



UNIVERSIDAD DEL PAPALOAPAN
CAMPUS TUXTEPEC

**DETERMINACIÓN DE SEROTONINA MEDIANTE
UPLC-MS EN SUERO DE PACIENTES
DIAGNOSTICADOS CON FIBROMIALGIA**

T E S I S

Que para obtener el título de:

LICENCIADO EN CIENCIAS QUIMICAS

Presenta:

ÁNGEL FUENTES ORTIZ

Director de tesis:

Dra. Karla Viridiana Castro Cerritos

Codirector de tesis

Dr. Gilberto Pérez Sánchez

San Juan Bautista Tuxtepec, Oaxaca, México 2023.



Universidad del Papaloapan

San Juan Bautista Tuxtepec, Oaxaca a 29 de marzo del 2023

UNPA/LCQ/120/2023

Asunto: Autorización de impresión de tesis

DR. JORGE CARLOS CONDE ACEVEDO
JEFE DE CARRERA
LICENCIATURA EN CIENCIAS QUÍMICAS
UNIVERSIDAD DEL PAPALOAPAN
P R E S E N T E

Sirva la presente para informarle que los abajo firmantes, miembros de la comisión revisora de la tesis presentada por ANGEL FUENTES ORTIZ (Matrícula 14060048) egresado de la Licenciatura en Ciencias Químicas, manifestamos que después de examinar su trabajo de tesis autorizamos la impresión del manuscrito que lleva por título "DETERMINACIÓN DE SEROTONINA MEDIANTE UPLC-MS EN SUERO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON FIBROMIALGIA" para su posterior presentación y defensa por parte del sustentante. El trabajo se realizó bajo la dirección de la DRA. KARLA VIRIDIANA CASTRO CERRITOS.

Sin otro asunto en particular le agradecemos la atención a la presente.

Atentamente
terra uberrima, mens aperta
BOn Lo-tama, chí jí jú

DR. PAUL MAURICIO SANCHEZ OCAMPO
 Profesor-Investigador
 Universidad del Papaloapan

DR. LEMUEL PÉREZ PICASO
 Profesor-Investigador
 Universidad del Papaloapan

DR. ADOLFO LÓPEZ TORRES
 Profesor-Investigador
 Universidad del Papaloapan

DR. MIGUEL ANGEL PEÑA RICO
 Profesor-Investigador
 Universidad del Papaloapan

DRA. KARLA VIRIDIANA CASTRO CERRITOS
 Profesora-Investigadora
 Universidad del Papaloapan

C.c.p. M en C. Héctor López Arjona. Vice-Rector Académico de la UNPA, para su conocimiento.
 C.c.p. Ángel Fuentes Ortiz, Temista

OAXACA



Universidad del Papaloapan

San Juan Bautista Tuxtepec, Oaxaca a 29 de marzo del 2023

UNPA/LCQ/121/2023

Asunto: Autorización de impresión de tesis

Lic. Yesenia Barrientos Arenal
Jefa de Servicios Escolares
Universidad del Papaloapan
PRESENTE

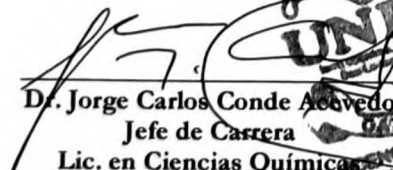
Con base en el dictamen de la comisión revisora, se autoriza la impresión del trabajo de tesis presentado por el egresado de la Licenciatura en Ciencias Químicas ANGEL FUENTES ORTIZ y que lleva por título "DETERMINACIÓN DE SEROTONINA MEDIANTE UPLC-MS EN SUERO DE PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON FIBROMIALGIA" para su presentación y defensa por parte del egresado y así obtener el título de Licenciado en Ciencias Químicas, toda vez que cumple satisfactoriamente con la reglamentación establecida para tal fin.


Sin otro asunto en particular me despido cordialmente agradeciendo la atención a la presente.

Atentamente

terra uberrima, mens aperta

Bou Lo-tama, chí jí jí


Dr. Jorge Carlos Conde Acevedo
Jefe de Carrera
Lic. en Ciencias Químicas




Vo.Bo. M.C. Héctor López Arjona
Vicerrector Académico
Universidad del Papaloapan


UNPA
terra uberrima, mens aperta
Bou Lo-tama, chí jí jí
VICE-RECTORIA
ACADEMICA

C.c.p. Dra. Karla Vindiana Castro Cernitos. Director de tesis. Para su conocimiento.

C.c.p. Ángel Fuentes Ortiz. Tesisista egresado. Para su conocimiento

C.c.p. Archivo

OAXACA

Tabla de contenido

I.	ÍNDICE DE TABLAS.....	5
II.	TABLA DE FIGURAS.....	6
III.	ABREVIATURAS	8
IV.	RESUMEN.....	9
I.	INTRODUCCIÓN	10
II.	ANTECEDENTES.....	21
III.	JUSTIFICACIÓN.....	23
IV.	HIPÓTESIS.....	24
V.	OBJETIVO.....	25
VI.	METODOLOGÍA	26
VII.	RESULTADOS Y DISCUSIONES.....	27
VIII.	CONCLUSIONES	41
IX.	PERSPECTIVAS.....	42
X.	REFERENCIAS	43
XI.	ANEXOS.....	46
	Anexo 1.....	46
	Anexo 2.....	48

I. ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1 CURVA DE CALIBRACIÓN DE SEROTONINA.....	30
TABLA 2 CONCENTRACIÓN DE SEROTONINA DEL PACIENTE CON FIBROMIALGIA Y GRUPO CONTROL.	33
TABLA 3 DATOS CLÍNICOS DE LOS PACIENTES PARTICIPANTES DEL ESTUDIO NOTA: FIQ (FIBROMYALGIA IMPACT QUESTIONNAIRE), TAG (TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA).....	36
TABLA 4 PUNTUACIÓN DE LA PRUEBA FIQ DE LOS PACIENTES CON FIBROMIALGIA	40

II. TABLA DE FIGURAS

FIGURA 1 ESTRUCTURAS QUÍMICAS DE ALGUNOS NEUROTRANSMISORES. A) AMINOÁCIDOS, B) MONOAMINAS	11
FIGURA 2 ETAPAS DE LA SINAPSI SEROTONINÉRGICA	13
FIGURA 3 NEURONA CON SUS TRES SITIOS DE CONEXIÓN PARA LA COMUNICACIÓN SINÁPTICA	15
FIGURA 4 RESUMEN ESQUEMÁTICO DEL PROCESO DE IONIZACIÓN POR ELECTRONEBULIZACIÓN. IMAGEN OBTENIDA DE BONGAERTS ET AL. (2020).....	18
FIGURA 5 EVAPORACIÓN DE IONES	18
FIGURA 6 ESPECTRÓMETRO DE MASAS EQUIPADO CON CUADRUPOLO CON FILTRO DE MASAS Y TIEMPO DE VUELO COMO ANALIZADOR DE MASAS.....	19
FIGURA 7 CARTUCHO PARA SPE.....	20
FIGURA 8 PROTOCOLO PARA EL PRETRATAMIENTO DE MUESTRAS POR SPE.....	21
FIGURA 9 CROMATOGRAMA DEL ION EXTRAÍDO ESTÁNDAR DE SEROTONINA	29
FIGURA 10 ESPECTRO DE MASAS CORRESPONDIENTE A LA MOLÉCULA DE SEROTONINA	29

