



PERSPECTIVA

Genética del dolor y manejo del dolor crónico por medio de terapias de depuración extracorpórea

Enrique Daniel Austin-Ward^{1,2}

1) Instituto INDICASAT (Instituto de Investigaciones Científicas Avanzadas y Servicios de Alta Tecnología);

2) Instituto de Genética Médica y Genómica, Caja de Seguro Social, Panamá, Rep. de Panamá;

Recibido: 11 de octubre de 2023 / Aceptado: 12 de septiembre de 2023 / Publicado: 21 de octubre de 2023



Resumen

El dolor es un tema muy complejo en biología. El dolor como un fenómeno vital debe haber surgido muy pronto en la evolución, ya que la vida para defenderse debió desarrollar entre sus primeras capacidades la habilidad de evitar estímulos nociceptivos y está muy relacionada con el origen de la conciencia. La definición de dolor más aceptada por los expertos de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) es que el dolor es: Una experiencia sensorial y emocional desagradable que se asocia con daño tisular real o posible, o que se describe en términos de ese daño. El problema del dolor implica dilemas éticos, filosóficos, religiosos y científicos muy profundos, y desde el punto de vista médico, el dolor es la principal razón o causa por la cual las personas buscan atención de salud. Se estima que el dolor crónico afecta, por ejemplo, a uno de cada tres estadounidenses y le cuesta a esta economía \$ 635 mil millones cada año. La experiencia del dolor se distingue por grandes diferencias entre los individuos. Es subjetivo, y pacientes con patologías o enfermedades similares reportan niveles muy diferentes de dolor. Esto se observa incluso en ambientes experimentales controlados donde se estudia el dolor. En este trabajo tratamos el tema del dolor desde el punto de vista genético y la posible intervención en el dolor crónico usando Dispositivos de Circulación Extracorpórea (DCE).

El Problema del Dolor

El dolor es un tema complejo y relativo al que lo padece. Su aparición en los organismos complejos debe haber estado presente desde muy temprano en la evolución, ya que es fundamental como mecanismo de protección. Su importancia radica como señal de alarma para alejarse de estímulos nociceptivos [1] y está muy ligada al surgimiento de la conciencia [2]. La definición de dolor más aceptada por los expertos reunidos en la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP) es que el dolor es: Una experiencia sensorial y emocional desa-

gradable asociada con daño tisular real o potencial, o descrita en términos de tal daño [3].

El problema del dolor involucra dilemas éticos, filosóficos, religiosos y científicos muy profundos, y desde el punto de vista médico el dolor representa el principal motor o causa por la cual las personas buscan atención de salud. Se calcula que el dolor crónico afecta, por ejemplo, a uno de cada tres estadounidenses y le cuesta a esta economía \$ 635 mil millones cada año [4,5].

La experiencia del dolor se caracteriza por grandes diferencias entre los individuos. Una característica muy importante es que este es subjetivo, y pacientes con patologías o enfermedades comparables reportan grados dramáticamente diferentes de dolor. Esto se repite inclusive en ambientes experimentales controlados donde se estudia el dolor [6].

Pero ¿a qué se debe la gran variabilidad interindividual en esta experiencia del dolor? Se considera que involucra numerosos factores biopsicosociales y entre ellos, los factores genéticos. Otros factores biopsicosociales son el género, la edad, la raza o grupo étnico, la personalidad, y variables situacionales, tales

Autor responsable

Enrique Daniel Austin-Ward

Email

austin_ward@yahoo.com

Palabras clave: dolor crónico, factores genéticos, tratamiento, dispositivos de circulación extracorpórea.

Aspectos bioéticos: Los autores declaran no tener potenciales conflictos de interés, y que se obtuvo consentimiento informado de los participantes. Este trabajo fue aprobado por el comité de ética institucional:

Financiamiento: Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para la confección de este manuscrito.

Licencia y distribución: Publicado por Infomedic International bajo Licencia Internacional Creative Commons 4.0.

DOI: 10.37980/im.journal.ggcl.20232248

como el estado de ánimo, el estrés y factores biológicos transitorios [6].

Factores Genéticos relacionados con el Dolor

El dolor es un proceso que ocurre en la percepción de estímulos externos, internos, o de una mezcla de ambos, a través del complejo sistema neurológico, con componentes y elementos moleculares determinados por el código genético. El mecanismo del dolor está programado a través del lenguaje del ADN. Por lo tanto, los aspectos genéticos y su variabilidad son básicos para entender el fenómeno del dolor y las diferencias interindividuales [7].

