



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**DEPRESIÓN Y DOLOR CRÓNICO: LA IMPORTANCIA DE LA SALUD
MENTAL PARA LA CONSERVACIÓN DE LA SALUD FÍSICA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO
DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

**AUTORA: LUISA MAYORGA BARRERA
PROFESORA GUÍA: BQ. DRA. TRINIDAD MARIQUEO CANCINO**

TALCA-CHILE

2022

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2023

Agradecimientos

Agradezco, en primer lugar, a mi familia y amigos, por ser mis pilares fundamentales, por siempre apoyarme y no dejarme dudar de mí misma.

A mis profesores y profesoras, porque sin ellos no hubiese podido llegar hasta esta instancia.

A mi profesora guía, Trinidad Mariqueo Cancino, por apoyarme en la creación de esta memoria.

Y al Fondecyt N° 11220157.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

	Página
Resumen	7
Introducción	8
Objetivo general	10
Objetivos específicos	10
Metodología de búsqueda y organización de la información	11
Marco teórico	12
1. Mecanismo de la nocicepción	12
1.1.Diferentes tipos de nocicepción	14
1.1.1. Fibras A y fibras C	15
2. Dolor crónico y factores psicosociales	16
3. Depresión y dolor crónico	16
4. Estructuras cerebrales involucradas en la depresión y el dolor	18
4.1.Corteza prefrontal	18
4.2.Núcleo Accumbens (NAc)	20
4.3.Amígdala	22
5. Neurotransmisores relacionados al dolor y depresión	26
5.1.Serotonina (5-HT)	26
5.2.Noradrenalina (NA)	29
5.3.Dopamina	31
5.4.Sustancia P	34
6. Modulación descendente del dolor	37
7. Efectos de los antidepresivos en el dolor crónico	38
7.1.Inhibidores de la reabsorción de serotonina (SSRI)	38
7.2.Inhibidores de la reabsorción de serotonina y noradrenalina (SNRI)	40
7.3.Antidepresivos tricíclicos	42
8. Otros medicamentos relacionados al dolor y depresión	43

8.1.Agonistas de dopamina	43
8.2.Antagonista de sustancia P	45
8.3.Gabapentina	46
8.4.Ketamina	47
Conclusión	51
Referencias	53

ÍNDICE DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Núcleos mayores de la amígdala	23
Tabla 2. Efecto positivo de medicamentos sobre depresión y dolor crónico	49
Tabla 3. Dolores crónicos que presentan comorbilidad con depresión	50

ÍNDICE DE FIGURAS

	Página
Fig. 1. Proceso de la nocicepción	13
Fig. 2. Anatomía de los nociceptores	14
Fig. 3. Zonas que conforman la corteza prefrontal	19
Fig. 4. Disección del núcleo y caparazón del NAc	21
Fig. 5. Principales entradas sensoriales, incluidas las nociceptivas, a la amígdala	24
Fig. 6. Estudios de resonancia magnética del circuito mesolímbico	25
Fig. 7. Distribución de la serotonina en el cerebro	26
Fig. 8. Efectos de la disminución de la serotonina	27
Fig. 9. Efectos de la disminución de noradrenalina	30
Fig. 10. El rol central de serotonina y noradrenalina en depresión y dolor	31
Fig. 11. Modelo esquemático de la topografía de la membrana del receptor NK-1	35

RESUMEN

El dolor crónico y la depresión son trastornos muy comunes en la población general, viéndose también una frecuente comorbilidad entre ambos, por eso en esta revisión se busca determinar la relación entre ambas afecciones y si la depresión es capaz de generar dolor crónico en pacientes que la padecen. Dentro de esta revisión se hablará de los mecanismos del dolor, factores psicosociales, estructuras cerebrales que participan en común de ambos trastornos y fármacos que podrían ser de utilidad en el tratamiento de ambas afecciones. Finalmente, se llega a la conclusión de que existe una clara relación entre ambos trastornos, siendo factores de riesgo entre sí, no existiendo claridad de si la depresión puede causar dolor crónico y demostrando que hay fármacos que presentan buena eficacia en el tratamiento, tanto del dolor crónico, como de la depresión.

Palabras clave: nocicepción, dolor, depresión, dolor crónico, comorbilidad.

INTRODUCCIÓN

La Asociación Internacional de Estudio del Dolor (IASP) define el dolor como una “experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada a daño tisular existente o potencial, o descrita en términos de ese dolor”, cuando este dolor perdura por periodos largos de más de 3 meses, sin que exista una cura, se le considera como dolor crónico (1). El dolor crónico es una condición que afecta a al menos 10% de la población mundial, alcanzando entre un 20 a 25% en algunos países y regiones según datos del año 2014 (2).

En términos de dolor, se debe diferenciar que está compuesto por dos elementos principalmente, uno es el componente nociceptivo, el cual está relacionado con el proceso que debe ocurrir para llegar a percibir el dolor de manera fisiológica, el otro componente es el emocional, que ya no tiene que ver con algún daño propiamente tal, por lo que el dolor no es una respuesta se encontrará solamente en casos de daño físico, como resultado puede ser influenciada por emociones que, en primera instancia, no estarían relacionadas directamente con este, gracias a diferentes estudios y análisis de casos se sabe que el dolor puede ser influenciado por el miedo, la desesperación y la impotencia, como algunos ejemplos, sentimiento que también podemos encontrar en cuadros depresivos.

La depresión es uno de los desórdenes mentales más comunes, llegando a afectar a más de 264 millones de personas de todas las edades a nivel mundial, este desorden no es igual a los cambios de ánimo normales que se sufren diariamente acorde a las situaciones vividas, es una condición médica que afecta negativamente como se siente una persona, causando sensaciones de tristeza y/o pérdida de interés en lo cotidiano y en actividades que se solían disfrutar realizar, la sensación de tristeza causada por la depresión es mucho más

asfixiante que la tristeza normal y como es incontrolable causa problemas en el diario vivir de las personas que la padecen (3).

Al igual que el dolor crónico, la depresión puede ser incapacitante, causando problemas emocionales y físicos que impiden vivir una vida “normal”.

Comúnmente la depresión se encuentra relacionada con el dolor crónico como consecuencia de este, sin embargo, con esta revisión bibliográfica se busca exponer la relación opuesta, analizando como la depresión por sí misma puede llevar al desarrollo del dolor crónico y como se potencian mutuamente, siendo de gran interés para el mejor entendimiento de la compleja relación entre estas dos condiciones y de ayuda para analizar posibles tratamientos más efectivos y mejor dirigidos para el dolor crónico en personas con depresión.

OBJETIVOS

1. Objetivo General

Exponer cómo la depresión se relaciona con el dolor crónico.

2. Objetivos Específicos

2.1. Presentar los cambios fisiológicos que ocurren en la depresión.

2.2. Conocer los diferentes mecanismos del dolor crónico.

2.3. Mostrar la relación entre la depresión y el dolor crónico.

2.4. Sugerir el nivel de importancia de la depresión en el dolor crónico.

METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN

DE LA INFORMACIÓN

En esta revisión bibliográfica se realizó una investigación sobre la posibilidad de que personas con depresión sufran dolor crónico causado por esta. Para esto se realizó la búsqueda de documentos científicos de diversas revistas para obtener información confiable y que sean aptos para el fin de esta revisión. Con este fin se ingresó a las bases de datos Scopus, ScienceDirect, Cochrane y PubMed, en donde se ingresaron búsquedas como Nociception, Pain, Depression, Pain AND Depression, Pain AND Nucleus Accumbens, Depression AND Nucleus Accumbens, Mechanism of Pain, entre otros, ajustando las palabras claves de búsqueda de acuerdo a lo que se quería encontrar específicamente, de modo de acotar los artículos entregados por las bases de datos, con la finalidad de revisar las investigaciones, estudios y publicaciones relacionadas con el tema de interés, incorporando información reciente e información clásica.

MARCO TEÓRICO

1. MECANISMO DE LA NOCICEPCIÓN

Dentro del cuerpo humano se pueden encontrar una subpoblación de fibras nerviosas que son conocidas con el nombre de nociceptores, los cuales están a cargo de detectar estímulos, ya sean de tipo térmico, mecánico o químico, que luego serán percibidos como dolorosos. Para que estos estímulos activen a los nociceptores deben alcanzar un rango nocivo. Es por eso por lo que el proceso de nocicepción es esencial para la supervivencia y la mantención del bienestar de las personas, ya que es un mecanismo de alerta (4).

Los nociceptores se encuentran en el sistema nervioso periférico y en los ganglios de la raíz dorsal y trigémino, pueden ser polimodales y activados por más de un tipo de estímulo nocivo (5).

Como se muestra en la figura 1, el primer paso del proceso nociceptivo es la transducción, donde el estímulo llega a los nociceptores periféricos en rangos nocivos, luego de esto la fibra nerviosa va a transmitir la señal por el axón hasta llegar a la médula espinal donde ocurre la modulación, esta dará paso a la percepción del dolor una vez llegue al cerebro y sea interpretada (6).

Como el dolor en sí es una percepción que debe ser procesada en el cerebro, la nocicepción y el dolor pueden considerarse como procesos separados, pudiendo sentir dolor sin necesidad de un entrada nociceptiva o estímulo, o por otro lado puede haber una corriente nociceptiva que no será percibida como algo doloroso (5).

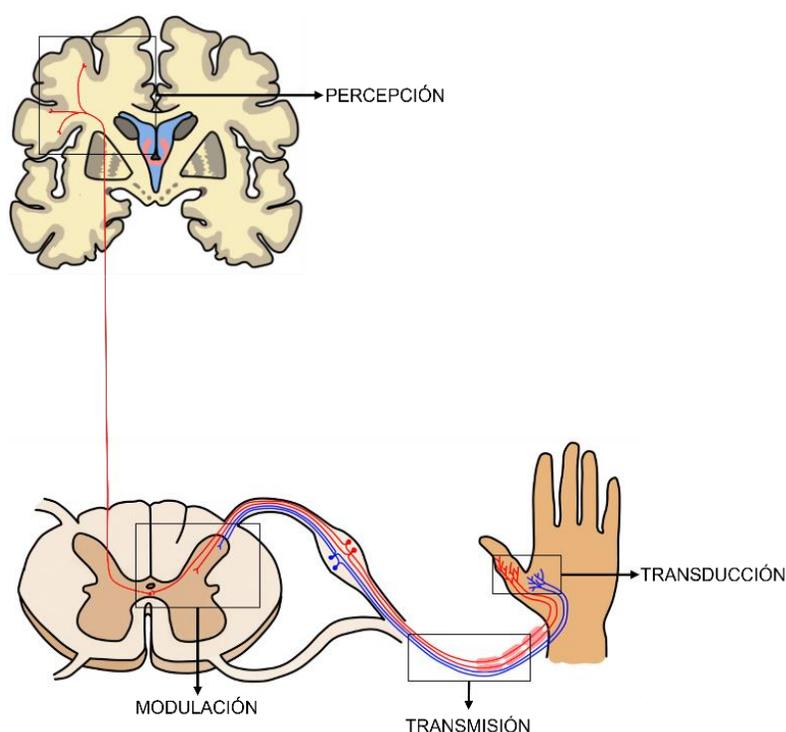


Figura 1. Proceso de la nocicepción. Nociceptores periféricos en color rojo (representando las fibras A) y en color azul (representando las fibras C) formando parte de la transducción y transmisión hasta llegar a la médula espinal, donde se modula la señal, en color rojo el nervio que lleva la señal hasta el cerebro, donde es recibida por el tálamo (estructura triangular en el cerebro), desde donde se envía la señal hasta la corteza cerebral para la percepción. Elaboración propia, Mayorga, L., 2021.

1.1.DIFERENTES TIPOS DE NOCICEPCIÓN

Las aferentes cutáneas pueden categorizarse en dos grandes grupos, dependiendo de su calibre y de si cuentan o no con mielinización, estas aferentes se encuentran en los ganglios de la raíz dorsal. Por un lado, están las fibras A, que son de mayor calibre y cuentan con vainas de mielina, por el contrario, están las fibras C que son de un calibre menor y no cuentan con mielinización, es decir son amielínicas (Fig. 2). De acuerdo con las características presentadas en cada tipo de fibra, las fibras A serán las encargadas de transmitir potenciales de acción de manera más rápida, mientras que las fibras C transmitirán potenciales más lento (7).