FIGURA 11 CROMATOGRAMA DE ION EXTRAÍDO DE UN ESTÁNDAR DE 5-HT. EN LA FIGURA SE MUESTRAN LAS DILUCIONES DE CALIBRACIÓN DE 200 PG (LÍNEA NEGRA) Y 400 PG (LÍNEA MORADA) DE SEROTONINA INYECTADA.	31
FIGURA 12 FUNCIÓN DE REGRESIÓN LINEAL OBTENIDAS CON LAS DISOLUCIONES DE CALIBRACIÓN DE 100,200, 300, 400, 500, 1000, 1500, 2000 PG/ μ L.....	31
FIGURA 13 GRÁFICA DE COMPARACIÓN DE NIVELES DE SEROTONINA ENTRE PACIENTES SANOS	34
FIGURA 14 CROMATOGRAMA DE COMPARACIÓN DE MUESTRAS REPRESENTATIVAS AL VALOR DE MEDIA POR GRUPO. EN ROJO LA MUESTRA 1922 DEL GRUPO SANO Y EN AZUL LA MUESTRA 1961 DE UN PACIENTE CON FIBROMIALGIA.	35
FIGURA 15 GRÁFICA REPRESENTATIVA DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL DE LOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON FIBROMIALGIA.....	37
FIGURA 16 GRÁFICO DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN EL TEST EVA.....	38
FIGURA 17 GRÁFICO DE LOS VALORES OBTENIDOS EN EL TEST DE HDRS.....	39
FIGURA 18 GRÁFICO DE LAS ESCALAS DE LA EVALUACIÓN DEL TEST DE ANSIEDAD DE HALMITON.....	39

III. ABREVIATURAS

SNC	Sistema Nervioso Central
GABA	Ácido Gamma-Aminobutírico
5-HT	5- Hidroxitriptamina o Serotonina
5-HTT	Transportador de 5- Hidroxitriptamina
LC	Liquid Chromatography (Cromatografía de Líquidos)
MS	Espectrometría de Masas
Q-TOF	Cuadrupolo Tiempo de Vuelo
UPLC	Cromatografía Líquida de Ultra Resolución
ESI	Ionización por Electronebulización
PTFE	Politetrafluoroetileno
SPE	Extracción en Fase Sólida
FIQ	Cuestionario de Impacto de la Fibromialgia
TAG	Trastorno de Ansiedad Generalizada
EVA	Escala Visual Análoga
HDRS	Escala de Calificación de Depresión de Hamilton

IV. RESUMEN

La fibromialgia es un síndrome de dolor crónico generalizado asociado con trastornos del sueño, estado de ánimo deprimido, deterioro cognitivo y fatiga. Su etiología y farmacopatología son poco conocidas, pero se cree que es el resultado de una disfunción de los mecanismos centrales de procesamiento del dolor que conducen a una sensibilización generalizada al dolor. Los neurotransmisores, como la serotonina (5-HT), implicados en el control del estado de ánimo y las regulaciones del sueño parecen estar relacionados con la amplia gama de síntomas que se observan en la fibromialgia (Stahle et al., 2009).

Las técnicas comúnmente utilizadas para la determinación de neurotransmisores como los inmunoensayos, han generado resultados con variaciones de hasta 100 veces entre ellos, por lo que se sugiere a la cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas (LC-MS), que es reconocida por su alta sensibilidad ha comenzado a utilizarse como una alternativa más confiable en la determinación de neurotransmisores.

En este estudio, mediante LC-MS se cuantificaron los niveles de serotonina de pacientes diagnosticados con fibromialgia, así como los de un grupo de pacientes sanos. Además, se analizaron los datos clínicos de los pacientes. Observamos que los niveles de serotonina son menores en el grupo de pacientes con fibromialgia y que los bajos niveles de serotonina están acompañados de depresión y ansiedad de moderadas a severas, y de considerable afectación en la calidad de vida del paciente.

I. INTRODUCCIÓN

1.1 Fibromialgia

La fibromialgia es un síndrome que se manifiesta a través de un estado doloroso crónico generalizado no articular, con afectación de los músculos y que presenta una exagerada sensibilidad en múltiples puntos definidos, sin alteraciones orgánicas demostrables. El nombre de fibromialgia deriva de *fibros* (tejidos blandos del cuerpo), *mios* (músculos) y *algia* (dolor). La fibromialgia significa dolor en los músculos, ligamentos y tendones (Arango *et al.*, 2002; López Espino *et al.*, 2008).

La fibromialgia afecta aproximadamente entre el 2 y el 5% de la población general de diferentes países (Busse *et al.*, 2013; Wolfe *et al.*, 1995). Aunque los hombres pueden verse afectados por esta afección, se considera que las mujeres son diez veces más propensas a desarrollar fibromialgia, de acuerdo con un estudio realizado en Estados Unidos (Jaschko *et al.*, 2007). La afección se desarrolla comúnmente entre los 20 y 50 años, pero puede afectar a niños y ancianos (Torres *et al.*, 2014).

Los síntomas frecuentes de esta enfermedad incluyen fatiga, trastornos del sueño, depresión, ansiedad, pérdida de memoria, mareos, rigidez matutina de articulaciones, alteraciones en la coordinación motora, tendinitis (Martinez *et al.*, 2003). La evidencia acumulada apunta a alteraciones en los sistemas de neurotransmisores en la fibromialgia.

En pacientes diagnosticados con esta enfermedad, se han observado niveles reducidos de serotonina y noradrenalina en el líquido cefalorraquídeo y sangre respectivamente, indicando que los niveles de estos neurotransmisores se encuentran reducidos en el SNC (Light *et al.*, 2009; Russell *et al.*, 1992; Jaschko *et al.*, 2007; Legangneux *et al.*, 2001). Además, una persona que presente bajos niveles de serotonina ha sido asociada con la depresión (Maletic *et al.*, 2009; I. J. Russell *et al.* 1994). Mientras que, por otro lado, se ha encontrado que el glutamato aumenta en pacientes con fibromialgia y que los agentes GABAérgicos muestran cierta eficiencia para contrarrestar síntomas como el dolor, el sueño, y fatiga, presentes en este padecimiento (Vaera *et al.*, 1988; Svensson *et al.*, 2021).

1.2 Neurotransmisores

Los neurotransmisores son sustancias químicas que actúan como mensajeros en el proceso de transmisión sináptica. Son esenciales para la salud humana y cualquier desequilibrio en sus actividades puede causar trastornos mentales graves como la enfermedad del Parkinson, la esquizofrenia, Alzheimer, entre otros (Si & Song, 2018).

Existen distintos tipos de neurotransmisores, de acuerdo con su estructura química se clasifican como:

- Aminoácidos: entre los cuáles se encuentra la arginina, serina, aspartato, glutamato y el ácido gama aminobutírico (GABA).
- Monoaminas: entre ellas se encuentra la serotonina (5-HT), y las catecolaminas; dopamina (DA), Norepinefrina (Noradrenalina) y epinefrina (adrenalina).
- Péptidos: péptidos neuroactivos como la oxitocina, somatostatina, sustancia P y los péptidos opioides.
- Otros. Neurotransmisores gaseosos como el óxido nítrico y ésteres como la acetilcolina (ACh). Figura 1.

