

## Artículo de revisión

# Trastorno depresivo, trastorno de ansiedad y dolor crónico: múltiples manifestaciones de un núcleo fisiopatológico y clínico común



Cesar A. Arango-Dávila<sup>a,b,\*</sup> y Hernán G. Rincón-Hoyos<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Sección de Psiquiatría y Psicología, Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia

<sup>b</sup> Grupo de Investigación Biomédica, Universidad Icesi, Cali, Colombia

<sup>c</sup> Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Leonard M. Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, Estados Unidos

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de julio de 2016

Aceptado el 31 de octubre de 2016

On-line el 14 de diciembre de 2016

Palabras clave:

Ansiedad

Depresión

Dolor

### R E S U M E N

**Introducción:** Una alta proporción de los trastornos depresivos se acompañan de manifestaciones ansiosas, así como la depresión y la ansiedad cursan frecuentemente con dolor. En otro sentido, las manifestaciones dolorosas causan o empeoran los síntomas depresivos y ansiosos. Cada vez hay más evidencia sobre la similitud fisiopatológica, imagenológica y neurofisiológica del dolor y la depresión.

**Métodos:** Revisión narrativa de los aspectos fisiopatológicos y clínicos de la comorbilidad depresión y dolor crónico. Se incluyen los artículos de investigación que enfatizan los elementos relevantes relacionados con la comprensión de la fisiopatología de ambas manifestaciones.

**Resultados:** Con los más recientes avances en técnicas bioquímicas y celulares y el advenimiento de tecnologías imagenológicas de avanzada, se ha podido considerar cada vez más claramente la aproximación etiopatogénica, fisiopatológica y clínica de estos trastornos. Se sistematiza esta información en imágenes y cuadros comprensivos.

**Conclusiones:** El reconocimiento de que el polimorfismo de los genes relacionados con la inflamación genera susceptibilidad a las manifestaciones depresivas y puede modificar la respuesta a los tratamientos antidepressivos establece que la respuesta inflamatoria no solo es un componente etiopatogénico del dolor, sino del estrés y la depresión. De igual manera, la similitud en la aproximación con imágenes corrobora la analogía no solo estructural, sino también funcional y fisiopatológica, entre la depresión y el dolor crónico. El conocimiento de la comorbilidad depresión-ansiedad-dolor crónico es importante en la búsqueda de intervenciones terapéuticas eficaces.

© 2016 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: arangodavila@gmail.com (C.A. Arango-Dávila).

<https://doi.org/10.1016/j.rcp.2016.10.007>

0034-7450/© 2016 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Depressive Disorder, Anxiety Disorder and Chronic Pain: Multiple Manifestations of a Common Clinical and Pathophysiological Core

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Anxiety  
Depression  
Pain

**Introduction:** A high proportion of depressive disorders are accompanied by anxious manifestations, just as depression and anxiety often present with many painful manifestations, or conversely, painful manifestations cause or worsen depressive and anxious expressions. There is increasingly more evidence of the pathophysiological, and neurophysiological and technical imaging similarity of pain and depression.

**Methods:** Narrative review of the pathophysiological and clinical aspects of depression and chronic pain comorbidity. Research articles are included that emphasise the most relevant elements related to understanding the pathophysiology of both manifestations.

**Results:** The pathological origin, physiology and clinical approach to these disorders have been more clearly established with the latest advances in biochemical and cellular techniques, as well as the advent of imaging technologies. This information is systematised with comprehensive images and clinical pictures.

**Conclusions:** The recognition that the polymorphism of inflammation-related genes generates susceptibility to depressive manifestations and may modify the response to antidepressant treatments establishes that the inflammatory response is not only an aetiopathogenic component of pain, but also of stress and depression. Likewise, the similarity in approach with images corroborates not only the structural, but the functional and pathophysiological analogy between depression and chronic pain. Knowledge of depression-anxiety-chronic pain comorbidity is essential in the search for effective therapeutic interventions.

© 2016 Asociación Colombiana de Psiquiatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

En 1989 Hudson y Pope plantearon que un grupo de enfermedades crónicas médicas y psiquiátricas se podrían incluir en una agrupación con una fisiopatología común, que denominaron trastornos del espectro afectivo<sup>1</sup>. Estos trastornos tienen en común manifestaciones depresivas y ansiosas, pueden responder al uso de antidepressivos y se asocian con frecuencia a entidades clínicas con manifestaciones dolorosas como la fibromialgia, el síndrome de fatiga crónica, la migraña, el síndrome de colon irritable y el trastorno disfórico premenstrual<sup>2</sup>.

En atención primaria los síntomas físicos son una frecuente causa de consulta, sin embargo, el trasfondo de la consulta es la depresión. Más del 50% de los pacientes con depresión reportan quejas somáticas y por lo menos el 60% de estos síntomas están relacionados con el dolor<sup>3</sup>. La consulta por quejas físicas reduce el reconocimiento de la depresión y la ansiedad, porque los médicos de atención primaria pueden suponer que todos los síntomas físicos están producidos por una enfermedad médica subyacente<sup>4</sup>. La presencia de numerosas quejas de dolor se asocia con aumento de la gravedad de la depresión; además, el aumento de la intensidad del dolor es predictivo de mal pronóstico para el tratamiento de la depresión<sup>1</sup>. Cada vez es más clara la relación etiopatogénica entre el estado de ánimo depresivo o ansioso, el dolor y los trastornos somáticos, lo cual refuerza el concepto de trastornos del espectro afectivo.

Los pacientes con fibromialgia, por ejemplo, tienen 2 veces más posibilidad de sufrir otros trastornos psiquiátricos, especialmente depresión o ansiedad, que los pacientes sin fibromialgia<sup>5</sup>.

Los diferentes sistemas nosológicos en psiquiatría no incluyen el dolor crónico entre las manifestaciones de la depresión o lo incluyen de manera muy poco relevante, de modo que se ha generalizado la idea que la depresión tiene muy poco en común con el dolor crónico<sup>3</sup>. El dolor no aparece como un síntoma de algún trastorno del estado de ánimo o de ansiedad, y las quejas de depresión son marginales en la lista de síntomas requeridos entre los criterios de trastorno de dolor crónico. La investigación médica reciente indica que esta separación nosológica y sintomatológica no es congruente con la realidad clínica y neurobiológica<sup>5,6</sup>.

## Métodos

El presente artículo es el resultado de una revisión narrativa de los aspectos fisiopatológicos y clínicos de la relación entre la depresión, la ansiedad y el dolor crónico. Se incluyen los artículos de investigación que enfatizan datos de la comorbilidad depresión mayor y dolor crónico, tomando los elementos más relevantes relacionados con la comprensión de la fisiopatología de ambas manifestaciones. La abundante información se organiza en un texto comprensivo y se plantea un desenlace psicopatológico común, depresión-ansiedad-dolor, que se sistematiza en figuras y tablas.

