

Monografía sobre tabaco y dolor

MPJ

Multidisciplinary
Pain Journal

Número monográfico

EQUIPO EDITORIAL

Editora Jefe/Editor-in-chief

Esperanza Ortigosa Solórzano

Unidad del Dolor. Servicio de Anestesia. Hospital Universitario de Getafe, Madrid. Profesora asociada de la Universidad Europea de Madrid

Editores Asociados/Associate Editor-in-chief

Alfredo Abad Gurumeta

Unidad del Dolor Agudo. Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

Servando López Álvarez

Unidad del Dolor Agudo. Hospital Abente y Lago. A Coruña

Editoras de gestión/Editors managing

María Pérez Herrero

Unidad del Dolor Agudo. Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Esperanza Regueras Escudero

Farmacéutica. Profesora del Máster de Gestión Pharma-Biotech. Universidad de Navarra. Madrid

Editores internacionales/International editors

José Aguirre González

Acute Pain. Department of Anaesthesia, Intensive Care and Pain Medicine Balgrist University Hospital. Zurich, Switzerland

María del Carmen Borrell Wilson

Oschner Health Center Covington. Louisiana, USA

Editores ejecutivos/Executive editors

David Abejón González

Unidad del Tratamiento del Dolor. Grupo Quirón Salud. Madrid. Profesor asociado de la Universidad Europea de Madrid

Carmen Batet Gabarró

Unidad del Dolor. Hospital Universitario Son Llatzer. Palma de Mallorca

Francisco Javier Cano García

Profesor titular de la Facultad de Psicología. Universidad de Sevilla

Editor estadístico/Statistical editor

David Sanz Rosa

Director de Investigación y Docencia con Hospitales. Facultad de Ciencias Biomédicas y de la Salud. Universidad Europea de Madrid

Editora audiovisual/audiovisual editor

María Dolores López

Unidad del Dolor. Hospital General Universitario de Valencia

Ayudantes de infografía

Almudena Baños

Unidad del Dolor. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

Patricia Carrasco Pereira

Unidad del Dolor. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

Pablo Díaz Campanero

Unidad del Dolor. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

Sonia Martín Ventura

Unidad del Dolor. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

Helene Pérez Domínguez

Unidad del Dolor. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

Comité editorial/Editorial board**Cristina Abad Salom**

Unidad de Dolor. Hospital Universitario Quirónsalud Madrid

M.ª del Mar Aires González

Dpto. de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológico. Facultad de Psicología. Universidad de Sevilla

Antonio Alcántara Montero

Médico de Familia. C.S. Manuel Encinas. Consultorio de Malpartida de Cáceres

Patricia Alfaro de la Torre

Hospital Universitario Joan XXIII. Tarragona. Clínica del Dolor de Tarragona

María Dolores Bedmar Cruz

Unidad del Dolor. Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid

Enrique Calderón Seoane

Unidad del Dolor. Hospital Universitario Puerta del Mar. Profesor Asociado Universidad Cádiz

Julián Cirone

Servicio de Anestesiología Pediátrica. Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Buenos Aires, Argentina

Carmen de Andrés Serrano

Unidad del Dolor. Hospitales Vithas Virgen del Consuelo y 9 de octubre. Valencia

Iris Violeta de la Rocha Vedia

Unidad del Dolor Crónico. Hospital General Universitario de Ciudad Real

Martín del Avellaneda Calzadilla

Unidad del Dolor. Hospitales HM. Madrid

Concepción del Olmo Rodríguez

Heja de Anestesiología. Unidad del Dolor. Hospital Asepeyo. Coslada, Madrid

Paula Diéguez García

Unidad del Dolor. Hospital Abente y Lago. A Coruña

María Teresa Fernández Martín

Unidad del Dolor. Hospital de Medina del Campo, Valladolid

Jorge Hernando Sáez

Unidad del Dolor. Hospital Clínico Universitario de San Juan de Alicante

Nazha Kitri Fakihi

Hospital de Melilla

Andrej Kroi

St George's University Hospital. London, United Kingdom

Hipólito Labandeyra González

Hospital HM Nou Delfos. Unidad de Anatomía Humana y Embriología. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universitat de Barcelona, España

Dieiene Lausen Aguirre

Unidad del Dolor. Hospital Universitario Cruces. Baracaldo. Vizcaya

José Manuel López González

Unidad del Dolor. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Yael Maliniak

Family Physician. Meuchedet Health Services. Professor of Pain Family Residents at Tela Viv University. Tela Viv, Israel

Gema Márquez Garrido

Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés, Madrid

M.ª Isabel Martín Fontelles

Área de Farmacología, Nutrición y Bromatología. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid

Pablo Martínez Pérez

Unidad del Dolor. Klinik PM. Alicante

Felipe Andrés Mejía Sánchez

Clínica del Dolor Dr. Felipe Mejía. Clínica del Caribe. Barranquilla, Colombia

Eva María Monzón Rubio

Unidad de Dolor. Hospital Universitario Quirónsalud. Madrid

Juan Ignacio Olaya Marín

FEA Anestesiología. Jefe de la Unidad del Dolor. Hospital General de Fuerteventura "Virgen de la Peña". Fuerteventura, Las Palmas

Jorge Pastor Peidro

Jefe de Servicio de Oncología Radioterápica. ASCIRES Grupo Biomédico. Valencia

Elena Prujá Artiaga

Unidad del Dolor. Servicio de Anestesia. Clínica San Miguel, Pamplona. Profesora asociada de la Universidad de Navarra

Miguel Ángel Reina Perticone

Servicio de Anestesia. Hospital Universitario Madrid-Montepíñlope, Madrid. Profesor Agregado Facultad de Medicina. Universidad CEU-San Pablo, Madrid. Courtesy Professor Department of Anesthesiology. University of Florida, College of Medicine. Gainesville, Florida, EE. UU.

Enrique Roca Castillo

Adjunto del Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

Manuel Jesús Rodríguez López

Expresidente de la Sociedad Española del Dolor

Vicente Roqué Escolar

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Rubén Rubio Haro

Unidad del Dolor. Hospitales Vithas Virgen del Consuelo y 9 de octubre. Valencia

María Gloria Ruiz Ilundain

Unidad del Dolor. Servicio anestesia Clínica San Miguel, Pamplona. Profesora Asociada de la Universidad de Navarra

Manuel Sánchez del Águila

Unidad del Dolor. Hospital de Alta Resolución de Guadix. Granada

Calixto Andrés Sánchez Pérez

Unidad del Dolor. Hospital General Universitario de Elda, Alicante

Jorge Mario Sánchez Reyes

Jefe Sección Neuroradiología. Servicio de Radiología. Hospital Universitario de Getafe. Profesor Asociado de la Universidad Europea de Madrid

Eleuterio A. Sánchez Romero

Departamento de Fisioterapia. Facultad de Ciencias del Deporte. Universidad Europea de Madrid, Villaviciosa de Odón, Madrid

B. Ignacio Santos Sánchez

Unidad de Dolor, Servicio de Anestesia y Reanimación. Hospital de la Serranía en Ronda-Málaga

Ana Laura Schwartzmann Bruno

Universidad de la República. Montevideo. Médico Anestesiólogo Experto en Medicina del Dolor y Cuidados Paliativos. Comité de Manejo del Dolor de la WFSA (World Federation Societies of Anesthesiology). Montevideo. Uruguay

Elena Segura Grau

Centro Hospitalar Tondela Viseu. Portugal

Juan Carlos Sosa Nicora

Directo Médico. Clínica Integral del Dolor San Giovanni. Asunción, Paraguay

Carlos Suso Ribera

Departamento de Psicología Clínica, Básica y Psicobiología. Universidad Jaume I. Castellón

Luis Miguel Torres Morera

Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

Luis Valdés Vilches

Unidad del Dolor Agudo. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga

Ignacio Velázquez Rivera

Director del Hospital de Guadix, Granada

Alfonso Vidal Marcos

Unidad del Dolor. Hospital Quirón Salud Sur. Hospital de la Luz. Madrid

ÍNDICE

Editorial

**Decálogo sobre “tabaco, nicotina y dolor”
(2025)**

AUTORA: Luis M. Torres Morera.

3

Original

Breve panorama sobre el consumo de tabaco y su impacto en la salud, con foco inicial en el dolor crónico

AUTORES: Elena Gallardo y Alfonso Vidal.

5

Original

Nicotina, receptores nicotínicos y dolor

AUTORES: Esperanza Regueras.

14

Original

Consideraciones clínicas: ¿puede la nicotina influir en la experiencia del dolor?

AUTORES: José Manuel González Mesa.

27

Original

Dolor musculoesquelético crónico y tabaquismo

AUTORES: Ignacio Velázquez y José Manuel González Mesa.

42

Original

Epidemiología del consumo de tabaco en pacientes con dolor crónico no oncológico

AUTORES: José Luis Baquero Úbeda, Nina Martínez Fernández y Josep Vergés Milano.

52

Original

Cesación tabáquica en pacientes con dolor

AUTORES: Ignacio Velázquez Rivera.

63

EDITORIAL

Decálogo sobre “tabaco, nicotina y dolor” (2025)

AUTOR:**Luis M. Torres Morera**

Presidente de la Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor

Unidad de Medicina Regenerativa y Tratamiento del Dolor. Cádiz, España.

Este monográfico ofrece una revisión exhaustiva y multidisciplinaria sobre la relación entre tabaco, nicotina y dolor, integrando evidencia epidemiológica, neurobiológica, clínica y terapéutica. Su objetivo es sensibilizar a clínicos e investigadores sobre la necesidad de incluir la deshabituación tabáquica en el abordaje integral del dolor crónico.

Contexto y fundamentación

El dolor crónico afecta al 20 % de la población mundial y constituye una de las principales causas de discapacidad y consumo de recursos sanitarios. La nicotina, principal componente activo del tabaco, ejerce efectos bifásicos: analgésicos en exposiciones agudas y pronociceptivos en exposiciones crónicas. Se establece así una relación bidireccional en la que el dolor aumenta la probabilidad de fumar y el tabaquismo empeora la percepción y cronificación del dolor, creando un círculo vicioso difícil de romper.

Neurobiología y farmacología

La nicotina actúa como agonista de los receptores nicotínicos de acetilcolina ($nAChR$), modulando la liberación de dopamina, noradrenalina y opioides endógenos. Los subtipos $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 7$ y $\alpha 9\alpha 10$ son especialmente relevantes en la modulación del dolor:

- $\alpha 7 nAChR$: asociado a efectos antiinflamatorios y a la modulación de la neuroinflamación.
- La exposición crónica provoca desensibilización de receptores y sensibilización central, favoreciendo la hiperalgesia.

- La farmacocinética de la nicotina varía según la vía (inhalada vs. transdérmica), siendo determinante para su potencial adictivo y efecto analgésico.

Evidencia clínica

El monográfico analiza críticamente los estudios en humanos:

- **Dolor agudo y postoperatorio:** la nicotina puede elevar el umbral del dolor y reducir necesidades de opioides, pero los beneficios son modestos y dosis-dependientes; no se recomienda su uso rutinario.
- **Dolor crónico:** los fumadores presentan mayor intensidad de dolor, peor respuesta a opioides y mayor riesgo de cronificación.
- **Dolor neuropático:** resultados preliminares sugieren que agonistas $nAChR$ podrían tener potencial terapéutico, pero aún no existe evidencia robusta para recomendar nicotina como analgésico.

Epidemiología

La prevalencia de tabaquismo en pacientes con dolor crónico duplica la de la población general ($\approx 42-54\%$). Fumar acelera la degeneración articular, empeora la osteoartritis y reduce la densidad mineral ósea, aumentando el riesgo de fracturas y discapacidad. Además, la comorbilidad psiquiátrica (ansiedad, depresión) es más frecuente en este grupo, contribuyendo a la perpetuación del dolor.

Impacto clínico y económico

El tabaquismo se asocia con un mayor uso de analgésicos, mayor absentismo laboral, peor calidad de vida y mayores costes para el sistema sanitario. Los fumadores requieren dosis más altas de opioides tras cirugías y tienen una recuperación más lenta.

Estrategias de cesación tabáquica

El monográfico dedica un capítulo completo a la cesación en pacientes con dolor:

- **Evaluación inicial:** cuantificación del consumo, grado de dependencia (test de Richmond [motivación para el cambio] y Fagerström [grado de dependencia]), motivación y tentativas previas.
- **Intervenciones eficaces:**
 - **Terapia cognitivo-conductual (TCC):** mejora la adherencia a programas de rehabilitación del dolor.
 - **Farmacoterapia:** vareniclina, bupropión y terapia sustitutiva con nicotina (parches, chicles).
 - **Intervenciones breves y entrevista motivacional:** útiles en atención primaria y unidades de dolor.

El enfoque recomendado es multimodal, individualizado y combinado (conductual + farmacológico), lo que incrementa significativamente las tasas de abstinencia y mejora el control del dolor.

Alternativas innovadoras de reducción de daños

Aunque la cesación completa del consumo de tabaco debe ser siempre el objetivo prioritario, en aquellos pacientes que no han sido capaces de dejar de fumar o no han querido hacerlo, se debe considerar el papel de las alternativas innovadoras menos dañinas, especialmente aquellas autorizadas por agencias regulatorias, como la FDA, bajo la categoría de productos de riesgo modificado (MRTP). Estas opciones, que incluyen determinados dispositivos de administración de nicotina y productos de tabaco calentado, han demostrado reducir significativamente la exposición a tóxicos en comparación con el cigarrillo convencional, aunque su impacto clínico a largo plazo sigue en evaluación, y podrían ser consideradas como estrategias intermedias de reducción de daños en pacientes seleccionados.

- Es crucial integrar la deshabituación tabáquica en el tratamiento del dolor crónico para mejorar los resultados analgésicos y la calidad de vida.
- La investigación futura debe centrarse en el desarrollo de agonistas selectivos de nAChR y en estudios clínicos de alta calidad que clarifiquen dosis, seguridad y eficacia de intervenciones nicotínicas en dolor.
- Además de la cesación completa, debe reconocerse el lugar que pueden ocupar las alternativas de menor riesgo autorizadas, cuando la abstinencia completa no se ha logrado pese a intervenciones convencionales. Estas estrategias de reducción de daños, avaladas por agencias como la FDA, pueden representar un recurso pragmático en determinados perfiles de pacientes, aunque siempre deben evaluarse individualmente y bajo la premisa de que el objetivo final debe ser la abstinencia total de nicotina y tabaco.

Conclusiones y recomendaciones

- El tabaco no es solo un factor de riesgo cardiovascular y oncológico, sino un modulador activo de la experiencia dolorosa.

ARTÍCULO ESPECIAL

Breve panorama sobre el consumo de tabaco y su impacto en la salud, con foco inicial en el dolor crónico

AUTORES:**Elena Gallardo¹ y Alfonso Vidal²**

¹Profesora e Investigadora en Neurociencia. Universidad Internacional La Rioja. Logroño. ²Jefe del servicio de Anestesia, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Hospital Quirónsalud Sur. Alcorcón, Madrid.

RESUMEN:

Introducción: El dolor crónico afecta aproximadamente al 20 % de la población mundial y constituye un reto clínico y socioeconómico de gran magnitud. La nicotina, principal componente activo del tabaco, actúa sobre los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR), modulando vías centrales y periféricas del dolor.

Objetivos: Analizar la evidencia disponible sobre la relación entre tabaquismo, nicotina y dolor, explorando sus efectos analgésicos, pronociceptivos e implicaciones clínicas, así como su potencial terapéutico.

Métodos: Revisión narrativa de la literatura científica en bases de datos internacionales, con énfasis en fisiopatología, farmacocinética de la nicotina, estudios experimentales y clínicos en dolor crónico, y posibles aplicaciones terapéuticas de agonistas nAChR.

Resultados: La nicotina produce analgesia aguda mediada por subtipos $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 7$ nAChR, favoreciendo la inhibición de la microglía y la reducción de citoquinas proinflamatorias. Sin embargo, la exposición crónica al tabaco se asocia con mayor prevalencia, intensidad y persistencia del dolor, posiblemente por mecanismos proinflamatorios, sensibilización central y alteraciones de las vías descendentes. Estudios clínicos confirman mayor riesgo de dolor en fumadores y peor evolución en procesos agudos y crónicos.

Conclusiones: La relación entre nicotina y dolor es compleja y bidireccional. Si bien existen mecanismos que justifican su efecto analgésico agudo, el tabaquismo crónico constituye un factor de riesgo para el dolor persistente. Los nAChR emergen como dia-

Palabras clave: *Dolor crónico, nicotina, receptores nicotínicos de acetilcolina, tabaquismo, neuroinflamación, modulación del dolor.*

Key words: *Chronic pain, nicotine, nicotinic acetylcholine receptors, smoking, neuroinflammation, pain modulation.*

nas prometedoras para el desarrollo de nuevos analgésicos selectivos, pero es esencial promover la cesación tabáquica como estrategia para mejorar la calidad de vida de los pacientes con dolor crónico.

ABSTRACT:

Introduction: Chronic pain affects approximately 20 % of the global population and represents a major clinical and socio-economic challenge. Nicotine, the main active component of tobacco, acts on nicotinic acetylcholine receptors (nAChR), modulating central and peripheral pain pathways.

Objectives: To review the evidence linking smoking, nicotine, and pain, focusing on analgesic and pronociceptive effects, clinical implications, and therapeutic potential of nAChR modulation.

Methods: Narrative review of the international scientific literature, emphasizing nicotine pharmacokinetics, pathophysiology, experimental and clinical studies on chronic pain, and therapeutic prospects for nAChR agonists.

Results: Nicotine exerts acute analgesic effects through $\alpha 4\beta 2$ and $\alpha 7$ nAChR, inhibiting microglial activation and reducing pro-inflammatory cytokines. However, chronic tobacco exposure is associated with higher prevalence, intensity, and persistence of pain, likely via pro-inflammatory mechanisms, central sensitization, and altered descending modulation. Clinical studies confirm an increased risk of chronic pain among smokers and poorer outcomes in both acute and chronic pain conditions.

Conclusions: The relationship between nicotine and pain is complex and bidirectional. While acute nicotine exposure may provide analgesic effects, chronic smoking is a risk factor for persistent pain. nAChRs constitute promising targets for the development of selective analgesics, yet smoking cessation remains a key intervention to improve quality of life in chronic pain patients.

Introducción

El dolor es una de las principales causas de consulta médica y discapacidad a nivel mundial, reconocido como el quinto signo vital debido a su impacto físico, emocional y económico. El dolor crónico, definido como aquel que persiste o reaparece durante más de tres meses, afecta aproximadamente al 20 % de la población global, con mayor prevalencia en personas mayores. Esta condición afecta significativamente a la calidad de vida y representa un reto importante para los sistemas de salud, tanto por su frecuencia como por la complejidad en su manejo (1).

La nicotina, principal componente activo del tabaco, tiene un papel destacado en la fisiopatología del dolor. Actúa como agonista de los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR), que modulan la liberación de neurotransmisores clave como la dopamina, la noradrenalina y los opioides endógenos. Estos neurotransmisores son fundamentales para la modulación de la percepción del dolor, tanto a nivel central como periférico, participando en vías que pueden inhibir o facilitar la transmisión nociceptiva.

Aunque la nicotina tiene efectos analgésicos agudos, la exposición crónica al tabaco está asociada a una mayor prevalencia e intensidad del dolor. Diversos estudios muestran que la tasa de tabaquismo es considerablemente más alta entre personas con dolor crónico, con rangos que van del 24 al 68 %, en comparación con la población general. Por ejemplo, en Estados Unidos, el 59,5 % de los pacientes con dolor crónico no oncológico fuma. Además, quienes han fumado en el último año tienen casi el doble de probabilidad de experimentar dolor crónico, incluso tras ajustar por factores psicosociales, demográficos y comorbilidades (2).

La relación entre el tabaquismo y el dolor es compleja y bidireccional. Por un lado, fumar puede influir en la percepción del dolor mediante mecanismos que pueden ser analgésicos o pronociceptivos. Por otro lado, la presencia de dolor puede aumentar la propensión a fumar, ya sea como un intento de automedicación o por efectos psicosociales. Esta interacción crea un ciclo donde el dolor y el consumo de tabaco se refuerzan mutuamente, dificultando la gestión clínica y el tratamiento efectivo (3,4).

El consumo prolongado de nicotina puede inducir tolerancia y dependencia, y durante los períodos de abstinencia, la sensibilidad al dolor puede aumentar, complicando aún más el cuadro clínico. A pesar de que existen formas de administración de nicotina con fines terapéuticos, resulta fundamental conocer adecuadamente las vías de administración y su farmacocinética (5).

Por todo ello, es crucial continuar investigando los receptores nAChR como posibles dianas para desarrollar

nuevos analgésicos eficaces y seguros, y promover estrategias de cesación del tabaquismo para mejorar la salud y la calidad de vida de los pacientes con dolor crónico.

Farmacología de la nicotina. Receptores nicotínicos, vías de administración, farmacocinética y farmacodinámica

Los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) pueden representar dianas viables para nuevos analgésicos. Aunque las propiedades analgésicas de los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) son descubrimientos relativamente recientes, la relación entre nicotina y analgesia no es nueva (6).

La farmacocinética de la nicotina es clave para entender su papel en la adicción. Tras la administración intravenosa, la nicotina se distribuye rápidamente por todo el cuerpo, incluyendo el cerebro, con un volumen de distribución mayor que el volumen total de agua corporal. Cuando se inhala al fumar, la nicotina alcanza el cerebro de forma muy rápida, lo que contribuye a su alto potencial adictivo. En contraste, las vías de administración transdérmica, gastrointestinal, oromucosa y nasal provocan un aumento más gradual de la nicotina en el cerebro y otros tejidos, lo que reduce el riesgo de adicción y facilita dejar de fumar. Por otro lado, el aclaramiento sistémico de la nicotina es alto, alrededor de 0,8 a 1,5 litros por minuto, y depende principalmente del flujo sanguíneo hepático. La mayor parte de la nicotina se metaboliza en el hígado, convirtiéndose en cotinina, su principal metabolito. También se metaboliza en menor medida en los pulmones y riñones. La eliminación renal representa solo un 5-10 % de la eliminación total. La vida media de la nicotina es de aproximadamente 2 horas, aunque con una alta variabilidad entre individuos (7).

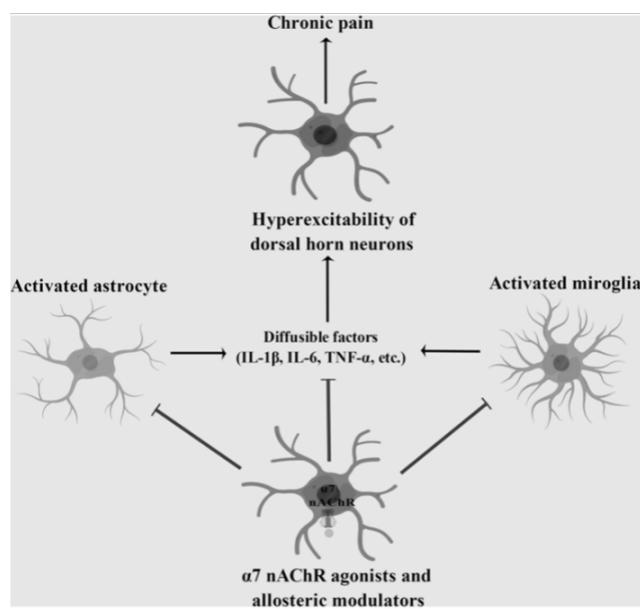
La absorción de nicotina depende del pH: en ambientes ácidos, la nicotina está ionizada y atraviesa con dificultad las membranas; en ambientes básicos, se absorbe fácilmente a través de mucosas orales, nasales y pulmonares. Por ejemplo, para mejorar la absorción en formas orales, se ajusta el pH a niveles básicos. La nicotina ingerida se absorbe en el intestino delgado, pero sufre un extenso metabolismo hepático de primer paso, con una biodisponibilidad baja, entre 30-40 %. Por otro lado, la absorción cutánea es eficiente, con una biodisponibilidad alta de 68-82 %. Los parches de nicotina presentan perfiles variables de liberación, dependiendo del tipo y tiempo de aplicación (7).

A pesar de numerosos estudios sobre la administración intravenosa de nicotina, existen pocos análisis farmacocinéticos basados en modelos detallados, lo que limita la comprensión completa de su comportamiento en el organismo.

Caracterización de los receptores nicotínicos (nAChR) y su distribución en el sistema nervioso. A4β2, α7 y otros subtipos implicados en la modulación del dolor

El dolor crónico sigue siendo un desafío clínico importante, ya que los tratamientos actuales, principalmente opioides, presentan efectos secundarios adversos como adicción, tolerancia y depresión respiratoria. Por ello, es crucial explorar nuevos mecanismos y dianas terapéuticas para mejorar el manejo del dolor crónico. Los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR), especialmente los subtipos α4β2, α7 y α9α10, han emergido como candidatos prometedores debido a su distribución en las vías de transmisión del dolor y su implicación en procesos fisiológicos y patológicos relacionados.

El receptor nicotínico que reúne mayor literatura clínica es el α7. El α7 nAChR es abundante en el sistema nervioso central, periférico y en células inmunitarias, y se ha demostrado que su activación tiene efectos antiinflamatorios y moduladores de la neuroinflamación, un factor clave en el dolor crónico. La neuroinflamación se caracteriza por la activación de células gliales, producción de citoquinas proinflamatorias e infiltración de células inmunitarias, que contribuyen a la persistencia del dolor. Esto último implica la participación y activación de células nerviosas claves tales como la microglía, astrocitos y ciertas neuronas (Figura 1). En este sentido la nicotina ha demostrado, a través de la activación de su receptor α7, la inhibi-



Fuente: Ya-Qun y cols. (8).

Figura 1. Tipos celulares nerviosos implicados en la señalización del dolor por activación del receptor α7 nAChR.

ción de la actividad de la microglía y de los astrocitos en modelos animales, reduciendo así la liberación de citoquinas proinflamatorias y produciendo efectos analgésicos significativos (8).

Estudios preclínicos muestran que la expresión del $\alpha 7$ nAChR disminuye en condiciones de dolor crónico, como en modelos de dolor óseo por cáncer y tras estrés prolongado, sugiriendo su papel en la patogénesis del dolor. Las neuronas clave en la vía descendente moduladora del dolor también expresan $\alpha 7$ nAChR, lo que refuerza su relevancia en la regulación del dolor (8).

Ensayos con ratones genéticamente modificados evidencian que la ausencia del $\alpha 7$ nAChR agrava la sensibilidad al dolor, mientras que su potenciación la reduce. Además, la nicotina, que actúa sobre estos receptores, ha mostrado revertir la alodinia en modelos animales, confirmando la importancia funcional del $\alpha 7$ nAChR. La pérdida de ciertos chaperones que regulan este receptor también se asocia con mayor dolor y neuroinflamación.

En conjunto, la evidencia sugiere que la potenciación terapéutica del $\alpha 7$ nAChR es una estrategia prometedora para el tratamiento del dolor crónico, aunque se necesitan más investigaciones para superar desafíos y optimizar su aplicación clínica.

Asimismo, se continua la investigación en otros receptores nicotínicos que, aunque reúnen hasta el momento menor evidencia científica, se postulan como buenos candidatos también en las vías de modulación del dolor. Entre ellos, destacan los receptores $\alpha 4\beta 2$ cuya distribución en el cerebro parece estar ligada fundamentalmente al hipocampo. En esta región, este tipo de receptor actúa en procesos de transducción de señales y liberación de ciertos neurotransmisores como es la acetilcolina. Aunque su papel directo sobre la modulación del dolor aún está en vías de investigación, algunos autores les atribuyen una participación muy activa dentro de los circuitos neuronales asociados a fenómenos de neuroinflamación (9) y dolor crónico (10).

Desde un punto de vista clínico, la posible interacción analgésica sobre receptores nicotínicos ha suscitado revisiones muy interesantes que confirmarían el efecto analgésico o coanalgésico de la activación de esos receptores.

También se ha postulado la administración de nicotina con intención analgésica, produciendo una discreta reducción del consumo de opioides en pacientes postoperatorios. Asimismo, se le atribuye un papel relevante en la inhibición de receptores P2X, lo cual tiene una acción directa en la disminución de la sensibilidad del paciente frente al dolor.

A pesar de lo anterior, los datos aún arrojan resultados algo controvertidos. En algunos casos, la exposi-

ción mantenida a la nicotina que tendrían fumadores crónicos no ha reportado un beneficio analgésico, sino más al contrario, un incremento en los síntomas.

La enorme complejidad de los receptores implicados y su variabilidad a la hora de responder explican lo inespecífico de los datos, aunque podríamos afirmar que la activación de los receptores nicotínicos produce una atenuación en la activación de la microglía y de la liberación de citoquinas, lo cual redundaría en una reducción del dolor.

Mecanismos centrales de la nicotina en la modulación nociceptiva. Acciones en la médula espinal, tronco encefálico y tálamo

Los diferentes subtipos de nAChR juegan roles clave en distintas regiones neurales, haciendo que los tratamientos potenciales altamente selectivos sean más prometedores que la nicotina global.

Entre las regiones neurales, cabe destacar su acción en el tronco encefálico, en la médula espinal y en el tálamo.

En el tronco encefálico existen regiones específicas muy ligadas a la modulación del dolor. Se ha demostrado que la administración de nicotina en áreas como el PAG en el mesencéfalo y la región RVM en el bulbo raquídeo provoca antinocicepción mediante activación de receptores $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 7$ nAChR, reclutando las vías descendentes inhibidoras hacia la médula espinal (11). Particularmente, en la RVM, la inyección de un agonista $\alpha 4\beta 2$ activa mecanismos de modulación del dolor que dependen de la integridad de esta vía y presentan plasticidad en estados de dolor crónico (12).

Por otra parte, se ha reportado que la administración sistémica o intratecal de nicotina suprime alrededor de un 40 % la actividad nociceptiva evocada por fibras C, tanto en el tálamo como en la médula espinal. Este efecto es bloqueado por un antagonista demostrando un mecanismo nicotínico específico (13).

Hay autores que señalan que existe una inhibición tónica de la nocicepción espinal mediada por la transmisión colinérgica; tras interferirla, la administración intratecal de nicotina restaura los umbrales nociceptivos, respaldando su efecto inhibidor sobre el dolor espinal (14). Este dato está respaldado a su vez con estudios en modelos de dolor neuropático en los cuales se realiza una ligadura de nervios espinales. En estos casos, la exposición crónica a nicotina aumenta la hipersensibilidad mecánica y la apoptosis neuronal en la médula; esta hipersensibilidad se bloquea con antagonistas de $\alpha 4\beta 2$ (15).

Mecanismos periféricos: efectos sobre la sensibilización y la inflamación

La nicotina exhibe efectos duales dependiendo del tipo de exposición:

- **Aguda:** actúa como antiinflamatorio, reduciendo la producción de sustancias inflamatorias y modulando las células inmunes a través de la vía colinérgica antiinflamatoria. En este caso, nos referimos a la nicotina como un agente antiinflamatorio agudo que actúa a través de la vía $\alpha 7$ -nAChR y de la reducción de marcadores proinflamatorios tales como TNF- α y NF κ B (16).
- **Crónica:** promueve la inflamación vascular y el estrés oxidativo, exarcebando el dolor (17).

Los datos actuales evidencian precisamente ese efecto dual. Por un lado, la nicotina muestra una actividad antiinflamatoria en modelos de enfermedades inflamatorias como colitis ulcerosa, artritis y sepsis, tras una exposición aguda a la misma (16). En otros estudios, la nicotina mejoró la sensibilidad a la insulina y redujo la inflamación del tejido adiposo y del colon. Estos efectos fueron mediados por la activación del receptor $\alpha 7$ nAChR en células inmunes. Asimismo, existe evidencia sobre la actividad de la nicotina de forma directa sobre diversos mecanismos y marcadores inflamatorios a nivel del sistema nervioso. En este sentido, diferentes estudios arrojan hallazgos significativos sobre la evaluación de la nicotina y su relación con la neuroinflamación en astrocitos humanos. El trabajo con astrogliá activada por IL 1 β mostró que la nicotina modula la producción de COX 2 y citoquinas, sugiriendo acción directa sobre la inflamación neuronal. De igual forma, otros resultados demuestran la relación entre la nicotina y diversas citoquinas. En macrófagos, la nicotina inhibe TNF α e IL 1 β vía vía JAK2/STAT3 dependiente, y favorece la degradación de mRNA inflamatorio con proteínas como TTP (18).

Sobre las líneas anteriores se confirma la actividad antiinflamatoria de la nicotina tras exposiciones agudas. Sin embargo, el impacto de esta depende de la forma de administración, duración y dosis. También es relevante la consideración de la enfermedad y/o contexto metabólico del individuo. En exposiciones crónicas o en personas con condiciones como obesidad o enfermedades cardiovasculares, la nicotina puede promover inflamación, activando macrófagos y generando estrés oxidativo, lo que contribuye a la inflamación vascular y cerebral (16,17).

En el marco de la actividad proinflamatoria de la nicotina, cabe mencionar ciertas condiciones metabólicas que señalan una relación entre la nicotina y su actividad proinflamatoria mostrando la exposición continuada de

la nicotina como factor de riesgo en pacientes con enfermedades crónicas.

Por un lado, en ateroesclerosis, la exposición crónica de nicotina ha revelado un aumento significativo del tamaño de las placas aórticas, induciendo un aumento de los marcadores inflamatorios de TNF α , IL 1 β , NF κ B y iNOS en macrófagos, promoviendo así la inflamación vascular. Las condiciones de sobrepeso y disfunción endotelial señalan, tras una exposición prolongada a la nicotina, un aumento de la inflamación vascular y del estrés oxidativo y de los niveles de TNF α (17).

Por otro lado, en pacientes con inflamación cerebrovascular postisquémica, la nicotina incrementó citoquinas (IL 6, TNF α), MMP y moléculas de adhesión en microvasculatura cerebral, incrementando significativamente los niveles de inflamación tras la isquemia (19).

Con toda la información anterior, la dicotomía entre una exposición aguda o crónica de la nicotina subraya de forma evidente la importancia de dosificar y monitorizar su uso terapéutico.

Modulación nicotínica de las vías descendentes del dolor

Es bien sabido que ciertas proyecciones serotonérgeticas espinales, como las que proceden de la región cerebral rafe magnus, modulan las entradas nociceptivas, y que la activación de estas proyecciones media la analgesia inducida por la nicotina. Múltiples poblaciones de receptores nicotínicos de acetilcolina ejercen un control tónico o no tónico sobre la transmisión de 5-HT en la médula espinal. Esta diana resulta de gran interés para caracterizar las vías descendentes del dolor y su relación con la modulación nicotínica apuntando a que estos receptores pueden ser los principales objetivos de los efectos de la nicotina sobre la antinocicepción. Además, la presencia de una modulación nicotínica tónica de la liberación de 5-HT indica que la acetilcolina endógena desempeña un papel en la regulación fisiológica de las vías descendentes de 5-HT hacia la médula espinal (20).

Por otro lado, se sabe que las vías moduladoras de la recompensa y el dolor están íntimamente relacionadas. Los estudios actuales plantean el debate de si el dolor persistente también altera la expresión de los nAChR en las vías de recompensa o disminuye los efectos gratificantes de la nicotina, lo que podría llevar a quienes padecen dolor crónico a fumar más (12).

Por último, estos efectos diferenciales también sugieren que el circuito RVM en el cerebro que media la antihiperálgesia y la antinocicepción puede estar disociado en fumadores crónicos. Este hallazgo informa sobre posibles cambios adaptativos en un núcleo

crítico que resultan en una pérdida incluso de la eficacia antinociceptiva de un agonista nAChR y un cambio en el mecanismo por el que produce antihiperalgesia (12).

Evidencia experimental en modelos animales de dolor

Son muchos los modelos animales usados en la evaluación del dolor y su relación con la nicotina. Diversos autores han puesto de relieve en un modelo de rata la relación entre fumar y el aumento del dolor postoperatorio y crónico (4). Se desconocen los cambios en las vías neurales relacionadas con el dolor responsables de estos efectos. Además, no se han evaluado los efectos de la abstinencia de nicotina, resultante de la abstinencia tabáquica preoperatoria, en cuanto a su impacto en la sensación de dolor. En este estudio se ha utilizado un modelo animal para evaluar estos efectos.

De manera específica para la evaluación del dolor crónico, se investigó si este tipo de dolor induce neuroadaptaciones en el cerebro o en los nervios periféricos que implican a los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) y si estas neuroadaptaciones conducen directamente a una mayor vulnerabilidad a la adicción a la nicotina o al desarrollo de estrategias de afrontamiento para aliviar los síntomas del dolor. A través de un modelo de rata, se demuestra que la ligadura del nervio espinal L5 de la rata (SNL) provoca una reducción drástica de los niveles de expresión de ARNm de todas las subunidades de nAChR examinadas en los ganglios de la raíz dorsal y una reducción a nivel cerebral, especialmente en el córtex cingulado y la amígdala (21).

En modelos de roedores, se ha explorado el sistema colinérgico (receptores muscarínicos y nicotínicos de acetilcolina: mAChR y nAChR) y diferentes compuestos dirigidos a estos receptores como analgésicos potenciales para el tratamiento del dolor neuropático (22). Los resultados arrojan una identificación más precisa de los AChR diana y de las vías celulares implicadas que, para muchas de estas dianas colinérgicas, parecen abarcar elementos neuronales y no neuronales, como es el sistema inmunitario. Estos hallazgos subrayan el considerable potencial de los compuestos colinérgicos en el tratamiento del dolor neuropático para futuros ensayos clínicos.

Evidencia clínica: dolor en fumadores y no fumadores

A la hora de analizar la evidencia clínica qué relaciona el dolor y el tabaquismo, podemos proponer dos planteamientos confluientes: dolor crónico y tabaquis-

mo como hecho añadido, o tabaquismo y dolor crónico sobrevenido.

La literatura científica apunta que los fumadores, por la exposición de las vías respiratorias, tienen una experiencia de dolor más intensa que los no fumadores, siendo la irritación bronco-alveolar y la tos severa elementos causantes de dolor y disestesia (alteración de la sensibilidad) de forma crónica en su acción local (4).

En cuanto a la afectación dolorosa sistémica. Los principales elementos de evidencia que encontramos tienen que ver con las alteraciones en la circulación y la oxigenación de tejidos periféricos, lo que influye en la microcirculación capilar primero y, después, desencadena trastornos sensitivos y agrava los existentes, así como la recuperación de lesiones agudas o crónicas (21).

Los factores psicológicos, especialmente la ansiedad y la depresión, influyen decisivamente en el comportamiento de los fumadores, lo que refuerza el círculo vicioso: dolor, ansiedad, tabaco y más dolor. Debemos tener en cuenta si la personalidad del sujeto condiciona hacia el tabaquismo u otros modelos de hábitos adictivos o si el uso del tabaco y sus interacciones químicas pueden modificar la respuesta del sujeto haciéndolo más vulnerable y propenso a depresión y ansiedad. Sea como fuere, son fenómenos íntimamente relacionados y que precisan abordaje conjunto en el contexto del tratamiento del paciente (22).

Las patologías gastrointestinales, dispepsias, alteraciones en la secreción gástrica o biliar y los factores relacionados con la movilidad intestinal, el colon irritable y la diverticulosis están en relación con los hábitos y usos del tabaco.

Una mención final a la interacción específica en mujeres y en sus ciclos hormonales, con especial atención sobre dolor pélvico, en cefaleas tensionales y migrañas, bruxismo y cervicobraquialgias (23).

El uso clínico de los receptores nicotínicos

Tradicionalmente se pensaba que la transmisión del impulso nervioso era dual, de forma que los nervios sensitivos empleaban aminas para estimular los receptores adrenérgicos. Estos eran los responsables de la sensibilidad al dolor y las respuestas efectoras sobre glándulas o músculo liso, produciendo la sensibilidad al dolor y sus respuestas automáticas de inflamación, calor, rubor, etc.

Por otro lado, estaba la transmisión motora, que era mediada por receptores nicotínicos y producida por la acetilcolina.

Sin embargo, hoy en día conocemos la enorme complejidad de las respuestas sensitivas y motoras y el papel

destacado de los receptores nicotínicos en la cadena de percepción y respuesta al dolor.

La posible interacción analgésica sobre receptores nicotínicos ha suscitado revisiones muy interesantes, como las de Harman o Xanthos, que confirmarían el efecto analgésico o coanalgésico de la activación de esos receptores (24,25).

También se ha postulado la administración de nicotina con intención analgésica, produciendo una discreta reducción del consumo de opioides en pacientes postoperatorios (26), además de tener un papel relevante en la inhibición de receptores P2X (27,28).

La exposición mantenida a la nicotina que tendrían fumadores crónicos, en muchas ocasiones no ha supuesto un beneficio analgésico, sino más al contrario, un incremento en los síntomas (21).