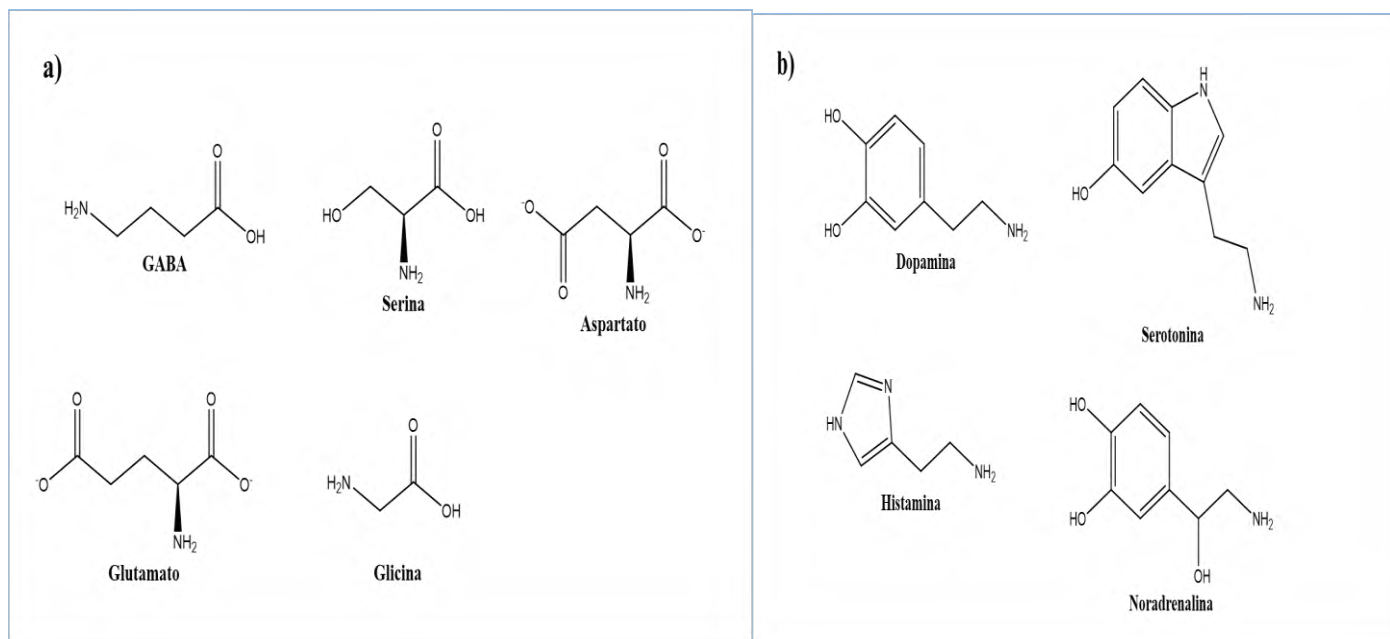


Figura 1 Estructuras químicas de algunos neurotransmisores. a) aminoácidos, b) monoaminas

Además, podemos clasificar a los neurotransmisores debido a su funcionalidad reconociéndolos bajo el criterio que, si un neurotransmisor estimula a una célula a realizar una acción, entonces hablamos de un neurotransmisor excitatorio. Por otra parte, si se inhibe a la célula diana, se habla de un neurotransmisor inhibitorio.

Los neurotransmisores excitatorios generan un potencial de acción; por ejemplo, la acetilcolina estimula la contracción muscular. Las sinapsis inhibitorias en cambio causan hiperpolarización de las células diana, aumentando el umbral de excitación y de este modo inhibiendo su acción (Elsevier, s. f.).

1.3 Serotonina

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) (FIG 1-b.) es mejor conocida como la hormona de la felicidad siendo esta un neurotransmisor que modula la actividad neuronal y una amplia gama de procesos neuropsicológicos, y los fármacos que se dirigen a la serotonina se utilizan ampliamente en la psiquiatría y neurología.

La mayor parte de la 5-HT se encuentra fuera del sistema nervioso central y prácticamente los receptores de serotonina se expresan tanto fuera como dentro del cerebro. La serotonina regula numerosos procesos fisiológicos y del comportamiento como la función cardiovascular, movilidad intestinal, regulación del ritmo circadiano, control del sueño y apetito, comportamiento sexual y regulación del estado de ánimo. La serotonina es encontrada extensivamente en el tracto gastrointestinal (cerca del 90%), y el principal almacén son las plaquetas en la circulación sanguínea (Johsen et al., 2015). Los niveles bajos de serotonina en el cerebro se consideran una posible causa de depresión y muchos antidepresivos actúan bloqueando una proteína que transporta la serotonina fuera de las células nerviosas.

1.4 Estructura Química y Síntesis de la Serotonina

La serotonina presente en el cuerpo no puede atravesar la barrera hematoencefálica, por lo cual el cerebro debe producir su propia serotonina y esto es conseguido a través de su síntesis

a partir del aminoácido triptófano proveniente de la dieta. El primer paso consiste en la hidroxilación del triptófano llevada a cabo por la enzima triptófano hidroxilasa generando al 5-hidroxitriptófano (5-HTP). Posteriormente el 5-HTP sufre una descarboxilación produciendo la 5-HT, una vez sintetizada puede almacenarse en formas de vesículas para posteriormente liberarse para ocupar los receptores postsinápticos o los autos receptores de serotonina, metabolizarse a través de la MAO (monoaminoxidasa) mitocondrial hacia ácido 5- hidroxiindolacético (5-HIAA). Fig. 2

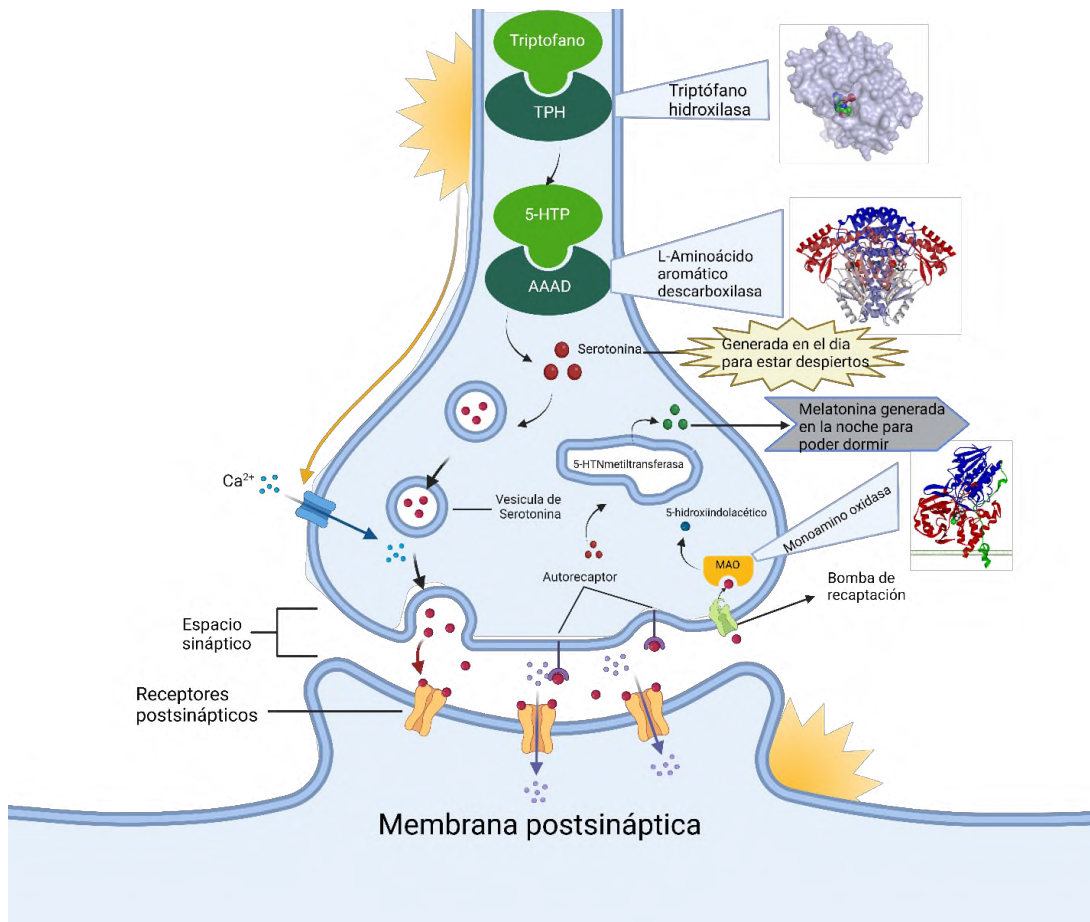


Figura 2 Etapas de la sinapsis serotoninérgica

Notas: Etapas de la sinapsis química del neurotransmisor serotonina 1) el triptófano es metabolizado por la enzima triptófano hidroxilasa (TPH) generando al 5-HTP. 2) El 5-HTP es metabolizado por la enzima L-aminoácido aromático descarboxilasa generando a la 5-HT. 3) La 5-HT producida se almacena en vesículas las cuales se liberan hacia el espacio sináptico. 4) La 5-HT se une a los receptores postsinápticos presentes en la membrana postsináptica. La 5-HT también es receptada por la bomba de recaptación o los autorreceptores de 5-HT parte de ella es metabolizada por la MAO generando al 5-Hidroxiindolacético. Otra vía de metabolización de la 5-HT auto receptada es para la producción de la melatonina la cual es sintetizada por las noches para favorecer el ciclo del sueño. Creado con BioRender.com (año 2022). Obtenido de <https://app.biorender.com/biorender-templates>