Procesos nociceptivos.

El proceso del dolor involucra al sistema de transducción de señales y por lo tanto implica la participación de estructuras tales como receptores, células, vías nerviosas, mediadores intracelulares y neuroendocrinos entre otros; en términos generales, se trata de proteínas que interactúan entre sí y con otros factores, y las proteínas se producen en base a órdenes escritas en el ADN.

Existen múltiples fenotipos de dolor. Pero, en las diferencias que existen entre un individuo y otro, ¿qué parte es genética y qué parte corresponde a los otros factores? La metodología para el estudio de la contribución de los factores genéticos a la experiencia del dolor incluye modelos en animales, estudios de mellizos, análisis de familias y estudios de asociación genética [7].

En los Estudios de Mellizos se comparan pares de gemelos monocigóticos y dicigóticos. En estos casos se trata de estudiar un fenómeno o rasgo considerando el ambiente como igual para los pares de hermanos. Si las pruebas muestran mayor concordancia entre los gemelos monocigóticos que entre los gemelos dicigóticos, se atribuye esta concordancia a que el rasgo tiene un mayor peso de la parte genética en su expresión.

Para asociar variantes genéticas con la percepción de dolor, se realizan tipos de estudios conocidos como Estudios de Asociación Genética. Por lo general, estos estudios son de casos y controles donde se investigan polimorfismos genéticos. Un polimorfismo genético (poli=muchos, morpho=forma) se refiere a variaciones en la información genética y hacen alusión a

que un mismo segmento de ADN (llámese gen, unidad informativa, o segmento genético de interés), podrán presentar diferencias interindividuales o poblacionales, y son estas diferencias las que permiten explicar por qué cada individuo es único e irrepetible.

En el caso del estudio genético del dolor, los pacientes con dolor (casos) se comparan con pares no relacionados (controles), analizando si en uno u otro caso se repite un tipo de polimorfismo en particular que permita realizar una asociación con el fenotipo de dolor que presenta el paciente [27]. Un estudio de asociación genética puede comparar el ADN de personas con baja percepción del dolor con el de personas con alta percepción y así identificar las diferencias genéticas que puedan explicar el fenotipo que presentan cada una.

Los polimorfismos genéticos pueden ser de múltiples tipos, y pueden ser asociadas a comportamientos o respuestas patológicas. Entre los polimorfismos genéticos tenemos los RFLPs, AMLPs y los SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms) [7].

En el caso de los SNPs (snips) o Polimorfismos de Nucleótido Único, un ejemplo relativamente sencillo pudiese ser el relacionado con el cálculo de las frecuencias alélicas y genotípicas y su asociación con un determinado fenotipo de dolor. Las frecuencias alélicas se refieren a la proporción en que un alelo o variante genética se encuentra en una población, mientras que las frecuencias genotípicas se refieren a en qué proporción se combinan dos alelos específicos en los individuos de esa población. La combinación de dos alelos para dar lugar a un genotipo específico se debe a que cada individuo tiene dos alelos o posibilidades genéticas por gen, correspondiente al aporte de cada uno de sus padres. En el caso del dolor, por ejemplo, pudiésemos tener un alelo o variante genética asociado a baja percepción al dolor y un alelo o variante genética asociado a la alta percepción del dolor.

Así, si el 60% de las personas de una población tienen el alelo A y el 40% tienen el alelo G en un determinado SNP, entonces la frecuencia alélica de A es 0,6 y la frecuencia alélica de G es 0,4. Por otro lado, la frecuencia genotípica es la proporción de una combinación específica de alelos en una población. Por ejemplo, para un determinado SNP en una población específica, algunas personas tendrían dos copias del alelo A (AA), algu-

nas personas tendrían una copia de cada alelo (AG) y otras tendrían dos copias del alelo G (GG). Estos se llaman genotipos. La frecuencia genotípica se calcula dividiendo el número de personas con un determinado genotipo por el número total de personas de la población. Por ejemplo, si el 36% de las personas tiene el genotipo AA, el 48% tiene el genotipo AG y el 16% tiene el genotipo GG en un determinado SNP, entonces la frecuencia genotípica de AA es 0,36, la frecuencia genotípica de AG es 0,48 y la frecuencia genotípica de GG es 0,16. Eso significaría que en esa población 36% de las personas tienen una tendencia a tener baja percepción del dolor, 48% una percepción del dolor intermedia y un 16% una tendencia a una elevada percepción del dolor, es decir, un umbral del dolor muy bajo y son muy sensibles a estímulos que producen dolor.

