



ORIGINAL

# Pensamientos Negativos y Estrés asociados al Receptor de Serotonina 5HT1a en Mujeres con Fibromialgia

## *Negative Thoughts and Stress associated with the Serotonin 5HT1a Receptor in Women with Fibromyalgia*

Ana Karen Sandoval-Valerio <sup>a,b</sup>, Nadia Mabel Pérez-Vielma <sup>a</sup>, Ángel Miliar-García <sup>c</sup>, Modesto Gómez-López <sup>c</sup>, Conrado García-García <sup>d</sup>, Víctor Ricardo Aguilera-Sosa <sup>1 a</sup>

<sup>a</sup> Sección de Posgrado e Investigación, Centro Interdisciplinario de Ciencias de la Salud Unidad Santo Tomás, Instituto Politécnico Nacional, México

<sup>b</sup> Clínica Durango, México

<sup>c</sup> Sección de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Instituto Politécnico Nacional, México

<sup>d</sup> Servicio de Reumatología del Hospital General de México, "Eduardo Liceaga", México

Recibido 25 de marzo 2020, Aceptado 3 de noviembre 2020

### Resumen

La fibromialgia (FM) es una enfermedad crónica no degenerativa que se caracteriza por presentar dolor generalizado en todo el cuerpo, fatiga y alteraciones cognitivas. El 5HT1a es un receptor asociado a ansiedad, miedo y estrés. Son pocos los estudios que relacionan la expresión génica del receptor 5HT1a con pensamientos negativos y estrés en fibromialgia. Por lo tanto, el objetivo fue evaluar la correlación entre el receptor 5HT1a con estrés y pensamientos negativos en mujeres con fibromialgia. En el estudio participaron 49 mujeres con fibromialgia del Hospital General de México "Eduardo Liceaga" del servicio de Reumatología. El estrés y pensamientos negativos se evaluaron a partir de la aplicación de los instrumentos psicológicos: Cuestionario de Pensamientos Automáticos Negativos (ATQ-30) y Escala de Estrés Percibido (PSS). La expresión génica de 5HT1a se evaluó mediante PCR en tiempo real a partir de la extracción de RNA, por medio de sangre periférica. La evaluación psicológica y extracción de sangre se realizaron en dos momentos diferentes en un lapso no mayor de un día. Se identificó niveles altos de estrés y de pensamientos negativos específicamente autorreproche, ambos factores mostraron una correlación negativa con 5HT1a, en el cual percepción de estrés es un modelo predictor de la expresión de 5HT1a al igual que el estilo de pensamiento de indefensión. Se puede concluir que la percepción alta de estrés y tener pensamientos de autorreproche e indefensión produce posiblemente cambios en la reducción de la expresión génica del receptor 5HT1a en fibromialgia, estos resultados apoyan la idea de que el manejo de estrés y la modificación de pensamientos negativos son factores potenciales para un tratamiento psicológico en esta población por el impacto que podría tener a nivel psicológico y biológico.

**Palabras Clave:** Fibromialgia, Estrés, Pensamientos Negativos, Receptor de Serotonina 5HT1a

1 Correspondencia: Dr. Víctor Ricardo Aguilera-Sosa, Av. de los Maestros S/N casi Esquina Calz. de los Gallos Col. Santo Tomás, Delegación Miguel Hidalgo C.P. 11340, Ciudad de México. Correo electrónico: psicologiaonline117@gmail.com, vaguilera@ipn.mx

## Abstract

Fibromyalgia (FM) is a chronic non-degenerative disease characterized by generalized pain throughout the body, fatigue, and cognitive disturbances. 5HT1a is a receptor associated with anxiety, fear, and stress. Few studies link 5HT1a receptor gene expression with negative thoughts and stress in FM. Therefore, the objective was to evaluate the correlation between the 5HT1a receptor with stress and negative thoughts, in women with FM. The study included 49 women with FM, from the “Eduardo Liceaga” General Hospital of Mexico of the Rheumatology service. Stress and negative thoughts were evaluated from the application of psychological instruments: Negative Automatic Thoughts Questionnaire (ATQ-30) and Perceived Stress Scale (PSS). The gene expression of 5HT1a was evaluated by real-time PCR from RNA extraction, using blood. The psychological evaluation and blood extraction were carried out at two different times. High levels of stress and negative thoughts were identified specifically self-reproach, both factors showed a negative correlation with 5HT1a, in which the perception of stress is a predictive model of the expression of 5HT1a. It can be concluded that the high perception of stress and having thoughts of self-reproach possibly produce changes in the reduction of the gene expression of the 5HT1a receptor in fibromyalgia, these results support the idea that stress management and the modification of negative thoughts are potential factors for a psychological treatment in this population due to the impact it could have on a biological level.