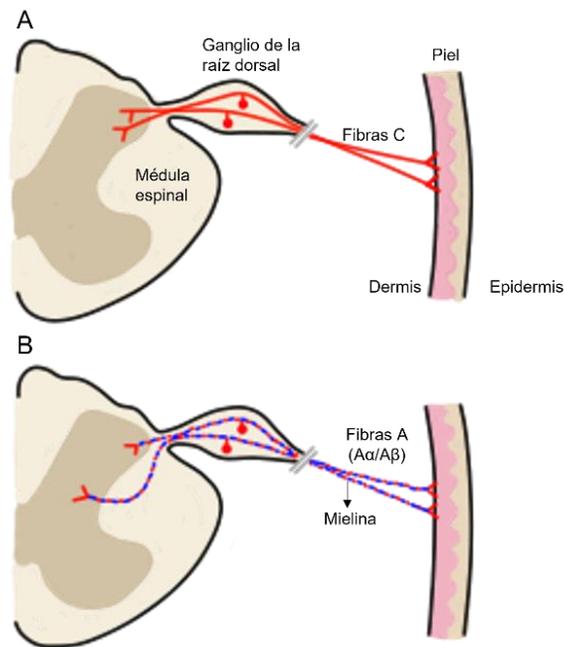


Figura 2. Anatomía de los nociceptores. (A) Representación de las fibras C y (B) de las fibras A llevando las señales desde la dermis hasta la médula espinal. Tomado y adaptado de Dubin et al, 2010 (9).

Dentro de las fibras A existe una subdivisión, separándose en fibra $A\delta$ y fibras $A\beta$. Las fibras $A\delta$ están más finamente mielinizadas que las fibras $A\beta$, que poseen una mielinización más robusta, estas segundas se encuentran en cuerpos celulares grandes, encargándose de la conducción rápida de señales desde estos hacia el cerebro. Las fibras C, por otro lado, se encuentran en cuerpos celulares más pequeños y al no contar con mielinización, conducen señales de manera lenta (8).

1.1.1. FIBRAS A Y FIBRAS C

Las fibras A y C son conocidas como aferentes primarias. Las fibras $A\delta$, que están finamente mielinizadas, son de un diámetro menor, lo que significa que va a encontrarse transmitiendo señales de manera más lenta y sus umbrales para poder activarse son más altos, éstas llevan información principalmente a las láminas superficiales y profundas de la asta dorsal, al igual que a la lámina circuncanular. Por otra parte, las fibras $A\beta$, que están gruesamente mielinizadas, son capaces de llevar señales de manera mucho más rápida, por lo que se les relaciona con el dolor agudo y llevan información a las láminas más profundas de la asta dorsal (7, 9).

Las fibras C son amielínicas, además son receptoras térmicas y son relevantes ante estímulos de calor en niveles nocivos, llevan información a las láminas superficiales y profundas de la asta dorsal y a la lámina circuncanular, al igual que como lo hacen las fibras $A\delta$. Las fibras C son fibras que están ampliamente distribuidas en el cuerpo, por lo que es difícil encontrar el origen preciso del estímulo que causa la activación de estas, por lo cual se produce una sensación generalizada de dolor (9, 10).

2. DOLOR CRÓNICO Y FACTORES PSICOSOCIALES

El estudio para determinar cómo es que el dolor pasa a convertirse en dolor crónico en seres humanos es amplio y lleva muchos años realizándose. Se han realizado estudios en modelos animales de lesiones neuropáticas y/o inflamatorias que causan una condición de dolor persistente, estos han llevado a pensar que existe una reorganización de los circuitos periféricos y de la medula espinal, quienes se encargan de la transmisión de señales nociceptivas hasta el cerebro (11). Fue George Engel quien presentó el primer modelo biopsicosocial en 1977, este modelo indica que para poder tener completo entendimiento del estado médico de una persona no solo se deben considerar los factores biológicos, sino que también deben estudiarse los factores psicológicos y sociales que afectan a esa persona, por ejemplo, se ha demostrado que estados de catástrofe y el desempleo son predictores muy importantes en el dolor lumbar crónico o lumbago crónico, también desde el lado psicológico se consideran indicadores importantes la ansiedad y altos niveles de angustia (12).

3. DEPRESIÓN Y DOLOR CRÓNICO

Hay diversos estudios que indican que la depresión es una de las consecuencias psicológicas que provoca el sufrir de dolor crónico, estudios clínicos han revelado que hasta el 85% de los pacientes con dolor crónico también son afectados por depresión severa (13), también hay muchos pacientes que sufren de episodios depresivos años antes del comienzo del dolor, sumado a esto si se observan los diferentes síntomas vegetativos y somáticos de la depresión el dolor se encuentra en el segundo lugar, solo después del insomnio (14).

Mujeres que presentan una comorbilidad entre depresión y dolor pélvico crónico han referido que experimentan dolor más severo que aquellas pacientes que no presentan depresión, además de presentar una calidad de vida significativamente más baja. La prevalencia de depresión en pacientes con dolor pélvico crónico se encuentra entre un 26 a 52%, comparado con la población general que se encuentra en un 5 a 10% (15).

Las diferentes regiones cerebrales se encargan de distintos procesos simultáneamente, es por eso por lo que se sabe que las regiones supraespinales encargadas de los procesos emocionales están a su vez interconectadas con aquellas regiones encargadas con el procesamiento del dolor y su modulación, lo que indica que el padecer de síndrome de depresión mayor generaría una mayor predisposición a sufrir de algún dolor crónico (16). Diferentes regiones cerebrales encargadas de manejar el estado de ánimo, como la corteza prefrontal, el anterior cingulado, el tálamo, el hipocampo y la amígdala, se comparten con la vía sensorial relacionada a lesiones (13).

4. ESTRUCTURAS CEREBRALES INVOLUCRADAS EN LA DEPRESIÓN Y EL DOLOR

4.1.CORTEZA PREFRONTAL

La corteza prefrontal es una región cerebral que cubre la porción anterior del lóbulo frontal y sus principales funciones son las ejecutivas, como la planificación, resolución de problemas y control social (Fig. 3), la corteza prefrontal dorsolateral juega un rol importante en la modulación cognitiva y afectiva del dolor, estimulación no invasiva en la corteza prefrontal dorsolateral en humano lleva a la modulación de dolor agudo y efectividad en el tratamiento de estadios crónicos. Se ha demostrado una asociación positiva entre la corteza prefrontal y el dolor, esto respaldado por diferentes metanálisis. Se ha demostrado que estímulos nociceptivos van a activar a la corteza prefrontal medial y a la corteza cingulada anterior, generando una mayor actividad de la sustancia gris periacueductal, siendo esta el principal centro de control para la modulación descendente del dolor y la analgesia. En condiciones patológicas se ha observado que la conectividad entre el tálamo y la corteza prefrontal puede contribuir como factor en el dolor crónico (17, 18).

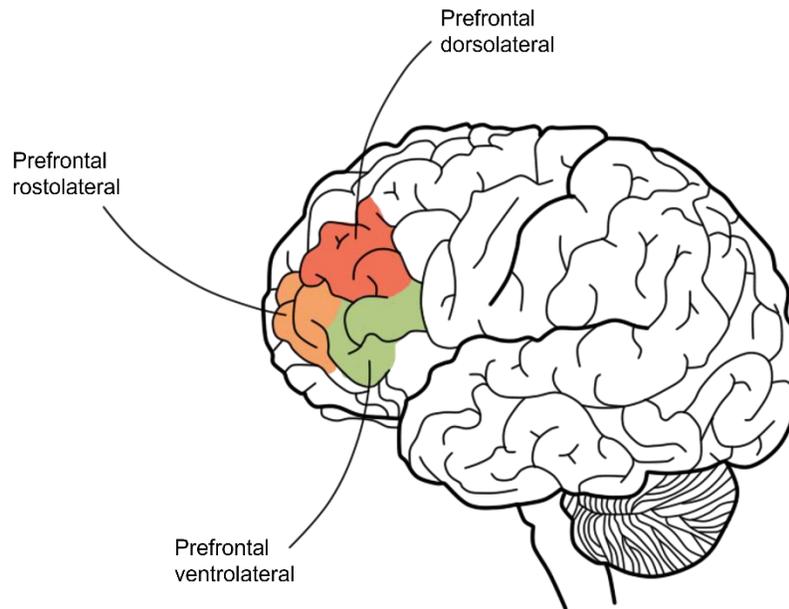


Figura 3. Zonas que conforman la corteza prefrontal. En la imagen se muestran las tres zonas que conforman la corteza prefrontal, diferenciadas por colores. Elaboración propia, Mayorga, L., 2022.

En un estudio realizado en ratones por Junting Huang y colaboradores en el año 2019, los investigadores lograron demostrar la relación funcional que existe entre el núcleo basolateral de la amígdala, la corteza prefrontal dorsolateral, la sustancia gris periacueductal y la médula espinal, estableciendo un vínculo causal entre la desregulación de este circuito y los componentes sensoriales y afectivos del dolor (18).

Desde el punto de vista de la depresión, esta se ha asociado con alteraciones en el sistema de recompensa en la corteza prefrontal. Gracias a estudios electroencefalográficos se ha logrado demostrar que existe una disminución de la actividad de la corteza prefrontal

dorsolateral izquierda en pacientes con depresión, lo cual es congruente con las alteraciones relacionadas a la recompensa (19), un estudio realizado por Koenigs, M y colaboradores (2008) demuestra que daños en ciertas zonas de la corteza prefrontal son relevantes en la gravedad de la depresión, se demostró que ante estos daños en la corteza prefrontal ventromedial se generan casos de depresión de poca gravedad, mientras que daños en la corteza prefrontal dorsal se relacionan con una gravedad significativamente más alta de depresión, por lo que se considera que la región dorsal tiene una mayor importancia cuando se habla de gravedad en los síndromes depresivos (20).

4.2.NÚCLEO ACCUMBENS (NAc)

El núcleo accumbens es un grupo de neuronas que forman parte del cuerpo estriado, está compuesto por dos partes conocidas como núcleo (core) y caparazón o cáscara (Shell) (Fig. 4). A lo largo de los años, el estudio del núcleo accumbens ha demostrado que tiene una gran relevancia en la absorción y liberación de la dopamina, sustancia encargada de las sensaciones placenteras y de la relación, siendo el núcleo el que cuenta con la mayor tasa de absorción y liberación de dopamina, a pesar de que sea el caparazón el que cuenta con mayor cantidad de receptores dopaminérgicos (21).

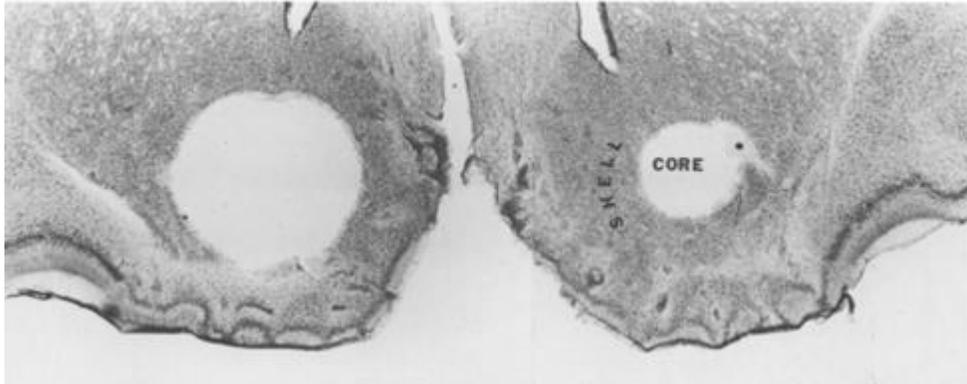


Figura 4. Disección del núcleo y caparazón del NAc. Se puede observar en el lado derecho de la imagen el núcleo y el caparazón del NAc, el punto negro que se observa en la imagen marca el remanente de la rama temporal de la comisura interior que se utilizó como referencia para la disección. Tomado de Deutch et al, 1992 (22).

Por otro lado, se ha propuesto que, de haber alguna anomalía en este núcleo, se podría desencadenar algún trastorno psiquiátrico como la depresión (23), la idea de que el núcleo accumbens se encuentre relacionado con la depresión de esta manera ha sido de gran interés, ya que podría significar una gran utilidad para el tratamiento de este trastorno psiquiátrico. Además, gracias a las diferentes entradas y salidas del núcleo accumbens al sistema límbico y su similitud citoquímica con los núcleos motores de los ganglios basales, podría actuar como una interfaz entre los sistemas límbico y motor (24).

Sumado a esto, se ha verificado el efecto de la corteza prefrontal en el desarrollo del dolor por medio del NAc (13). El NAc posee conexiones con diferentes estructuras cerebrales que están relacionadas a la vía del dolor, estructuras como la corteza prefrontal, la amígdala, la corteza somatosensorial, entre otras, esto ha llevado a pensar que el NAc igualmente cumple funciones en la vía del dolor, recibiendo entradas y proyectando señales nociceptivas. Se ha generado una relación entre la función del NAc en los estímulos de recompensa con su

función dentro de la vía del dolor, indicando que ante un estímulo doloroso el NAc va a generar una respuesta de analgesia por medio de la liberación de dopamina, percibiéndose al alivio del dolor como una recompensa (25).