1.5 Funciones de la Serotonina

La serotonina es un neurotransmisor que se almacena en las vesículas presinápticas (véase Figura 3). Se estima que un 90% de la serotonina del cuerpo humano se encuentra en el tracto gastrointestinal, con un papel importante en la contracción y dirección intestinal a través de la estimulación neuronal. El otro 10 % de la serotonina es producida por las neuronas ubicadas en el sistema nervioso central, siendo aquí donde se realizan las funciones más conocidas de la serotonina, las cuales incluyen el sueño, el hambre y el estado de ánimo (Smith et al 2020). La serotonina también juega un papel en los procesos de coagulación, ya que potencia la interacción de las plaquetas con las microvesículas de factor tisular, aumenta la activación plaquetaria, y potencia su actividad procoagulante (Lopez-Vilchez et al., 2009). En el cerebro, la serotonina afecta al estado de ánimo, siendo importante en trastornos como la depresión y la ansiedad (referencia). Se ha reportado que drogas como el éxtasis y el LSD (Dietilamida del ácido lisérgico) aumentan los niveles de serotonina en el cerebro, provocando euforia e incluso alucinaciones (Sivolap, 2018)

1.6 Sinapsis Serotoninérgica

La sinapsis es la comunicación entre dos neuronas la cual permite transmitir información de una e integrarla en la otra neurona, la neurona que envía la señal es nombrada neurona presináptica y la neurona que recibe la señal postsináptica.

Existen tres tipos de sinapsis, clasificadas por cómo pueden conectarse para que ocurra esta comunicación.

- **Axodendríticas:** axón a las dendritas.
- **Axosomáticas:** axón al soma (cuerpo celular de la neurona).
- **Axoaxónicas:** de axón a axón

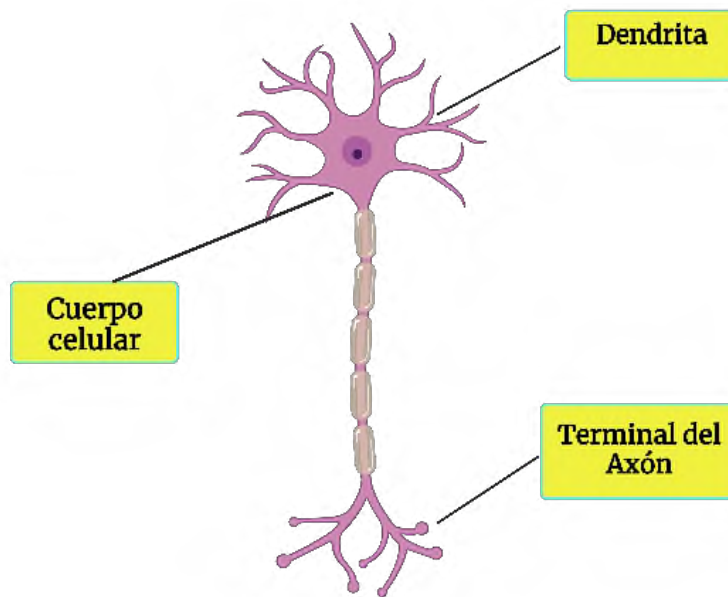


Figura 3 *Neurona con sus tres sitios de conexión para la comunicación sináptica*

Creación propia de "Multi Polar Neuro Motor ", por BioRender.com (año 2022). Obtenido de <https://app.biorender.com/biorender-templates>

También se pueden clasificar en dos tipos según su fisionomía estructural y funcional.

- **Sinapsis eléctrica:** están conformadas por dos ventajas una de ellas es la rapidez, ya que, al ser una comunicación directa es mucho más rápida casi inmediata y la segunda es sincronización ya que la información se transfiere por interconexiones controlando grupos de neuronas o fibras oculares.
- **Sinapsis química:** es más lenta porque las neuronas son separadas por un espacio (espacio de transmisión sináptica) por lo cual no se tocan. Para que la señal emitida por la neurona presináptica pueda ser recibida a través del espacio de transmisión sináptica debe convertir la señal eléctrica o impulso nervioso en una señal química. La señal química es transmitida por un neurotransmisor a través del espacio de transmisión sináptica uniéndose a los receptores de la membrana postsináptica. La neurona postsináptica recibe la señal química y la convierte nuevamente en una señal eléctrica en forma de potencial postsináptico (Pereda, 2014).

1.7 Papel de la Serotonina en la Fibromialgia y la Depresión

Se sabe que la serotonina forma parte de la regulación de los estados de ánimo y una alteración a los niveles de este neurotransmisor se podría relacionar con un cuadro de depresión o ansiedad en un paciente que este diagnosticado con alguna enfermedad relacionada con la alteración de dolor crónico, cambios en los ciclos de sueño e incluso a la regulación del estado de ánimo posoperación. En trabajos previo se ha estudiado los niveles de las monoaminas como neurotransmisores (Pérez-Tejada et al., 2021).

Como se ha descrito los pacientes diagnosticados con fibromialgia presentan dolor crónico generalizado, trastornos del sueño y fatiga. Los tratamientos para este padecimiento tienen como objetivo aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Dado que se sabe que la serotonina está asociada con el dolor (Sommer, 2010), el sueño (Monti, 2011) y el estado de ánimo (Mann, 2013), se estima que los pacientes con fibromialgia presenten menores niveles de serotonina en comparación a grupos de personas sanas. La implementación de fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) tales como

citalopram, fluoxetina y paroxetina se pretenden emplear para reducir las dolencias en esta enfermedad, en la actualidad no se encuentran aprobados para su uso como tratamiento de la fibromialgia, pero si para la depresión y el trastorno de ansiedad (Walitt et al., 2015).

1.8 Cromatografía de Líquidos con Detector de Espectrometría de Masas (LC-MS)

La cromatografía de líquidos acoplado a espectrometría de masas (LC/MS) es una poderosa técnica analítica que combina el poder de separación de la cromatografía con la especificidad de detección de la espectrometría de masas, que la hacen una técnica adecuada para el análisis de una gran variedad de compuestos.

Este procedimiento inicia con una separación empleando la técnica de cromatografía de líquidos en la cual normalmente se inyectan entre 5-20 μl de la muestra de interés en la corriente de fase móvil es suministrada por una bomba de alta presión. La fase móvil que contiene los analitos atraviesa el lecho de la fase estacionaria en una dirección definida. Los componentes de la mezcla se separan en función de su afinidad química con las fases móvil y estacionaria. La fase móvil se suministra a alta presión (hasta 6000 psi) en una columna empaquetada que contiene la fase estacionaria. La alta presión es necesaria para lograr un caudal constante para experimentos cromatográficos reproducibles. Los componentes de la muestra saldrán de la columna en momentos diferentes como consecuencia de su interacción con esta.

Para mejorar la eficiencia de la separación y la resolución máxima, se puede utilizar la cromatografía líquida de ultra rendimiento (UPLC) en lugar de la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC). Esta variante de LC utiliza columnas empaquetadas con partículas de sílice más pequeñas (1.7 μm de diámetro) y requiere presiones operativas más altas en el rango de 6000 a 15 000 psi. Los cromatogramas obtenidos de las separaciones proporcionan información como el tiempo de retención y el área de pico que proporcionan información acerca de la identidad y concentración de los analitos en la muestra.

