

Cincuenta años de investigación sobre el dolor y avances clínicos: aspectos destacados y tendencias clave

Fifty years of pain research and clinical advances: highlights and key trends

Publicado originalmente en la Revista Pain 2023; 164(11S): S11-S15.

Allan I. Basbaum^{1,*}, Troels S. Jensen², Francis J. Keefec.³

¹Departamento de Anatomía, Universidad de California San Francisco, San Francisco, CA, Estados Unidos.

²Centro Danés de Investigación del Dolor, Departamento de Medicina Clínica, Hospital de la Universidad de Aarhus, Aarhus N, Dinamarca.

³Programa de Investigación para la Prevención y el Tratamiento del Dolor de Duke, Departamento de Psiquiatría y Ciencias del Comportamiento, Centro Médico de la Universidad de Duke, Durham, Carolina del Norte, Estados Unidos.

*Autor para correspondencia. Dirección: Departamento de Anatomía, Universidad de California San Francisco, CA 94158, Estados Unidos. Tel.: 415-502-1399. Correo electrónico: allan.basbaum@ucsf.edu (A. I. Basbaum).

Cómo citar: Basbaum AI, Jensen TS, Keefec FJ. Cincuenta años de investigación sobre el dolor y avances clínicos: aspectos destacados y tendencias clave: Publicado originalmente en la Revista Pain 2023; 164(11S): S11-S15. NeuroTarget. 2024;18(1):1-6.
Disponible en: <https://neurotarget.com/index.php/nt/article/view/468>

Resumen

Este artículo destaca los avances en la investigación preclínica en ciencias básicas del dolor, la investigación clínica y la investigación psicológica que se han producido durante los 50 años transcurridos desde que se fundó la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor. Presenta hallazgos importantes y tendencias clave en estas 3 áreas de la ciencia del dolor: investigación preclínica en ciencias básicas, investigación clínica e investigación psicológica.

Palabras clave: Modelos animales, Sensibilización, Control de puertas, Terapia conductual, Psicometría, Opiáceos

Abstract

This article highlights advances in basic science preclinical pain research, clinical research, and psychological research occurring over the 50 years since the International Association for the Study of Pain was founded. It presents important findings and key trends in these 3 areas of pain science: basic science preclinical research, clinical research, and psychological research.

Keywords: Animal models, Sensitization, Gate Control, Behavioral therapy, Psychometrics, Opiates

Introducción

Desde sus inicios, la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP, por sus siglas en inglés) ha tenido como objetivo fomentar la investigación y el tratamiento del dolor de alta calidad a través de una variedad de enfoques que incluyen sus publicaciones científicas (Pain and Pain Reports), libros, guías, reuniones científicas y actividades educativas. Este artículo destaca la investigación y los avances clínicos ocurridos durante los 50 años transcurridos desde la fundación de la IASP. Dada la necesidad de ser breves, no podemos proporcionar una visión completa del campo. Pedimos disculpas, de antemano, a los investigadores cuyo trabajo no mencionamos, omisiones que, de hecho,

ilustran cuán productivo ha sido el campo en los últimos 50 años. Discutimos hallazgos importantes y tendencias clave en 3 áreas de la ciencia del dolor: investigación preclínica en ciencias básicas, investigación clínica e investigación psicológica. Como se ha señalado en otra parte de este número especial de la revista,²⁰ muchos de estos hallazgos y tendencias han sido respaldados significativamente por varios de los avances tecnológicos que ocurrieron durante este período.

Aspectos destacados en la investigación preclínica del dolor en ciencias básicas

En los últimos 50 años se han producido muchos descubrimientos preclínicos de los mecanismos que contribuyen al

dolor agudo y crónico. Se destacan la caracterización de los procesos de sensibilización periférica y central,^{3,19,53} análisis transcriptómico de neuronas sensoriales primarias y del asta dorsal^{22,50} y células no neuronales,³² y el desarrollo de nociceptores derivados de células madre pluripotentes inducidas (iPSC).³³ Muchos de estos análisis también se están expandiendo en el tejido humano.⁴⁵ Un aspecto particularmente notable en roedores fue el descubrimiento de la vía espino-parabraquial⁸ y sus conexiones con las regiones del cerebro anterior que procesan el dolor.