La enorme complejidad de los receptores implicados y su variabilidad a la hora de responder, explican lo inespecífico de los datos, aunque podríamos afirmar que la activación de los receptores nicotínicos produce una atenuación en la activación de la microglía y de la liberación de citoquinas, lo cual redundaría en una reducción del dolor (29).

Reflexiones clínicas y líneas de investigación

La evidencia que existe sobre la eficacia terapéutica versus el riesgo de la actuación sobre receptores anima a comprender su papel en patologías neuropsiquiátricas, como la ansiedad y la depresión, pudiendo resultar la nicotina favorable en estas situaciones.

Las líneas de investigación, aparte de favorecer la cesación del hábito de tabaco, podrían orientarnos en el sentido de encontrar moléculas relacionadas que mejoren el abordaje de estas patologías psiquiátricas, y posibles sustancias coanalgésicas que redujeran la severidad o la duración del dolor.

Ya hemos comentado la investigación sobre la actuación de la nicotina en los receptores implicados en dolor. Gran parte de la investigación inicial se centró en los receptores nicotínicos subtipo $\alpha 4\beta 2$ por su posible protagonismo en la modulación del dolor, pero se han identificado varios subtipos adicionales de estos receptores, como nuevas vías prometedoras, incluyendo los $\alpha 6\beta 4$, $\alpha 7$ y $\alpha 9$ (Figura 2).

La distribución de los receptores nicotínicos y los tipos celulares implicados en el dolor y la inflamación y la actividad de los ligandos nicotínicos abre una línea de investigación innovadora y apasionante (29).

El papel funcional de los receptores nicotínicos $\alpha 6\beta 4$ en las neuronas del ganglio de raíz dorsal es mayoritariamente desconocido, pero la expresión de

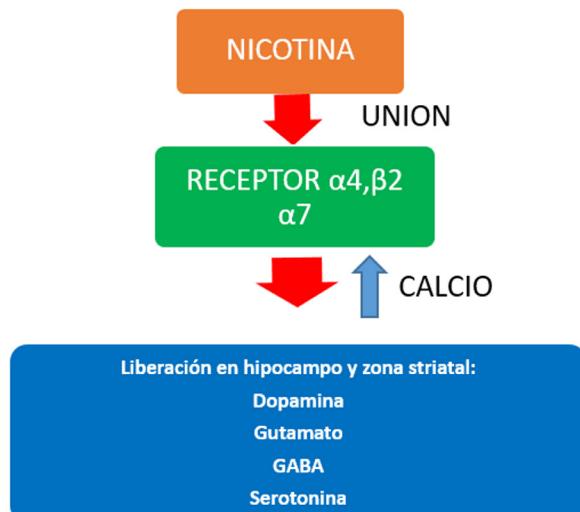


Figura 2. Efectos de la unión de la nicotina con su receptor.

subunidades $\alpha 6$ en nociceptores sugiere que también podrían estar involucrados en el procesamiento sensorial de la información sobre el dolor (29).

El hallazgo del papel de la fracción $\alpha 7$ de los receptores nicotínicos en la inflamación proviene del trabajo de Wang y cols. (30) desarrollado también por Mjörnstedt y cols., entre otros (31), que encuentran una posible vía antiinflamatoria colinérgica y el vínculo entre los sistemas inmunitario y nerviosos.

Este modelo propone que los sistemas inmunitario y nervioso interactúan a través del nervio vago. La estimulación eléctrica o farmacológica del nervio vago, propuesta para la modulación de algunas patologías dolorosas como la fibromialgia, reduce los niveles circulantes del factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) en modelos de endotoxemia y se ha sugerido que los macrófagos que expresan $\alpha 7$ desempeñarían un papel fundamental (32).

BIBLIOGRAFÍA

1. Damaj MI, Welch SP, Martin BR. Involvement of calcium and L-type channels in nicotine-induced antinociception. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993;266:1330-8.
2. Shi Y, Weingarten TN, Mantilla CB, Hooten WM, Warner DO. Smoking and pain: pathophysiology and clinical implications. *Anesthesiology.* 2010;113(4):977-92. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181ebdaf9.
3. Luo Y, Yang Y, Schneider C, Balle T. The Anti-Nociceptive Effects of Nicotine in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis.

- Pharmaceuticals (Basel). 2023;16(12):1665. DOI: 10.3390/ph16121665.
4. Zhang Y, Yang J, Sevilla A, Weller R, Wu J, Su C, et al. The mechanism of chronic nicotine exposure and nicotine withdrawal on pain perception in an animal model. *Neurosci Lett.* 2020;715:134627. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.134627.
5. Olsson Gisleskog PO, Perez Ruixo JJ, Westin Å, Hansson AC, Soons PA. Nicotine Population Pharmacokinetics in Healthy Smokers After Intravenous, Oral, Buccal and Transdermal Administration. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(4):541-61. DOI: 10.1007/s40262-020-00960-5.
6. Umana IC, Daniele CA, McGehee DS. Neuronal nicotinic receptors as analgesic targets: it's a winding road. *Biochem Pharmacol.* 2013;86(8):1208-14. DOI: 10.1016/j.bcp.2013.08.001.
7. Olsson Gisleskog PO, Perez Ruixo JJ, Westin Å, Hansson AC, Soons PA. Nicotine Population Pharmacokinetics in Healthy Smokers After Intravenous, Oral, Buccal and Transdermal Administration. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60(4):541-61. DOI: 10.1007/s40262-020-00960-5.
8. Zhou YQ, Liu DQ, Liu C, Xu AJ, Tian YK, Mei W, Tian XB. Targeting α 7 nicotinic acetylcholine receptors for chronic pain. *Front Mol Neurosci.* 2022;15:970040. DOI: 10.3389/fnmol.2022.970040.
9. Yakel JL. Cholinergic receptors: functional role of nicotinic ACh receptors in brain circuits and disease. *Pflugers Arch.* 2013;465(4):441-50. DOI: 10.1007/s00424-012-1200-1.
10. Dineley KT, Pandya AA, Yakel JL. Nicotinic ACh receptors as therapeutic targets in CNS disorders. *Trends Pharmacol Sci.* 2015;36(2):96-108. DOI: 10.1016/j.tips.2014.12.002.
11. Carstens E, Carstens MI. Sensory Effects of Nicotine and Tobacco. *Nicotine Tob Res.* 2022;24(3):306-15. DOI: 10.1093/ntr/ntab086.
12. Jareczek FJ, White SR, Hammond DL. Plasticity in Brainstem Mechanisms of Pain Modulation by Nicotinic Acetylcholine Receptors in the Rat. *eNeuro.* 2017;4(1):ENEURO.0364-16.2017. DOI: 10.1523/ENEURO.0364-16.2017.
13. Jurna I, Krauss P, Baldauf J. Depression by nicotine of pain-related nociceptive activity in the rat thalamus and spinal cord. *Clin Investig.* 1993;72(1):65-73. DOI: 10.1007/BF00231121.
14. Matsumoto M, Xie W, Inoue M, Ueda H. Evidence for the tonic inhibition of spinal pain by nicotinic cholinergic transmission through primary afferents. *Mol Pain.* 2007;3:41. DOI: 10.1186/1744-8069-3-41.
15. Josiah DT, Vincler MA. Impact of chronic nicotine on the development and maintenance of neuropathic hypersensitivity in the rat. *Psychopharmacology (Berl).* 2006;188(2):152-61. DOI: 10.1007/s00213-006-0481-5.
16. Zhang W, Lin H, Zou M, Yuan Q, Huang Z, Pan X, et al. Nicotine in Inflammatory Diseases: Anti-Inflammatory and Pro-Inflammatory Effects. *Front Immunol.* 2022;13:826889. DOI: 10.3389/fimmu.2022.826889.
17. Lau PP, Li L, Merched AJ, Zhang AL, Ko KW, Chan L. Nicotine induces proinflammatory responses in macrophages and the aorta leading to acceleration of atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor(-/-) mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(1):143-9. DOI: 10.1161/01.ATV.0000193510.19000.10.
18. Lakhan SE, Kirchgessner A. Anti-inflammatory effects of nicotine in obesity and ulcerative colitis. *J Transl Med.* 2011;9:129. DOI: 10.1186/1479-5876-9-129.
19. Bradford ST, Stamatovic SM, Dondeti RS, Keep RF, Andjelkovic AV. Nicotine aggravates the brain postischemic inflammatory response. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;300(4):H1518-29. DOI: 10.1152/ajpheart.00928.2010.
20. Cordero-Erausquin M, Changeux JP. Tonic nicotinic modulation of serotonergic transmission in the spinal cord. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(5):2803-7. DOI: 10.1073/pnas.041600698.
21. Brunori G, Schoch J, Mercatelli D, Ozawa A, Toll L, Cippitelli A. Influence of neuropathic pain on nicotinic acetylcholine receptor plasticity and behavioral responses to nicotine in rats. *Pain.* 2018;159(11):2179-91. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001318.
22. Montigné E, Balayssac D. Exploring Cholinergic Compounds for Peripheral Neuropathic Pain Management: A Comprehensive Scoping Review of Rodent Model Studies. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16(10):1363. DOI: 10.3390/ph16101363.
23. Pang RD, Bello MS, Stone MD, Kirkpatrick MG, Huh J, Monterosso J, et al. Premenstrual symptoms and smoking-related expectancies. *Addict Behav.* 2016;57:38-41. DOI: 10.1016/j.addbeh.2016.01.015.
24. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5(5):CD000146. DOI: 10.1002/14651858.CD000146.pub5.
25. Xanthos DN, Beiersdorf JW, Thrun A, Ianosi B, Orr-Utreger A, Huck S, et al. Role of α 5-containing nicotinic receptors in neuropathic pain and response to nicotine.

- Neuropharmacology. 2015;95:37-49. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.02.012.
26. Mishriky BM, Habib AS. Nicotine for postoperative analgesia: a systematic review and meta-analysis. Anesth Analg. 2014;119(2):268-75. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182a8fa7b.
27. Gum RJ, Wakefield B, Jarvis MF. P2X receptor antagonists for pain management: examination of binding and physicochemical properties. Purinergic Signal. 2012;8(Suppl 1):41-56. DOI: 10.1007/s11302-011-9272-5.
28. North RA, Jarvis MF. P2X receptors as drug targets. Mol Pharmacol. 2013;83(4):759-69. DOI: 10.1124/mol.112.083758.
29. Hone AJ, McIntosh JM. Nicotinic acetylcholine receptors in neuropathic and inflammatory pain. FEBS Lett. 2018;592(7):1045-62. DOI: 10.1002/1873-3468.12884.
30. Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S, et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. Nature. 2003;421(6921):384-8. DOI: 10.1038/nature01339.
31. Mjörnstedt F, Wilhelmsson R, Ulleryd M, Hammarlund M, Bergström G, Gummesson A, et al. The alpha 7 nicotinic acetylcholine receptor agonist PHA 568487 dampens inflammation in PBMCs from patients with newly discovered coronary artery disease. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2024;327(5):H1198-H1204. DOI: 10.1152/ajpheart.00562.2024.
32. Gallowitsch-Puerta M, Tracey KJ. Immunologic role of the cholinergic anti-inflammatory pathway and the nicotinic acetylcholine alpha 7 receptor. Ann N Y Acad Sci. 2005;1062:209-19. DOI: 10.1196/annals.1358.024.

ARTÍCULO ESPECIAL

Nicotina, receptores nicotínicos y dolor

AUTORA:

Esperanza Reguera¹

Profesora e Investigadora en Neurociencia. Universidad Internacional La Rioja. Pamplona.

RESUMEN:

Introducción: La nicotina y los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) participan de manera relevante en la modulación del dolor y la inflamación. Aunque el tabaco se asocia a mayor prevalencia de dolor crónico, diversos estudios experimentales y clínicos han mostrado que la nicotina puede ejercer efectos analgésicos agudos, lo que ha impulsado la investigación de los nAChR como potenciales dianas terapéuticas.

Objetivos: Revisar la evidencia preclínica y clínica sobre el papel de la nicotina y de los subtipos de receptores nAChR en la modulación del dolor, explorando su potencial como targets para el desarrollo de nuevos analgésicos y antiinflamatorios.

Métodos: Revisión narrativa de estudios en modelos animales y en humanos, centrada en los subtipos nAChR $\alpha 7$, $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 9/\alpha 10$, su farmacología, sus mecanismos de acción y los resultados en dolor neuropático, inflamatorio y postoperatorio.

Resultados: La activación de receptores $\alpha 7$ nAChR induce efectos antiinflamatorios mediante la inhibición de citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1 β) y la modulación de la microglía. Los receptores $\alpha 9/\alpha 10$ se asocian a reducción de alodinia e hiperalgesia en modelos neuropáticos mediante alfa-conotoxinas, favoreciendo además la regeneración nerviosa. Los agonistas de $\alpha 4\beta 2$, como ABT-594, muestran potente antinocicepción, aunque con efectos adversos dosis-dependientes que han limitado su desarrollo clínico. Los estudios en humanos con nicotina transdérmica o intranasal han evidenciado reducción del dolor agudo y del consumo de opioides en algunos contextos, aunque los resultados son heterogéneos y dependientes de dosis y estado de fumador/no fumador.

Conclusiones: Los receptores nicotínicos representan dianas prometedoras para el desarrollo de analgésicos innovadores. Sin embargo, es necesario optimizar la selectividad y seguridad de los ligandos, así como clarificar las dosis efectivas que eviten la desensibilización de los receptores. La evidencia actual no justifica el uso clínico rutinario de nicotina como analgésico, pero apoya la investigación en moduladores selectivos de nAChR.

Palabras clave: Nicotina, receptores nicotínicos de acetilcolina, dolor neuropático, dolor postoperatorio, neuroinflamación, modulación del dolor, agonistas nicotínicos.

Key words: Nicotine, nicotinic acetylcholine receptors, neuropathic pain, postoperative pain, neuroinflammation, pain modulation, nicotinic agonists.

ABSTRACT:

Introduction: Nicotine and nicotinic acetylcholine receptors (nAChRs) play a key role in pain and inflammation modulation. Although tobacco smoking is associated with a higher prevalence of chronic pain, experimental and clinical studies have shown that nicotine may exert acute analgesic effects, prompting interest in nAChRs as potential therapeutic targets.

Objectives: To review preclinical and clinical evidence on nicotine and nAChR subtypes in pain modulation, exploring their potential as targets for the development of novel analgesics and anti-inflammatory agents.

Methods: Narrative review of animal and human studies focusing on $\alpha 7$, $\alpha 4\beta 2$, and $\alpha 9/\alpha 10$ nAChR subtypes, their pharmacology, mechanisms of action, and results in neuropathic, inflammatory, and postoperative pain models.

Results: Activation of $\alpha 7$ nAChRs induces anti-inflammatory effects through inhibition of proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β) and microglial modulation. $\alpha 9/\alpha 10$ nAChRs are linked to decreased allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain models via α -conotoxins, also enhancing nerve regeneration. $\alpha 4\beta 2$ agonists such as ABT-594 show potent antinociception but are limited by dose-dependent adverse effects. Human studies with transdermal or intranasal nicotine have demonstrated reductions in acute pain and opioid consumption in some settings, though results are heterogeneous and depend on dose and smoking status.

Conclusions: nAChRs represent promising targets for next-generation analgesics. Future research should focus on developing highly selective ligands with favorable safety profiles and on determining optimal dosing to avoid receptor desensitization. Current evidence does not support routine clinical use of nicotine as an analgesic, but supports ongoing investigation of selective nAChR modulators.

Antecedentes sobre los efectos analgésicos de la nicotina

En el siglo XVI el español Oviedo y Valdés reportó por primera vez una reducción de dolor asociada al tabaco en pacientes con sífilis (1).

Varios estudios posteriores en animales han ido mostrando los potenciales efectos analgésicos de la nicotina. En el siglo XX se estableció la asociación de la nicotina con el alivio del dolor en modelos animales (2). Posteriores estudios han mostrado que microinyecciones de nicotina en regiones diversas del cerebro podían producir efectos pronociceptores o antinociceptores (3). Adicionalmente, se vio en modelos animales que los efectos antinociceptivos inducidos por la nicotina pueden ser bloqueados por mecamylamina, un antagonista no selectivo de los receptores neuronales nAChR (*Nicotinic acetylcholine receptor*) que atraviesa la barrera hematoencefálica (4,5).

Los estudios en humanos son posteriores e intentaron replicar los resultados obtenidos en los modelos animales. Un estudio mostró la reducción de dolor agudo con nicotina en el test de presión fría, tanto en fumadores como en no-fumadores (6), pero los resultados y la evidencia que asociaba la nicotina a un efecto analgésico generó una gran preocupación por los efectos adictivos de la nicotina (5,7).

También se han realizado estudios sobre la eficacia de la nicotina intratecal en modelos de dolor neuropático donde el dolor era inducido por un daño traumático en un nervio periférico (8,9). Este efecto está mediado por los receptores nicotínicos nAChR e implica la modulación de neurotransmisores y neuropeptidos. En particular, la nicotina provoca las respuestas inhibitorias que despolarizan las terminales nerviosas GABAérgicas aumentando las actividades glicinérgicas de las neuronas a nivel espinal (8,10-12).

Uno de los estudios más interesantes publicado en el *European Journal of Pharmacology* en 2013 por Di Cesare y cols. (5) estudió los efectos analgésicos agudos de la nicotina en un modelo animal de dolor neuropático. En este modelo se producía un daño neuropático inducido por quimioterápicos. A los 14 días del daño en el nervio se administró nicotina intraperitoneal (0,5 a 1,5 mg/kg), lo que redujo la hipersensibilidad de los estímulos nocivos y no nocivos. El estado del dolor neuropático fue también inducido por inyección intravenosa de agentes antivirales (dideoxicitidina). La nicotina redujo de forma significativa las alteraciones antivirales-dependientes en el nivel nociceptivo. Adicionalmente, la nicotina redujo el dolor neuropático inducido por administración intraperitoneal repetida de oxaliplatino, reduciendo la hipersensibilidad a estímulos mecánicos y térmicos. Los autores de este estudio concluyeron que la administración de nicotina

controla el dolor neuropático evocado por alteraciones traumáticas o tóxicas. Estos resultados confirmaban que la modulación de los receptores nAChR puede ser una aproximación de interés para el dolor neuropático. En este estudio se observó que la respuesta era dosis dependiente.

El papel central de los receptores nAChR ha sido establecido en varios estudios. Tracey y cols. mostraron que la actividad eferente del nervio vago inhibe la liberación de citoquinas específicamente a través de los receptores $\alpha 7$ nAChR (13,14). Los agonistas selectivos de este tipo de receptor (AR-R17779) inhiben la secreción de TNF y reducen la severidad de los síntomas en modelo de artritis reumatoide (15). Otro estudio en un modelo animal de dolor neuropático periférico demostró que el agonismo de este receptor prevenía el dolor y reducía la respuesta inflamatoria en el nervio (16).

Estudios en humanos sobre el papel de la nicotina en dolor

Varios estudios con administración de nicotina vía spray nasal o con parches transdérmicos han demostrado reducir la sensibilidad al dolor en no fumadores (17,18).

El estudio de Flood y Daniel, de 2004 (19), observó una reducción del nivel de dolor postoperatorio y de las dosis de morfina en mujeres sometidas a cirugía uterina a las que se administró nicotina vía nasal.

El estudio de Hong y cols. de 2008 (20) mostró también una reducción de dolor postoperatorio a 5 días tras la cirugía en pacientes no fumadoras sometidas a cirugía pélvica o abdominal y tratadas con parches de nicotina de 5 a 15 mg/16 h.

El estudio de Richardson y cols. de 2012 (21) también mostró una reducción de la severidad de dolor en pacientes no fumadoras con dolor neuropático por daño espinal al ser tratados con 2 mg de nicotina. En este estudio 42 pacientes (31 fumadores) fueron tratados con chicles de nicotina o placebo de forma aguda. Los pacientes no fumadores mostraron una reducción de dolor mientras que los pacientes fumadores mostraron un aumento en la intensidad de dolor.

Otros estudios, sin embargo, no han conseguido demostrar este beneficio de la nicotina. Turan y cols. (22) realizaron un estudio con 97 mujeres sometidas a histerectomía abdominal y observaron que el pretratamiento con nicotina transdérmica 21 mg/24 h (en parches) empezando 1 h antes de la inducción a la anestesia y continuando hasta 2 días después de la cirugía no tenía ningún beneficio respecto al dolor postoperatorio. 60 pacientes de este estudio eran fumadoras y al realizar un análisis por subgrupos entre fumadoras y no

fumadoras no se vio diferencias en la respuesta. La dosis empleada puede ser un factor determinante, tal como se vio en los modelos animales; el efecto analgésico de la nicotina es dosis dependiente, así como la tolerancia a la antinocicepción por nicotina que está documentada tanto en dolor agudo como en dolor crónico (5).

El estudio Olson y cols. de 2009 (23), con un diseño similar al estudio de Hong y cols., no consiguió demostrar beneficio de la nicotina en dolor postoperatorio en fumadores.

Controversia sobre la dosis de nicotina en dolor

Los estudios revisados parecen indicar que los efectos analgésicos de la nicotina son dosis-dependiente y, por tanto, se necesita una mínima dosis para poder mostrar beneficio analgésico.

En paralelo, las dosis altas de nicotina parecen inducir una desensibilización de los receptores nAChR perdiéndose el beneficio analgésico. Esto se ha visto en los estudios realizados y en la evidencia que demuestra que el potencial analgésico en no-fumadores es superior al de los fumadores.

Según Benowitz y cols. en 2008 (24), concentraciones más bajas de nicotina podrían proporcionar nivel suficiente para alcanzar analgesia sin llegar a desensibilizar los receptores.

Clarificar los niveles de dosis óptimos es de gran importancia, sobre todo en el caso de que se quiera abordar un desarrollo como analgésico para dolor crónico, donde las dosis repetidas pueden terminar desensibilizando los receptores. Un estudio con animales mostró que la administración repetida de nicotina no solo no reducía los niveles de dolor, sino que los aumentaba progresivamente (25).

La evidencia parece sugerir que las dosis bajas de nicotina podrían evitar o reducir esta sensibilización de los receptores.

Asimismo, parece ser necesario que, para que la nicotina pueda producir analgesia, existan receptores funcionales y no desensibilizados en el momento del inicio del dolor, lo que explicaría la falta o menor eficacia en los pacientes fumadores (5).

Controversias sobre el potencial analgésico de la nicotina

Estudios clínicos sugieren que el tabaco fumado (como vehículo de liberación de nicotina) aumenta el riesgo de desarrollar dolor de espalda y otros desórdenes crónicos de dolor (5,26,27).

Adicionalmente, las comparativas entre fumadores y no fumadores respecto a los trastornos de dolor crónico han demostrado repetidamente que los fumadores tienen mayores niveles de intensidad de dolor y peor respuesta tras el tratamiento analgésico (28,29).

En 2012, Ackerman y cols. (30) observaron que la hidrocodona como tratamiento para el dolor crónico conseguía alcanzar un control del dolor tanto en fumadores como en no fumadores, pero los fumadores tenían significativamente menos alivio del dolor que los no fumadores. Estas diferencias pueden deberse a una desensibilización de los receptores nAChR o a una interacción con los receptores opioides endógenos, temas que no están todavía aclarados.

En conclusión, podemos decir que el uso de la nicotina como analgésico no tiene actualmente soporte científico suficiente y no están bien establecidas la eficacia, la seguridad, las dosis adecuadas, la duración del tratamiento ni el perfil de paciente que podría beneficiarse de este tipo de tratamiento.

Sin embargo, los indicios mostrados por la nicotina, junto con el mayor conocimiento de los receptores sobre los que actúa, han abierto un nuevo campo de investigación de máximo interés: los receptores nicotínicos y los potenciales targets que actúen sobre ellos para reducir el dolor y la inflamación.

Receptores nicotínicos (nAChR)

Los receptores nicotínicos pueden representar un target interesante para el desarrollo de nuevos analgésicos (31). Ya en la década de los 90, Daly y cols. mostraron que la epitabidina induce la antinocicepción mediada por nAChR en un estudio *in vivo*. La epitabidina es un agonista nAChR que se une a diversos subtipos de estos receptores y genera una respuesta similar a la morfina con una potencia 100 veces superior (32,33). Los efectos adversos de esta sustancia (reducción dosis-dependiente de temperatura corporal y actividad locomotora) hacen que esta sustancia no sea viable como medicamento analgésico pero estos estudios en animales demostraron que el agonismo de los receptores nAChR produce analgesia y pueden ser un target interesante para el desarrollo de nuevos medicamentos analgésicos.

Los receptores nicotínicos acetilcolina (nAChR, por sus siglas en inglés *nicotinic acetylcholine receptors*) fueron definidos en un principio como canales de iones con apertura vinculada a ligandos que tenían funciones en el sistema nervioso central y periférico, aunque posteriormente se ha demostrado la existencia de receptores no-iónicos y que están presentes en células inmunes (34). De hecho, las vías en las que los receptores nAChR se expresan pue-

den ser activadas por ligandos endógenos diferentes a los tradicionales agonistas acetilcolina y colina (34).

Los receptores nicotínicos se clasificaron como el primer miembro de una super familia de canales iónicos modulados por ligandos, donde se incluyeron también los receptores GABA, glicina, 5-hidroxitriptamina tipo 3 y los canales de zinc (26,35,36). Posteriormente se observó que los receptores nAChR estaban formados por 5 subunidades individuales en lugar de ser un único gran polipéptido. De hecho, el subtipo de receptor encontrado en las conexiones neuromusculares está formado por productos de 4 genes diferentes (26,37,38) y hasta el momento se han identificado 16 genes nicotínicos en el genoma humano que codifican las subunidades $\alpha 1-\alpha 7$, $\alpha 9$, $\alpha 10$, $\beta 1-4$, δ , ϵ y γ (26).

Estructuralmente, los receptores nAChR son receptores pentaméricos de canales iónicos activados por ligando pertenecientes a la familia de receptores de bucle Cys (39). Los estudios estructurales mostraron que el receptor está formado por 5 subunidades y pueden estar localizadas tanto en células neuronales como en otro tipo de tejidos (39). En la actualidad se han identificado 9 subunidades alfa ($\alpha 2$ a $\alpha 10$) y 3 subunidades beta ($\beta 2$ a $\beta 4$).

Las diferentes combinaciones de estas subunidades dan lugar a una gran variedad de subtipos de receptores nAChR. Por ejemplo, $\alpha 4$ y $\beta 2$ se unen para formar la mayor parte de receptores nAChR $\alpha 4\beta 2$ en el cerebro de los mamíferos.

En el sistema nervioso periférico los subtipos nAChR $\alpha 3\beta 4$ son los más frecuentes. Los receptores en los que se combinan diferentes tipos de unidades, es decir, unidades codificadas por diferentes genes, se denominan heteroméricos o heteropentaméricos, mientras que aquellos receptores formados por el producto de un único gen se llaman homoméricos o homopentaméricos (26).

Las subunidades $\alpha 7$, $\alpha 8$ y $\alpha 9$ pueden ser parte tanto de receptores homopentaméricos ($\alpha 7$, $\alpha 9$) como de receptores heteropentaméricos ($\alpha 7\alpha 8$, $\alpha 7\beta 2$, $\alpha 9\alpha 10$), mientras que el resto de subunidades forman canales heteropentaméricos ($\alpha 4\beta 2$, $\alpha 4\alpha 6\beta 2\beta 3$) (39). Los receptores homopentaméricos en los humanos incluyen en general $\alpha 7$ y $\alpha 9$, pero recientemente se ha demostrado que las subunidades $\alpha 10$ pueden también encajarse como homopentameros funcionales (26,40).

Los sitios de unión del ligando en todos los receptores nAChR involucran siempre a las subunidades α que tienen un enlace disulfida formado por dos cisteínas vecinas en el llamado loop C, y que es uno de los sitios de unión ortostérico para agonistas y antagonistas de nAChR (39).

A nivel funcional, los receptores nAChR tienen un importante papel en el funcionamiento de varios sistemas del organismo (como el sistema inmune) y están

implicados en diversos procesos patológicos como el dolor. Adicionalmente, los diversos subtipos de nAChR tiene actividad y funcionalidad diferente. Por ejemplo, los receptores subtipo $\alpha 7$ están implicados en las rutas antiinflamatorias, mientras que los receptores $\alpha 9\alpha 10$ están implicados en los mecanismos de alivio del dolor (39).

La presencia de los receptores nAChR en numerosas y diversas partes del organismo es uno de los problemas más importantes a la hora de desarrollar medicamentos que actúen sobre ellos, ya que su activación o inhibición puede generar múltiples efectos adversos en diversos tipos de tejidos y células (39). Este problema se está intentando evitar con el uso de ligandos altamente selectivos para algunos subtipos de receptores nAChR pero que no tengan actividad sobre el resto de subtipos de este receptor.

En las células inmunes, especialmente en monocitos y linfocitos, se ha observado la expresión de subunidades de nAChR (26,41,42). Distintos subtipos de estas células inmunes expresaban subunidades $\alpha 7$, $\alpha 9$ o $\alpha 10$ (26,43,44). De hecho, diversos ligandos de estos subtipos de receptores nAChR han mostrado capacidad de modular la liberación de citoquinas desde células inmunes (26,45-47). Estos ligandos incluyen los neurotransmisores acetilcolina, colina, así como conjugados de colina y fosfocolina con proteínas solubles (albúmina, proteína C reactiva) (26,48-51).

La Tabla I resume los tipos de receptores nAChR que vamos a revisar a continuación, así como las principales funciones identificadas hasta el momento en la evidencia científica.

Vamos a revisar los principales subtipos de receptores nAChR y sus funciones.

Receptores tipo $\alpha 7$ nAChR en dolor e inflamación

Se trata de un subtipo de receptor nAChR en el que las 5 subunidades son idénticas (todas ellas $\alpha 7$) organizadas alrededor de un poro central permeable a cationes como el sodio y el calcio, presentando una gran permeabilidad al calcio, lo que le confiere un

comportamiento especial, ya que el influxo de calcio en la célula produce una despolarización y puede generar además la generación de señales intracelulares que resulten en transcripción genética (52).

Los lugares de unión de agonistas están en cada una de las unidades $\alpha 7$ situadas a nivel extracelular, pero la ocupación de un único sitio de unión puede activar todo el receptor entero (52). Este receptor es muy sensible a la colina (que actúa como agonista) y a la alfa-bungarotoxina (que actúa como antagonista). Se expresa principalmente en el sistema nervioso central (SNC), en particular en las zonas de córtex, hipocampo y ganglio basal, donde gestiona funciones de control de liberación de neurotransmisores, mediando en efectos como el aumento cognitivo, la neuroprotección y la memoria (52). De hecho, la reducción del número o funcionalidad de estos receptores se ha correlacionado con diversas enfermedades del SNC como la esquizofrenia, el alzheimer, el parkinson, el trastorno bipolar o la epilepsia.

Los receptores $\alpha 7$ nAChR también se expresan en tejidos no neuronales, como las células inmunes, los astrocitos, la microglía y las células endoteliales, donde juegan un papel importante en los procesos de inmunidad, inflamación y neuroprotección (52). Ya hemos mencionado la importancia de los receptores en la ruta anticolinérgica antiinflamatoria, donde los $\alpha 7$ tendrían un papel muy relevante.

Adicionalmente, se ha mostrado que algunos tumores, como el de pulmón y el glioblastoma, expresan $\alpha 7$. La activación de estos receptores promueve la proliferación celular y activa la vía anti-apoptótica AKT y las rutas pro-proliferativas ERK. Estos efectos han llevado a pensar que una reducción de la actividad de $\alpha 7$ en determinados tumores podría ser beneficiosa (52).

A nivel de inflamación y dolor, estos receptores están implicados ampliamente en la modulación de las respuestas inflamatorias de las células inmunes y diversos estudios han identificado a estos receptores como actores principales en la modulación de la liberación de citoquinas desde las células inmunes.

Tabla I. Tipos de receptores nAChR.

$\alpha 7$ nAChR	$\alpha 9/\alpha 10$ nAChR	$\alpha 4\beta 2$ nAChR
SNC: gestiona funciones de control de liberación de neurotransmisores, mediando en efectos como el aumento cognitivo, la neuroprotección y la memoria	La expresión de $\alpha 9$ y $\alpha 10$ en células inmunes sugiere que estos receptores $\alpha 9/\alpha 10$ nAChR están implicados en la función inmune	
Tejido no neuronal (células inmunes, astrocitos, microglía y células endoteliales): papel importante en los procesos de inmunidad, inflamación y neuroprotección	Modulación de la actividad de las células inmunes, ya que se observa una reducción del infiltrado inflamatorio	
Células inmunitarias: se encargan de regular la respuesta inflamatoria y la consecuente liberación de citoquinas	Reducción de dolor y más rápida regeneración de los nervios dañados en modelos animales de dolor neuropático	

La estimulación del nervio vago libera acetilcolina en el torrente sanguíneo y activa los receptores nAChR expresados en las células inmunes circulantes. La estimulación *in vitro* de macrófagos con acetilcolina inhibe la liberación de citoquinas pro-inflamatorias como IL-1beta, IL-6, IL-18 y TNF-alfa (34,53).

Parece que el link entre el sistema nervioso y el sistema inmune podría estar relacionado con la presencia de estos receptores en células inmunes junto con su presencia en el nervio vago. Estos dos componentes serían los elementos críticos de la ruta antiinflamatoria colinérgica (*cholinergic anti-inflammatory pathway*) (34,54,55).

Los macrófagos son un ejemplo de los mecanismos no-iónicos mediados por $\alpha 7$ nAChR (34). La estimulación de los receptores $\alpha 7$ nAChR en macrófagos activa un gran número de rutas bioquímicas implicadas en la respuesta inflamatoria. Una ruta inhibe el factor nuclear kappa-light-chain-enhancer (NF- κ B) y otra activa la señal janus-kinasa-2 (JAK) y activa la ruta STAT3. La inhibición de NF- κ B reduce la expresión de TNF-alfa en macrófagos y monocitos. Otra ruta implicada sería la interleukin-1 receptor-associated-kinases (IRAK) (34,36).

En diversas patologías humanas, la expresión y la función de $\alpha 7$ nAChR en las células inmunes parece atenuar la respuesta inflamatoria excesiva. En pacientes con sepsis se ha visto una correlación entre los niveles de $\alpha 7$ nAChR mRNA con los outcomes clínicos de estos pacientes (34,37). Pacientes con niveles bajos tenían peores evoluciones clínicas incluyendo una mayor mortalidad, mientras que aquellos pacientes con niveles más altos tenían unos signos y síntomas de sepsis más atenuados (34).

Todos estos hallazgos han hecho que el receptor $\alpha 7$ nAChR resulte un target interesante para el desarrollo de nuevos medicamentos que actúen sobre ellos.

El desarrollo de nuevos compuestos que actúan sobre $\alpha 7$ nAChR como analgésico y antiinflamatorio ha despertado gran interés. Los compuestos desarrollados

hasta el momento parecen tener un amplio rango de tipos de acción sobre el receptor $\alpha 7$ nAChR más allá del agonismo, como, por ejemplo: agonismo parcial, agonismo silente, modulación alostérica positiva (58,59). Algunos ligandos muestran propiedades tanto de agonismo ortostérico como de moduladores alostéricos positivos (ago-PAM). El agonismo de $\alpha 7$ nAChR ha mostrado eficacia en numerosos modelos animales de dolor e inflamación. La Tabla II resume algunas de estas sustancias y sus efectos farmacológicos (34).

Un aspecto a tener en cuenta con la estimulación del receptor $\alpha 7$ nAChR es que está presente en múltiples sistemas del cuerpo y una sobreestimulación puede generar efectos adversos que todavía no se han identificado en los estudios preclínicos (34).

En conclusión, podemos decir que los receptores nicotínicos $\alpha 7$ nAChR están implicados en diversos procesos de inflamación principalmente relacionados con su presencia en las células inmunitarias donde se encargan de regular la respuesta inflamatoria y la consecuente liberación de citoquinas. Adicionalmente, son receptores que se han relacionado con el desarrollo de enfermedades del SNC, como el alzheimer o el parkinson, y diversos estudios clínicos están explorando su potencial terapéutico en esta área mientras que no haya estudios clínicos en dolor que estén actualmente activos.

Receptores tipo $\alpha 9/\alpha 10$ nAChR y su papel en dolor neuropático

En humanos, el receptor $\alpha 9$ se descubrió en queratinocitos epidérmicos y orales y regula la adhesión del queratinocito (34,60). Posteriormente se ha descrito la presencia de $\alpha 9$ y $\alpha 10$ en células T CD3+, CD4 + y CD8 + así como en células B CD19+ y CD80+ (43). El papel de las subunidades $\alpha 9$ y $\alpha 10$ en la función inmune, incluyendo en situaciones como el cáncer, está actualmente en estudio (61,62). La estimulación de estos tipos de receptores inhibe la pro-

Tabla II. Sustancias que actúan sobre el receptor $\alpha 7$ nAChR y sus efectos en modelos animales (34).

Sustancia	Mecanismo	Efectos
PNU-282987	Agonista	Reducción hiperalgesia, reducción infiltración de macrófagos, reducción de liberación de citoquinas pro-inflamatorias
PHA-543613	Agonista	Reducción de dolor, reducción de alodinia
GTS-21	Agonista parcial	Reducción hiperalgesia, prevención alodinia
NS6740	Agonista silente*	Reducción dolor, reducción alodinia
pCF3 diEPP	Agonista parcial	Reducción alodinia y edema
GAT-107	Ago-PAM	Reducción de dolor, reducción de neuro-inflamación, atenuación alodinia
PNU-120596	PAM	Reducción dolor
TQS	PAM	Reducción hiperalgesia
DDD-028	Desconocido	Reducción hiperalgesia y alodinia

*Agonista silente: no tiene actividad agonista pero actúa a través de estados no-conductivos del receptor.

ducción de citoquinas. Se cree que la activación de JAK2 y STAT3 podría ser el mecanismo por el que se produciría este efecto. Adicionalmente la activación de estos receptores también produce una inhibición de la liberación de TNF-alfa y IL-6 pero no de IL-10 (34,63).

La expresión de $\alpha 9$ y $\alpha 10$ en células inmunes sugiere que estos receptores $\alpha 9/\alpha 10$ nAChR están implicados en la función inmune. Los estudios en dolor neuropático con alfa-conotoxinas (que selectivamente actúan sobre estos receptores) han mostrado una reducción de dolor y más rápida regeneración de los nervios dañados en modelos animales de dolor neuropático (34).

Vc1.1 entró en estudios clínicos como ACV-1 pero fracasó en demostrar la misma eficacia en la reducción de dolor neuropático, probablemente debido a la poca afinidad por los receptores humanos $\alpha 9/\alpha 10$ nAChR (34).

Otra alfa-conotoxina (RgIA) ha mostrado reducir los signos y síntomas de la neuropatía; estos efectos se atribuyen a la modulación de la actividad de las células inmunes, ya que se observa una reducción del infiltrado inflamatorio (linfocitos y macrófagos CD86+) (34,64). Algunos análogos de RgIA con mayor potencia tenían también efecto analgésico en modelos animales (65,66) y algunos de estos se han desarrollado para el tratamiento de dolor (34,67-70).

GeXIVA es otra sustancia que actúa sobre los receptores $\alpha 9/\alpha 10$ nAChR con potencial terapéutico para el tratamiento del dolor neuropático. Es una alfa-conotoxina estructuralmente diferente de Vc1.1 y de RgIA que ha mostrado efectos analgésicos en estudios en animales (81-83,71).

Estas y otras sustancias que son ligandos de este receptor parecen confirmar que el $\alpha 9/\alpha 10$ nAChR puede ser un buen target para el tratamiento del dolor neuropático y el dolor inflamatorio (72,73).

La Tabla III resume algunas de las sustancias que actúan como ligandos del receptor $\alpha 9/\alpha 10$ nAChR (34).

En conclusión, los receptores $\alpha 9/\alpha 10$ nAChR podrían tener un papel terapéutico en el tratamiento del dolor neuropático. La evidencia demuestra que estos receptores están asociados a una reducción de dolor y regeneración del nervio dañado en modelos animales de dolor neuropático. A pesar de las evidencias preclínicas, los intentos de demostrar su eficacia en estudios clínicos no han sido

exitosos hasta el momento, sin embargo continúan siendo un target de gran potencial para el futuro desarrollo de nuevos tratamientos para el dolor neuropático.

Receptores tipo $\alpha 4\beta 2$ nAChR y su papel en dolor

Los receptores $\alpha 4\beta 2$ nAChR son, junto a los receptores $\alpha 7$ nAChR, los receptores nicotínicos más abundantes del SNC en mamíferos (74). En concreto, los receptores $\alpha 4\beta 2$ nAChR están presentes en las rutas del dolor mientras que el subtipo $\alpha \beta$ (como el $\alpha 3\beta 4$) está más presente en el sistema nervioso autónomo (74).

