus of nociceptive activity, such as in total knee replacement for osteoarthritis, may, to some degree, normalize the pain-sensory profile.²⁸ As removing the locus of nociception in WAD may not be possible, it is of great interest to investigate whether successful WAD rehabilitation also can reverse or normalize the pain-sensory profile and to what extent either possibility is relevant for pain and functional recovery.

This study aimed to investigate the pain-sensory profile of a group with WAD before and after 2 weeks of standardized rehabilitation compared with a healthy pain-free control group. It was hypothesized that the WAD group would display reduced local and distal PPTs and CPM response compared with healthy pain-free controls, but these would normalize following rehabilitation. A secondary aim was to investigate psychometric characteristics of the participants. Here, it was hypothesized that improvements in self-reported variables (pain intensity, area of perceived pain, disability, pain catastrophizing, kinesiophobia, depression, and sleep problems) would be observed over time for the WAD group.

MATERIALS AND METHODS

Participants

Participants with WADs were recruited for this prospective, observational, case-control study. The study was conducted at the WAD rehabilitation center (*Trauma Aragón, Zaragoza, Spain*) from May 2016 to April 2019. All WAD participants were referred to the center for rehabilitation by their insurance company within 2 to 3 weeks after being involved in a MVA. The inclusion criteria for this study were age between 18 and 50 years old, ability to read and speak Spanish, and a diagnosis of WAD grade II, defined as neck symptom and musculoskeletal signs such as decreased range of motion or muscle soreness.²⁹ All clinical assessments were made by the same medical doctor, who had 7 years of experience in the WAD rehabilitation unit. Decreased range of motion was recorded if participants could not reach 90 degrees of active rotation and reported a self-perceived reduction in range of motion compared with before the MVA. Exclusion criteria were the presence of any ongoing painful condition other than WAD, neck or back pain in the 6 months before the MVA; pain related to a specific pathology such as spinal stenosis, fracture, and nerve lesions; previous history of surgery on the neck, spine, or shoulder area; signs of radiculopathy; pregnancy or lack of ability to cooperate. Sex-matched and age-matched healthy pain-free controls were recruited from the local community through flyers, announcements on the university Web site, and social media accounts. The exclusion criteria for pain-free healthy controls were similar to those of the WAD participants with the addition that any current or recent use of analgesic and/or other medication was not allowed.

For power calculations, G*Power (v3.1.9.2; *Heinrich-Heine-University, Dusseldorf, Germany*) was used to determine the feasible sample size for a mixed-model analysis of variance (ANOVA) with 2 groups (WAD, control) participating in 3 test sessions. A power of 80% and an α level of 0.05 was required to detect the minimal change of 47.2 kPa (partial $\eta^2=0.05$) for PPT in the neck area.³⁰ Based on the

requirements, a total of 34 participants (17 per group) were needed for participation. Dropouts of ~20% were assumed,³¹ and therefore, 22 participants were recruited for each group. All participants provided informed consent before being enrolled in the study.

The project was approved by the local Ethics Committee (C.P.—C.I. PI16/0132) and conducted in accordance with the Helsinki Declaration. The study was registered at ClinicalTrials.gov (NCT03784196) and reported following the STROBE statement for observational studies.

Protocol

The study consisted of 3 experimental sessions: (1) a baseline session before starting a 2-week standardized WAD rehabilitation provided at the rehabilitation center; (2) a follow-up session after the WAD group had completed their 2-week standardized rehabilitation (1 session on all weekdays for 2 wk, 10 in total); and (3) a follow-up session at 6 months (Fig. 1). An identical protocol was used on all sessions, which consisted of: (1) filling out questionnaires, (2) recording of pain intensity and symptom location, and (3) assessing pain sensitivity. Prior (>1 h) to the first experimental session, all participants participated in a short introduction session where they were informed of what participation in the project required (ie, filling out questionnaires and assessing pain sensitivity). A single assessor (P.B.-L.) trained in the assessment methods performed all procedures at all time points.

The protocol was identical for all participants except for the rehabilitation intervention and filling out the Neck Disability Index (NDI) questionnaire, which was only done by the WAD group.

Treatment Intervention

In the period between the MVA and the baseline assessment, before starting the standardized rehabilitation, WAD participants did not receive other interventions except for any recommendations regarding over-the-counter analgesics they may have received at the emergency department.

At the WAD rehabilitation center, the WAD group received 10 sessions of standardized physiotherapy-guided rehabilitation delivered by the staff at the rehabilitation center over a 14-day period, which is considered standard intervention by insurance companies in Spain. In line with standard procedures at the rehabilitation center, each session lasted 30 minutes and included, for example, pain neuroscience education, motor control exercises, manual therapy, and transcutaneous electrical nerve stimulation (Supplementary Table 1, Supplemental Digital Content 1,

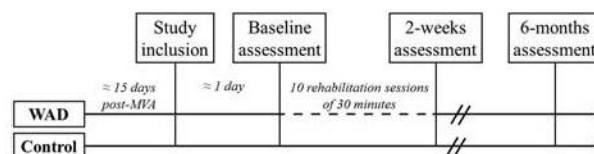


FIGURE 1. Schematic overview of the study design and timeline with assessments at baseline, 2 weeks, and 6 months for the 2 groups (WAD, control). Only the WAD group participated in the 10 rehabilitation sessions, while the control group received no other contact time outside the 3 experimental assessments. MVA indicates motor vehicle accident; WAD, whiplash-associated disorder.

<http://links.lww.com/CJP/A811>). Each participant received an individualized approach determined by the clinical staff at the rehabilitation center using the modalities mentioned above.

No changes were made to the standardized physiotherapy intervention during this study, and WAD participants were asked to inform if they had received other types of interventions (eg, chiropractic care, acupuncture) in the interim between the 2-week assessment and the 6-month follow-up.

Pressure Pain Sensitivity

PPTs were assessed using a handheld pressure algometer (*Somedic, Hörby, Sweden*) mounted with a 1 cm² probe. The pressure was gradually increased at the stimulation site with a ramp of 30 kPa/s. PPT was defined as the point in time where the applied stimuli went from being a pressure to first becoming painful. Here, the participants pushed a button that stopped the stimulation and recorded the exact pressure at that time point.²⁴ PPTs were recorded bilaterally over 3 muscles: (1) splenius capitis muscle, between the lateral border of the upper trapezius and the posterior border of the sternocleidomastoid muscles, at the level of C3;^{24,32,33} (2) upper trapezius muscle, at the midline between C7 and the acromion;^{34–36} and (3) gastrocnemius muscle, on the distal third on a line connecting the popliteal line with the calcaneus^{37,38} (Fig. 2). The splenius capitis and upper trapezius sites were chosen to assess pain sensitivity in the neck region, while the gastrocnemius site was selected as a control point to detect the potential presence of facilitated central pain mechanisms.^{20,37} Measurements were conducted with

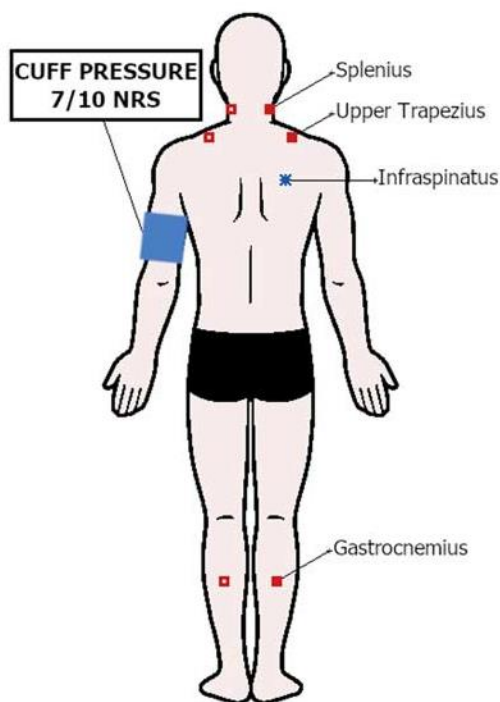


FIGURE 2. Bilateral assessment sites of pressure pain threshold over the splenius capitis, upper trapezius, and gastrocnemius muscles (□, ■). Pressure cuff placed over the nondominant arm. Conditioned pain modulation assessment sites contralateral to the conditioning stimulus (■). Supra-threshold pressure stimulation over the infraspinatus muscle on the dominant arm (*). NRS indicates Numeric Rating Scale. full color online

participants lying in a prone position. Splenius capitis and upper trapezius muscles were chosen to evaluate pressure sensitivity in the neck/shoulder area, while gastrocnemius muscle was selected as a control point distant to the painful area.³⁷ The order of which side PPT was tested first (left or right) was randomized before the first session, and the order was kept for each participant in the subsequent sessions. Assessments started at one site on one side, with the next recording conducted on the contralateral side before moving on to the next site. Two rounds of PPTs were recorded for each site, with an interval of 30 seconds before reassessing the same site again. The average value of each site was extracted for analysis. In addition, participants indicated the side of the body they perceived to be most affected. The data were analyzed accordingly. If neither side was perceived as being most symptomatic, data from the dominant side were used to represent the most symptomatic side in the data analysis.