## Resultados

### *Trastorno depresivo, trastorno ansioso y dolor*

La relación entre los trastornos de ansiedad y los trastornos depresivos no solo tiene un correlato fisiopatológico, sino también clínico. En uno de los primeros metanálisis que se realizaron buscando la comorbilidad entre estas dos enfermedades<sup>5</sup>, se encontró que el 58% de los pacientes depresivos presentaban algún tipo de ansiedad, concomitancia que se había dado en el 52,2% de los casos en el último año. A la inversa, la presencia de depresión en pacientes con ansiedad fue del 56%. Hay evidencia de que la depresión y la ansiedad se asocian al dolor crónico y no solo tienen simultaneidad clínica, sino que se considera que el dolor crónico es un predictor de depresión mayor o empeoramiento de los síntomas ansiosos<sup>6-10</sup>; se ha encontrado relación entre la magnitud de la queja por dolor y la intensidad de las manifestaciones depresivas y ansiosas<sup>9</sup>.

Un análisis de un modelo bidimensional de ansiedad y depresión encontró que las puntuaciones de cada uno de estos síndromes se correlacionaban significativamente con la intensidad y la gravedad del dolor<sup>11,12</sup>. Por otro lado, un estudio epidemiológico mostró que los síntomas físicos dolorosos son una característica común en los pacientes que sufren trastorno de ansiedad generalizada y en mayor magnitud en los pacientes con trastorno depresivo comórbido. Se ha demostrado asociación entre síntomas físicos dolorosos en pacientes con trastorno de ansiedad con o sin comorbilidad depresiva y deterioro funcional en el trabajo, los aspectos sociales y el funcionamiento familiar<sup>11</sup>.

Entre los pacientes de atención primaria con dolor osteomuscular crónico, la depresión y la ansiedad tienen efectos independientes y acumulativos en la intensidad del dolor, la interferencia del dolor, las limitaciones funcionales, los días de incapacidad y la calidad de vida<sup>13</sup>. Otros estudios han mostrado que el 65,8% de los pacientes de atención primaria que requieren un tratamiento antidepressivo informaron de dolores de cabeza y musculares como quejas concomitantes<sup>14,15</sup>.

Una revisión de la literatura en busca de la relación entre depresión y dolor concurrente reveló que la prevalencia de síntomas de dolor en pacientes con depresión es del 15 al 100% (media aproximada, 65%)<sup>3</sup>. En general, se considera que del 30 al 60% de los pacientes con depresión presentan algún tipo de síntoma doloroso significativo<sup>13</sup>. Así como las condiciones dolorosas crónicas son comunes en pacientes con trastorno depresivo mayor, esta manifestación clínica aumenta la frecuencia y la gravedad de 7 de los síntomas depresivos: el estado de ánimo deprimido, la pérdida de interés, la agitación o inhibición psicomotora, el aumento de peso, el insomnio, la fatiga y los problemas de concentración<sup>8</sup>. El autor de ese estudio propone que se debe considerar el dolor como una de las manifestaciones clínicas del trastorno depresivo mayor. Se plantea entonces que el número de quejas relacionadas con dolor, que generalmente aumenta en función de la gravedad de la depresión, se debe considerar tanto en el diagnóstico de la depresión como en la planificación de estrategias de tratamiento y la medición del resultado de este<sup>16</sup>.

En un estudio longitudinal a 3 años<sup>17</sup>, la presencia de síntomas dolorosos redujo sustancialmente la probabilidad de recuperación de la depresión en un grupo de pacientes de edad avanzada, pues se encontró una tasa de remisión del 9%, en comparación con el 47% de los pacientes que no tenían síntomas dolorosos concomitantes. Un estudio latinoamericano<sup>18</sup> en pacientes deprimidos reportó que el 72,6% de las personas clasificadas con síntomas físicos dolorosos tenían mayores gravedad y duración de las manifestaciones depresivas, lo que indica la necesidad de una atención integral de los síntomas emocionales y físicos de la depresión. Posteriormente se identificó en una población de atención primaria en Colombia una asociación entre depresión, ansiedad y somatización, en especial dolorosa, con efectos independientes de cada síndrome que incrementan la discapacidad y la ideación suicida<sup>19</sup>. Este tipo de pacientes con frecuencia consultan crónicamente más por los síntomas somáticos de dolor que por la ansiedad, la depresión o el insomnio, lo cual destaca la necesidad de cribar a los frecuentadores de servicios de atención tanto primaria como especializada<sup>20,21</sup>.

Se describe también una relación importante entre los trastornos depresivos y ansiosos y los dolores crónicos específicos como la fibromialgia, el dolor neuropático, el dolor lumbar crónico, la migraña, los síntomas físicos dolorosos y los síntomas dolorosos persistentes (tabla 1). Los pacientes que presentan ansiedad y dolor son más propensos a prestar más atención a las sensaciones corporales y detectar síntomas físicos, refieren dolor más intenso, tienen menos tolerancia al dolor e informan de más ansiedad y pensamientos catastróficos que los pacientes con manifestaciones dolorosas sin síntomas ansiosos<sup>31,32</sup>.

### *Depresión, ansiedad, síntomas dolorosos e insomnio*

El insomnio es una queja muy prevalente en la población general, puede alcanzar al 9% con insomnio crónico y el 30% con insomnio ocasional. Las tasas de incidencia reportadas en estudios longitudinales se encuentran entre el 3 y el 20%<sup>33</sup>, variación que depende de la población estudiada, el lapso analizado y la definición de insomnio. Entre el 65 y el 89% de los pacientes con dolor crónico evaluados en centros de tratamiento especializados tienen por lo menos una queja de sueño o se describen con sueño no reparador<sup>34,35</sup>. Los pacientes que se quejan de dolor y tienen insomnio reportan mayor intensidad del dolor, dificultad para conciliar el sueño, despertares frecuentes, menos horas de sueño y sueño menos reparador que los pacientes con dolor sin insomnio o alteraciones del sueño incluso con dolor<sup>34,36</sup>.

La calificación emocional del dolor y la ansiedad fueron los mejores predictores de la gravedad del insomnio, lo que representó el 30% de la varianza total, incluso cuando la intensidad del dolor estaba controlada. Se concluye que las manifestaciones afectivas asociadas al dolor son un predictor significativo de la gravedad del insomnio<sup>37</sup>. Un grupo de investigación analizó una muestra transversal de 118.336 participantes mayores de 18 años con dolor por artritis<sup>38</sup>, y reportó el 45,8% de dolor artrítico, el 24,8% de insomnio y el 11,9% de sueño no reparador, en comparación con los resultados de personas sin artritis: el 11,7, el 10,6 y el 6,1% respectivamente.