La investigación de algunos laboratorios farmacéuticos como Abbott se ha centrado en este tipo de receptor buscando agonistas que puedan tener un papel en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (75,76).

El ABT-594 es una molécula cercana a la epitabidina con alta selectividad por este subtipo de receptor y que produce antinocicepción más potente que la nicotina o la morfina en diversos estudios con modelos animales de dolor agudo y crónico (77-79), sin perturbar el sistema cardiovascular ni generar signos de dependencia física en animales.

El estudio fase II de ABT-594 randomizado, doble-ciego y controlado con placebo demostró eficacia en el tratamiento de la neuropatía diabética pero la alta incidencia de los efectos adversos dosis-dependientes indicaron un perfil terapéutico desfavorable (80).

En este estudio fase II, el ABT-594 no mostró unos efectos analgésicos significativos a dosis bajas, mientras que a dosis altas se producía una reducción significativa del dolor, pero junto a un aumento significativo de los efectos adversos (náuseas, mareos, vómitos) versus placebo en pacientes con dolor neuropático (80). Estos efectos adversos condujeron a la discontinuación del desarrollo de este fármaco en dolor.

Estos resultados evidenciaron que los agonistas de estos receptores $\alpha 4\beta 2$ nAChR pueden ser fármacos analgésicos de interés si se consiguen reducir los efectos adversos. Los estudios de Bannon y cols. en 1998 (81), Vincler y cols. en 2006 (82), Wala y cols. 2012 en (83) y Young y cols. en 2008 (84) mostraron evidencia del papel de diversos subtipos de receptores $\alpha \beta$ nAChR como targets para el tratamiento del dolor.

Tabla III. Sustancias que actúan sobre el receptor $\alpha 9/\alpha 10$ nAChR y sus efectos en modelos animales (34).

Sustancia	Mecanismo	Efectos
Vc1.1	Antagonista	Reduce alodinia, hiperalgesia e infiltración de células inmunes
RgIA	Antagonista	Reduce alodinia, hiperalgesia e infiltración de células inmunes
GeXIVA	Antagonista	Reduce hiperalgesia y alodinia
ZZ-204G	Antagonista	Reduce hiperalgesia y dolor inflamatorio
ZZ1-61c	Antagonista	Reduce alodinia e hiperalgesia

En el año 2012 se publicó en la revista PAIN un estudio clínico con ABT-894, un nuevo agonista altamente selectivo por los receptores $\alpha 4\beta 2$ nAChR que había demostrado eficacia en modelos animales de dolor neuropático. Los datos preliminares preclínicos y clínicos mostraban que ABT-894 podía ofrecer una mejoría en el índice terapéutico comparado con su predecesor (ABT-594) siendo mucho más selectivo por el receptor. Esta mayor selectividad dio como resultado una menor incidencia de efectos adversos en los estudios preliminares (80). De hecho en el estudio fase I en voluntarios sanos el fármaco fue bien tolerado a dosis de 8 mg dos veces al día. En 2012, la molécula se testó en dos estudios randomizados, doble-ciego, multicéntricos y controlados con placebo en pacientes con neuropatía diabética periférica. El primer estudio con 280 pacientes testando dosis de 4 mg dos veces al día *versus* placebo y *versus* duloxetina 60 mg al día durante 8 semanas. El segundo estudio evaluó 124 pacientes tratados con dosis de 6 mg dos veces al día *versus* placebo durante 8 semanas. En ninguno de los estudios el ABT-894 demostró eficacia superior a placebo, mientras que la duloxetina alcanzó una superioridad estadísticamente significativa al placebo. Los autores concluyeron que la dificultad principal reside en encontrar el adecuado índice terapéutico o de selectividad que ofrezca el balance eficacia/seguridad adecuado para el tratamiento clínico (80).

Se ha visto que algunos candidatos que actúan sobre receptores $\alpha 5$ y $\alpha 4\beta 2$ nAChR pueden ser también de interés en el tratamiento del dolor. Algunos estudios demuestran que animales que carecen de la subunidad $\alpha 5$ muestran menor potencia antinociceptiva y menor eficacia de la nicotina respecto a los animales sin esta deficiencia (31).

En conclusión, podemos decir que la actuación sobre los receptores tipo $\alpha 4\beta 2$ nAChR puede tener un gran potencial en el desarrollo de nuevos analgésicos para el tratamiento del dolor neuropático, aunque los estudios clínicos realizados hasta el momento no han sido positivos, seguramente por la dificultad de que tanto la eficacia como los efectos adversos son altamente dependientes de la dosis y del perfil de selectividad de la molécula, estas dificultades parecen haber frenado los desarrollos en esta área.

De forma general podemos decir que el papel analgésico y antiinflamatorio de los diversos tipos de receptores nAChR está estrechamente ligado a su presencia en las células del sistema inmune, tema sobre el que se profundiza en la siguiente sección.

Receptores nAChR en el sistema inmune

La presencia e importancia de los receptores nicotínicos en el sistema inmune ha sido ampliamente descri-

ta y estudiada. La identificación de los componentes de la vía antiinflamatoria anticonlinérgica (CAP) reveló la presencia de receptores nAChR en los macrófagos donde se observó que la inhibición de TNF alfa mediada por el nervio vago dependía de receptores $\alpha 7$ nAChR (39). Se ha observado que varios tipos de células inmunes (macrófagos, células dendríticas, células T y células B) producen acetilcolina por activación de $\alpha 7$ nAChR (39), lo que resulta en una respuesta inmune antiinflamatoria. Podemos concluir que los receptores nicotínicos tienen un rol relevante en la respuesta antiinflamatoria del sistema inmune. La Tabla IV resume los efectos biológicos de la actuación sobre subunidades α en receptores nAChR de células inmunes.

Futuras direcciones

Considerando la evidencia recogida en este momento, podemos decir que el principal reto será la identificación de moléculas que, actuando sobre los receptores nicotínicos de forma selectiva sobre algún subtipo de ellos, sea capaz de mantener un alto nivel de eficacia sin aumentar proporcionalmente los efectos adversos que parece ser igualmente dosis-dependientes. En esta línea, en 2025 se publicó un interesante artículo de investigación donde se estudiaron diferentes agonistas y antagonistas de receptores nicotínicos con potencial en el manejo de la inflamación y el dolor neuropático (85). En concreto se testaron una serie de compuestos de la familia fenilpiperazinium con efecto agonista sobre varios receptores nAChR. Al parecer la actividad de estos compuestos puede ser afinada mediante los grupos feno-ilo laterales. Estos resultados son muy preliminares y en fase todavía de Discovery pero pueden dar origen a una nueva familia de moléculas de interés para el tratamiento de la inflamación y el dolor (85).

Adicionalmente, es posible que en el futuro se identifiquen nuevos subtipos de receptores nicotínicos sobre los que se pueda actuar con perfiles de seguridad favorables.

BIBLIOGRAFÍA

1. Corti C. A history of smoking. Trans: Kessinger Publishing; 2007.
2. Davis L, Pollock LJ, Stone T. Visceral pain. Surgery Gynecology and Obstetrics. 1932;55:418-27.
3. Hamann SR, Martin WR. Opioid and nicotinic analgesic and hyperalgesic loci in the rat brain stem. J Pharmacol Exp Ther. 1992;261(2):707-15.
4. Sahley TL, Berntson GG. Antinociceptive effects of central and systemic administrations of

Tabla IV. Efectos biológicos de la acción sobre subunidades α de receptores nAChR en células inmunes (39).

Célula inmune	Subtipo nAChR	Ligando	Efectos
Células T	$\alpha 7$	Nicotina	Supresión del desarrollo de células T CDA4+ Reducción de proliferación de células T y producción de citoquinas por Th1
	$\alpha 7$	GTS-21	Aumento de diferenciación y proliferación de Tregs y T-efectores
	$\alpha 9$	Nicotina	Supresión de TGF-beta1
Células B	$\alpha 7$	MLA	Aumento de proliferación
Células dendríticas	$\alpha 7$	Nicotina	Reducción producción de IL-1beta, IL-10, TNF alfa y IL-12. Reducción de IFN gamma y reducción de proliferación de células T
	$\alpha 7$	GTS-21	Reduce secreción citoquinas pro-inflamatorias, regulación a la baja de CD80 y MHC II
	$\alpha 7$	GTS-21	Supresión de diferenciación células T CD4+
	ι	Acetilcolina	Induce perfil Th2, aumento de producción de IL-4, IL-5, IL-13 por las células T CDA4+
	ι	Nicotina	Aumento de expresión de CD86 y menos producción de IL-12, modulación favoreciendo las Th2
Monocitos	$\alpha 9\alpha 10$	Epibatidina	Inhibición de citoquinas pro-inflamatorias
	$\alpha 7$	Nicotina y GSK1345038	Inhibición de producción de TNF
	$\alpha 7$	Nicotina	Inhibición de IL-18 y producción de IL-12, IFN-gamma y TNF-alfa
	$\alpha 7$	GTS-21	Supresión de producción TNF-alfa
	ι	Nicotina	Inhibición de TNF-alfa, IL-1beta y IL-12 y estimulación IL-10
	$\alpha 9\alpha 10$ y $\alpha 7$	Nicotina, acetilcolina, fosfocolina	Inhibición de liberación IL-1beta
Macrófagos	ι	Acetilcolina	Atenuación liberación de TNF, IL-1beta, IL-6, IL-18
	$\alpha 7$	PNU 282987	Aumento de expresión de CD11b y CD54 y reducción de CD14 y IL-10
		Acetilcolina y PNU 282987	Inhibición de producción MMP-9 y migración celular
	$\alpha 7$	GTS-21	Inhibición de producción de TNF-alfa
Neutrófilos y granulocitos	$\alpha 7$ y $\alpha 9$	Nicotina y acetilcolina	Afecta adhesión de neutrófilos
	$\alpha 9$	Nicotina y colina	Aumenta adhesión y reduce la producción de ROS
	ι	Nicotina	Activación Akt
Mastocitos	$\alpha 7$ y $\alpha 9$	Nicotina	Inhibición de leucotrieno C4, TNF alfa y IL-1beta
	$\alpha 7$ y $\alpha 9$	Acetilcolina	Induce liberación de histamina
Células Natural Killer	$\alpha 7$	PNU 282987	Supresión de NKG2D, reducción citotoxicidad y producción de IFN gamma
	ι	Nicotina	Impedimento de la capacidad de las NK de matar células tumorales y de liberación de citoquinas

- nicotine in the rat. Psychopharmacology (Berl). 1979;65(3):279-83. DOI: 10.1007/BF00492216.
- Di Cesare Mannelli L, Zanardelli M, Ghelardini C. Nicotine is a pain reliever in trauma- and chemotherapy-induced neuropathy models. Eur J Pharmacol. 2013;711(1-3):87-94. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.04.022.
 - Fertig JB, Pomerleau OF, Sanders B. Nicotine-produced antinociception in minimally deprived smokers and ex-smokers. Addict Behav. 1986;11(3):239-48. DOI: 10.1016/0306-4603(86)90052-3.
 - Henningfield JE, Miyasato K, Jasinski DR. Abuse liability and pharmacodynamic characteristics of

- intravenous and inhaled nicotine. J Pharmacol Exp Ther. 1985;234(1):1-12.
- Abdin MJ, Morioka N, Morita K, Kitayama T, Kitayama S, Nakashima T, et al. Analgesic action of nicotine on tibial nerve transection (TNT)-induced mechanical allodynia through enhancement of the glycinergic inhibitory system in spinal cord. Life Sci. 2006;80(1):9-16. DOI: 10.1016/j.lfs.2006.08.011.
 - Rashid MH, Ueda H. Neuropathy-specific analgesic action of intrathecal nicotinic agonists and its spinal GABA-mediated mechanism. Brain Res. 2002;953(1-2):53-62. DOI: 10.1016/s0006-8993(02)03270-5.
 - Jones PG, Dunlop J. Targeting the cholinergic system as a therapeutic strategy for the treatment of pain.

- Neuropharmacology. 2007;53(2):197-206. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2007.04.002.
11. Shi Y, Weingarten TN, Mantilla CB, Hooten WM, Warner DO. Smoking and pain: pathophysiology and clinical implications. Anesthesiology. 2010;113(4):977-92. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181ebdafa9.
12. Nakamura M, Jang IS. Presynaptic nicotinic acetylcholine receptors enhance GABAergic synaptic transmission in rat periaqueductal gray neurons. Eur J Pharmacol. 2010;640(1-3):178-84. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.04.057.
13. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. Nature. 2000;405(6785):458-62. DOI: 10.1038/35013070.
14. Tracey KJ. Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. J Clin Invest. 2007;117(2):289-96. DOI: 10.1172/JCI30555.
15. van Maanen MA, Lebre MC, van der Poll T, LaRosa GJ, Elbaum D, Vervoordeldonk MJ, et al. Stimulation of nicotinic acetylcholine receptors attenuates collagen-induced arthritis in mice. Arthritis Rheum. 2009;60(1):114-22. DOI: 10.1002/art.24177.
16. Pacini A, Di Cesare Mannelli L, Bonaccini L, Ronzoni S, Bartolini A, Ghelardini C. Protective effect of alpha₇ nAChR: behavioural and morphological features on neuropathy. Pain. 2010;150(3):542-9. DOI: 10.1016/j.pain.2010.06.014.
17. Habib AS, White WD, El Gasim MA, Saleh G, Polascik TJ, Moul JW, et al. Transdermal nicotine for analgesia after radical retropubic prostatectomy. Anesth Analg. 2008;107(3):999-1004. DOI: 10.1213/ane.0b013e31816f2616.
18. Yagoubian B, Akkara J, Afzali P, Alfi DM, Olson L, Conell-Price J, et al. Nicotine nasal spray as an adjuvant analgesic for third molar surgery. J Oral Maxillofac Surg. 2011;69(5):1316-9. DOI: 10.1016/j.joms.2010.07.025.
19. Flood P, Daniel D. Intranasal nicotine for postoperative pain treatment. Anesthesiology. 2004;101(6):1417-21. DOI: 10.1097/00000542-200412000-00023.
20. Hong D, Conell-Price J, Cheng S, Flood P. Transdermal nicotine patch for postoperative pain management: a pilot dose-ranging study. Anesth Analg. 2008;107(3):1005-10. DOI: 10.1213/ane.0b013e318163204f.
21. Richardson EJ, Ness TJ, Redden DT, Stewart CC, Richards JS. Effects of nicotine on spinal cord injury pain vary among subtypes of pain and smoking status: results from a randomized, controlled experiment. J Pain. 2012;13(12):1206-14. DOI: 10.1016/j.jpain.2012.09.005.
22. Turan A, White PF, Koyuncu O, Karamanliodlu B, Kaya G, Apfel CC. Transdermal nicotine patch failed to improve postoperative pain management. Anesth Analg. 2008;107(3):1011-7. DOI: 10.1213/ane.0b013e31816ba3bb.
23. Olson LC, Hong D, Conell-Price JS, Cheng S, Flood P. A transdermal nicotine patch is not effective for postoperative pain management in smokers: a pilot dose-ranging study. Anesth Analg. 2009;109(6):1987-91. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3181bd1612.
24. Benowitz NL. Nicotine and postoperative management of pain. Anesth Analg. 2008;107(3):739-41. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181813508.
25. Brett K, Parker R, Wittenauer S, Hayashida K, Young T, Vincler M. Impact of chronic nicotine on sciatic nerve injury in the rat. J Neuroimmunol. 2007;186(1-2):37-44. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2007.02.005.
26. Palmer KT, Syddall H, Cooper C, Coggon D. Smoking and musculoskeletal disorders: findings from a British national survey. Ann Rheum Dis. 2003;62(1):33-6. DOI: 10.1136/ard.62.1.33.
27. Scott SC, Goldberg MS, Mayo NE, Stock SR, Poitras B. The association between cigarette smoking and back pain in adults. Spine (Phila Pa 1976). 1999;24(11):1090-8. DOI: 10.1097/00007632-199906010-00008.
28. Patterson AL, Gritzner S, Resnick MP, Dobscha SK, Turk DC, Morasco BJ. Smoking cigarettes as a coping strategy for chronic pain is associated with greater pain intensity and poorer pain-related function. J Pain. 2012;13(3):285-92. DOI: 10.1016/j.jpain.2011.11.008.
29. Weingarten TN, Moeschler SM, Ptaszynski AE, Hooten WM, Beebe TJ, Warner DO. An assessment of the association between smoking status, pain intensity, and functional interference in patients with chronic pain. Pain Physician. 2008;11(5):643-53.
30. Ackerman WE 3rd. The effect of cigarette smoking on hydrocodone efficacy in chronic pain patients. J Ark Med Soc. 2012;109(5):90-3.
31. Umana IC, Daniele CA, McGehee DS. Neuronal nicotinic receptors as analgesic targets: it's a winding road. Biochem Pharmacol. 2013;86(8):1208-14. DOI: 10.1016/j.bcp.2013.08.001.
32. Spande TF, Garraffo HM, Edwards MW, Yeh HJ, Pannell L, Daly JW. Epibatidine: a novel (chloropyridyl) azabicycloheptane with potent

- analgesic activity from an Ecuadorian poison frog. *Journal of the American Chemical Society.* 1992;114:3475-8.
33. Sullivan JP, Decker MW, Brioni JD, Donnelly-Roberts D, Anderson DJ, Bannon AW, et al. (+/-)-Epibatidine elicits a diversity of in vitro and in vivo effects mediated by nicotinic acetylcholine receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 1994;271(2):624-31.
34. Hone AJ, McIntosh JM. Nicotinic acetylcholine receptors: Therapeutic targets for novel ligands to treat pain and inflammation. *Pharmacol Res.* 2023;190:106715. DOI: 10.1016/j.phrs.2023.106715.
35. Davies PA, Wang W, Hales TG, Kirkness EF. A novel class of ligand-gated ion channel is activated by Zn²⁺. *J Biol Chem.* 2003;278(2):712-7. DOI: 10.1074/jbc.M208814200.
36. Thompson AJ, Lester HA, Lummis SC. The structural basis of function in Cys-loop receptors. *Q Rev Biophys.* 2010;43(4):449-99. DOI: 10.1017/S0033583510000168.
37. Raftery MA, Hunkapiller MW, Strader CD, Hood LE. Acetylcholine receptor: complex of homologous subunits. *Science.* 1980;208(4451):1454-6. DOI: 10.1126/science.7384786.
38. Mishina M, Takai T, Imoto K, Noda M, Takahashi T, Numa S, et al. Molecular distinction between fetal and adult forms of muscle acetylcholine receptor. *Nature.* 1986;321(6068):406-11. DOI: 10.1038/321406a0.
39. Shelukhina I, Siniavin A, Kasheverov I, Ojomoko L, Tsetlin V, Utkin Y. α 7- and α 9-Containing Nicotinic Acetylcholine Receptors in the Functioning of Immune System and in Pain. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6524. DOI: 10.3390/ijms24076524.
40. Hone AJ, McIntosh JM. Alkaloid ligands enable function of homomeric human α 10 nicotinic acetylcholine receptors. *Front Pharmacol.* 2022;13:981760. DOI: 10.3389/fphar.2022.981760.
41. Fujii T, Mashimo M, Moriwaki Y, Misawa H, Ono S, Horiguchi K, et al. Physiological functions of the cholinergic system in immune cells. *J Pharmacol Sci.* 2017;134(1):1-21. DOI: 10.1016/j.jphs.2017.05.002.
42. Hao J, Simard AR, Turner GH, Wu J, Whiteaker P, Lukas RJ, et al. Attenuation of CNS inflammatory responses by nicotine involves α 7 and non- α 7 nicotinic receptors. *Exp Neurol.* 2011;227(1):110-9. DOI: 10.1016/j.expneurol.2010.09.020.
43. Peng H, Ferris RL, Matthews T, Hiel H, Lopez-Albaitero A, Lustig LR. Characterization of the human nicotinic acetylcholine receptor subunit alpha (alpha) 9 (CHRNA9) and alpha (alpha) 10 (CHRNA10) in lymphocytes. *Life Sci.* 2004;76(3):263-80. DOI: 10.1016/j.lfs.2004.05.031.
44. Nakata Y, Miura K, Yamasaki N, Ogata S, Miura S, Hosomi N, et al. Expression and Function of Nicotinic Acetylcholine Receptors in Induced Regulatory T Cells. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3):1779. DOI: 10.3390/ijms23031779.
45. Chernyavsky AI, Arredondo J, Skok M, Grando SA. Auto/paracrine control of inflammatory cytokines by acetylcholine in macrophage-like U937 cells through nicotinic receptors. *Int Immunopharmacol.* 2010;10(3):308-15. DOI: 10.1016/j.intimp.2009.12.001.
46. Mikulski Z, Hartmann P, Jositsch G, Zasłona Z, Lips KS, Pfeil U, et al. Nicotinic receptors on rat alveolar macrophages dampen ATP-induced increase in cytosolic calcium concentration. *Respir Res.* 2010;11(1):133. DOI: 10.1186/1465-9921-11-133.
47. Malfidassi MC, Atienza G, Arnalich F, López-Collazo E, Cedillo JL, Martín-Sánchez C, et al. A new IRAK-M-mediated mechanism implicated in the anti-inflammatory effect of nicotine via α 7 nicotinic receptors in human macrophages. *PLoS One.* 2014;9(9):e108397. DOI: 10.1371/journal.pone.0108397.
48. Richter K, Mathes V, Fronius M, Althaus M, Hecker A, Krasteva-Christ G, et al. Phosphocholine - an agonist of metabotropic but not of ionotropic functions of α 9-containing nicotinic acetylcholine receptors. *Sci Rep.* 2016;6:28660. DOI: 10.1038/srep28660.
49. Hecker A, Küllmar M, Wilker S, Richter K, Zakrzewicz A, Atanasova S, et al. Phosphocholine-Modified Macromolecules and Canonical Nicotinic Agonists Inhibit ATP-Induced IL-1 β Release. *J Immunol.* 2015;195(5):2325-34. DOI: 10.4049/jimmunol.1400974.
50. Zakrzewicz A, Richter K, Agné A, Wilker S, Siebers K, Fink B, et al. Canonical and Novel Non-Canonical Cholinergic Agonists Inhibit ATP-Induced Release of Monocytic Interleukin-1 β via Different Combinations of Nicotinic Acetylcholine Receptor Subunits α 7, α 9 and α 10. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:189. DOI: 10.3389/fncel.2017.00189.
51. Richter K, Sagawe S, Hecker A, Küllmar M, Askevold I, Damm J, et al. C-Reactive Protein Stimulates Nicotinic Acetylcholine Receptors to Control ATP-Mediated Monocytic Inflammasome Activation. *Front Immunol.* 2018;9:1604. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01604.
52. Giraudo A, Pallavicini M, Bolchi C. Small molecule ligands for α 9 * and α 7 nicotinic receptors: A survey and an update, respectively. *Pharmacol Res.* 2023;193:106801. DOI: 10.1016/j.phrs.2023.106801.
53. Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, Yang H, Botchkina GI, Watkins LR, et al. Vagus nerve

- stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*. 2000;405(6785):458-62. DOI: 10.1038/35013070.
54. Pavlov VA, Wang H, Czura CJ, Friedman SG, Tracey KJ. The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation. *Mol Med*. 2003;9(5-8):125-34.
 55. Alen NV. The cholinergic anti-inflammatory pathway in humans: State-of-the-art review and future directions. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;136:104622. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2022.104622.
 56. Kobayashi K, Hernandez LD, Galán JE, Janeway CA Jr, Medzhitov R, Flavell RA. IRAK-M is a negative regulator of Toll-like receptor signaling. *Cell*. 2002;110(2):191-202. DOI: 10.1016/s0092-8674(02)00827-9.
 57. Cedillo JL, Arnalich F, Martín-Sánchez C, Quesada A, Rios JJ, Maldifassi MC, et al. Usefulness of $\alpha 7$ nicotinic receptor messenger RNA levels in peripheral blood mononuclear cells as a marker for cholinergic antiinflammatory pathway activity in septic patients: results of a pilot study. *J Infect Dis*. 2015;211(1):146-55. DOI: 10.1093/infdis/jiu425.
 58. Bouzat C, Lasala M, Nielsen BE, Corradi J, Esandi MDC. Molecular function of $\alpha 7$ nicotinic receptors as drug targets. *J Physiol*. 2018;596(10):1847-61. DOI: 10.1113/JP275101.
 59. Mizrahi T, Marsha O, Brusin K, Ben-David Y, Thakur GA, Vaknin-Dembinsky A, et al. Suppression of neuroinflammation by an allosteric agonist and positive allosteric modulator of the $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptor GAT107. *J Neuroinflammation*. 2021;18(1):99. DOI: 10.1186/s12974-021-02149-4.
 60. Nguyen VT, Ndoye A, Grando SA. Novel human alpha9 acetylcholine receptor regulating keratinocyte adhesion is targeted by *Pemphigus vulgaris* autoimmunity. *Am J Pathol*. 2000;157(4):1377-91. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)64651-2.
 61. Pucci S, Zoli M, Clementi F, Gotti C. $\alpha 9$ -Containing Nicotinic Receptors in Cancer. *Front Cell Neurosci*. 2022;15:805123. DOI: 10.3389/fncel.2021.805123.
 62. Russo P, Del Bufalo A, Milic M, Salinaro G, Fini M, Cesario A. Cholinergic receptors as target for cancer therapy in a systems medicine perspective. *Curr Mol Med*. 2014;14(9):1126-38. DOI: 10.2174/1566524014666141015152601.
 63. Richter K, Papke RL, Stokes C, Roy DC, Espinosa ES, Wolf PMK, et al. Comparison of the Anti-inflammatory Properties of Two Nicotinic Acetylcholine Receptor Ligands, Phosphocholine and pCF3-diEPP. *Front Cell Neurosci*. 2022;16:779081. DOI: 10.3389/fncel.2022.779081.
 64. Vincler M, Wittenauer S, Parker R, Ellison M, Olivera BM, McIntosh JM. Molecular mechanism for analgesia involving specific antagonism of alpha9alpha10 nicotinic acetylcholine receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(47):17880-4. DOI: 10.1073/pnas.0608715103..
 65. Romero HK, Christensen SB, Di Cesare Mannelli L, Gajewiak J, Ramachandra R, Elmslie KS, et al. Inhibition of $\alpha 9\alpha 10$ nicotinic acetylcholine receptors prevents chemotherapy-induced neuropathic pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(10):E1825-E1832. DOI: 10.1073/pnas.1621433114.
 66. Huynh PN, Christensen SB, McIntosh JM. RgIA4 Prevention of Acute Oxaliplatin-Induced Cold Allodynia Requires $\alpha 9$ -Containing Nicotinic Acetylcholine Receptors and CD3+ T-Cells. *Cells*. 2022;11(22):3561. DOI: 10.3390/cells11223561.
 67. Zheng N, Christensen SB, Blakely A, Dowell C, Purushottam L, McIntosh JM, et al. Development of Conformationally Constrained α -RgIA Analogues as Stable Peptide Antagonists of Human $\alpha 9\alpha 10$ Nicotinic Acetylcholine Receptors. *J Med Chem*. 2020;63(15):8380-7. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c00613.
 68. Luo S, Zhangsun D, Harvey PJ, Kaas Q, Wu Y, Zhu X, et al. Cloning, synthesis, and characterization of α O-conotoxin GeXIVA, a potent $\alpha 9\alpha 10$ nicotinic acetylcholine receptor antagonist. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(30):E4026-35. DOI: 10.1073/pnas.1503617112.
 69. Gajewiak J, Christensen SB, Dowell C, Hararah F, Fisher F, Huynh PN, et al. Selective Penicillamine Substitution Enables Development of a Potent Analgesic Peptide that Acts through a Non-Opioid-Based Mechanism. *J Med Chem*. 2021;64(13):9271-8. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c00512.
 70. Zheng N, Christensen SB, Dowell C, Purushottam L, Skalicky JJ, McIntosh JM, et al. Discovery of Methylene Thioacetal-Incorporated α -RgIA Analogues as Potent and Stable Antagonists of the Human $\alpha 9\alpha 10$ Nicotinic Acetylcholine Receptor for the Treatment of Neuropathic Pain. *J Med Chem*. 2021;64(13):9513-24. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c00802.
 71. Li X, Hu Y, Wu Y, Huang Y, Yu S, Ding Q, et al. Anti-hypersensitive effect of intramuscular administration of α O-conotoxin GeXIVA[1,2] and GeXIVA[1,4] in rats of neuropathic pain. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016;66:112-9. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2015.12.005.
 72. Hone AJ, Servent D, McIntosh JM. $\alpha 9$ -containing nicotinic acetylcholine receptors and the modulation of pain. *Br J Pharmacol*. 2018;175(11):1915-27. DOI: 10.1111/bph.13931.
 73. Li X, Tae HS, Chu Y, Jiang T, Adams DJ, Yu R. Medicinal chemistry, pharmacology, and

- therapeutic potential of α -conotoxins antagonizing the $\alpha 9\alpha 10$ nicotinic acetylcholine receptor. *Pharmacol Ther.* 2021;222:107792. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2020.107792.
74. Salehi B, Sestito S, Rapposelli S, Peron G, Calina D, Sharifi-Rad M, et al. Epibatidine: A Promising Natural Alkaloid in Health. *Biomolecules.* 2018;9(1):6. DOI: 10.3390/biom9010006.
75. Garraffo HMS, Thomas F, Williams Michael. Epibatidine: from frog alkaloid to analgesic clinical candidates. A Testimonial to true grit! *Heterocycles.* 2009;79:207-17.
76. Daly JW, Garraffo HM, Spande TF, Decker MW, Sullivan JP, Williams M. Alkaloids from frog skin: the discovery of epibatidine and the potential for developing novel non-opioid analgesics. *Nat Prod Rep.* 2000;17(2):131-5. DOI: 10.1039/a900728h.
77. Bannon AW, Decker MW, Holladay MW, Curzon P, Donnelly-Roberts D, Puttfarcken PS, et al. Broad-spectrum, non-opioid analgesic activity by selective modulation of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Science.* 1998;279(5347):77-81. DOI: 10.1126/science.279.5347.77.
78. Lynch JJ 3rd, Wade CL, Mikusa JP, Decker MW, Honore P. ABT-594 (a nicotinic acetylcholine agonist): anti-allodynia in a rat chemotherapy-induced pain model. *Eur J Pharmacol.* 2005;509(1):43-8. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.12.034.
79. Kesingland AC, Gentry CT, Panesar MS, Bowes MA, Vernier JM, Cube R, et al. Analgesic profile of the nicotinic acetylcholine receptor agonists, (+)-epibatidine and ABT-594 in models of persistent inflammatory and neuropathic pain. *Pain.* 2000;86(1-2):113-8. DOI: 10.1016/s0304-3959(00)00233-5.
80. Rowbotham MC, Duan RW, Thomas J, Nothaft W, Backonja MM. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of ABT-594 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain.* 2009;146(3):245-52. DOI: 10.1016/j.pain.2009.06.013.
81. Bannon AW, Decker MW, Holladay MW, Curzon P, Donnelly-Roberts D, Puttfarcken PS, et al. Broad-spectrum, non-opioid analgesic activity by selective modulation of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Science.* 1998;279(5347):77-81. DOI: 10.1126/science.279.5347.77.
82. Vincler M, Wittenauer S, Parker R, Ellison M, Olivera BM, McIntosh JM. Molecular mechanism for analgesia involving specific antagonism of alpha9alpha10 nicotinic acetylcholine receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(47):17880-4. DOI: 10.1073/pnas.0608715103.
83. Wala EP, Crooks PA, McIntosh JM, Holtzman JR Jr. Novel small molecule $\alpha 9\alpha 10$ nicotinic receptor antagonist prevents and reverses chemotherapy-evoked neuropathic pain in rats. *Anesth Analg.* 2012;115(3):713-20. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31825a3c72.
84. Young T, Wittenauer S, McIntosh JM, Vincler M. Spinal alpha3beta2* nicotinic acetylcholine receptors tonically inhibit the transmission of nociceptive mechanical stimuli. *Brain Res.* 2008;1229:118-24. DOI: 10.1016/j.brainres.2008.06.086.
85. Andleeb H, Gulsevin A, Papke RL. The Functional Topology of Phenylpiperazinium Agonists and Antagonists on the Nicotinic Acetylcholine Receptor Landscape: Pointing the Way for Future Therapeutic Management of Inflammation and Neuropathic Pain. *ACS Chem Neurosci.* 2025;16(15):2901-20. DOI: 10.1021/acschemneuro.5c00216.

ARTÍCULO ESPECIAL

Consideraciones clínicas: ¿puede la nicotina influir en la experiencia del dolor?

AUTOR:**José Manuel González Mesa**

Especialista en Anestesiología y Reanimación. Jefe de Sección y Coordinador de la Unidad del Dolor.

Hospital Universitario Virgen de la Victoria (SAS). Málaga, España.

RESUMEN:

Introducción: El tabaquismo y la nicotina ejercen una influencia compleja sobre la percepción del dolor. Mientras que dosis agudas de nicotina pueden aumentar transitoriamente el umbral del dolor, la exposición crónica se asocia con mayor prevalencia de dolor crónico, hiperalgesia y menor eficacia de los tratamientos analgésicos.

Objetivos: Revisar la evidencia clínica y neurobiológica sobre los efectos de la nicotina y el tabaquismo en el dolor agudo, crónico, postoperatorio y neuropático, así como su impacto durante la abstinencia, considerando factores psicológicos y propuestas de intervención clínica.

Métodos: Revisión narrativa de estudios epidemiológicos, experimentales y de neuroimagen que exploran la interacción entre nicotina, receptores nicotínicos de acetilcolina, sistemas moduladores del dolor y factores emocionales.

Resultados: El consumo crónico de tabaco favorece la sensibilización central, incrementa la respuesta inflamatoria neuroinmune y altera la plasticidad sináptica, lo que amplifica la percepción del dolor. Los fumadores presentan mayor intensidad de dolor postoperatorio, mayor consumo de opioides y peor recuperación funcional. La abstinencia se asocia con hiperalgesia transitoria y *craving*, dificultando la cesación. Factores emocionales como ansiedad y catastrofismo potencian la percepción dolorosa y perpetúan el hábito. Los programas que integran cesación tabáquica, manejo multimodal del dolor y soporte psicológico muestran mejores resultados clínicos.

Conclusiones: El tabaquismo es un modulador negativo del dolor y debe ser evaluado de forma rutinaria en pacientes con dolor agudo y crónico. Integrar estrategias de abandono del ta-

Palabras clave: *Tabaquismo, nicotina, dolor crónico, dolor postoperatorio, sensibilización central, analgesia multimodal, cesación tabáquica.*

Key words: *Smoking, nicotine, chronic pain, postoperative pain, central sensitization, multimodal analgesia, smoking cessation.*

baco en el manejo del dolor puede mejorar la respuesta analgésica, reducir complicaciones postoperatorias y elevar la calidad de vida de los pacientes.

ABSTRACT:

Introduction: Tobacco use and nicotine exert a complex influence on pain perception. Acute nicotine exposure may transiently increase pain thresholds, whereas chronic exposure is associated with higher prevalence of chronic pain, hyperalgesia, and reduced analgesic efficacy.

Objetives: To review clinical and neurobiological evidence on the effects of nicotine and smoking on acute, chronic, postoperative, and neuropathic pain, as well as during nicotine withdrawal, considering psychological factors and clinical intervention strategies.

Methods: Narrative review of epidemiological, experimental, and neuroimaging studies exploring the interaction between nicotine, nicotinic acetylcholine receptors, pain modulatory systems, and emotional factors.

Results: Chronic smoking promotes central sensitization, increases neuroimmune inflammation, and alters synaptic plasticity, amplifying pain perception. Smokers report higher postoperative pain, greater opioid requirements, and slower functional recovery. Nicotine withdrawal is associated with transient hyperalgesia and craving, complicating cessation efforts. Psychological factors such as anxiety and catastrophizing enhance pain perception and perpetuate tobacco use. Integrated programs combining smoking cessation, multimodal pain management, and psychological support improve clinical outcomes.

Conclusions: Smoking is a negative modulator of pain and should be routinely assessed in patients with acute or chronic pain. Incorporating tobacco cessation strategies into pain management improves analgesic response, reduces postoperative complications, and enhances quality of life.

Introducción: nicotina, tabaco y dolor desde la perspectiva clínica. Panorama general del impacto del tabaco en pacientes con dolor agudo y crónico

Incluir en esta obra una reflexión entre el vínculo existente entre los efectos del tabaco y el dolor no es una decisión aleatoria, sino una necesidad clínica y sanitaria. El consumo de tabaco afecta de forma directa la experiencia del dolor, interfiriendo con la eficacia de los tratamientos, favoreciendo la cronificación de los síntomas y complicando el seguimiento terapéutico. A nivel de salud pública, el impacto es considerable y supone un mayor consumo de recursos analgésicos, incremento en la prescripción de opioides, complicaciones postoperatorias más frecuentes y, en muchos casos, abandono del tratamiento por parte del paciente.

Cuando no se aborda el tabaquismo en pacientes con dolor crónico, se deja fuera una parte esencial del problema. Integrar esta dimensión no solo ayuda a comprender mejor la fisiopatología del dolor, sino también a diseñar intervenciones más efectivas, sostenibles y adaptadas a las verdaderas necesidades del paciente.

Fumar sigue siendo uno de los factores de riesgo modificables más importantes para el desarrollo de enfermedades crónicas. Dada la elevada prevalencia de dolor crónico en las sociedades modernas, surge la necesidad de prestar atención a un aspecto con frecuencia pasado por alto: la influencia directa del tabaco sobre la experiencia dolorosa. Se ha observado que la nicotina, sustancia activa principal del tabaco, puede ejercer cierto efecto analgésico en condiciones experimentales. Ahora bien, cuando la exposición es prolongada, lo que predomina no es el alivio, sino lo contrario: mayor intensidad del dolor y una sensibilidad aumentada tanto ante estímulos agudos como crónicos (1-3).

Esta relación paradójica enfrenta dos conceptos contrapuestos. Por un lado, la nicotina parece modificar la percepción del dolor de forma puntual, probablemente por su acción sobre receptores nicotínicos tanto a nivel central como periférico, lo que interfiere temporalmente con la transmisión nociceptiva (4). Por otra parte, con el paso del tiempo esta modulación se revierte. Se ha descrito que la exposición crónica al tabaco produce cambios en el sistema nervioso que favorecen la hiperalgesia, el deterioro de los mecanismos inhibitorios del dolor y su cronificación. Estos efectos podrían explicarse por alteraciones en la plasticidad sináptica, el sistema dopaminérgico y en la existencia de inflamación neuroinmune persistente (3,5).

Según datos recientes de la Organización Mundial de la Salud (6), aproximadamente el 22 % de la

población mundial adulta continúa fumando, con cifras significativamente más elevadas entre personas que padecen dolor crónico. Una revisión sistemática publicada en *Pain Physician* (2) estimó que hasta el 40 % de los pacientes con dolor persistente son fumadores activos, una prevalencia notablemente superior al promedio poblacional. Este patrón ha sido confirmado por estudios observacionales multicéntricos, los cuales evidencian una asociación robusta entre tabaquismo y mayor incidencia de dolor musculoesquelético, dolor neuropático y fibromialgia. Estos hallazgos subrayan la importancia de reconocer el tabaquismo no solo como un hábito nocivo general, sino como un factor de riesgo específico en el ámbito del dolor.

Más allá de lo biológico, el consumo de tabaco actúa también como una forma aprendida de afrontamiento y muy especialmente en personas con dolor crónico. Muchos pacientes relatan que fuman para sobrellevar el sufrimiento físico o emocional. La nicotina les proporciona, aunque sea por poco tiempo, una sensación de alivio. Sin embargo, esta mejoría es engañosa: los datos muestran que quienes fuman y viven con dolor crónico suelen tener un peor funcionamiento global, mayor intensidad del dolor y una menor respuesta a tratamientos analgésicos habituales (7-10).

No se trata solo del dolor crónico. Los efectos del tabaco también impregnán el dolor agudo. Se ha comprobado que los fumadores, tras una cirugía, suelen experimentar más dolor, requieren dosis más altas de opioides y se recuperan más lentamente (11,12). Esta mayor vulnerabilidad podría deberse a múltiples causas, entre ellas, una respuesta farmacodinámica alterada y factores psicológicos como ansiedad, síntomas depresivos o baja tolerancia al malestar, condiciones frecuentes entre fumadores de larga data (13,14) (Tabla I).