El desarrollo de nuevos modelos en animales de dolor inflamatorio y neuropático también proporcionó información importante sobre los mecanismos del dolor crónico.⁷ Aunque estos modelos no pueden replicar la condición clínica, son sustitutos críticos para el estudio de nuevas terapias. Cabe destacar el desarrollo de métodos más fiables y no basados en reflejos para evaluar el dolor continuo en entornos preclínicos, incluidas las pruebas de preferencia de lugar y aversión condicionadas¹⁴ y la escala de muecas.³⁴ Los aspectos tecnológicos más destacados incluyen una potente optogenética²⁷ y diseño de receptores activados exclusivamente por drogas (DREADDS⁴⁹), así como la nueva capacidad de descubrir analgésicos novedosos a través del cribado *in silico* de millones de moléculas frente a dianas relevantes para el dolor.^{5,17} Gracias a los increíbles avances en la tecnología informática, el registro de una sola unidad ha sido reemplazado por electrodos que monitorean la actividad de cientos de neuronas. La potencia computacional también ha ampliado enormemente el alcance de los análisis genéticos y las imágenes cerebrales.

Es interesante que ni el uso de gabapentinoides ni los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina para el dolor neuropático fueran el resultado de estudios preclínicos iniciales. Más bien, su evaluación en estudios preclínicos se produjo después de su introducción en los pacientes, para controlar las convulsiones y la depresión, respectivamente. Ziconotide es una excepción,³⁶ pero, por desgracia, su uso clínico es limitado. Sin embargo,³ aspectos destacados traducidos clínicamente son especialmente notables. En primer lugar, la demostración, inicialmente en ratas, de que la morfina espinal ejerce una potente acción analgésica, con una ventana terapéutica mucho mayor que tras la administración sistémica.⁵⁵ En segundo lugar, el reconocimiento de los paralelismos que caracterizan el fenómeno preclínico de los controles inhibidores nocivos difusos y las características de la modulación condicionada del dolor en los pacientes. Estos paralelismos tienen implicaciones mecanicistas en la etiología de la fibromialgia, el síndrome del intestino irritable, el trastorno temporomandibular y la cefalea tensional.⁴¹ Y, en tercer lugar, lo que quizás sea la traducción preclínica a clínica más exitosa fue el descubrimiento del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), su expresión en nociceptores peptidérgicos y su potencia como vasodilatador. Esos descubrimientos proporcionaron la justificación para dirigirse al CGRP en la migraña^{39,42} con anticuerpos monoclonales contra CGRP o con bloqueadores de los receptores

de CGRP. La estimulación cerebral para el dolor crónico es ahora menos común, pero siguió a las demostraciones preclínicas de potentes sistemas de control descendente.⁴ Por todos estos éxitos traslacionales, el crédito no solo debe ir a la investigación colaborativa de científicos y clínicos, sino también a los muchos voluntarios que participaron en estos estudios.

El Premio Nobel otorgado por el descubrimiento del receptor de potencial transitorio vaniloide 1 (TRPV1) y los canales piezoeléctricos es, sin duda, uno de los aspectos más destacados de la investigación preclínica del dolor.³⁵ Además, sigue habiendo una gran cantidad de objetivos relevantes para el dolor de las neuronas sensoriales, incluidos los canales de Na⁺, K⁺ y Ca⁺⁺ dependientes de voltaje.³ La lidocaína, a pesar de sus limitaciones terapéuticas, sigue siendo la forma más eficaz de bloquear el dolor. Por esta razón, el fracaso clínico hasta la fecha, de fármacos que se dirigen y bloquean el NaV1.7, cuya pérdida de función conduce a la insensibilidad al dolor,¹⁶ es decepcionante. Sin embargo, continúa la búsqueda de fármacos que regulen el NaV1.7 y otros canales de Na relevantes para el dolor (p. ej., NaV1.8 y NaV1.9). El descubrimiento de múltiples receptores opioides³⁰ y subtipos de endorfinas²⁶ también fue innovador, pero aún estamos a la espera de que esos hallazgos se traduzcan en una mejor farmacoterapia para el dolor. Particularmente decepcionante es que todavía carecemos de un laboratorio confiable o un biomarcador clínico para el dolor. Este es un desafío importante para la nueva generación de investigadores básicos y clínicos del dolor.