CPM

CPM was assessed with participants in the same position as for PPTs, with the addition of an inflatable pressure cuff (*Model DS54; Welch Allyn, Skaneateles Falls, NY*) mounted on their nondominant arm (Fig. 2). The pressure cuff was inflated until participants indicated a score of 7 on the 11-point Numeric Rating Scale (NRS). The mm Hg value reached (ie, pressure pain tolerance [PPTol]) was recorded to allow for between-session comparison of the required pressure. With the cuff inflated, a 30-second period passed before PPTs were reassessed as described above on the contralateral side to the cuff.^{16,39} The cuff was deflated once all PPT recordings were conducted. A CPM value was calculated by subtracting baseline PPTs without painful stimuli from PPTs recorded while the conditioning stimulus was maintained, resulting in a positive value indicating an inhibitory response and a negative value indicating a facilitatory response.⁴⁰

Pressure-induced Referred Pain

The area of referred pain following a painful stimulus has been suggested to be a feasible biomarker to investigate the sensitivity of central pain mechanisms,³⁷ where larger areas are suggested to reflect facilitated central pain mechanisms.^{38,41} In the current study, referred pain following a painful pressure stimulation was assessed by applying a supra-threshold (120% PPT) pressure stimulation over the infraspinatus muscle on the dominant side. The stimulation site was located by finding the equidistant point between the medial point of the spine, the inferior angle, and the midpoint of the medial border of the scapula^{37,38} (Fig. 2). A baseline PPT recording was made, and the supra-threshold pressure stimulation was applied at the infraspinatus muscle site for 60 seconds.^{37,38} Immediately following the pressure stimulation, the size of the pain area was recorded by asking participants to draw any pain and referral pain patterns on the electronic body chart.

Psychometric Variables

At the beginning of each experimental session, if they had any pain, participants were asked to draw in the area of perceived pain on an electronic body chart (*Navigate Pain v1.0; Aalborg University, Aalborg, Denmark*).⁴² Any potential area of pain was drawn separately on the anterior and posterior view of the body chart. The total area of perceived pain, indicated in colored pixels, was summarized by adding

the anterior and posterior views, and the combined number was used for further analysis.³⁸

Neck pain intensity at rest was rated on an 11-point NRS (0 = no pain, 10 = the worst imaginable pain).⁴³

Perceived disability was assessed using the NDI in the WAD group.⁴⁴ The NDI consists of 10 dimensions measured on a 6-point scale from 0 (no disability) to 5 (full disability). The sum of these 10 dimensions is expressed as a percentage, where a higher score indicates higher disability levels.⁴⁵ A percentage score of < 8% was considered recovered, between 10% and 28% mild symptoms, and > 30% moderate to severe symptoms.^{46,47}

The Pain Catastrophizing Scale (PCS) was used to quantify the perceived painful experience with particular emphasis on catastrophizing thoughts.⁴⁸ It comprises 13 items measured on a 5-point scale from 0 (not at all) to 4 (all the time), where higher scores indicating higher levels of pain catastrophizing.⁴⁹

The short version of the Tampa Scale of Kinesiophobia (TSK-11) was used to screen for fear of movement and reinjury.⁵⁰ TSK-11 includes 11 items scored from 1 (strongly disagree) to 4 (strongly agree). The total score is calculated with higher scores indicating greater pain-related kinesiophobia.⁵¹

The Beck Depression Inventory (BDI) was used to assess possible levels of depression.⁵² It consists of 21 items scored from 0 to 3, where higher scores indicate higher levels of depression.⁵³

The Medical Outcomes Study Sleep Scale (MOS-Sleep) was used to assess potential sleep disturbance.⁵⁴ MOS-Sleep consists of 12 items, and quality of sleep is assessed through the Sleep Problem Index, with scores range from 0 to 100, where higher scores indicate worse sleep quality.⁵⁴

These questionnaires have previously been shown valid and reliable to assess disability,⁵⁵ catastrophizing thoughts,⁵⁶ kinesiophobia,⁵⁷ depression,⁵⁸ and sleep⁵⁹ in populations with neck pain. If participants were unable to attend the 6-month follow-up in person, the questionnaires were completed via telephone.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS, v.25 (IBM Corp., Chicago, IL). A *P*-value < 0.05 was accepted as a significant difference between compared variables. Data distribution was assessed using the Shapiro-Wilk test and expressed as median and interquartile ranges or mean and SD depending on the distribution of data. In the case of missing data, an intention-to-treat analysis was conducted, where the last recorded value was carried forward. In addition, data from dropouts in each group at baseline and 2 weeks were compared with those who completed the study, using either the independent *t* test or the Mann-Whitney *U* test.

PPT data were analyzed using a mixed-model repeated-measures analysis of variance (RM-ANOVA) with *site* (splenius capitis, upper trapezius, and gastrocnemius muscle), *side* (most symptomatic/dominant, less symptomatic/nondominant), and *time* (baseline, 2 wk, 6 mo) as within factors and *group* (WAD, controls) as between factor.

For CPM data, a mixed-model ANOVA was likewise performed with *site* (splenius capitis, upper trapezius, and gastrocnemius muscle), and *time* (baseline, 22 wk, 6 mo) as within factors and *group* (WAD, controls) as between factor.

Infraspinatus muscle site and PPTol were investigated for interactions using an RM-ANOVA with *time* (baseline,

2 wk, 6 mo) as within factor and *group* (WAD, controls) as between factor. When indicated, the Bonferroni test was used to correct for pairwise comparisons post hoc.

For the area of perceived pain and pressure-induced referred pain, NRS, NDI, PCS, TSK-11, BDI, and MOS-Sleep changes over time (baseline, 2 wk, 6 mo) were investigated using the Friedman ANOVA with Dunn test as a post hoc test. In addition, between-group differences were investigated for each time point using the Mann-Whitney *U* test.

Interrelationships among the pain-sensory profile measures at each time point were explored using the Pearson correlation coefficient.

RESULTS

All WAD participants started their rehabilitation on within 11 to 21 days following the MVA, which is considered the acute phase.²⁶ Two-week and 6-month follow-up was conducted after 24 to 37 and 178 to 206 days following the MVA, respectively. All participants completed the baseline and 2-week assessment, while 7 participants did not attend (5 WAD participants and 2 controls) the 6-month follow-up. All 7 participants were invited to complete the questionnaires by telephone, which was done by all but 2 from the WAD group. When comparing data from baseline and 2 weeks (within-group) for those who dropped out (WAD: *n* = 5; controls: *n* = 2) and those who completed the entire study (WAD: *n* = 17; control: *n* = 20), no significant difference was seen for any of the variables of interest in this study. Only 1 WAD participant, who still experienced pain and disability at 6 months, reported having received 3 sessions of chiropractic care in the interim between the 2-week assessment and the 6-month follow-up. For demographic details of participants, see Table 1.