Otro aspecto clave es el papel de la abstinencia. Al dejar de fumar, muchas personas experimentan un aumento del dolor, lo cual desmotiva el intento de cesación tabáquica. Este fenómeno genera un ciclo difícil

de romper: el dolor incita al consumo, y el consumo agrava el dolor (15,16).

Además, hay diferencias individuales importantes. Por ejemplo, en mujeres fumadoras se ha observado una relación más marcada entre el consumo de tabaco y la percepción de dolor, lo que apunta a la influencia de factores biológicos, psicológicos y sociales en esta compleja interacción (17).

Neurobiología del dolor y posibles vías de interacción con la nicotina. Receptores, neurotransmisores y redes neuronales implicadas en la experiencia dolorosa

Efectos agudos de la nicotina sobre la percepción del dolor

En condiciones agudas, la nicotina ha mostrado efecto analgésico, principalmente a través de su acción sobre los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR), localizados tanto en el sistema nervioso central como periférico. Esta activación promueve la liberación de neurotransmisores como dopamina, serotonina y noradrenalina, que a su vez facilitan la modulación descendente del dolor y reducen la excitabilidad de las vías nociceptivas espinales (15,16). A corto plazo, este mecanismo puede elevar el umbral del dolor, disminuir la percepción de estímulos nocivos y generar una sensación transitoria de alivio. No obstante, estos efectos son limitados en el tiempo, y su intensidad varía en función de factores individuales como el sexo, el estado emocional, el tipo de dolor y la vía de administración utilizada (17,18).

Efectos crónicos del humo del tabaco sobre la sensibilidad al dolor

Cuando el consumo se vuelve sostenido, los efectos iniciales tienden a invertirse. A diferencia de la nicotina pura, el humo del tabaco contiene múltiples compuestos proinflamatorios, como la acroleína, el

Tabla I. Efectos neurobiológicos de la nicotina relacionados con el dolor.

Mecanismo afectado	Efecto de la nicotina	Implicación en el dolor	Tipo de efecto
Receptores nicotínicos (nAChR)	Activación o desensibilización según dosis/duración	Modulador dual del umbral de dolor	Mixto
Sistema dopaminérgico	Aumento de liberación de dopamina	Refuerzo conductual; impacto en dolor crónico	Crónico
Eje HPA y cortisol	Activación del eje y elevación de cortisol	Influencia en el dolor inflamatorio y estrés	Mixto
Vía serotoninérgica	Modulación de receptores 5-HT	Cambios en percepción nociceptiva	Agudo
Endorfinas y sistema opioide endógeno	Disminución a largo plazo	Aumento de sensibilidad al dolor	Crónico

Esta tabla resume los principales mecanismos neurobiológicos afectados por la nicotina, detallando cómo influyen en el dolor y especificando si los efectos son agudos, crónicos o mixtos.

formaldehído, los radicales libres y el monóxido de carbono, induciendo neurotoxicidad e inflamación sistémica persistente (19,20). Estos componentes pueden alterar la función neuronal, dañar la microcirculación y activar de manera crónica las células gliales, generando un entorno propicio para la sensibilización central.

Desde el punto de vista clínico, se ha observado que los fumadores crónicos presentan una mayor prevalencia de hiperalgesia, menor umbral al dolor y peor respuesta a tratamientos analgésicos convencionales, especialmente los opioides (21,22). Este patrón se ha documentado incluso después de intentos de cesación tabáquica, lo que sugiere que los cambios inducidos por el tabaquismo en el sistema nociceptivo pueden ser prolongados o irreversibles.

Sistema colinérgico nicotínico: papel en la analgesia y la hiperalgesia inducida

El sistema colinérgico nicotínico cumple una función central en la modulación del dolor. Los receptores nAChR, especialmente los subtipos $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 7$, están ampliamente distribuidos en estructuras clave para la percepción y regulación del dolor, incluyendo la médula espinal, el tálamo, la corteza cingulada y la ínsula (16,17). En contextos agudos, su activación puede inducir un efecto analgésico significativo al potenciar la liberación de neurotransmisores inhibitorios y regular la actividad de interneuronas espinales.

Sin embargo, la exposición prolongada a nicotina altera esta dinámica. Con el tiempo, se produce una desensibilización de los nAChR, una disminución de su expresión y un cambio en la sensibilidad del sistema dopamínérgetico, todo lo cual favorece la aparición de hiperalgesia y tolerancia farmacológica (23). En estudios preclínicos, se ha demostrado que esta desregulación promueve una hiperexcitabilidad neuronal sostenida, que perpetúa el estado de dolor crónico (24).

Además, la nicotina tiene la capacidad de activar microglía y astrocitos, células que participan activamente en la génesis de la neuroinflamación. Esta activación glial conduce a la liberación mantenida de citoquinas proinflamatorias como la interleucina-1 β (IL-1 β), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina-6 (IL-6), las cuales sensibilizan los receptores NMDA y amplifican la señal nociceptiva (20,25). Este mecanismo de inflamación neurogénica representa una de las principales vías por las que el tabaquismo crónico contribuye a la cronificación del dolor.

En conjunto, el sistema colinérgico nicotínico ilustra cómo una misma vía puede mediar efectos opuestos. Comprender esta dualidad es esencial para diseñar estrategias terapéuticas que contemplen tanto el control del dolor como el abordaje del tabaquismo en pacientes con dolor crónico (26).

Efectos diferenciales de la nicotina en dolor agudo vs. crónico. Influencia en umbrales del dolor, percepción subjetiva y respuestas a tratamientos

Como se ha expuesto hasta ahora, la nicotina ejerce un efecto complejo sobre la experiencia del dolor. La forma en la que se modifican los umbrales, la percepción del dolor desde una perspectiva subjetiva y la respuesta al tratamiento analgésico están profundamente influenciadas por la duración de la exposición a esta sustancia y por las adaptaciones que genera en el sistema nervioso.

Diferencias entre el dolor agudo y crónico a nivel neurobiológico

El dolor agudo actúa como una señal protectora frente a un daño tisular, es de aparición rápida, autolimitado en el tiempo y, por lo general, responde bien al tratamiento. En cambio, el dolor crónico persiste más allá del tiempo esperado de recuperación y se relaciona con fenómenos como la sensibilización central, la alteración de la plasticidad sináptica y la disfunción de los sistemas que modulan el dolor (27,28). Estas diferencias explican por qué una misma sustancia como la nicotina puede generar respuestas opuestas según el escenario clínico en el que actúe.

Cambios en los umbrales de dolor

En condiciones experimentales, se ha observado que una dosis aguda de nicotina puede elevar el umbral al dolor, lo que implica una menor percepción de los estímulos nociceptivos. Este efecto se relaciona con la activación de los receptores nicotínicos colinérgicos y la liberación de neurotransmisores como dopamina y serotonina (29). No obstante, esta acción es transitoria. Cuando el consumo se vuelve sostenido, ocurre una desensibilización progresiva de dichos receptores, acompañada de alteraciones en la expresión de genes y en la funcionalidad de regiones clave para la percepción del dolor, como el tálamo, la corteza prefrontal y la corteza cingulada (23,30). Este proceso conduce a una hipersensibilidad creciente y a una menor eficacia terapéutica, sobre todo en pacientes con dolor persistente (Tabla II).

Percepción subjetiva y respuesta clínica

Frente al dolor agudo, muchas personas perciben la nicotina como una herramienta eficaz para mitigar el malestar, lo cual refuerza su consumo (31). En cambio, cuando se afronta dolor crónico, el patrón cambia y los fumadores tienden a reportar un mayor grado de sufrimiento con una respuesta más limitada a los tratamientos estándar (1,3).

Este fenómeno no puede explicarse únicamente desde la neurobiología. Aspectos emocionales como el estrés, la ansiedad y la depresión influyen notablemente en la percepción del dolor y tienden a empeorar el pronóstico clínico en personas fumadoras (32).

Tabla II. Asociación entre tabaquismo y diferentes tipos de dolor crónico.

Tipo de dolor	Evidencia de asociación	Comentario clínico
Dolor lumbar	Alta	Asociación consistente; empeoramiento del pronóstico
Dolor neuropático	Moderada	El tabaquismo potencia mecanismos de neuroinflamación
Cefalea crónica	Alta	Fuerte relación con migraña y cefalea tensional
Fibromialgia	Moderada	Mayor intensidad de síntomas en fumadores
Dolor postoperatorio persistente	Alta	Tabaquismo como factor de riesgo conocido

Esta tabla resume la relación entre el consumo de tabaco y los diversos tipos de dolor crónico, indicando el grado de evidencia existente y los comentarios clínicos más relevantes.

Repercusiones clínicas y vías terapéuticas

Los hallazgos actuales sugieren que el tratamiento del dolor en personas fumadoras debe contemplarse desde una perspectiva integral. Es fundamental considerar la cesación tabáquica como parte del plan terapéutico, no solo por sus beneficios sistémicos, sino porque el tabaquismo interfiere directamente en la eficacia de los analgésicos. La identificación de subgrupos vulnerables (especialmente aquellos con trastornos emocionales asociados) puede permitir una intervención más ajustada a las necesidades reales del paciente (16).

Dolor postoperatorio y nicotina: ¿efecto protector o perjudicial? Revisión de estudios sobre incidencia y severidad del dolor postquirúrgico en fumadores

Aunque se ha tratado el dolor postoperatorio con el uso de nicotina administrada por vía intranasal o parches transdérmicos en el periodo perioperatorio, un metanálisis de la base Cochrane indicó que, si bien puede observarse una reducción leve del dolor, este beneficio no justifica su incorporación sistemática en la práctica clínica (33).

Los pacientes fumadores necesitan más opioides tras una cirugía. Esta mayor demanda se asocia con un aumento tanto en la intensidad como en la duración del dolor postoperatorio, especialmente en intervenciones mayores. Entre las posibles causas se encuentran la desensibilización de los receptores nicotínicos $\alpha 4\beta 2$ y las alteraciones en el sistema dopaminérgico (2,34).

En este sentido, algunos ensayos clínicos han probado el uso de parches de nicotina como complemento del tratamiento analgésico. En una investigación doble ciego realizada durante el postoperatorio de laparoscopias, el uso transdérmico logró reducir ligeramente la necesidad de morfina. Sin embargo, la aparición de efectos secundarios como náuseas, vértigo o hipertensión limitaron su utilidad clínica (35) (Tabla III).

Dolor postoperatorio y respuesta a analgésicos

Los fumadores tienden a manifestar niveles de dolor más elevados durante las primeras 72 horas después de la cirugía, en comparación con personas no fumadoras (36). Esta diferencia puede estar relacionada con la alteración de los mecanismos naturales de modulación del dolor y con una respuesta inflamatoria más marcada.

Además, el consumo crónico de nicotina altera la forma en la que los opioides actúan en el organismo. Esto implica que los fumadores desarrollan una menor sensibilidad a estos fármacos, lo que obliga a utilizar dosis más altas para lograr un efecto similar al de los no fumadores (37). Esta situación, a su vez, incrementa el riesgo de efectos adversos y de complicaciones respiratorias en el postoperatorio.

Algunos estudios han sugerido que dosis controladas de nicotina podrían potenciar la acción analgésica de ciertos opioides, pero este beneficio puntual se ve contrarrestado por el efecto rebote que se produce durante la abstinencia, generando un estado de hiper-sensibilidad dolorosa que refuerza el ciclo de consumo (21,38) (Tabla IV).

Complicaciones quirúrgicas y evolución clínica

El tabaquismo se ha vinculado con un aumento de complicaciones tras la cirugía, como infecciones del sitio quirúrgico, retraso en la cicatrización de las heridas y una mayor probabilidad de reintervención (39). Estos factores repercuten negativamente en la recuperación funcional y aumentan los costes del tratamiento.

Entre los mecanismos que explican estas complicaciones están la vasoconstricción inducida por la nicotina, la hipoxia tisular y la disfunción de células clave para la reparación como fibroblastos y células endoteliales. El paciente fumador supone un desafío adicional, tanto en el control del dolor como en la evolución postoperatoria (40).

Enfoque clínico y estrategias de intervención

Reconocer el efecto de la nicotina en el contexto quirúrgico es crucial para planificar una atención eficaz y segura. El historial de tabaquismo debe considerarse activamente durante la valoración preoperatoria, y las estrategias terapéuticas deben

Tabla III. Efectos bidireccionales entre dolor crónico y consumo de tabaco.

Impacto del tabaco en el dolor crónico	Impacto del dolor crónico en el consumo de tabaco
Aumento de sensibilización central	Incremento del consumo como automedicación
Disminución de eficacia analgésica	Dificultad para el abandono por refuerzo negativo
Activación de vías inflamatorias	Uso como estrategia de afrontamiento ineficaz
Alteración del sueño y fatiga	Mayor dependencia en pacientes con dolor crónico

Se resumen los efectos mutuos entre el tabaquismo y el dolor crónico, mostrando cómo ambos se influyen recíprocamente en aspectos clínicos y conductuales.

Tabla IV. Implicaciones clínicas del tabaquismo en el tratamiento del dolor.

Área clínica	Implicación del tabaquismo	Recomendación práctica
Evaluación del dolor	Possible infraestimación del tabaquismo	Incluir hábitos tabáquicos en la anamnesis
Manejo farmacológico	Menor respuesta a opioides y AINE	Ajustar dosis y combinar estrategias
Cirugía y postoperatorio	Mayor riesgo de dolor persistente	Promover cese preoperatorio
Técnicas intervencionistas	Riesgo de fracaso o complicaciones	Valorar cese previo al procedimiento
Planificación integral	Comorbilidades asociadas (ansiedad, insomnio)	Enfoque multidisciplinar y derivación a cesación

Implicaciones clínicas relevantes del tabaquismo en distintos aspectos del tratamiento del dolor, ofreciendo recomendaciones prácticas para el manejo integral.

combinar medidas de cesación tabáquica con protocolos de analgesia individualizados.

Nicotina y dolor neuropático: hipótesis y evidencia clínica. Estudios en pacientes con neuropatías periféricas, radiculopatías o dolor central

Cuando abordamos el tratamiento de neuropatías periféricas, radiculopatías y dolor central en pacientes fumadores es prioritario entender cómo esta sustancia influye en los mecanismos que subyacen a la generación y mantenimiento del dolor.

Mecanismos implicados y efectos analgésicos temporales

La nicotina ejerce su acción principalmente a través de los receptores nicotínicos de acetilcolina, especialmente los subtipos $\alpha 4\beta 2$ y $\alpha 7$, presentes en el sistema nervioso central y periférico. Estos receptores no solo modulan la transmisión del dolor, sino que también regulan procesos inflamatorios. En modelos animales de dolor neuropático, la administración de nicotina ha mostrado una reducción temporal del dolor, atribuida a la inhibición de citoquinas proinflamatorias como el TNF- α y la IL-1 β , así como a la regulación de canales iónicos vinculados a la percepción dolorosa (25,41).

Nicotina en neuropatía periférica

La exposición continua a la nicotina puede provocar cambios mal adaptativos en las vías que procesan el dolor. En estudios preclínicos, se ha identificado que la

estimulación prolongada de los receptores nAChR altera la excitabilidad neuronal, la función de la glía y perpetúa un estado de hipersensibilidad (42). A pesar de que la administración aguda de nicotina puede reducir temporalmente el dolor, su uso sostenido lleva a una pérdida de eficacia, desensibilización receptorial y aumento de la neuroinflamación (43).

En personas con neuropatía periférica y antecedentes de tabaquismo, estos cambios se manifiestan clínicamente como un mayor nivel de dolor, peor calidad de vida y mayor interferencia funcional. Entre los factores implicados se incluyen el daño oxidativo inducido por la nicotina, la afectación de la microcirculación y una menor capacidad de regeneración nerviosa.

Impacto sobre el dolor radicular y central

En lo que respecta al dolor radicular y central, la nicotina parece tener un efecto aún más desafiante. Pacientes fumadores con lumbociatalgia han mostrado una menor respuesta al tratamiento farmacológico, probablemente debido a un metabolismo acelerado de los analgésicos y a cambios en los receptores del sistema de recompensa (41,44).

Además, la nicotina puede interferir con vías de procesamiento central como las redes mesolímbicas y talámicas, alterando la integración sensorial de la señal nociceptiva. También puede afectar la transmisión gabaérgica y opioide, lo cual contribuye a una mayor severidad de los síntomas en pacientes con dolor central (45) (Tabla IV).

Abordaje clínico y propuestas terapéuticas

Desde una perspectiva asistencial, es clave reconocer que la nicotina actúa como un modulador activo del dolor neuropático. Por ello, es imprescindible incorporar

la evaluación del consumo de nicotina al diseño del tratamiento, considerando tanto los efectos sobre la fisiología del dolor como sus interacciones con los medicamentos analgésicos.

Las estrategias que combinan el abandono del tabaco con programas multidisciplinarios de manejo del dolor han demostrado ser más eficaces. Incluir intervenciones psicológicas, tratamientos dirigidos al sistema colinérgico y opciones de neuromodulación puede ofrecer un enfoque más adaptado a este tipo de pacientes (46).

Fumadores crónicos y sensibilización central. Relación entre tabaquismo, hiperalgésia, alodinia y disfunción del sistema modulador descendente en fumadores crónicos y sensibilización central

La asociación entre el consumo crónico de tabaco y los procesos de sensibilización central ha cobrado especial relevancia en la comprensión moderna del dolor persistente. Diversas investigaciones recientes han aportado evidencia sólida sobre cómo el uso prolongado de nicotina incrementa la vulnerabilidad a formas intensificadas de dolor y deteriora los mecanismos neurológicos encargados de regular su percepción (47,48). Este apartado examina los mecanismos que explican esta interacción y sus implicaciones clínicas.

Sensibilización central y tabaquismo: un círculo vicioso

La sensibilización central implica un estado de mayor reactividad del sistema nervioso central ante estímulos nociceptivos, generando respuestas amplificadas como la hiperalgésia (dolor aumentado frente a estímulos dolorosos) y la alodinia (dolor ante estímulos inocuos). En fumadores crónicos, diversos mecanismos biológicos contribuyen a favorecer esta respuesta exacerbada (49,50).

Uno de los factores principales es la alteración progresiva de los receptores nicotínicos de acetilcolina ($nAChR$). La exposición continuada a nicotina modifica su expresión y funcionalidad, especialmente en áreas clave del cerebro como la sustancia gris periacueductal y la corteza cingulada anterior, reduciendo la capacidad del cuerpo para controlar el dolor de forma natural (51).

Además, el tabaquismo estimula de manera persistente la activación de células gliales como microglía y astrocitos. Esto genera un entorno inflamatorio crónico a través de la liberación sostenida de mediadores como TNF- α , IL-1 β e IL-6, que facilitan la transmisión del dolor al sensibilizar los receptores NMDA (52).

La nicotina también actúa como un estresor prolongado que altera la regulación del eje hipotalámico-hipo-

fisario-adrenal. Esta disfunción conlleva una producción deficiente de cortisol, hormona esencial para controlar la inflamación, lo que agrava la percepción del dolor, en especial en personas con trastornos como ansiedad o depresión (51).

En cuanto a la plasticidad sináptica, el tabaco modifica la expresión de proteínas como el BDNF y factores de transcripción como el CREB, lo que refuerza los circuitos nociceptivos y consolida vías cerebrales anómalas relacionadas con el dolor persistente (49).

Evidencia clínica y estudios de imagen cerebral

Diversos estudios clínicos y de neuroimagen han corroborado los efectos perjudiciales del tabaquismo sobre el sistema nervioso de personas con dolor crónico. Estas investigaciones demuestran que la exposición a la nicotina afecta directamente la arquitectura cerebral relacionada con la percepción y regulación del dolor (48,53).

Desde el punto de vista clínico, los fumadores presentan una mayor prevalencia e intensidad de dolor crónico, incluso tras ajustar por otros factores de riesgo. Además, se observan tasas más elevadas de hiperalgésia y alodinia, junto a una respuesta menos efectiva a tratamientos analgésicos convencionales (47).

Las técnicas de neuroimagen funcional, como la resonancia magnética funcional (fMRI), han identificado patrones de activación anómalos en estructuras como la ínsula, la amígdala, la corteza cingulada anterior y la sustancia gris periacueductal. Estas regiones están directamente involucradas en la experiencia emocional y sensorial del dolor (48).

Por otra parte, los estudios morfométricos han detectado una disminución del volumen de materia gris en el tálamo y el cerebelo de fumadores crónicos. Técnicas como la tomografía por emisión de positrones (PET) también muestran desequilibrios en la actividad metabólica entre corteza prefrontal y sistema límbico.

Desde un punto de vista inflamatorio, los biomarcadores como la proteína C reactiva ultrasensible (hsCRP) y ciertas citocinas proinflamatorias aparecen elevados en fumadores con dolor crónico, lo que indica un estado inflamatorio persistente que contribuye a la sensibilización central (52).

Estos hallazgos estructurales y funcionales permiten elaborar un mapa cerebral del impacto del tabaquismo sobre los sistemas de control del dolor, proporcionando una base sólida para plantear tratamientos individualizados y eficaces.

Consideraciones clínicas y abordaje terapéutico

La identificación del consumo de tabaco debe formar parte del protocolo clínico inicial y guiar el diseño de estrategias analgésicas personalizadas (47,51).

El abandono del tabaco no solo mejora la salud general, sino que puede reducir la inflamación sistémica y restaurar, al menos parcialmente, la funcionalidad del sistema inhibidor descendente del dolor. Este cambio favorece una mayor respuesta a tratamientos farmacológicos tradicionales (52).

También es relevante adaptar la farmacoterapia a las modificaciones farmacodinámicas y farmacocinéticas propias de los fumadores, quienes suelen requerir dosis más altas de opioides y presentan mayor riesgo de hiperalgesia. En estos casos, neuromoduladores como la duloxetina o los gabapentinoides pueden resultar más eficaces (51).

Las técnicas intervencionistas como los bloqueos nerviosos o la neuromodulación eléctrica pueden ser útiles, pero es fundamental acompañarlas de intervenciones que aborden la conducta adictiva y los aspectos emocionales vinculados al dolor (49).

Percepción del dolor en relación con la abstinencia de nicotina. Estudios en fumadores en proceso de cese: hiperactividad nociceptiva, craving y umbral del dolor

El periodo de abstinencia a la nicotina representa una fase especialmente delicada en el proceso de deshabituación tabáquica, con consecuencias directas sobre la percepción del dolor. Investigaciones clínicas han evidenciado que quienes dejan de fumar suelen experimentar una mayor sensibilidad al dolor de forma transitoria, como resultado de la alteración de los sistemas neuromoduladores y del incremento del estrés fisiológico asociado a la abstinencia (15) (Tabla V).

Durante este periodo, la actividad de los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) se reduce significativamente, lo que compromete la eficacia de los mecanismos

descendentes de inhibición del dolor. Esta disfunción da lugar a un fenómeno conocido como hiperalgesia por abstinencia, en el que estímulos habitualmente tolerables son percibidos como dolorosos (54). A su vez, el *craving* por consumir nicotina se relaciona con la activación de estructuras cerebrales implicadas en la percepción emocional del dolor, como la ínsula y la amígdala (44).

La interacción entre el deseo de fumar y el dolor genera una experiencia más intensa y difícil de gestionar, lo cual puede obstaculizar los esfuerzos de abandono del tabaco. Estudios de neuroimagen funcional han mostrado una mayor actividad del sistema límbico y una disminución de la función de la corteza prefrontal dorsolateral durante la abstinencia, lo que sugiere una vulnerabilidad neurocognitiva al dolor en esta etapa (45).

Desde la práctica clínica, este incremento del dolor durante la abstinencia puede comprometer la adherencia al tratamiento para dejar de fumar. Por ello, se aconseja combinar intervenciones farmacológicas, como los parches de nicotina o la vareniclina— con estrategias conductuales y educativas orientadas a controlar tanto el *craving* como la respuesta dolorosa (46).

Comprender de forma más precisa cómo la abstinencia de nicotina modifica el umbral y la tolerancia al dolor permite identificar a los pacientes con mayor riesgo de recaída y diseñar intervenciones más eficaces que aborden de forma integrada tanto la dependencia como el control del dolor.

Influencia del estado afectivo y psicológico vinculado al consumo de nicotina. Ansiedad, depresión, catastrofismo y su interacción con la percepción del dolor

En este apartado vamos a profundizar en la relación entre nicotina, afectividad y dolor, poniendo especial

Tabla V. Evolución clínica del dolor tras la cesación tabáquica en distintos subgrupos de pacientes

Condición clínica	Cambio en intensidad del dolor (a los 3-6 meses)	Mejoría funcional reportada	Recomendación práctica	Fuente principal
Dolor lumbar crónico	Disminución leve-moderada (1-2 puntos EVA)	Sí (mejor movilidad lumbar)	Sí (↓ 15-30 %)	Long y cols., 2023
Fibromialgia	Disminución moderada en intensidad y fatiga	Parcial (en combinación con psicoterapia)	No significativa	Patterson y cols., 2012
Neuropatía diabética	Disminución leve; mejora del sueño	Parcial (↓ parestesias nocturnas)	No concluyente	Wang y cols., 2022
Dolor postquirúrgico persistente	Reducción significativa al mes 3 postcesación	Sí (↓ discapacidad funcional)	Sí (↓ consumo diario de opioides)	Khan y cols., 2019
Dolor musculoesquelético difuso	Disminución progresiva sostenida (hasta 30 %)	Sí (mejora en escalas de discapacidad)	Sí (↓ necesidad de rescates)	Palma y cols., 2022

EVA: Escala Visual Análoga. La mejoría funcional se refiere a reportes subjetivos y/o medición mediante escalas validadas. Los datos se basan en estudios observacionales, metanálisis y cohortes retrospectivos. La cesación tabáquica se asoció con mejoras parciales, pero clínicamente relevantes en diversos parámetros del dolor crónico.

énfasis en fenómenos como la hiperalgesia, el catastrofismo y la modulación del umbral doloroso.

El papel del estado afectivo en el uso de nicotina

Diversas investigaciones han señalado que existe una fuerte asociación entre el consumo de nicotina y niveles elevados de ansiedad o depresión. En particular, se ha observado que fumadores con mayor sintomatología ansiosa o depresiva tienden a presentar una dependencia más marcada hacia la nicotina y una necesidad más intensa de fumar (55). Esta relación sugiere que muchas personas utilizan el tabaco como una forma de automedicación frente al malestar emocional, lo que, paradójicamente, puede intensificar la percepción del dolor.

El catastrofismo, entendido como la predisposición a esperar lo peor ante situaciones estresantes o amenazantes, también desempeña un papel clave. Individuos con elevados niveles de catastrofismo tienden a describir una experiencia dolorosa más intensa y una mayor ansiedad, lo que a menudo dificulta sus intentos por dejar de fumar (56).

Hiperactividad nociceptiva en contextos de malestar emocional

Durante el proceso de abandono del tabaco, no es raro que se intensifique la respuesta del organismo frente a estímulos dolorosos. Este fenómeno, conocido como hiperactividad nociceptiva, está relacionado con una reducción en la liberación de neurotransmisores como la serotonina y las endorfinas, sustancias que naturalmente ayudan a modular el dolor (55). A medida que disminuye su disponibilidad, la sensibilidad al dolor tiende a aumentar, lo cual puede coincidir con un deseo más agudo de volver a fumar (57,58).

Estrés y dolor: una relación interdependiente

El estrés sostenido y los trastornos afectivos no solo alimentan el impulso de fumar, sino que están profundamente implicados en la experiencia del dolor. Factores como las dificultades relacionales, la baja autoestima o la ansiedad crónica han demostrado estar vinculados a una mayor severidad en los síntomas dolorosos. En enfermedades como la fibromialgia, por ejemplo, se ha documentado que el sufrimiento emocional se traduce en un aumento de la percepción del dolor físico (59,60).

Intervención emocional y abordaje del dolor

Afortunadamente, existen enfoques terapéuticos que abordan simultáneamente el componente emocional y la percepción del dolor. La terapia cognitivo-conductual ha demostrado ser eficaz tanto para disminuir los síntomas de ansiedad y depresión como para mejo-

rar la vivencia del dolor en personas que están dejando de fumar (61). Esta evidencia refuerza la importancia de una intervención multidisciplinaria, integrando psicología y medicina del dolor, especialmente en pacientes con dependencia a la nicotina.

Implicaciones clínicas para el manejo del dolor en pacientes fumadores. Consideraciones sobre tolerancia farmacológica, respuesta analgésica y abordaje multimodal

Tolerancia farmacológica: un reto en pacientes fumadores

La exposición sostenida a la nicotina puede generar una mayor necesidad de fármacos analgésicos para alcanzar niveles adecuados de alivio, especialmente en el caso de los opioides. Se ha descrito que personas con historial de tabaquismo requieren dosis superiores a las habituales, sin que ello garantice una mejoría proporcional del dolor (62). Esta tolerancia incrementada parece estar relacionada con alteraciones en el metabolismo de los fármacos y en la sensibilidad de los receptores implicados en la analgesia (63).

A nivel neurobiológico, se ha observado una desensibilización de los receptores nicotínicos tipo β_2 , lo que contribuye a una disminución en la eficacia del sistema endógeno de modulación del dolor. Durante la abstinencia, este problema se acentúa, ya que a la reducción del efecto de los analgésicos se suma una mayor sensibilidad al dolor derivada de la deprivación nicotínica (63). Esta combinación genera un contexto clínico complejo, donde simplemente aumentar las dosis puede resultar ineficaz e incluso peligroso.

Respuesta analgésica y factores psicosociales

La manera en que las personas fumadoras responden al tratamiento del dolor también está condicionada por factores emocionales. La ansiedad, la depresión y una visión catastrófica del dolor son más frecuentes entre fumadores y pueden reducir la efectividad de los tratamientos. En el contexto postoperatorio, por ejemplo, hay evidencia de que los fumadores refieren mayores niveles de dolor a pesar de recibir analgesia adecuada según escalas como la EVA (11).

Esta menor eficacia terapéutica también se ha documentado en pacientes con dolor crónico, especialmente cuando existen antecedentes de trastornos del estado de ánimo o dependencia marcada a la nicotina (64,65). Esto subraya la necesidad de una valoración que contemple no solo los aspectos físicos del dolor, sino también el perfil emocional y conductual del paciente.

El enfoque multimodal: un modelo más eficaz

Por la complejidad de estos casos, el abordaje del dolor en personas fumadoras no debe limitarse a lo farmacológico. Las estrategias multimodales, que combinan tratamientos farmacológicos con intervenciones psicológicas, conductuales y educativas, han demostrado ser más eficaces. Incluir herramientas como la terapia cognitivo-conductual, el ejercicio físico adaptado o programas de *mindfulness* puede contribuir no solo a mejorar el control del dolor, sino también a facilitar el abandono del tabaco (66).

La educación del paciente sobre la relación entre tabaquismo y dolor también desempeña un papel clave. Cuando las personas comprenden cómo su hábito influye negativamente en su sintomatología, suelen mostrar una mayor disposición a implicarse en su propio proceso terapéutico (67).

Desde la práctica asistencial, este conocimiento debe traducirse en protocolos adaptados. La historia clínica debería incluir una evaluación sistemática del consumo de tabaco y del estado emocional del paciente. Es fundamental que el equipo sanitario, incluyendo profesionales de medicina, enfermería y psicología, esté preparado para detectar signos de tolerancia a los analgésicos, hiperalgesia por abstinencia y posibles dificultades en la adherencia al tratamiento.

En el ámbito perioperatorio, se recomienda considerar estrategias como la rotación de opioides o la combinación con fármacos coadyuvantes no opioides, adaptando el manejo analgésico a las características del paciente fumador (67,68). Además, los programas integrados que abordan simultáneamente el control del dolor y el abandono del tabaco representan una alternativa que debería ser explorada e implementada con mayor frecuencia (69).

Conclusiones y recomendaciones clínicas sobre el vínculo entre tabaquismo y dolor

En los últimos años, se ha acumulado un volumen importante de evidencia que respalda el papel del tabaquismo como un factor modulador negativo de la experiencia del dolor. A continuación, se sintetizan las conclusiones más relevantes y se proponen orientaciones clínicas para optimizar el abordaje terapéutico en personas fumadoras con dolor crónico.

Principales conclusiones

- Efecto dual de la nicotina sobre el dolor.** La nicotina puede generar una analgesia momentánea en situaciones agudas; sin embargo, su consumo prolongado tiende a sensibilizar los

mecanismos del dolor, favoreciendo un estado de hiperalgesia y disminuyendo la efectividad de los analgésicos tradicionales, especialmente los opioides (9,31). Esto implica que las personas fumadoras podrían requerir dosis más altas para lograr un control similar al de quienes no fuman (70).

- Relación entre estado emocional y dolor.** Factores psicológicos como la ansiedad, la depresión y el catastrofismo son más comunes entre quienes consumen nicotina. Estas condiciones aumentan la percepción del dolor y limitan la respuesta al tratamiento (22,71). Además, recurrir al tabaco como forma de autorregulación emocional puede agravar la experiencia dolorosa, particularmente durante los períodos de abstinencia (72).
- Craving y sensibilidad al dolor.** El deseo intenso de fumar durante la abstinencia está vinculado a una mayor sensibilidad al dolor. Este fenómeno parece estar relacionado con una disfunción en los sistemas endógenos encargados de modular el dolor, cuyo rendimiento se ve reducido cuando falta nicotina (72,73). Este patrón representa una barrera significativa para quienes intentan dejar de fumar y presentan dolor crónico.

Recomendaciones clínicas

- Adoptar un enfoque terapéutico integral.** La intervención no debe centrarse únicamente en los fármacos. Es recomendable incorporar técnicas de manejo emocional como la terapia cognitivo-conductual, prácticas de *mindfulness* y apoyo conductual. Estas estrategias pueden mejorar tanto el control del dolor como la regulación afectiva (74).
- Ajustar el tratamiento farmacológico según la tolerancia.** Dada la menor sensibilidad a los opioides observada en personas fumadoras, es aconsejable ajustar el tratamiento de forma personalizada. Puede ser útil considerar la rotación de opioides o el empleo de fármacos coadyuvantes como los antidepresivos duales o los anticonvulsivantes (22,73).
- Integrar la cesación tabáquica al plan terapéutico.** Explicar al paciente cómo el tabaquismo afecta su dolor puede aumentar su motivación para dejar el hábito. Incluir programas de cesación dentro del tratamiento del dolor mejora la evolución clínica y promueve un mejor estado general de salud (12).
- Acompañar activamente el proceso de abstinencia.** Durante los primeros días o semanas

tras dejar de fumar, es frecuente que el dolor se intensifique. Un seguimiento estrecho, que incluya apoyo emocional y control de los síntomas, puede ayudar a prevenir recaídas y facilitar una mejor respuesta al tratamiento (75).

Futuras líneas de intervención

- 1. Profundizar en la relación entre dolor, tabaquismo y salud mental.** Se necesita seguir investigando cómo interactúan estas tres variables para identificar perfiles clínicos específicos que respondan mejor a ciertas estrategias terapéuticas (71,76).
- 2. Buscar biomarcadores de predicción terapéutica.** La identificación de marcadores biológicos que anticipen la respuesta al dolor en personas fumadoras puede abrir la puerta a tratamientos personalizados y más eficaces.
- 3. Diseñar programas integrales de educación y tratamiento.** El desarrollo de herramientas que integren información sobre dolor, salud mental y cesación tabáquica podría ser clave para mejorar la adherencia y los resultados clínicos.
- 4. Evaluar enfoques específicos durante la cesación.** Es fundamental investigar cómo adaptar los protocolos de manejo del dolor cuando el paciente se encuentra en proceso de dejar de fumar, con el fin de prevenir recaídas y optimizar la analgesia.