Aspectos destacados en la investigación clínica del dolor

No se ha encontrado una cura para el dolor crónico; sin embargo, en los últimos 50 años se han observado una serie de hitos en la investigación clínica del dolor. Quizás el más notable ha sido el intercambio mutuo de conocimientos e ideas entre los científicos básicos y clínicos del dolor. En las décadas de 1970 y 1980, el campo del dolor brillaba con optimismo. Los estudios de ciencia básica demostraron que la estimulación de los circuitos ligados a los opioides del tronco encefálico activa sistemas de control descendentes que se dirigen al asta dorsal por el funículo dorsolateral y suprimen el procesamiento nociceptivo.^{1,4} Los opioides, cuando se administran por vía intraespinal, producen una potente analgesia⁵⁵ sin sedación ni afectación de la función cognitiva. Esta observación tuvo un impacto clínico inmediato en el tratamiento del dolor agudo preoperatorio y posoperatorio y de ciertos tipos de dolor oncológico.¹⁰ Sin embargo, el entusiasmo por los opioides para el dolor crónico se desvaneció sustancialmente con el aumento de la documentación de los efectos secundarios asociados con los mismos. Para el dolor postoperatorio, se introdujeron otras estrategias multimodales. Estas estrategias no solo mejoraron el manejo del dolor, sino también la recuperación después de la cirugía, la llamada cirugía de vía rápida.²⁹ En la década de 1990, se realizaron muchos ensayos clínicos del dolor con compuestos como

antidepresivos y gabapentinoides desarrollados para otras afecciones, pero estos mostraron un alivio significativo del dolor clínico principalmente en tipos de dolor neuropáticos.^{18,19}

Las revisiones sistemáticas y el metanálisis se convirtieron en un instrumento importante para que los médicos comprendieran qué funcionaba y qué no.³⁷ Después de una serie de ensayos clínicos negativos sobre el dolor, en los que la eficacia del tratamiento se basaba únicamente en la enfermedad y el tipo de dolor, surgió un énfasis completamente nuevo, a saber, un enfoque de clasificación basado en mecanismos.⁵⁴ El principio clave de este enfoque era que un enfoque en moléculas pequeñas específicas dirigidas a un mecanismo específico puede producir el alivio del dolor necesario y suficiente. Cabe destacar el éxito de los bloqueadores de los receptores CGRP y los anticuerpos monoclonales para tratar e incluso prevenir la migraña.^{39,42} Lamentablemente, los avances en el enfoque basado en mecanismos han sido limitados.

Las imágenes cerebrales han demostrado que la complejidad de la experiencia del dolor está mediada por una red neuronal que conecta las áreas cerebrales involucradas en los procesos sensoriales, emocionales y cognitivos.¹³ En las últimas 2 décadas, la secuenciación genética y genómica ha contribuido a la comprensión de varios trastornos del dolor mendeliano.⁶ El análisis genético, el análisis cuidadoso de los síntomas y perfiles sensoriales detallados de los pacientes² con afecciones de dolor comunes, son áreas que se están explorando activamente.

El desarrollo de medidas de resultado más sofisticadas para el dolor, más allá de las simples escalas de dolor unidimensionales, puede acercarnos a la identificación de los mecanismos subyacentes de los trastornos comunes del dolor. La investigación epidemiológica del dolor tiene un gran potencial, no solo para caracterizar la prevalencia de diferentes tipos de dolor, sino también sus causas y cómo prevenirlos.^{11,51} El nuevo sistema de clasificación del dolor crónico⁴⁶ puede generar nuevos datos epidemiológicos, similares a lo que se ha visto en el campo de la cefalea.²³ La neuromodulación representa un enfoque interesante para las terapias eléctricas invasivas y no invasivas para el dolor crónico.³¹ Sin embargo, para probar rigurosamente la efectividad de estas terapias de neuromodulación, se necesitan más ensayos controlados aleatorios (ECA) de alta calidad.