Para probar esta asociación estadísticamente, los investigadores utilizan diferentes métodos. Por ejemplo, un método común para probar las frecuencias alélicas se llama prueba de chi-cuadrado, que compara las frecuencias observadas con las frecuencias esperadas sin asociación. Otro método común para probar las frecuencias genotípicas se llama regresión logística, que modela la probabilidad de tener la enfermedad o rasgo en función del genotipo y otros factores.

Esto se vuelve aún más complejo, cuando tomamos en cuenta que puede haber múltiples SNPs por ejemplo (más de dos), asociados al fenotipo de dolor, correspondientes a gradaciones mínimas en la percepción del dolor, así como otros muchos otros tipos de polimorfismos y variantes interindividuales, y por ello se necesitan poderosas herramientas derivadas de la Estadística y de la Bioinformática para aclarar los datos y las asociaciones.

Hoy en día, existen múltiples genes asociados a dolor y su rol corresponde a diversos mecanismos de acción, involucrando canales iónicos (SCN9A, KCNS1, CACNA2D3, CACNG2), neurotransmisores (GCH1, SLC6A4, ADRB2, HTR2A), y participarían en fenómenos de facilitación/amplificación del dolor (KCNS1, SCN9A, ADRB2, H2TRA, CACNG2, IL16), protección/disminución del dolor (COMT, OPRM1, TRPV1, MC1R, GCH1, CACNA2D3) y de modulación de la eficacia analgésica (COMT, MC1R, OPRM1, CYP2D6, ABCB1) [8]. Igualmente existen algunos síndromes genéticos con Insensibilidad Congénita al Dolor (Ver Tabla 1).

Es muy probable que el fenotipo resultante del dolor, en la parte de la misma correspondiente a los factores genéticos, resulte de efectos producidos por la interacción de los genes en las llamadas redes de interacción génica y que sea el resultado de efectos sumativos de amplificación e inhibición, provocados por dosis génicas específicas, que tal vez sea posible cuantificar en el futuro y hacer predicciones en relación a las mismas, estableciendo escalas cuantificables, en base a estudios poblacionales.

También se ha invocado el rol de la Epigenética en el dolor, esto es, el rol de los factores ambientales que pueden modificar la expresión génica sin producir cambios en la secuencia del ADN, incluyendo genes relacionados con el fenotipo del dolor. Esto implicaría que los hábitos de nuestro estilo de vida, incluyendo los generados en nuestro microambiente interno, tales como el estrés, las emociones, los pensamientos, la educación, la cultura y las creencias (los cuales tienen efectos neuroendocrinos) [9], pudiesen tener un rol en la expresión de los genes relacionados con el dolor. Es decir, nuestras interacciones y fac-

Tabla 1. Listado de algunos genes frecuentemente asociados a dolor de origen monogénico [28].

Trastorno	Ligamiento	Gen	Proteína
CIDP	2q24	SCN9A	Canal de Sodio Nav 1.7
HSAN tipo I	9q22	SPTLC1	Serina Palmitoil transferasa
HSAN tipo II	12p13	HSN2	Desconocido
HSAN tipo III	9p31	IKBKAP	Proteína Asociada al Complejo IKK
HSAN tipo IV	1q21	NTRK1	Receptor neurotrófico de Tirosina kinasa
HSAN tipo V	1p13	NGFB	Factor de crecimiento neuronal beta

tores ambientales pueden generar matices individuales que pudiesen afectar la expresión de los genes, produciendo experiencias únicas de percepción del dolor, que son tan únicas e irrepetibles como únicos e irrepetibles son cada uno de los seres vivos.