Conclusión

La interacción entre el tabaquismo, el dolor y los estados emocionales negativos configura un escenario complejo que requiere una atención clínica ajustada y sensible. Superar el impacto del tabaco sobre la percepción del dolor implica ir más allá del alivio sintomático y abordar de forma coordinada los aspectos psicológicos, conductuales y neurobiológicos implicados. Integrar activamente la cesación tabáquica como parte del tratamiento del dolor no solo mejora la eficacia terapéutica, sino que representa una vía concreta para elevar la calidad de vida de quienes lo padecen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shi Y, Weingarten TN, Mantilla CB, Hooten WM, Warner DO. Smoking and pain: pathophysiology and clinical implications. *Anesthesiology*. 2010;113(4):977-92. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181ebdaf9.
2. Wang YC, Wang CW, Wu HL, Cata JP, Huang SY, Wu YM, et al. Cigarette smoking, opioid consumption, and pain intensity after major surgery: An observational study. *J Chin Med Assoc*. 2023;86(4):440-8. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000895.
3. Iida H, Yamaguchi S, Goyagi T, Sugiyama Y, Taniguchi C, Matsubara T, Yamada N, Yonekura H, Iida M. Consensus statement on smoking cessation in patients with pain. *J Anesth*. 2022;36(6):671-87. DOI: 10.1007/s00540-022-03097-w.
4. Richardson EJ, Richards JS, Stewart CC, Ness TJ. Effects of nicotine on spinal cord injury pain: a randomized, double-blind, placebo controlled crossover trial. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*. 2012;18(2):101-5. DOI: 10.1310/sci1802-101.
5. Karan L. Pain and addiction in patients who smoke cigarettes. En: Robeck I (ed.). *The American Society of Addiction Medicina Handbook on Pain and Addiction*. Oxford University Press; 2018. p. 331-41. DOI: 10.1093/med/9780190265366.003.0029.
6. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025 [Internet]. World Health Organization (WHO). Geneva: World Health Organization; 2023. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240039322>
7. Bastian LA, Driscoll M, DeRycke E, Edmond S, Mattocks K, Goulet J, et al. Pain and smoking study (PASS): A comparative effectiveness trial of smoking cessation counseling for veterans with chronic pain. *Contemp Clin Trials Commun*. 2021;23:100839. DOI: 10.1016/j.conc.2021.100839.
8. Saragiotto BT, Kamper SJ, Hodder R, Silva PV, Wolfenden L, Lee H, et al. Interventions Targeting Smoking Cessation for Patients With Chronic Pain: An Evidence Synthesis. *Nicotine Tob Res*. 2020;22(1):135-40. DOI: 10.1093/ntr/nty255.
9. Patterson AL, Gritzner S, Resnick MP, Dobscha SK, Turk DC, Morasco BJ. Smoking cigarettes as a coping strategy for chronic pain is associated with greater pain intensity and poorer pain-related function. *J Pain*. 2012;13(3):285-92. DOI: 10.1016/j.jpain.2011.11.008.
10. Khan JS, Hah JM, Mackey SC. Effects of smoking on patients with chronic pain: a propensity-weighted analysis on the Collaborative Health Outcomes Information Registry. *Pain*. 2019;160(10):2374-9. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001631.
11. Chow R, Lans Z, Cohen SP, Lin HM, Zhao J, Rajput K. Smoking and Postoperative Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Pract*. 2025;25(8):e70083. DOI: 10.1111/papr.70083.
12. Vega Palma MI, Klivinyi C, Lampl T, Lang-Illievich K, Bornemann-Cimenti H, Szilagyi IS. The Effect of Smoking Cessation on Acute Pain: A Systematic

- Review. *Pain Ther.* 2023;12(1):67-79. DOI: 10.1007/s40122-022-00462-1.
13. Goesling J, Brummett CM, Hassett AL. Cigarette smoking and pain: depressive symptoms mediate smoking-related pain symptoms. *Pain.* 2012;153(8):1749-54. DOI: 10.1016/j.pain.2012.05.014.
 14. Ditre JW, Zale EL, LaRowe LR, Kosiba JD, De Vita MJ. Nicotine deprivation increases pain intensity, neurogenic inflammation, and mechanical hyperalgesia among daily tobacco smokers. *J Abnorm Psychol.* 2018;127(6):578-89. DOI: 10.1037/abn0000353.
 15. Ditre JW, Kosiba JD, Zale EL, Zvolensky MJ, Maisto SA. Chronic Pain Status, Nicotine Withdrawal, and Expectancies for Smoking Cessation Among Lighter Smokers. *Ann Behav Med.* 2016;50(3):427-35. DOI: 10.1007/s12160-016-9769-9.
 16. Bello MS, McBeth JF, Ditre JW, Kirkpatrick MG, Ray LA, Dunn KE, et al. Pain as a predictor and consequence of tobacco abstinence effects amongst African American smokers. *J Abnorm Psychol.* 2018;127(7):683-94. DOI: 10.1037/abn0000367.
 17. Smit T, Peraza N, Garey L, Langdon KJ, Ditre JW, Rogers AH, et al. Pain-related anxiety and smoking processes: The explanatory role of dysphoria. *Addict Behav.* 2019;88:15-22. DOI: 10.1016/j.addbeh.2018.08.008.
 18. Sutherland MT, Carroll AJ, Salmeron BJ, Ross TJ, Hong LE, Stein EA. Individual differences in amygdala reactivity following nicotinic receptor stimulation in abstinent smokers. *Neuroimage.* 2013;66:585-93. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.10.043.
 19. Bartík P, Šagát P, Pyšná J, Pyšný L, Suchý J, Trubák Z, et al. The Effect of High Nicotine Dose on Maximum Anaerobic Performance and Perceived Pain in Healthy Non-Smoking Athletes: Crossover Pilot Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(2):1009. DOI: 10.3390/ijerph20021009.
 20. Hirotsu C, Tufik S, Andersen ML. Interactions between sleep, stress, and metabolism: From physiological to pathological conditions. *Sleep Sci.* 2015;8(3):143-52. DOI: 10.1016/j.slsci.2015.09.002.
 21. Ditre JW, Brandon TH, Zale EL, Meagher MM. Pain, nicotine, and smoking: research findings and mechanistic considerations. *Psychol Bull.* 2011;137(6):1065-93. DOI: 10.1037/a0025544.
 22. Hooten MW, Shi Y, Gazelka HM, Warner DO. The effects of depression and smoking on pain severity and opioid use in patients with chronic pain. *Pain.* 2011;152(1):223-9. DOI: 10.1016/j.pain.2010.10.045.
 23. Long DD, Zhang YZ, Liu A, Shen L, Wei HR, Lou QQ, et al. Microglia sustain anterior cingulate cortex neuronal hyperactivity in nicotine-induced pain. *J Neuroinflammation.* 2023;20(1):81. DOI: 10.1186/s12974-023-02767-0.
 24. Chen D, Shen L, Zhang YZ, Kan BF, Lou QQ, Long DD, et al. Chronic nicotine exposure elicits pain hypersensitivity through activation of dopaminergic projections to anterior cingulate cortex. *Br J Anaesth.* 2024;132(4):735-45. DOI: 10.1016/j.bja.2023.12.034.
 25. Fang Y, Zhang T, Li L, Chen S, Wang L, Tang J, et al. Nicotine Decreases Nerve Regeneration and Pain Behaviors via PTEN and Downstream Inflammation-Related Pathway in Two Rat Nerve Injury Models. *eNeuro.* 2023;10(9):ENEURO.0185-23.2023. DOI: 10.1523/ENEURO.0185-23.2023.
 26. Arendt-Nielsen L, Carstens E, Proctor G, Boucher Y, Clavé P, Albin Nielsen K, et al. The Role of TRP Channels in Nicotinic Provoked Pain and Irritation from the Oral Cavity and Throat: Translating Animal Data to Humans. *Nicotine Tob Res.* 2022;24(12):1849-1860. DOI: 10.1093/ntr/ntac054.
 27. Bartolini A, Di Cesare Mannelli L, Ghelardini C. Analgesic and antineuropathic drugs acting through central cholinergic mechanisms. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2011;6(2):119-40. DOI: 10.2174/157488911795933901.
 28. Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2014;8(2):143-51. DOI: 10.1097/SPC.0000000000000055.
 29. Zheng N, Christensen SB, Blakely A, Dowell C, Purushottam L, McIntosh JM, et al. Development of Conformationally Constrained α -RgIA Analogues as Stable Peptide Antagonists of Human α 9 α 10 Nicotinic Acetylcholine Receptors. *J Med Chem.* 2020;63(15):8380-7. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c00613.
 30. Pérez Palacio AC, Osorno Montoya JS, Gallego Tavera SY. Fibromialgia y depresión: Una revisión documental de su influencia en el aumento del dolor. *Rev Inn Desarrollo Sostenible.* 2021;1(2):123-32. DOI: 10.47185/27113760.v1n2.36.
 31. Ditre JW, Heckman BW, Zale EL, Kosiba JD, Maisto SA. Acute analgesic effects of nicotine and tobacco in humans: a meta-analysis. *Pain.* 2016;157(7):1373-81. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000572.
 32. Nakajima M, Al'Absi M. Nicotine withdrawal and stress-induced changes in pain sensitivity: a cross-sectional investigation between abstinent smokers and nonsmokers. *Psychophysiology.* 2014;51(10):1015-22. DOI: 10.1111/psyp.12241.
 33. Wang F, Li H, Mu Q, Shan L, Kang Y, Yang S, et al. Association of Acute Postoperative Pain and Cigarette Smoking With Cerebrospinal Fluid Levels of Beta-Endorphin and Substance P. *Front*

- Mol Neurosci. 2022;14:755799. DOI: 10.3389/fnmol.2021.755799.
34. Mishriky BM, Habib AS. Nicotine for postoperative analgesia: a systematic review and meta-analysis. Anesth Analg. 2014;119(2):268-75. DOI: 10.1213/ANE.0b013e3182a8fa7b.
 35. Yalla B, Khanna P, Sarkar S, Lal D, Maheshwari A, Gupta M, et al. Effect of perioperative transdermal nicotine patch on postoperative pain: A systematic review and meta-analysis. Indian J Anaesth. 2025;69(7):664-74. DOI: 10.4103/ija.ija_1216_24.
 36. Chiang HL, Chia YY, Lin HS, Chen CH. The Implications of Tobacco Smoking on Acute Postoperative Pain: A Prospective Observational Study. Pain Res Manag. 2016;2016:9432493. DOI: 10.1155/2016/9432493.
 37. Feray S, Lubach J, Joshi GP, Bonnet F, Van de Velde M; PROSPECT Working Group *of the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy. PROSPECT guidelines for video-assisted thoracoscopic surgery: a systematic review and procedure-specific postoperative pain management recommendations. Anaesthesia. 2022;77(3):311-25. DOI: 10.1111/anae.15609.
 38. Etcheson JI, Gwam CU, George NE, Walia N, Jerjian C, Han GR, et al. Opiate Pain Medication Consumption in Cigarette Smokers following Total Hip Arthroplasty. Joints. 2018;6(3):157-60. DOI: 10.1055/s-0038-1673405.
 39. Metgud PK, Kataria A, Nadipally SR, Patil K. Incidence of wound dehiscence following obstetric and gynecological surgeries at a tertiary care hospital: A retrospective study. J South Asian Fed Obst aGynaecol. 2020;12(2):73-8. DOI: 10.5005/jp-journals-10006-1763.
 40. Groff D, Freedman Z, Gilles A, Bone C, Johnson TS. Development of Opioid Use Disorder After Breast Reconstruction: Effects of Nicotine Exposure. Ann Plast Surg. 2024;92(4S Suppl 2):S241-S244. DOI: 10.1097/SAP.0000000000003793.
 41. Abdin MJ, Morioka N, Morita K, Kitayama T, Kitayama S, Nakashima T, et al. Analgesic action of nicotine on tibial nerve transection (TNT)-induced mechanical allodynia through enhancement of the glycinergic inhibitory system in spinal cord. Life Sci. 2006;80(1):9-16. DOI: 10.1016/j.lfs.2006.08.011.
 42. Brunori G, Schoch J, Mercatelli D, Ozawa A, Toll L, Cippitelli A. Influence of neuropathic pain on nicotinic acetylcholine receptor plasticity and behavioral responses to nicotine in rats. Pain. 2018;159(11):2179-91. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001318.
 43. Zhu C, Bi Y, Wei K, Tao K, Hu L, Lu Z. Effect of perioperative high-dose transdermal nicotine patch on pain sensitivity among male abstinent tobacco smokers undergoing abdominal surgery: A randomized controlled pilot study. Addiction. 2023;118(8):1579-85. DOI: 10.1111/add.16224.
 44. Powers JM, Heckman BW, LaRowe LR, Ditre JW. Smokers with pain are more likely to report use of e-cigarettes and other nicotine products. Exp Clin Psychopharmacol. 2020;28(5):601-8. DOI: 10.1037/ph0000335.
 45. Baiamonte BA, Valenza M, Roltzsch EA, Whitaker AM, Baynes BB, Sabino V, et al. Nicotine dependence produces hyperalgesia: role of corticotropin-releasing factor-1 receptors (CRF1Rs) in the central amygdala (CeA). Neuropharmacology. 2014;77:217-23. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2013.09.025.
 46. Weggel LA, Pandya AA. Acute Administration of Desformylflustrabromine Relieves Chemically Induced Pain in CD-1 Mice. Molecules. 2019;24(5):944. DOI: 10.3390/molecules24050944.
 47. Fielbaum Colodro O, Vidal Grell A, Méndez Yarur A, Sobarzo Clerc C. Triterapia con moduladores de la proteína de conductancia de transmembrana en fibrosis quística [Tritherapy with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein modulators in cystic fibrosis]. Andes Pediatr. 2022;93(6):898-905. DOI: 10.32641/andespaeiatr.v93i6.4361.
 48. De Ridder D, Vanneste S. Burst and Tonic Spinal Cord Stimulation: Different and Common Brain Mechanisms. Neuromodulation. 2016;19(1):47-59. DOI: 10.1111/ner.12368.
 49. Chiba S, Yamada K, Kawai A, Hamaoka S, Ikemiya H, Hara A, et al. Association between smoking and central sensitization pain: a web-based cross-sectional study. J Anesth. 2024;38(2):198-205. DOI: 10.1007/s00540-023-03302-4.
 50. Corominas-Roso M, Roncero C, Bruguera E, Casas M. Sistema dopaminérgico y adicciones [The dopaminergic system and addictions]. Rev Neurol. 2007;44(1):23-31.
 51. Zhang M, Gao X, Yang Z, Niu X, Wang W, Han S, et al. Integrative brain structural and molecular analyses of interaction between tobacco use disorder and overweight among male adults. J Neurosci Res. 2023;101(2):232-44. DOI: 10.1002/jnr.25141.
 52. LaRowe LR, Langdon KJ, Zvolensky MJ, Zale EL, Ditre JW. Pain-related anxiety as a predictor of early lapse and relapse to cigarette smoking. Exp Clin Psychopharmacol. 2017;25(4):255-64. DOI: 10.1037/ph0000127.
 53. Song F, Bachmann MO, Aveyard P, Barton GR, Brown TJ, Maskrey V, et al. Relapse to smoking and health-related quality of life: Secondary analysis of

- data from a study of smoking relapse prevention. *PLoS One.* 2018;13(11):e0205992. DOI: 10.1371/journal.pone.0205992.
54. Deba F, Ramos K, Vannoy M, Munoz K, Akinola LS, Damaj MI, et al. Examining the Effects of $\alpha 4\beta 2$ Nicotinic Acetylcholine Receptor-Selective Positive Allosteric Modulator on Acute Thermal Nociception in Rats. *Molecules.* 2020;25(12):2923. DOI: 10.3390/molecules25122923.
55. Adeluyi A, Guerin L, Fisher ML, Galloway A, Cole RD, Chan SSL, et al. Microglia morphology and proinflammatory signaling in the nucleus accumbens during nicotine withdrawal. *Sci Adv.* 2019;5(10):eaax7031. DOI: 10.1126/sciadv.aax7031.
56. Alexander AC, Waring JJC, Hébert ET, Ra CK, Rangu N, Kendzor DE, et al. Identifying mechanisms that link pain to smoking relapse during a quit attempt. *Psychol Addict Behav.* 2021;35(1):52-61. DOI: 10.1037/adb0000595.
57. Hooten WM, LaRowe LR, Zale EL, Ditre JW, Warner DO. Effects of a brief pain and smoking cessation intervention in adults with chronic pain: A randomized controlled trial. *Addict Behav.* 2019;92:173-9. DOI: 10.1016/j.addbeh.2018.11.040.
58. Endrighi R, Rueras N, Dunsiger SI, Borrelli B. Perceived Pain and Smoking Interrelations and Expectancies Are Associated With Pain and Smoking Cessation in Individuals With Mobility Impairments. *Nicotine Tob Res.* 2021;23(1):179-85. DOI: 10.1093/ntr/ntz111.
59. Weingarten TN, Vincent A, Luedtke CA, Beebe TJ, Welch TL, Chong EY, et al. The Perception of Female Smokers with Fibromyalgia on the Effects of Smoking on Fibromyalgia Symptoms. *Pain Pract.* 2016;16(8):1054-63. DOI: 10.1111/papr.12402.
60. Lee SS, Kim SH, Nah SS, Lee JH, Lee YA, Hong SJ, et al. Smoking habits influence pain and functional and psychiatric features in fibromyalgia. *Joint Bone Spine.* 2011;78(3):259-65. DOI: 10.1016/j.jbspin.2010.07.018.
61. Visca D, Beghè B, Fabbri LM, Papi A, Spanevello A. Management of chronic refractory cough in adults. *Eur J Intern Med.* 2020;81:15-21. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.09.008.
62. Archie SR, Sharma S, Burks E, Abbruscato T. Biological determinants impact the neurovascular toxicity of nicotine and tobacco smoke: A pharmacokinetic and pharmacodynamics perspective. *Neurotoxicology.* 2022;89:140-60. DOI: 10.1016/j.neuro.2022.02.002.
63. Balayssac D. Relation entre tabagisme et douleur : revue narrative de la littérature scientifique. *Rev Mal Respir.* 2021;38(3):269-77. DOI: 10.1016/j.rmr.2021.02.005.
64. Aliyev D, Asik I. Postoperative Chronic Pain Syndrome and Risk Factors in Patients with Breast Surgery. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2023;33(6):609-15. DOI: 10.29271/jcpsp.2023.06.609.
65. Smith P, Poole R, Mann M, Nelson A, Moore G, Brain K. Systematic review of behavioural smoking cessation interventions for older smokers from deprived backgrounds. *BMJ Open.* 2019;9(11):e032727. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-032727.
66. Gill KK, van der Molen S, Bilal S. Phenomenological insight into the motivation to quit smoking. *J Subst Abuse Treat.* 2021;131:108583. DOI: 10.1016/j.jsat.2021.108583.
67. Rodrigo C. The effects of cigarette smoking on anesthesia. *Anesth Prog.* 2000 Winter;47(4):143-50.
68. Creekmore FM, Lugo RA, Weiland KJ. Postoperative opiate analgesia requirements of smokers and nonsmokers. *Ann Pharmacother.* 2004;38(6):949-53. DOI: 10.1345/aph.1D580.
69. Armstrong AD, Hassenbein SE, Black S, Hollenbeak CS; Interdisciplinary Pain Team. Risk Factors for Increased Postoperative Pain and Recommended Orderset for Postoperative Analgesic Usage. *Clin J Pain.* 2020;36(11):845-51. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000876.
70. Yang QH, Zhang YH, Du SH, Wang YC, Wang XQ. Association Between Smoking and Pain, Functional Disability, Anxiety and Depression in Patients With Chronic Low Back Pain. *Int J Public Health.* 2023;68:1605583. DOI: 10.3389/ijph.2023.1605583.
71. Bakhshaei J, Ditre JW, Langdon KJ, Asmundson GJ, Paulus DJ, Zvolensky MJ. Pain intensity and smoking behavior among treatment seeking smokers. *Psychiatry Res.* 2016;237:67-71. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.01.073.
72. Cosgrove KP, Esterlis I, McKee S, Bois F, Alagille D, Tamagnan GD, et al. Beta 2^* nicotinic acetylcholine receptors modulate pain sensitivity in acutely abstinent tobacco smokers. *Nicotine Tob Res.* 2010;12(5):535-9. DOI: 10.1093/ntr/ntq040.
73. Gonzalez CE, Okunbor JI, Parker R, Owens MA, White DM, Merlin JS, et al. Pain-Specific Resilience in People Living With HIV and Chronic Pain: Beneficial Associations With Coping Strategies and Catastrophizing. *Front Psychol.* 2019;10:2046. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.02046.
74. Wachholtz A, Gonzalez G. Co-morbid pain and opioid addiction: long term effect of opioid maintenance on acute pain. *Drug Alcohol Depend.* 2014;145:143-9. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2014.10.010.
75. Taylor G, McNeill A, Girling A, Farley A, Lindson-Hawley N, Aveyard P. Change in mental health after

- smoking cessation: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2014;348:g1151. DOI: 10.1136/bmj.g1151.
76. Agahi N, Shaw BA. Smoking trajectories from midlife to old age and the development of non-life-threatening health problems: a 34-year prospective cohort study. Prev Med. 2013;57(2):107-12. DOI: 10.1016/j.ypmed.2013.04.016.

ARTÍCULO ESPECIAL

Dolor musculoesquelético crónico y tabaquismo

AUTORES:**Ignacio Velázquez¹ y José Manuel González Mesa²**¹Coordinador de la Unidad del Dolor. Hospital de Guadix.²Presidente de la Asociación Andaluza del Dolor. ²Coordinador de la Unidad del Dolor. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga.**RESUMEN:**

Introducción: El dolor musculoesquelético crónico (DCM) es la forma más prevalente de dolor crónico no oncológico y representa un importante problema de salud pública. Existe una estrecha y compleja relación entre tabaquismo y dolor musculoesquelético, en la que el consumo de tabaco puede actuar tanto como factor de riesgo para la aparición y cronificación del dolor como para estrategia de afrontamiento por parte de los pacientes.

Objetivos: Revisar la evidencia epidemiológica, clínica y mecanística sobre la relación entre tabaquismo, nicotina y dolor musculoesquelético, evaluando su impacto en distintas entidades (lumbalgia, fibromialgia, artritis reumatoide, dolor orofacial, cefaleas) y las implicaciones terapéuticas de esta interacción.

Métodos: Revisión narrativa de la literatura científica que incluye estudios poblacionales, metanálisis y ensayos clínicos, así como datos mecanísticos sobre los efectos de la nicotina en la neurofisiología del dolor y la degeneración musculoesquelética.

Resultados: El tabaquismo se asocia con mayor prevalencia e intensidad de dolor musculoesquelético, mayor número de zonas dolorosas y peor calidad de vida. Existe relación dosis-respuesta entre número de cigarrillos y dolor lumbar, así como evidencia de que fumar agrava la sintomatología en fibromialgia y aumenta el riesgo de artritis reumatoide. Mecánicamente, la nicotina induce hipoxia tisular, degeneración discal y desregulación inflamatoria, favoreciendo la sensibilización central. Los pacientes fumadores muestran mayor uso de opioides, peores resultados terapéuticos y mayor discapacidad.

Palabras clave: *Dolor musculoesquelético crónico, tabaquismo, nicotina, degeneración discal, fibromialgia, lumbalgia, artritis reumatoide, sensibilización central.*

Key words: *Chronic musculoskeletal pain, smoking, nicotine, disc degeneration, fibromyalgia, low back pain, rheumatoid arthritis, central sensitization.*

Conclusiones: El tabaquismo debe ser considerado un factor modificable en el abordaje integral del dolor musculoesquelético crónico. Incorporar estrategias de cesación tabáquica y tratamiento multimodal mejora el control del dolor, reduce el consumo de opioides y previene la progresión de la discapacidad.

ABSTRACT:

Introduction: Chronic musculoskeletal pain (CMP) is the most prevalent form of non-cancer chronic pain and represents a major public health concern. The relationship between smoking and musculoskeletal pain is complex, with tobacco use acting as both a risk factor for pain onset and chronification and as a coping strategy for patients.

Objectives: To review epidemiological, clinical, and mechanistic evidence on the relationship between smoking, nicotine, and musculoskeletal pain, assessing its impact on low back pain, fibromyalgia, rheumatoid arthritis, orofacial pain, and headaches, as well as therapeutic implications.

Methods: Narrative review of population-based studies, meta-analyses, clinical trials, and mechanistic data on nicotine's effects on pain neurophysiology and musculoskeletal degeneration.

Results: Smoking is associated with higher prevalence and severity of musculoskeletal pain, more pain sites, and poorer quality of life. A dose-response relationship has been documented for smoking and chronic low back pain. Evidence suggests smoking worsens fibromyalgia symptoms, increases the risk of rheumatoid arthritis, and promotes central sensitization. Mechanistically, nicotine contributes to tissue hypoxia, intervertebral disc degeneration, and inflammatory dysregulation. Smokers show higher opioid consumption, poorer treatment outcomes, and greater disability.

Conclusions: Smoking should be considered a modifiable factor in the comprehensive management of chronic musculoskeletal pain. Smoking cessation programs integrated into multimodal pain management may improve pain control, reduce opioid use, and prevent disability progression.

Introducción

La conceptualización del dolor y su tratamiento ha evolucionado desde una visión lineal biomédica, que entendía el dolor como un mecanismo de defensa activador de una señal de alarma, a un modelo biopsicosocial mucho más complejo (1).

Superadas las teorías unidimensionales del dolor, hoy el concepto del dolor es un modelo multidimensional, donde aparte del componente meramente sensorial, confluye una serie de elementos contextuales y personales que hacen de esta experiencia algo más complejo que lo propuesto por las teorías unidimensionales (2,3). Loeser, en 1975, fue el primero en exponer este nuevo modelo, definiendo el dolor como una experiencia sensorial provocada por la percepción de la nocicepción (4). Difícilmente se podría entender este nuevo modelo multidimensional sin hacer referencia a la teoría de la puerta de entrada expuesta por Melzack y Wall en 1965, constituida como un modelo neurofisiológico de modulación del dolor (5).

El dolor, por tanto, no es un fenómeno unitario ni refleja una relación directa, biunívoca, entre la lesión tisular y la actividad sensorial. El dolor en general es definido por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) como una experiencia sensorial y emocional desagradable, la cual se encuentra asociada, o similar, a daño tisular real o potencial o descrito en términos de dicho daño (6). Esta nueva concepción multidimensional del dolor ha hecho que el enfoque terapéutico sea más ambicioso, atendiendo no solo a los factores fisiológicos, sino también a los factores psicológicos y sociales de la enfermedad (7). Acompañando al dolor, están presentes otras funciones biológicamente importantes, no siempre bien reconocidas, que suelen denominarse "comorbilidades", como el sueño, la depresión o la ansiedad (8).

Para aproximarnos a un conocimiento más exacto del dolor crónico, debemos centrarnos en la definición de John Bonica: "es una fuerza maléfica que carece de función biológica y que impone al paciente y a sus familiares una importante carga emotiva, física, económica y social" (9). Si bien el fisiólogo inglés Charles Scott Sherrington, en 1898, consideró el dolor como el primer

sistema de alarma del cuerpo (10), no como un mecanismo de castigo, sino algo que nos avisa, que nos informa de que algo anda mal y que debemos prestar atención a alguna parte de nuestro cuerpo, o bien que no debemos utilizarla por estar dañada y en proceso de curación o cicatrización. Pero cuando este ha ejecutado su servicio de alerta, de aviso, empieza a carecer de sentido y, lo que en un principio era una forma de defenderse de la injuria exterior o interior, se torna, como dice Bonica, en algo que carece de función biológica y el paciente empieza a percibir el dolor como un elemento pernicioso *per se* y que, llegado un momento, le preocupa más que la propia enfermedad que lo generó, experimentando el tránsito de dolor-síntoma a dolor-enfermedad.

Como se puede colegir, la definición de la IASP es tan válida para el dolor agudo como para el dolor crónico. El concepto de ambos tipos de dolor, así como su afrontamiento y tratamiento, son distintos. El dolor agudo es consecuencia inmediata de la activación de los sistemas nociceptivos por una noxa externa o interna, indicativo de una agresión externa o de una enfermedad. Su intensidad desaparece con el periodo normal de curación, al contrario de lo que sucede con el dolor crónico, que persiste, aunque la causa que lo originó haya desaparecido. En comparación con el dolor crónico, el dolor agudo es más fácil de medir. Al tratarse de un acontecimiento limitado en el tiempo, unidimensional y corto, es más fácilmente reproducible y no resulta significativamente afectado por otras variables. Por el contrario, el dolor crónico, debido a los numerosos factores (psicológicos, sociales, ambientales, económicos y culturales) que inciden sobre él, constituye un fenómeno más complejo de medir.

Hoy en día somos conscientes de la alta prevalencia del dolor crónico no oncológico (DCNO), con especial relevancia del dolor musculoesquelético en España. Si bien diferentes estudios llevados a cabo entre 2011 y 2016 estimaron una prevalencia de DCNO en nuestro país del 17-18 %, lo que supondría alrededor de 8 millones de personas afectadas de dolor crónico (11,12), en el último barómetro del dolor se ha elevado sorprendentemente esta cifra al 25,9 % de la población española, con una evidente prevalencia en las mujeres (afecta al 30,5 % de las mujeres y al 21,3 % de los hombres) (13).

Por el contrario, en los últimos años se ha producido un descenso en el consumo del tabaco, tanto a nivel nacional como mundial. En 2022, el 17 % de la población de más de 16 años en España era fumadora diaria, según recoge el Instituto Nacional de Estadística (INE). Si se tiene en cuenta el primer dato disponible, correspondiente al año 2009 (26,2 %), el porcentaje ha descendido un tercio. Así, desde 2009 la tasa de consumidores de tabaco en España se ha ido reduciendo

progresivamente. Ese año, era el 26,2 % y a los dos años la tasa bajó casi dos puntos, coincidiendo con la entrada en vigor de la norma que prohíbe fumar en el interior de bares, restaurantes y discotecas. No obstante, los datos de esos dos años toman como referencia edades ligeramente distintas (en el caso de 2009 a partir de los 16 años y en el de 2011, a partir de los 15). Según cifras recientes del Ministerio de Sanidad, cerca de una cuarta parte de los hombres son fumadores habituales, frente a casi un 18 % de las mujeres (14).

En 2020, el 22,3 % de la población mundial consumía tabaco: concretamente el 36,7 % de los hombres y el 7,8 % de las mujeres. Casi en las últimas dos décadas, el consumo global de tabaco en general ha disminuido, pasando de alcanzar al 32,7 % de la población mundial mayor de 15 años en el año 2000 al 22,3 % en 2020. La OMS estima otra reducción hasta el 20,4 % en 2025 (15).

La Organización Mundial de la Salud define los trastornos musculoesqueléticos como “los problemas de salud del aparato locomotor, es decir, de los músculos, tendones, esqueleto, cartílagos, ligamentos y nervios. Los trastornos musculoesqueléticos incluyen todas las formas de mala salud, desde trastornos leves y transitarios hasta lesiones irreversibles e incapacitantes” (16).

Es conocido que el dolor musculoesquelético es el más prevalente dentro del DCNO y su relación biunívoca con el consumo de tabaco es algo bien estudiado y analizado por diversos artículos y estudios. La adicción al tabaco y el dolor crónico representan dos condiciones altamente prevalentes y comórbidas que generan cargas sustanciales para los individuos y los sistemas. Las interrelaciones entre el dolor y el tabaquismo han sido de interés clínico durante décadas, y la investigación en esta área ha aumentado espectacularmente en los últimos cinco años (Figura 1) (17).

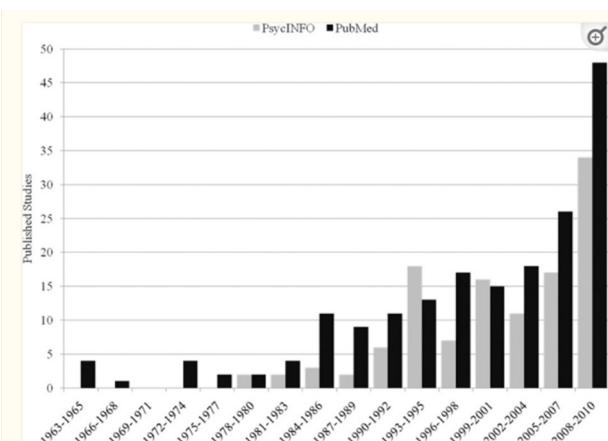


Figura 1

Número de estudios publicados sobre el dolor, la nicotina y el tabaquismo, 1963-2010

Figura 1.

Si bien, como se ha dicho, existe esa estrecha relación, no obstante hay estudios en los que no se observa esta correlación (18); en este artículo se llega a la conclusión de que el tabaquismo aún no puede considerarse un factor influente en los trastornos de la movilidad del codo, ya que no se observó una diferencia estadísticamente significativa en los resultados. Este dato difiere de la mayoría de los resultados de investigación en los que fumar aumenta el riesgo de dolor en el cuello y la espalda baja, pero no tiene un efecto significativo en la aparición de dolor en hombros, espalda alta, codos, manos/muñecas, caderas/glúteos, rodillas y tobillos (19).

No obstante, está demostrado que tabaco y dolor interactúan en forma de un circuito de retroalimentación positiva, lo que resulta mayor dolor y aumento del tabaquismo. Se ha observado evidencia modesta de que fumar puede ser un factor de riesgo en la etiología multifactorial de algunas afecciones crónicamente dolorosas y que el dolor puede llegar a servir como un potente motivador para fumar (17).

Diversos estudios epidemiológicos y clínicos recientes han demostrado que la prevalencia del tabaquismo en personas que padecen dolor es significativamente mayor que en la población general, llegando incluso a duplicarla. Por ejemplo, se ha reportado que el 42 % de las personas que experimentaron dolor crónico de origen no explicado médicalemente en el último año eran fumadoras. Esta prevalencia fue del 35 % entre quienes han presentado ese tipo de dolor a lo largo de su vida, y del 30 % entre quienes han sufrido dolor crónico de cuello o espalda, ya sea en el último año o de forma persistente a lo largo del tiempo (20).

El tabaquismo (y la exposición crónica asociada a la nicotina) se ha definido como un factor de riesgo de dolor crónico, que implica sensibilización nociceptiva. Para las personas que fuman, el dolor será a la vez un factor de motivación para el consumo de tabaco y una barrera para dejar de consumirlo (21).

Un análisis sobre una muestra aleatoria de 250 pacientes con dolor crónico que buscaban tratamiento reveló que el 54 % declaraba fumar cigarrillos con regularidad. Esto fue más del doble de la tasa de tabaquismo del 25,7 % observada en la población general en 1991. Además, estos fumadores presentaron conductas de dolor más inadaptadas (es decir, disminución de la actividad, mayor dependencia de la medicación y mayor angustia emocional) en comparación con los no fumadores que buscaban tratamiento (22). Más recientemente, el 49 % de 1241 pacientes consecutivos admitidos en un programa ambulatorio de tratamiento del dolor de tres semanas informaron de un historial de tabaquismo habitual (23). De la misma forma, este metanálisis informa que el tabaquismo se asoció con un mayor riesgo de DCNO. Dada la alta prevalencia del

tabaquismo en muchos países y el creciente número de pacientes con DCNO a nivel mundial, la reducción del consumo de tabaco debería ser una importante estrategia de salud pública para prevenir y controlar esta epidemia mundial (24).

Esta clara relación entre tabaco y dolor crónico nos mueve a contemplarlo y plantearlo en este artículo, dada su trascendencia y repercusión de salud personal, social y económica.

Tabaco y dolor musculoesquelético

Dolor orofacial

Aunque la relación entre fumar y el dolor corporal general, como se ha mencionado anteriormente, es bidireccional, la asociación específica entre el consumo de tabaco y el dolor orofacial sigue sin estar clara. No obstante, un metanálisis mostró que el dolor orofacial era significativamente peor en los consumidores de tabaco en comparación con los no consumidores. El análisis de subgrupos mostró que las probabilidades de dolor orofacial eran tres veces mayores entre los fumadores, pero no se asociaban con el tabaco sin humo. Se concluyó que las probabilidades de experimentar dolor orofacial entre pacientes con enfermedades bucales aumentan en pacientes que también son fumadores (25).

Los trastornos temporomandibulares (TTM) abarcan un espectro de afecciones orofaciales caracterizadas por dolor y disfunción en la articulación temporomandibular y las estructuras circundantes. El tabaquismo se ha postulado como un posible factor que influye en la prevalencia e intensidad de los TTM. Sin embargo, la naturaleza y el alcance de esta relación siguen sin estar claros debido a las variaciones en los resultados de los estudios. Una revisión incluyó cuatro estudios que emplearon técnicas similares de evaluación de dolor temporomandibular (DTM). Todos los estudios confirmaron una mayor intensidad del dolor en fumadores, mientras que los no fumadores presentaron una menor intensidad. La calidad de los estudios incluidos fue buena (26).

Dolor lumbar

En esta relación entre el tabaco y el dolor, diversos estudios en animales y estudios clínicos en pacientes con dolor de espalda han demostrado que fumar no tiene un efecto directo sobre el dolor, pero puede disminuir la ansiedad en pacientes con dolor. De hecho, fumar se asocia con una mayor sensibilidad a la ansiedad (27). No obstante, en este estudio se identificó una asociación entre el tabaquismo y la lumbalgia exclusivamente en personas que realizaban trabajo físico intenso. Esto sugiere que el tabaquismo puede aumentar el riesgo en subgrupos de personas según las exigencias laborales o físicas (28).

Otros muchos estudios han examinado la relación entre el tabaquismo y el dolor lumbar crónico. Varias revisiones concluyeron que fumar debe considerarse un factor de riesgo para la incidencia y prevalencia del dolor lumbar (29). Para mayor abundancia, más recientemente, los autores de un metanálisis sobre este tema concluyeron que tanto los fumadores actuales como los exfumadores tienen una mayor prevalencia e incidencia de dolor lumbar que quienes nunca han fumado (30). Parece que la asociación entre el tabaquismo y el dolor lumbar aumentó en función de la gravedad del dolor lumbar y el deterioro funcional. Tanto los estudios transversales como los prospectivos también han demostrado evidencia de una relación dosis-respuesta entre el número de cigarrillos fumados por día y el dolor lumbar (17). En general, aproximadamente el 23,3 % de las personas con dolor de espalda crónico son fumadores en comparación con el 16,5 % sin problemas de dolor de espalda crónico. Por lo tanto, estos datos documentan una asociación relativamente sólida y clínicamente significativa entre el dolor de espalda crónico a lo largo de la vida y el tabaquismo (20).

Fibromialgia

Fumar también se asocia con un mayor deterioro en pacientes con fibromialgia, y también puede aumentar el riesgo de neuropatías dolorosas en pacientes con diabetes mellitus (31). Otro estudio del año 2021 que trató de objetivar el consumo de tabaco entre pacientes con fibromialgia y evaluar la asociación entre el estado de consumo de tabaco, la gravedad del dolor informado y otros síntomas de fibromialgia llegó a la conclusión que el consumo de tabaco se asocia con mayor dolor y mayor gravedad de los síntomas en pacientes con fibromialgia. Estos hallazgos tienen importantes implicaciones clínicas y de investigación para los pacientes con fibromialgia que consumen tabaco, quienes podrían beneficiarse de un diagnóstico precoz y la instauración de una terapia oportuna para dejar de fumar con el objetivo de disminuir el dolor y mejorar su calidad de vida en general (32).

Las personas fumadoras con fibromialgia presentan mayor intensidad del dolor y deterioro funcional en comparación con las no fumadoras. No se han descrito las percepciones de los pacientes sobre la interacción entre el tabaquismo y los síntomas de fibromialgia. En un estudio sobre 48 pacientes con fibromialgia, la mayoría de los pacientes reportó que fumar no tuvo un efecto directo sobre los síntomas físicos de la fibromialgia, pero sí una mejoría directa de los síntomas emocionales. Un 69 % de los pacientes usó el tabaco para controlar el dolor mediante la distracción (83 %) y la relajación (77 %), para disminuir el malestar emocional. 31 fumadores presentaban una dependencia leve a la nicotina, mientras que 17 mostraban

una dependencia moderada o grave. No se detectaron diferencias en la puntuación de impacto de la fibromialgia, dolor, depresión ni ansiedad. Sin embargo, un mayor número de pacientes con dependencia moderada/grave informó que fumar mejoraba el dolor, concluyendo que los fumadores con fibromialgia refieren que fumar les ayuda a sobrellevar el dolor, pero no a mejorar los síntomas físicos (33).

Artritis reumatoide

Hoy en día, se considera que fumar es un claro factor de riesgo para el desarrollo de la artritis reumatoide. Los autores de una revisión exhaustiva realizada en 2001 concluyeron que existe una evidencia modesta de asociación entre el tabaquismo y la incidencia y gravedad de la artritis reumatoide, y que el tabaquismo parece tener una “fuerte conexión causal con la vasculitis reumatoide” (complicación grave y de larga duración de la artritis reumatoide) (34). Más recientemente, los autores de un metanálisis concluyeron que fumar es un evidente factor de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad. Específicamente, encontraron que las probabilidades de desarrollar la enfermedad eran aproximadamente dos veces mayores para los fumadores masculinos y 1,27 veces mayores para las fumadoras, en relación con los no fumadores. Además, hubo un riesgo casi cuatro veces mayor de desarrollar artritis reumatoide entre los hombres que fumaban (35).

Migrañas

Por otra parte, recientes investigaciones han evidenciado una fuerte asociación entre el tabaquismo y la prevalencia de dolor de cabeza (36). Una encuesta poblacional sobre 51.383 sujetos reveló que los fumadores tenían 1,5 veces más probabilidades de reportar dolores de cabeza que los que nunca habían fumado. Los fumadores de esta muestra también tenían 1,7 veces más probabilidades de experimentar dolor de cabeza durante más de 14 días al mes (37). Diversas investigaciones indican que entre el 80 % y el 90 % de todos los pacientes con cefalea en racimos tienen un historial significativo de tabaquismo. También hay evidencia de que el inicio del hábito de fumar generalmente ocurre antes de la aparición de la cefalea en racimos, tanto en hombres como en mujeres, lo que proporciona cierta indicación de precedencia temporal y sugiere que fumar puede favorecer el inicio de la actividad de la cefalea en racimos (37,38).

En un reciente artículo de revisión se llega a afirmar que la prevalencia del tabaquismo es mayor entre las personas con migraña, quienes creen que fumar empeora los ataques. También existe evidencia de que fumar puede exacerbar las consecuencias de la migraña (p. ej., accidente cerebrovascular) (39).

Estrés posttraumático

También se ha encontrado de forma indiciaria una relación entre el tabaquismo y el estrés posttraumático en los veteranos de guerra en Estados Unidos. Recientes estudios muestran una interacción entre el dolor y el tabaquismo en veteranos. Sin embargo, los mecanismos subyacentes a esta relación siguen sin estar claros. Entre los mecanismos importantes se incluyen el aumento del riesgo de lesiones musculoesqueléticas, la disminución de la eficacia de los analgésicos, la regulación del estado de ánimo y el estrés posttraumático. Es notorio cómo los veteranos de guerra presentan una mayor prevalencia de fumadores que la población general (40).

Tabaco y alcohol

Existen pocos estudios sobre las interrelaciones entre el dolor y el alcohol entre los fumadores de cigarrillos de tabaco, pero algunos estudios confirman que los fumadores con dolor (frente a los que no tienen dolor) tienen más probabilidades de fumar, consumir alcohol y participar en patrones problemáticos de consumo en un esfuerzo por lograr mejorar los efectos analgésicos de la nicotina (38,41). El tabaquismo también se ha asociado con una mayor prevalencia de trastornos por consumo de alcohol y otras sustancias tóxicas, pudiendo los fumadores representar hasta el 80 % de las personas que abusan de drogas y alcohol (17).

Depresión y ansiedad

Se ha comprobado que los síntomas de depresión y ansiedad son más frecuentes tanto entre los fumadores como entre las personas con dolor crónico. También existe cierta evidencia de que los síntomas de depresión/ansiedad y el hábito de fumar pueden ser de naturaleza recíproca (17).

En una revisión de 2022 se afirma que ansiedad y depresión a menudo son comórbidas con la dependencia del tabaco, por lo que los pacientes tienden a automedicarse los síntomas con nicotina. Generalmente, el abandono prolongado del hábito de fumar mejora los síntomas y los síntomas de abstinencia transitorias pueden aliviarse con la terapia convencional para dejar de fumar (42).

Aunque muchos estudios sostienen que existe una asociación positiva entre fumar y las enfermedades mentales, la doctrina no es pacífica con respecto a la dirección de esta asociación. Una revisión sobre 148 estudios sostiene que los resultados variaron considerablemente, con evidencia de tabaquismo asociada con depresión y ansiedad y viceversa. Pocos estudios apoyaron una relación bidireccional, o informaron resultados nulos, y no hubo patrones claros por sexo, etnia, estado clínico, duración del seguimiento o prueba diagnóstica, por lo que concluye que la asociación pros-

pectiva entre el tabaquismo y la depresión y la ansiedad es inconsistente (43).

Mecanismo de acción

El dolor y la irritación provocados por la exposición a la nicotina se deben a la activación de las fibras C, incluidos los nociceptores, en la piel, la mucosa ocular y oral, la tráquea y los pulmones. La nicotina activa las fibras C periféricas, incluidos los nociceptores, que transmiten señales al asta dorsal espinal y medular para activar neuronas de segundo orden que transmiten información somatosensorial a los centros superiores. La nicotina también estimula la liberación periférica del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGR) (38).

Por otra parte, los efectos inhibidores del dolor de la nicotina y el tabaco probablemente implican la activación de los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR). Los receptores colinérgicos nicotínicos se pueden encontrar en el sistema nervioso central, los ganglios autónomos, la unión neuromuscular y varios tejidos no neuronales. La nicotina puede producir efectos antinociceptivos (disminución de la percepción del dolor) centrales al agonizar los nAChR en el tronco del encéfalo, lo que resulta en la activación de las vías inhibidoras del dolor que descienden de la médula espinal (44,45).