Pain-sensory Profile

For PPTs, significant between-group and within-group differences were indicated (RM-ANOVA: $F_{4,84} = 2.9$; $P = 0.025$). The post hoc tests showed that at baseline, the WAD group displayed lower bilateral PPTs at the splenius capitis and upper trapezius sites compared with controls ($P = 0.001$), as well as compared with all other time points ($P < 0.001$). Furthermore, the WAD group displayed lower PPT at the upper trapezius site on the most symptomatic side

TABLE 1. Characteristics of Participants and Periods of Assessment

	WAD	Control
Age (y)	30.6 (7.4)	30.5 (7.4)
Female, n (%)	14 (64)	14 (64)
Time period between MVA and baseline assessment (d)	15 (4)	—
Time period between baseline assessment and 2 wk assessment (d)	17 (2)	17 (2)
Time period between 2 wk and 6 mo assessments (d)	165 (7)	170 (6)

Values are represented as mean (SD), unless otherwise specified (N = 44: 22 WAD, 22 control).

No WAD participant lost consciousness during/immediately after the MVA but all reported pain within the following 24 hours. Baseline assessment corresponds to the time of inclusion in the study.

MVA indicates motor vehicle accident; WAD, whiplash-associated disorder.

when compared with the less symptomatic side at baseline ($P < 0.001$). For the PPTs at the gastrocnemius site, no between-group differences were observed. However, the WAD group displayed bilaterally lower PPTs at the gastrocnemius site at baseline ($P < 0.001$) and at 2 weeks ($P = 0.039$), compared with 6 months (Fig. 3). A between-group difference for PPTs at the infraspinatus site on the dominant side was indicated (RM-ANOVA: $F_{2,84} = 7.0$; $P = 0.002$) with the post hoc test revealing that displayed lower PPTs in the WAD group compared with the control group at all time points ($P = 0.011$, Table 2).

For the CPM responses, a between-group differences were found (RM-ANOVA: $F_{1,42} = 24.5$). The post hoc test showed an impaired CPM response for the WAD group compared with the control group at all time points (Fig. 4). No significant within-group differences were found.

For PPTol, between-group differences were seen over time (RM-ANOVA: $F_{2,84} = 16.6$; $P < 0.001$) with the WAD group displaying lower PPTol compared with the control group at all time points ($P < 0.001$), as well as a within-group

difference when comparing baseline to 2 weeks ($P = 0.001$) and 6 months ($P < 0.001$, Table 2).

The WAD group reported expanded pressure-induced referred pain areas when compared with the control group at baseline ($P = 0.028$) and 6 months ($P = 0.037$), but not at 2 weeks ($P = 0.051$). No significant change was seen in either group over time found for the area of pressure-induced referred pain (Table 2).

The analysis of interrelationships among the pain-sensory profile measures revealed a positive correlation between recordings at all PPT sites (ie, bilateral splenius capitis, upper trapezius, gastrocnemius, and infraspinatus muscles) at all time points indicating that higher PPTs at one site were related to higher recordings at other sites throughout the study (Supplementary Table 2, Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/CJP/A812>). In addition, a significant positive correlation between PPTs on the most symptomatic side and PPTol was observed at all time points indicating that higher PPTs were related to higher PPTol throughout the study (Supplementary Table 3, Supplemental Digital Content 3, <http://links.lww.com/CJP/A813>).

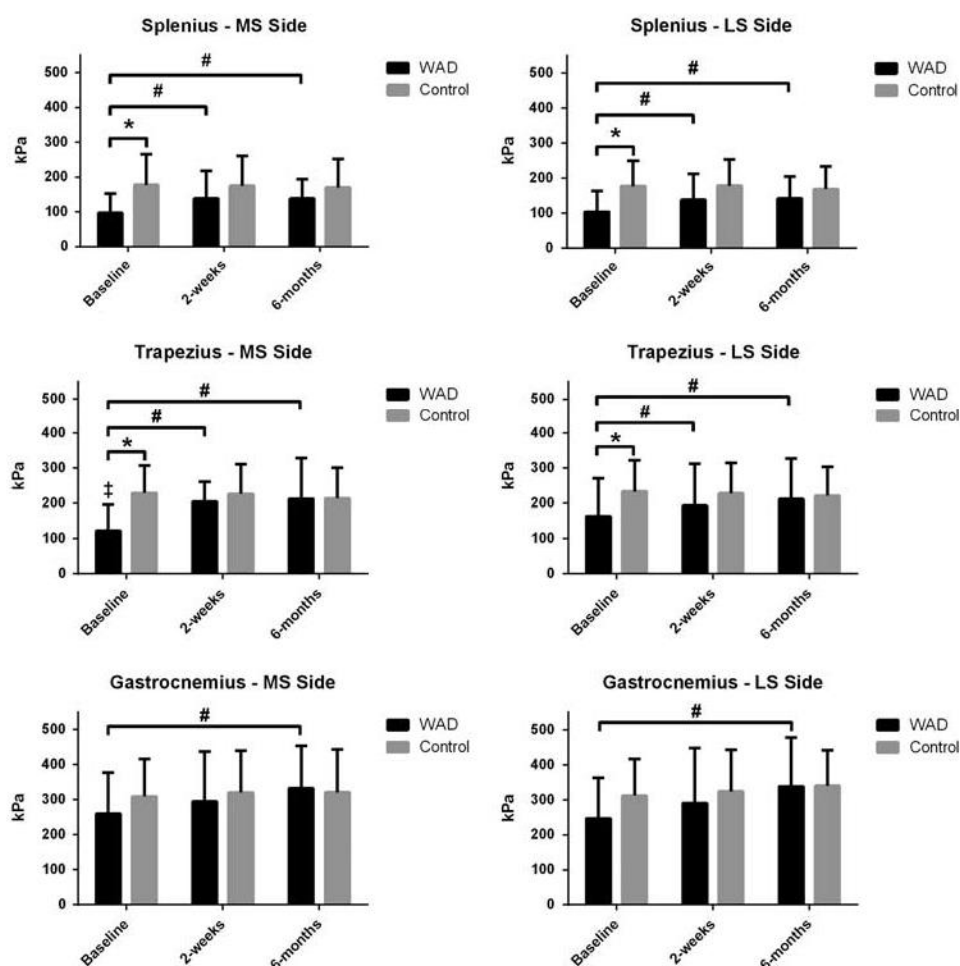


FIGURE 3. Pressure pain thresholds in WAD participants ($n = 22$) and controls ($n = 22$) at baseline, 2-week, and 6-month WAD participants. Values are mean \pm SD. Number of days following the motor vehicle accident and baseline was 11 to 21; for 2-week follow-up, 24 to 37; and 6-month follow-up, 178 to 206. *Significant between-group difference ($P < 0.05$). #Significant within-group difference compared with baseline ($P < 0.05$). ‡Significant within-group difference compared with the LS side ($P < 0.05$). LS side indicates less symptomatic or nondominant side; MS side, most symptomatic or dominant side; WAD, whiplash-associated disorder.

TABLE 2. Questionnaire Scores for WAD Participants and Controls at Baseline, 2 Weeks, and 6 Months: Results From Between-group and Within-group Comparisons

	Baseline	2 Weeks	6 Months
NRS (0-10)			
WAD	7.5 (7.0-8.0)	3.0 (2.0-5.0)#	0.0 (0.0-2.0)#‡
Control	0 (0-0)*	0 (0-0)*	0 (0-0)*
NDI (0-100)			
WAD	36 (34-48)	11 (6-28)#	2 (0-12)#‡
Control	—	—	—
PCS (0-52)			
WAD	18 (13-26)	10 (4-18)#	9 (4-16)#
Control	10 (5-14)*	9 (6-16)	11 (4-16)
TSK-11 (11-44)			
WAD	32 (26-35)	22 (19-25)#	20 (16-25)#
Control	16 (14-20)*	16 (14-21)*	16 (14-19)*
BDI (0-62)			
WAD	7 (5-11)	6 (4-10)	4 (0-10)#
Control	2 (0-3)*	2 (0-3)*	1 (0-4)*
MOS-Sleep (0-100)			
WAD	50 (45-61)	45 (28-51)#	29 (22-45)#
Control	20 (13-28)*	18 (13-29)*	18 (13-31)*

Values are represented as median (interquartile range: 25th-75th percentiles) (N=44: 22 WAD, 22 control).