Aspectos destacados en la investigación del dolor psicológico

A principios de la década de 1970, la investigación del dolor psicológico se estaba alejando rápidamente de los estudios de casos arraigados en formulaciones psicodinámicas del dolor crónico (es decir, las nociones de dolor psicógeno o "paciente propenso al dolor"). Estimulados por los avances en la investigación y la teoría del dolor (es decir, la teoría del control de la puerta (Fig. 1) y las teorías conductuales y cognitivas) y un creciente reconocimiento del importante papel que desem-

peñan los factores biológicos, psicológicos y sociales en la enfermedad (el modelo biopsicosocial), surgieron nuevas estrategias de evaluación y tratamiento. Los avances en psicometría (escalamiento multidimensional) informaron el desarrollo del Cuestionario de Dolor de McGill.³⁸ Las medidas psicofísicas de los dominios sensoriales, afectivos y otros dominios del dolor se utilizan ahora en muchos entornos de investigación básicos (umbral del dolor o medidas de tolerancia; escala de dolor supraumbral) y aplicados (p. ej., pruebas sensoriales cuantitativas). La década de 1980 fue testigo de un crecimiento en el uso de instrumentos psicológicos estandarizados y condujo a uno de los hallazgos más consistentes, robustos e interesantes en esta área, es decir, cuánto varían los individuos que experimentan dolor en su funcionamiento psicológico. Los primeros estudios que utilizaron el Inventario Multifásico de Minnesota encontraron importantes diferencias de personalidad individual y de subgrupos en muestras de dolor crónico.^{9,43} Ahora sabemos que tales variaciones individuales son evidentes en la mayoría de las medidas psicológicas estandarizadas, por ejemplo, aquellas que evalúan los pensamientos, creencias, expectativas, afrontamiento y comportamientos observados relacionados con el dolor. Estudios recientes muestran que se pueden utilizar teléfonos inteligentes y dispositivos móviles para capturar de forma fiable las variaciones diarias en estos dominios.⁴⁴ Esta investigación puede ayudar a los médicos a comprender y explicar mejor las variaciones en la forma en que sus pacientes se adaptan al dolor y puede guiar la adaptación de los tratamientos psicológicos.

En la actualidad, los enfoques psicológicos abarcan una amplia gama de tratamientos validados empíricamente.

Fordyce fue pionero en un enfoque de terapia conductual basado en el condicionamiento operante.²¹ Al principio, se encontró que la biorretroalimentación electromiográfica (EMG) (BFB) era efectiva para la cefalea tensional. Un importante estudio de referencia²⁴ encontró que los cambios en las cogniciones (autoeficacia) y no los cambios en la tensión muscular (niveles de actividad EMG), explicaron los beneficios de BFB para la cefalea tensional. Mitchell y White⁴⁰ fueron de los primeros en desarrollar y probar un protocolo para el manejo del dolor que enseñaba a los pacientes habilidades cognitivas y conductuales para manejar el dolor (es decir, terapia cognitivo-conductual [TCC]). Turk y cols.⁴⁷ proporcionó una justificación completa y una descripción detallada de la TCC para el dolor crónico.