En resumen, la nicotina activa los sistemas de recompensa de mediación central, pero al mismo tiempo posee propiedades sensoriales aversivas. La nicotina provoca irritación y dolor mediante la activación de los nAChR. Esto activa áreas del tronco encefálico, en un patrón de activación neuronal consistente con el efecto desensibilizante de la nicotina y el efecto sensibilizante de la capsaicina. El humo del tabaco y la administración sistémica de nicotina también inducen antinocicepción al activar las neuronas del tronco encefálico que expresan nAChR, lo que da lugar a una inhibición descendente de la transmisión espinal de las señales de dolor. Los efectos gratificantes y antinociceptivos de la nicotina aparentemente contradicen sus propiedades aversivas e interactúan de forma compleja, lo que conduce a la adicción en algunas personas (38,46,47).

En relación con el mecanismo de asociación entre fumar y lumbalgia, parece ser que se fundamenta en la degeneración del disco a través de la desnutrición de las células del disco espinal por anoxia o enfermedad vascular inducida por carboxihemoglobina. Fumar introduce una variedad de sustancias tóxicas, como el monóxido de carbono, que pueden dañar el revestimiento interior de los vasos sanguíneos, disminuyendo así su capacidad para transportar oxígeno, lo que provoca inanición, degeneración y muerte de los tejidos. También existe cierta evidencia de que la nicotina puede acelerar la degeneración del

disco intervertebral al provocar daño celular tanto en el núcleo pulposo como en el anillo fibroso (48,49) (Figura 2).

Finalmente, en relación con la asociación de artritis reumatoide y tabaquismo, una revisión reciente de los factores de riesgo para el desarrollo de la artritis reumatoide concluyó que fumar actúa sinérgicamente con otros factores de riesgo de la propia enfermedad, incluidos el factor reumatoide IgM, los anticuerpos anti-CCP (antipéptido cíclico citrulinado) y el epítopo compartido (EC), marcadores que nos indican la susceptibilidad y la gravedad de la enfermedad (50).

Conclusiones

Una de las primeras encuestas nacionales sobre el dolor en Estados Unidos reveló una correlación positiva entre el dolor y el tabaquismo, de modo que a medida que aumentaba la gravedad del dolor, había una tendencia entre los encuestados a fumar más y hacer menos ejercicio (51).

El indubitable que el tabaquismo está relacionado con la respuesta al dolor, y los fumadores muestran una sensibilidad al dolor reducida en comparación con los no fumadores, y la analgesia relacionada con el tabaquismo puede ser moderada por el género, el estrés subjetivo y la modalidad del dolor. La evidencia de una percepción reducida del dolor en los fumadores, junto con la ausencia de interrelaciones observadas entre los mecanismos endógenos de regulación del dolor y la sensibilidad al dolor, pueden reflejar una respuesta desadaptativa al tabaquismo crónico. Sin embargo, no en todos los estu-

dios se han demostrado relaciones entre el tabaquismo y una mayor tolerancia al dolor (52,53).

Si bien los estudios sobre animales parecen brindar una evidencia consistente a los efectos inhibidores directos del dolor de la nicotina y el humo del tabaco, por el contrario, los estudios con humanos han sido menos consistentes. Las posibles explicaciones de por qué las investigaciones en humanos sobre la analgesia relacionada con el tabaquismo reportan resultados mixtos incluyen: poder estadístico generalmente bajo, falta de uniformidad en los estímulos utilizados para inducir el dolor, variabilidad entre estudios en las tasas de tabaquismo y dependencia de la nicotina de las muestras, y falta de evaluación de factores potencialmente influyentes (46).

También se han observado relaciones dosis-respuesta entre la intensidad del dolor, la gravedad de la enfermedad y el número de cigarrillos fumados entre los que manifestaron un dolor significativo durante la semana anterior. El tabaquismo actual también se ha asociado positivamente con las calificaciones de la gravedad del dolor entre los pacientes con dolor crónico general, de tal forma que el 57 % de 134 fumadores informaron de un mayor deseo de fumar tabaco cuando experimentaban dolor (54).

El fumador hace uso intencional de cigarrillos para sobrellevar el dolor y ello puede contribuir a un aumento del tabaquismo. Por otra parte, la nicotina también puede proporcionar un efecto analgésico a través de la liberación de neurotransmisores y la activación de las vías inhibitorias del dolor en el sistema nervioso central. Los estudios realizados en animales encuentran

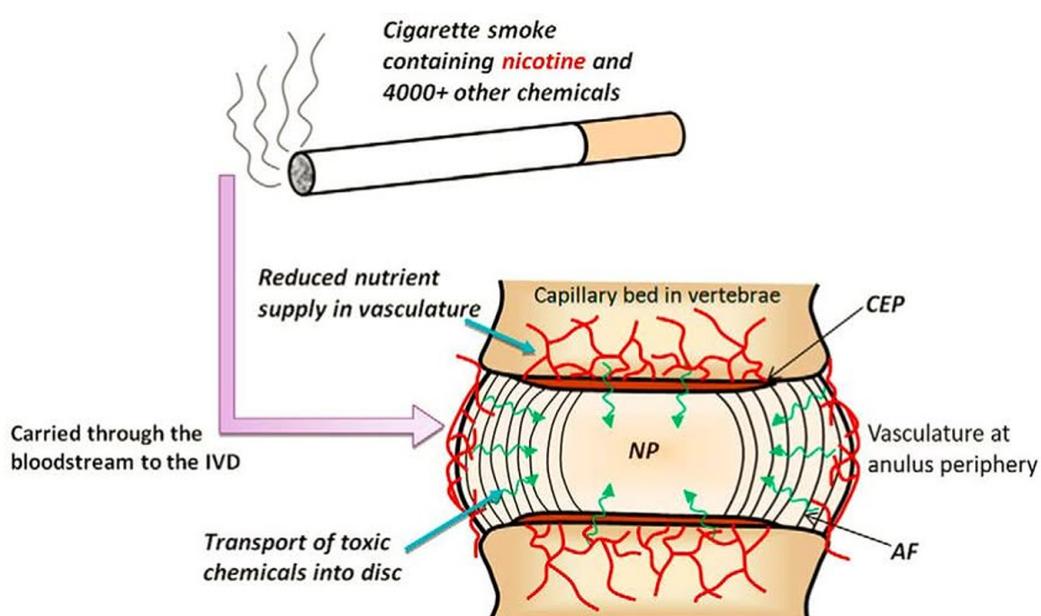


Figura 2. Publicación de *Physio Meets Science*.

reacciones de dolor reducidas o retardadas en sujetos expuestos a la nicotina. Los estudios realizados en humanos también encuentran que el dolor aumenta el deseo de fumar en algunos individuos, y el aumento del dolor se correlaciona con el aumento del tabaquismo y, en consecuencia, el aumento del tabaquismo aumenta el dolor. Ha quedado probado que fumar aumenta las probabilidades de aparición y progresión del dolor crónico y que, en comparación con los no fumadores, los fumadores tienen un dolor más intenso, peores resultados del tratamiento, mayor uso de opioides, mayor interferencia del dolor y mayores probabilidades de ideación suicida o discapacidad relacionada con el dolor (55-57).

Todo ello se convierte en un círculo vicioso en el que, con el tiempo, las personas deben fumar más para lograr niveles constantes de alivio, y el aumento del consumo de tabaco contribuye o refuerza la dependencia a la nicotina y una mayor tolerancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Engel GL. The clinical application of the biopsychosocial model. *Am J Psychiatry*. 1980;137(5):535-44. DOI: 10.1176/ajp.137.5.535. .
2. Huard P, Imbault-Huart MJ. Andrés Vesalio. *Iconografía anatómica* (Fabrica, Espitome, Tabulae sex). Barcelona: Beecham; 1983.
3. Rey R. Pain in the Renaissance. En: Rey R. *The History of Pain*. Massachusetts: Harvard University Press; 1998. p. 50-3.
4. López JM, Navarro V, Portela E. *La Revolución Científica*. Madrid: Biblioteca Historia16; 1989. p. 158-60.
5. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;150(3699):971-9. DOI: 10.1126/science.150.3699.971.
6. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-82. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001939.
7. Soucase B, Monsalve V, Soriano JF. Afrontamiento del dolor crónico: el papel de las variables de valoración y estrategias de afrontamiento en la predicción de la ansiedad y la depresión en una muestra de pacientes con dolor crónico *Rev Soc Esp Dolor*. 2005;12(1):8-16.
8. Marcelo G. Dolor y sueño: dos variables biológicas siempre presentes. *Boletín El Dolor*. 2005;14:30-2.
9. Bonica JJ. Neurophysiologic and pathologic aspects of acute and chronic pain. *Arch Surg*. 1977;112(6):750-61. DOI: 10.1001/archsurg.1977.01370060082014.
10. Navarro C. Sir Charles Sherrington y la naturaleza de lo mental. *Contrastes*. 2014;XIX(2):207-27.
11. Dueñas M, Ojeda B, Salazar A, Mico JA, Failde I. A review of chronic pain impact on patients, their social environment and the health care system. *J Pain Res*. 2016;9:457-67. DOI: 10.2147/JPR.S105892.
12. Langley PC, Ruiz-Iban MA, Molina JT, De Andres J, Castellón JR. The prevalence, correlates and treatment of pain in Spain. *J Med Econ*. 2011;14(3):367-80. DOI: 10.3111/13696998.2011.583303.
13. Fundación Grünenthal. *Barómetro del dolor crónico en España 2022. Análisis de la situación del impacto del dolor crónico a nivel nacional* [Internet]. Fundación Grünenthal; 2022. Disponible en: <https://www.fundaciongrunenthal.es/fundacion/con-la-ciencia/barometro-dolor-cronico-espana-2022>
14. Instituto Nacional de Estadísticas [Internet]. 2024 Disponible en: <https://www.ine.es/>
15. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025, fourth edition [Internet]. Geneva, WHO; 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240039322>
16. Gómez-Galán M, Pérez-Alonso J, Callejón-Ferre Á-Jetal. Musculoskeletal disorders: OWA Sreview. *Ind Health*. 2017;55(4):314-37.
17. Ditre JW, Brandon TH, Zale EL, Meagher MM. Pain, nicotine, and smoking: research findings and mechanistic considerations. *Psychol Bull*. 2011;137(6):1065-93. DOI: 10.1037/a0025544.
18. Zhou Z, Meng P, Jia N, Zhang H, Ling R, Liu Y, et al. Risk and related factors of elbow musculoskeletal diseases: a nationwide cross-sectional survey in China. *J Occup Health*. 2024;66(1):uiae031. DOI: 10.1093/jocchu/uiae031.
19. Zhang D, Huang H. Prevalence of work-related musculoskeletal disorders among sonographers in China: results from a national web-based survey. *J Occup Health*. 2017;59(6):529-41. DOI: 10.1539/joh.17-0057-OA.
20. Zvolensky MJ, McMillan KA, Gonzalez A, Asmundson GJ. Chronic musculoskeletal pain and cigarette smoking among a representative sample of Canadian adolescents and adults. *Addict Behav*. 2010;35(11):1008-12. DOI: 10.1016/j.addbeh.2010.06.019.
21. Balayssac D. Relation entre tabagisme et douleur : revue narrative de la littérature scientifique. *Rev Mal Respir*. 2021;38(3):269-77. DOI: 10.1016/j.rmr.2021.02.005.
22. Jamison RN, Stetson BA, Parris WC. The relationship between cigarette smoking and chronic low back pain. *Addict Behav*. 1991;16(3-4):103-10. DOI: 10.1016/0306-4603(91)90002-y.

23. Hooten WM, Vickers KS, Shi Y, Ebnet KL, Townsend CO, Patten CA, et al. Smoking cessation and chronic pain: patient and pain medicine physician attitudes. *Pain Pract.* 2011;11(6):552-63. DOI: 10.1111/j.1533-2500.2011.00462.x.
24. Dai Y, Huang J, Hu Q, Huang L, Wu J, Hu J. Association of Cigarette Smoking with Risk of Chronic Musculoskeletal Pain: A Meta-Analysis. *Pain Physician.* 2021;24(8):495-506.
25. Alamir AH, Quadri MFA. Tobacco Use and Orofacial Pain: A Meta-analysis. *Nicotine Tob Res.* 2020;22(11):1957-63. DOI: 10.1093/ntr/ntaa074.
26. Shetty AA, Almaliki SA, Al Jameel AH, Gowdar IM, Ronsivalle V, Cicciù M, et al. Tobacco smoking and its impact on pain intensity of temporomandibular disorders: A systematic review and metaanalysis. *J Oral Rehabil.* 2025;52(2):266-73. DOI: 10.1111/joor.13845.
27. Abate M, Vanni D, Pantalone A, Salini V. Cigarette smoking and musculoskeletal disorders. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2013;3(2):63-9. DOI: 10.11138/mltj/2013.3.2.063.
28. Holley AL, Law EF, Tham SW, Myaing M, Noonan C, Strachan E, et al. Current smoking as a predictor of chronic musculoskeletal pain in young adult twins. *J Pain.* 2013;14(10):1131-9. DOI: 10.1016/j.jpain.2013.04.012.
29. Goldberg MS, Scott SC, Mayo NE. A review of the association between cigarette smoking and the development of nonspecific back pain and related outcomes. *Spine (Phila Pa 1976).* 2000;25(8):995-1014. DOI: 10.1097/00007632-200004150-00016.
30. Shiri R, Karppinen J, Leino-Arjas P, Solovieva S, Viikari-Juntura E. The association between smoking and low back pain: a meta-analysis. *Am J Med.* 2010;123(1):87.e7-35. DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.05.028.
31. Trouvin AP, Attal N, Perrot S. Lifestyle and chronic pain: double jeopardy? *Br J Anaesth.* 2022;129(3):278-81. DOI: 10.1016/j.bja.2022.06.006.
32. Croghan IT, Hurt RT, Ganesh R, Bhagra O, Fischer KM, Vincent A, et al. The Association of Current Tobacco Status With Pain and Symptom Severity in Fibromyalgia Patients. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2021;5(3):614-24. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2021.03.008.
33. Weingarten TN, Vincent A, Luedtke CA, Beebe TJ, Welch TL, Chong EY, et al. The Perception of Female Smokers with Fibromyalgia on the Effects of Smoking on Fibromyalgia Symptoms. *Pain Pract.* 2016;16(8):1054-63. DOI: 10.1111/papr.12402.
34. Costenbader KH, Feskanich D, Mandl LA, Karlson EW. Smoking intensity, duration, and cessation, and the risk of rheumatoid arthritis in women. *Am J Med.* 2006;119(6):503.e1-9. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.09.053.
35. Sugiyama D, Nishimura K, Tamaki K, Tsuji G, Nakazawa T, Morinobu A, et al. Impact of smoking as a risk factor for developing rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):70-81. DOI: 10.1136/ard.2008.096487.
36. Waldie KE, McGee R, Reeder AI, Poulton R. Associations between frequent headaches, persistent smoking, and attempts to quit. *Headache.* 2008;48(4):545-52. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2007.01037.x.
37. Rozen TD. Childhood exposure to second-hand tobacco smoke and the development of cluster headache. *Headache.* 2005;45(4):393-4. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2005.05082_3.x.
38. Ditre JW, Gonzalez BD, Simmons VN, Faul LA, Brandon TH, Jacobsen PB. Associations between pain and current smoking status among cancer patients. *Pain.* 2011;152(1):60-5. DOI: 10.1016/j.pain.2010.09.001.
39. Weinberger AH, Seng EK. The Relationship of Tobacco Use and Migraine: A Narrative Review. *Curr Pain Headache Rep.* 2023;27(4):39-47. DOI: 10.1007/s11916-023-01103-8.
40. Chapman SL, Wu LT. Associations between cigarette smoking and pain among veterans. *Epidemiol Rev.* 2015;37(1):86-102. DOI: 10.1093/epirev/mxu008.
41. LaRowe LR, Powers JM, Paladino MB, Ditre JW. Pain Severity and Alcohol Use Among Daily Tobacco Cigarette Smokers. *Am J Addict.* 2020;29(2):134-40. DOI: 10.1111/ajad.13003.
42. Andreasen JT. [Tobacco dependence, anxiety, and depression]. *Ugeskr Laeger.* 2022;184(14):V01220038.
43. Fluharty M, Taylor AE, Grabski M, Munafò MR. The Association of Cigarette Smoking With Depression and Anxiety: A Systematic Review. *Nicotine Tob Res.* 2017;19(1):3-13. DOI: 10.1093/ntr/ntw140.
44. Gao B, Hierl M, Clarkin K, Juan T, Nguyen H, van der Valk M, et al. Pharmacological effects of nonselective and subtype-selective nicotinic acetylcholine receptor agonists in animal models of persistent pain. *Pain.* 2010;149(1):33-49. DOI: 10.1016/j.pain.2010.01.007.
45. Benowitz NL. Nicotine and postoperative management of pain. *Anesth Analg.* 2008;107(3):739-41. DOI: 10.1213/ane.0b013e3181813508.
46. Bunnelle WH, Dart MJ, Schrimpf MR. Design of ligands for the nicotinic acetylcholine receptors: the quest for selectivity. *Curr Top Med Chem.* 2004;4(3):299-334. DOI: 10.2174/1568026043451438.
47. Bunnelle WH, Decker MW. Neuronal nicotinic acetylcholine receptor ligands as potential analgesics. *Expert Opinion on Therapeutic Patents.* 2003;13:1003-21.

48. Akmal M, Kesani A, Anand B, Singh A, Wiseman M, Goodship A. Effect of nicotine on spinal disc cells: a cellular mechanism for disc degeneration. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2004;29(5):568-75. DOI: 10.1097/01.brs.0000101422.36419.d8.
49. Sørensen LT, Jørgensen S, Petersen LJ, Hemmingsen U, Bülow J, Loft S, et al. Acute effects of nicotine and smoking on blood flow, tissue oxygen, and aerobic metabolism of the skin and subcutis. *J Surg Res.* 2009;152(2):224-30. DOI: 10.1016/j.jss.2008.02.066.
50. Christensen AF, Lindegaard HM, Junker P. Rygning-en risikofaktor for udvikling af reumatoid arthritis. *Ugeskr Laeger.* 2008;170(37):2864-9.
51. Sternbach RA. Pain and 'hassles' in the United States: findings of the Nuprin pain report. *Pain.* 1986;27(1):69-80. DOI: 10.1016/0304-3959(86)90224-1.
52. Girdler SS, Maixner W, Naftel HA, Stewart PW, Moretz RL, Light KC. Cigarette smoking, stress-induced analgesia and pain perception in men and women. *Pain.* 2005;114(3):372-85. DOI: 10.1016/j.pain.2004.12.035.
53. Perkins KA, Grobe JE. Increased desire to smoke during acute stress. *Br J Addict.* 1992;87(7):1037-40. DOI: 10.1111/j.1360-0443.1992.tb03121.x.
54. Jamison RN, Stetson BA, Parris WC. The relationship between cigarette smoking and chronic low back pain. *Addict Behav.* 1991;16(3-4):103-10. DOI: 10.1016/0306-4603(91)90002-y.
55. Hooten MW, Shi Y, Gazelka HM, Warner DO. The effects of depression and smoking on pain severity and opioid use in patients with chronic pain. *Pain.* 2011;152(1):223-9. DOI: 10.1016/j.pain.2010.10.045.
56. Zale EL, Ditre JW. Associations between chronic pain status, attempts to quit smoking, and use of pharmacotherapy for smoking cessation. *Psychol Addict Behav.* 2014;28(1):294-9. DOI: 10.1037/a0032515.
57. Weingarten TN, Moeschler SM, Ptaszynski AE, Hooten WM, Beebe TJ, Warner DO. An assessment of the association between smoking status, pain intensity, and functional interference in patients with chronic pain. *Pain Physician.* 2008;11(5):643-53.

ARTÍCULO ESPECIAL

Epidemiología del consumo de tabaco en pacientes con dolor crónico no oncológico

AUTORES:

**José Luis Baquero Úbeda¹, Nina Martínez Fernández² y
Josep Vergés Milano³**

¹Coordinador de RSC, RRII y Acceso en Osteoarthritis Foundation International. Madrid. ²Coordinadora de Científico e I+D+i en Osteoarthritis Foundation International. Barcelona.

³Presidente y CEO de Osteoarthritis Foundation International. Barcelona.

RESUMEN:

El tabaquismo se asocia estrechamente con una mayor prevalencia e intensidad de dolor crónico no oncológico (DCNO). Además, en el ámbito musculoesquelético, es origen de DCNO, pues acelera la degeneración articular favoreciendo la artrosis y contribuye a la pérdida de densidad ósea que agrava la osteoporosis y el riesgo de fracturas dolorosas subsecuentes. Estos efectos se explican por mecanismos inflamatorios y estructurales que perpetúan el dolor haciéndose crónico. Asimismo, la frecuente comorbilidad con depresión y ansiedad, complica el tratamiento. Por ello, es esencial un abordaje integral que combine control del dolor y de patologías asociadas, rehabilitación y estrategias de deshabituación tabáquica.

En España, fuma más del 25 % de la población y preocupa especialmente el prematuro inicio. Fumar perjudica gravemente a la salud, aumentando el riesgo de enfermedades y empeorando el curso de otras.

En estos casos, se observa una progresión más rápida, mayor intensidad del dolor, peores resultados clínicos y un incremento en el uso de analgésicos.

Es fundamental prevenir el acceso al tabaco, pero es también prioritario ofrecer apoyo efectivo para la deshabituación. Aunque muchos fumadores son conscientes de los riesgos y manifiestan su intención para dejarlo, las tasas de abandono siguen siendo bajas. Si bien el objetivo ideal es la deshabituación completa, la reducción de daño podría considerarse una alternativa válida y menos perjudicial para quienes no logran dejar de fumar completamente y su entorno.

Palabras clave: *Dolor crónico, paciente, deshabituación, osteoarticular, salud pública.*

Key words: *Chronic pain, patient, dishabituuation, osteoarticular, public health.*

Por ello, se requiere un enfoque integral y personalizado que combine terapias farmacológicas y no farmacológicas, apoyo psicológico y seguimiento continuo para mejorar la eficacia de las intervenciones y facilitar el abandono del tabaco o, al menos, una reducción significativa del riesgo.

ABSTRACT:

Smoking is closely associated with a higher prevalence and intensity of chronic non-cancer pain (NCDP). In addition, in the musculoskeletal field, the origin of DCNO, it accelerates joint degeneration favoring osteoarthritis; and contributes to the loss of bone density that aggravates osteoporosis and the risk of subsequent painful fractures. These effects are explained by inflammatory and structural mechanisms that perpetuate pain by becoming chronic. Likewise, the frequent comorbidity with depression and anxiety complicates treatment. Therefore, a comprehensive approach that combines pain control and associated pathologies, rehabilitation and smoking cessation strategies is essential. In Spain, more than 25 % of the population smokes and premature onset is of particular concern. Smoking seriously harms health, increasing the risk of diseases and worsening the course of others. In these cases, a faster progression, greater intensity of pain, worse clinical outcomes and an increase in the use of analgesics are observed. It is essential to prevent access to tobacco, but it is also a priority to offer effective support for cessation. Although many smokers are aware of the risks and express their intention to quit, quit rates remain low. Although the ideal goal is complete cessation, harm reduction could be considered a valid and less harmful alternative for those who are unable to quit smoking completely. Therefore, a comprehensive and personalized approach that combines pharmacological therapies and no pharmacological therapies, psychological support and continuous monitoring is required to improve the effectiveness of interventions and facilitate tobacco cessation or, at least, a significant reduction in risk.

Introducción

El tabaquismo es claramente un factor estrechamente relacionado con el dolor crónico no oncológico (DCNO), tanto en su aparición como en su perpetuación. En el ámbito musculoesquelético, acelera los procesos de degeneración articular y contribuye a la progresión de la artrosis, aumentando la intensidad del dolor y la limitación funcional. Asimismo, interfiere en el metabolismo del calcio y la vitamina D, lo que favorece la pérdida de densidad mineral ósea (DMO), incrementa el riesgo de osteoporosis y fracturas y, con ello, la persistencia del dolor crónico. Estos efectos se explican por mecanismos inflamatorios, vasculares y estructurales, entre los que destacan el incremento de citocinas proinflamatorias, la reducción del flujo sanguíneo tisular y los cambios degenerativos en hueso, cartílago y discos intervertebrales. A nivel neurofisiológico, la nicotina produce un alivio transitorio del dolor mediante la activación de los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) tanto en el sistema nervioso central como periférico, pero la exposición prolongada genera tolerancia debido a la desensibilización de estos receptores y cambios plásticos neuronales (1). Además, los síntomas de abstinencia combinados con esta desensibilización superan los efectos analgésicos, traduciéndose en un aumento de la sensibilidad al dolor. A ello se suma el impacto psicológico del tabaquismo, fuertemente asociado a depresión, ansiedad y estrés, que actúan como factores potenciadores de la cronificación.

Un reciente estudio en España promovido desde la Sociedad Española Multidisciplinar del Dolor (SEMDOR), con una muestra representativa en género y comunidad autónoma de 5000 entrevistas telefónicas, entre quienes 564 padecían una enfermedad crónica y eran fumadores, y concretamente un 11,3 % tenía dolor crónico y era o había sido fumador/a, más de la mitad reconocían que creían empeorar su dolor crónico (datos comunicados en el V congreso de SEMDOR 2025).

En la práctica clínica, los pacientes fumadores suelen mostrar menor respuesta a los tratamientos analgésicos y a los programas de rehabilitación física, lo que incrementa la discapacidad y deteriora la calidad de vida. Se ha demostrado, además, que el abandono del hábito tabáquico se asocia con una mejor evolución clínica y una mayor eficacia de las terapias disponibles. Por lo tanto, el manejo del DCNO en personas fumadoras debe plantearse desde un abordaje integral, que no solo contemple estrategias farmacológicas y de rehabilitación, sino también intervenciones dirigidas a la deshabituación tabáquica como parte esencial del tratamiento.

Los objetivos del capítulo han sido analizar prevalencia, mecanismos fisiopatológicos, impacto clínico-económico y estrategias de deshabituación.

Prevalencia del tabaquismo

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el tabaquismo es una de las principales causas evitables de enfermedad y muerte en el mundo. A pesar de este reconocimiento, la mayoría de los consumidores de tabaco son conscientes de los riesgos asociados y manifiestan su intención de abandonar el hábito (2). Su vinculación con enfermedades respiratorias, cardiovasculares y neoplásicas, entre otras, está bien documentada. Sin embargo, su relación con el dolor crónico no oncológico (DCNO), especialmente en personas con enfermedades musculosqueléticas como las fracturas por fragilidad debidas a la osteoporosis (OP) y la artrosis u osteoartritis (OA), ha recibido menor atención a pesar de su alta prevalencia y relevancia clínica.

La OMS señala que, en 2020, aproximadamente el 22,3 % de la población mundial consumía tabaco, lo que equivale a unos 1300 millones de personas (2). De estos, el 80 % residía en países en desarrollo o con ingresos medios-bajos. El tabaquismo causa más de 7 millones de muertes anuales en consumidores activos, y alrededor de 1,6 millones en personas expuestas al humo ajeno (3).

El último informe de la Encuesta sobre Alcohol y otras Drogas en España (EDADES), elaborado por la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas del Ministerio de Sanidad en 2024, señala que el consumo del tabaco sigue representando un grave problema de salud pública, donde se estima que aproximadamente 9,8 millones de personas entre 15 y 64 años consumen tabaco, siendo la segunda sustancia psicoactiva más consumida. Además, el 66,6 % de los encuestados manifestó haber fumado alguna vez en su vida; cifra menor de la registrada en 2022 que fue del 69,6 % (4). También se observó que el consumo es más elevado entre los adultos de 35 a 64 años, alcanzando un 70 %, mientras que entre los jóvenes de 15 a 34 años el porcentaje se sitúa en el 59,6 %. Además, los hombres presentan tasas más altas de consumo que las mujeres, tanto a nivel nacional (70,9 % frente al 62,4 %) como en la mayoría de las comunidades autónomas.

En lo que respecta al consumo diario, se estima que alrededor de 8,2 millones de personas fuman de forma habitual en España, lo que representa el 25,8 % de la población entre 15 y 64 años. Esta cifra supone una reducción significativa respecto al 33,1 % registrado en 2022. El consumo diario es algo más alto entre los jóvenes (37,2 %) que entre los mayores de 35 años (36,6 %). Este hábito sigue siendo más común entre los hombres (40,9 %) que entre las mujeres (32,7 %), sin importar la edad (4).

El consumo diario de tabaco entre la población española de 15 a 64 años muestra una notable variabilidad territorial entre comunidades y ciudades autónomas

(Figura 1). Los porcentajes más elevados se registran en Extremadura (41,7 %), la Comunidad Valenciana (36,4 %) y Castilla la Mancha (30,7 %). En total, seis de las 19 comunidades y ciudades autónomas presentan valores superiores al promedio estatal. Además de las ya mencionadas, destacan Asturias y Castilla y León, lo que refleja un patrón geográfico de mayor prevalencia en áreas del centro y oeste peninsular, así como en la zona mediterránea. En el extremo opuesto, las ciudades autónomas de Ceuta (12,7 %) y Melilla (16,2 %) muestran los niveles más bajos de tabaquismo diario, muy alejados de la media nacional. En cuanto al consumo de otras sustancias, los datos disponibles revelan que el uso de cannabis es también significativamente mayor en la Comunidad Valenciana. Por el contrario, en Andalucía, Melilla y Ceuta los niveles de consumo de cannabis se mantienen en valores considerablemente más bajos (4).

Los cigarrillos de cajetilla fueron los más consumidos (73,1 %), seguidos por los de liar (16,1 %) y aquellos que combinan ambos tipos (10,8 %). Se observó una preferencia por los cigarrillos de cajetilla entre las mujeres.

Por otro lado, entre quienes consumieron dos sustancias psicoactivas diferentes en los últimos doce meses, la combinación más común fue con el alcohol (93,5 %) y tabaco (77,5 %). Entre quienes consumieron tres, el cannabis fue la tercera sustancia más frecuente (4).

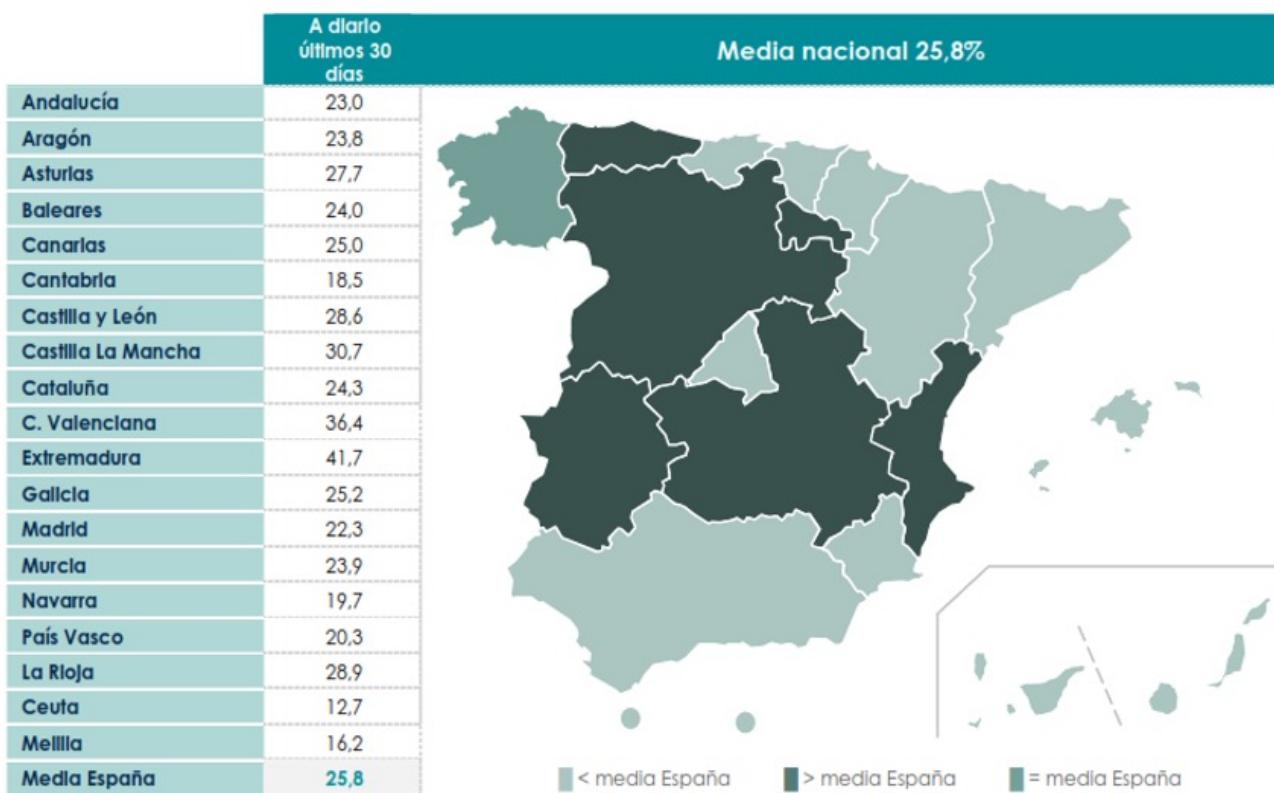
Es preocupante que la edad media de inicio en el consumo de tabaco se sitúa en los 16,6 años, siendo ligeramente más baja en los hombres (16,4 años) que en las mujeres (16,8 años). Este promedio se ha mantenido estable en los últimos 27 años, fluctuando entre los 16,4 y 16,7 años. Extremadura presenta la edad de inicio más temprana (15,8 años), mientras que Melilla registra la más alta (17,3 años). En cualquier caso, es alarmante constatar que se comienza a fumar antes de alcanzar la mayoría de edad (4).

Por otra parte, la encuesta no analiza el consumo de otros productos derivados del tabaco, como puros, tabaco de pipa, de mascar, o rapé, probablemente debido a su escasa presencia en la muestra poblacional (4).

Impacto del tabaquismo en pacientes con DCNO

En cuanto a la percepción del riesgo, la mayoría (92,7 %) considera que fumar un paquete de cigarrillos al día conlleva “muchos” o “bastantes” problemas de salud, siendo más elevada entre las mujeres (93,9 %) (4).

Según la Clasificación Internacional de Enfermedades en su 11.^a edición (CIE-11), el DCNO no es síntoma sino enfermedad, y se define como aquel dolor que persiste o recurre durante más de tres meses y no está directamente relacionado con procesos oncológicos (5). A



Fuente: estudio EDADES 2024. Disponible en: https://pnsd.sanidad.gob.es/en/profesionales/sistemasinformacion/sistemasinformacion/pdf/2024_Informe_EDADES.pdf

Figura 1. Consumo diario de tabaco en 2024 por comunidad autónoma, frente a la media nacional.

diferencia del dolor agudo, que tiene un rol protector, el DCNO pierde esta función adaptativa y se convierte en una condición en sí misma, con impacto físico, psicológico y social.

Actualmente, el DCNO es una de las principales causas de discapacidad y deterioro funcional en la población. Afecta a millones de personas y presenta una alta prevalencia en patologías musculoesqueléticas, especialmente en la OA, el dolor lumbar y la fractura por OP.

En España, más de 7 millones de personas han sido diagnosticadas clínicamente de OA (6), una cifra que podría al menos duplicarse si se consideran los casos detectados por imagen (7,8). La OA afecta principalmente a mujeres mayores de 60 años y se asocia con pérdida de movilidad por dolor persistente (9). Por otro lado, el dolor lumbar es una de las principales razones de consulta médica y de absentismo laboral en nuestro país. El dolor lumbar suele coexistir con otras enfermedades como la OA de columna o la degeneración discal. La OP también es una fuente importante de DCNO, aunque a menudo subestimada. Esta enfermedad se caracteriza por una disminución de la densidad mineral ósea y una alteración de la microarquitectura ósea, lo que aumenta el riesgo de fracturas por fragilidad, responsables de dolor persistente. En España, la OP afecta a más de 3,5 millones de personas, más del doble si también consideráramos la osteopenia (fase

intermedia), en su mayoría mujeres tras la menopausia, aunque también puede presentarse en hombres mayores y en personas con factores de riesgo como sedentarismo, malnutrición, ciertas enfermedades o tratamientos (10).

Los estudios epidemiológicos recientes muestran consistentemente una mayor prevalencia de tabaquismo en pacientes con DCNO en comparación con la población general. La encuesta EDADES revela que el 25,8 % de la población adulta (15-64 años) fuma diariamente (4), y se estima que la prevalencia de tabaquismo en personas con DCNO oscila entre 30-40 % (11), siendo particularmente elevada en ciertas condiciones, como fibromialgia (38 %) (12) y en dolor lumbar crónico (35 %) (13).

El tabaquismo ejerce un impacto multidimensional, afectando tanto al individuo como a la eficiencia de los sistemas sanitarios. La evidencia científica demuestra que los pacientes fumadores con DCNO presentan un perfil clínico significativamente más complejo que los no fumadores. Por ejemplo, en la OA de rodilla, se ha observado que los fumadores desarrollan dolor moderado-severo aproximadamente 4 años antes que los no fumadores, así como una necesidad anticipada de intervenciones quirúrgicas, requiriendo artroplastias unos 3 años antes en promedio y, además, los resultados postoperatorios son notablemente peores, con casi el doble de riesgo de complicaciones, incluyendo mayor

tasa de infecciones, retrasos en la cicatrización y menor recuperación funcional (14). En el caso del dolor lumbar, la evidencia revela que el tabaquismo incrementa en un 50 % el riesgo de cronificación del dolor. Este efecto se manifiesta tanto en una mayor persistencia del dolor como en una menor respuesta a los tratamientos (13).

A nivel de sistemas sanitarios, las repercusiones son igualmente significativas, pues estos pacientes requieren dosis un 32 % superiores de opioides para lograr un control adecuado del dolor, lo que no solo incrementa el riesgo de efectos adversos y dependencia, sino que también refleja una menor eficacia de los tratamientos analgésicos en esta población. Asimismo, los datos muestran que los pacientes fumadores con DCNO realizan un 45 % más visitas a urgencias por crisis dolorosas en comparación con no fumadores, lo que indica un peor control de la sintomatología, y una presión adicional para el sistema sanitario ya sobrecargado. El análisis de costes demuestra que los pacientes fumadores generan gastos asistenciales un 28 % más elevados, con un coste medio anual de 4200 € por paciente frente a los 3300 € de los no fumadores (15). Esta diferencia, que puede parecer moderada a nivel individual, adquiere una magnitud considerable cuando se extrae a nivel poblacional, representando un desafío importante para la sostenibilidad de los sistemas de salud. En el contexto español, el impacto económico global del tabaquismo en pacientes con DCNO, supuso un coste adicional anual de aproximadamente 380 millones de euros (16). Esta cifra incluye no solo los gastos directos en atención sanitaria, sino también los costes indirectos derivados de la pérdida de productividad laboral y las prestaciones por incapacidad.

La relación entre tabaco y DCNO se sustenta en múltiples mecanismos interconectados, muchos de ellos demostrados en estudios experimentales y clínicos. A nivel molecular, investigaciones recientes realizadas con modelos de cultivo de condrocitos han demostrado que el extracto de humo de cigarrillo produce efectos significativos en el tejido cartilaginoso. Estos estudios revelan que la exposición al humo del tabaco aumenta hasta tres veces la expresión de metaloproteasas y reduce en un 40 % la síntesis de colágeno tipo II, componente fundamental de la matriz extracelular del cartílago. Además, se ha observado que induce apoptosis celular (17). Investigaciones longitudinales que han seguido a pacientes con OA de rodilla durante varios años han documentado que los fumadores presentan un riesgo 2,3 veces mayor de progresión radiográfica de la enfermedad en un periodo de cinco años (18), que explican en parte la mayor intensidad y cronicidad del dolor reportada por estos pacientes.

El humo del tabaco contiene más de 7000 compuestos químicos (19), muchos de los cuales son nocivos a

la salud y afectan directamente el metabolismo óseo, acelerando la pérdida de masa ósea y aumentando el riesgo de fracturas (20). Se ha observado que la exposición de osteoblastos humanos a concentraciones de nicotina equivalentes a las de fumadores reduce significativamente su capacidad proliferativa y de diferenciación (21). Paralelamente, se ha observado que tanto los condensados de humo como la nicotina pura estimulan notablemente la formación y activación de osteoclastos, aumentando más del 50 % su número y capacidad de reabsorción ósea (22). Estos efectos se ven agravados por el estrés oxidativo inducido por el tabaco (23). Los modelos animales confirman estos hallazgos, mostrando reducciones de 20-30 % en la densidad mineral ósea tras exposición crónica al humo de tabaco, con alteraciones microestructurales significativas (24). En la clínica, los fumadores presentan disminuciones de 5-10 % en densidad ósea, con incrementos del 25-31 % en riesgo de fracturas osteoporóticas (25). Estos efectos son más marcados en mujeres postmenopáusicas, donde el tabaquismo acelera la pérdida ósea anual en 0,5-1,2 % (26).