Number of days following the motor vehicle accident and baseline was 11 to 21; for 2-week follow-up, 24 to 37; and 6-month follow-up, 178 to 206.

BDI indicates Beck Depression Inventory; MOS-Sleep, Medical Outcomes Study Sleep Scale; NDI, Neck Disability Index; NRS, Numeric Rating Scale; PCS, Pain Catastrophizing Scale; TSK-11, Shortened version of Tampa Scale of Kinesiophobia; WAD, whiplash-associated disorder.

*Significant between-group difference ($P < 0.05$).

#Significant within-group difference compared with baseline ($P < 0.05$).

‡Significant within-group difference compared with 2 weeks ($P < 0.05$).

Psychometric Variables

At baseline, when compared with the control group, the WAD group reported significantly higher pain intensity, a larger area of perceived pain, higher levels of pain catastrophizing and kinesiophobia, sleep problems, and higher levels of depression ($P < 0.001$). These group differences remained significant at 2 weeks and 6 months for all questionnaires except the PCS (Table 3). No significant within-group changes were observed for the control group for any of the questionnaires, whereas a significant improvement was seen for all questionnaire data in the WAD group (Table 3, Fig. 5).

According to the preestablished classification of NDI scores, 27% of WAD group was fully recovered at 2 weeks, 46% reported mild symptoms, and 27% had moderate to severe symptoms. At 6-month follow-up, 68% was fully recovered, while the remaining 32% reported only mild symptoms.

DISCUSSION

The results of this study showed that participants with WAD displayed increased pain sensitivity and impaired CPM response before a standardized rehabilitation compared with a healthy pain-free control group. However, a novel finding of the current study is that over time, the pressure pain sensitivity for the WAD group approximated that of the control group, along with a reduction of perceived pain intensity and disability. The expanded referred area of pain following supra-threshold pressure stimulation reduced over time, whereas the impaired CPM response in the WAD group seen at baseline did not improve. Over

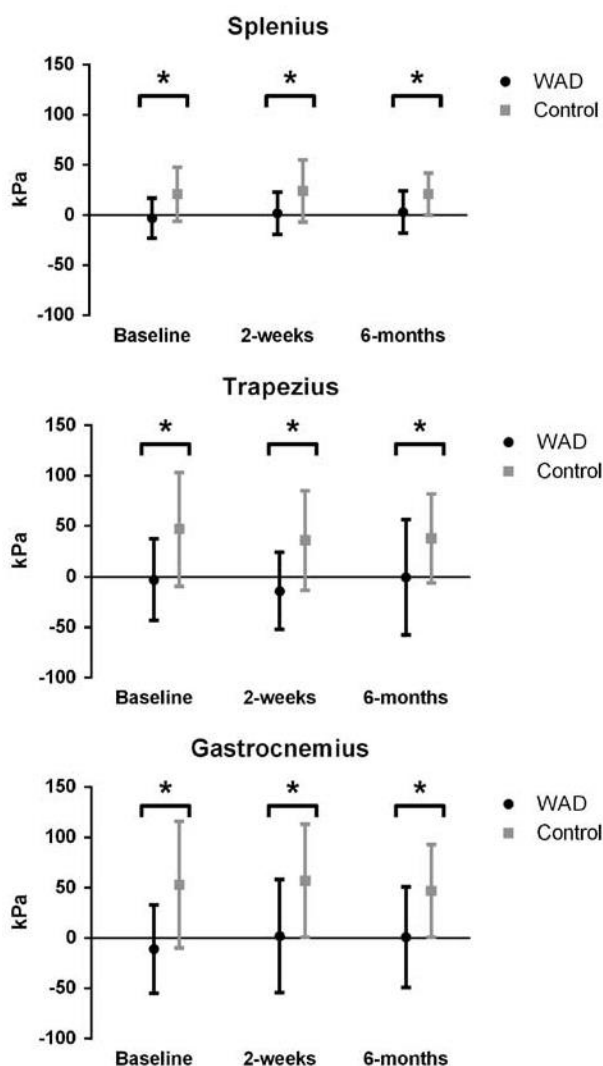


FIGURE 4. Conditioned pain modulation in WAD participants (n=22) and controls (n=22) at baseline, 2-week, and 6-month WAD participants. Values are mean \pm SD. Positive values indicate an inhibitory response, and negative values indicate a facilitatory response. Number of days following the motor vehicle accident and baseline was 11 to 21; for 2-week follow-up, 24 to 37; and 6-month follow-up, 178 to 206. *Significant between-group difference ($P < 0.05$). WAD indicates whiplash-associated disorder.

time, the WAD group displayed a reduction in pain catastrophizing, kinesiophobia, depression, and sleep problems, although only pain catastrophizing reached the level of what was observed in the control group.

Pain-sensory Profile

The WAD group displayed lower PPTs in and around the area but not in remote areas when compared with the control group. In contrast, previous studies have demonstrated reduced PPTs at remote nonpainful sites in WAD populations, which is considered a sign of facilitated central pain mechanisms.^{22,26,60} However, the current results are in line with those of Sterling et al⁴⁷ where, based on the NDI score at 6 months, only those with moderate/severe symptoms (NDI > 30) had reduced widespread PPTs at baseline while this was only true for local sites for those with mild

TABLE 3. Pain Sensitivity Values for WAD Participants and Control Group at Baseline, 2 Weeks, and 6 Months: Results From Between-group and Within-group Comparisons

Procedure	Variables	Group	Baseline	2 Weeks	6 Months
CPM	PPTol 7/10 NRS (mm Hg)	WAD	117 ± 39	137 ± 49#	148 ± 47#
		Control	227 ± 62*	219 ± 62*	215 ± 62*
STPS	IS PPT (kPa)	WAD	214 ± 149	285 ± 173#	292 ± 174#
		Control	329 ± 137*	335 ± 152	339 ± 126
	RPPS area (pixels)	WAD	2830 (734-7792)	1655 (258-5159)	2070 (410-5232)
		Control	585 (289-1811)*	608 (357-1737)	557 (367-1767)*

Values are represented as mean ± SD or median (interquartile range: 25th-75th percentiles) (N=44: 22 WAD, 22 control).

Number of days following the motor vehicle accident and baseline was 11 to 21; for 2-week follow-up, 24 to 37; and 6-month follow-up, 178 to 206.

CPM indicates conditioned pain modulation; IS, infraspinatus muscle; NRS, Numeric Rating Scale; PPT, pressure pain threshold; PPTol, pressure pain tolerance; RPPS, referred pain evoked by supra-threshold pressure stimulation; STPS, supra-threshold pain stimulus; WAD, whiplash-associated disorder.

*Significant between-group difference ($P < 0.05$).

#Significant within-group difference compared with baseline ($P < 0.05$).

symptoms (NDI: 10 to 28) or who had recovered (NDI < 8). Furthermore, in line with the current and previous study found the PPTs of those in the mild and recovered groups (based on the NDI) to be comparable to those in a healthy pain-free control group at follow-up.⁴⁷ This normalization of local PPTs was suggested to reflect the healing of

underlying soft-tissue injury rather than altered central pain mechanisms.⁴⁷ It is possible that the lower local PPTs seen in the current study simply reflect ongoing local nociception that normalizes over time, in line with tissue healing. However, soft-tissue damage cannot be the only explanation for the current findings considering the likely involvement of central pain mechanisms, as seen in area of referred pain following pressure stimulation and reduced efficiency of the CPM system despite recovery (Table 2).