**Keywords:** Fibromyalgia, Stress, Negative Thoughts, Serotonin Receptor 5HT1a

La fibromialgia (FM) es una enfermedad clínica caracterizada por un estado de dolor generalizado (Ichesco et al., 2014), que ha sido relacionada con el estrés, debido a que este, es un poderoso exacerbador de dolor (Becker et al., 2012; Fischer et al., 2016; Martínez-Lavin, 2012; Wolfe et al., 2016). El estrés psicológico conduce a la aparición y mantenimiento de síntomas clínicos (Beshai et al., 2017), ya que el estrés ante una enfermedad crónica como fibromialgia, genera cambios a nivel psicológico y biológico (Mariotti, 2015), el estrés puede producir una respuesta fisiológica, pero también una respuesta subjetiva hacia lo que está ocurriendo, ambas respuestas surgen a partir de lo que experimenta el organismo ante una demanda, percibiendo la situación como una amenaza constante (Turk & Adams, 2016). El estrés aumenta de acuerdo al estilo de pensamiento negativo, y afecta directamente en el desarrollo y el bienestar óptimo de las personas (Alsaleh et al., 2016). En este sentido los pensamientos automáticos negativos, se presentan de manera simultánea con el estrés, y se relacionan con la percepción de uno mismo, el futuro y la relación con los demás; son afirmaciones negativas (Goosen, 2009).

En un estudio realizado por Palo & Viscu (2014) en 50 pacientes con artritis reumatoide, encontraron la presencia de un mayor grado de ansiedad y pensamientos negativos automáticos, junto con menor grado de “aceptación incondicional”. Por su parte el grupo de Kempke (Kempke et al., 2014), demostró que la autocrítica, es un tipo de pensamiento negativo que perpetúa los síntomas de dolor; con base en ello, aplicaron una intervención cognitivo conductual de dos semanas, a 53 pacientes con dolor crónico, y se examinaron el efecto de la autocrítica sobre la efectividad de su tratamiento. Se concluye que la autocrítica se asoció significativamente con su tratamiento, además de encontrar niveles de depresión previos.

Los pensamientos automáticos negativos como la autocrítica o autorreproche generan depresión, así como el mantenimiento de estrés y ansiedad, a partir de la percepción negativa que tienen sobre ellas mismas, asociados con la noción de enfermedad y que altera la propia identidad de las pacientes (Duschek & Reyes, 2019; Werner et al., 2019).

Otro tipo de pensamiento negativo que se ha investigado es el de la rumiación; en una investiga-

ción incluyendo 98 mujeres con FM, se evaluó el estilo de pensamiento rumiativo con los niveles de estrés. El estudio concluyó que la rumia se correlaciona significativamente, y predice la percepción de estrés (Malin & Littlejohn, 2015). Por otro lado, Toussaint et al. (2019), evaluaron a 58 pacientes con FM y 58 controles, identificaron que la rumia se asocia con depresión y ansiedad en FM, a comparación de los resultados en controles, mostrando niveles altos de este tipo de pensamiento (Toussaint et al., 2019).

La indefensión es un tipo de pensamiento negativo poco estudiado, en lo que respecta a fibromialgia; la indefensión se genera ante el desconcierto por el futuro respecto a la enfermedad, lo que causa niveles altos de estrés y depresión (Gonzalvo et al., 2004; Revuelta Evrard et al., 2010). En la revisión que realizaron Maier y Seligman sobre el efecto de la indefensión a nivel neurológico, mencionan que la indefensión es la respuesta no aprendida por defecto a eventos aversivos continuos, y está mediada por la actividad serotoninérgica en sujetos con estrés prolongado (Maier & Seligman, 2016).

En este sentido, el estrés generado y reforzado por pensamientos negativos sugieren tener un efecto particular en el sistema serotoninérgico, se sabe que el estrés crónico afecta a la neurotransmisión de 5-HT, y la sensibilidad específica del receptor 5HT1a (Mahar et al., 2014). El gen del receptor ilustra la convergencia de los mecanismos genéticos, epigenéticos y postranscripcionales en la expresión de genes (Albert et al., 2019).