En un estudio longitudinal de imágenes cerebrales, realizado por Baliki y colaboradores en 2012, que siguió a pacientes con dolor de espalda subagudo durante un año, el aumento de la conectividad funcional de la NAc con la corteza prefrontal predice la persistencia del dolor, sugiriendo que el circuito contribuye a la transición al dolor crónico (26, 27).

4.3. AMÍGDALA

La amígdala cumple la función de procesar e integrar información emocional, esto gracias a sus conexiones con la corteza prefrontal, corteza sensorial y el hipocampo, un estudio realizado por Yvette Sheline, Mokhart Gado y Joseph Price en 1998 demostró que en pacientes con depresión mayor, comparados con controles sanos, existe un volumen significativamente menor de núcleos centrales de la amígdala, esto sin alterar los volúmenes cerebrales totales (28). Además, se ha comprobado que en casos de depresión mayor existe un aumento de excitotoxina glutaminérgica y glucocorticoides, que son liberados normalmente en situaciones de estrés, esto va a generar una disminución de oligodendrocitos en la amígdala, considerándose este como un cambio robusto en esta zona (29).

Tabla 1. Núcleos mayores de la amígdala

LA	Núcleo lateral
BLA	Núcleo basolateral (o basal)
ABA	Núcleo basal accesorio
MeA	Núcleo medial
CeA	Núcleo central

Tomado y adaptado de Neugebauer et al, 2004 (27)

Por otro lado, relacionando la amígdala con el dolor, es sabido que la amígdala está compuesta por diversos núcleos que cumplen diferentes funciones (Tabla 1), como se puede observar en la figura 5, la amígdala forma parte del sistema del dolor, esto por medio de su núcleo central, que es el núcleo de salida principal, este se encontrará recibiendo proyecciones provenientes desde los núcleos lateral, a donde llegan principalmente las entradas sensoriales y basolateral de la amígdala, que también se relacionan con el miedo y la ansiedad, por medio de las extensiones del espinohipotálamo y espinothalamo la amígdala, además, se relaciona con el aumento (hiperalgesia) o disminución (hipoalgesia o analgesia) del dolor, es por esto que por medio de la amígdala el dolor puede verse fácilmente alterado por los estados emocionales, lo cual también se atribuye a la gran subdivisión de núcleos con los que cuenta esta estructura cerebral(30).

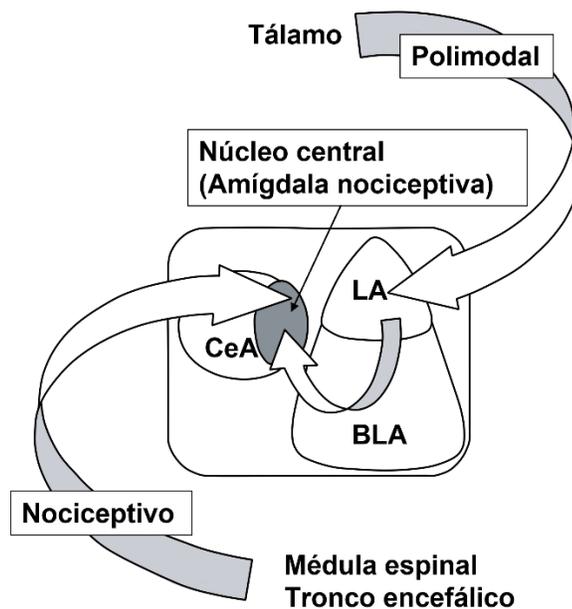


Figura 5. Principales entradas sensoriales, incluidas las nociceptivas, a la amígdala. El núcleo central se denomina de forma común amígdala nociceptiva, recibiendo señales nociceptivas de la médula espinal y el tronco encefálico, y señales polimodales, incluyendo nociceptivas de la corteza y el tálamo que llegan al núcleo lateral y el núcleo basolateral que se proyectan al núcleo central. Tomado y adaptado de Neugebauer et al, 2004 (27)

En la figura 6 se puede observar la relación entre diferentes zonas cerebrales involucradas tanto en el dolor crónico, como en la depresión, conocido como el circuito mesolímbico, además de los cambios que ocurre en las sus interconexiones.

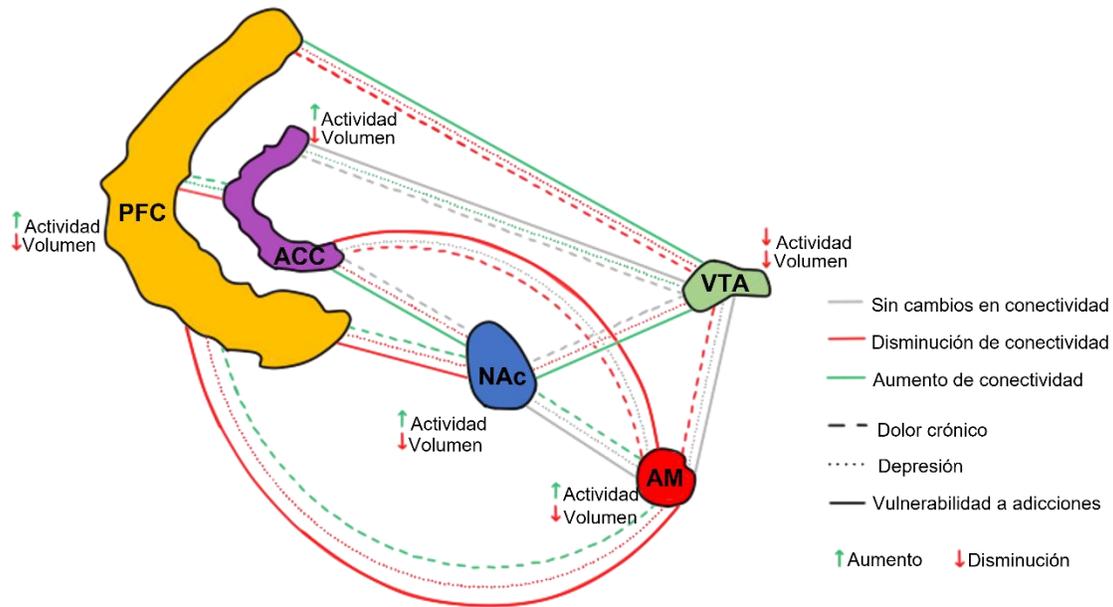


Figura 6. Estudios de resonancia magnética del circuito mesolímbico. Estudios de resonancia magnética han provisto datos de cambios estructurales y funcionales dentro del circuito mesolímbico subyacentes a dolor crónico y depresión, independientemente y dentro de estados de comorbilidad. Este esquema destaca los cambios interregionales en la actividad de referencia colectiva y el volumen de materia gris dentro de las poblaciones con dolor crónico, así como los cambios en la conectividad funcional dentro de las poblaciones con dolor crónico, depresión y adicción. PFC=corteza prefrontal; ACC=corteza cingulada anterior; NAc=núcleo accumbens; VTA=área tegmental ventral; AM=amígdala. Tomado y adaptado de Serafini et al, 2020 (37)

5. NEUROTRASMISORES RELACIONADOS AL DOLOR Y DEPRESIÓN

5.1.SEROTONINA (5-HT)

La serotonina (5-HT) es un neurotransmisor y neuromodulador que tiene importancia en diferentes áreas, una de estas siendo la regulación del estado de ánimo y conducta en seres humanos. La 5-HT se difunde gracias a ramificaciones profundas de axones que se encuentran innervando grandes volúmenes celulares (Fig. 7), esto hacia las neuronas serotoninérgicas a partir de terminales sinápticos, que generaran un efecto rápido y localizado, y a sitios extrasinápticos, donde la 5-HT se difunde en el medio extracelular y puede activar a cualquier neurona que presente receptores para este neurotransmisor (31).

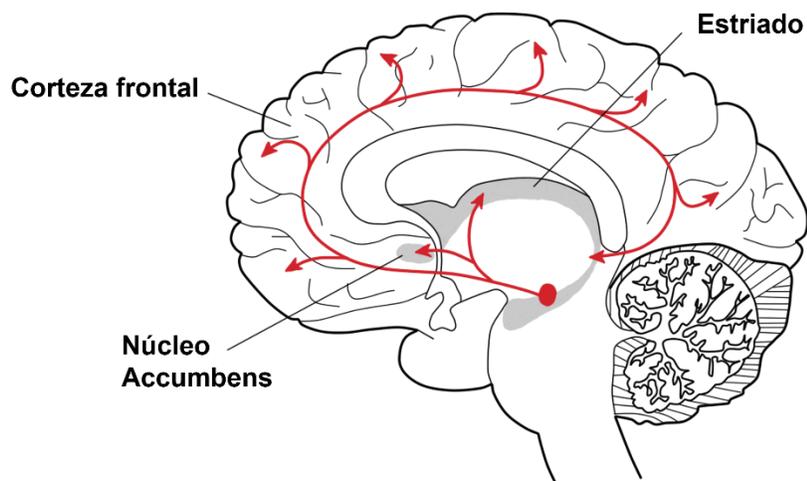


Figura 7. Distribución de la serotonina en el cerebro. Se indica en el punto rojo la ubicación de los núcleos del Rafe, desde donde es liberada la serotonina y con las flechas las diferentes zonas del cerebro a las que es distribuida la serotonina. Elaboración propia, Mayorga, L., 2021.

Debido a todas las zonas a las que llega la serotonina, en las cuales ayuda al funcionamiento normal de estas zonas, cuando hay una desregulación del sistema de la serotonina, se podrán observar diversas consecuencias, principalmente ligadas a la disminución de serotonina en el cerebro, en la Figura 8 se pueden observar todas las zonas que se ven afectadas por la disminución de serotonina en el cerebro y que consecuencias causa esta desregulación.

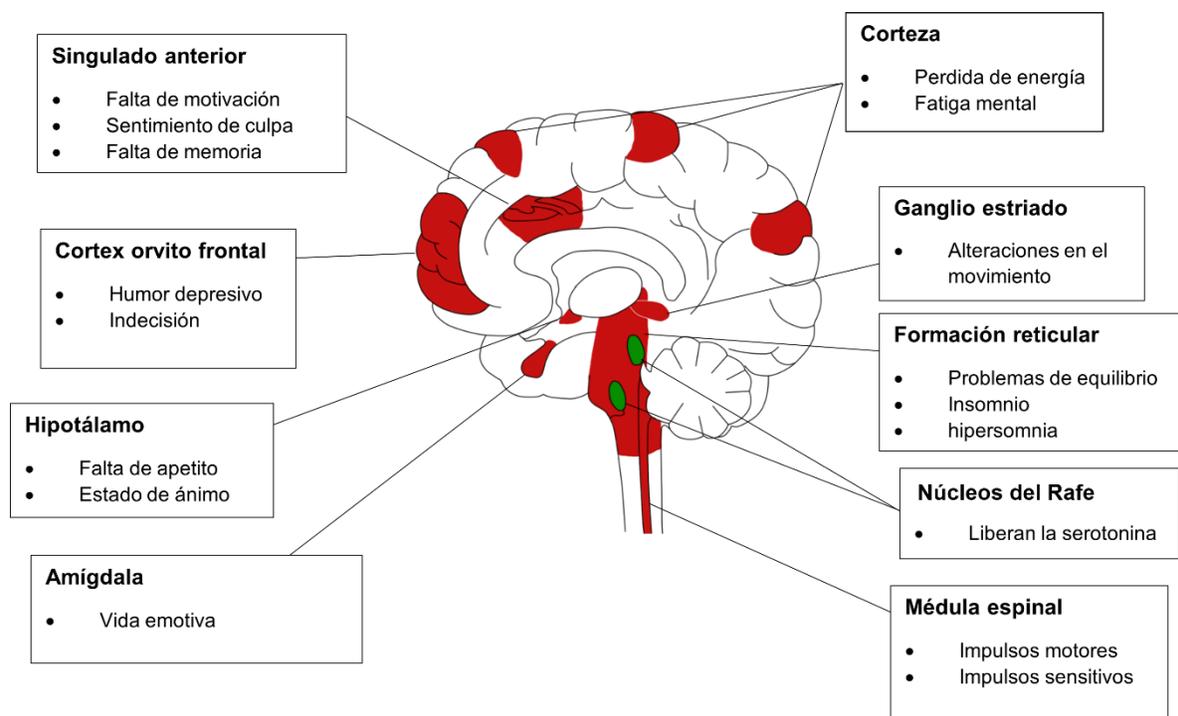


Figura 8. Efectos de la disminución de la serotonina. En rojo se encuentran señaladas todas las zonas que se ven afectadas por la disminución de la serotonina en el cerebro, indicando además en que afecta a la persona que sufre de esta disminución. Elaboración propia, Mayorga, L., 2021.