The expanded area of referred pain following a painful stimulus seen in the WAD group in line with previous findings^{25,61} and is possibly an indication of an increased sensitivity of central pain mechanisms.^{37,62} It has been suggested that supra-threshold stimuli may be better suited than PPTs to determine differences in pain mechanisms⁶³ that could be the case in the current study. Here, however, the WAD group showed larger areas of referred pain than the control group, which remained unchanged throughout the recovery process, while PPTs normalized. This could suggest that that PPTs may be feasible to monitor the presence of ongoing nociception but less sensitive to determine potential sensitization of central pain mechanisms in recovered-mild WAD participants. The same may apply for the reduced CPM response observed in the WAD group when compared with the control group. While the findings of an impaired CPM response in the current study are in line with previous findings in both WAD populations^{27,64,65} and other clinical pain conditions,^{21,66-68} this response did not resolve over time as pain intensity and disability diminished. However, recent findings in recurring spinal pain indicate that the impaired CPM response seems to be stable despite fluctuations in pain,⁴⁰ which may indicate a delay in the normalization of CPM following pain resolution as compared with other measures such as PPTs. In summary, these current findings may suggest that CPM and area of perceived pain following a painful stimulus may need considerable time following pain resolution to normalize. Also, a CPM response may not be an appropriate biomarker for recovery as previously suggested,⁶⁹ as such response may potentially be driven by other underlying mechanisms than pain alone^{21,70} with is supported by the considerable variability reported for CPM.⁷¹ With this in mind, static measures such as PPT, which have been suggested to be more stable over time,⁷¹ may be better suited to monitor the recovery process in whiplash participants.

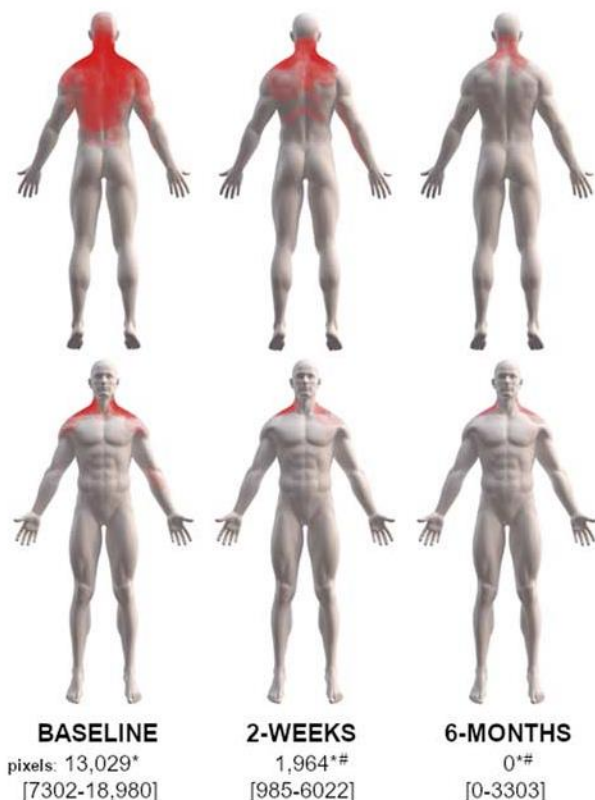


FIGURE 5. Area of perceived pain for the whiplash-associated disorder group (n=22) at baseline, 2 weeks, and 6 months. Median (interquartile range: 25th-75th percentiles). Total area of perceived pain (ie, sum of anterior and posterior views) expressed in pixels: baseline = 13,029 (7302 to 18,980); 2-weeks = 1964 (985 to 6022); 6-months = 0 (0 to 3303). Number of days following the motor vehicle accident and baseline was 11 to 21; for 2-week follow-up, 24 to 37; and 6-month follow-up, 178 to 20. *Significant between-group difference ($P < 0.05$). #Significant within-group difference compared with baseline ($P < 0.05$).

Psychometric Variables

The pain intensity, area of perceived pain, and disability improved significantly throughout the study for the

WAD group. Based on the NDI score alone, all the included WAD participants could be considered having only mild disability or being fully recovered at 6 months when using the definition (NDI < 8) provided by Sterling et al.⁴⁷ Furthermore, when considering current clinical prediction rules for the prognosis of WAD,^{72,73} it is not surprising that the included WAD population in the current study all recovered, although this is not reflected in CPM response.

Psychometric variables, such as catastrophizing and depression, have been suggested to impact both pain experience and sensitization of central pain mechanisms.^{21,70,74} In the present study, the WAD group performed unfavorably on TSK, BDI, and MOOS-sleep when compared with the control group at all time points, whereas the PCS normalized over time. This is in line with previous reports from acute WAD populations where higher levels of pain catastrophizing, kinesiophobia, depression, and sleep problems were demonstrated.^{15,18,39,75} Furthermore, all of these variables improved significantly following rehabilitation, similar to previous findings^{14,76–78} and without know the preinjury values for these variable it is not clear whether there is room for further improvement to scores in line what was observed for controls.

Interestingly, despite these favorable outcomes in psychometric variables, only the PPT responses followed a similar trajectory, while the CPM response did not. A lack of association between a CPM response and psychometric factors has previously been reported by Nahman-Averbuch et al,⁷⁰ although the authors did report that certain psychological factors do seem to correlate with modality-specific (ie, electrical, heat, and pressure stimulation) CPM. However, as pain catastrophizing for the WAD group was comparable to the control group at the 6-month follow-up, while the area of referred pain following painful stimulation remained facilitated, such a relationship cannot be inferred from the current data. Future studies that are appropriately designed to investigate such associations are needed to investigate whether a relationship exists between changes in psychometric and psychophysical variables in WAD populations.

Limitations and Methodological Considerations

In the current study, all WAD participants were referred to the rehabilitation by an insurance company, and while there is literature to suggest that compensation claims may delay recovery,⁷⁹ the evidence on the topic is not clear.⁸⁰ Although it is impossible to assess whether any potential compensation claims have had any detrimental effect on the speed of recovery in the current study, this seems unlikely when considering the large and clinically important improvements in both pain and disability.

The current study did not monitor if and what medication the WAD participants might have consumed before and during the study, and as analgesic medication is widely used in WAD,⁸¹ it is, therefore, unclear if this could have influenced the results.

Another important limitation that should be considering is the CPM protocol used in the current study. Here, the CPM protocol followed a parallel design, where the test stimulus (ie, PPTs) was applied at the same time as the conditioning stimulus (ie, pressure cuff). Although the CPM response is not considered to be a reflection of distraction from the original painful stimulus,⁸² it is possible that the participants directed their attention towards the conditioning stimulus rather than the PPT being recorded. Therefore, future studies could consider a sequential design for such

analyses. In addition, it is important to acknowledge that CPM responses are highly variable,⁷¹ which may indicate that the study was potentially underpowered to detect any change in CPM on a group level, which should be taken into consideration in future studies.

The study was designed to detect between-group and within-group differences, the sample size was underpowered to perform a stratified analysis between recovered and non-recovered WAD participants at 2 weeks or 6 months. A larger sample and a longer follow-up period would have enabled an investigation of whether changes in CPM response occur slower than changes in pain and disability in WAD participants or if complete pain recovery only occurs in those who demonstrate normalization of the pain-sensory profile.

CONCLUSIONS

This is the first study to investigate the temporal course of CPM response in WAD participants during and after a rehabilitation period. Although the findings indicate a normalization of some psychophysical and psychometric variables, it is unclear how or if these are related. CPM response was significantly impaired in the WAD participants and remained unchanged despite significant improvements in pain, disability, and PPTs. Such findings could indicate that normalization of CPM may not be required for WAD recovery. Future studies with larger sample sizes and longer follow-up are warranted to investigate whether this can affect the clinical trajectory of WAD participants.

ACKNOWLEDGMENTS

Agance Solutions ApS (Denmark) is acknowledged for providing the Navigate Pain software (2016-0012).