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5HT) es un neuromodulador monoaminérgico, que desempeña funciones conductuales, del estado de ánimo y en el aprendizaje (Moya, 2014). Estos efectos están mediados por varios receptores 5HT, entre ellos el 5HT1a, un inhibidor expresado en neuronas serotoninérgicas (como un autorreceptor) que controla el tono serotoninérgico a través de la inhibición por retroalimentación (Steinberg et al., 2019).

A su vez, este receptor juega un papel en el control de la ansiedad (Waider et al., 2019), el miedo y respuesta al estrés (Gutknecht et al., 2015). La asociación entre el estrés y el 5HT1a ha sido mayor-

mente investigada en ratas, como en el estudio de Zhou, quienes evaluaron la activación del 5-HT ante la adaptación al estrés crónico. Las ratas recibieron inyecciones de para-clorofenilalanina para agotar parcialmente la reserva de 5-HT, posteriormente las participantes, recibieron diariamente un agonista del receptor 5HT1a, 8-hidroxi-2-(di-n-propilamino) tetralina (8-OH-DPAT). Encontraron que las deficiencias relacionadas con el estrés están asociadas con la deficiencia de 5-HT. Sugieren que la activación selectiva de los receptores 5HT1a podría ser una estrategia en el tratamiento potencial para los trastornos relacionados con el mismo, es decir, los efectos del estrés prolongado pueden inhibir parcialmente mediante el pretratamiento con un antagonista del receptor 5-HT1a (Zhou et al., 2014).

Por otro lado, en revisiones sistemáticas en fibromialgia, se ha encontrado que la serotonina está relacionada con percepción de dolor (Polli et al., 2020), mala calidad del sueño, estado de ánimo (Vahid-Ansari et al., 2019), y concentraciones bajas de este receptor (Wolfe et al., 2016). En el estudio de Park (Park et al., 2015), y el de Tour (Tour et al., 2017) confirman alteraciones funcionales del transportador 5-HT, y, por lo tanto, desregulación del metabolismo serotoninérgico central que impacta en la modulación del dolor. Se han identificado elevaciones de anticuerpos anti-serotonina, en pacientes con FM que padecían comorbilidades; en trabajos similares, encontraron que la disfunción del 5HT1a y de 5HT en las vías descendentes del dolor son esencialmente responsables de la percepción de dolor en FM, y explican trastornos del comportamiento y trastornos del sueño (Khalil et al., 2016; Singh et al., 2019); es decir, los mecanismos genéticos están vinculados con manifestaciones clínicas de la enfermedad (Puccetti et al., 2018).

Existen mayores datos teóricos y empíricos en animales que señalan la participación del receptor 5HT1a en la regulación del estrés, sin embargo, actualmente se desconocen cambios similares en humanos, específicamente en esta población, por ello, se plantea la hipótesis, de que las mujeres con FM presentan una correlación entre niveles altos de

estrés, pensamientos negativos y disminución en la expresión génica de 5HT1a.

## Método y materiales

Fueron un total de 49 pacientes con diagnóstico de FM, con base en los criterios de *The American College of Rheumatology* (Wolfe et al, 2016) (edad media de  $46.61 \pm 10.4$ , rango 18-62 años, estudios 42.9% con nivel medio superior, y estado civil 75% estaban casada). Las pacientes fueron reclutadas en la Clínica de Fibromialgia, del Servicio de Reumatología del Hospital General de México "Eduardo Liceaga", CDMX. Para conformar el grupo, se seleccionaron a las pacientes por método por conveniencia, se buscó que fueran pacientes sin modificaciones en tratamiento en los últimos tres meses, con comorbilidades estables si las había, no uso de antidepresivos, y firma del consentimiento informado, el cual fue mostrado y firmado el primer día de evaluación. Los criterios de exclusión consistieron en diagnóstico de enfermedad psiquiátrica, diagnóstico difuso y tratamiento con glucocorticoides.

Una vez seleccionadas las pacientes se les llamó por teléfono para acordar el primer día de evaluación, la cual corresponde a la psicológica. El primer día de evaluación se entregó el consentimiento informado y se aclararon dudas sobre el estudio, una vez firmado se dio entrega de los instrumentos de evaluación, estos incluyeron:

*Cuestionario de Pensamientos Automáticos Negativos* (ATQ-30) (Hollon & Kendall, 1980). Es un instrumento adaptado al español por Cano & Rodríguez (Cano García & Rodríguez Franco, 2002) y validado en población mexicana por Mera-Rosales, (Mera Rosales et al., 2012), este último cuenta con una alta consistencia interna para la escala total (alfa = 0.95). Está estructurado con 30 reactivos, la escala de puntuación va del 0 (En absoluto) al 4 (Totalmente) y consta de cuatro factores: autoconcepto negativo (nueve ítems), indefensión (once ítems), mala adaptación (cuatro ítems), y autorreproche (seis ítems). Cada uno de sus factores debe ser sumado para obtener el total de cada uno.