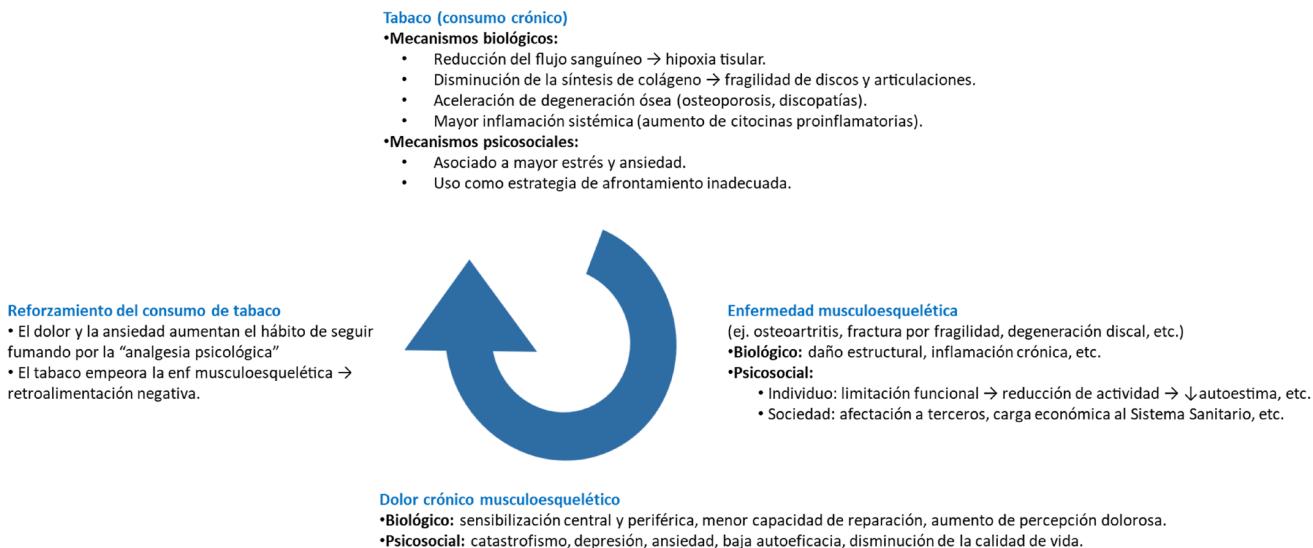
Todo ello, convirtiéndose en un proceso que se retroalimenta negativamente y entra en un ciclo vicioso (Figura 2).

Deshabituación tabáquica en pacientes con DCNO

En España, según los datos del estudio EDADES, el 67,7 % de los fumadores diarios (equivalente a unos 5,5 millones) han manifestado su intención de dejar de fumar, siendo esta proporción mayor en mujeres (71 %). Sin embargo, solo el 44,1 % ha realizado al menos un intento de deshabituación, lo que representa aproximadamente 3,6 millones de personas, con mayor prevalencia entre mujeres (47,1 %) y se observa una tendencia al alza en la intención de cesar desde el año 2018 (4).

El envejecimiento poblacional en España presenta un escenario particularmente complejo para el manejo del DCNO y el tabaquismo. Los datos actuales muestran que las personas que alcanzan los 65 años tienen una esperanza de vida que supera los 85 años, con especial longevidad en el caso de las mujeres (27). Las proyecciones indican que para 2030, el 35 % de la población española será mayor de 65 años, porcentaje que podría alcanzar el 50 % hacia 2050 (28). Este cambio demográfico conlleva una mayor prevalencia de enfermedades crónicas y degenerativas, donde las patologías musculoesqueléticas, como la OA y la OP, ocupan un lugar destacado.

Los pacientes con DCNO que continúan fumando enfrentan desafíos particulares que complican los procesos de deshabituación, entre los que se encuentra la coexistencia del DCNO con otras condiciones médicas



Fuente propia de los autores.

Figura 2. Ciclo vicioso tabaco - enfermedad musculoesquelética - DCNO.

como enfermedades cardiovasculares, respiratorias o metabólicas. A esto se suma el problema de la polifarmacia, donde las posibles interacciones entre los medicamentos analgésicos y las terapias sustitutivas de nicotina requieren una cuidadosa evaluación y seguimiento. Además, factores psicosociales como el aislamiento social, las limitaciones económicas y los problemas de movilidad actúan como importantes barreras para lograr una deshabituación tabáquica efectiva en este grupo poblacional (29).

El estudio HABITA, desarrollado en España por organizaciones de pacientes, analizó los patrones de consumo de tabaco en población con enfermedades crónicas como las respiratorias, circulatorias y de salud mental. Uno de los hallazgos más significativos del estudio fue que aproximadamente un tercio de los fumadores, a pesar de su enfermedad crónica, no manifestaba deseos de dejar de fumar, e incluso se elevaba hasta los dos tercios en el subgrupo de pacientes con problemas de salud mental, una comorbilidad frecuente en personas con DCNO. La adicción física a la nicotina, sumada al estrés y ansiedad generados en el proceso de deshabituación tabáquica, constituyen las principales barreras para esta población (30).

De forma similar, desde OAIFI (Osteoarthritis Foundation International), organización de pacientes con perfil científico, independiente y sin ánimo de lucro, que actúa desde Barcelona a nivel nacional e internacional, se ha impulsado el estudio “AFRONTAR el proceso de dejar de fumar” (31), basado en la experiencia directa de pacientes fumadores con patologías osteoarticulares, así como la opinión de los profesionales sanitarios. En cuanto a los resultados, tanto unos como otros reconocieron la

gran dificultad que supone dejar de fumar, coincidiendo en que el proceso requiere un abordaje mucho más amplio del que actualmente ofrece el sistema público. La percepción sobre el apoyo recibido desde el Sistema Nacional de Salud (SNS) entre los profesionales fue moderada, mientras que los fumadores la calificaron como baja.

Por otro lado, la mayoría de los fumadores mostraron una elevada conciencia sobre los efectos nocivos del tabaco en su salud y en la de quienes les rodean, lo que no coincidía con la impresión que los profesionales tenían de los fumadores, especialmente en lo relativo al impacto al entorno (31). Cabe destacar que tanto el Ministerio de Sanidad, a través del estudio EDADES (4), como la propia OMS (2), han documentado que sí existe conciencia del riesgo por parte de los fumadores. No obstante, como se desprende del estudio promovido por SEMDOR antes referido, cerca de la mitad ha intentado dejar de fumar sin éxito, un 26,2 % alguna vez y en muchas ocasiones un 20,4 %.

En cuanto a las motivaciones principales para dejar de fumar, tanto los profesionales como los pacientes, señalaban la preocupación por el daño a la propia salud, así como en circunstancias personales específicas como el embarazo, la lactancia o la convivencia con niños o personas mayores. No obstante, el proceso de deshabituación tabáquica se enfrenta a múltiples barreras. Desde el punto de vista físico, la adicción a la nicotina es el principal obstáculo. En el plano emocional, el placer que el tabaco proporciona sigue siendo un freno importante, y en el aspecto social, el fácil acceso al tabaco es una dificultad persistente, así como la presión del entorno fumador (31).

Sobre las estrategias de afrontamiento recomendadas por usuarios y profesionales frente a estas barreras, hubo un consenso claro. Para todos los casos (ya sea la adicción física, el placer emocional, el acceso social o la presión laboral) se recomendó en primer lugar la proactividad, seguida por la autocritica y la reestructuración cognitiva. En el caso concreto de la presión de otros fumadores del entorno, a estas estrategias se añadió la retirada social como medida de protección. De forma unánime, ignorar el problema no fue considerado una opción válida o útil (31).

En definitiva, se destacó que la iniciativa y motivación deben partir de la propia persona fumadora. La reestructuración cognitiva fue una de las herramientas más valoradas para buscar alternativas al consumo, y se subrayó la importancia de considerar la experiencia de los fumadores en el diseño de intervenciones eficaces. La personalización de las estrategias, el compromiso del sujeto y un acompañamiento real en el proceso son factores esenciales para el éxito. Aunque el objetivo ideal es dejar de fumar por completo, se acepta como al menos un objetivo parcial, temporal o para quien no quiere dejar de fumar, las alternativas que reducen el daño (31).

Políticas de control de tabaco

Se ha constatado que el abandono del tabaco no solo beneficia al individuo y a la sociedad, sino que también eleva las probabilidades de éxito en el abandono de otras adicciones como el alcohol u otras drogas (32).

Para hacer frente al tabaquismo, se adoptó en 2003 por los 194 estados miembros de la OMS el Convenio Marco para el Control del Tabaco, animando a establecer un marco regulatorio basado en sistemas de vigilancia continuada, restricciones a la publicidad, incremento de la fiscalidad, combate al comercio ilícito y apoyo a la deshabituación tabáquica (2). Sin embargo, solo 103 países incluyen advertencias sanitarias en las presentaciones comercializadas, 66 han prohibido completamente cualquier forma de publicidad y promoción, 41 han elevado las tasas y 32 países disponen actualmente de servicios integrales para ayudar a los fumadores a dejar el hábito, evidenciando una brecha importante entre las recomendaciones y su implementación efectiva (2).

Un aspecto también relevante es que las tasas equivalen en torno al 75 % del precio de venta final, que en 2019 supuso el 4 % de los ingresos tributarios a las arcas del estado español (9089 millones de euros), siendo la industria tabaquera el quinto mayor contribuyente (33). Objetivamente debería ser fuente de financiación de acciones eficientes de deshabituación.

Desde OAFI, se reconoce que la prevención del inicio en el consumo de tabaco debe hacerse desde edades

tempranas mediante programas educativos, pero también se insiste en que es imprescindible proporcionar apoyo real y efectivo a quienes desean dejar de fumar, en línea con las recomendaciones de la OMS. La implicación directa de los usuarios y pacientes en el diseño ejecución y evaluación de las estrategias de deshabituación es fundamental para su éxito.

En España, el SNS ha enfocado tradicionalmente sus esfuerzos antitabaco en la prevención del inicio del consumo, dejando en un segundo plano las necesidades específicas de quienes ya son fumadores. Además, los programas actuales de deshabituación tabáquica, centrados principalmente en el abordaje farmacológico de la dependencia nicotínica, muestran una eficacia limitada que no supera el 50 % a corto plazo (34). Esto pone de manifiesto la necesidad de enfoques más holísticos, que consideren no solo los aspectos físicos de la adicción, sino también los factores emocionales y sociales que intervienen en el proceso de dejar de fumar.

La evidencia científica actual demuestra que el abandono del tabaco en pacientes con DCNO requiere un tratamiento integral, debiendo establecerse estrategias simultáneas que combinen terapias farmacológicas con intervenciones no farmacológicas, incluyendo acompañamiento psicológico y seguimiento continuado para prevenir recaídas (35). Este abordaje multimodal resulta especialmente relevante si consideramos que el tabaquismo representa una carga económica significativa para el sistema sanitario, lo que refuerza la necesidad de políticas integrales de control (36).

En este contexto, los cigarrillos electrónicos (vapeadores), los productos de tabaco calentado (PTC) y las bolsitas de tabaco (snus) o de nicotina, han emergido como alternativas dentro de las estrategias de reducción de daños. Estudios recientes, incluyendo ensayos clínicos aleatorizados y metanálisis, sugieren que estos dispositivos presentan un perfil de riesgo menor que los cigarrillos tradicionales y pueden facilitar el abandono del hábito tabáquico (37). Además, en el caso de los PTC, se ha observado que su uso genera un impacto ambiental muy inferior al de tabaco convencional, con niveles mínimos de partículas suspendidas en el aire (38).

En España, aunque el 19 % de la población adulta ha probado cigarrillos electrónicos en algún momento (con un 54,2 % de estos usuarios optando por dispositivos que contienen nicotina), la adopción continuada sigue siendo notablemente baja: apenas un 1,4 % en hombres y 1,2 % en mujeres reportan su uso en los últimos 30 días (4).

Suecia se ha convertido en un caso paradigmático al lograr reducir su tasa de fumadores adultos por debajo del 5 %, gracias a una combinación de campañas informativas, regulaciones estrictas y una política fiscal que grava más a los cigarrillos tradicionales y

reduce los impuestos a productos sin combustión. Esta estrategia ha sido acompañada de una menor incidencia de enfermedades relacionadas con el tabaquismo en comparación con otros países europeos (Figura 3) (39,40). Similarmente, el Reino Unido ha implementado una de las estrategias más ambiciosas, con el objetivo de convertirse en un país libre de humo para 2030. Para lograrlo, ha adoptado una de las políticas más estrictas del mundo, que incluye la prohibición de vender de productos de tabaco a personas nacidas después de 2008 hasta la distribución gratuita de kits de cigarrillos electrónicos, logrando reducir la prevalencia de fumadores del 22 % al 11,9 % en una década, habiéndose constatado que casi 2/3 de las personas que utilizan un cigarrillo electrónico con el apoyo de un servicio local para dejar de fumar consiguen dejar de fumar (41,42). Otros países como Nueva Zelanda también han implementado estrategias contra el tabaco, legalizando y regulando los cigarrillos electrónicos como herramienta de deshabituación, obteniendo reducciones significativas en la tasa de fumadores diarios (16,4 % en 2011 vs. 6,8 % en 2023) (43). Asimismo, en Japón, donde los productos de tabaco calentado ganaron popularidad rápidamente, el consumo de cigarrillos tradicionales se redujo en más de un 38 % entre 2011 y 2019 (44). Incluso la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) ha autorizado algunos de estos productos como las bolsas de tabaco y de nicotina o dispositivos de tabaco calentado para su comercialización, bajo la categoría de “productos de tabaco de riesgo modificado” (45,46).

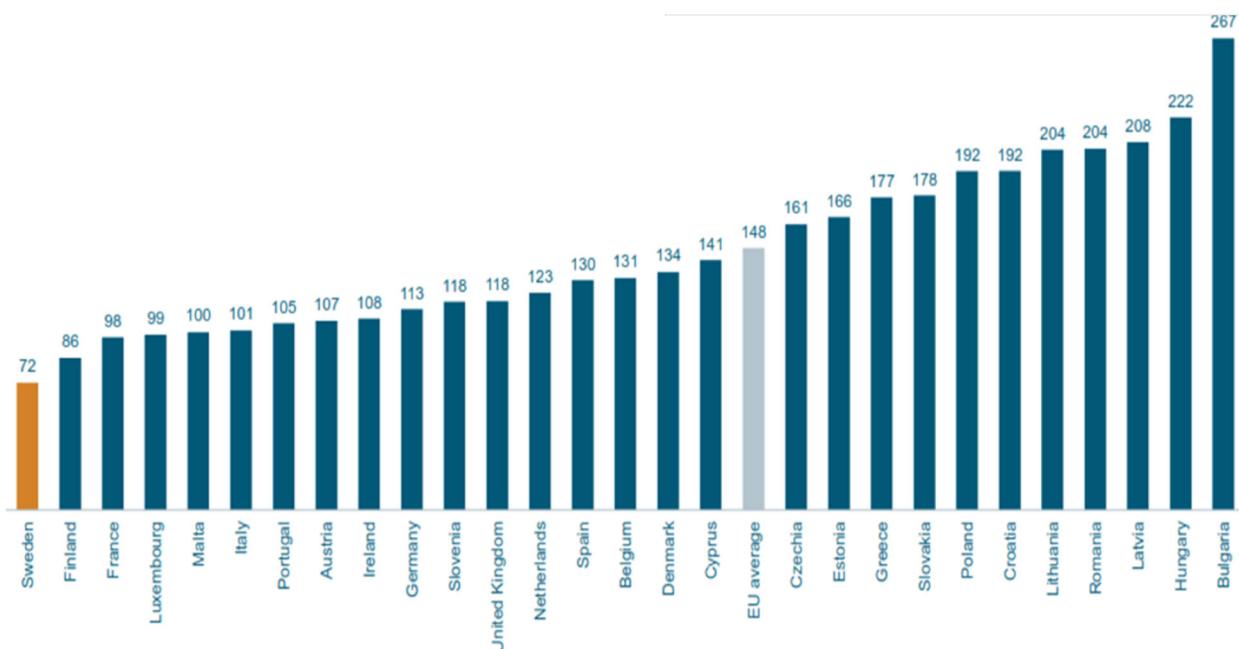
Estas experiencias internacionales demuestran que, si bien la nicotina sigue siendo una sustancia adictiva que requiere control, su administración a través de productos sin combustión puede ofrecer una alternativa menos dañina para quienes no logran abandonar completamente el hábito tabáquico. Así lo refleja una revisión Cochrane basada en más de 332 ensayos clínicos aleatorizados, que destaca la efectividad de intervenciones que incorporan nicotina en dispositivos alternativos y fármacos (47).

Conclusión y perspectivas futuras

Si bien la nicotina no es inocua ni está exenta de riesgos (considerada como una sustancia muy adictiva), no se considera responsable directa de las enfermedades más graves asociadas al tabaquismo, como el cáncer o las enfermedades cardiovasculares, aunque sí puede contribuir a otras patologías (48).

El número de fumadores continúa siendo elevado en España y en muchos otros países, y su relación con ciertas patologías y con el DCNO está claramente establecida, con un importante impacto sobre la salud individual, el entorno y la sociedad.

A pesar de que la población, y en particular las personas fumadoras, es consciente de estas repercusiones y manifiesta el deseo de abandonar el consumo, dejar de fumar sigue siendo un proceso complejo con tasas de éxito limitadas. Se hace necesario un abordaje integral, multidisciplinar y personalizado, que combine



Fuente: Global burden of disease study 2019 (GBD 2019). Disponible en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-result>

Figura 3. Mortalidad atribuida al tabaco (de cada 100.000 habitantes).

tratamientos farmacológicos con métodos no farmacológicos, desde la entrevista motivacional hasta el acompañamiento estructurado y seguimiento continuo.

Existen fármacos y productos que, aunque algunos sigan siendo adictivos y no están exentos de riesgos, pueden representar alternativas útiles dentro de las estrategias de reducción de daños (49). Sin embargo, su utilización sigue siendo objeto de debate científico y político, donde organizaciones como la OMS y el SNS mantienen una postura cautelosa, advirtiendo sobre los posibles riesgos y subrayando la necesidad de más investigación a largo plazo.

En cualquier caso, resulta imprescindible que las políticas de salud pública incorporen de forma activa la voz de los usuarios y pacientes en el diseño ejecución y valoración de las estrategias de deshabituación. La inclusión de medidas basadas en la experiencia reportada por los pacientes (PREM) y en los resultados percibidos por ellos (PROM), permitiría orientar las intervenciones hacia una mayor efectividad real (50). Un marco regulatorio sólido, sustentado en la preventión, en programas educativos y en un abordaje basado en la evidencia, es clave para maximizar los beneficios potenciales y minimizar los riesgos asociados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Iida H, Yamaguchi S, Goyagi T, Sugiyama Y, Taniguchi C, Matsubara T, et al. Consensus statement on smoking cessation in patients with pain. *J Anesth*. 2022;36(6):671-87. DOI: 10.1007/s00540-022-03097-w.
2. World Health Organization. Tobacco [Internet]. [Citado julio 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>
3. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease 2023 [Internet]. Seattle: IHME; 2025 [Citado julio 2025]. Disponible en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
4. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, Ministerio de Sanidad. Encuesta sobre alcohol y drogas en España (EDADES), 1995–2024. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2024.
5. World Health Organization. ICD-11 Reference Guide [Internet]. 2025 feb [Citado julio 2025]. Disponible en: <https://icdcdn.who.int/static/releasefiles/2025-01/ICD-11-Reference-Guide-2025-01-es.pdf>
6. Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L, Sivera F, Blanco FJ, Pérez Ruiz F. Prevalencia de enfermedades reumáticas en la población adulta en España: estudio EPISER2016. Objetivos y metodología. *Reumatol Clin*. 2019;15(2):90-6. DOI: 10.1016/j.reuma.2017.06.009.
7. Verges J, Martínez N. A propósito de una enfermedad "sin glamour" llamada artrosis. *Actual Farm Ter*. 2022;20(3):174-7.
8. Macías-Hernández SI, Zepeda-Borbón ER, Lara-Vázquez BI, Cuevas-Quintero NM, Morones-Alba JD, Cruz-Medina E, et al. Prevalence of clinical and radiological osteoarthritis in knee, hip, and hand in an urban adult population of Mexico City. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2020;16(2 Pt 2):156-60. DOI: 10.1016/j.reuma.2018.06.001.
9. Peña Ayala AH, Fernández-López JC. Prevalencia y factores de riesgo de la osteoartritis. *Reumatol Clin*. 2007;3 Suppl 3:S6-S12. DOI: 10.1016/S1699-258X(07)73648-3.
10. Hermoso de Mendoza M. Clasificación de la osteoporosis: Factores de riesgo, clínica y diagnóstico diferencial. *An Sist Sanit Navar*. 2003;26(Suppl 3):29-52.
11. Orhurhu VJ, Pittelkow TP, Hooten WM. Prevalence of smoking in adults with chronic pain. *Tob Induc Dis*. 2015;13(1):17. DOI: 10.1186/s12971-015-0042-y.
12. Jakobsson U. Consumo de tabaco en relación con el dolor crónico: resultados de una encuesta de población sueca. *Med Dolor*. 2008;9(8):1091-7.
13. Shiri R, Karppinen J, Leino-Arjas P, Solovieva S, Viikari-Juntura E. The association between smoking and low back pain: a meta-analysis. *Am J Med*. 2010;123(1):87.e7-35. DOI: 10.1016/j.amjmed.2009.05.028.
14. Amin S, Niu J, Guermazi A, Grigoryan M, Hunter DJ, Clancy M, et al. Cigarette smoking and the risk for cartilage loss and knee pain in men with knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(1):18-22. DOI: 10.1136/ard.2006.056697.
15. Encinosa W, Bernard D, Valdez RB. The association between smoking, chronic pain, and prescription opioid use: 2013-2021. *J Pain*. 2025;26:104707. DOI: 10.1016/j.jpain.2024.104707.
16. Abbasi A, Tajik A, Sharifi F, Moghri J, Momken M, Khalse Z, et al. Estimating the Direct Medical Costs of Smoking-Attributable Non-communicable Diseases in Northeastern Iran From 2015 to 2023. *Tob Use Insights*. 2025;18:1179173X251337114. DOI: 10.1177/1179173X251337114.
17. Kuroki K, Cook JL, Stoker AM. Cigarette smoke extract modulates catabolic-anabolic balance in cartilage explants. *J Orthop Res*. 2020;38(6):1229-37.
18. Haugen IK, Magnusson K, Turkiewicz A, Englund M. The effect of smoking cessation on knee osteoarthritis progression: Results from the NORMA cohort study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(8):1264-71.
19. U.S. Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking—50 years of

- progress: A report of the Surgeon General. CDC; 2014.
20. Rothen DE, Rothen L, Soudry M, Dahan A, Eliakim R. Nicotine modulates bone metabolism-associated gene expression in osteoblast cells. *J Bone Miner Metab.* 2009;27(5):555-61. DOI: 10.1007/s00774-009-0075-5.
21. Yuhara S, Kasagi S, Inoue A, Otsuka E, Hirose S, Hagiwara H. Effects of nicotine on cultured cells suggest that it can influence the formation and resorption of bone. *Eur J Pharmacol.* 1999;383(3):387-93. DOI: 10.1016/s0014-2999(99)00551-8.
22. Shen GS, et al. Nicotine induces the proliferation and activation of osteoclasts via the $\alpha 7$ nAChR-mediated NF- κ B pathway. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2012;266(3):298-306.
23. Baek KH, Oh KW, Lee WY, Lee SS, Kim MK, Kwon HS, et al. Association of oxidative stress with postmenopausal osteoporosis and the effects of hydrogen peroxide on osteoclast formation in human bone marrow cell cultures. *Calcif Tissue Int.* 2010;87(3):226-35. DOI: 10.1007/s00223-010-9393-9.
24. Akhter MP, Lund AD, Gairola CG. Bone biomechanical property deterioration due to tobacco smoke exposure. *Calcif Tissue Int.* 2005;77(5):319-26. DOI: 10.1007/s00223-005-0072-1.
25. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005;16(2):155-62. DOI: 10.1007/s00198-004-1640-3.
26. Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, Wilson PW, et al. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 2000;15(4):710-20. DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.4.710.
27. Instituto Nacional de Estadística. Esperanza de vida [Internet]. 2013 [Citado 25 jun 2025]. Disponible en: <https://www.ine.es/ss/Satellite>
28. Instituto Nacional de Estadística. Proyecciones de Población 2022-2072 [Internet]. 2022 oct 13 [Citado 25 jun 2025]. Disponible en: https://www.ine.es/prensa/pp_2022_2072.pdf
29. Consejo Económico y Social. El sistema sanitario: situación actual y perspectivas para el futuro. Madrid: CES; 2024.
30. Baquero J, Barrios V, Belarmino J, Martínez D, Redondo M. Proyecto HABITA para estudiar el hábito tabáquico entre pacientes. *Ciencia y Evidencia.* 2021;2:3-14.
31. Baquero Úbeda J, Baquero Zazo M, Martínez Hernández N, Santillà Vila M, Vergés Milano J, Vilajoana i Celaya J. La experiencia del paciente fumador en la deshabituación tabáquica. *New Med Econ.* 2025;216:54-6.
32. Parks MJ, Blanco C, Creamer MR, Kingsbury JH, Everard CD, Marshall D, et al. Cigarette Smoking During Recovery From Substance Use Disorders. *JAMA Psychiatry.* 2025;82(10):1002-8. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2025.1976.
33. Mesa del Tabaco. Informe sobre la contribución económica y social del sector del tabaco en España 2020 [Internet]. Madrid: Mesa del Tabaco; 2020 [citado 2025 Jul 11]. Disponible en: <https://www.mesadeltabaco.com/public/Attachment/2020/12/MesadelTabaco-InformesobrelacontribucioneconomicaysocialdelsectordetabacoenEspaña2020.pdf>
34. Blas Sánchez M, Ágreda Gutiérrez S, Benedí Forcén S, Fuentes Carabantes S, Jarabo Carcas MJ, Denisa Podar O. Trabajo monográfico sobre el uso de Todacitan (citisina) para la deshabituación tabáquica. *Rev Sanit Investig.* 2024;5(10):70.
35. Costa GPA, Nunes JC, Suh R, Sofuooglu M, Aquino JP. The bidirectional relationship between pain and tobacco use: Insights from the longitudinal Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) study. *Drug Alcohol Depend.* 2025;268:112552. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2025.112552.
36. Abbasi A, Tajik A, Sharifi F, Moghri J, Momken M, Khalse Z, et al. Estimating the Direct Medical Costs of Smoking-Attributable Non-communicable Diseases in Northeastern Iran From 2015 to 2023. *Tob Use Insights.* 2025;18:1179173X251337114. DOI: 10.1177/1179173X251337114.
37. Wood DE, Kazerooni EA, Aberle DR, Argento C, Baines J, Boer B, et al. NCCN Guidelines® Insights: Lung Cancer Screening, Version 1.2025. *J Natl Compr Canc Netw.* 2025;23(1):e250002. DOI: 10.6004/jnccn.2025.0002.
38. Gallart-Mateu D, Fuentes-Ferragud E, Coscollà C, de la Guardia M. Harm reduction of heated tobacco in outdoor spaces in place of burnt tobacco smoking. *Analytical Methods.* 2025. DOI: 10.1039/D5AY00954E.
39. Global Institute for Novel Nicotine (GINN). Power in a pouch: Sweden's harm reduction success shows the way forward [Internet]. 2025 jun [Citado 10 jul 2025]. Disponible en: <https://tobaccoharmreduction.net/wp-content/uploads/2025/06/SFS-Power-in-a-Pouch-FULL-report.pdf>
40. European Commission. Eurobarometer survey: Attitudes of Europeans towards tobacco and related products [Internet]. 2024 jun [Citado

- julio 2025]. Disponible en: <https://europa.eu/eurobarometer/surveys/detail/2995>
41. Office for National Statistics. Adult smoking habits in Great Britain [Internet]. 2024 oct [Citado julio 2025]. Disponible en: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/healthandlifeexpectancies/bulletins/adultsmokinghabitsinengland/2023>
42. Royal College of Physicians. Nicotine without smoke: Tobacco harm reduction [Internet]. 2019 oct [Citado julio 2025]. Disponible en: <https://www.rcp.ac.uk/improving-care/resources/nicotine-without-smoke-tobacco-harm-reduction/>
43. Ministry of Health New Zealand. Annual Update of Key Results 2022/23: New Zealand Health Survey [Internet]. 2023 dic [Citado julio 2025]. Disponible en: <https://www.health.govt.nz/publications/annual-update-of-key-results-2022-23-new-zealand-health-survey>
44. Cummings KM, Nahhas GJ, Swenor DT. What Is Accounting for the Rapid Decline in Cigarette Sales in Japan? *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(10):3570. DOI: 10.3390/ijerph17103570.
45. U.S. Food and Drug Administration. FDA authorizes marketing of IQOS as a modified risk tobacco product [Internet]. Silver Spring, MD: FDA; 2020 jul 7 [Citado 10 jul 2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-marketing-iqos-modified-risk-tobacco-product>
46. U.S. Food and Drug Administration. FDA grants first-ever modified risk orders to eight smokeless tobacco products [Internet]. Silver Spring, MD: FDA; 2019 oct 22 [Citado 10 jul 2024]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-grants-first-ever-modified-risk-orders-eight-smokeless-tobacco-products>
47. Lindson N, Theodoulou A, Ordóñez-Mena JM, Fanshawe TR, Sutton AJ, Livingstone-Banks J, et al. Pharmacological and electronic cigarette interventions for smoking cessation in adults: component network meta-analyses. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;9(9):CD015226. DOI: 10.1002/14651858.CD015226.pub2.
48. US Food and Drug Administration. Nicotine Is Why Tobacco Products Are Addictive [Internet]. 2025 ene 15 [Citado julio 2025]. Disponible en: <https://www.fda.gov/tobacco-products/health-effects-tobacco-use/nicotine-why-tobacco-products-are-addictive>
49. Bedolla-Tinoco A, Ortiz-González Y, García-Peña L, Thirión Romero I, Robles Hernández R, Hernández Pérez A, et al. Propuesta de abordaje terapéutico para el abandono del tabaco en pacientes hospitalizados. *Neumol Cir Torax.* 2025;83(2):134-42.
50. Bull C, Callander E. Current PROM and PREM use in health system performance measurement: still a way to go. *Patient Experience Journal.* 2022;9(1):12-18. DOI: 10.35680/2372-0247.1664.

ARTÍCULO ESPECIAL

Cesación tabáquica en pacientes con dolor

AUTOR:**Ignacio Velázquez Rivera**

Director del Hospital de Guadix. Granada.

RESUMEN:

Introducción: El consumo de tabaco sigue siendo la principal causa prevenible de morbimortalidad mundial, estrechamente relacionado con cáncer, enfermedades cardiovasculares, respiratorias y dolor crónico. En pacientes con dolor, el tabaquismo no solo incrementa la sensibilidad al dolor, sino que empeora la respuesta a los tratamientos y aumenta las complicaciones postoperatorias.

Objetivos: Revisar las estrategias disponibles para la cesación tabáquica en pacientes con dolor crónico, evaluar su eficacia y seguridad y analizar el impacto de la abstinencia de nicotina sobre la percepción del dolor y los resultados clínicos.

Métodos: Revisión narrativa de guías clínicas internacionales, metanálisis Cochrane y ensayos clínicos que incluyen intervenciones conductuales, farmacológicas (vareniclina, bupropión, citisina, tratamientos de reemplazo de nicotina [TRN] y nuevas estrategias de reducción de daño (sistemas de tabaco calentado, cigarrillos electrónicos, bolsas de nicotina).

Resultados: La combinación de terapia cognitivo-conductual (TCC) y farmacoterapia incrementa significativamente las tasas de abstinencia mantenida, con evidencia robusta de superioridad frente a intervenciones aisladas. La vareniclina es el fármaco más eficaz, seguido de la TRN combinada y bupropión. En pacientes con dolor crónico, la TCC facilita el abandono y mejora la adherencia a programas de rehabilitación. Los dispositivos de reducción de daño (HnB, e-cigarrillos, NIQO) reducen la exposición a tóxicos en > 90 %, siendo útiles para quienes no logran la abstinencia completa. La abstinencia de nicotina puede inducir hiperalgésia transitoria, pero a medio plazo reduce complicaciones, mejora la cicatrización y optimiza el control del dolor.

Palabras clave: *Cesación tabáquica, dolor crónico, terapia cognitivo-conductual, vareniclina, terapia de reemplazo de nicotina, cigarrillos electrónicos, reducción de daño.*

Key words: *Smoking cessation, chronic pain, cognitive behavioral therapy, varenicline, nicotine replacement therapy, e-cigarettes, harm reduction.*

Conclusiones: La cesación tabáquica en pacientes con dolor debe abordarse de forma integral, personalizada y multimodal, combinando apoyo psicológico, farmacoterapia y, cuando sea necesario, estrategias de reducción de daño. Este enfoque mejora la calidad de vida, reduce complicaciones y potencia los resultados de los tratamientos analgésicos.

ABSTRACT:

Introduction: Tobacco use remains the leading preventable cause of morbidity and mortality worldwide, closely linked to cancer, cardiovascular and respiratory disease, and chronic pain. Among pain patients, smoking increases pain sensitivity, worsens treatment outcomes, and raises postoperative complication rates.

Objetives: To review available strategies for smoking cessation in patients with chronic pain, evaluate their efficacy and safety, and analyze the impact of nicotine withdrawal on pain perception and clinical outcomes.

Methods: Narrative review of international clinical guidelines, Cochrane meta-analyses, and randomized clinical trials, covering behavioral interventions, pharmacotherapies (varenicline, bupropion, cytisine, NRT), and harm-reduction approaches (heated tobacco systems, e-cigarettes, nicotine pouches).

Results: Combined cognitive behavioral therapy (CBT) and pharmacotherapy significantly increase sustained abstinence rates, with strong evidence favoring combination therapy over single interventions. Varenicline shows the highest efficacy, followed by combination NRT and bupropion. In chronic pain patients, CBT improves cessation success and adherence to rehabilitation programs. Harm-reduction products (HnB, e-cigarettes, NIQO) reduce exposure to toxicants by > 90 % and can be valuable for smokers unable to quit completely. Nicotine withdrawal may induce transient hyperalgesia but ultimately leads to better wound healing, fewer complications, and improved pain control.

Conclusions: Smoking cessation in pain patients should be approached in a comprehensive, individualized, and multimodal manner, combining psychological support, pharmacotherapy, and harm-reduction tools when needed. This strategy improves quality of life, reduces complications, and enhances pain management outcomes.

Introducción

Los efectos nocivos del tabaco sobre la salud empezaron a conocerse en los años 1950-1960, cuando se demostró la relación entre el consumo de tabaco y la probabilidad de padecer diferentes enfermedades como el cáncer o las patologías cardiovasculares (1). Desde entonces, múltiples estudios han llegado a la conclusión de que el consumo de cigarrillos constituye la principal causa de morbilidad en las sociedades desarrolladas y lo será en breve en los países en vías de desarrollo, y es la causa de diversas enfermedades, entre ellas: cáncer de pulmón, laringe, vejiga, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y otras enfermedades cardiovasculares; y trastornos respiratorios como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el asma (2).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) señaló que el consumo de tabaco se ha venido reduciendo paulatinamente y que para 2025 se espera que existan 1095 millones de fumadores (3).

A pesar de esta reducción en el consumo de tabaco, los datos de morbilidad siguen siendo preocupantes. En 2015, 6,4 millones de muertes fueron atribuibles al tabaquismo en todo el mundo, lo que representa un aumento del 4,7 % en las muertes atribuibles al tabaquismo desde 2005. Más del 75 % de estas muertes fueron en hombres, y el 52,2 % se produjeron en cuatro países (China, India, EE. UU. y Rusia). El tabaquismo fue el segundo factor de riesgo principal de mortalidad atribuible en ambos sexos tanto en 2005 como en 2015, después de la hipertensión arterial. Además, el tabaquismo se clasificó entre los cinco principales factores de riesgo para 109 países en 2015. Entre 2005 y 2015, solo Egipto registró un aumento significativo en la tasa de mortalidad atribuible al tabaquismo estandarizada por edad entre ambos sexos, aumentando un 11,4 % durante ese periodo de tiempo. Por otro lado, 82 países registraron disminuciones significativas en sus tasas de mortalidad atribuibles al tabaquismo estandarizadas por edad desde 2005 (4).

Ante la gravedad de las consecuencias del consumo de tabaco, cada vez más fumadores se plantean la necesidad de dejar de fumar. De hecho, 1 de cada 8

fumadores en el mundo (13,5 %) planeaba dejar de fumar al mes siguiente y el 21,8 % estaba pensando dejar de fumar en los próximos 12 meses. Según los datos, el 42,9 % de los fumadores actuales expresó interés en dejar de fumar en algún momento, aunque no dentro del próximo año. Por otro lado, un 19,1 % manifestó no tener intención de dejar el hábito, mientras que un 2,6 % no sabía si lo haría o no (5).

Dejar de fumar es la forma más efectiva para que las personas fumadoras reduzcan el riesgo de enfermedades relacionadas con el tabaco y la muerte prematura. Los consumidores de tabaco necesitan ayuda para dejar de fumar, no obstante, solo en 32 países, lo que representa alrededor de un tercio de la población mundial, existen servicios nacionales integrales para ayudar a los consumidores de tabaco a dejar de fumar con cobertura total o parcial de los costos. Existen medidas que, sin ser farmacológicas ni conductuales, contribuyen significativamente a la reducción del número de fumadores. Entre ellas se destacan las campañas mediáticas impactantes contra el tabaco y las advertencias sanitarias gráficas, que disuaden a niños y otros grupos vulnerables de iniciarse en el consumo y fomentan el abandono del hábito entre los fumadores. Asimismo, la prohibición de la publicidad del tabaco contribuye a disminuir su consumo, y el aumento de los impuestos sobre los productos de tabaco ha demostrado ser una estrategia especialmente eficaz para alcanzar este objetivo (3,6).

Los dos pilares principales para dejar el hábito tabáquico son la terapia cognitivo-conductual y la farmacoterapia. La evidencia científica ha demostrado que los tratamientos actuales para dejar de fumar son seguros y eficaces, pero existen barreras financieras y personales que limitan el acceso a los mismos (7).

Como se ha demostrado, el apoyo conductual y las farmacoterapias ayudan a las personas a dejar de fumar. Las intervenciones de apoyo conductual incluyen materiales escritos con consejos para dejar de fumar, programas de terapia grupal multisesió n o sesiones de asesoramiento individual, ya sea en persona o por teléfono. De la misma manera, la terapia de reemplazo de nicotina (TRN), la vareniclina, el bupropión y la nortriptilina, aumentan el éxito a largo plazo de los intentos de dejar de fumar (8,9).

Muchas guías de práctica clínica recomiendan que los profesionales sanitarios o las personas dispuestas a intentar dejar de fumar utilicen ambos tipos de intervención, basándose en que pueden tener un efecto aditivo o incluso multiplicativo. Este enfoque asume que ambos tipos de tratamiento tienen mecanismos de acción complementarios y pueden mejorar de forma independiente las posibilidades de mantener la abstinencia a largo plazo. Sin embargo, se reconoce que muchas personas que

utilizan farmacoterapia no aceptarán el apoyo conductual intensivo. Las encuestas sugieren que la proporción de personas que utilizan ambos tipos de tratamiento al intentar dejar de fumar es baja (10).

Terapias para la cesación tabáquica

Antes de iniciar cualquier terapia, es necesaria una detenida evaluación que debe basarse en analizar los antecedentes y el patrón de consumo del tabaco. Incluye la cuantificación de su consumo, el análisis del grado de motivación para dejar de fumar, el grado de dependencia física y psicológica a la nicotina, la exploración de intentos previos de abandono y si fueron acompañados de tratamiento farmacológico, así como la medición del monóxido de carbono exhalado o la medición de cotinina (principal metabolito de la nicotina) (11).

En una primera toma de contacto con el paciente, antes del inicio del tratamiento, es necesario interrogar al paciente sobre si está dispuesto a intentar abandonar el hábito de fumar (12), siendo fundamental comunicar al paciente que la motivación es la clave para poder llegar a conseguir el objetivo de abandonar el consumo de tabaco.