Fibromialgia y Dolor Crónico

Una de las condiciones cada vez más estudiadas en relación con la influencia de los factores genéticos en su evolución clínica y manejo es la Fibromialgia. La Fibromialgia es una enfermedad crónica funcional que se presenta con dolor musculoesquelético crónico generalizado, así como una constelación de síntomas que incluyen fatiga, dificultad para dormir, disfunción cognitiva, rigidez, ansiedad y depresión. Tiene una prevalencia del 2 - 4% en la población general, con predominio en el sexo femenino. El diagnóstico de fibromialgia requiere descartar otras enfermedades orgánicas. No hay a la fecha exámenes de laboratorio específicos para el diagnóstico de fibromialgia [10,11].

Más recientemente se considera que la fibromialgia puede formar parte de una familia de desórdenes relacionados que se conocen como Espectro de Desórdenes Afectivos (ASD-Affective Spectrum Disorders). Entre ellos se encuentran trastornos tales como el Síndrome del Intestino Irritable, el Síndrome de Fatiga Crónica y la Migraña, entre otros [12].

Se ha observado que hay agregación familiar en la fibromialgia. Se desconoce el patrón de herencia, pero es probablemente multifactorial. Existe evidencia de que polimorfismos genéticos de los sistemas serotoninérgicos, dopaminérgicos y catecolaminérgicos juegan un rol en la fibromialgia.

En las condiciones genéticas multifactoriales, aparte de la influencia del ambiente, se considera que hay involucrados varios genes. Involucran a los llamados genes mayores y genes menores, con un peso relativo variable según su nombre lo indica, y mutaciones en alguno de ellos intervienen en la susceptibilidad a padecerla o pueden dar lugar a la condición.

Algunos genes candidatos potenciales asociados con la fibromialgia son SLC64A4, TRPV2, MYT1L y NRXN3. Además, se ha propuesto una interacción gen-ambiente como mecanismo desencadenante, a través de alteraciones epigenéticas: en par-

ticular, la fibromialgia parece caracterizarse por un patrón de ADN hipometilado, en genes implicados en la respuesta al estrés, la reparación del ADN, la respuesta del sistema autónomo y anomalías neuronales subcorticales [13].

Entre otros genes relacionados con la Fibromialgia, se encuentran:

- **El Gen COMT (Catecol-O-Metiltransferasa):** Es una enzima que metaboliza catecolaminas (dopamina, norepinefrina), dos neurotransmisores activos en proceso del dolor. En el polimorfismo val158met el aminoácido metionina sustituye a la valina produciendo una enzima con actividad reducida. Homocigotos para met158 muestran mayor intensidad del dolor y mayor frecuencia de estados afectivos negativos.

- **El gen Gen 5-HTR2A (Recetor de Serotonina 2A):** El polimorfismo T102C estudiado en 168 individuos con FM y 115 controles mostró una frecuencia mayor de los genotipos T/C y C/C en comparación con los controles que resultaron predominantemente T/T.

- **Apo E4:** Ciertos alelos más frecuentes en FM postraumática [14].

En relación con el dolor crónico, según la denominación internacional, éste se clasifica como dolor que dura más de tres meses [15]. Una definición alternativa popular de dolor crónico, que no implica una duración fija, es "dolor que se extiende más allá del período esperado de curación" [16].

El dolor crónico varía en diferentes países y afecta entre el 8% y el 55% de la población. Afecta a las mujeres en mayor proporción que a los hombres, utiliza una gran cantidad de recursos de atención médica en todo el mundo [17] y es un problema de salud importante.

La Clasificación de Enfermedades, Undécima Revisión (ICD-11) sugiere siete categorías para el dolor crónico [18].

1. Dolor primario crónico: definido por 3 meses de dolor persistente en una o más regiones del cuerpo que no se explica por otra condición de dolor.

2. Dolor crónico por cáncer: definido como dolor visceral (dentro de los órganos internos), musculoesquelético u óseo relacionado con el cáncer o el tratamiento.

3. Dolor crónico postraumático: dolor que dura 3 meses después de una lesión o cirugía, excluyendo condiciones infecciosas o preexistentes.

4. Dolor neuropático crónico: dolor causado por daño al sistema nervioso somatosensorial.

5. Cefalea crónica y dolor orofacial: dolor que se origina en la cabeza o en la cara y se presenta el 50% o más de los días en un período de 3 meses.

6. Dolor visceral crónico: dolor que se origina en un órgano interno.

7. Dolor musculoesquelético crónico: dolor que se origina en los huesos, músculos, articulaciones o tejido conjuntivo.

El dolor crónico se puede dividir en "nociceptivo" (causado por tejido inflamado o dañado que activa sensores de dolor especializados llamados nociceptores) y "neuropático" (causado por daño o mal funcionamiento del sistema nervioso) [19].