Existen muchos estudios y líneas de evidencia que han establecido una relación entre la desregulación o deterioro funcional del sistema de la serotonina, que además influye en los cambios de ánimo normales en los seres humanos, es por esto por lo que muchos antidepresivos están dirigidos hacia los receptores y enzimas de este sistema en específico (32). Esta hipótesis ha sido muy discutida a lo largo de los años, como por ejemplo en el libro Psicofarmacología esencial de Stahl: Bases neurocientíficas y aplicaciones prácticas en 2013 donde se menciona que “no hay evidencia clara y convincente de que la deficiencia de monoamina (refiriéndose a 5-HT) sea responsable de la depresión, es decir, no hay un déficit de monoamina “real”.” (33).

Sin embargo, también hay estudios que indican que el sistema de la serotonina si tiene importancia en el desarrollo de la depresión, en especial el receptor 5-HT_{1A}, que desarrollaría un rol clave en la neuropatología de la depresión, se ha demostrado que en ratones deficientes de 5-HT_{1A} hay un aumento de respuestas relacionadas con la ansiedad, el condicionamiento del miedo y un aumento en el comportamiento de congelación (paralizarse) (34).

Este receptor forma parte de la familia 5-HT₁, autorreceptores que se encargan de la autorregulación de las neuronas serotoninérgicas, son receptores con una alta afinidad por la serotonina y se encuentran acoplados a proteínas Gi/o' que activan canales de potasio, esto produce una hiperpolarización que disminuye la frecuencia de disparo de las neuronas, en consecuencia, se libera menos 5-HT. En mamíferos los receptores 5-HT_{1A} se encuentran localizados en el área somatodendrítica de las neuronas serotoninérgicas en los núcleos del Rafe (31).

5.2.NORADRENALINA (NA)

La noradrenalina (NA) es un neurotransmisor que se produce a partir de L-tirosina en las terminaciones nerviosas simpáticas, encargadas de la liberación de NA sobre los órganos efectores luego de haberse presentado algún estímulo, y en las células cromafines de la médula suprarrenal, que son la principal fuente de síntesis. La NA es liberada en situaciones como ira, estrés o ansiedad y por reacciones alérgicas o hipotensión (35).

Como se puede observar en la Figura 9, la noradrenalina es liberada a partir del locus coeruleus, en donde su distribución es similar a la serotonina, por tanto, tal como se indica en la figura, se tendrán resultados similares en situaciones en donde la noradrenalina se encuentre disminuida en el cerebro, zonas que se ven especialmente afectadas por la noradrenalina, que no se ven afectadas por la serotonina, son el cerebelo, donde una disminución de la noradrenalina causa agitación y enlentecimiento psicomotor, y la corteza prefrontal dorsolateral, donde se producirá una falta de concentración, alteraciones en las funciones ejecutivas e indecisión.

Dentro del rol que cumple la NA en el dolor, se sabe que gran contenido de NA y 5-HT se encuentran en los cuernos dorsales posteriores de la medula espinal, zona encargada de la modulación del dolor, involucrando directamente a ambos neurotransmisores en la vía del dolor (Fig. 10). La NA y 5-HT forman parte de una vía conocida como vía descendente del dolor, en la cual cumplen la función de suprimir entradas de rutina desde la periferia, que en condiciones normales no deberían ser percibidas como dolorosas, cuando la vía descendente del dolor comienza a fallar, estas entradas rutinarias comienzan a interpretarse como dolor (36).

Se ha obtenido evidencia de que una desregulación en los circuitos moduladores, como el descrito anteriormente, favorece la mantención del dolor crónico, ya que estaría disminuyendo la capacidad inhibitoria de la modulación, apoyando a que sea más fácil sentir dolor de manera crónica (37).

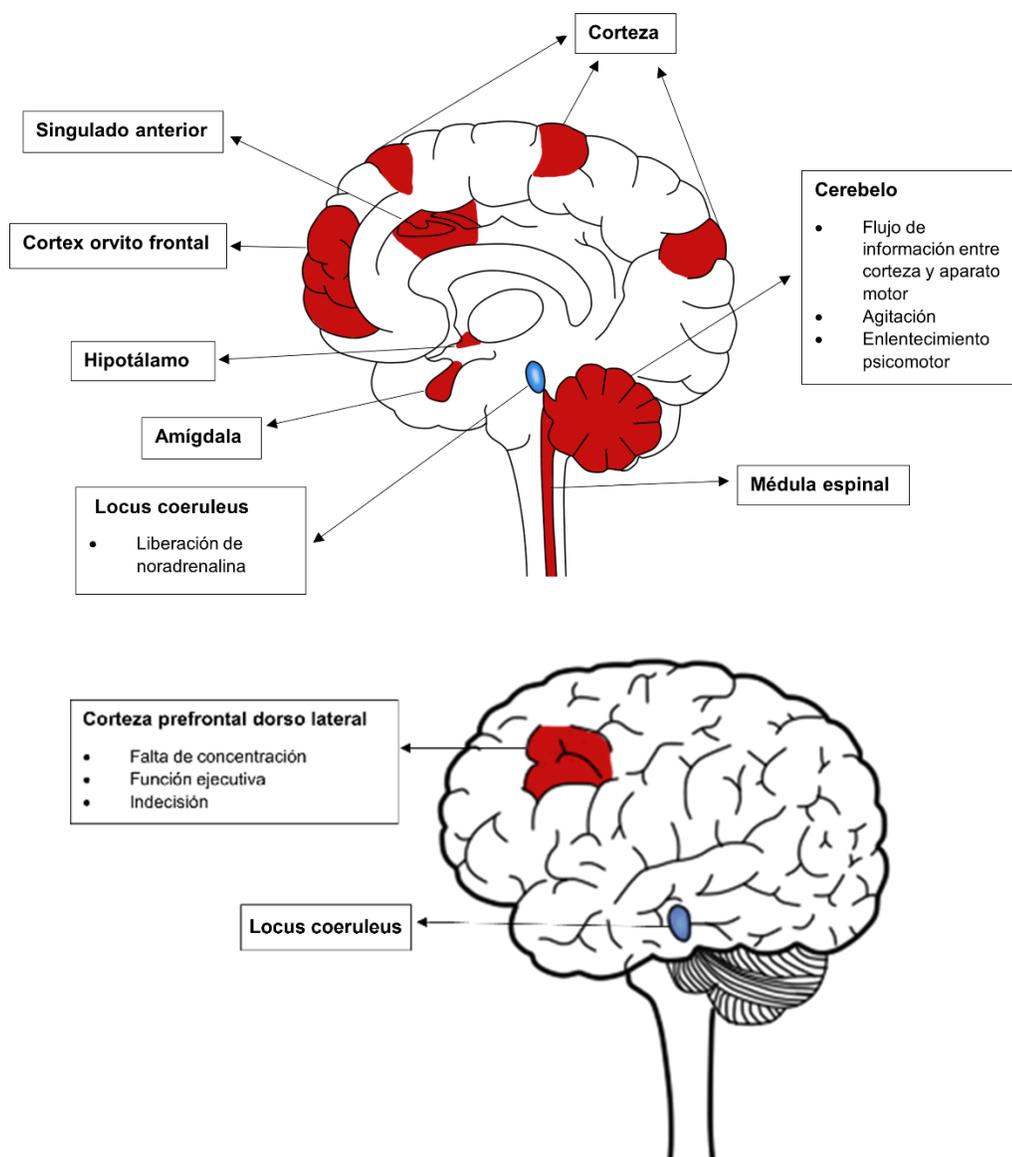


Figura 9. Efectos de la disminución de noradrenalina. Se presentan dos planos del cerebro, indicando en color rojo las zonas que se ven afectadas por esta disminución y los efectos de esto para la persona. Elaboración propia, Mayorga, L., 2021.

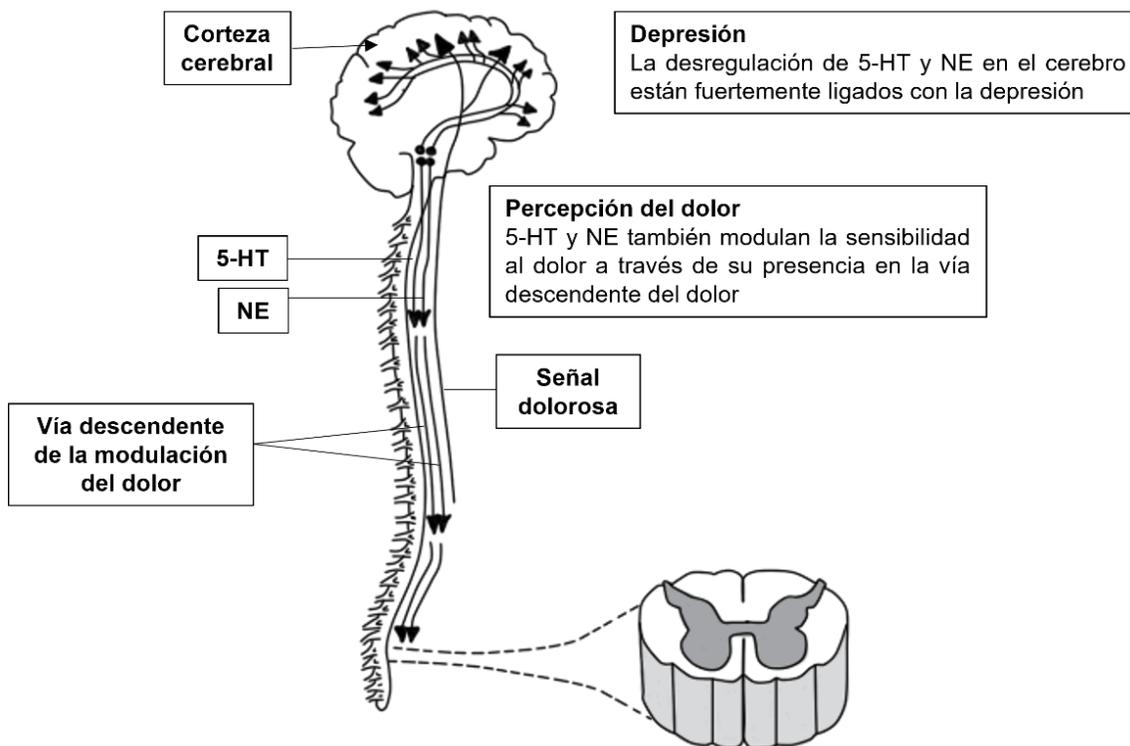


Figura 10. El rol central de serotonina y noradrenalina en depresión y dolor. Se observa mediante flechas el flujo de serotonina (5-HT) y noradrenalina (NE) y en los recuadros su relevancia en la depresión y el dolor. Tomado y adaptado de Thor et al, 2007 (34)

5.3.DOPAMINA

El sistema de la dopamina desempeña un papel en la predicción de recompensa, la activación motivacional y la capacidad de respuesta a los estímulos de incentivos condicionados. Se sugiere que la dopamina condiciona la atribución de prominencia de incentivos, es decir que, al percibir una recompensa se va a estar liberando dopamina, mientras más dopamina se libere, mejor se va a sentir la recompensa, lo que va a condicionar a la persona a pensar en ese estímulo como algo deseado en una próxima ocasión (38).

La dopamina se encuentra ligada a la función normal mesolímbica, por medio de la neurotransmisión proveniente del área tegmental central (VTA), participando en procesos afectivos y de recompensa (26). El sistema dopaminérgico mesolímbico se origina en la región A10 del VTA y se proyecta principalmente al NAc. Las neuronas dopaminérgicas que forman parte del sistema mesolímbico tienen un papel clave en, los más relevantes para esta revisión, los refuerzos positivos y negativos, la prominencia de incentivos y la expresión de emociones positivas (39).

El sistema dopaminérgico mesolímbico es una vía importante que media la recompensa y modula la emoción positiva o negativa. En el sistema mesolímbico, los circuitos del dolor están parcialmente superpuestos a los circuitos del placer, entre estos el circuito de la dopamina, por lo que se ha llegado a la conclusión de que antes estímulos placenteros existe una disminución del dolor y viceversa (39).

Existe evidencia que indica que el procesamiento del dolor involucra fuertemente regiones del cerebro anterior que no pertenecen al sistema somatosensorial. La actividad de los circuitos neuronales, que incluyen diversas zonas cerebrales que están involucradas en la modulación del dolor, está potentemente modulada por proyecciones dopaminérgicas desde el mesencéfalo hasta el cuerpo estriado. Según Barbara Ziolkowska (2021): “El sistema de dopamina mesostriatal consta de proyecciones desde la sustancia negra pars compacta hasta el cuerpo estriado dorsal y proyecciones desde el área tegmental ventral (VTA) al cuerpo estriado ventral (principalmente NAc)” (40).