**Tabla 1 – Proporción entre la comorbilidad de depresión y ansiedad con síndromes dolorosos crónicos**

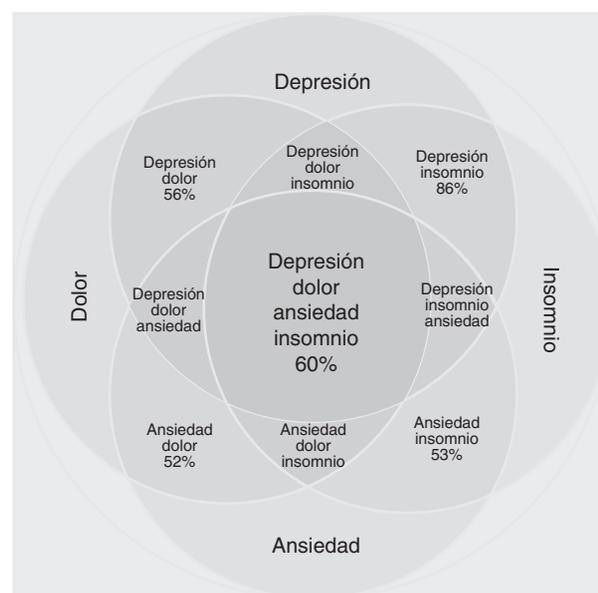
Trastorno	Comorbilidad	Proporción
Fibromialgia <sup>22,23</sup>	Trastorno depresivo mayor	20-80%
	Trastorno de ansiedad	13-63,8%
	Trastorno de ansiedad moderado-grave	38%
Dolor neuropático <sup>24-26</sup>	Trastorno depresivo moderado-grave	27%
	Trastorno depresivo mayor	34%
	Trastorno de ansiedad	25-59,4%
Dolor lumbar crónico <sup>27</sup>	Trastorno depresivo	26%
Migraña <sup>28,29</sup>	Trastorno depresivo	48%
Síntomas dolorosos persistentes <sup>30</sup>	Trastorno de ansiedad generalizada	60-93%
Síntomas físicos dolorosos <sup>26</sup>	Trastorno depresivo	93,5%
	Trastorno depresivo con síntomas dolorosos como causa de consulta	72,4%

El dolor puede interferir significativamente con la conciliación o el mantenimiento del sueño, pero hay evidencia de que el insomnio incrementa de manera importante la intensidad del dolor. Una investigación clínica<sup>39</sup> proporciona la primera evidencia de un aumento exagerado de los síntomas de dolor en los pacientes con artritis reumatoide respecto a los sujetos de control después de la disminución del sueño. Con la privación parcial de sueño, en la mañana los síntomas de dolor declarados por los pacientes con artritis reumatoide fueron mayores que los de los controles. Además, la disminución de sueño incrementa el número de articulaciones dolorosas y la intensidad de dolor. Se encontró que la pérdida de sueño, en oposición a la fragmentación del sueño, tiene un papel único en la inducción diferencial de los síntomas de dolor en los pacientes con artritis reumatoide. Por otro lado, se ha encontrado que la calidad del sueño es un factor importante que contribuye a la deficiencia de la modulación inhibitoria del dolor condicionado en la fibromialgia, por lo tanto, es posible que un mejor tratamiento de las dificultades del sueño dé lugar a una mejora de los síntomas dolorosos en fibromialgia<sup>40</sup>.

Los reportes estadísticos muestran que la ansiedad y la depresión exacerbaban las manifestaciones dolorosas, y esta tríada empeora el insomnio<sup>34-37</sup>. El insomnio y el dolor, a su vez, incrementan las manifestaciones depresivas y ansiosas. La comorbilidad depresión-ansiedad-dolor y la manifestación clínica del insomnio conforman un complejo clínico en el cual se encuentran todas las combinaciones posibles (tabla 1 y fig. 1). Es necesario que el clínico tenga en cuenta todos los aspectos de la relaciones depresión-ansiedad e insomnio-dolor para valorar adecuadamente las posibilidades terapéuticas y la mejoría de los pacientes.

#### **Fisiopatología de la depresión, la ansiedad y los síntomas dolorosos**

Los avances en la investigación biomédica de años recientes indican que los trastornos depresivos y ansiosos comparten aspectos biológicos y ambientales con los trastornos dolorosos crónicos y el insomnio. Entre los factores biológicos, se han encontrado determinantes genéticos que incluyen genes que regulan la señalización de neurotransmisores y citocinas neurotróficas e inflamatorias. Entre los factores ambientales de riesgo, se encuentran el estrés psicosocial, especialmente cuando es continuo, y la enfermedad en



**Figura 1 – Aproximación acorde con los datos epidemiológicos de la concomitancia, el solapamiento y la comorbilidad del trastorno depresivo y el trastorno de ansiedad en relación con las manifestaciones de dolor e insomnio. Obsérvese que las entidades individuales ocupan menos área que el conjunto fusionado. Se muestran todas las posibilidades de combinación; los porcentajes se refieren a estimaciones epidemiológicas de comorbilidad.**

general, los cuales promueven, en individuos vulnerables, cambios en la sensibilidad de los receptores de glucocorticoides en el sistema nervioso y otros órganos, disfunción del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, alteraciones en las funciones autonómicas y aumento en la producción y la liberación de citocinas proinflamatorias; todo lo cual confluente en variaciones estructurales y funcionales del sistema nervioso (tabla 2). La vía fisiopatológica común tiene que ver con alteraciones en el soporte neurotrófico y de la interacción glia-neurona, que ocasionan un fenómeno de sensibilización central al dolor, asociada por la misma vía a las manifestaciones depresivas y ansiosas y las alteraciones del sueño. La concomitancia de los 4 componentes clínicos adquiere un carácter biológico sinérgico que se asocia a la naturaleza progresiva y la tendencia

**Tabla 2 – Similitudes etiológicas, funcionales y estructurales entre el dolor crónico, la depresión y la ansiedad**

- Los síntomas depresivo-ansiosos y los síntomas dolorosos pueden desencadenarse o agravarse por el estrés<sup>29,41-43</sup>
- El sistema de circuitos involucrados en la modulación del dolor tiene elementos comunes con los circuitos de regulación de la respuesta al estrés y el estado de ánimo<sup>44,45</sup>
- Los estudios de resonancia magnética nuclear muestran que la corteza anterior del cíngulo es fundamental en el reconocimiento de la experiencia del afecto negativo en respuesta al dolor físico, área que también media en procesos de malestar asociados a exclusión social<sup>46,47</sup>
- Las transmisión del dolor emocional y el dolor corporal comparte los mismos tractos en el sistema nervioso central<sup>48</sup>
- Se han descrito cambios funcionales y estructurales de la amígdala y el hipocampo en trastornos del afecto y enfermedades dolorosas<sup>49,50</sup>
- La disfunción de las estructuras límbicas contribuye a las perturbaciones en el funcionamiento neuroendocrino, autónomo e inmunitario que pueden influir en la generación o el agravamiento de los síntomas del estado de ánimo y el dolor<sup>51-53</sup>
- La activación excesiva del sistema simpático, combinada con la elevada producción de citocinas proinflamatorias, desempeña un papel en la etiología depresiva y dolorosa<sup>54</sup>
- En las células, se han señalado alteraciones en la relación neurona-glia en los síntomas tanto dolorosos como afectivos<sup>55,56</sup>
- En la depresión-ansiedad y el dolor crónico se ha comprobado a escala molecular disfunción glutamatergica y alteraciones de las cascadas de señalización intracelular y el soporte neurotrófico<sup>57-59</sup>

a la perpetuación de estos trastornos, especialmente cuando no se tratan adecuadamente.

Se ha apuntado en investigaciones recientes que, en la depresión, la ansiedad y el dolor crónico, se desarrollan procesos de neurosensibilización, un fenómeno análogo al *kindling* descrito en la epilepsia y que consiste en un incremento persistente de la reactividad neuronal, que tanto en la depresión como en el dolor crónico tienen los mismos orígenes neurobiológicos, como cambios neuroplásticos y cambios en la expresión génica. Algunos autores han considerado la neurosensibilización como el fundamento de una etiología común del dolor crónico, la depresión y los trastornos de ansiedad<sup>60-63</sup>; en todos los casos, se genera un proceso fisiopatológico en el que las manifestaciones se asocian principalmente a circunstancias endógenas, y tienen menos relevancia aspectos estresantes externos como traumatismos, enfermedades dolorosas y/o estrés psicosocial, factores que inicialmente desencadenan el proceso en un sujeto genéticamente vulnerable (fig. 2). Tanto en la depresión como en el dolor, la neurosensibilización hace que las manifestaciones clínicas sean cada vez más espontáneas, persistentes y graves<sup>60,63</sup>.