El dolor crónico se mantiene en parte por la sensibilización central, un fenómeno de plasticidad sináptica y aumento de la capacidad de respuesta neuronal en las vías centrales del dolor después de las agresiones dolorosas. La evidencia acumulada sugiere que la sensibilización central también es impulsada por la neuro-inflamación en el sistema nervioso periférico y central (SNC). Un rasgo característico de la neuro-inflamación

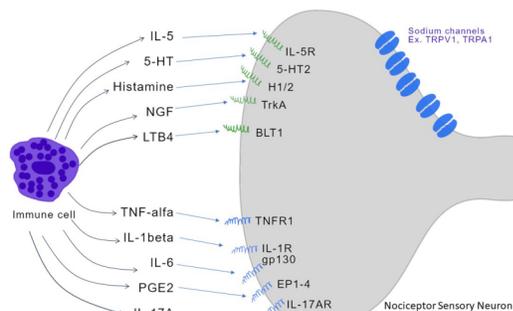
es la activación de las células gliales, como la microglía y los astrocitos, en la médula espinal y el cerebro, lo que conduce a la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias. Estudios recientes sugieren que las citoquinas y quimiocinas centrales son potentes neuromoduladores y juegan un papel suficiente en la inducción de hiperalgesia y alodinia después de la administración del SNC. El aumento sostenido de citoquinas y quimiocinas en el SNC también promueve el dolor crónico generalizado que afecta múltiples sitios del cuerpo. Por lo tanto, la neuro-inflamación impulsa el dolor crónico generalizado a través de la sensibilización central [20]. Todo este proceso está íntimamente ligado a las características de la estructura molecular de los componentes de las vías de transmisión del dolor, y por lo tanto la comprensión de los factores genéticos en el dolor crónico es esencial. En la Figura 1 podrá ver algunos de los factores proinflamatorios y sus receptores que forman parte de los nociceptores.

El manejo del dolor crónico, lo cual involucra el conocimiento de la fisiopatología, incluye el tratar de disminuir la acción de las citoquinas proinflamatorias y las quimiocinas tisulares, buscando su inhibición o reducción por diversos mecanismos. Deben existir diferencias genéticas poco estudiadas que hagan que algunos individuos sean más susceptibles que otros en establecer patrones de neuro-inflamación. Este manejo es multidisciplinario, pero no ha logrado resultados completamente satisfactorios hasta la fecha [20]. Por ejemplo, los inhibidores de Interleucinas como el metrotexato son citotóxicos [21] y/o tienen un efecto inmunosupresor indeseable [22].

Nuevas tecnologías para el tratamiento del dolor

Los dispositivos extracorpóreos son órganos artificiales que permanecen fuera del cuerpo mientras se trata a un paciente [23]. Las terapias de depuración extracorpórea (TDE) son tratamientos cada vez más utilizados en los Servicios de Medicina Intensiva (SMI). Aproximadamente, un 4% de los pacientes que ingresan en los SMI requieren TDE, siendo su principal indicación la disfunción renal aguda (DRA) [24]. Los dispositivos extracorpóreos son de distinto tipo, tales como los utilizados en hemodiálisis, hemoperfusión, ECMO, ECCO2, dispositivos de diálisis hepática, dispositivo de asistencia ventricular extracorpórea y plasmaféresis/ filtración con una variedad de indicaciones y aplicaciones en cada caso.

Figura 1. Mediador proinflamatorio y sus receptores en la neurona sensorial nociceptora.



Concepto original tomado de: Pinho-Ribeiro FA, et. al, Nociceptor Sensory Neuron-Immune Interactions in Pain and Inflammation, 2016, Oct 25, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.10.001>

Los Dispositivos Extracorpóreos de Purificación de Sangre (EBPD) son capaces de eliminar diferentes tipos de agentes proinflamatorios por medio de la adsorción. De hecho, desde la crisis sanitaria de la Pandemia del COVID-19 se concedió la autorización para su uso con el propósito remover citoquinas asociada a las infecciones por SARS-CoV-2 [25].