Estudios históricos demostraron que los protocolos de TCC podían probarse utilizando métodos rigurosos de ECA,^{48,52} y numerosos ECA han probado protocolos de tratamiento psicológico del dolor (p. ej., exposición graduada, hipnosis, imágenes, meditación, entrenamiento en atención plena, terapia de aceptación y compromiso, y tratamientos asistidos por pareja). Se necesitan más ECA que evalúen la eficacia de combinar tratamientos psicológicos y farmacológicos para el dolor^{25,28} dado que esta combinación se utiliza clínicamente con mucha frecuencia. El interés reciente en los tratamientos psicológicos no solo se debe a la creciente evidencia de que

pueden ayudar a controlar el dolor agudo y persistente (p. ej., en niños, adultos mayores y aquellos con afecciones de dolor relacionadas con enfermedades), sino también a la posibilidad de que puedan limitar el uso a largo plazo de opioides. Es importante centrarse actualmente en el desarrollo de estrategias novedosas y difundibles para mejorar el acceso a los tratamientos psicológicos. Esto podría garantizar que los tratamientos psicológicos para el dolor estén más fácilmente disponibles para la gran población de personas que pueden necesitarlos y beneficiarse de ellos.^{12,15}

INTERNATIONAL ASSOCIATION FOR THE STUDY OF PAIN

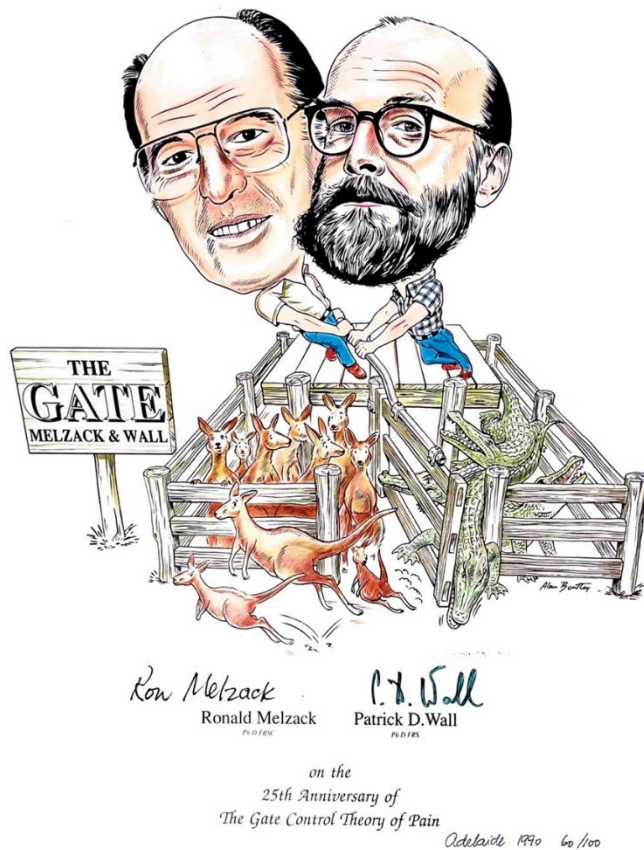


Figura 1. Este póster de la IASP de la Teoría del Control de la Puerta, presentado en Adelaida en el Congreso Mundial sobre el Dolor de 1990, celebró el 25 aniversario de la publicación de Ronald Melzack y Patrick D. Wall: Mecanismos del dolor: una nueva teoría. *Ciencia* 1965; 150:971–9. La teoría cambió por completo la forma en que los investigadores preclínicos y clínicos del dolor abordaban las preguntas sobre la generación de dolor agudo y crónico y proporcionaron información importante sobre nuevos enfoques de métodos farmacológicos, neuromoduladores y psicológicos para el manejo del dolor. Proporcionado por Troels Jensen.

Conclusiones

Aunque el campo de la investigación del dolor y la práctica clínica han avanzado considerablemente en los 50 años transcurridos desde la fundación de la IASP, está claro que

nuestra comprensión y capacidad para manejar el dolor, en particular el dolor crónico, siguen siendo limitados. Creemos que los avances futuros en la ciencia básica y aplicada del dolor proporcionarán un camino clave hacia el objetivo que todos compartimos: reducir el dolor y el sufrimiento relacionado con el dolor.

Declaración de conflicto de intereses

A.I.B. y sus colegas han presentado una patente para el uso de nuevos analgésicos. Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar.