*Escala de Estrés Percibido* (PSS) (Cohen, Kamarak & Mermelstein, 1983). Es una escala original y adaptada en México (Ramírez & Hernández, 2007), en su versión en español, es una escala que tiene una adecuada consistencia interna de 0.83. La escala evalúa el grado en que un individuo experimenta las situaciones de la vida como estresantes durante un mes anterior. Consta de 14 ítems, en escala Likert: puntuaciones de 0 (nunca) a 4 (muy a menudo). Los ítems 4, 5, 6, 7, 9, 10 y 13 tienen un patrón de puntuación reverso 4-0. Da puntuaciones entre 0 y 56, mayor puntuación corresponde a mayor nivel de estrés percibido.

Una vez obtenidas las evaluaciones de los instrumentos psicológicos, se citó a las pacientes al segundo día de evaluación, en el que se obtuvo una muestra de sangre (de 4mL) de la vena antecubital del brazo, para determinación de la medición de expresión génica.

*Medición expresión génica.* A partir de la muestra de sangre se realizó extracción de RNA mediante PCR en tiempo real, con técnica de TRIzol (*Roche Applied Science, Indianapolis, IN, USA*). Se empleó kit para síntesis de cDNA (*Roche Diagnostics, GmbH Mannheim, Germany* en termociclador Techne; concentración de cDNA determinada con nonoespectrofotómetro. Posteriormente se realizaron qPCR con oligonucleótidos para el gen del receptor 5HT1a (usando software en línea, <https://qpcr.proberinder.com/organism.jsp>). La amplificación se llevó a cabo con un PrimePro48 de Techne. La cuantificación de qPCR se hizo con interpolación de valores dentro de curva estándar, a diferentes diluciones exponenciales de concentración inicial del templado. Los datos se normalizaron usando el gen constitutivo 18S para diferenciar eficiencia de amplificación y cantidad de templado en cada reacción.

## Análisis Estadísticos

Se realizó un análisis inicial descriptivo, para identificar las medias obtenidas de las variables del estudio, mediante el programa SPSS (versión 24). El análisis de correlación de Pearson ( $p < 0.05$ ) se utilizó para

explorar la relación de las variables psicológicas seleccionadas (pensamientos automáticos negativos y percepción de estrés), con la variable biológica (receptor de serotonina 5HT1a). La regresión lineal con el método de pasos sucesivos se realizó para evaluar los posibles modelos psicológicos predictivos del receptor de 5 HT1a.

Al finalizar la investigación se les entregaron los resultados a las pacientes, y se brindaron sesiones psicoeducativas sobre la relación de los factores psicológicos y biológicos en su enfermedad. Esto les benefició debido a que pudieron relacionar los factores psicológicos, y el impacto que tiene en los diferentes sistemas, incluyendo al biológico.

## Resultados

A continuación, se presentan los promedios y desviación estándar de la expresión génica del receptor

5HT1a, percepción de estrés, autoconcepto negativo, indefensión, mala adaptación y autoreproche (ver Tabla 1).

Teniendo en cuenta los puntajes mostrados en la Tabla 1, se puede identificar que existen puntajes altos respecto a la media de percepción de estrés y las subescalas de pensamientos automáticos negativos, sin embargo, referente a la expresión génica de 5HT1a los niveles son bajos.

En la tabla 2 se presentan correlaciones de Pearson entre percepción de estrés, autoconcepto negativo, indefensión, mala adaptación, autorreproche y la expresión del 5HT1a.

En la tabla 2 se destaca la correlación negativa entre percepción de estrés y 5HT1a ( $f=-0.446$ ,  $p<0.05$ ), y una negativa entre autorreproche y expresión de 5HT1a ( $f=-0.357$ ,  $p<0.05$ ). Lo cual indica que a mayores niveles de estrés y de autorreproche, existen menores niveles de expresión del receptor 5HT1a.