Se ha demostrado que, en situaciones de dolor crónico, hay una disminución de la actividad del VTA, además se ha visto que las conexiones del VTA con otras estructuras disminuyen, como en el caso de la amígdala, ambas estructuras están involucradas en las respuestas emocionales. Por otro lado, en paciente con desorden de depresión mayor se ha visto una mayor conectividad del VTA con estructuras relacionadas al dolor, como la corteza anterior cingulada, además de compartir la característica de presentar una disminución en la actividad del VTA, cosa que también ocurre en pacientes con dolor crónico (26).

Según un experimento de electrofisiología, las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas muestran patrones de disparo característicos. Uno de estos es el tónico, que consiste en un patrón de disparo lento y regular de alrededor de 5 a 6 Hz. Disminución de los niveles de dopamina tónica en el NAc causa una pérdida de la inhibición de la señalización del receptor de dopamina D2, lo que puede promover la hipersensibilidad al dolor, así como un aumento en la impulsividad, es por esto por lo que dentro de la búsqueda de tratamientos para el dolor crónico se ha considerado a la dopamina y sus receptores. Además, la liberación sostenida de β -endorfina, una hormona y neurotransmisor opiáceo producido en el sistema nervioso central, que actúa como modulador del dolor, principalmente reduciendo la transmisión y eficacia de estímulos sensoriales, en el VTA después de una lesión del nervio ciático (nervio que comienza en la región lumbar y baja por la parte posterior de la pierna) puede conducir a una regulación a la baja función del receptor de opioides μ del VTA, lo que da como resultado un aumento de la actividad de las neuronas que expresan el receptor de opioides μ GABAérgico y, posteriormente, la inhibición de neuronas dopaminérgicas mesolímbicas. Creciente cantidad de evidencia sugiere que se observa un estado hipodopaminérgico bajo dolor crónico, lo cual es consistente con un aumento y disminución del dolor en pacientes con enfermedad de Parkinson y esquizofrenia, respectivamente. Además, el dolor a menudo acompaña a otras enfermedades psiquiátricas, incluido el trastorno depresivo mayor, que se caracteriza por anhedonia (incapacidad de sentir placer o satisfacción) (39).

Con respecto a la depresión, tradicionalmente la serotonina ha sido el neurotransmisor relacionado a esta, sin embargo, muchos de los síntomas vistos en pacientes con depresión, como la anhedonia y desmotivación, han sido más asociadas a disfunciones en el sistema de la dopamina (41). La anhedonia es uno de los síntomas característicos que presentan paciente con trastorno de depresión mayor, además, se ha sugiere que la anhedonia contribuye a la persistencia de la resistencia a tratamiento del trastorno de depresión mayor (38).

5.4.SUSTANCIA P

La sustancia P fue identificada por primera vez en 1931 por Von Euler y Gaddum, es un miembro altamente conservado de la familia de taquiquina que está ampliamente expresada a lo largo del reino animal. La sustancia P es liberada por las fibras aferentes primarias durante la inflamación, esto genera un aumento de los receptores NK1 en las neuronas de la asta dorsal. Se ha demostrado la presencia de esta sustancia junto con el receptor NK1 en la corteza prefrontal, amígdala, Rafe dorsal y el locus coeruleus, áreas que están involucradas en los estímulos emocionales, respuesta al estrés y se han observado alterados en la depresión (42, 43).

Según Douglas y Leeman (2011) “NK1 es un receptor altamente conservado que se une a ligandos con una alta afinidad (Fig. 11), entre los que se encuentra la sustancia P (SP). Esta SP cumple funciones dentro de la transmisión sensorial neuronal asociada al dolor y respuestas centrales al estrés y ansiedad. La interacción entre SP y NK1 induce la activación de la fosfolipasa CB y da como resultado un aumento transitorio del IP3 intracelular, diacilglicerol y aumento en la concentración de calcio citosólico, esto ocurre en varios sistemas celulares, estando involucrada también en la transmisión del dolor” (44).

Dentro de la búsqueda de tratamientos alternativos para pacientes con depresión mayor, se consideró al receptor NK1 como posible opción, ya que se descubrió mediante estudios que su bloqueo puede tener efectos antidepresivos significativos (45). Además, evidencia preclínica y clínica apoyan la participación de los receptores NK1 en la neurobiología de la depresión y los trastornos de ansiedad, características clave del sufrimiento durante los estados de dolor crónico (43).

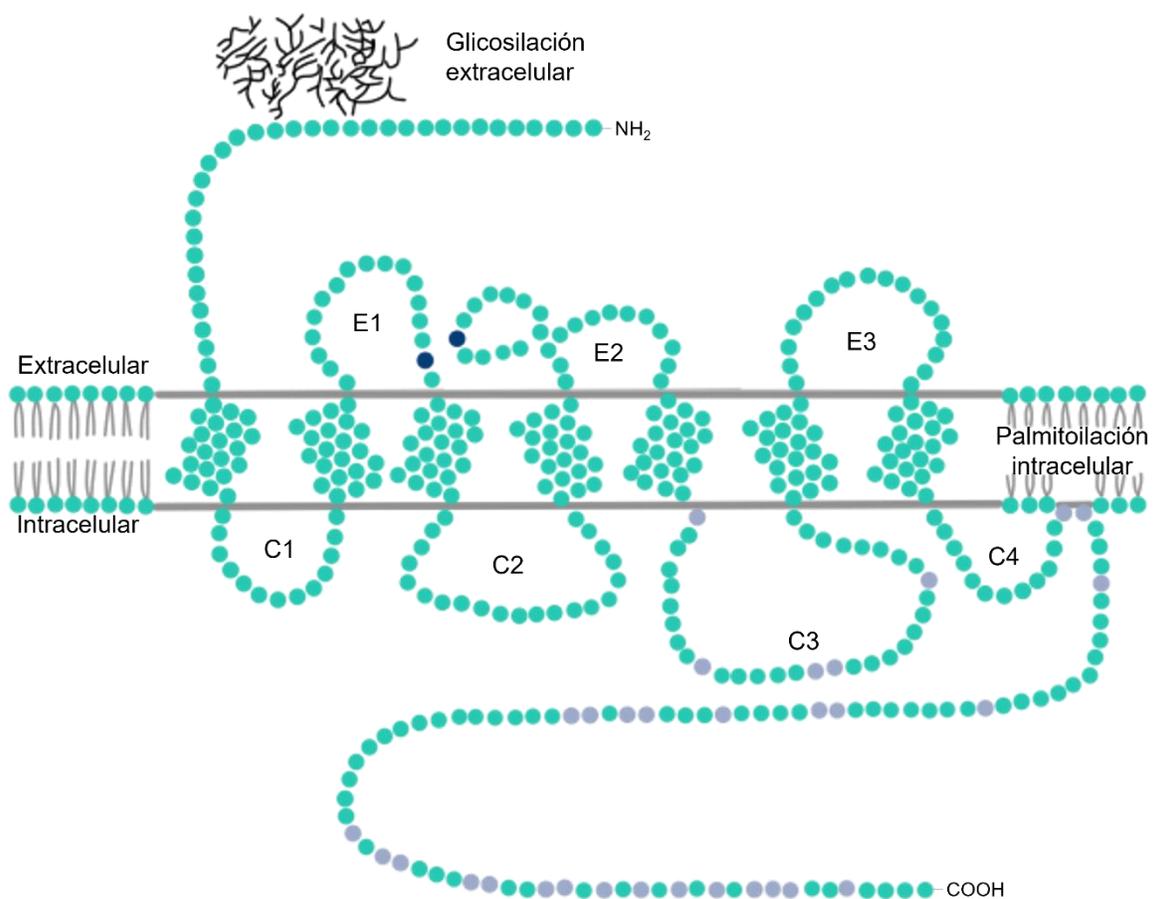


Figura 11. Modelo esquemático de la topografía de la membrana del receptor NK-1.
Tomado y adaptado de Douglas et al, 2011 (43).

En un estudio de Bondy y colaboradores (2003) se midieron las concentraciones séricas de la sustancia P en pacientes con depresión mayor, además de en controles sanos, en sus resultados preliminares se muestra que los niveles de sustancia P eran significativamente más elevados en pacientes con depresión (46).

En un estudio realizado por Matowe, Ananthalakshmi y Kombian (2007) se demuestra que la sustancia P, se acopla a proteína quinasa C para producir depresión de las corrientes post sinápticas excitatorias en el NAc. Esto mediando la movilización de dopamina y adenosina, indicando que el mecanismo por el cual lo hace aún es desconocido. La mayoría de los receptores NK1 en el NAc se encuentran en interneuronas colinérgicas terminales y dispersas que comprenden aproximadamente el 2% de las células con una innervación local muy densa. Se describen dos posibles vías por las que la sustancia P es capaz de generar la liberación de dopamina, una es que la sustancia P excita directamente los terminales dopaminérgicos en el NAc para provocar la liberación de dopamina, y la otra indica que excita las interneuronas colinérgicas para liberar acetilcolina, que luego actúa para liberar dopamina (47).

Cuando se realizaron tratamientos para el dolor basados en la sustancia P, se desarrollaron antagonistas del receptor NK1, con el fin de interrumpir la acción de la sustancia P al ser liberada desde los aferentes primarios, sin embargo, el uso de estos antagonistas no obtuvo un resultado significativamente positivo para el alivio del dolor. Esto llevó a la conclusión de que la interrupción de la función de la sustancia P no era suficiente para el alivio del dolor, debido a los numerosos transmisores que participan en el proceso nociceptivo (48).

En un estudio con pacientes con cefalea rinógena por contacto mucoso nasal, se tomaron a 28 pacientes que sufrían de esta condición y a 16 individuos sanos, que actuaron como grupo control. Cuando se compararon los niveles de sustancia P en ambos grupos, se pudo observar que aquellos pacientes que sufrían de cefalea mostraban tener niveles significativamente más altos de sustancia P. Además, se pudo observar una relación directa, donde pacientes que tenían niveles más altos de sustancia P referían sentir un dolor más severo que aquellos con menores niveles de sustancia P (49).

6. MODULACIÓN DESCENDENTE DEL DOLOR

Schlereth y Birklein (2007) dicen que “el sistema nervioso simpático (SNS) y el dolor interactúan en muchos niveles, en personas sanas la activación del SNS en el cerebro suele suprimir el dolor principalmente por la inhibición descendente de la transmisión nociceptiva en la medula espinal, sin embargo el SNS también puede encontrarse controlando la inflamación periférica y la activación nociceptiva, causando que la inhibición se invierta y se convierta en facilitación espinal, la conciencia de estos cambios induce ansiedad, que amplifica la percepción del dolor, afecta su comportamiento y genera un estado de ánimo depresivo” (50).

Para poder tener una percepción normal y estable del dolor, es necesario que los sistemas descendentes inhibidores y facilitadores estén realizando su función normal, conformando el sistema de modulación descendente del dolor en la medula espinal, ya que, ante cualquier alteración de estos sistemas, se generarán alteraciones en la percepción del dolor, haciendo que se generen percepción de dolores más severos (hiperalgesia) o que los dolores se sientan mucho más leves de lo que deberían (analgesia), dentro de este sistema se encuentran involucrados diferentes neurotransmisores, entre ellos la 5-HT que puede generar

un efecto pronociceptivo o antinociceptivo, por lo cual es importante que los neurotransmisores involucrados en la vía descendente del dolor funcionen con normalidad y sin alteraciones. En dolores crónico se pueden observar disminuciones de 5-HT en médula espinal y a nivel plasmático, lo que podría alterar la vía descendente del dolor, facilitando que estímulos no dolorosos, se conviertan en dolorosos (51).

7. EFECTO DE LOS ANTIDEPRESIVOS EN EL DOLOR CRÓNICO

7.1. INHIBIDORES DE LA REABSORCIÓN DE SEROTONINA (SSRI)

Los inhibidores de la reabsorción de la serotonina o SSRIs pertenecen a la familia de antidepresivo cuya función recae, tal como lo indica su nombre, en inhibir la reabsorción de la serotonina hacia la neurona presináptica una vez la serotonina ha sido liberada, afectando la duración e intensidad de la comunicación de la serotonina (52).

Respecto a los SSRIs para el alivio del dolor, al alterar la reabsorción de la serotonina, estarán actuando en la vía descendente del dolor, esto por medio del aumento de las concentraciones de serotonina en la hendidura sináptica a nivel supraespinal y espinal (53). Debido a que el uso de SSRIs ha demostrado buenos resultados para el tratamiento del dolor, teniendo pocos efectos secundarios y que no son de alto riesgo, se le considera como tratamiento de primera línea para el dolor neuropático (54).