REFERENCES

- Cassidy JD, Carroll LJ, Cote P, et al. Effect of eliminating compensation for pain and suffering on the outcome of insurance claims for whiplash injury. *N Engl J Med.* 2000;342:1179–1186.
- Pajediene E, Janusauskaite J, Samusyte G, et al. Patterns of acute whiplash-associated disorder in the Lithuanian population after road traffic accidents. *J Rehabil Med.* 2015;47:52–57.
- Sternier Y, Gerdtle B. Acute and chronic whiplash disorders—a review. *J Rehabil Med.* 2004;36:193–209; quiz 210.
- Elliott JM, Noteboom JT, Flynn TW, et al. Characterization of acute and chronic whiplash-associated disorders. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2009;39:312–323.
- Rasmussen MK, Kongsted A, Carstensen T, et al. Revisiting risk stratified whiplash exposed subjects 12–14 years after injury. *Clin J Pain.* 2020;36:923–931.
- Kasch H, Kongsted A, Qerama E, et al. A new stratified risk assessment tool for whiplash injuries developed from a prospective observational study. *BMJ Open.* 2013;3:e002050.
- Jull G. Whiplash continues its challenge. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2016;46:815–817.
- Michaleff ZA, Maher CG, Lin CW, et al. Comprehensive physiotherapy exercise programme or advice for chronic whiplash (PROMISE): a pragmatic randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;384:133–141.
- Curatolo M, Bogduk N, Ivancic PC, et al. The role of tissue damage in whiplash-associated disorders: discussion paper 1. *Spine.* 2011;36(suppl):S309–S315.
- Sterling M, Smeets R, Keijzers G, et al. Physiotherapist-delivered stress inoculation training integrated with exercise versus physiotherapy exercise alone for acute whiplash-associated disorder (StressModex): a randomised controlled trial of a combined psychological/physical intervention. *Br J Sports Med.* 2019;53:1240–1247.

11. Curatolo M, Petersen-Felix S, Arendt-Nielsen L, et al. Central hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury. *Clin J Pain*. 2001;17:306–315.
12. Herren-Gerber R, Weiss S, Arendt-Nielsen L, et al. Modulation of central hypersensitivity by nociceptive input in chronic pain after whiplash injury. *Pain Med*. 2004;5:366–376.
13. Sullivan MJ, Stanish W, Sullivan ME, et al. Differential predictors of pain and disability in patients with whiplash injuries. *Pain Res Manag*. 2002;7:68–74.
14. Sterling M, Kenardy J, Jull G, et al. The development of psychological changes following whiplash injury. *Pain*. 2003;106:481–489.
15. Robinson JP, Theodore BR, Dansie EJ, et al. The role of fear of movement in subacute whiplash-associated disorders grades I and II. *Pain*. 2013;154:393–401.
16. Daenen L, Nijs J, Roussel N, et al. Dysfunctional pain inhibition in patients with chronic whiplash-associated disorders: an experimental study. *Clin Rheumatol*. 2013;32:23–31.
17. Meeus M, Van Oosterwijck J, Ickmans K, et al. Interrelationships between pain processing, cortisol and cognitive performance in chronic whiplash-associated disorders. *Clin Rheumatol*. 2015;34:545–553.
18. Valenza MC, Valenza G, Gonzalez-Jimenez E, et al. Alteration in sleep quality in patients with mechanical insidious neck pain and whiplash-associated neck pain. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012;91:584–591.
19. Buitenhuis J, Jaspers JP, Fidler V. Can kinesiophobia predict the duration of neck symptoms in acute whiplash? *Clin J Pain*. 2006;22:272–277.
20. Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L. Assessment of mechanisms in localized and widespread musculoskeletal pain. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:599–606.
21. Arendt-Nielsen L, Morlion B, Perrot S, et al. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur J Pain*. 2018;22:216–241.
22. Scott D, Jull G, Sterling M. Widespread sensory hypersensitivity is a feature of chronic whiplash-associated disorder but not chronic idiopathic neck pain. *Clin J Pain*. 2005;21:175–181.
23. Chien A, Sterling M. Sensory hypoesthesia is a feature of chronic whiplash but not chronic idiopathic neck pain. *Man Ther*. 2010;15:48–53.
24. Christensen SW, Hirata RP, Graven-Nielsen T. Altered pain sensitivity and axio-shoulder muscle activity in neck pain patients compared with healthy controls. *Eur J Pain*. 2017;21:1763–1771.
25. Koelbaek Johansen M, Graven-Nielsen T, Schou Olesen A, et al. Generalised muscular hyperalgesia in chronic whiplash syndrome. *Pain*. 1999;83:229–234.
26. Sterling M, Jull G, Vicenzino B, et al. Characterization of acute whiplash-associated disorders. *Spine*. 2004;29:182–188.
27. Daenen L, Nijs J, Cras P, et al. Changes in pain modulation occur soon after whiplash trauma but are not related to altered perception of distorted visual feedback. *Pain Pract*. 2014;14:588–598.
28. Graven-Nielsen T, Wodehouse T, Langford RM, et al. Normalization of widespread hyperesthesia and facilitated spatial summation of deep-tissue pain in knee osteoarthritis patients after knee replacement. *Arthritis Rheum*. 2012;64:2907–2916.
29. Spitzer WO, Skovron ML, Salmi LR, et al. Scientific monograph of the Quebec Task Force on whiplash-associated disorders: redefining “whiplash” and its management. *Spine*. 1995;20(suppl):1s–73s.
30. Walton DM, Macdermid JC, Nielson W, et al. Reliability, standard error, and minimum detectable change of clinical pressure pain threshold testing in people with and without acute neck pain. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2011;41:644–650.
31. Kamper SJ, Maher CG, Hush JM, et al. Relationship between pressure pain thresholds and pain ratings in patients with whiplash-associated disorders. *Clin J Pain*. 2011;27:495–501.
32. Christensen SW, Hirata RP, Graven-Nielsen T. The effect of experimental neck pain on pressure pain sensitivity and axio-shoulder motor control. *J Pain*. 2015;16:367–379.
33. Christensen SW, Hirata RP, Graven-Nielsen T. Bilateral experimental neck pain reorganize axio-shoulder muscle coordination and pain sensitivity. *Eur J Pain*. 2017;21:681–691.
34. Walton DM, Macdermid JC, Nielson W, et al. Pressure pain threshold testing demonstrates predictive ability in people with acute whiplash. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2011;41:658–665.
35. Borsbo B, Liedberg GM, Wallin M, et al. Subgroups based on thermal and pressure pain thresholds in women with chronic whiplash display differences in clinical presentation—an explorative study. *J Pain Res*. 2012;5:511–521.
36. De Kooning M, Daenen L, Verhelpen S, et al. Abnormal pain response to visual feedback during cervical movements in chronic whiplash: an experimental study. *Pain Pract*. 2016;17:156–165.
37. Domenech-Garcia V, Palsson TS, Herrero P, et al. Pressure-induced referred pain is expanded by persistent soreness. *Pain*. 2016;157:1164–1172.
38. Domenech-Garcia V, Skuli Palsson T, Boudreau SA, et al. Pressure-induced referred pain areas are more expansive in individuals with a recovered fracture. *Pain*. 2018;159:1972–1979.
39. De Kooning M, Daenen L, Roussel N, et al. Endogenous pain inhibition is unrelated to autonomic responses in acute whiplash-associated disorders. *J Rehabil Res Dev*. 2015;52:431–440.
40. McPhee ME, Graven-Nielsen T. Recurrent low back pain patients demonstrate facilitated pronociceptive mechanisms when in pain, and impaired antinociceptive mechanisms with and without pain. *Pain*. 2019;160:2866–2876.
41. Arroyo-Fernandez R, Bravo-Esteban E, Domenech-Garcia V, et al. Pressure-induced referred pain as a biomarker of pain sensitivity in fibromyalgia. *Pain Physician*. 2020;23:E353–E362.
42. Boudreau SA, Badsberg S, Christensen SW, et al. Digital pain drawings: assessing touch-screen technology and 3D body schemas. *Clin J Pain*. 2016;32:139–145.
43. Cleland JA, Childs JD, Whitman JM. Psychometric properties of the Neck Disability Index and Numeric Pain Rating Scale in patients with mechanical neck pain. *Arch Phys Med Rehabil*. 2008;89:69–74.
44. Andrade Ortega JA, Delgado Martinez AD, Almecija Ruiz R. Validation of the Spanish version of the Neck Disability Index. *Spine*. 2010;35:E114–E118.
45. Vernon H. The Neck Disability Index: state-of-the-art, 1991–2008. *J Manipulative Physiol Ther*. 2008;31:491–502.
46. Sterling M, Jull G, Kenardy J. Physical and psychological factors maintain long-term predictive capacity post-whiplash injury. *Pain*. 2006;122:102–108.
47. Sterling M, Jull G, Vicenzino B, et al. Sensory hypersensitivity occurs soon after whiplash injury and is associated with poor recovery. *Pain*. 2003;104:509–517.
48. Garcia Campayo J, Rodero B, Alda M, et al. Validation of the Spanish version of the Pain Catastrophizing Scale in fibromyalgia. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:487–492.
49. Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: development and validation. *Psychol Assess*. 1995;7:524–532.
50. Gomez-Perez L, Lopez-Martinez AE, Ruiz-Parraga GT. Psychometric properties of the Spanish version of the Tampa Scale for Kinesiophobia (TSK). *Pain*. 2011;12:425–435.
51. Woby SR, Roach NK, Urmston M, et al. Psychometric properties of the TSK-11: a shortened version of the Tampa Scale for Kinesiophobia. *Pain*. 2005;117:137–144.
52. Azocar F, Arean P, Miranda J, et al. Differential item functioning in a Spanish translation of the Beck Depression Inventory. *J Clin Psychol*. 2001;57:355–365.
53. McDowell I, Newell C. *Measuring Health A Guide to Rating Scales and Questionnaires*. New York, NY: Oxford University Press; 1996.
54. Rejas J, Ribera MV, Ruiz M, et al. Psychometric properties of the MOS (Medical Outcomes Study) Sleep Scale in patients with neuropathic pain. *Eur J Pain*. 2007;11:329–340.