En el año 2000 se planteó la primera hipótesis relacionada con la patogenia de la depresión, fundamentada en una alteración de la neurogénesis en el hipocampo<sup>64</sup>. Posteriormente se comprobaron cambios similares en circunstancias de ansiedad y dolor crónico<sup>65-67</sup>, y se propuso un sustrato clínico y fisiopatológico común (tabla 2). En todos los casos, los cambios se han relacionado con alteraciones en sustancias como el factor neurotrófico derivado del cerebro (*Brain Derived Neurotrophic Factor* [BDNF]) y otras sustancias como

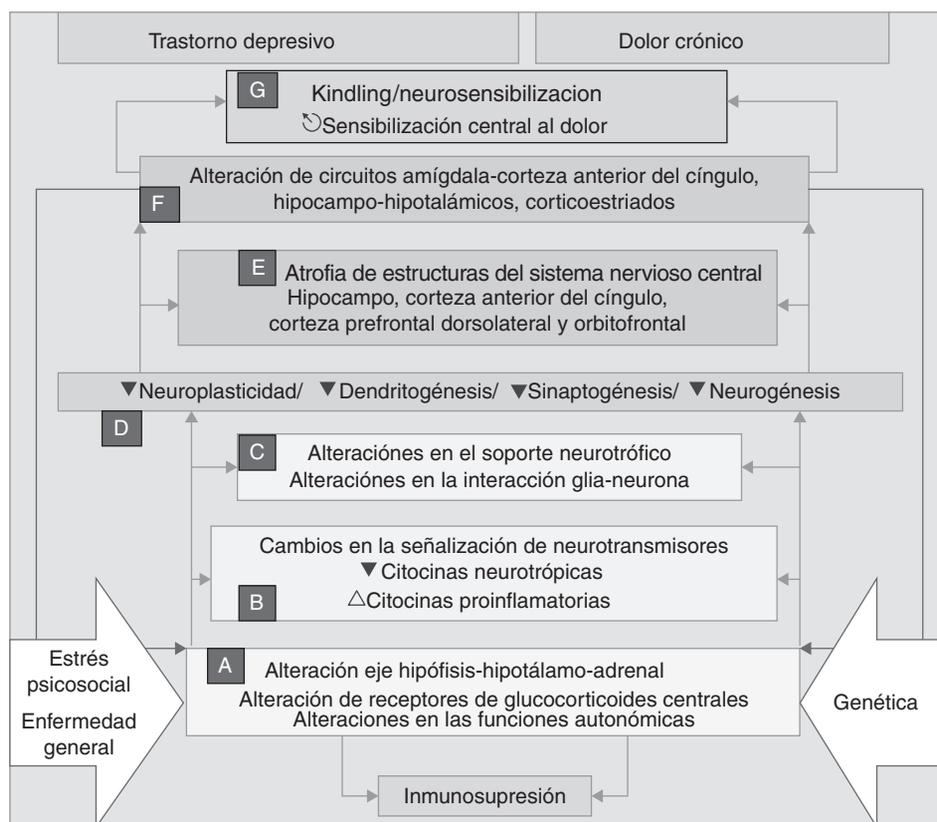
la serotonina que sustentan la vitalidad neuronal y glial. Teniendo en cuenta estos aspectos, es llamativo que en la depresión mayor, como en las manifestaciones dolorosas crónicas, haya un curso progresivo hacia alteraciones cognitivas relacionadas posiblemente con los cambios estructurales en el cerebro, especialmente en la corteza prefrontal medial, la corteza anterior del cíngulo y el hipocampo<sup>68</sup>.

En términos generales, se ha establecido que los genes implicados en la enfermedad mental no determinan el desarrollo de una enfermedad específica, sino que los rasgos endofenotípicos incrementan el riesgo de morbilidad psiquiátrica<sup>69-71</sup>. Se ha señalado en diferentes trabajos que el alelo corto del gen promotor del 5HTTTPR aumenta la probabilidad de depresión e ideación suicida solo si las personas se encuentran expuestas a factores estresantes ambientales; si este factor ambiental es mínimo, es posible que no se desarrolle el cuadro clínico<sup>71,72</sup>. En el trastorno depresivo mayor y el suicidio, el alelo Val66Met se manifiesta con una actividad disminuida del BDNF y se ha asociado a cambios cerebrales estructurales como la reducción de la materia gris en las corteza prefrontal dorsolateral, la corteza prefrontal orbital lateral y el hipocampo. Se ha observado la relación del gen del BDNF en la modulación de la capacidad de recuperación celular, la neuroplasticidad y la neurogénesis<sup>73-75</sup>. Por otro lado, se ha descrito una relación entre las manifestaciones de dolor crónico y la disminución bilateral del tamaño del hipocampo en el dolor crónico de espalda y el síndrome de dolor regional complejo<sup>76</sup>. Tanto en los trastornos depresivos como en el dolor crónico, los cambios potencian el riesgo de alteraciones en el circuito límbico amígdala-corteza anterior del cíngulo y en el eje hipofisis-hipotálamo-adrenal<sup>77,78</sup>. El mecanismo genético que podría vincular las alteraciones en estos circuitos es la epistasis, fenómeno que consiste en la interacción entre alelos presentes en diferentes locus y ocurre cuando 2 pares de genes afectan a la misma característica.

El polimorfismo genético de la depresión se ha relacionado con receptores de serotonina y con las enzimas catecol-o-metiltransferasa, citocinas proinflamatorias, receptores de opioides, receptores de glutamato, factor liberador de corticotropina y genes de receptores de dopamina; se ha implicado a los mismos genes en la génesis de las manifestaciones dolorosas<sup>79-81</sup>. La tabla 3 resume la correspondencia de los

**Tabla 3 – Genes implicados en la vulnerabilidad al trastorno depresivo mayor y el dolor agudo y crónico**

Genes que regulan el locus promotor del transportador de serotonina (5HTTTPR) <sup>82,83</sup>
Genes del receptor de serotonina 5HT2A <sup>84-86</sup>
Genes de la enzima catecol-o-metil transferasa (COMT) <sup>87-89</sup>
Genes de la citocina proinflamatoria interleucina 6 <sup>90</sup>
Genes del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) <sup>91</sup>
Genes de los receptores de opioides <sup>92,93</sup>
Genes de la citocina proinflamatoria interleucina 1 <sup>94-96</sup>
Genes del receptor de glutamato <sup>97</sup>
Genes que regulan la síntesis y la actividad del factor liberador de corticotropina (CRF) <sup>98</sup>
Genes del receptor de dopamina D4 <sup>93,99,100</sup>



**Figura 2 – El estrés, la enfermedad general y los factores genéticos son el terreno en el cual se desencadenan los procesos que confluyen en manifestaciones clínicas de depresión, ansiedad, dolor e insomnio. Se inician con alteraciones autonómicas y en el eje neuroendocrino (A) que desencadenan cambios neuroquímicos (B) y en el soporte trófico (C), lo cual genera alteraciones microestructurales (D) y posteriormente macroestructurales (E) y funcionales (F), con lo que se establece un complejo patológico (G) que puede ser común a las 4 manifestaciones clínicas. Obsérvese la perpetuación del fenómeno psicopatológico por la influencia de (F) en (A) (líneas dobles rojas).**

aspectos genéticos entre el trastorno depresivo mayor y el dolor agudo y crónico.