Agradecimientos

Con el apoyo de: NIH NS R35 NS097306, DARPA-9691, Open Philanthropy (A.I.B.); NIH: 5UH3-AT009790; 239631/1-R01AG064947; 60062239/5R01-CA271220; 5R01-CA249959; 5R01-CA237892; 5R01-CA229425; 5UH3-AR077360-04; 5UH3-AG067493; 5R21-DA052729; U01-DK123813; 5UG3-NR019196 y la Fundación Novo Nordisk NNF14OC0011633 (T.S.J.).

Bibliografía

1. Akil H, Mayer DJ, Liebeskind JC. Antagonism of stimulation-produced analgesia by naloxone, a narcotic antagonist. *Science* 1976;191:961–2.
2. Baron R, Foerster M, Binder A. Subgrouping of patients with neuropathic pain according to pain-related sensory abnormalities: a first step to a stratified treatment approach. *Lancet Neurol* 2012;11:999–1005.
3. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 2009;139:267–84.
4. Basbaum AI, Fields HL. Endogenous pain control systems: brainstem spinal pathways and endorphin circuitry. *Annu Rev Neurosci* 1984;7:309–38.
5. Bender BJ, Gahbauer S, Lutgens A, Lyu J, Webb CM, Stein RM, Fink EA, Balian TE, Carlsson J, Irwin JJ, Shoichet BK. A practical guide to largescale docking. *Nat Protoc* 2021;16:4799–832.
6. Bennett DL, Clark AJ, Huang J, Waxman SG, Dib-Hajj SD. The role of voltage-gated sodium channels in pain signaling. *Physiol Rev* 2019;99:1079–151.
7. Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *PAIN* 1988;33:87–107.
8. Bernard JF, Bester H, Besson JM. Involvement of the spino-parabrachio-amygdaloid-hypothalamic pathways in the autonomic and affective emotional aspects of pain. *Prog Brain Res* 1996;107:243–55.
9. Bradley LA, Prokop CK, Margolis R, Gentry WD. Multivariate analyses of the MMPI profiles of low back pain patients. *J Behav Med* 1978;1:253–72.