Posterior a la separación, la muestra se analiza en el espectrómetro de masas (MS), pasando primero por la fuente de ionización la cual podrá variar con respecto al analito de interés.

Una con mayor número de aplicación es la ionización por electronebulización (ESI) la cual tiene lugar como resultado de impartir una fuerte carga al eluyente a medida que sale del nebulizador (Figura 4). Las gotas sufren una reducción de tamaño por evaporación del disolvente hasta que se logra alcanzar una densidad de carga suficiente para permitir que los iones de la muestra sean expulsados de la superficie de la gota ("evaporación de iones") (Figura 5).

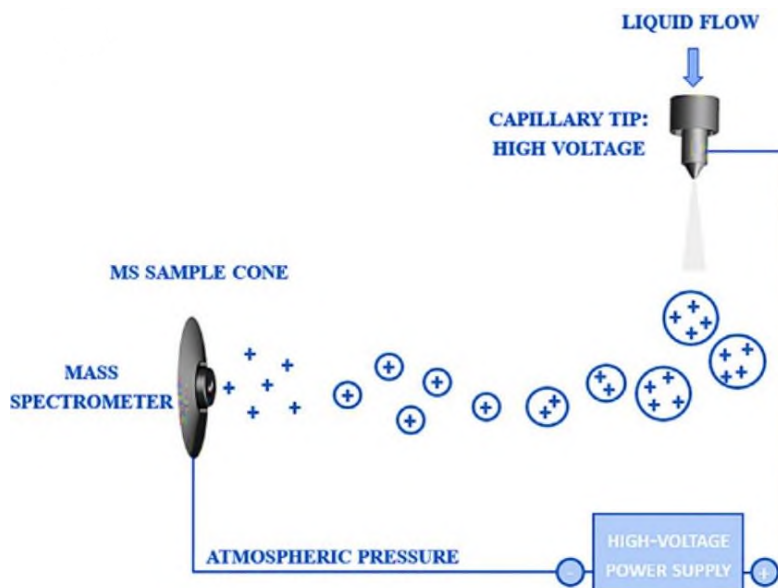


Figura 4 Resumen esquemático del proceso de ionización por electronebulización. Imagen obtenida de Bongaerts et al. (2020).

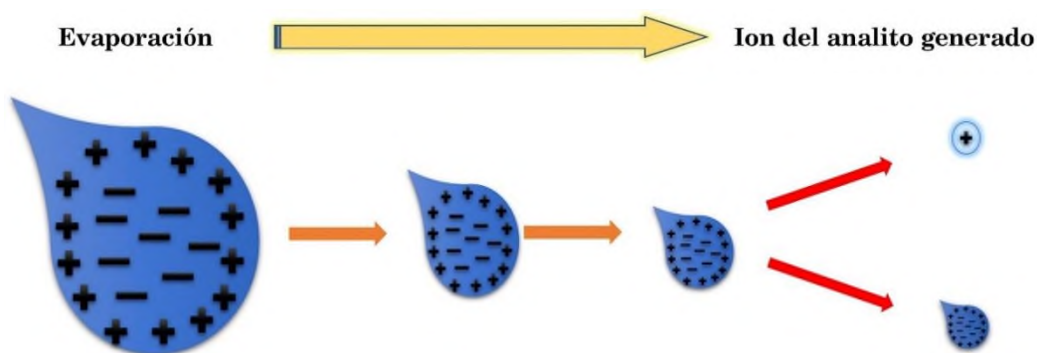


Figura 5 Evaporación de iones

La espectrometría de masas con tiempo de vuelo (MS-TOF) (Figura 6), determina la relación masa/ carga de los iones de la muestra generados por el ESI. Mientras que en el cuadrupolo los iones se mantienen en una órbita estable mediante un campo eléctrico generado por cuatro electrodos paralelos, en el analizador de masas TOF los iones con diferentes masas se aceleran a la misma energía cinética (conocida) y para determinar su masa exacta se mide el tiempo que tarda cada ion en llegar a un detector o a una distancia conocida. La identificación de los analitos se confirma comparando los espectros de masas del analito con un estándar de identidad conocida. Además, los espectrómetros de masas de alta resolución pueden proporcionar la masa exacta de un analito de identidad desconocida y realizar el cálculo de la probable fórmula molecular.

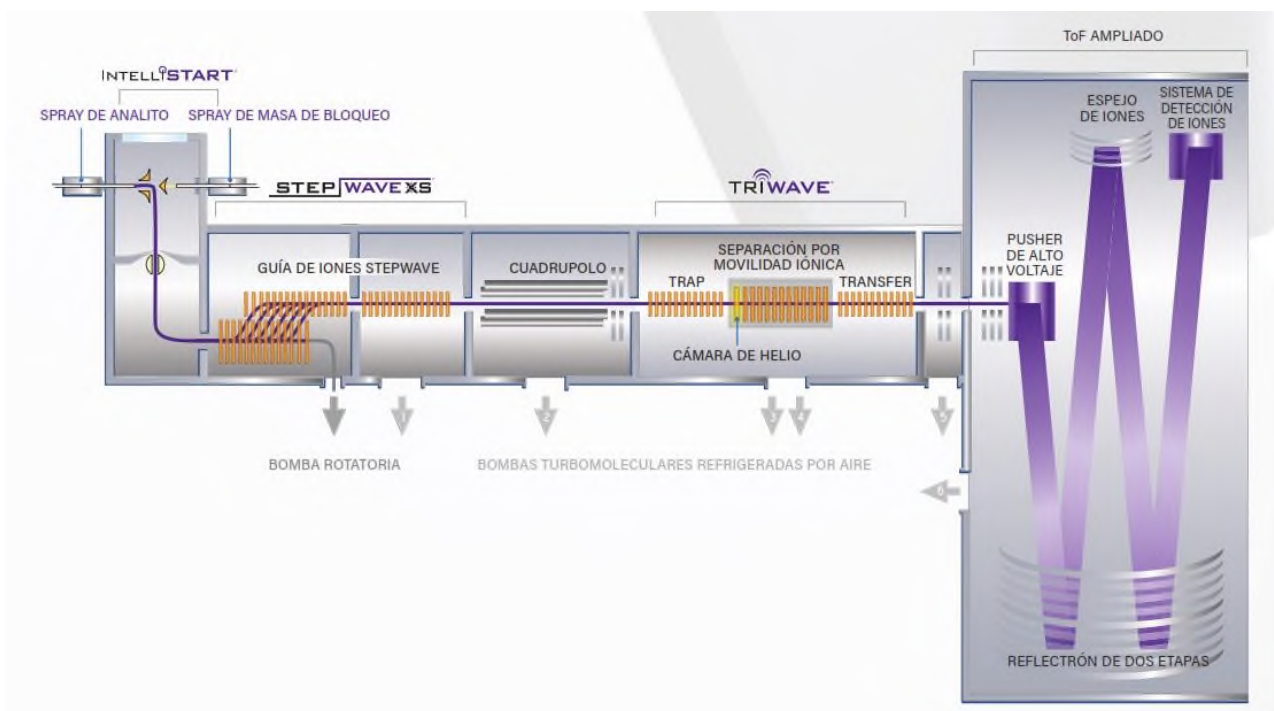


Figura 6 Espectrómetro de Masas Equipado con Cuadrupolo con Filtro de Masas y Tiempo de Vuelo como Analizador de Masas.