55. Vernon H, Mior S. The Neck Disability Index: a study of reliability and validity. *J Manipulative Physiol Ther.* 1991;14:409–415.
56. Osman A, Barrios FX, Kopper BA, et al. Factor structure, reliability, and validity of the Pain Catastrophizing Scale. *J Behav Med.* 1997;20:589–605.
57. Vlaeyen JW, Linton SJ. Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain.* 2000;85:317–332.
58. Wang YP, Gorenstein C. Assessment of depression in medical patients: a systematic review of the utility of the Beck Depression Inventory-II. *Clinics.* 2013;68:1274–1287.
59. Hays RD, Martin SA, Sesti AM, et al. Psychometric properties of the Medical Outcomes Study Sleep measure. *Sleep Med.* 2005;6:41–44.
60. Sterling M. Whiplash-associated disorder: musculoskeletal pain and related clinical findings. *J Man Manip Ther.* 2011;19:194–200.
61. Kosek E, Januszewska A. Mechanisms of pain referral in patients with whiplash-associated disorder. *Eur J Pain.* 2008;12:650–660.
62. Torstensson T, Butler S, Lindgren A, et al. Referred pain patterns provoked on intra-pelvic structures among women with and without chronic pelvic pain: a descriptive study. *PLoS One.* 2015;10:e0119542.
63. Hübscher M, Moloney N, Leaver A, et al. Relationship between quantitative sensory testing and pain or disability in people with spinal pain—a systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2013;154:1497–1504.
64. Coppieters I, De Pauw R, Caeyenberghs K, et al. Differences in white matter structure and cortical thickness between patients with traumatic and idiopathic chronic neck pain: associations with cognition and pain modulation? *Hum Brain Mapp.* 2018;39:1721–1742.
65. Coppieters I, De Pauw R, Kregel J, et al. Differences between women with traumatic and idiopathic chronic neck pain and women without neck pain: interrelationships among disability, cognitive deficits, and central sensitization. *Phys Ther.* 2017;97:338–353.
66. McPhee ME, Vaegter HB, Graven-Nielsen T. Alterations in pro-nociceptive and anti-nociceptive mechanisms in patients with low back pain: a systematic review with meta-analysis. *Pain.* 2019;161:464–475.
67. Muhsen A, Moss P, Gibson W, et al. The association between conditioned pain modulation and manipulation-induced analgesia in people with lateral epicondylalgia. *Clin J Pain.* 2019;35:435–442.
68. Soon B, Vicenzino B, Schmid AB, et al. Facilitatory and inhibitory pain mechanisms are altered in patients with carpal tunnel syndrome. *PLoS One.* 2017;12:e0183252.
69. Kennedy DL, Kemp HI, Ridout D, et al. Reliability of conditioned pain modulation: a systematic review. *Pain.* 2016;157:2410–2419.
70. Nahman-Averbuch H, Nir RR, Sprecher E, et al. Psychological factors and conditioned pain modulation: a meta-analysis. *Clin J Pain.* 2016;32:541–554.
71. Marcuzzi A, Wrigley PJ, Dean CM, et al. The long-term reliability of static and dynamic quantitative sensory testing in healthy individuals. *Pain.* 2017;158:1217–1223.
72. Ritchie C, Hendrikz J, Kenardy J, et al. Derivation of a clinical prediction rule to identify both chronic moderate/severe disability and full recovery following whiplash injury. *Pain.* 2013;154:2198–2206.
73. Ritchie C, Sterling M. Recovery pathways and prognosis after whiplash injury. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2016;46:851–861.
74. Sterling M, Hodkinson E, Pettiford C, et al. Psychologic factors are related to some sensory pain thresholds but not nociceptive flexion reflex threshold in chronic whiplash. *Clin J Pain.* 2008;24:124–130.
75. Nederhand MJ, Ijzerman MJ, Hermens HJ, et al. Predictive value of fear avoidance in developing chronic neck pain disability: consequences for clinical decision making. *Arch Phys Med Rehabil.* 2004;85:496–501.
76. Pedler A, Sterling M. Assessing fear-avoidance beliefs in patients with whiplash-associated disorders: a comparison of 2 measures. *Clin J Pain.* 2011;27:502–507.
77. Jull G, Sterling M, Kenardy J, et al. Does the presence of sensory hypersensitivity influence outcomes of physical rehabilitation for chronic whiplash?—A preliminary RCT. *Pain.* 2007;129:28–34.
78. Bunketorp L, Lindh M, Carlsson J, et al. The effectiveness of a supervised physical training model tailored to the individual needs of patients with whiplash-associated disorders—a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2006;20:201–217.
79. Sterling M, Hendrikz J, Kenardy J. Compensation claim lodgement and health outcome developmental trajectories following whiplash injury: A prospective study. *Pain.* 2010;150:22–28.
80. Spearing NM, Connelly LB, Gargett S, et al. Does injury compensation lead to worse health after whiplash? A systematic review. *Pain.* 2012;153:1274–1282.
81. Curatolo M. Pharmacological and interventional management of pain after whiplash injury. *J Orthop Sports Phys Ther.* 2016;46:845–850.
82. Moont R, Pud D, Sprecher E, et al. ‘Pain inhibits pain’ mechanisms: is pain modulation simply due to distraction? *Pain.* 2010;150:113–120.

D. Pablo Bellosta López realizará una estancia en la Universidad de Aalborg (Dinamarca), en el Departamento de Ciencias de la Salud y Tecnología bajo la tutela de D. Steffan Wittrup Macphee Christensen, desde el 20/09/2021 hasta el 20/12/2021 con la finalidad de optar a la Mención de Doctorado Internacional.

Se adjunta a continuación una breve descripción de las tareas que se desarrollarán y de los objetivos que se pretenden alcanzar durante la estancia:

Me complace solicitar a la comisión de Doctorado la realización de una estancia de 3 meses en la Universidad de Aalborg con el objeto de cumplir uno de los criterios para la obtención de la Mención Internacional.

Ante la situación de pandemia desde el mes de marzo de 2020, la recopilación de datos dentro del proyecto de tesis se ha dado por finalizada. A fecha de julio de 2021, únicamente queda pendiente el análisis e interpretación de una parte de los datos recopilados, con la expectativa de finalizar y proceder al envío las publicaciones relativas a la tesis durante la estancia en la Universidad de Aalborg. Está previsto que para el mes de septiembre de 2022 se pueda proceder a la defensa de tesis por compendio de publicaciones en la Universidad San Jorge, con al menos 2 publicaciones aceptadas y una bajo revisión.