10. Cousins M, Mather L. Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology* 1984;61:276–310.
11. Crombie IK, Davies HTO, Macrae WA. The epidemiology of chronic pain: time for new directions. *PAIN* 1994;57:1–3.
12. Darnall BD. Psychological treatment for chronic pain: improving Access and integration. *Psychol Sci Public Int* 2021;22:45–51.
13. Davis KD, Flor H, Greely HT, Iannetti GD, Mackey S, Ploner M, Pustilnik A, Tracey I, Treede RD, Wager TD. Brain imaging tests for chronic pain: medical, legal and ethical issues and recommendations. *Nat Rev Neurol* 2017;13:624–38.
14. De Felice M, Eyde N, Dodick D, Dussor GO, Ossipov MH, Fields HL, Porreca F. Capturing the aversive state of cephalic pain preclinically. *Ann Neurol* 2013;74:257–65.
15. Eccleston C, Blyth FM, Dear BF, Fisher EA, Keefe FJ, Lynch ME, Palermo TM, Reid MC, Williams A. Managing patients with chronic pain during the COVID-19 outbreak: considerations for the rapid introduction of remotely supported (eHealth) pain management services. *PAIN* 2020;161:889–93.
16. Emery EC, Luiz AP, Wood JN. Nav1.7 and other voltage-gated sodium channels as drug targets for pain relief. *Expert Opin Ther Targets* 2016;20:975–83.
17. Fink EA, Xu J, Hu¨ bner H, Braz JM, Seemann P, Avet C, Craik V, Weikert D, Schmidt MF, Webb CM, Tolmachova NA, Moroz YS, Huang XP, Kalyanaraman C, Gahbauer S, Chen G, Liu Z, Jacobson MP, Irwin JJ, Bouvier M, Du Y, Shoichet BK, Basbaum AI, Gmeiner P. Structure-based discovery of nonopioid analgesics acting through the $\alpha 2A$ -adrenergic receptor. *Science* 2022;377:eabn7065.
18. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg* 2015;62:1091–173.
19. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment. *Physiol Rev* 2021;101:259–301.
20. Flor H, Noguchi K, Treede R-D, Turk DC. The role of evolving concepts and new technologies and approaches in advancing pain research, management, and education since the establishment of the International Association for the Study of Pain. *PAIN* 2023;164:S16-S21.
21. Fordyce WE, Fowler RS, Lehmann JF, Delateur BJ, Sand PL, Trieschmann RB. Operant conditioning in the treatment of chronic pain. *Arch Phys Med Rehabil* 1973;54:399–408.
22. Ha¨ ring M, Zeisel A, Hochgerner H, Rinwa P, Jakobsson JET, Lo¨ nnerberg P, La Manno G, Sharma N, Borgius L, Kiehn O, Lagerstro¨ m MC, Linnarsson S, Ernfors P. Neuronal atlas of the dorsal horn defines its architecture and links sensory input to transcriptional cell types. *Nat Neurosci* 2018;21:869–80.
23. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) the international classification of headache disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018; 38:1–211.
24. Holroyd KA, Nash JM, Pingel JD, Cordingley GE, Jerome A. A comparison of pharmacological (Amitriptyline HCL) and nonpharmacological (cognitivebehavioral) therapies for chronic tension headaches. *J ConsultClin Psychol* 1991;59:387–93.
25. Holroyd KA, Penzien DB, Hursey KG, Tobin DL, Rogers L, Holm JE, Marcille PJ, Hall JR, Chila AG. Change mechanisms in EMG biofeedback training: cognitive changes underlying improvements in tension headache. *J Consult Clin Psychol* 1984;52:1039–53.
26. Hughes J, Smith TW, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 1975;258:577–9.
27. Iyer SM, Vesuna S, Ramakrishnan C, Huynh K, Young S, Berndt A, Lee SY, Gorini CJ, Deisseroth K, Delp SL. Optogenetic and chemogenetic strategies for sustained inhibition of pain. *Sci Rep* 2016;6:30570.
28. Keefe FJ, Shelby RA, Somers TJ, Varia I, Blazing M, Waters SJ, McKee D, Silva S, She L, Blumenthal JA, O’Connor J, Knowles V, Johnson P, Bradley L. Effects of coping skills training and sertraline in patients with non-cardiac chest pain: a randomized-controlled study. *PAIN* 2011;152:730–41.
29. Kehlet H. Postoperative pain, analgesia, and recovery-bedfellows that cannot be ignored. *PAIN* 2018;159:S11–6.
30. Kieffer BL, Evans CJ. Opioid receptors: from binding sites to visible molecules in vivo. *Neuropharmacology* 2009;56(suppl 1):205–12.
31. Knotkova H, Hamani C, Sivanesan E, Le Beuffe MFE, Moon JY, Cohen SP, Huntoon MA. Neuromodulation for chronic pain. *Lancet* 2021;397:2111–24.
32. Kuhn JA, Vainchtein ID, Braz J, Hamel K, Bernstein M, Craik V, Dahlgren MW, Ortiz-Carpena J, Molofsky AB, Molofsky AV, Basbaum AI. Regulatory T-cells inhibit microglia-induced pain hypersensitivity in female mice. *Elife* 2021;10:e69056.
33. Labau JIR, Andelic M, Faber CG, Waxman SG, Lauria G, Dib-Hajj SD. Recent advances for using human induced-pluripotent stem cells as pain-in-a-dish models of neuropathic pain. *Exp Neurol* 2022;358:114223.
34. Langford DJ, Bailey AL, Chanda ML, Clarke SE, Drummond TE, Echols S, Glick S, Ingrao J, Klassen-Ross T, Lacroix-Fralish ML, Matsumiya L, Sorge RE, Sotocinal SG, Tabaka JM, Wong D, van den Maagdenberg AM, Ferrari MD, Craig KD, Mogil JS. Coding of facial expressions of pain in the laboratory mouse. *Nat Methods* 2010;7:447–9.