Posteriormente se corrieron regresiones lineales con el método de pasos sucesivos, identificando la percepción de estrés como modelo predictor de expresión del receptor 5HT1a, con una  $r=0.44$ ,  $R^2=0.20$  y  $p=0.003$  (ver Tabla 3), de igual manera se encontró que autoconcepto negativo e indefensión son modelos predictores de este receptor con un  $r=0.58$ ,  $R^2=0.34$  y  $p=0.009$ ; lo que significa que este estilo de pensamiento y el estrés pudiese ser una causa de la expresión reducida del receptor 5HT1a.

**Tabla 1**

Medidas de tendencia central

Variables	$\bar{x}/S$
Expresión del receptor 5HT1a	.24±.25
Percepción de Estrés	37.93±
Autoconcepto Negativo	12.6±11.64
Indefensión	17.05±11.42
Mala Adaptación	8.9±4.83
Autorreproche	9±5.87

Nota:  $\bar{x}$  = Media,  $S$  = Desviación típica.

**Tabla 2**

Correlaciones de Pearson de Percepción de estrés, Pensamientos negativos y 5HT1a

Variables	PE	AN	IN	MA	AR	5HT1a
Percepción Estrés (PE)	--	.23	.16	.22	.26	-.44*
Autoconcepto Negativo (AN)		--	.89*	.77*	.77*	-.17
Indefensión (IN)			--	.87*	.87*	-.29
Mala Adaptación (MA)				--	.86*	-.27
Autorreproche (AR)					--	-.35*
5HT1a						--

Nota: \*  $p < 0.05$ , Correlaciones altas en cursivas.

**Tabla 3**  
Modelos de regresión lineal para 5HT1a

Modelo	R	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> Co.	E.T.	Estadísticos de cambio				
					Cambio en R <sup>2</sup>	Cambio en F	gl1	gl2	p
1	.446 <sup>a</sup>	.20	.18	.228	.19	9.69	1	39	.003
2	.583 <sup>b</sup>	.34	.29	.212	.13	7.64	1	37	.009

Nota: a. Variables predictoras: Percepción de estrés, b. Variables predictoras: Percepción de estrés, Autoconcepto negativo e Indefensión. R<sup>2</sup> Co. = R<sup>2</sup> corregida, E.T. = Error típico.

## Discusión

La relevancia del estudio está indicada por la correlación del receptor 5HT1a y las variables psicológicas como el estrés y estilos de pensamiento negativo en mujeres con fibromialgia. Estos hallazgos sugieren, y como ya ha sido señalado en estudios exploratorios y experimentales en animales, que existe correlación entre el receptor de serotonina 5HT1a y el estrés (Gutknecht et al., 2015; Xiang et al., 2019; Zhou et al., 2014). Sin embargo, han sido pocos los estudios que han demostrado esta relación en humanos, sobre todo en padecimientos crónicos. Por ello, el hallazgo principal de este estudio fue encontrar dos correlaciones negativas entre percepción de estrés y autorreproche con a 5HT1a; los estilos de pensamiento negativo como es el caso del autorreproche, son cogniciones negativas y potenciales que impactan en la desregulación de la expresión génica del 5HT1a, y consecuencia del efecto del estrés (Malin & Littlejohn, 2013). Los estudios realizados a pacientes con fibromialgia o dolor crónico indican, que el autorreproche o autocrítica son fuertes factores que mantienen el estrés y generan depresión, debido a la sobre exigencia que las pacientes tienen de sí mismas y de los demás, así como la percepción que tienen de la enfermedad, que pudiera alterar su propia identidad (Duschek & Reyes, 2019; Werner et al., 2019). También, se destaca, la correlación negativa entre las variables psicológicas como el estrés y autorreproche respecto a 5HT1a, que impacta en la posible reducción de la expresión génica de este receptor, concordando con las revisiones de Wolfe et al. (2016) y Albert et al. (2019), quienes sugieren que hay desregulación y reducción del receptor serotoninérgico.

Una posibilidad de ocurrencia de esta desregulación es que el estrés repetido y prolongado podrían desencadenar cambios neuronales que son compatibles con las reducciones observadas en la unión al receptor 5HT1a. En consecuencia, es quizá probable que los pensamientos automáticos negativos contribuyen a la generación y/o mantenimiento del estrés y que estos a su vez reduzcan la expresión génica de este receptor en particular.