Concretamente, durante la estancia en el Departamento de Ciencias de la Salud y Tecnología de la Universidad de Aalborg está previsto la formación y la ejecución del procesamiento estadístico de los datos relativos al artículo de metaanálisis del proyecto de tesis: "Quantitative sensory testing and psychological and psychosocial factors in whiplash associated disorders: a systematic review and meta-analysis", registrado en PROSPERO (CRD42016051599). Además, se prevé que durante el periodo de la estancia se obtenga respuesta por parte del editor en "The Clinical Journal of Pain" respecto al artículo enviado el pasado 01/04/2021 titulado "Changes in pain sensitivity and conditioned pain modulation during recovery from acute whiplash associated disorders". En ambos trabajos, el Dr. Christensen, junto con el Dr. Herrero, está asumiendo un rol de supervisión principal desde el inicio.

Si la situación derivada de la pandemia del COVID-19 lo permite, está planificada la realización de un estudio de validación de un dispositivo wearable para la valoración cinemática de la columna cervical en personas con dolor de cuello y sujetos sanos asintomáticos, en la que el doctorando figuraría como autor de preferencia en la correspondiente publicación.

En el caso de no poder hacer una valoración de sujetos voluntarios, el doctorando trabajará en el procesamiento, análisis e interpretación de registros electromiográficos de musculatura superficial registrados en series temporales durante el proceso de recuperación de una lesión musculoesquelética aguda. De dicho trabajo de investigación, el doctorando figuraría como coautor de la publicación científica derivada.

Se establecerá una reunión semanal en la que presentar los avances realizados por el doctorando al supervisor, de forma que cualquier obstáculo pueda ser abordado y obtener así una experiencia fructífera y satisfactoria durante la estancia.

Por último, destacar que durante la estancia se explorarán posibilidades de cara a un próximo proyecto de posdoctorado de dentro de una línea de investigación continuista.

Vº Bº del director o codirectores de la Tesis Doctoral:

**HERRERO
GALLEGO
PABLO -
25186638M**

Digitally signed by HERRERO
GALLEGO PABLO
25186638M
DN: cn=HERRERO GALLEGO
PABLO - 25186638M
gn#PABLO o=ES
Reason:
Location:
Date: 2021-07-13 17:56+02:00

Firmado: PABLO HERRERO GALLEGO

La Comisión Académica de Doctorado autoriza/~~desautoriza~~ la solicitud de Estancia para Mención Internacional.



Firmado: LAURA LOMBA GRASO

Coordinador de la Comisión Académica de Doctorado

Villanueva de Gállego, a 07 de SEPTIEMBRE de 2021



Datos del evaluador / Evaluator's data	
Apellidos / <i>Family Name</i>	Nombre / <i>Name</i>
Berjano Coquillat	Pedro Luis
Universidad o Centro de Investigación / <i>University or Research Center</i>	Departamento / <i>Department</i>
IRCCS Ospedale Galeazzi - Sant'Ambrogio	Spine surgery

Por el presente informe certifico que he evaluado la Tesis Doctoral "*Mecanismos de dolor y factores psicosociales en los trastornos asociados al latigazo cervical*" escrita por Pablo Bellosta López, a efectos de la mención de doctorado internacional según lo establecido por el Real Decreto 11/2009, de la cual emito informe **favorable**.

*Hereby I certify that I have evaluated the Ph.D. Dissertation "Mecanismos de dolor y factores psicosociales en los trastornos asociados al latigazo cervical" written by Pablo Bellosta López in order to receive the International Mention as stated by the Royal Decree 11/2009, and, consequently to my report enclosed, I express my **agreement** to award the International Mention.*

En Milán (Italia), a 15 de noviembre de 2022

Done in Milano (Italy), the 15th of November 2022

Firmado / *Signature*: _____

Informe / Report

The present thesis represents an advancement in understanding the transition between the acute phase and the chronification of symptoms in whiplash-associated disorders.

The review work is underpinned by an excellent methodological process and highlights the critical role of psychological factors in the perpetuation of symptoms in chronic whiplash-associated disorders. There is a clear identification of gaps in the scientific literature on whiplash-associated disorders, and it opens doors for future research of interest to both whiplash-associated disorders and other musculoskeletal conditions.

The small observational study highlights the interaction of factors of a biopsychosocial nature in the recovery process of whiplash-associated disorders. Furthermore, identifying which laboratory tests appear unreliable contributes to designing better and more efficient assessment protocols at both the clinical and research levels.

I am pleased to endorse this thesis project and express my endorsement to award the International Mention.



Datos del evaluador / Evaluator's data	
Apellidos / <i>Family Name</i>	Nombre / <i>Name</i>
Sanz López	Fernando
Universidad o Centro de Investigación / <i>University or Research Center</i>	Departamento / <i>Department</i>
Aspetar Orthopaedic and Sport Medicine Hospital, Doha, Qatar	NSMP

Por el presente informe certifico que he evaluado la Tesis Doctoral "*Mecanismos de dolor y factores psicosociales en los trastornos asociados al latigazo cervical*" escrita por Pablo Bellosta López, a efectos de la mención de doctorado internacional según lo establecido por el Real Decreto 11/2009, de la cual emito informe **favorable**.

*Hereby I certify that I have evaluated the Ph.D. Dissertation "Mecanismos de dolor y factores psicosociales en los trastornos asociados al latigazo cervical" written by Pablo Bellosta López in order to receive the International Mention as stated by the Royal Decree 11/2009, and, consequently to my report enclosed, I express my **agreement** to award the International Mention.*

En XX, a XX de noviembre de 2022

Done in Doha, the 16th of November 2022

Firmado / *Signature*: _____



Informe / Report

The thesis entitled "*Mecanismos de dolor y factores psicosociales en los trastornos asociados al latigazo cervical*" is a well-structured dissertation about a very complex topic, the influence of the psychosocial factor in the management of the whiplash syndrome. The first part is a systematic review with metanalysis, very useful to relate the current approach, regarding the influence of the quantitative sensory tests and the psychosocial factors in both acute and chronic whiplash disorders. The second part is an observational study, which analyzed many outcomes (threshold pain in different areas, acute and chronic patients, different times of intervention and different test) linked to the whiplash injuries.

The systematic review allows to understand the current picture of the topic studied, and it is very interesting the way the author evaluated the findings, using a within-group effect sizes calculation in studies with similar variables. This approach is a useful tool to compare in a better way the meaning of the results in the different studies, because one of the situations in these kinds of research is the huge variability of the factors influencing the outcomes.

The observational study is well designed, the outcomes selected to be analyzed involve a lot of different levels, such as chronic or acute patients or body parts. It is a challenge well resolved in this thesis to try to identify the behavior of this kind of disease, which many outcomes could interfere the process. It is mainly significant and with a strong clinical potential, the result concerning the changes related to pain between chronic and acute, which indicated the importance of an early management in these types of cases.

To sum up, a complex topic with multiple variables, but the author obtains results that allow to incorporate some clinical guidelines in the treatment of the whiplash disorders. I would like to congratulate the author for the effort.

CV evaluadores externos

Pedro Berjano Coquillat: Cirujano vertebral en el IRCCS Ospedale Galeazzi - Sant'Ambrogio, Milán, Italia, y profesor en la Universidad de Milán. Consiguió el título de doctor en la Universidad de Salamanca, año 2004, con la tesis titulada “Fusión intersomática lumbar con espaciadores por vía anterior. evaluación biomecánica de un nuevo implante”. Cuenta con más de 200 publicaciones indexadas en JCR con un índice h de 32.

Fernando Sanz Lopez: Fisioterapeuta y docente que en la actualidad ocupa el cargo de fisioterapeuta en Aspetar Orthopedic and Sport Medicine Hospital, Doha, Qatar, en el servicio NSMP (National Sport Medicine Program), colaborando en diferentes actividades investigadoras en el mismo. Consiguió el título de doctor en la Universidad De Jaén, año 2015, con la tesis titulada “Prevención de las lesiones por sobreuso: relación del comportamiento del sistema musculotendinoso y Aquileo en la carrera y el entrenamiento excéntrico”. Cuenta con un total de 10 publicaciones indexadas en JCR con in índice h de 4.