La vortioxetina es un antidepresivo multimodal que inhibe los transportadores con alta afinidad a la serotonina, además de ser agonista total del receptor de serotonina 5-HT_{1A} y parcial del receptor 5-HT_{1B}, por otro lado, la fluoxetina inhibe la recaptación de serotonina en la membrana presináptica, potenciando así el efecto de la serotonina, ambos fueron estudiados para ver su efecto en el tratamiento del dolor crónico, en específico del dolor neuropático, llegando a la conclusión de que la vortioxetina es eficaz para el alivio del dolor crónico, sin embargo, no se le considera una droga de elección en pacientes que presentan comorbilidad de depresión y dolor neuropático (55).

El hecho de que la vía moduladora descendente del dolor este involucrada en la generación del dolor crónico y que en condiciones normales se encuentra generando la analgesia y que, además dentro de esta regulación se encuentre involucrada la serotonina ayuda a entender el fundamento de la utilización de los SSRI para tratar el dolor crónico, ya que también ejercerán su función en los receptores involucrados en la vía moduladora descendente del dolor, ayudando a que la serotonina se mantenga circulando, generando una respuesta de analgesia, sin embargo se ha visto mayores efectos en las drogas que estimulan la actividad espinal noradrenérgica, como los inhibidores de la reabsorción de serotonina y noradrenalina (SNRI) (37).

Sin embargo, no todos los SSRI son efectivos en el tratamiento de dolor crónico, se ha reportado que el uso de citalopram tiene beneficios significativamente menores para el tratamiento del dolor crónico, comparado con pacientes que tomaban el mismo medicamento, pero con una indicación diferente (56).

7.2. INHIBIDORES DE LA REABSORCIÓN DE SEROTONINA Y NORADRENALINA (SNRI)

Los inhibidores de la reabsorción de serotonina y noradrenalina o SNRI se encargan de aumentar los niveles de estos neurotransmisores en la hendidura sináptica, debido a su capacidad de aumentar las concentraciones de serotonina en el organismo comparte efectos similares a los logrados con los SSRI, sumándole además los efectos causados por el aumento de la noradrenalina, aunque se ha señalado que generan reacciones adversas más severas, se ha demostrado que puede tener eficacia en el alivio de la migraña, reduciendo la frecuencia de estas (53, 57).

La inhibición de la reabsorción de la noradrenalina mejora los efectos analgésicos de este neurotransmisor, principalmente mediante los receptores α_2 adrenérgicos en el asta dorsal de la medula espinal, estos están acoplados a las proteínas inhibidoras G (Gi/o), que, al verse potenciados por las concentraciones más altas de noradrenalina, se activan e inhiben los canales de calcio dependientes de voltaje en el asta dorsal, la inhibición de estos canales de calcio va a resultar en la inhibición de la neurotransmisión excitatoria para las fibras aferentes primarias, encargadas de la transmisión de impulsos nociceptivos, además, la proteína G está acoplada a canales de potasio rectificadores internos, que se abren en las células post sinápticas del asta dorsal, las membranas celulares se hiperpolarizan y la excitabilidad disminuye, esto ha demostrado ser efectivo para la alodinia e hiperalgesia (57).

La Administración de Comida y Drogas (FDA) y la Agencia de Medicinas Europeas (EMA) han etiquetado especialmente a la duloxetina para su uso en tratamiento de polineuropatía diabética, adicionalmente la venlafaxina también ha demostrado ser de

utilidad para el tratamiento de dolor crónico, ambos siendo inhibidores de la reabsorción de serotonina y noradrenalina, ya que por medio de diversos estudios han demostrado ser eficaces para el alivio del dolor. La Federación Europea de Sociedades Neurológicas (EFNS) recomienda tanto la duloxetina como la venlafaxina como fármacos de primera línea para el tratamiento de polineuropatía diabética, y también se recomiendan para el tratamiento de dolor neuropático. Sumado a lo anterior, la duloxetina está aprobada por la FDA para el tratamiento de fibromialgia (15, 58).

Duloxetina se recomienda como tratamiento de segunda línea para el dolor de espalda baja, ya que ha demostrado tener algunos efectos sobre este, aunque en menor grado a los mencionados anteriormente en otro tipo de dolores crónico, se ha referido que ayuda a aliviar el dolor y a mejorar la funcionalidad en personas con este padecimiento (59). En análisis más recientes, se logró determinar que la duloxetina es una droga efectiva para su uso como tratamiento de primera línea en el dolor de espalda baja, siendo altamente segura por sus pocos efectos adversos. Gracias a estudios realizados en pacientes con dolor de espalda baja se ha podido comprobar que una dosis diaria de 60 mg de duloxetina alivia el dolor y mejora la funcionalidad de la espalda, sin embargo, aún se deben realizar seguimiento a pacientes que sigan este tratamiento, para poder determinar efectos a largo plazo de la utilización de esta droga (60). La duloxetina hasta el momento es el único antidepresivo que ha demostrado tener efectos beneficiosos para el dolor crónico de espalda baja y ha sido aprobado por la FDA para su uso como tratamiento de dolor crónico de espalda baja (15, 61).

El clorhidrato de duloxetina es un SNRI que se patentó en 1990 y se comercializó en los Estados Unidos en 2004, incrementa los niveles de dopamina, esto lo hace mediante la inhibición de transportadores de noradrenalina con alta afinidad por la dopamina, es decir, no actúa directamente en transportadores de dopamina, este aumento de dopamina ocurre principalmente en la corteza prefrontal, lo que ayuda al tratamiento de la depresión. Funciona

como tratamiento de dolor crónico, actuando en la vía descendente del dolor, suprimiendo entradas excesivas que llegan al cerebro en condiciones patológicas (62).

7.3.ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS (TCA)

La amitriptilina es un antidepresivo tricíclico (TCA) aprobado por la FDA, pero no está aprobado para el tratamiento del dolor crónico, esta droga cuenta con un mecanismo de acción similar al de los SNRI, donde actuará bloqueando transportadores de serotonina y noradrenalina, impidiendo la reabsorción de ambos neurotransmisores, es una amina terciaria que es altamente afín a la unión con receptores alfa adrenérgicos de histamina (H1) y muscarínicos (M1), es utilizado fuera de etiqueta para tratar el síndrome de dolor crónico, ansiedad e insomnio, sin embargo, se deben tener en cuenta sus efectos adversos, los cuales incluyen efectos anticolinérgicos, dado por el bloqueo de los receptores muscarínicos, bloqueando la acción de la acetilcolina, lo que podría llevar a un síndrome anticolinérgico con síntomas como midriasis, náuseas, fiebre, alucinaciones, taquicardia, fotofobia, entre otros, otro efecto de esta droga son efectos antihistamínicos y bloqueadores de alfa adrenérgicos, es por esto que no es considerado de primera línea para el tratamiento de la depresión (63).

La amitriptilina fue un tratamiento de primera línea para el dolor neuropático por muchos años, sin embargo, no existen pruebas imparciales que respalden que este medicamento sea significativamente beneficioso para el tratamiento de este dolor crónico, comprándolo con otras medicaciones con mucho mejores resultados que este TCA. Si bien no hay ninguna evidencia de que no tenga efecto en los pacientes, si se considera que su efecto ha sido sobreestimado (64).

8. OTROS MEDICAMENTOS RELACIONADOS AL DOLOR Y DEPRESIÓN

8.1. AGONISTAS DE DOPAMINA

El pramipexol es un agonista específico del receptor D3, que se encuentra en el cuerpo estriado, donde es estimulado a través de vías dopaminérgicas mesolímbicas desde el tegmento ventral, este fármaco es utilizado como tratamiento para los síntomas de la enfermedad de Parkinson, como los temblores, rigidez, lentitud de movimientos, entre otros. En un metanálisis de cinco ensayos controlados aleatorizados con un total de 504 pacientes con depresión, en los cuales se compararon el uso de pramipexol, fluoxetina (SSRI) y placebo como tratamiento, solo los pacientes que recibieron una dosis de 5 mg de pramipexol refirieron tasas de mejora mayores a los referidos por pacientes tratados con fluoxetina, ambos teniendo tasas mayores de mejora comparadas con el placebo. Sin embargo, se indica que el pramipexol fue el tratamiento que contó con la mayor tasa de abandonos del fármaco, esto debido a sus efectos adversos, los cuales incluyen náuseas, dolor de cabeza, somnolencia, mareos y dificultad para dormir. Adicionalmente, la dosis que se debe utilizar de pramipexol para tratar la depresión es más alta que la utilizada en la enfermedad de Parkinson, lo que potencia sus efectos adversos (65).

En un reporte de caso realizado por Park Donghwi (2017) se describe cómo en un paciente con enfermedad de Parkinson se le aumenta la dosis de pramipexol para aliviar el dolor de manos, sin embargo, se observa que luego de una semana no ha disminuido el dolor y se presentaron deformidades estríateles en las manos y pies, presentando flexión de las articulaciones metacarpiana, interfalángica proximal e interfalángica distal de las manos e hiperextensión del ortejo o hallux en los pies, luego de un día presento hinchazón y enrojecimiento en mano y muñeca izquierda. Se considero la posibilidad de distonía inducida

por pramipexol, lo cual se podría agregar a la variedad de efectos adversos que puede tener este fármaco al usarlo en dosis elevadas (66).

Una revisión sistemática y metanálisis realizada por Yan et al en el año 2021 se demuestra que la rotigotina, un agonista de la dopamina sustituyéndola en los receptores D3/D2/D1 con gran afinidad por el receptor D3, tiene eficacia para el tratamiento de diversos síntomas neuropsiquiátricos, uno de estos siendo la depresión, además ayuda a mejorar la calidad del sueño y la calidad de vida de pacientes con enfermedad de Parkinson, teniendo poco efectos adversos y siendo bien tolerado por los pacientes (67). En el estudio multicéntrico, prospectivo, paralelo, aleatorizado, controlado y doble ciego realizado por Castrioto et al en el año 2020 no se probó la eficacia de rotigotina sobre la apatía en pacientes con enfermedad de Parkinson, sin embargo, se pudieron observar síntomas hiperdopaminérgicos en los pacientes, lo que puede apuntar a reducción de apatía, mejora de la depresión y ansiedad (68).

Rascol et al (2020) realizaron un estudio doble ciego controlado con placebo para investigar el efecto de la rotigotina sobre el dolor asociado con la enfermedad de Parkinson. A algunos pacientes se les aplicó un parche transdérmico del fármaco y a otro se le aplicó un parche placebo, como resultado, los pacientes que fueron tratados con rotigotina no tuvieron mejoras significativas, aunque si lograron sentir un alivio mayor en comparación con los pacientes que fueron tratados con placebo (69).

8.2.ANTAGONISTAS DE SUSTANCIA P

Por medio de estudios experimentales se ha logrado tener evidencia de que los antagonistas del receptor NK1 pueden ser de utilidad en trastornos de ansiedad y del estado de ánimo. Se ha observado que con el bloqueo de los receptores NK1 se observa un aumento simultáneo en la función de la serotonina, lo que está dado por una desensibilización selectiva de autorreceptores 5-HT_{1A}, siendo similar al tratamiento con antidepresivos SSRI y SNRI, por lo que podría considerarse como una nueva alternativa de fármacos antidepresivos, actuando sobre la sustancia P y de la serotonina (70).

El Aprepitant se caracteriza por tener una alta afinidad y selectividad por el receptor NK1 en humanos. Presenta una alta biodisponibilidad oral, habilidad para atravesar el cerebro y efectos farmacológicos de larga duración. En un estudio, donde se comparó el uso de Aprepitant, paroxetina (SSRI) y placebo en pacientes con depresión, se pudo observar que los pacientes tratados con Aprepitant y paroxetina presentaron niveles de mejora similares, ambos teniendo resultados significativamente mejores al ser comparados con el placebo, sin embargo, la investigación se detuvo debido a efectos adversos del Aprepitant y del placebo, efectos que no se presentaron en pacientes tratados con paroxetina. Además, se logró determinar que una dosis de 300 mg de Aprepitant una vez al día logra una inhibición de más del 90% de receptores NK1 (71).

8.3.GABAPENTINA

Se ha descrito que ciertas dosis de gabapentina generan un alivio al dolor en pacientes con neuralgia posherpética y neuropatía diabética periférica, sin embargo más de la mitad de los pacientes que son tratados con gabapentina no presentan un alivio del dolor, en estudios realizados con placebo, se determinó que 3 o 4 de cada 10 personas si lograron un buen grado de alivio al dolor con este anticonvulsivo, incluyendo dentro de estos el efectos beneficiosos para la depresión, comparado con el placebo en el que 1 o 2 de cada 10 personas indicaban alivio del dolor, por lo que en general la gabapentina no tiene beneficios que valgan la pena ni para el dolor crónico, ni para la depresión (72).