Existen varias pruebas para clasificar el nivel de motivación del paciente (13):

- Test de Richmond (Figura 1).
- Test de Michael-Fiore (Figura 2).
- Test del Hospital Henri Mondor de París (Figura 3).

¿Le gustaría dejar de fumar si pudiera hacerlo fácilmente?

No	0 puntos
Sí	1 punto

¿Cuánto interés tiene en dejarlo?

Nada en absoluto	0 puntos
Algo	1 punto
Bastante	2 puntos
Muy seriamente	3 puntos

¿Intentaría dejar de fumar en las próximas 2 semanas?

Definitivamente no	0 puntos
Quizás	1 punto
Sí	2 puntos
Definitivamente sí	3 puntos

¿Cuál es la probabilidad de que usted sea un exfumador en los próximos 6 meses?

Definitivamente no	0 puntos
Quizás	1 punto
Sí	2 puntos
Definitivamente sí	3 puntos

Figura 1. Test de Richmond.

Pregunta	Puntos
Vengo a la consulta por decisión personal o por indicación de mi familia	2
O médica	1
Ya he dejado de fumar más de 1 semana	1
Actualmente, mi actividad profesional está sin problemas	1
Actualmente, en el plano familiar va todo bien	1
Quiero liberarme de esta dependencia	2
Hago deporte o tengo intención de hacerlo	1
Voy a estar en mejor forma física	1
Voy a cuidar mi aspecto físico	1
Estoy embarazada o mi pareja lo está	1
Tengo niños de corta edad	2
Actualmente, estoy con buena moral	2
Tengo costumbre de lograr lo que emprendo	1
Soy más bien de temperamento tranquilo	1
Actualmente, mi peso es estable	1
Voy a acceder a una calidad de vida mejor	2
Mi apetito es habitualmente estable	1

Figura 2. Test de Michael-Fiore.

Terapia cognitivo-conductual (TCC)

Los programas multidisciplinarios de manejo del dolor que incluyen la terapia cognitivo-conductual (TCC) se pueden aplicar al tratamiento para dejar de fumar. La terapia conductual, que incluye dejar de fumar en combinación con fisioterapia, puede ser una intervención de primera línea para pacientes con dolor crónico (3).

Muchos pacientes con dolor crónico tienen dificultades para dejar de fumar. Sin embargo, la TCC puede ayudar a aumentar las probabilidades de dejar de fumar, permitiéndoles completar el tratamiento multidisciplinario del dolor con mayor éxito. Por lo tanto, la integración de intervenciones para dejar de fumar basadas en la TCC en la terapia del dolor puede ser un programa de tratamiento eficaz para fumadores con dolor crónico (14).

El apoyo conductual y ciertas farmacoterapias aumentan las probabilidades de éxito en el abandono del hábito de fumar para quienes lo intentan. Estos efectos han sido confirmados por revisiones de ensayos que sintetizan los resultados de ensayos de ambas modalidades de tratamiento. La terapia de grupo, el asesoramiento individual y el asesoramiento telefónico han demostrado ser métodos eficaces para brindar apoyo conductual para el abandono del hábito. Se asume en gran medida que los efectos de ambas modalidades de tratamiento son independientes, aunque el apoyo conductual puede influir en el uso correcto de la medición (10).

Una revisión sistemática de intervenciones para dejar de fumar en pacientes con dolor crónico, incluyen-

¿Cuánto fumas cada día?	
1 paquete o más	-3
½ paquete	-2
Menos de ½ paquete	-1
¿Qué edad tienes?	
25 años o más años	1
Menos de 25 años	-1
¿Haces ejercicio?	
Varias veces a la semana	1
No haces ejercicio	0
Plan para dejar de fumar	
Tienes un plan detallado para dejar de fumar	3
Te aconsejó el médico dejar de fumar	2
Lo dejas sin haberlo decidido de antemano	0
Tratamiento	
Lo vas a intentar hacer sin tratamiento, solo con fuerza de voluntad	-3
Harás tratamientos no científicos (acupuntura, láser, etc.)	0
Utilizarás tratamiento médico	3
¿Tomas alcohol?	
Tomas 6 o más bebidas alcohólicas al día al menos una vez al mes	-2
Bebes solo de vez en cuando	-1
Eres abstémico	1
Ayuda	
Tu pareja fuma	-2
Frecuentas ambientes donde se fuma	-1
En tu trabajo no se puede fumar	1
En tu casa no se fuma	1
¿Tienes estrés?	
Tienes mucho estrés	-2
Tienes un estrés moderado	-1
En tu casa no se fuma	1
La mayoría de tus amigos no fuman	1
¿Estás deprimido?	
Tienes antecedentes de depresión o lo estás	-2
Nunca has tenido depresión	1
¿Has realizado intentos previos de abandono?	
En intentos previos has llegado a estar no más de 7 días sin fumar	-1
En intentos previos has llegado a estar entre 1 y 12 semanas sin fumar	1
En intentos previos has llegado a estar más de 3 meses sin fumar	2

Figura 3. Test del Hospital Henri Mondor de París.

do tratamientos farmacológicos, programas de actividad física y terapias conductuales y psicológicas, sugirió que posiblemente podrían cambiar el estado de tabaquismo y reducir la cantidad de cigarrillos consumidos por día, pero sin efectos sobre el dolor, la función física, la depresión o la ansiedad (15).

Estos hallazgos sugieren la utilidad de los programas multidisciplinarios de tratamiento del dolor basados

en la TCC para ayudar a reducir el tabaquismo. En estas circunstancias, la terapia conductual para el cambio de conducta, incluyendo el abandono del hábito tabáquico, ya sea de forma independiente o en combinación con fisioterapia, puede ser una intervención de primera línea para pacientes con dolor crónico (14). La TCC puede ser eficaz para el manejo del dolor y el abandono del hábito tabáquico. Entre los obstáculos importantes para intentar dejar de fumar durante el tratamiento del dolor se encuentran los cambios en la dosis de opioides durante el proceso y la dificultad percibida para gestionar múltiples factores estresantes relacionados con el tratamiento (15).

En un reciente metanálisis de 2021, no hubo evidencia significativa que sugiriera un aumento de los daños en los grupos que recibieron apoyo conductual para dejar de fumar. El aumento de la intensidad del apoyo conductual, medido a través del número de contactos, la duración de cada contacto y la duración del programa, tuvo estimaciones con un aumento moderado de las probabilidades de dejar de fumar. El efecto del apoyo conductual para dejar de fumar pareció ligeramente menos pronunciado cuando las personas ya estaban recibiendo tratamiento farmacológico para dejar de fumar. En esta revisión de 41 ensayos que evaluaron intervenciones que combinan farmacoterapia con apoyo conductual, encontramos, como era de esperar, que la combinación mejora las tasas de abandono en comparación con la ausencia de tratamiento o una intervención mínima. Este hallazgo concuerda con la evidencia de que cada tipo de intervención es eficaz cuando se evalúa de forma independiente. Un punto fuerte de la evidencia de estos ensayos es que los resultados son en gran medida consistentes, con poca evidencia de heterogeneidad clínicamente significativa, a pesar de utilizar una amplia gama de enfoques en diferentes poblaciones y entornos (10).

Intervención mínima

El concepto de intervención mínima se basa en ofrecer un consejo antitabaco de forma sistemática, complementado con la entrega de material informativo por escrito, apoyo psicológico y un seguimiento continuado del paciente durante su proceso de deshabituación tabáquica. Este consejo debe ser serio, firme, amable y cordial, breve (no debe sobrepasar los 3 minutos) y personalizado, es decir, ajustado a las características del fumador y dependerá en parte de la fase en la que se encuentre. Un estudio mostró cómo un asesoramiento integrado dentro de la intervención mínima y realizado de forma sistemática puede conseguir una abstinencia mantenida durante un año de intervención del 30,9 % (29,4-49,3 %), frente al 11 % (5,6-18,8 %) de abstinencia puntual del consejo aislado (16).

Entrevista motivacional

Se trata de una intervención psicológica específica que utiliza la disonancia cognitiva (estado psicológico de malestar que ocurre cuando una persona tiene dos o más ideas, creencias o actitudes que entran en conflicto, o cuando su comportamiento contradice sus creencias para promover el cambio de comportamiento). Consiste en un asesoramiento breve por parte del facultativo, gracias al cual se evalúan diferentes variables para conocer la eficacia de la práctica, como el abandono del tabaquismo verificado bioquímicamente, el promedio de cigarrillos fumados, los estadios de cambio, la autoeficacia y la puntuación de depresión. Un estudio donde se llevaron a cabo este tipo de técnicas en enfermeras mostró cómo existe un efecto beneficioso sobre la cesación (12). Otro estudio llevado a cabo en estudiantes de la Universidad de Navarra muestra cómo, con este tipo de intervención, a los 6 meses de seguimiento, la incidencia de abandono del tabaquismo fue del 21,1 % en el grupo de intervención frente al 6,6 % en el grupo de control (17).

Terapia farmacológica

Las terapias farmacológicas de primera línea para dejar de fumar incluyen la terapia de reemplazo de nicotina (TRN), la vareniclina, un agonista parcial del receptor de angiotensina-colina (nAChR), y el bupropión de liberación prolongada (un antidepresivo que inhibe la recaptación de noradrenalina y dopamina). Diversos tipos de TRN (chicles, parches transdérmicos, aerosoles nasales, inhaladores, comprimidos/pastillas sublinguales) y la vareniclina pueden ayudar a mejorar la tasa de éxito en la cesación tabáquica (18,19).

Vareniclina

Es un agonista parcial de los receptores nicotínicos. Por ser un agonista, tiene la capacidad de estimular el receptor nicotínico y, por ello, es capaz de controlar el *craving* y el síndrome de abstinencia de la nicotina que los fumadores presentan cuando están dejando de fumar. Pero, por ser también un antagonista, es capaz de bloquear los efectos que la nicotina produce sobre el receptor (20). Actualmente, es el medicamento más efectivo para dejar de fumar, recomendándose su uso sobre los parches de nicotina y bupropión. El tratamiento es efectivo independientemente de la dependencia de nicotina y puede combinarse con otros fármacos para incrementar el éxito (21).

Los principales efectos adversos son las náuseas (24-29 %), pero puede ajustarse la dosis al 50 % para reducir estos síntomas sin afectar su efectividad; otros son estreñimiento (5-8 %), menos frecuentes insomnio, sueños vívidos y cefalea (< 5 %). Requiere ajustes de dosis en insuficiencia hepática o renal. Su principal inconveniente en pacientes hospitalizados radica en la necesidad de usarla durante una semana antes de que

alcance su eficacia, por lo que debe combinarse con un tratamiento de reemplazo de nicotina de acción rápida (22).

Bupropión

No se conoce con exactitud el mecanismo de acción de este fármaco, aunque se sabe que actúa en el núcleo accumbens inhibiendo la recaptación neuronal de dopamina y la norepinefrina, prolongando así la duración de la sinapsis neuronal y sus efectos secundarios. Este efecto explicaría la reducción del *craving* que experimentan los fumadores cuando lo utilizan (23).

Presenta serios problemas en su uso, su efectividad es menor para lograr la abstinencia en comparación con la TRN o la vareniclina. Tiene importantes efectos adversos, entre los más comunes se encuentran taquicardia (11 %), pérdida de peso (14-19 %), xerostomía (17-26 %), cefalea (25-34 %) e insomnio (11-20 %). Los efectos adversos graves que se han reportado son el bloqueo auriculoventricular completo, hipertensión (2-6 %), disminución del umbral de crisis convulsivas y alteraciones psiquiátricas como comportamiento hostil (6 %), requiere ajuste en insuficiencia renal y no se recomienda en insuficiencia hepática (24).

Entre las interacciones están el consumo de alcohol, benzodiacepinas, barbitúricos, linezolid, azul de metileno, anticoagulantes o fármacos antiepilepticos; uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa o dentro de los 14 días posteriores a su suspensión (25).

Citisina

Se trata de un alcaloide natural purificado a partir de las semillas de *Cytisus Laburnum* que se encuentra en varios géneros de plantas y actúa de forma similar a la vareniclina, siendo agonista parcial selectivo de los receptores nicotínicos de acetilcolina, impidiendo la unión de la nicotina y reduciendo la sensación de recompensa y el síndrome de abstinencia. El principal beneficio de este tratamiento es que consigue que se logre la cesación a los 25 días (23).

Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran: sueños anormales (16,6 %), náuseas (10,9 %), alteración del sueño (18,6 %) y cefalea (9,2 %) (26).

Nuevas estrategias

Métodos farmacológicos

- **Terapia de reemplazo con nicotina (TRN).** El enfoque consiste en administrar nicotina en dosis progresivamente descendentes, con el objetivo de mantener niveles relativamente bajos en sangre. Esto permite mitigar la ansiedad y los síntomas de abstinencia. Cualquiera de las formas disponibles (chicles, comprimidos, spray bucal o parches) resulta recomendable. Esta estrategia resulta especialmente útil para facilitar la cesación tabáquica mediante el

control de los síntomas agudos del síndrome de abstinencia (27).

Entre los efectos adversos más comunes referidos se encuentran: síntomas gastrointestinales, cefalea, dolor de mandíbula y orodentales. Se han reportado pocas interacciones con otros fármacos, entre ellos la adenosina (taquicardia), cimetidina (incremento de la concentración de nicotina) y la memantina (incremento de la toxicidad nicotínica). Existen pocas contraindicaciones para este tipo de fármacos, como la hipersensibilidad a la nicotina y en mujeres que se encuentren lactando. Tradicionalmente se contraindica su prescripción en pacientes con enfermedad coronaria (EC), sin embargo, existe evidencia que demuestra la eficacia y seguridad en este tipo de pacientes (28).

El parche de nicotina es la presentación más sencilla de utilizar; a pesar de no actuar tan rápido para disminuir el síndrome de abstinencia en agudo, es una excelente terapia de mantenimiento (29). Para pacientes con dependencia moderada a alta, se ha recomendado TRN de acción prolongada (parches) más TRN de acción inmediata (chicles, pastillas, etc.) en pacientes que fuman más de 10 cigarrillos al día. Para pacientes con dependencia baja, la TRN puede utilizarse ya sea con chicles de 2 mg o parches en sus dosificaciones de 14 o 21 mg/día según el consumo de cigarrillos (30).

Métodos no farmacológicos

Hay que iniciar este apartado recordando que estas no son terapias convencionales ni farmacológicas, sino alternativas de reducción de daño destinadas a aquellos fumadores que no pueden o no quieren dejar de fumar y pretenden disminuir los riesgos asociados al consumo de cigarrillos convencionales.

- **Nicotine Pouches-Dry (NIQO).** Otra fórmula del reemplazo con nicotina es la Nicotine Pouches-Dry (NIQO). NIQO. Es un producto oral sin humo que contiene nicotina, pero no tabaco. Consiste en bolsitas de celulosa que contienen nicotina, edulcorantes, saborizantes y otros ingredientes. Al colocarse entre el labio superior y las encías, libera gradualmente nicotina, que luego se absorbe a través de la mucosa oral. La nicotina utilizada en NIQO se extrae de las hojas de tabaco y se purifica cuidadosamente antes de incorporarse a la bolsita seca. En comparación con el humo del cigarrillo, NIQO contiene un 99 % menos de componentes nocivos y potencialmente nocivos. NIQO también contiene niveles más bajos de *Harmful and*

Potentially Harmful Constituents (componentes dañinos presentes en los productos de tabaco y su humo) (PHPC) que otros productos de tabaco oral tradicionales. De hecho, tiene niveles de tóxicos similares a los de las terapias orales de reemplazo de nicotina (TRN), como chicles y pastillas (31). Algunos de los NIQO (ZYN) cuentan con la autorización de la FDA como producto que tiene el potencial de aportar beneficios a los adultos que fuman cigarrillos de manera que superan el nivel de riesgos. La FDA mostró, tras una exhaustiva evaluación de este tipo de productos, que debido a los niveles reducidos de sustancias tóxicas, en comparación con los cigarrillos, estos productos tienen un riesgo menor de cáncer y otras afecciones graves.

Recientemente la FDA ha autorizado su comercialización tras comprobar los beneficios que reporta en adultos fumadores para la cesación tabáquica (32).

— **Modelo sueco y estrategias sin combustión.**

Un ejemplo paradigmático de reducción de daño lo constituye el denominado modelo sueco, basado en el uso de productos orales sin combustión, como el snus y las nicotine pouches. Suecia mantiene una prevalencia de tabaquismo diario en torno al 5 % y ha mostrado tasas bajas de mortalidad por cáncer de pulmón en comparación con otros países europeos. La sustitución del cigarrillo combustible por formas orales de nicotina de menor riesgo, junto con políticas de control del tabaco, se ha propuesto como explicación de este patrón (33,34).

En la Unión Europea, la venta de snus está prohibida por la Directiva 2014/40/UE, con la excepción de Suecia acordada en su Tratado de Adhesión (1995).

En 2025, la FDA de Estados Unidos autorizó la comercialización de 20 presentaciones de nicotine pouches (ZYN) tras revisión científica, reconociendo una exposición significativamente menor a tóxicos que los cigarrillos combustibles (35,36).

Pese a estos datos, organismos y sociedades científicas han señalado la necesidad de vigilancia, evitar la iniciación juvenil y continuar evaluando riesgos a largo plazo. En pacientes con dolor que no logran la abstinencia completa, la transición a estrategias sin combustión puede considerarse dentro de un enfoque individualizado de reducción de daño, con seguimiento clínico estrecho y siempre como puente hacia la cesación definitiva.

— **Sistemas de tabaco calentado (HNB).** Los sistemas de calentamiento de tabaco han surgido como una solución potencial para disminuir los riesgos de las personas que continúan fumando y que no han logrado dejar de fumar, o sencillamente no han querido.

Los sistemas de calentamiento de tabaco cuentan con la autorización de la FDA como producto de tabaco de riesgo modificado por estar asociados a una menor exposición de sustancias tóxicas, en comparación con el cigarrillo convencional. Los sistemas de calentamiento de tabaco presentan un 95 % menos de sustancias tóxicas en comparación con el cigarrillo convencional (37). Un reciente estudio demuestra que la evidencia emergente sugiere posibles beneficios en el manejo del asma y la EPOC al pasar del tabaquismo tradicional a dispositivos HnB. También manifiesta que los estudios realizados en humanos han demostrado que estos productos, cuando son utilizados por fumadores, se asocian con reducciones significativas en los biomarcadores sanguíneos o urinarios de tóxicos del tabaco, especialmente al cambiar completamente de hábito y, en cierta medida, en caso de doble consumo. Si bien no está del todo claro en qué medida estos biomarcadores representan una posible toxicidad pulmonar, varios estudios han indicado que los exfumadores que cambian a productos HnB tienden a experimentar menores probabilidades de complicaciones respiratorias, menos exacerbaciones y mejoras en los síntomas y la actividad física, en comparación con quienes continúan fumando cigarrillos tradicionales o realizan doble consumo (38).

— **Cigarrillos electrónicos.** En comparación con la compleja composición del humo del tabaco, los cigarrillos electrónicos tienen una composición más simple, compuesta principalmente por glicerol vegetal, propilenglicol, nicotina y agua. El mercado ofrece una amplia variedad de estos cigarrillos con sabor, creados a partir de compuestos de sabor sintéticos, extractos naturales o una combinación de ambos. Los cigarrillos electrónicos producen vapor, no humo (38).

Sigue existiendo un debate en curso entre los investigadores y los expertos en salud pública sobre si los cigarrillos electrónicos mejorarán significativamente los esfuerzos para dejar de fumar, o si podrían socavar las iniciativas de salud pública y potencialmente aumentar las

tasas de tabaquismo. Otro tema polémico es si los cigarrillos electrónicos contienen menos tóxicos y dañinos en comparación con los cigarrillos combustibles convencionales. También se han hecho afirmaciones similares, con respecto a su rol como coadyuvante para dejar de fumar y poseer un perfil toxicológico menos dañino que los cigarrillos tradicionales (39).

Las principales organizaciones médicas y oncológicas, así como los expertos en el campo, generalmente reconocen que los cigarrillos electrónicos pueden ofrecer una alternativa atractiva para dejar de fumar en ciertas poblaciones. Sin embargo, también resaltan el potencial desconocido de los cigarrillos electrónicos para afectar los síntomas asociados con el trastorno por consumo de nicotina (40).

En otro estudio en Gran Bretaña, se encontró que los productos de vapeo fueron el apoyo más común que los fumadores utilizaban para ayudarlos a dejar de fumar. También reveló que los intentos de dejar de fumar, durante el periodo 2020-2021, que implicaban el vapeador estaban asociados con las tasas de éxito más altas (64,9 % en comparación con 58,6 % para los intentos que no involucraban el vapeador) (41). La principal razón que daban quienes acostumbraban a fumar era que el vapeo les ayudaba a dejar el cigarrillo (31 %), otro porcentaje (22 %) sostenía que los vapeadores les ayudaban a evitar recaer en el tabaquismo, mientras que el 14 % disfrutaba la experiencia y el 12 % manifestó que quería ahorrar dinero (42).

Publicaciones recientes y una revisión exhaustiva han confirmado que existen tasas más altas para dejar de fumar en las personas que usan cigarrillos electrónicos de nicotina en comparación con las que usan terapia de reemplazo de nicotina (43,44).

Otros estudios apuntan a que para los fumadores de tabaco convencionales estos productos pueden ser una opción que ayude a reducir la exposición a componentes peligrosos y potencialmente peligrosos. Sin embargo, para quienes nunca han fumado, estos cigarrillos pueden desarrollar una adicción o aumentar la exposición a algunas sustancias, lo que puede aumentar la probabilidad de enfermedades relacionadas con el tabaco. No obstante, estas apreciaciones son limitadas y se requerirán más estudios para comprobar el verdadero impacto de los cigarrillos electrónicos en pacientes exfumadores y en no fumadores (45).

Efectos de la cesación tabáquica en pacientes con dolor crónico

Los síntomas iniciales de la cesación tabáquica, en cualquier tipo de fumador, suelen ser ansiedad, apetito excesivo, insomnio e irritabilidad (46). En un estudio realizado en 81 pacientes hospitalizados, se encontró que el 78,2 % de los fumadores presentaron síntomas asociados con el síndrome de abstinencia. Los síntomas principales fueron hipertensión (44,4 %), hipersomnia (41,9 %), depresión (40,7 %) y ansiedad (38,2 %) (47).

Pero no olvidemos que estos pacientes tienen dolor crónico y que esta cesación afectará de manera decisiva a la percepción del dolor.

Así es, la abstinencia de nicotina aumenta la percepción del dolor. Los fumadores experimentan mayor dolor durante las primeras 12 a 24 horas de la abstinencia de fumar. Los niveles de dependencia de la nicotina se asocian positivamente con una mayor intensidad del dolor. Se ha demostrado que la abstinencia de nicotina reduce los umbrales de dolor y causa hiperalgesia en exfumadores que han estado expuestos larga data a la nicotina (48,49).

No obstante, diversos estudios apuntan a que dejar de fumar como preparación para una hospitalización tiene múltiples beneficios. Por ejemplo, disminuye la tasa de complicaciones postquirúrgicas, mejora la cicatrización y proliferación de tejidos, y en pacientes hospitalizados por otras enfermedades atenua los mecanismos de inflamación, lo que resulta en menos complicaciones y una estancia hospitalaria reducida (50).

Conclusiones

El tratamiento del tabaquismo ha de ser un tratamiento multimodal e individualizado para cada fumador, en el que se puede y debe utilizar la combinación de varias modalidades terapéuticas orientadas a obtener la abstinencia tabáquica.

Sin embargo, no existe una doctrina pacífica sobre qué tipos de ayudas para dejar de fumar son más eficaces en pacientes con dolor crónico. Un estudio piloto proporcionó datos preliminares que sugieren los efectos positivos de la desintoxicación con vareniclina en adultos dependientes de opioides con dolor crónico (51,52). Una revisión Cochrane mostró que el buproprión de liberación sostenida y la nortriptilina aumentaron significativamente las tasas de éxito (49).

En pacientes fumadores, la TCC puede ayudar a aumentar las probabilidades de dejar de fumar, permitiéndoles completar el tratamiento multidisciplinario del dolor con mayor éxito. Por lo tanto, la integración

de intervenciones para dejar de fumar basadas en la TCC puede ser un programa de tratamiento eficaz para fumadores con dolor crónico (14). Por otra parte, una revisión sistemática de intervenciones para dejar de fumar en pacientes con dolor crónico, incluyendo tratamientos farmacológicos, programas de actividad física y terapias conductuales y psicológicas, sugirió que posiblemente podrían cambiar el estado de tabaquismo y reducir la cantidad de cigarrillos consumidos por día, pero sin efectos sobre el dolor, la función física, la depresión o la ansiedad (53).

Estos hallazgos sugieren la utilidad de los programas multidisciplinarios de tratamiento del dolor basados en la TCC para ayudar a reducir el tabaquismo. Sin embargo, los pacientes con dolor crónico a menudo recurren al tabaco para afrontar el dolor y la angustia, y una gran proporción de pacientes que utilizan analgésicos opioides para aliviar el dolor informan que el consumo de opioides estimula el hábito de fumar (2).

La Actualización de las Guías de Práctica Clínica de los Servicios de Salud Pública de los Estados Unidos sobre el Tratamiento Clínico del Consumo y la Dependencia del Tabaco recomienda el uso de TRN, generalmente una combinación de una formulación de nicotina de acción prolongada (parche) y una formulación de nicotina de acción corta (goma de mascar o pastilla) (54).

En un reciente estudio se ha comprobado que, tras diez años de introducción de los vapeadores en Gran Bretaña, 2,5 millones de personas los usaban ya (55) y datos más recientes, de agosto de 2024, muestran que la proporción de adultos que vapean volvió a aumentar al 11 %, es decir, 5,5 millones de personas (56).

En resumen, el tratamiento para la cesación tabáquica tiene dos ejes principales que incluyen el asesoramiento psicológico, el tratamiento farmacológico y el uso de TRN. Para aquellos individuos que no hayan dejado de fumar con los métodos mencionados es importante considerar estrategias nuevas, no farmacológicas, que tienen la capacidad de disminuir la nocividad del cigarrillo convencional. Combinando estas intervenciones, los pacientes tienen mayores posibilidades de éxito en su proceso de dejar de fumar. Es fundamental que cada persona reciba un enfoque personalizado y el apoyo necesario durante este proceso. Cuando se utilizan en conjunto, la tasa de éxito aumenta exponencialmente (7), no obstante, los últimos estudios nos apuntan a un mayor éxito en la cesación tabáquica en aquellos fumadores que se apoyan con mayor énfasis y constancia en los vapeadores (37).

Finalmente, no debemos olvidar que todas las terapias, consideradas como nuevas estrategias, son un puente hacia la cesación, no un fin terapéutico en sí mismas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Doll R, Bradford H. The mortality of doctors in relation to their smoking habits. *Br Med J*. 1954;26:1451-5.
2. Iida H, Yamaguchi S, Goyagi T, Sugiyama Y, Taniguchi C, Matsubara T, et al. Consensus statement on smoking cessation in patients with pain. *J Anesth*. 2022;36(6):671-87. DOI: 10.1007/s00540-022-03097-w.
3. WHO global report on trends in prevalence of tobacco use 2000-2025 [Internet]. Geneva: WHO; 2021. Disponible en: <https://www.who.int/publications/item/9789240116276>
4. GBD 2015 Tobacco Collaborators. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990-2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2017;389(10082):1885-906. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30819-X.
5. Organización Panamericana de la Salud. Instituto Nacional de Salud Pública (2017). Encuesta Global de Tabaquismo en Adultos. México 2015. Cuernavaca, México: INP/OPS.
6. Siddiqi K, Husain S, Vidyasagar A, Readshaw A, Mishu MP, Sheikh A. Global burden of disease due to smokeless tobacco consumption in adults: an updated analysis of data from 127 countries. *BMC Med*. 2020;18(1):222. DOI: 10.1186/s12916-020-01677-9.
7. Herrera-Yépez V, Llaverio-Valero MÁ, Álvarez-Mon. Tabaquismo: concepto e impacto individual y social. *Tobacco use: concept and individual and social impact*. Medicina - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2024;14(23):1394.
8. Lancaster T, Stead LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2):CD001292. DOI: 10.1002/14651858.CD001292.pub2.
9. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD000031. DOI: 10.1002/14651858.CD000031.pub3.
10. Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Ordóñez-Mena JM, Fanshawe TR, Lindson N, Freeman SC, et al. Behavioural interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021;1(1):CD013229. DOI: 10.1002/14651858.CD013229.pub2.
11. Bedolla-Tinoco A, Ortíz-González YG, García-Peña LE, Thirión-Romero I, Robles-Hernández R, Hernández-Pérez A, et al. Propuesta de abordaje terapéutico para el abandono del tabaco en pacientes hospitalizados. *Neumología y Cirugía de Tórax*. 2024;83(2):134-42. DOI: 10.35366/119283.

12. Torrecilla García M, Barrueco Ferrero M, Maderuelo Fernández J, Jiménez Ruiz C, Plaza Martín M, Hernández Mezquita M. Deshabituación tabáquica en una consulta de atención primaria: eficacia del consejo médico, la intervención mínima y la terapia sustitutiva con nicotina al año de seguimiento. Aten Primaria. 2001;27(9):629-36.
13. Abellán Alemán J, Crespo Sabaris R, Escribano Pardo D, García Donaire JA, García Romanos F, Iturralde Iriso J, et al. Documento de consenso sobre tabaquismo y riesgo vascular. Hipertensión y Riesgo Vascular. 2024;41(S1):S1-S85. DOI: 10.1016/S1889-1837(24)00075-8.
14. Hooten WM, Townsend CO, Hays JT, Ebnet KL, Gauvin TR, Gehin JM, et al. A cognitive behavioral smoking abstinence intervention for adults with chronic pain: a randomized controlled pilot trial. Addict Behav. 2014;39:593-9. DOI: 10.1016/j.addbeh.2013.11.010.
15. Streck JM, Heil SH, Higgins ST, Bunn JY, Sigmon SC. Tobacco withdrawal among opioid-dependent smokers. Exp Clin Psychopharmacol. 2018;26:119-24. DOI: 10.1037/ph0000185.
16. Mujika A, Forbes A, Canga N, de Irala J, Serrano I, Gascó P, et al. Motivational interviewing as a smoking cessation strategy with nurses: an exploratory randomised controlled trial. Int J Nurs Stud. 2014;51(8):1074-82.
17. Pardavila-Belio MI, García-Vivar C, Pimenta AM, Canga-Armayor A, Pueyo-Garrigues S. Intervention study for smoking cessation in Spanish college students: pragmatic randomized controlled trial. Addiction. 2015;110(10):1676-83.
18. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2018;5(5):CD000146. DOI: 10.1002/14651858.CD000146.pub5
19. Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2016(5):CD006103. DOI: 10.1002/14651858.CD006103.pub7.
20. García-Galbis Marín J, Leal Hernández M, Hernández Menarguez F, Abellán Alemán J. Tratamiento farmacológico en la deshabituación tabáquica. Ventajas e inconvenientes de los tratamientos actuales. Semergen. 2012;38(8):505-10. DOI: 10.1016/j.semerg.2012.04.018.
21. Farber HJ, Leone FT, Cruz-Lopes L, EakiN MN, Evins AE, Evers-Casey S, et al. Initiating pharmacologic treatment in tobacco-dependent adults. an official american thoracic society clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2020;202(2):e5-e31. DOI: 10.1164/rccm.202005-1982ST.
22. Chantix® (varenicline tartrate) Adverse Reactions [Internet]. Pfizer Medical Information – US; 2025. Disponible en: <https://www.pfizermedicalinformation.com/chantix/adverse-reactions>
23. Giulietti F, Filipponi A, Rosettani G, Giordano P, Iacoacci C, Spannella F, Sarzani R. Pharmacological Approach to Smoking Cessation: An Updated Review for Daily Clinical Practice. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2020;27(5):349-62. DOI: 10.1007/s40292-020-00396-9.
24. Richmond R, Zwar N. Review of bupropion for smoking cessation. Drug Alcohol Rev. 2003;22(2):203-20. DOI: 10.1080/09595230100100642.
25. Kinalp C, Kurultak I, Ceri M, Keskinel I. Serum creatinine elevation caused by bupropion. Wien Klin Wochenschr. 2009;121(3-4):138-9. DOI: 10.1007/s00508-013-0466-4.
26. Courtney RJ, McRobbie H, Tutka P, Weaver NA, Petrie D, Mendelsohn CP, et al. Effect of cytisine vs varenicline on smoking cessation: a randomized clinical trial. JAMA. 2021;326(1):56-64. DOI: 10.1001/jama.2021.7621.
27. García-Gómez L, Hernández-Pérez A, Noé-Díaz V, Riesco-Miranda JA, Jiménez-Ruiz C. Smoking cessation treatments: current psychological and pharmacological options. Rev Invest Clin. 2019;71(1):7-16. DOI: 10.24875/RIC.18002629.
28. Bedolla-Tinoco A, Ortíz-González YG, García-Peña LE, Thirión-Romero I, Robles-Hernández R, Hernández-Pérez A, et al. Propuesta de abordaje terapéutico para el abandono del tabaco en pacientes hospitalizados Neumología y Cirugía de Tórax. 2024;83(2):134-42. DOI: 35366/119283.
29. Theodoulou A, Chepkin SC, Ye W, Fanshawe TR, Bullen C, Hartmann-Boyce J, et al. What is the best way to use nicotine replacement therapy to quit smoking? Cochrane data base. Cochrane Data Base. 2023;6:CD013308.
30. Lindson N, Chepkin SC, Ye W, Fanshawe TR, Bullen C, Hartmann-Boyce J. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2019;4(4):CD013308. DOI: 10.1002/14651858.cd013308.
31. Back S, Masser AE, Rutqvist LE, Lindholm J. Harmful and potentially harmful constituents (PHPCs) in two novel nicotine pouch products in comparison with regular smokeless tobacco products and pharmaceutical nicotine replacement therapy products (NRTs). BMC Chem. 2023;17(1):9. DOI: 10.1186/s13065-023-00918-1.
32. Anderer S. FDA Authorizes Marketing of ZYN Nicotine Pouch Products. JAMA. 2025;333(12):1023. DOI: 10.1001/jama.2025.0543.

33. Use of tobacco and nicotine products [Internet]. Public Health Agency of Sweden; 12 de diciembre de 2024.). Disponible en: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/the-public-health-agency-of-sweden/living-conditions-and-lifestyle/andtg/tobacco/use-of-tobacco-and-nicotine-products/>
34. Salokannel M, Ollila E. Snus and snus-like nicotine products moving across Nordic borders: Can laws protect young people? *Nordisk Alkohol Nark.* 2021;38(6):540-54. DOI: 10.1177/1455072521995704.
35. FDA authorizes marketing of 20 ZYN nicotine pouch products [Internet]. U.S. Food & Drug Administration; 16 de enero de 2025. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-marketing-20-zyn-nicotine-pouch-products-after-extensive-scientific-review>
36. Modified risk applications for ZYN nicotine pouches under scientific review [Internet]. U.S. Food & Drug Administration; 17 de junio de 2025. Disponible en: <https://www.fda.gov/tobacco-products/ctp-newsroom/modified-risk-applications-zyn-nicotine-pouches-now-under-fda-scientific-review>
37. U.S. Food & Drug Administration. FDA authorizes marketing of IQOS tobacco heating system with 'reduced exposure' information; 2020. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizesmarketing-iqos-tobacco-heating-system-reduced-exposure-information>
38. Andreozzi P, Gussoni G, Sesti G, Montano N, Pietrangelo A; Grupo de miembros del Consejo de la Sociedad Italiana de Medicina Interna (SIMI). Impacto de los cigarrillos electrónicos (e-cigs) y los productos de tabaco calentado (HnB/HTP) en el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: un punto de vista de la Sociedad Italiana de Medicina Interna. *Pasante Emerg Med.* 2024;19(7):1829-37. DOI: 10.1007/S11739-024-03648-X.
39. Krüsemann EJZ, Havermans A, Pennings JLA, de Graaf K, Boesveldt S, Talhout R. Comprehensive overview of common e-liquid ingredients and how they can be used to predict an e-liquid's flavour category. *Tob Control.* 2021;30(2):185-91. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2019-055447.
40. Auer R, Schoeni A, Humair JP, Jacot-Sadowski I, Berlin I, Stuber MJ, et al. Electronic Nicotine-Delivery Systems for Smoking Cessation. *N Engl J Med.* 2024;390(7):601-10. DOI: 10.1056/NEJMoa2308815.
41. Office for Health Improvement and Disparities (OHID). (2022b, septiembre 29). Nicotine vaping in England: 2022 evidence update main findings.GOV. UK. <https://www.gov.uk/government/publications/> nicotine-vaping-in-england-2022-evidence-update/nicotine-vaping-in-england-2022-evidence-update-main-findings
42. Use of e-cigarettes (vapes) among adults in Great Britain [Internet]. Action on Smoking and Health; 2023. Disponible en: <https://ash.org.uk/uploads/Use-of-e-cigarettes-among-adults-in-Great-Britain-2023.pdf>
43. Scott A, Lugg ST, Aldridge K, Lewis KE, Bowden A, Mahida RY, et al. Pro-inflammatory effects of e-cigarette vapour condensate on human alveolar macrophages. *Thorax.* 2018;73(12):1161-9. DOI: 10.1136/thoraxjnlg-2018-211663.
44. Ghosh A, Coakley RC, Mascenik T, Rowell TR, Davis ES, Rogers K, et al. Chronic E-Cigarette Exposure Alters the Human Bronchial Epithelial Proteome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(1):67-76. DOI: 10.1164/rccm.201710-2033OC.
45. Kopa PN, Pawliczak R. IQOS - a heat-not-burn (HnB) tobacco product - chemical composition and possible impact on oxidative stress and inflammatory response. A systematic review. *Toxicol Mech Methods.* 2020;30(2):81-7. DOI: 10.1080/15376516.2019.1669245.
46. Cintra Rodríguez JA, Rodríguez Morgado A, Reyes Quincose L, Cintra Rodríguez KA. Tratamiento tradicional del síndrome de abstinencia en pacientes que acudieron a la consulta de desadicción tabáquica. *Mediciego.* 2012;18(5).
47. García-Gómez L, Robles-Hernández R, Hernández-Pérez A, Ossio-Echanove J, Thirion-Romero I, Pérez-Padilla R. Reporte breve sobre los síntomas de abstinencia a la nicotina y las características clínicas de los fumadores hospitalizados en un centro de referencia de tercer nivel. Ciudad de México; 2024. Disponible en: <https://zenodo.org/records/1095980>
48. LaRowe LR, Kosiba JD, Zale EL, Ditre JW. Efectos de la privación de nicotina en la intensidad del dolor actual en fumadores diarios. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2018;26:448-455. DOI: 10.1037/ph0000218.
49. De Vita MJ, Maisto SA, Ansell EB, Zale EL, Ditre JW. Años de consumo de cigarrillos de tabaco como predictor de la notificación espontánea de dolor y la reactividad experimental al dolor. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2019;27:552-60. DOI: 10.1037/ph0000258.
50. Khullar D, Maa J. The impact of smoking on surgical outcomes. *J Am Coll Surg.* 2012;215(3):418-26. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.05.023.
51. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane*

- Database Syst Rev. 2018;5(5):CD000146. DOI: 10.1002/14651858.CD000146.pub5.
52. Howes S, Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Hong B, Lindson N. Antidepresivos para dejar de fumar. Cochrane Database Syst Rev. 2020;4(4):CD000031. DOI: 10.1002/14651858.
53. Saragiotto BT, Kamper SJ, Hodder R, Silva PV, Wolfenden L, Lee H, et al. Intervenciones para el abandono del hábito tabáquico en pacientes con dolor crónico: una síntesis de la evidencia. Nicotine Tob Res. 2020;22:135-40. DOI: 10.1093/ntr/nty255.
54. Bastian LA, Driscoll M, DeRycke E, Edmond S, Mattocks K, Goulet J, et al. Pain and smoking study (PASS): A comparative effectiveness trial of smoking cessation counseling for veterans with chronic pain. Contemp Clin Trials Commun. 2021;23:100839. DOI: 10.1016/j.conctc.2021.100839.
55. E-cigarette vaping in United Kingdom [Internet]. Global State of Tobacco Harm Reduction; 2024. Disponible en: <https://gsthr.org/countries/profile/gbr/2/>
56. Use of e-cigarettes (vapes) among adults in Great Britain [Internet]. [ASH Fact Sheet]. Action on Smoking and Health (ASH); 2024. Disponible en: <https://ash.org.uk/uploads/Use-of-e-cigarettes-among-adults-in-Great-Britain-2023.pdf>



SEMDOR