Finalmente, la percepción de estrés y el pensamiento de indefensión son fuertes variables predictoras de este estudio en mujeres con FM, siendo este otro de los hallazgos importantes del estudio, debido a que la indefensión posiblemente es un mecanismo subyacente ante la respuesta biológica de la desregulación de 5HT1a, aunque no se identificaron estudios específicos que relacionen una evaluación de expresión génica del receptor. La revisión sistemática que hicieron Maier y Seligman sobre el efecto de la indefensión a nivel neurológico concluye que este pensamiento está mediado por la actividad serotoninérgica en sujetos con estrés prolongado. Esto sugiere que estos dos tipos de pensamiento (autorreproche e indefensión), y de percepción del estrés, tienen interacción con la expresión génica de 5HT1a (Maier & Seligman, 2016).

Las limitantes del estudio fueron que se trató de una investigación de corte transversal donde únicamente se evaluó un tipo de receptor o vía biológica, y la muestra fue seleccionada por conveniencia. Se requiere explorar la depresión aunada a las variables psicológicas y biológicas, dado que estas investigaciones han abordado el involucramiento de estos pensamientos y el estrés con depresión, pero no de manera

conjunta con el receptor de serotonina 5HT1a; este ha sido indagado de manera aislada, por ejemplo, las investigaciones de Evrard et al. (2010), y de Gonzalvo et al. (2004), encontraron correlación entre estrés, indefensión y depresión. Mientras que la investigación de Toussaint et al. (2019), se obtuvieron los mismos resultados, pero con el tipo de pensamiento de rumiación.

En investigaciones futuras será necesario realizar una intervención psicológica que busque la modulación específica de estos estilos de pensamientos en mujeres con FM. Además de poder ampliar el número de muestra para definir con mayor aproximación el efecto de una investigación con un diseño cuasi experimental.

Aunque este estudio fue una investigación exploratoria se confirmó la hipótesis planteada en el estudio, las mujeres con FM presentaron correlación entre niveles altos de estrés, pensamientos negativos y disminución en la expresión génica de 5HT1a.

En conclusión, los altos niveles de percepción de estrés se relacionan con una disminución del receptor serotoninérgico 5HT1a, al igual que el pensamiento negativo de autorreproche. Se considera que el estrés y el pensamiento de indefensión son factores que predicen la disminución del receptor 5HT1a.

El manejo del estrés y de los estilos de pensamiento de autorreproche e indefensión pueden ser potenciales para un tratamiento psicológico en mujeres con FM.

## Referencias

- Albert, P. R., Le François, B., & Vahid-Ansari, F. (2019). Genetic, epigenetic and posttranscriptional mechanisms for treatment of major depression: The 5-HT1A receptor gene as a paradigm. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, *44*(3), 164–176. <https://doi.org/10.1503/jpn.180209>
- Alsaleh, M., Lebreuilly, R., Lebreuilly, J., & Tostain, M. (2016). The relationship between negative and positive cognition and psychopathological states in adults aged 18 to 20. *Journal de Thérapie Comportementale et Cognitive*, *26*(2), 79–90. <https://doi.org/10.1016/j.jtcc.2016.02.002>
- Becker, S., Gandhi, W., & Schweinhardt, P. (2012). Cerebral interactions of pain and reward and their relevance for chronic pain. *Neuroscience Letters*, *520*(2), 182–187. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2012.03.013>
- Beshai, S., Mishra, S., Mishra, S., & Carleton, R. N. (2017). Personal relative deprivation associated with functional disorders via stress: An examination of fibromyalgia and gastrointestinal symptoms. *PLoS ONE*, *12*(12), 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189666>
- Cano García, F. J., & Rodríguez Franco, L. (2002). Evaluación del lenguaje interno ansiógeno y depresógeno en la experiencia de dolor crónico Francisco. *Apuntes de Psicología*, *20*(3), 329–346.
- Galvez-Sánchez, C. M., Duschek, S., & Reyes Del Paso, G. A. (2019). Psychological impact of fibromyalgia: current perspectives. *Psychology research and behavior management*, *12*, 117–127. <https://doi.org/10.2147/PRBM.S178240>
- Fischer, S., Doerr, J. M., Strahler, J., Mewes, R., Thieme, K., & Nater, U. M. (2016). Stress exacerbates pain in the everyday lives of women with fibromyalgia syndrome-The role of cortisol and alpha-amylase. *Psychoneuroendocrinology*, *63*, 68–77. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.09.018>
- Gonzalvo, J., Molina, F., Pérez Pareja, F. J., Borrás, C., & Sesé Abad, A. (2004). Fibromialgia y emociones negativas. *Psicothema*, *16*(3), 415–420. <http://dialnet.unirioja.es/servlet/extart?codigo=968031%5Chttp://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=968031&orden=48244&info=link>
- Goosen, D. C. and T. (2009). The mediating effects of coping strategies in the relationship between automatic negative thoughts and depression in a clinical sample of diabetes patients. *Personality and Individual Differences*, *46*(4), 460–464.
- Gutknecht, L., Popp, S., Waider, J., Sommerlandt, F. M. J., Göppner, C., Post, A., Reif, A., Van Den Hove, D., Strelakova, T., Schmitt, A., Colaço, M. B. N., Sommer, C., Palme, R., & Lesch, K. P. (2015). Interaction of brain 5-HT synthesis deficiency, chronic stress and sex differentially impact emotional behavior in Tph2 knockout mice. *Psychopharmacology*, *232*(14), 2429–2441. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-3879-0>
- Ichesco, E., Schmidt-Wilcke, T., Bhavsar, R., Clauw, D. J., Peltier, S. J., Kim, J., Napadow, V., Hampson, J. P., Kairys, A. E., Williams, D. A., & Harris, R. E. (2014). Altered Resting State Connectivity of the Insular Cortex in Individuals With Fibromyalgia. *The Journal of Pain*, *15*(8), 815–826.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.04.007>
- Kempke, S., Luyten, P., Van Wambeke, P., Coppens, E., & Morlion, B. (2014). Self-critical perfectionism predicts