1.9 Extracción en Fase Sólida

La extracción en fase sólida (SPE) es una de las técnicas de preparación de las muestras más utilizadas para muestras líquidas o sólidas en dilución. La SPE consiste en la extracción de los compuestos de interés por retención sobre un adsorbente sólido. En su forma más simple, la SPE se realiza en cartuchos o columnas, que generalmente tienen formato de jeringa, fabricados con polipropileno o vidrio (Figura 7.). Estos cartuchos contienen un material adsorbente confinado entre dos fritas de politetrafluoroetileno (PTFE), o polietileno (PE) los cuales tienen un tamaño de poro de $5\mu\text{m}$ y fase estacionaria de $10\mu\text{m}$. Los materiales adsorbentes son generalmente partículas esféricas o irregulares, pero con un tamaño de partícula menor a $40\mu\text{m}$ aproximadamente. El volumen de los cartuchos oscila desde 0.5 hasta 10 mL y con una carga de relleno también variable, desde 35 mg hasta 2g.

La (SPE) es selectiva y versátil, entre los adsorbentes habituales para la (SPE) inversa se encuentra octadecilsilano (C_{18}) y octilsilano (C_8) Debido a su compatibilidad con fases móviles acuosas, puede retener a compuestos polares.

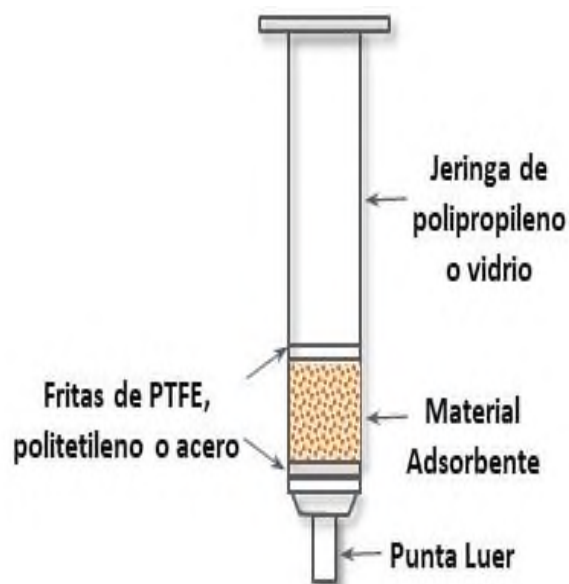


Figura 7 Cartucho para SPE.

En la SPE se considera una primera fase la cual corresponde a la activación de la fase estacionaria con metanol o acetonitrilo posteriormente se consideran cinco etapas de proceso las cuales se representan en la (Figura 8). Se describen como; 1) acondicionamiento y equilibrado, 2) carga de la muestra, 3) lavado, 4) elución de los analitos, 5) evaporación o concentración.

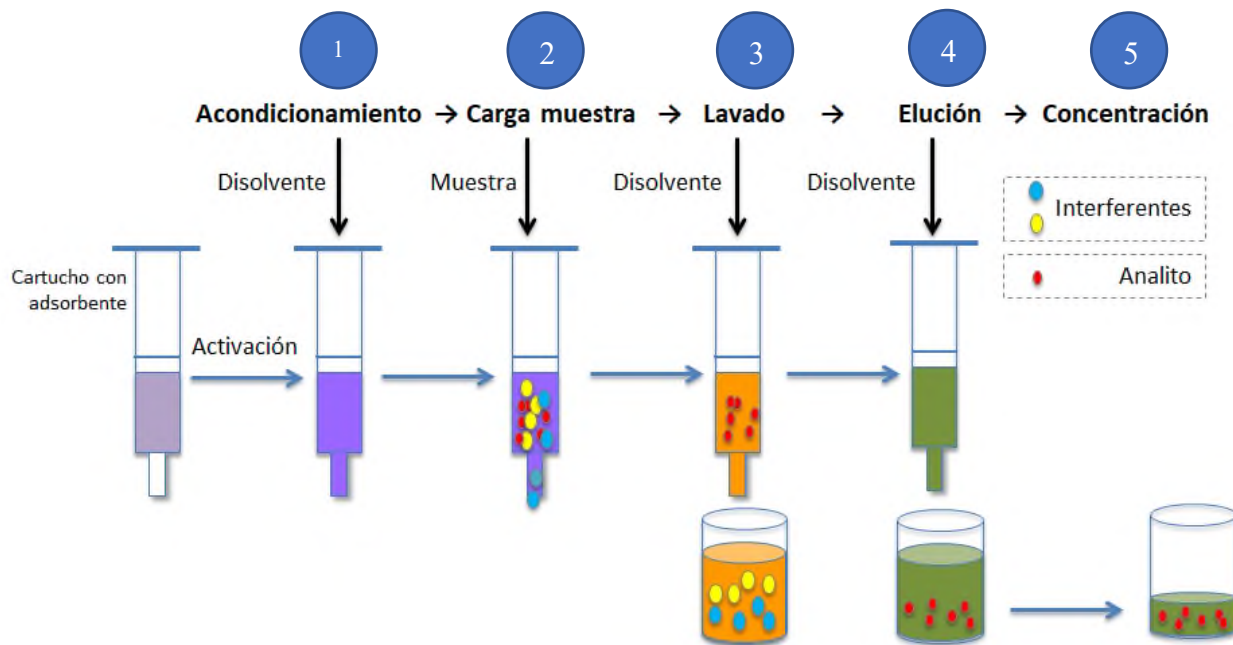


Figura 8 Protocolo para el Pretratamiento de Muestras por SPE.

II. ANTECEDENTES

(Pérez-Tejada., 2021) Realizo el estudio de la ansiedad y la depresión después del cáncer de mama, y el papel predictivo de los niveles de monoaminas. En este trabajo se evaluaron a 107 mujeres sobrevivientes de cáncer de mama reclutadas en el hospital Onkologikoa Fundatzioa, manejando criterios de inclusión de edad entre 30-70 años, haber completado todos los tratamientos activos contra el cáncer (cirugía, quimioterapia y/o radioterapia) y haber transcurrido al menos un año o no más de cinco años desde la finalización del tratamiento.

La separación se realizó en una columna Poroshell 120 EC-C18 (100 x 4.6 mm, 2.7 μ m)

protegida por una columna protectora de cartucho (Agilent Technologies). La fase móvil comprendía 0.05% de ácido trifluoroacético y acetonitrilo. Con un tiempo total de análisis de muestra de 27 min.

En este trabajo los autores concluyen que las variaciones de monoaminas pueden hacer que las sobrevivientes de cáncer de mama sean más vulnerables a la ansiedad y la depresión.

En estudios anteriores realizados por (Becerril-Villanueva., 2022) se evaluaron a tres grupos de análisis entre ellos se encontraba un grupo diagnosticado con depresión. En el tratamiento de la muestra los autores implementan la limpieza de la serotonina utilizando extracción en fase sólida usando un cartucho C₁₈ (TermoFisher) y eluidos con 250 µL de acetonitrilo. El análisis lo realizaron en un sistema Acquity UPLC I-Class (Waters) acoplado a un espectrómetro de masas Synapt G2-Si HDMS Q-TOF (Waters) equipado con una fuente ESI, la separación la realizaron en una columna Luna Omega 1.6 µm C18 (2.1 x 150 mm, Phenomenex) utilizando una separación isocrática con fase móvil compuesta de metanol 4% (v/v) en ácido fórmico acuoso al 0.1% administrado a un caudal de 0.20 mL/min mantenido a 40°C. el tiempo de análisis reportado por los autores fue de 8 minutos con una limpieza de columna por inyección durante 2 minutos. Dando un tiempo total de análisis por muestra de 10 min.

Los autores concluyen tras sus resultados evaluados que los pilotos de aerolíneas y los pacientes deprimidos tienen alteraciones similares en sus perfiles distinguiéndose de los voluntarios sanos. Describen que estas alteraciones presentadas en los pilotos de aerolíneas podrían estar relacionadas con el estrés profesional.

III. JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con fibromialgia suelen cursar con otras comorbilidades, incluyendo trastornos psiquiátricos. De hecho, una de las comorbilidades más frecuentes en los pacientes con fibromialgia es la depresión, y se ha visto que hay una relación bidireccional entre la fibromialgia y la depresión, es decir, la fibromialgia incrementa el riesgo de padecer depresión y viceversa (Yepez et al., 2022).

Los niveles de serotonina se han visto estrechamente relacionados a los síntomas de la fibromialgia y depresión, aunque aún no se ha establecido una relación causal. Actualmente, no se cuenta con una prueba de laboratorio o parámetros bioquímicos específicos para el diagnóstico de la fibromialgia; por lo que, los métodos utilizados actualmente se basan en la exploración, la aplicación de escalas clínicas para determinar la severidad de los síntomas, y la exclusión de otras enfermedades.

En este trabajo, se planteó la determinación de la concentración sérica de serotonina en pacientes diagnosticados con fibromialgia mediante LC-MS, debido a que es una de las técnicas analíticas más precisas y sensibles. Los resultados nos permitirán conocer y comprender con mayor profundidad su etiología y fisiopatología, además de que en un mediano o largo plazo podría ser de utilidad para el diagnóstico y caracterización de dicho trastorno.

A largo plazo, el seguimiento de los niveles de neurotransmisores en pacientes diagnosticados con fibromialgia podría permitir monitorear el desarrollo de la enfermedad, el progreso del tratamiento e incluso predecir la sintomatología presentada por tales pacientes.

IV. HIPÓTESIS

Los niveles de serotonina de pacientes diagnosticados con fibromialgia son más bajos que los de un grupo de pacientes sanos y estarán relacionados con la severidad de los síntomas.

V. OBJETIVO

I. GENERAL

Determinar los niveles de serotonina mediante UPLC-MS en suero de pacientes diagnosticados con fibromialgia y analizar los datos clínicos y sintomatología presentada.

II. PARTICULARES

1. Establecer las condiciones de separación y detección de serotonina por UPLC-MS
2. Cuantificar los niveles de serotonina en muestras clínicas
3. Analizar la sintomatología y los datos clínicos de los pacientes diagnosticados con fibromialgia.

VI. METODOLOGÍA

6.1 Selección y Reclutamiento de Participantes

Se reclutaron pacientes diagnosticados con fibromialgia y voluntarios sanos en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz y en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez (México) de acuerdo con los lineamientos de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Institucional del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (Protocolo INPRF-2035). Todos los participantes en este estudio firmaron un consentimiento informado véase (anexo 1). Los pacientes fueron evaluados por un psiquiatra calificado aplicando las escalas de FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire), EVA (Escala Visual Análoga-Dolor); así como el MMSE (Mini-Mental State Examination), BDI (Beck Depression Inventory) y HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) para los casos de comorbilidad con depresión. Se reclutaron 9 pacientes enfermos y 8 voluntarios sanos. Los pacientes fueron diagnosticados con al menos una comorbilidad.

6.2 Procesamiento de las Muestras

Las muestras de sangre periférica se recolectaron en tubos de extracción sanguínea para bioquímica (sin anticoagulante). Se centrifugó cada tubo a 1500 rpm durante 15 min. La fracción superior (sobrenadante) tras la centrifugación de aspecto claro y transparente, de color amarillento corresponde al suero sanguíneo. De los cuales 1 mL del suero obtenido de cada paciente fue tratado agregándoles (1 ml) de una solución conformada por ácido cítrico al 5% (v/v) L-lisina al 2.5 mM y EDTA al 2.5 mM. Posteriormente las proteínas se precipitaron agregando 200 μ L de ácido perclórico 2.4 M a -20°C durante 20 min. Las muestras se centrifugaron a $14000 \times g$ a 4°C durante 15 min, obteniendo el sobrenadante en el cual se encuentra la (5-HT), este sobrenadante se procesó por medio de una columna SPE C18 (TermoFisher®) para capturar la serotonina, que posteriormente se eluyó con 250 μ L de acetonitrilo al 20 %

Los extractos de serotonina se almacenaron a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta el análisis mediante UPLC-ESI-HRMS. Finalmente, antes de ser inyectados en el sistema cromatográfico, los extractos de 5-HT se resuspendieron con $125\text{ }\mu\text{L}$ de ácido fórmico acuoso al 0.1% (v/v) y fueron filtrados a través de una membrana de PTFE de $0.22\text{ }\mu\text{m}$.

6.3 Cuantificación de Serotonina Mediante RP-UPLC-MS

Las separación y detección de serotonina se realizó en un sistema Acquity UPLC I-Class (Waters) acoplado a un espectrómetro de masas Synapt G2-Si HDMS Q-TOF (Waters) con una fuente ESI. La muestra ($5\text{ }\mu\text{L}$ - $10\text{ }\mu\text{L}$) se inyectó en una columna Luna Omega C18 ($2.1\text{ x }150\text{ mm}$, $1.6\text{ }\mu\text{m}$ Phenomenex) utilizando una separación isocrática con fase móvil compuesta por 4% (v/v) de metanol en ácido fórmico acuoso al 0.1% administrado a un flujo de 0.20 ml/min a una temperatura de $40\text{ }^{\circ}\text{C}$. El tiempo de análisis fue de 8 min por inyección, la columna fue limpiada entre inyecciones con una solución compuesta por metanol 80% (v/v) en ácido fórmico acuoso al 0.1 % durante 2 min. La ionización se realizó en modo positivo bajo las siguientes condiciones para el voltaje capilar se estableció en 3000 V; la temperatura de source fue de $120\text{ }^{\circ}\text{C}$; cono de muestreo, 30 V; y gas nitrógeno con un flujo de 800 L/h (Becerril-V, et al). Los espectros de masas de barrido completo se adquirieron en una ventana espectral de 50 a 1200 m/z con una velocidad de datos de adquisición de 0.4 segundos y se corrigieron utilizando leucina encefalina. Para la cuantificación de la 5-HT, el ion molecular $[\text{M}+\text{H}-\text{NH}_3]^+$ con masa exacta 160.076 m/z

Se realizó la curva de calibración con un estándar de serotonina (Sigma) con ocho puntos de concentración de (100, 200, 300, 400, 500, 1000, 1500, 2000 $\text{pg}/\mu\text{L}$) (Tabla 1).

VII. RESULTADOS Y DISCUSIONES

7.1 Condiciones de Separación por UPLC y Detección por MS de 5-HT

La molécula de serotonina identificada como una monoamina es una molécula sintetizada a partir del aminoácido triptófano por ello esta molécula presenta una muy buena solubilidad

en agua dada su capacidad de formar puentes de hidrógeno con sus grupos hidroxilo y amino presentes en su estructura. Siguiendo la metodología reportada por Becerril-Villanueva et al. (2022) mediante LC-MS se observó un tiempo de retención de 5.71 min (Figura 9) utilizando una fase móvil compuesta por 4% (v/v) de metanol en ácido fórmico acuoso al 0.1% administrado a un flujo de 0.20 ml/min a una temperatura de 40 °C, el tiempo de análisis fue de 8 minutos. Otros trabajos (Pérez-Tejada et al., 2021b) reportan para la cuantificación de serotonina y otras monoaminas mediante LC-MS, usando una fase móvil conformada por ácido trifluoroacético al 0.05% y acetonitrilo con tiempos de análisis de muestra reportados en 27 minutos siendo este considerablemente mayor al tiempo de análisis de muestra reportado en este trabajo, por lo que nuestro método de análisis nos proporciona un menor tiempo en relación a lo reportado con estos autores, permitiendo el análisis de más muestras en menor tiempo.

El tiempo de retención de la serotonina observado en este trabajo se explica por las características de polaridad de la molécula siendo esta muy polar, para su separación se ocupó muy poco modificador orgánico. También se utilizó metanol dado que el metanol aun en pequeñas cantidades no permite a la serotonina interactuar con la fase estacionaria y abandona la columna en tiempo muerto.