Se ha planteado que la fibromialgia está relacionada con un déficit en la modulación interna del dolor, especialmente de los mecanismos inhibitorios<sup>101,102</sup>. La neurobiología del dolor implica la regulación de procesos endógenos de inhibición y excitación que incluyen la modulación inhibitoria del dolor condicionado; se postula en este fenómeno que la estimulación nociceptiva cancela otro estímulo nociceptivo si se produce en un sitio del cuerpo distante de la superficie dolorosa. Este sistema implica vías inhibitorias serotoninérgicas, noradrenérgicas y opioidérgicas y causa una reducción de dolor difuso en todo el cuerpo con el efecto emocional asociado. Algunos estudios experimentales han demostrado que la modulación inhibitoria del dolor condicionado es deficiente en la fibromialgia<sup>102-104</sup>. Se considera que esta enfermedad se relaciona con una hiperexcitabilidad central y periférica del sistema nociceptor que se manifiesta como múltiples puntos dolorosos osteotendinosos, hiperalgesia y alodinia.

En los pacientes deprimidos, se describen alteraciones imagenológicas en el sector de la ínsula dorsal anterior donde normalmente ocurren los cambios en pacientes con dolor crónico; esto puede tener un papel en la llamada «alodinia emocional», un concepto en relación con la experiencia

dolorosa de personas con depresión mayor en respuesta a estímulos que normalmente no serían dolorosos<sup>105</sup>. Es de anotar que en personas con trastorno bipolar también se ha observado una comorbilidad con fibromialgia<sup>106-110</sup> y migraña<sup>111-113</sup>. Estudios de imagenología funcional revelan cambios estructurales en la amígdala y la corteza prefrontal y dan soporte al hecho que la depresión bipolar, el sufrimiento por dolor y el sufrimiento por rechazo comparten los mismos circuitos biológicos<sup>114,115</sup>. La bipolaridad y el dolor crónico podría estar relacionados con que algunos medicamentos moduladores del estado de ánimo tienen claros efectos en el control del dolor como la neuralgia del trigémino, el dolor neuropático y la migraña<sup>116</sup>.

## Conclusiones

El conjunto de síntomas de la depresión agrava y acentúa los síntomas dolorosos y, viceversa, una potenciación similar se da con el insomnio y las manifestaciones de ansiedad. La relación entre dolor, alteraciones del sueño y quejas cognitivas establecen un síndrome similar a la depresión que hace difícil discernir los diferentes componentes psicopatológicos<sup>117,118</sup>. Todas estas circunstancias hacen compleja la intervención

terapéutica y con frecuencia la eficacia de los medicamentos no es la adecuada para una sola manifestación, dado el solapamiento que presentan. El conocimiento de la comorbilidad depresión-ansiedad-dolor crónico-insomnio es fundamental en la búsqueda de intervenciones terapéuticas eficaces y asertivas.

Así como el insomnio, por la alta manifestación en el trastorno depresivo, los síntomas dolorosos deberían considerarse expresiones cardinales de los trastornos depresivos. El reconocimiento de que el polimorfismo de los genes relacionados con la inflamación genera susceptibilidad a las manifestaciones depresivas y puede modificar la respuesta a los tratamientos antidepressivos establece que la respuesta inflamatoria no solo es un componente etiopatogénico de la depresión, sino también del estrés y el dolor; de igual manera, la similitud en la aproximación con imágenes indica no solo analogía estructural, sino funcional y fisiopatológica<sup>119,120</sup>.

## Financiación

Recursos de investigación procedentes de la Fundación Valle del Lili y la Universidad Icesi de Cali, Colombia.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

- Hudson JI, Pope HG. The concept of affective spectrum disorder: relationship to fibromyalgia and other syndromes of chronic fatigue and chronic muscle pain. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1994;8:839-56.
- Kato K, Sullivan PF, Evengard B, Pedersen NL. A population-based twin study of functional somatic syndromes. *Psychol Med*. 2009;39:497-505.
- Jaracz J, Gattner K, Jaracz K, Górna K. Unexplained painful physical symptoms in patients with major depressive disorder: prevalence, pathophysiology and management. *CNS Drugs*. 2016;30:293-304.
- Sherbourne CD, Asch SM, Shugarman LR, Goebel JR, Lanto AB, Rubenstein LV, et al. Early identification of co-occurring pain, depression and anxiety. *J Gen Intern Med*. 2009;24:620-5.
- Hudson JI, Arnold LM, Keck PE Jr, Auchenbach MB, Pope HG Jr. Family study of fibromyalgia and affective spectrum disorder. *Biol Psychiatry*. 2004;56:884-91.
- Clark L. The anxiety and depressive disorders. Descriptive psychopathology and differential diagnosis. En: Kendall P, Watson D, editores. *Anxiety and depression: distinctive and overlapping features*. San Diego: Academic; 1989.
- Benatti C, Blom JM, Rigillo G, Alboni S, Zizzi F, Torta R, et al. Disease-induced neuroinflammation and depression. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2016;15:414-33.
- Thase ME. Managing medical comorbidities in patients with depression to improve prognosis. *J Clin Psychiatry*. 2016;77 Suppl 1:22-7.
- Coplan JD, Aaronson CJ, Panthangi V, Kim Y. Treating comorbid anxiety and depression: Psychosocial and pharmacological approaches. *World J Psychiatry*. 2015;22:366-78.
- Winkler P, Horáček J, Weissová A, Šustr M, Brunovský M. Physical comorbidities in depression co-occurring with anxiety: a cross sectional study in the Czech primary care system. *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12:15728-38.
- Xie J, Bi Q, Li W, Shang W, Yan M, Yang Y, et al. Positive and negative relationship between anxiety and depression of patients in pain: a bifactor model analysis. *PLoS ONE*. 2012;7:1-7.
- Romera I, Montejo AL, Caballero F, Caballero L, Arbesú J, Polavieja P, et al. Functional impairment related to painful physical symptoms in patients with generalized anxiety disorder with or without comorbid major depressive disorder: post hoc analysis of a cross-sectional study. *BMC Psychiatry*. 2011;21:11-69.
- Yi TI, Kim BK, Ha SA, Lim JY. The relationships between determination of treatment success and emotional factors in patients with chronic musculoskeletal pain. *Ann Rehabil Med*. 2014;38:77-83.
- Kluge M, Dittman RW, Lehmann M, Linden M, Wehmeier PM. Muscular complaints and headache are common painful physical symptoms in patients with depression. *Ger J Psychiatry*. 2005;9:101-6.
- Mohr P, Bitter I, Švestka J, Seifritz E, Karamustafalioglu O, Koponen H, et al. Management of depression in the presence of pain symptoms. *Psychiatria Danubina*. 2010;22:4-13.
- Vaccarino A, Sills T, Evans K, Kalali A. Multiple pain complaints in patients with major depressive disorder. *Psychosom Med*. 2009;71:159-62.
- Geerlings SW, Twisk JW, Beekman AT, Deeg DJ, Van Tilburg W. Longitudinal relationship between pain and depression in older adults: sex, age and physical disability. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2002;37:23-30.
- Dueñas HJ, Dwight T, McBride ME, Brnabic A, Semper LA, Holmgren D, et al. Effectiveness of antidepressants in the treatment of major depressive disorder in Latin America. *Int J Psychiatr Clin Practice*. 2007;11:129-39.
- Rodríguez MR, Rincón HG, Velasco MM, Hernández CA, Ramos ML, González JA. Prevalencia de trastornos mentales en una población que demanda servicios de salud en una IPS de baja complejidad y su asociación con la ideación suicida y la discapacidad percibida. *Rev Fac Nac Salud Pública*. 2012;30:141-51.
- Rincón-Hoyos H, Rodríguez M, Villa A, Hernández C, Ramos M. ¿Sería útil la depuración de los trastornos mentales comunes en pacientes hiperfrecuentadores de servicios de salud en cuidado primario. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2012;41:855-66.
- Rodríguez-Lopez M, Arrivillaga M, Holguín J, León H, Ávila A, Hernández C <ET AL>. Perfil del paciente hiperfrecuentador y su asociación con el trastorno ansioso depresivo en servicios de atención primaria de cali, colombia. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2016;33:478-88.
- Fietta P, Fietta P, Manganelli P. Fibromyalgia and psychiatric disorders. *Acta Biomed*. 2007;78:88-95.
- Arnold LM, Leon T, Whalen E, Barrett J. Relationships among pain and depressive and anxiety symptoms in clinical trials of pregabalin in fibromyalgia. *Psychosomatics*. 2010;51:489-97.
- Gustorff B, Dorner T, Likar R, Grisold W, Lawrence K, Schwarz F, et al. Prevalence of self-reported neuropathic pain and impact on quality of life: a prospective representative survey. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2008;52:132-6.
- Boogaard S, Heymans MW, Patijn J, de Vet HC, Faber CG, Peters ML, et al. Predictors for persistent neuropathic pain a Delphi survey. *Pain Physician*. 2011;14:559-68.
- García-Campayo J, Caballero F, Perez M, López V. Pain related factors in newly diagnosed Generalized Anxiety Disorder patients. *Actas Esp Psiquiatr*. 2012;40:177-86.