Las capacidades de estos equipos (CytoSorb® adsorber) incluyen la remoción de agentes proinflamatorios tales como las IL-1Beta, IL-6, IL-8, IL-10 y el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) [26], sin embargo, hasta la fecha, el uso como una opción para el manejo del dolor crónico, no está considerado dentro de las posibles aplicaciones en uso.

Estos dispositivos de purificación de sangre extracorpórea (EBPD-Extracorporeal Blood Purification Devices) prometen ser excelentes métodos eficaces de manejo del dolor crónico, ya que se considera como una opción lógicamente factible, dada la fisiopatología comentada del dolor crónico [20]. Hemos observado como experiencia anecdótica en nuestra práctica mé-

dica el caso de una paciente con dolor crónico que acudió para evaluación genética de una alteración del tejido conectivo, y en la cual se observó la mejoría y alivio notablemente sustancial, pero temporal, de su cuadro de dolor crónico, como un efecto terapéutico no esperado al ser tratada con este tipo de dispositivos, como parte del manejo de una infección por SARS-CoV-2 en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Ante estas nuevas tecnologías es importante el evaluar y protocolizar su uso para determinar la utilidad de estos EBPD como una opción terapéutica para el manejo del dolor crónico. Deben además tomarse en cuenta las nuevas tecnologías que incluyen prototipos más versátiles, de menores dimensiones y complejidad, dependiente de los contextos clínicos donde serán implementados. De ser factibles y prácticos, estos dispositivos pudiesen ser utilizados como herramientas para el manejo del dolor crónico, realizando la depuración periódica de agentes proinflamatorios en estos pacientes, de manera que se mantengan niveles más bajos de aquellos involucrados en estos procesos, provocando así una mejoría clínica.

REFERENCIAS

- [1] Walters E and Williams A, Evolution of mechanisms and behavior important for pain. *Phil. Trans. R. Soc. B* 2019 374:20190275-20190275. <https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0275>
- [2] Constabile B, The Biological Evolution of Pain. 2023. *Socrethics.com*
- [3] Williams AC, Craig KD. 2016 Updating the definition of pain. *Pain* 157, 2420-2423. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000613>
- [4] Pizzo PA, Clark NM. Alleviating suffering 101-pain relief in the United States. *N Engl J Med*. 2012; 366:197-199. <https://doi.org/10.1056/NEJMp1109084>
- [5] Gereau RW, Sluka KA, Maixner W, Savage SR, Price TJ, Murinson BB, Sullivan MD, Fillingim RB. A pain research agenda for the 21st century. *J Pain*. 2014; 15:1203-14. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.09.004>
- [6] Fillingim RB. Individual differences in pain: understanding the mosaic that makes pain personal. *Pain*. 2017 Apr;158 Suppl 1(Suppl 1):S11-S18. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000775>
- [7] Fillingim RB, Wallace MR, Herbstman DM, Ribeiro-Dasilva M, Staud R. Genetic contributions to pain: a review of findings in humans. *Oral Dis*. 2008 Nov;14(8):673-82. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2008.01458>
- [8] James S. Human pain and genetics: some basics. *Br J Pain*. 2013 Nov;7(4):171-8 <https://doi.org/10.1177/2049463713506408>
- [9] Vaillant GE. The neuroendocrine system and stress, emotions, thoughts and feelings. *Mens Sana Monogr*. 2011 Jan;9(1):113-28 <https://doi.org/10.4103/0973-1229.77430>
- [10] Cohen-Biton L, Buskila D, Nissanholtz-Gannot R. Review of Fibromyalgia (FM) Syndrome Treatments. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Sep 24;19(19):12106. <https://doi.org/10.3390/ijerph191912106>
- [11] Ruschak I, Montesó-Curto P, Rosselló L, Aguilar Martín C, Sánchez-Montesó L, Toussaint L. Fibromyalgia Syndrome Pain in Men and Women: A Scoping Review. *Healthcare (Basel)*. 2023 Jan 11;11(2):223. <https://doi.org/10.3390/healthcare11020223>