- outcome in multidisciplinary treatment for chronic pain. *Pain Practice*, 14(4), 309–314. <https://doi.org/10.1111/papr.12071>
- Khalil, R. B., Khoury, E., & Richa, S. (2016). Do fibromyalgia flares have a neurobiological substrate? *Pain Medicine (United States)*, 17(3), 469–475. <https://doi.org/10.1093/pm/pnw008>
- Mahar, I., Bambico, F. R., Mechawar, N., & Nobrega, J. N. (2014). Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 38, 173–192. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.11.009>
- Maier, S. F., & Seligman, M. E. P. (2016). Learned helplessness at fifty: Insights from neuroscience. *Psychological Review*, 123(4), 1–19. <https://doi.org/10.1037/rev0000033>
- Malin, K., & Littlejohn, G. O. (2013). Stress modulates key psychological processes and characteristic symptoms in females with fibromyalgia. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 31(SUPPL.79), 64–71.
- Malin, K., & Littlejohn, G. O. (2015). Rumination modulates stress and other psychological processes in fibromyalgia. *European Journal of Rheumatology*, 2(4), 143–148. <https://doi.org/10.5152/eurjrheum.2015.0005>
- Mariotti, A. (2015). The effects of chronic stress on health: New insights into the molecular mechanisms of brain-body communication. *Future Science OA*, 1(3). <https://doi.org/10.4155/fso.15.21>
- Martinez-Lavin, M. (2012). Fibromyalgia: When distress becomes (Un)sympathetic pain. *Pain Research and Treatment*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/981565>
- Mera Rosales, A., Hernández Pozo, M. D. R., Gómez Reséndez, J. L., Ramírez Guerrero, N., & Mata Mendoza, M. D. los Á. (2012). Características psicométricas del cuestionario de pensamientos automáticos negativos (ATQ-30) en población mexicana. *Journal of Behavior, Health & Social Issues*, 3(2), 61. <https://doi.org/10.5460/jbhsi.v3.2.29923>
- Moya V, P. (2014). Mini-revisión: Variantes genéticas del transportador de serotonina en trastornos neuropsiquiátricos. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría*, 52(2), 115–122. <https://doi.org/10.4067/s0717-92272014000200007>
- Palo, R., & Vicu, L. (2014). Anxiety, Automatic Negative Thoughts, and Unconditional Self-Acceptance in Rheumatoid Arthritis: A Preliminary Study. *ISRN Rheumatology*, 2014.
- Park, D.-J., Kang, J.-H., Yim, Y.-R., Kim, J.-E., Lee, J.-W., Lee, K.-E., Wen, L., Kim, T.-J., Park, Y.-W., & Lee, S.-S. (2015). Exploring Genetic Susceptibility to Fibromyalgia. *Chonnam Medical Journal*, 51(2), 58. <https://doi.org/10.4068/cmj.2015.51.2.58>
- Polli, A., Godderis, L., Ghosh, M., Ickmans, K., & Nijs, J. (2020). Epigenetic and miRNA Expression Changes in People with Pain: A Systematic Review. *Journal of Pain*. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2019.12.002>
- Puccetti, A., Fiore, P. F., Pelosi, A., Tinazzi, E., Patuzzo, G., Argentino, G., Moretta, F., Lunardi, C., & Dolcino, M. (2018). Gene expression profiling in behcet's disease indicates an autoimmune component in the pathogenesis of the disease and opens new avenues for targeted therapy. *Journal of Immunology Research*, 2018, 4246965. <https://doi.org/10.1155/2018/4246965>
- Ramírez, M. T. G., & Hernández, R. L. (2007). Factor structure of the Perceived Stress Scale (PSS) in a sample from Mexico. *Spanish Journal of Psychology*, 10(1), 199–206. <https://doi.org/10.1017/S1138741600006466>
- Revuelta Evrard, E., Segura Escobar, E., & Paulino Tevar, J. (2010). Depression, anxiety and fibromyalgia. *Revista de La Sociedad Espanola Del Dolor*, 17(7), 326–332. <https://doi.org/10.1016/j.resed.2010.07.002>
- Singh, L., Kaur, A., Bhatti, M. S., & Bhatti, R. (2019). Possible Molecular Mediators Involved and Mechanistic Insight into Fibromyalgia and Associated Co-morbidities. *Neurochemical Research*, 44(7), 1517–1532. <https://doi.org/10.1007/s11064-019-02805-5>
- Steinberg, L. J., Rubin-Falcone, H., Galfalvy, H. C., Kaufman, J., Miller, J. M., Sublette, M. E., Cooper, T. B., Min, E., Keilp, J. G., Stanley, B. H., Oquendo, M. A., Ogden, R. T., & Mann, J. J. (2019). Cortisol stress response and in vivo pet imaging of human brain serotonin 1a receptor binding. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22(5), 329–338. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz009>
- Tour, J., Löfgren, M., Mannerkorpi, K., Gerdle, B., Larsson, A., Palstam, A., Bileviciute-Ljungar, I., Bjersing, J., Martin, I., Ernberg, M., Schalling, M., & Kosek, E. (2017). Gene-to-gene interactions regulate endogenous pain modulation in fibromyalgia patients and healthy controls-antagonistic effects between opioid and serotonin-related genes. *Pain*, 158(7), 1194–1203. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000896>
- Toussaint, L., Sirois, F., Hirsch, J., Kohls, N., Weber, A., Schelling, J., Vajda, C., & Offenbäecher, M. (2019). Anger rumination mediates differences between fibromyalgia patients and healthy controls on mental health and quality of life. *Personality and Mental Health*, 13(3), 119–133. <https://doi.org/10.1002/pmh.1445>
- Turk, D. C., & Adams, L. M. (2016). Using a biopsychosocial perspective in the treatment of fibromyalgia patients. *Pain Management*, 6(4), 357–369. <https://doi.org/10.2217/pmt-2016-0003>
- Vahid-Ansari, F., Zhang, M., Zahrai, A., & Albert, P. R. (2019). Overcoming resistance to selective serotonin