27. Ha JY, Kim ES, Kim HJ, Park SJ. Factors associated with depressive symptoms in patients with chronic low back pain. *Ann Rehabil Med*. 2011;35:710-8.
28. Antonaci F, Nappi G, Galli F, Manzoni GC, Calabresi P, Costa A. Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical findings. *J Headache Pain*. 2011;12:115-25.
29. Ashina S, Serrano D, Lipton RB, Maizels M, Manack AN, Turkel CC, et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic migraine. *J Headache Pain*. 2012;13:615-24.
30. Romera I, Fernández-Pérez S, Montejo AL, Caballero F, Caballero L, Arbesú JÁ, et al. Generalized anxiety disorder, with or without co-morbid major depressive disorder, in primary care: prevalence of painful somatic symptoms, functioning and health status. *J Affect Disord*. 2010;127(1-3):160-8.
31. Hadjistavropoulos H, Hadjistavropoulos T. The relevance of health anxiety to chronic pain: research findings and recommendations for assessment and treatment. *Curr Pain Headache Rep*. 2003;7:98-104.
32. Picariello F, Ali S, Moss-Morris R, Chalder T. The most popular terms for medically unexplained symptoms: the views of CFS patients. *J Psychosom Res*. 2015;78:420-6.
33. Nowicki Z, Grabowski K, Cubała WJ, Nowicka-Sauer K, Zdrojewski T, Rutkowski M, et al. Prevalence of self-reported insomnia in general population of Poland. *Psychiatr Pol*. 2016;50:165-73.
34. Moreno CR, Lowden A, Vasconcelos S, Marqueze EC. Musculoskeletal pain and insomnia among workers with different occupations and working hours. *Chronobiol Int*. 2016;33:749-53.
35. Kim SH, Lee DH, Yoon KB, An JR, Yoon DM. Factors associated with increased risk for clinical insomnia in patients with chronic neck pain. *Pain Physician*. 2015;18:593-8.
36. Chiu Y, Silma A, Macfarlane G, Ray D, Gupta A, Dickens C, et al. Poor sleep and depression are independently associated with a reduced pain threshold: results of a population based study. *Pain*. 2005;115:316-21.
37. Tang NK, Wright KJ, Salkovskis PM. Prevalence and correlates of clinical insomnia co-occurring with chronic back pain. *J Sleep Res*. 2007;16:85-95.
38. Power JD, Perruccio AV, Badley EM. Pain as a mediator of sleep problems in arthritis and other chronic conditions. *Arthritis Rheum*. 2005;53:911-9.
39. Irwin MR, Olmstead R, Carrillo C, Sadeghi N, FitzGerald JD, Ranganath VK, et al. Sleep loss exacerbates fatigue, depression, and pain in rheumatoid arthritis. *Sleep*. 2012;35:537-43.
40. Paul-Savoie E, Marchand S, Morin M, Bourgault P, Brissette N, Rattanavong V, et al. Is the deficit in pain inhibition in fibromyalgia influenced by sleep impairments. *Open Rheumatol J*. 2012;6:296-302.
41. Yavuz BG, Aydinlar EI, Dikmen PY, Incesu C. Association between somatic amplification, anxiety, depression, stress and migraine. *J Headache Pain*. 2013;25:14-53.
42. Kroenke K, Outcalt S, Krebs E, Bair MJ, Wu J, Chumbler N, et al. Association between anxiety, health-related quality of life and functional impairment in primary care patients with chronic pain. *Gen Hosp Psychiatry*. 2013;35:359-65.
43. Blozik E, Laptinskaya D, Herrmann-Lingen C, Schaefer H, Kochen MM, Himmel W, et al. Depression and anxiety as major determinants of neck pain: a cross-sectional study in general practice. *BMC Musculoskelet Disord*. 2009;26:10-3.
44. Borsook D, Becerra L. Phenotyping central nervous system circuitry in chronic pain using functional MRI: considerations and potential implications in the clinic. *Curr Pain Headache Rep*. 2007;11:201-7.
45. Valet M, Gündel H, Sprenger T, Sorg C, Mühlau M, Zimmer C, et al. Patients with pain disorder show gray-matter loss in pain-processing structures: a voxel-based morphometric study. *Psychosom Med*. 2009;71:49-56.
46. Jaillard A, Ropper AH. Pain, heat, and emotion with functional MRI. *N Engl J Med*. 2013;368:1447-9.
47. MacLulich AM, Ferguson KJ, Wardlaw JM, Starr JM, Deary IJ, Seckl JR. Smaller left anterior cingulate cortex volumes are associated with impaired hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation in healthy elderly men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91:1591-4.
48. Rottmann S, Jung K, Vohn R, Ellrich J. Long-term depression of pain-related cerebral activation in healthy man: an fMRI study. *Eur J Pain*. 2010;14:615-24.
49. Berna C, Leknes S, Holmes EA, Edwards RR, Goodwin GM, Tracey I. Induction of depressed mood disrupts emotion regulation neurocircuitry and enhances pain unpleasantness. *Biol Psychiatry*. 2010;67:1083-90.
50. Robinson MJ, Edwards SE, Iyengar S, Bymaster F, Clark M, Katon W. Depression and pain. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2009;14:5031-51.
51. Bellingrath S, Behnken A, Arolt V, Zwanzger P. A response to the commentary "The role of mineralocorticoid receptor dysregulation in the neurocognitive impairment of patients recovered from depression" by Preston, S., Watson, S. and Gallagher, P. on "Associations between cognitive performance and cortisol reaction to the DEX/CRH test in patients recovered from depression" by Behnken, A., Bellingrath, S., Symanczik, J. P., Rieck, M. J., Zavorotnyy, M., Domschke, K, et al. *Psychoneuroendocrinology*. 2013;38:461-2.
52. Martin EI, Ressler KJ, Binder E, Nemeroff CB. The neurobiology of anxiety disorders: brain imaging, genetics, and psychoneuroendocrinology. *Clin Lab Med*. 2010;30:865-91.
53. Gotlib IH, Joormann J, Minor KL, Hallmayer J. HPA axis reactivity: a mechanism underlying the associations among 5-HTTLPR, stress, and depression. *Biol Psychiatry*. 2008;63:847-51.
54. Strouse TB. The relationship between cytokines and pain/depression: a review and current status. *Curr Pain Headache Rep*. 2007;11:98-103.
55. Maletic V, Raison CL. Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2009;14:5291-338.
56. Syková E, Chvátal A. Glial cells and volume transmission in the CNS. *Neurochem Int*. 2000;36(4-5):397-409.
57. Stratinaki M, Varidakis A, Mitsi V, Ghose S, Magida J, Dias C, et al. Regulator of G protein signaling 4 [corrected] is a crucial modulator of antidepressant drug action in depression and neuropathic pain models. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110:8254-9.
58. Norman GJ, Karelina K, Zhang N, Walton JC, Morris JS, Devries AC. Stress and IL-1beta contribute to the development of depressive-like behavior following peripheral nerve injury. *Mol Psychiatry*. 2010;15:404-14.
59. Chao MV, Rajagopal R, Lee FS. Neurotrophin signalling in health and disease. *Clin Sci (Lond)*. 2006;110:167-73.
60. Kendler KS, Thornton LM, Gardner CO. Stressful life events and previous episodes in the etiology of major depression in women: an evaluation of the kindling hypothesis. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1243-51.
61. Miller L. Neurosensitization A model for persistent disability in chronic pain, depression, and posttraumatic stress disorder following injury. *Neuro Rehabil*. 2000;14:25-32.
62. Melemedjian OK, Khoutorsky A. Translational control of chronic pain. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;131:185-213.