Se ha demostrado que la gabapentina no tiene un efecto eficaz sobre el dolor crónico, ya que, en primera instancia, lo que sucede es que la gabapentina inhibe la liberación presináptica de GABA, lo cual va a estimular al locus coeruleus para la liberación de glutamato a partir de los astrocitos que se encuentran en esa zona, esta estimulación del locus va a resultar en un aumento en la liberación de noradrenalina, en donde recae el efecto analgésico del uso de gabapentina, lo cual se va perdiendo a medida que avanza el tiempo, puesto que las neuronas en el locus ya no son tan sensibles al fármaco y, por tanto, el efecto analgésico se pierde (73).

8.4.KETAMINA

La ketamina es un anestésico disociativo, que es derivado de la fenilpiperidina. Fue sintetizado en 1960 como una alternativa más segura a la fenciclidina, el cual es un anestésico que se dejó de utilizar en las personas por sus severos efectos adversos y que actualmente es una droga ilegal. En 1965 se identificaron las propiedades analgésicas de la ketamina, por lo que los médicos comenzaron a utilizarlo en dosis subanestésicas con el fin de tratar dolores crónicos que eran resistentes al tratamiento, como síndrome con componentes neuropáticos, neuralgia posherpética y el dolor neuropático por daño del nervio periférico. Actualmente, su uso como anestésico es muy bajo, debido a los efectos secundarios que generaba en las personas, entre estos la inducción a estado psicodélicos, provocando agitación, alucinaciones y ataques de pánico (74).

En el año 2000 se informó el primer hallazgo del primer ensayo controlado aleatorizado de ketamina en la depresión, este fue realizado por Berman y colegas, que usaron una dosis subanestésica de ketamina intravenosa (0,5 mg/kg) infundido durante 40 minutos en un diseño aleatorizado, cruzado, doble ciego en ocho pacientes sin medicación para el trastorno depresivo mayor y un paciente con trastorno bipolar. La ketamina produjo un efecto antidepresivo significativo a las 4 horas de la infusión que aumento progresivamente hasta las 72 horas, lo que significaría un éxito del uso de ketamina en el desorden de depresión mayor, sin embargo, también se debe tener en cuenta que la cantidad de pacientes que conformaron el estudio era pequeña, por lo que los resultados podrían no reflejar correctamente el efecto del fármaco en pacientes con depresión (75).

Se ha comprobado que la ketamina proporciona un efecto antidepresivo rápido y robusto, pero transitorio en síndrome de depresión mayor, que dura entre 1 a 2 semanas en

una dosis única, además es común que se presenten efectos secundarios agudos en dosis únicas, pero estos efectos son transitorios y se resuelven espontáneamente en los pacientes (76).

Se han realizado estudios sobre la eficacia de la ketamina oral, ya que, aunque la vía intravenosa es la vía de administración preferencial para el tratamiento con ketamina, este es un método muy costoso para los pacientes, sin embargo, a partir de estos estudios no se ha podido comprobar la biodisponibilidad de la ketamina administrada por vía oral. A pesar de que aún se requieran de estudios donde se entreguen resultados más significativos sobre el uso de ketamina oral como tratamiento para la depresión, donde se pueda determinar una dosis inicial y cómo reacciona el fármaco cuando se administra concurrentemente con otra medicación, se han obtenido resultados positivos en pacientes con depresión severa, depresión asociada a intentos suicidas y depresión resistente al tratamiento que fueron tratados con el fármaco por vía oral (77).

En la tabla 2 se puede observar un resumen de los diferentes medicamentos mencionados anteriormente y si tiene un efecto positivo en la depresión y el dolor crónico.

Tabla 2: Efecto positivo de medicamentos sobre depresión y dolor crónico

Medicamento	Depresión	Dolor crónico	Referencia
SSRI			
Vortioxetina	Si	Si	(52-55)
Fluoxetina	Si	Si	(52-55)
Citalopram	Si	En menor grado	(56)
SNRI			
Duloxetina	Si	Si	(15, 57-62)
Venlafaxina	Si	Si	(15, 57, 58)
TCA			
Amitriptilina	Si	Sobreestimado	(63, 64)
Agonista de dopamina			
Pramipexol	Si	No	(65, 66)
Rotigotina	Requiere más estudio	Requiere más estudio	(67-69)
Antagonista de sustancia P			
Aprepitant	Si	N/A	(70, 71)
Otros			
Gabapentina	No significativo	No significativo	(72, 73)
Ketamina	Si	Si	(74-77)

Elaboración propia, Mayorga, L., 2022

En la tabla 3 se puede observar, en resumen, y con la información entregada en esta revisión, algunos de los diferentes tipos de dolor crónico que se pueden encontrar en comorbilidad con la depresión, independientemente de cuál afección cause la otra o si aparecen simultáneamente.

Tabla 3: Dolores crónicos que presentan comorbilidad con depresión

Tipo de dolor que poseen comorbilidad con depresión	Referencia
Migraña	(26, 78-83)
Dolor de espalda baja	(15, 59-61, 84-88)
Dolor neuropático	(53, 55, 58, 62, 89, 90)
Fibromialgia	(26, 58, 89, 91-95)
Artritis reumatoide	(96-100)

Elaboración propia, Mayorga, L., 2022.

CONCLUSIÓN

Como se ha descrito en esta revisión, debido a las diferentes estructuras cerebrales que se encuentran involucradas en las vías del dolor y en la modulación emocional, además de los diferentes neurotransmisores involucrados en vías para ambas patologías, se puede concluir que existe una correlación entre la depresión y el dolor crónico, lo cual puede explicar la alta comorbilidad de ambos fenómenos en los pacientes, independiente de cuál de las dos patologías apareciera primero, sin embargo, no hay evidencia que indique que estas conexiones signifiquen que los pacientes con dolor crónico siempre presentaran depresión o viceversa, pero si indica que existe una predisposición y que actúan como factores de riesgo.

No hay claridad de si el dolor crónico como tal puede ser causado por la depresión, sin embargo, sí se puede presentar con muchos años de anterioridad a la aparición de síntomas de dolor crónico y genera que los pacientes presenten un dolor más severo que aquellos pacientes que no presentan depresión, es en esto en donde radica su importancia al presentarse en comorbilidad con el dolor crónico, además se ha comprobado que pacientes que sufren de dolor crónico y depresión al mismo tiempo tienen una calidad de vida significativamente inferior a quienes no presentan la comorbilidad, estas dos condiciones se potencian entre sí y pueden afectar la calidad de vida de una persona de gran manera.

La posibilidad de utilizar el mismo medicamento para tratar la depresión y el dolor crónico sería un gran beneficio para pacientes que presentan esta comorbilidad, ya que eso evitaría el empleo de más de un fármaco para el tratamiento de ambas patologías por separado, el poder recetar el mismo medicamento para ambas afecciones ayudaría a que esto sea más llevadero para los pacientes, despejándolos de una preocupación extra.

A partir de esta revisión se espera que se siga estudiando esta comorbilidad más a fondo, generando estudios que de claridad sobre si la depresión puede causar, a largo plazo, que los pacientes presenten algún dolor crónico, y que también se puedan generar nuevas opciones de tratamiento en donde el mismo fármaco pueda ser utilizado para aliviar ambas patologías, que sean seguras y eficaces.

REFERENCIAS

1. Holmes A, Christelis N, Arnold C. Depression and chronic pain. *The Medical Journal of Australia*. 2013;199(6):17-20.
2. P. Jackson T, Sutton V, McQueen K. The Global Burden Of Chronic Pain. *ASA Newsletter*. 2014;Sect. Features.
3. Organization WH. Depression 2020 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>].
4. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*. 2009;139(2):267-84.
5. Tracey WD. Nociception. *Current Biology*. 2017;27(4):R129-R33.
6. Mariqueo T. Síndrome de Boca Urente: Aspectos fisiopatológicos del dolor. 2020. p. <https://www.youtube.com/watch?v=ZSgDBe0U-kY>.
7. Smith ESJ, Lewin GR. Nociceptors: a phylogenetic view. *Journal of Comparative Physiology A*. 2009;195(12):1089-106.
8. Julius D, Basmaun A. Molecular Mechanisms of Nociception. *Nature*. 2001:203.
9. Millan M. Descending control of pain. *Progress in Neurobiology*. 2002;66(6):355-474.
10. Dubin AE, Patapoutian A. Nociceptors: the sensors of the pain pathway. *Journal of Clinical Investigation*. 2010;120(11):3760-72.
11. Apkarian AV, Baliki MN, Geha PY. Towards a theory of chronic pain. *Progress in Neurobiology*. 2009;87(2):81-97.
12. Pergolizzi J, Ahlbeck K, Aldington D, Alon E, Coluzzi F, Dahan A, et al. The development of chronic pain: physiological CHANGE necessitates a multidisciplinary approach to treatment. *Current Medical Research and Opinion*. 2013;29(9):1127-35.
13. Sheng J, Liu S, Wang Y, Cui R, Zhang X. The Link between Depression and Chronic Pain: Neural Mechanisms in the Brain. 2017.
14. Bras M, Dordevié V, Gregurek R, Bulajié M. Neurological and Clinical Relationship Between Psychiatric Disorders and Chronic Pain. *Psychiatria Danubina*. 2010:221-6.
15. Till SR, As-Sanie S, Schrepf A. Psychology of Chronic Pelvic Pain: Prevalence, Neurobiological Vulnerabilities, and Treatment. *Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2019;62(1):22-36.
16. Terry E, DeVentura J, Bartley E, Vincent A, Rhudy J. Emotional modulation of pain and spinal nociception in persons with major depressive disorder (MDD). *Pain*. 2013;154(12):2759-68.
17. Ong W-Y, Stohler CS, Herr DR. Role of the Prefrontal Cortex in Pain Processing. *Molecular Neurobiology*. 2019;56(2):1137-66.
18. Huang J, Gadotti VM, Chen L, Souza IA, Huang S, Wang D, et al. A neuronal circuit for activating descending modulation of neuropathic pain. *Nature Neuroscience*. 2019;22(10):1659-68.
19. Davey C, Yücel M, Allen B. The emergence of depression in adolescence: Development of the prefrontal cortex and the representation of reward. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2008;32(1):1-19.

20. Koenigs M, Huey ED, Calamia M, Raymont V, Tranel D, Grafman J. Distinct Regions of Prefrontal Cortex Mediate Resistance and Vulnerability to Depression. *Journal of Neuroscience*. 2008;28(47):12341-8.
21. Zahm D. Functional-anatomical Implications of the Nucleus Accumbens Core and Shell Subterritories. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006:113-28.
22. Deutch A, Cameron D. Pharmacological characterization of dopamine systems in the nucleus accumbens core and shell. *Neuroscience*. 1992;46(1):49-56.
23. Floresco S. The Nucleus Accumbens: An Interface Between Cognition, Emotion, and Action. *Annual review of psychology*. 2015:25-52.
24. Salgado S, Kaplitt MG. The Nucleus Accumbens: A Comprehensive Review. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 2015;93(2):75-93.
25. Harris H, Peng Y. Evidence and explanation for the involvement of the nucleus accumbens in pain processing. *Neural Regeneration Research*. 2020;15(4):597.
26. Serafini RA, Pryce KD, Zachariou V. The Mesolimbic Dopamine System in Chronic Pain and Associated Affective Comorbidities. *Biological Psychiatry*. 2020;87(1):64-73.
27. Baliki MN, Petre B, Torbey S, Herrmann KM, Huang L, Schnitzer TJ, et al. Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nature Neuroscience*. 2012;15(8):1117-9.
28. Sheline Y, Gado M, Price J. Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major depression. *Neuroreport*. 1998;9(9):2023-8.
29. Sibille E, Wang Y, Joeyen-Waldorf J, Gaiteri C, Surget A, Oh S, et al. A Molecular Signature of Depression in the Amygdala. *American Journal of Psychiatry*. 2009;166(9):1011-24.
30. Neugebauer V, Li W, Bird G, Han J. The Amygdala and Persistent Pain. *The Neuroscientist: a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*. 2004;10(3):221-34.
31. Trueta C, Cercós M. Regulación de la liberación de serotonina en distintos compartimientos neuronales. *Salud Mental*. 2012;35(5):435-43.
32. Christiansen L, Tan Q, Iachina M, Bathum L, Kruse T, McGue M, et al. Candidate Gene Polymorphisms in the Serotonergic Pathway: Influence on Depression Symptomatology in an Elderly Population. *Biological Psychiatry*. 2007;61(2):223-30.
33. Liu B, Liu J, Wang M, Zhang Y, Li L. From Serotonin to Neuroplasticity: Evolvement of Theories for Major Depressive Disorder. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2017;11.
34. Gorinski N, Bijata M, Prasad S, Wirth A, Abdel Galil D, Zeug A, et al. Attenuated palmitoylation of serotonin receptor 5-HT1A affects receptor function and contributes to depression-like behaviors. *Nature Communications*. 2019;10(1).
35. Alcántara-Hernández R, Hernández-Méndez A. Complejos moleculares de la señalización adrenérgica. *Gaceta de México*. 2018;154(2).
36. Thor KB, Kirby M, Viktrup L. Serotonin and noradrenaline involvement in urinary incontinence, depression and pain: scientific basis for overlapping clinical efficacy from a single drug, duloxetine. *The International Journal of Clinical Practice*. 2007;61(8):1349-55.
37. Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. *Current Opinion in Supportive & Palliative Care*. 2014;8(2):143-51.
38. Belujon P, Grace AA. Dopamine System Dysregulation in Major Depressive Disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2017;20(12):1036-46.
39. Watanabe M, Narita M. *Brain Reward Circuit and Pain*: Springer Nature Singapore; 2018.