- [12] Understanding fibromyalgia and its related disorders. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2008;10(2):133-44. <https://doi.org/10.4088/PCC.v10n0208>
- [13] D'Agnelli S, Arendt-Nielsen L, Gerra MC, Zatorri K, Boggiani L, Baciarello M, Bignami E. Fibromyalgia: Genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers. *Mol Pain*. 2019 Jan-Dec;15:1744806918819944. <https://doi.org/10.1177/1744806918819944>
- [14] Reeser JC, Payne E, Kitchner T, McCarty CA. Apolipoprotein E4 Genotype Increases the Risk of Being Diagnosed With Posttraumatic Fibromyalgia, *PM&R*, Volume 3, Issue 3, 2011, Pages 193-197 <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2010.12.009>
- [15] Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. "A classification of chronic pain for ICD-11" 2015. *Pain*. 156(6): 1003-1007 (June 2015). <https://doi.org/10.1097/j.pain.000000000000160>
- [16] Turk DC, Okifuji A (2001). "Pain terms and taxonomies". In Loeser D, Butler SH, Chapman JJ, Turk DC (eds.). *Bonica's Management of Pain* (3rd ed.). Lippincott Williams & Wilkins. pp. 18-25. ISBN 978-0683304626.
- [17] Andrews P, Steultjens M, Riskowski J (January 2018). "Chronic widespread pain prevalence in the general population: A systematic review". *European Journal of Pain*. 22 (1): 5-18. doi:10.1002/ejp.1090. PMID 28815801. <https://doi.org/10.1002/ejp.1090>
- [18] Gereau RW, Sluka KA, Maixner W, Savage SR, Price TJ, Murinson BB, Sullivan MD, Fillingim RB. A pain research agenda for the 21st century. *J Pain*. 2014; 15:1203-14. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.09.004>
- [19] Keay KA, Clement CI, Bandler R "The neuroanatomy of cardiac nociceptive pathways". In Horst GJ (ed.) *The nervous system and the heart* Humana Press 2000, p 304. https://doi.org/10.1007/978-1-59259-713-0_8
- [20] Ji R-R, Nackley A, Huh Y, Terrando N, Maixner W, "Neuroinflammation and Central Sensitization in chronic and widespread pain". *Anesthesiology*, 2018, August: 129(2): 343-366. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002130>
- [21] Hamed KM, Dighriri IM, Baomar AF, Alharthy BT, Alenazi FE, Alali GH, Alenazy RH, Alhumaidi NT, Alhulayfi DH, Alotaibi YB, Alhumaidan SS, Alhaddad ZA, Humadi AA, Alzahrani SA, Alobaid RH. Overview of Methotrexate Toxicity: A Comprehensive Literature Review. *Cureus*. 2022 Sep 23;14(9):e29518 <https://doi.org/10.7759/cureus.29518>
- [22] Ilinikaya AN, Dobrovolskaia MA. Immunosuppressive and anti-inflammatory properties of engineered nanomaterials. *Br J Pharmacol*. 2014 Sep;171(17):3988-4000. <https://doi.org/10.1111/bph.12722>
- [23] Churchill Livingstone's mini encyclopaedia of nursing. Internet Archive. Edinburgh; New York: Elsevier/Churchill Livingstone. 2005. p. 200. ISBN 978-0-443-07487-5.
- [24] Aguirre-Bermeo H, Tomasa T, Navas A, Xirgu J, Catalán-Ibars RM, Morillas J, Cuartero M, Manciño JM, Roglán A, Utilización de las terapias de depuración extracorpórea en los Servicios de Medicina Intensiva de Cataluña (España), *Medicina Intensiva*, Volume 39, Issue 5, 2015, Pages 272-278 <https://doi.org/10.1016/j.medin.2014.07.001>
- [25] Shekar K, McAuley DF, Brodie D. Cytokine adsorption during ECMO for COVID-19-related ARDS. *Lancet Respir Med*. 2021 Jul;9(7):680-682. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00207-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00207-1)
- [26] Datzmann T, Träger K. Extracorporeal membrane oxygenation and cytokine adsorption. *J Thorac Dis*. 2018 Mar;10(Suppl 5):S653-S660. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.10.128>.
- [27] Sagoo GS, Little J, Higgins JP. Systematic reviews of genetic association studies. *Human Genome Epidemiology Network. PLoS Med*. 2009 Mar 3;6(3):e28. doi: 10.1371/journal.pmed.1000028. PMID: 19260758; PMCID: PMC2650724.
- [28] James S. Human pain and genetics: some basics. *Br J Pain*. 2013 Nov;7(4):171-8. doi: 10.1177/2049463713506408. PMID: 26516521; PMCID: PMC4590159.