63. Post R. Kindling and sensitization as models for affective episode recurrence, cyclicality, and tolerance phenomena. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007;31:858-73.
64. Jacobs BL. Adult brain neurogenesis and depression. *Brain Behav Immun.* 2002;16:602-9.
65. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S, Levy RM, Harden RN, Parrish TB, et al. Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci.* 2004;24:10410-5.
66. Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, Wood PB, Chizh BA, Bushnell MC. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain. *J Neurosci.* 2007;27:4004-7.
67. Terrill AL, Molton IR, Ehde DM, Amtmann D, Bombardier CH, Smith AE, et al. Resilience, age, and perceived symptoms in persons with long-term physical disabilities. *J Health Psychol.* 2016;21:640-9.
68. Luerding R, Weigand T, Bogdahn U, Schmidt-Wilcke T. Working memory performance is correlated with local brain morphology in the medial frontal and anterior cingulate cortex in fibromyalgia patients: structural correlates of pain-cognition interaction. *Brain.* 2008;131:3222-31.
69. Dreher JC, Kohn P, Kolachana B, Weinberger DR, Berman KF. Variation in dopamine genes influences responsivity of the human reward system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:617-22.
70. Bradley RG, Binder EB, Epstein MP, Tang Y, Nair HP, Liu W, et al. Influence of child abuse on adult depression: moderation by the corticotropin-releasing hormone receptor gene. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65:90-200.
71. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science.* 2003;301:386-9.
72. Kendler KS, Kuhn JW, Vittum J, Prescott CA, Riley B. The interaction of stressful life events and a serotonin transporter polymorphism in the prediction of episodes of major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:529-35.
73. Dwivedi Y, Rizavi HS, Conley RR, Roberts RC, Tamminga CA, Pandey GN, et al. Altered gene expression of brain-derived neurotrophic factor and receptor tyrosine kinase B in postmortem brain of suicide subjects. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60:804-15.
74. Pezawas L, Verchinski BA, Mattay VS, Callicott JH, Kolachana BS, Straub RE, et al. The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. *J Neurosci.* 2004;24:10099-102.
75. Frodl T, Schule C, Schmitt G, Born C, Baghai T, Zill P, et al. Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64:410-6.
76. Mutso AA, Radzicki D, Baliki MN, Huang L, Banisadr G, Centeno MV, et al. Abnormalities in hippocampal functioning with persistent pain. *J Neurosci.* 2012;32:5747-56.
77. Kaufman J, Yang BZ, Douglas-Palumberi H, Grasso D, Lipschitz D, Houshyar S, et al. Brain-derived neurotrophic factor-5-HTTLPR gene interactions and environmental modifiers of depression in children. *Biol Psychiatry.* 2006;59:673-80.
78. Chen CH, Ridler K, Suckling J, Williams S, Fu CH, Merlo-Pich E, et al. Brain imaging correlates of depressive symptom severity and predictors of symptom improvement after antidepressant treatment. *Biol Psychiatry.* 2007;62:407-14.
79. Jabbi M, Korf J, Kema IP, Hartman C, van der Pompe G, Minderaa RB, et al. Convergent genetic modulation of the endocrine stress response involves polymorphic variations of 5-HTT, COMT and MAOA. *Mol Psychiatry.* 2007;12:483-90.
80. Cerasa A, Gioia MC, Labate A, Liguori M, Lanza P, Quattrone A. Impact of catechol-O-methyltransferase Val(108/158) Met genotype on hippocampal and prefrontal gray matter volume. *Neuroreport.* 2008;19:405-8.
81. Dannlowski U, Ohrmann P, Konrad C, Domschke K, Bauer J, Kugel H, et al. Reduced amygdala-prefrontal coupling in major depression: association with MAOA genotype and illness severity. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2009;12:11-22.
82. Hennings A, Zill P, Rief W. Serotonin transporter gene promoter polymorphism and somatoform symptoms. *J Clin Psychiatry.* 2009;70:1536-9.
83. Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, Glatzeder K, Stratz T, Schwarz M, et al. The T102C polymorphism of the 5-HT2A-receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiol Dis.* 1999;6:433-9.
84. Klengel T, Heck A, Pfister H, Brückl T, Hennings JM, Menke A, et al. Somatization in major depression—clinical features and genetic associations. *Acta Psychiatr Scand.* 2011;124:317-28.
85. Nicholl BI, Holliday KL, Macfarlane GJ, Thomson W, Davies KA, O'Neill TW, et al. Association of HTR2A polymorphisms with chronic widespread pain and the extent of musculoskeletal pain: results from two population-based cohorts. *Arthritis Rheum.* 2011;63:810-8.
86. Holliday KL, Macfarlane GJ, Nicholl BI, Creed F, Thomson W, McBeth J. Genetic variation in neuroendocrine genes associates with somatic symptoms in the general population: results from the EPIFUND study. *J Psychosom Res.* 2010;68:469-74.
87. Omair A, Lie BA, Reikeras O, Holden M, Brox JI. Genetic contribution of catechol-O-methyltransferase variants in treatment outcome of low back pain: a prospective genetic association study. *MC Musculoskelet Disord.* 2012;21:13-76.
88. Desmeules J, Piguat V, Besson M, Chabert J, Rapiti E, Rebsamen M, et al. Psychological distress in fibromyalgia patients: a role for catechol-O-methyl-transferase Val158met polymorphism. *Health Psychol.* 2012;31:242-9.
89. Fijal B, Perlis RH, Heinloth AN, Houston JP. The association of single nucleotide polymorphisms in the catechol-O-methyltransferase gene and pain scores in female patients with major depressive disorder. *J Pain.* 2010;11:910-5.
90. Wong ML, Dong C, Maestre-Mesa J, Licinio J. Polymorphisms in inflammation-related genes are associated with susceptibility to major depression and antidepressant response. *Mol Psychiatry.* 2008;13:800-12.
91. Pezawas L, Verchinski BA, Mattay VS, Callicott JH, Kolachana BS, Straub RE, et al. The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. *J Neurosci.* 2004;24:10099-102.
92. Max MB, Wu T, Atlas SJ, Edwards RR, Haythornthwaite JA, Bollettino AF, et al. A clinical genetic method to identify mechanisms by which pain causes depression and anxiety. *Mol Pain.* 2006;19:2-14.
93. Ho AM, Tang NL, Cheung BK, Stadlin A. Dopamine receptor D4 gene -521C/T polymorphism is associated with opioid dependence through cold-pain responses. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1139:20-6.
94. Illi J, Miaskowski C, Cooper B, Levine JD, Dunn L, West C, et al. Association between pro- and anti-inflammatory cytokine genes and a symptom cluster of pain, fatigue, sleep disturbance, and depression. *Cytokine.* 2012;58:437-47.
95. Traks T, Koido K, Eller T, Maron E, Kingo K, Vasar V, et al. Polymorphisms in the interleukin-10 gene cluster are possibly involved in the increased risk for major depressive disorder. *BMC Med Genet.* 2008;16:9-111.