40. Ziółkowska B. The Role of Mesostriatal Dopamine System and Corticostriatal Glutamatergic Transmission in Chronic Pain. *Brain Sciences*. 2021;11(10):1311.
41. Grace AA. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nature Reviews Neuroscience*. 2016;17(8):524-32.
42. McLean S. Do Substance P and the NK1 Receptor have a Role in Depression and Anxiety? *Current Pharmaceutical Design*. 2005;11(12):1529-47.
43. Zieglgänsberger W. Substance P and pain chronicity. *Cell and Tissue Research*. 2019;375(1):227-41.
44. Douglas SD, Leeman SE. Neurokinin-1 receptor: functional significance in the immune system in reference to selected infections and inflammation. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011;1217(1):83-95.
45. Ratti E, Bettica P, Alexander R, Archer G, Carpenter D, Evoniuk G, et al. Full central neurokinin-1 receptor blockade is required for efficacy in depression: evidence from orvepitant clinical studies. 2013;27(5):424-34.
46. Bondy B, Baghai T, Minov C, Schüle C, Schwarz M, Zwanzger P, et al. Substance P Serum Levels Are Increased in Major Depression: Preliminary Results. *Society of Biological Psychiatry*. 2003;53(6):538-42.
47. Matowe WC, Ananthalakshmi KVV, Kombian SB. Role of Protein Kinase C in Substance P-Induced Synaptic Depression in the Nucleus Accumbens in vitro. *Medical Principles and Practice*. 2007;16(2):90-9.
48. Navratilova E, Porreca F. Substance P and Inflammatory Pain: Getting It Wrong and Right Simultaneously. *Neuron*. 2019;101(3):353-5.
49. Eyigör H, Eyigör M, Erol B, Tarik Ö, Renda L, Deniz Yilmaz M, et al. Changes in substance P levels of inferior turbinate in patients with contact headache. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2020;86(4):450-55.
50. Schlereth T, Birklein F. The Sympathetic Nervous System and Pain. *NeuroMolecular Medicine*. 2008;10(3):141-7.
51. Tao Z-Y, Wang P-X, Wei S-Q, Traub RJ, Li J-F, Cao D-Y. The Role of Descending Pain Modulation in Chronic Primary Pain: Potential Application of Drugs Targeting Serotonergic System. *Neural Plasticity*. 2019;2019:1-16.
52. Patetsos E, Horjales-Araujo E. Treating Chronic Pain with SSRIs: What Do We Know? *Pain Research and Management*. 2016;2016:1-17.
53. Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS. Efficacy of Antidepressants as Analgesics: A Review. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2012;52(1):6-17.
54. Szok D, Tajti J, Nyári A, Vécsei L, Trojano L. Therapeutic Approaches for Peripheral and Central Neuropathic Pain. *Behavioural Neurology*. 2019;2019:1-13.
55. Zuena AR, Maftai D, Alemà GS, Dal Moro F, Lattanzi R, Casolini P, et al. Multimodal antidepressant vortioxetine causes analgesia in a mouse model of chronic neuropathic pain. *Molecular Pain*. 2018;14:174480691880898.
56. Roughan W, Campos A, García-Marín L, Cuéllar-Partida G, Lupton M, Hickie I, et al. Comorbid Chronic Pain and Depression: Shared Risk Factors and Differential Antidepressant Effectiveness. *Frontiers in Psychiatry*. 2021;12.
57. Obata H. Analgesic Mechanisms of Antidepressants for Neuropathic Pain. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(11):2483.
58. Kremer M, Salvat E, Muller A, Yalcin I, Barrot M. Antidepressants and gabapentinoids in neuropathic pain: Mechanistic insights. *Neuroscience*. 2016;338:183-206.

59. Qaseem A, Wilt T, McLean R, Forcica M, Physicians CGCotACo, Denberg T, et al. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*. 2017;166(7):514-30.
60. Hirase T, Hirase J, Ling J, Kuo PH, Hernandez GA, Giwa K, et al. Duloxetine for the Treatment of Chronic Low Back Pain: A Systematic Review of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Cureus*. 2021.
61. Will J, Bury D, Miller J. Mechanical Low Back Pain. *American Family Physician*. 2018;98(7):421-28.
62. Dhaliwal J, Spurling B, Molla M. Duloxetine: Treasure Island; 2021.
63. Thour A, Marwaha R. Amitriptyline: Treasure Island; 2022.
64. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015.
65. Burmester D, Michael von Buchwald C, Videbech P. Dopaminergic drugs in the treatment of depression. *Journal of the Danish Medical Association*. 2021;183(47).
66. Park D. Pramipexole-induced limb dystonia and its associated complex regional pain syndrome in idiopathic Parkinson's disease: A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(28).
67. Yan J, Ma H, Liu A, Huang J, Wu J, Yang J. Efficacy and Safety of Rotigotine Transdermal Patch on Neuropsychiatric Symptoms of Parkinson's Disease: An Update Meta-Analysis and Systematic Review. *Frontiers in Neurology*. 2021;12.
68. Castrioto A, Thobois S, Anheim M, Quesada JL, Lhommée E, Klinger H, et al. A randomized controlled double-blind study of rotigotine on neuropsychiatric symptoms in de novo PD. *npj Parkinson's Disease*. 2020;6(1).
69. Edinoff A, Sathivadivel N, McBride T, Parker A, Okeagu C, Kaye AD, et al. Chronic Pain Treatment Strategies in Parkinson's Disease. *Neurology International*. 2020;12(3):61-76.
70. Frisch P, Bilkei-Gorzó A, Rácz I, Zimmer A. Modulation of the CRH system by substance P/NKA in an animal model of depression. *Behavioural Brain Research*. 2010;213(1):103-8.
71. Ranga K, Krishnan R. Clinical Experience With Substance P Receptor (NK1) Antagonists in Depression. *The Journal of clinical psychiatry*. 2002;63:25-9.
72. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice AS, Tölle TR, Phillips T, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;2020(2).
73. Hayashida K-I, Eisenach J. Descending Noradrenergic Inhibition: An Important Mechanism of Gabapentin Analgesia in Neuropathic Pain: Springer; 2018.
74. Niesters M, Martini C, Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;77(2):357-67.
75. Jelen L, Stone J. Ketamine for depression. *International Review of Psychiatry*. 2021;33(3):207-28.
76. Corrigan A, Pickering G. Ketamine and depression: a narrative review. *Drug Design, Development and Therapy*. 2019;Volume 13:3051-67.
77. Andrade C. Oral Ketamine for Depression, 1. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2019;80(2).

78. Minen MT, Begasse De Dhaem O, Kroon Van Diest A, Powers S, Schwedt TJ, Lipton R, et al. Migraine and its psychiatric comorbidities. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2016;87(7):741-9.
79. Zhang M, Liu Y, Zhao M, Tang W, Wang X, Dong Z, et al. Depression and anxiety behaviour in a rat model of chronic migraine. *The Journal of Headache and Pain*. 2017;18(1).
80. Zhang Q, Shao A, Jiang Z, Tsai H, Liu W. The exploration of mechanisms of comorbidity between migraine and depression. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2019;23(7):4505-13.
81. Yang Y, Ligthart L, Terwindt G, Boomsma D, Rodriguez-Acevedo A, Nyholt D. Genetic epidemiology of migraine and depression. *Cephalgia*. 2016;36(7):679-91.
82. Peres MFP, Mercante JPP, Tobo PR, Kamei H, Bigal ME. Anxiety and depression symptoms and migraine: a symptom-based approach research. *The Journal of Headache and Pain*. 2017;18(1).
83. Affatato O, Moulin TC, Pisanu C, Babasieva VS, Russo M, Aydinlar EI, et al. High efficacy of onabotulinumtoxinA treatment in patients with comorbid migraine and depression: a meta-analysis. *Journal of Translational Medicine*. 2021;19(1).
84. Hajjhasani A, Rouhani M, Salavati M, Hedayati R, Kahlaee AH. The Influence of Cognitive Behavioral Therapy on Pain, Quality of Life, and Depression in Patients Receiving Physical Therapy for Chronic Low Back Pain: A Systematic Review. *PM&R*. 2019;11(2):167-76.
85. Marshall PWM, Schabrun S, Knox MF. Physical activity and the mediating effect of fear, depression, anxiety, and catastrophizing on pain related disability in people with chronic low back pain. *PLOS ONE*. 2017;12(7):e0180788.
86. Bletzer J, Gantz S, Voigt T, Neubauer E, Schiltenswolf M. Chronische untere Rückenschmerzen und psychische Komorbidität. *Der Schmerz*. 2017;31(2):93-101.
87. Tagliaferri SD, Miller CT, Owen PJ, Mitchell UH, Brisby H, Fitzgibbon B, et al. Domains of Chronic Low Back Pain and Assessing Treatment Effectiveness: A Clinical Perspective. *Pain Practice*. 2020;20(2):211-25.
88. Teychenne M, Lamb KE, Main L, Miller C, Hahne A, Ford J, et al. General strength and conditioning versus motor control with manual therapy for improving depressive symptoms in chronic low back pain: A randomised feasibility trial. *PLOS ONE*. 2019;14(8):e0220442.
89. Kremer M, Becker LJ, Barrot M, Yalcin I. How to study anxiety and depression in rodent models of chronic pain? *European Journal of Neuroscience*. 2021;53(1):236-70.
90. Cherif F, Zouari HG, Cherif W, Hadded M, Cheour M, Damak R. Depression Prevalence in Neuropathic Pain and Its Impact on the Quality of Life. *Pain Research and Management*. 2020;2020:1-8.
91. Sosa-Reina MD, Nunez-Nagy S, Gallego-Izquierdo T, Pecos-Martín D, Monserrat J, Álvarez-Mon M. Effectiveness of Therapeutic Exercise in Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *BioMed Research International*. 2017;2017:1-14.
92. López-Ruiz M, Losilla JM, Monfort J, Portell M, Gutiérrez T, Poca V, et al. Central sensitization in knee osteoarthritis and fibromyalgia: Beyond depression and anxiety. *PLOS ONE*. 2019;14(12):e0225836.
93. Ansari AH, Pal A, Ramamurthy A, Kabat M, Jain S, Kumar S. Fibromyalgia Pain and Depression: An Update on the Role of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *ACS Chemical Neuroscience*. 2021;12(2):256-70.

94. Araújo FM, Desantana JM. Physical therapy modalities for treating fibromyalgia. *F1000Research*. 2019;8:2030.
95. Castel A, Cascón-Pereira R, Boada S. Memory complaints and cognitive performance in fibromyalgia and chronic pain: The key role of depression. *Scandinavian Journal of Psychology*. 2021;62(3):328-38.
96. Vallerand I, Patten S, Barnabe C. Depression and the risk of rheumatoid arthritis. *Current opinion rheumatology*. 2019;31(3):279-84.
97. Nerurkar L, Siebert S, McInnes I, Cavanagh J. Rheumatoid arthritis and depression: an inflammatory perspective. *The lancet Psychiatry*. 2019;6(2):164-73.
98. Sparks JA, Malspeis S, Hahn J, Wang J, Roberts AL, Kubzansky LD, et al. Depression and Subsequent Risk for Incident Rheumatoid Arthritis Among Women. *Arthritis Care & Research*. 2021;73(1):78-89.
99. Ke C, Qiao Y, Liu S, Rui Y, Wu Y. Longitudinal research on the bidirectional association between depression and arthritis. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2020;56(7):1241-7.
100. Hughes M, Chalk A, Sharma P, Dahiya S, Galloway J. A cross-sectional study of sleep and depression in a rheumatoid arthritis population. *Clinical Rheumatology*. 2021;40(4):1299-305.