- reuptake inhibitors: Targeting serotonin, serotonin-1A receptors and adult neuroplasticity. In *Frontiers in Neuroscience*, 13(404). <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00404>
- Waider, J., Popp, S., Mlinar, B., Montalbano, A., Bonfiglio, F., Aboagye, B., Thuy, E., Kern, R., Thiel, C., Araragi, N., Svirin, E., Schmitt-Böhrer, A. G., Corradetti, R., Lowry, C. A., & Lesch, K. P. (2019). Serotonin deficiency increases context-dependent fear learning through modulation of hippocampal activity. *Frontiers in Neuroscience*, 13(APR), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00245>
- Werner, A. M., Tibubos, A. N., Rohrmann, S., & Reiss, N. (2019). The clinical trait self-criticism and its relation to psychopathology: A systematic review – Update. *Journal of Affective Disorders*, 246, 530–547. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.12.069>
- Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. L., Mease, P. J., Russell, A. S., Russell, I. J., & Walitt, B. (2016). 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 46(3), 319–329. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.08.012>
- Xiang, M., Jiang, Y., Hu, Z., Yang, Y., Du, X., Botchway, B. O., & Fang, M. (2019). Serotonin receptors 2A and 1A modulate anxiety-like behavior in post-traumatic stress disorder mice. *American Journal of Translational Research*, 11(4), 2288–2303. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31105836> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6511758>
- Zhou, J., Cao, X., Ma, A. C., Ding, Y. Q., Wang, X., Li, Q., & Li, L. (2014). Activation of postsynaptic 5-HT1A receptors improve stress adaptation. *Psychopharmacology*, 231(10), 2067–2075. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3350-z>