96. Guimarães AL, de Sá AR, Victoria JM, de Fátima Correia-Silva J, Gomez MV, Gomez RS. Interleukin-1beta and serotonin transporter gene polymorphisms in burning mouth syndrome patients. *J Pain*. 2006;7:654-8.
97. Gratacòs M, Costas J, de Cid R, Bayés M, González JR, Baca-García E, et al., Psychiatric Genetics Network Group. Identification of new putative susceptibility genes for several psychiatric disorders by association analysis of regulatory and non-synonymous SNPs of 306 genes involved in neurotransmission and neurodevelopment. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2009;150B:808-16.
98. Graf C, Kuehne C, Panhuysen M, Puetz B, Weber P, Holsboer F, et al. Corticotropin-releasing hormone regulates common target genes with divergent functions in corticotrope and neuronal cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;362(1-2):29-38.
99. Treister R, Pud D, Ebstein RP, Laiba E, Raz Y, Gershon E, et al. Association between polymorphisms in serotonin and dopamine-related genes and endogenous pain modulation. *J Pain*. 2011;12:875-83.
100. Treister R, Pud D, Ebstein RP, Laiba E, Gershon E, Haddad M, et al. Associations between polymorphisms in dopamine neurotransmitter pathway genes and pain response in healthy humans. *Pain*. 2009;147(1-3):187-93.
101. Julien N, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is associated to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*. 2005;114:295-302.
102. Kosek E, Hansson P. Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects. *Pain*. 1997;70:41-51.
103. Lautenbacher S, Rollman GB. Possible deficiencies of pain modulation in fibromyalgia. *Clin J Pain*. 1997;13:189-96.
104. De Tommaso M, Federici A, Serpino C, Vecchio E, Franco G, Sardaro M, et al. Clinical features of headache patients with fibromyalgia comorbidity. *J Headache Pain*. 2011;12:629-38.
105. Mutschler I, Ball T, Wankerl J, Strigo IA. Pain and emotion in the insular cortex: evidence for functional reorganization in major depression. *Neurosci Lett*. 2012;520:204-9.
106. Aaron LA, Bradley LA, Alarcon GS, Alexander RW, Triana-Alexander M, Martin MY, et al. Psychiatric diagnoses in patient with fibromyalgia are related to health-care seeking behavior rather than to illness. *Arthritis Rheum*. 1995;39:436-45.
107. Wilke WS, Gota CE, Muzina DJ. Fibromyalgia and bipolar disorder: a potential problem. *Bipolar Disord*. 2010;12:514-20.
108. Wallace D, Gotto J. Hypothesis: bipolar illness with complaints of chronic musculoskeletal pain is a form of pseudofibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum*. 2008;37:256-9.
109. Mahmood T, Romans S, Silverstone T. Prevalence of migraine in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 1999;52:239-41.
110. McIntyre RS, Konarski JZ, Wilkins K, Bouffard B, Soczynska JK, Kennedy SH. The prevalence and impact of migraine headache in bipolar disorder: results from the Canadian Community Health Survey. *Headache*. 2006;46:973-82.
111. Low NC, Du Fort GG, Cervantes P. Prevalence, clinical correlates, and treatment of migraine in bipolar disorder. *Headache*. 2003;43:940-9.
112. Oedegaard KJ, Fasmer OB. Is migraine in unipolar depressed patients a bipolar spectrum trait. *J Affect Disord*. 2005;84:233-42.
113. Fasmer OB, Oedegaard KJ. Clinical characteristics of patients with major affective disorders and comorbid migraine. *World J Biol Psychiatry*. 2001;2:149-55.
114. Strakowski SM, Delbello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry*. 2005;10:105-16.
115. Ehnvall A, Mitchell PB, Hadzi-Pavlovic D, Loo C, Breakspear M, Wright A, et al. Pain and rejection sensitivity in bipolar depression. *Bipolar Disord*. 2011;12:59-66.
116. Spina E, Perugi G. Antiepileptic drugs: indications other than epilepsy. *Epileptic Disord*. 2004;6:57-75.
117. Greco T, Eckert G, Kroenke K. The outcome of physical symptoms with treatment of depression. *J Gen Intern Med*. 2004;19:813-8.
118. Paykel ES, Ramana R, Cooper Z, Hayhurst H, Kerr J, Barocka A. Residual symptoms after partial remission: an important outcome in depression. *Psychol Med*. 1995;25:1171-80.
119. Lieb R, Meinlschmidt G, Araya R. Epidemiology of the association between somatoform disorders and anxiety and depressive disorders: an update. *Psychosom Med*. 2007;69:860-3.
120. Dowrick C, Katona C, Peveler R, Lloyd H. Somatic symptoms and depression: diagnostic confusion and clinical neglect. *Br J Gen Pract*. 2005;55:829-30.