35. Ledford H, Callaway E. Medicine Nobel goes to scientists who discovered biology of senses. *Nature* 2021;598:246.
36. Malmberg AB, Yaksh TL. Voltage-sensitive calcium channels in spinal nociceptive processing: blockade of N- and P-type channels inhibits formalin-induced nociception. *J Neurosci* 1994;14:4882–90.
37. McQuay HJ, Moore RA. An evidence-based resource for pain relief. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press, 1998.
38. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. *PAIN* 1975;1:277–99.
39. Messina R, Goadsby PJ. CGRP—a target for acute therapy in migraine: clinical data. *Cephalalgia* 2019;39:420–27.
40. Mitchell KR, White RG. Behavioral self-management: an application to the problem of migraine headaches. *Behav Ther* 1977;8:213–21.
41. Moont R, Pud D, Sprecher E, Sharvit G, Yarnitsky D. “Pain inhibits pain” mechanisms: is pain modulation simply due to distraction? *PAIN* 2010;150:113–20.
42. Olesen J, Diener HC, Husstedt IW, Goadsby PJ, Hall D, Meier U, Pollentier S, Lesko LM. Calcitonin gene-related peptide receptor antagonist BIBN 4096 BS for the acute treatment of migraine. *N Engl J Med* 2004;350:1104–10.
43. Sternbach R. Pain patients: traits and treatments. New York: Academic Press, 1974.
44. Stone AA, Obbarius A, Junghaenel DU, Wen CKF, Schneider S. High resolution, field approaches for assessing pain: ecological momentary assessment. *PAIN* 2021;162:4–9.
45. Tavares-Ferreira D, Shiers S, Ray PR, Wangzhou A, Jeevakumar V, Sankaranarayanan I, Cervantes AM, Reese JC, Chamesian A, Copits BA, Dougherty PM, Gereau RW IV, Burton MD, Dussor G, Price TJ. Spatial transcriptomics of dorsal root ganglia identifies molecular signatures of human nociceptors. *Sci Transl Med* 2022;14:eabj8186.
46. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, Cohen M, Evers S, Finnerup NB, First MB, Giamberardino MA, Kaasa S, Korwisi B, Kosek E, Lavand’homme P, Nicholas M, Perrot S, Scholz J, Schug S, Smith BH, Svensson P, Vlaeyen JWS, Wang SJ. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP classification of chronic pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *PAIN* 2019;160:19–27.
47. Turk DC, Meichenbaum D, Genest M. Pain and behavioral medicine: a cognitive-behavioral perspective. New York: Guilford, 1983.
48. Turner JA. Comparison of group progressive-relaxation training and cognitive-behavioral group therapy for chronic low back pain. *J Consult Clin Psychol* 1982;50:757–65.
49. Urban DJ, Roth BL. DREADDs (designer receptors exclusively activated by designer drugs): chemogenetic tools with therapeutic utility. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2015;55:399–417.
50. Usoskin D, Furlan A, Islam S, Abdo H, Lo’ nnerberg P, Lou D, Hjerling-Leffler J, Haeggstro’ m J, Kharchenko O, Kharchenko PV, Linnarsson S, Ernfors P. Unbiased classification of sensory neuron types by large-scale single-cell RNA sequencing. *Nat Neurosci* 2015;18:145–53.
51. Von Korff M, Dworkin SF, Le Resche L, Kruger A. An epidemiologic comparison of pain complaints. *PAIN* 1988;32:173–83.
52. Williams AC dC, Richardson PH, Nicholas MK, Pither CE, Harding VR, Ridout KL, Ralphs JA, Richardson IH, Justins DM, Chamberlain JH. Inpatient vs. outpatient pain management: results of a randomised controlled trial. *PAIN* 1996;66:13–22.
53. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature* 1983;306:686–8.
54. Woolf CJ, Bennett GJ, Doherty M, Dubner R, Kidd B, Koltzenburg M, Lipton R, Loeser JD, Payne R, Torebjork E. Towards a mechanism-based classification of pain? *PAIN* 1998;77:227–9.
55. Yaksh TL, Rudy TA. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science* 1976;192:1357–8.