La detección de la molécula de 5-HT se llevó a cabo en modo positivo dado que el grupo amino terminal es susceptible a protonación dado su carácter alcalino como base de Lewis. En la figura 10 se detalla el espectro de masas del estándar de serotonina, de acuerdo a lo descrito por Becerril-Villanueva et al. (2022), se observa que el neurotransmisor serotonina sufre una fragmentación del enlace nitrógeno-carbono perdiendo al grupo amino y siendo este fragmento el de mayor abundancia, por lo cual se espera observar al ion fragmento (160.0759 m/z) en mayor intensidad comparado con el ion molecular (177.1061 m/z) el cual se alcanza a distinguir su bajo porcentaje de abundancia.

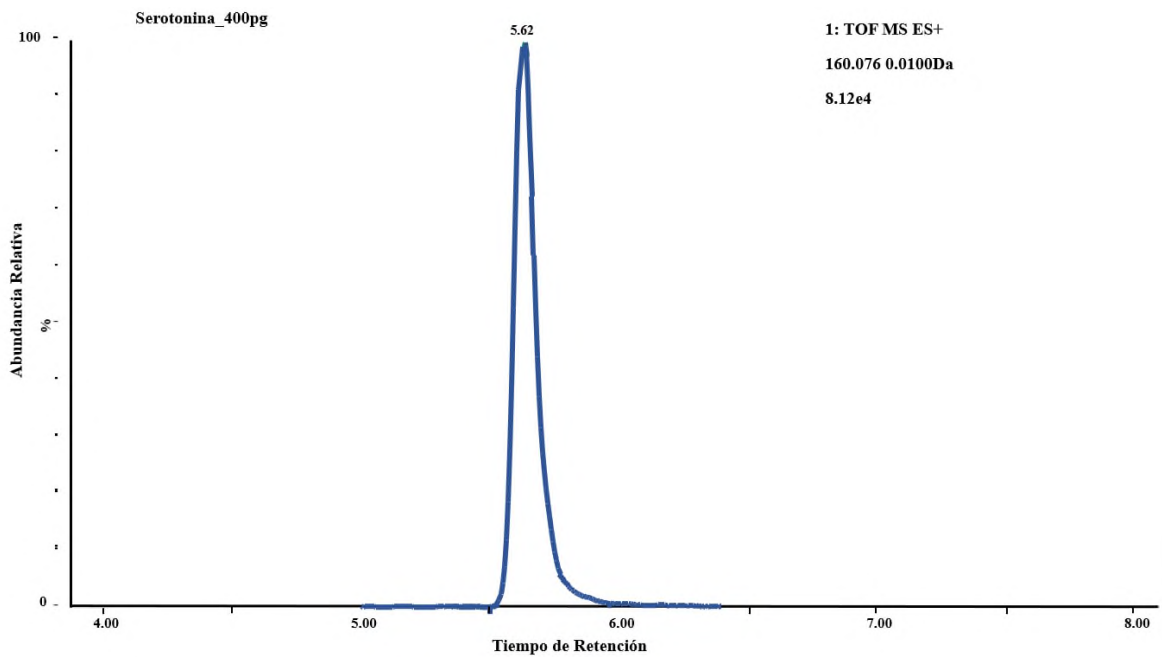


Figura 9 Cromatograma del ion extraído estándar de serotonina

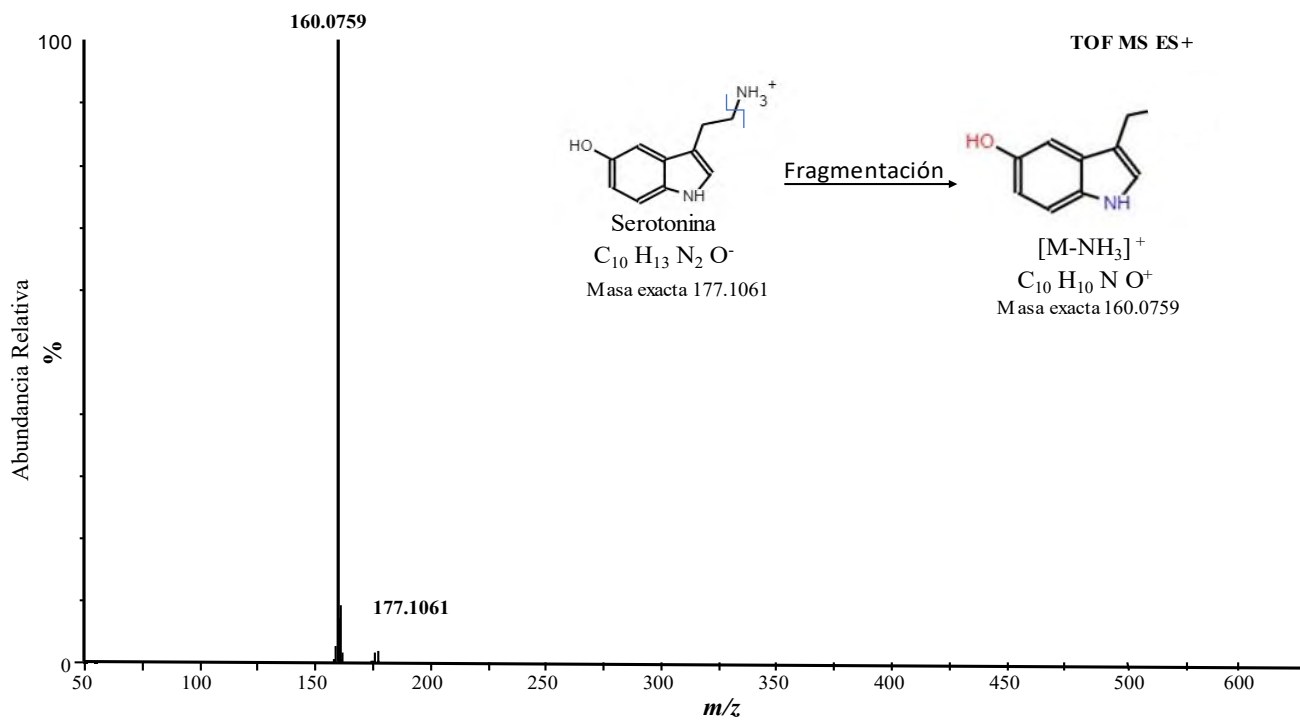


Figura 10 Espectro de masas correspondiente a la molécula de serotonina

7.2 Curva de Calibración de Serotonina

Para llevar a cabo la cuantificación de 5-HT en las muestras de interés, se realizó primeramente una curva de calibración con ocho disoluciones de calibración de concentración 100 a 2000 pg/ μ L utilizando un estándar de serotonina, después de inyectar cada punto de la curva en el cromatógrafo, los cromatogramas se obtuvieron y se integró el área bajo la curva. Como se puede observar en la (Figura 11) los tiempos de retención se mantuvieron y el área de pico es proporcional a la concentración de serotonina, Ambos cromatogramas fueron tomados en las mismas condiciones de resolución y ventana espectral para una mejor visualización del aumento en relación a la concentración. Los datos de área bajo la curva y concentración se graficaron para obtener la ecuación de la recta y se observó un coeficiente de correlación de $R^2= 0.9999$ (Tabla 1 y Figura 12), lo que indica que el procedimiento presenta una buena correlación lineal entre la señal y concentración dentro del rango que se espera una concentración de serotonina promedio de 58.42 ng/mL, de acuerdo a lo observado anteriormente para el grupo de voluntarios sanos (Becerril-Villanueva et al., 2022).

Concentración serotonina (pg/ μ L)	Área de pico
100	2021.438
200	4442.089
300	6870.250
400	9221.633
500	11860.090
1000	23447.230
1500	34668.277
2000	46427.480

Tabla 1 Curva de Calibración de serotonina

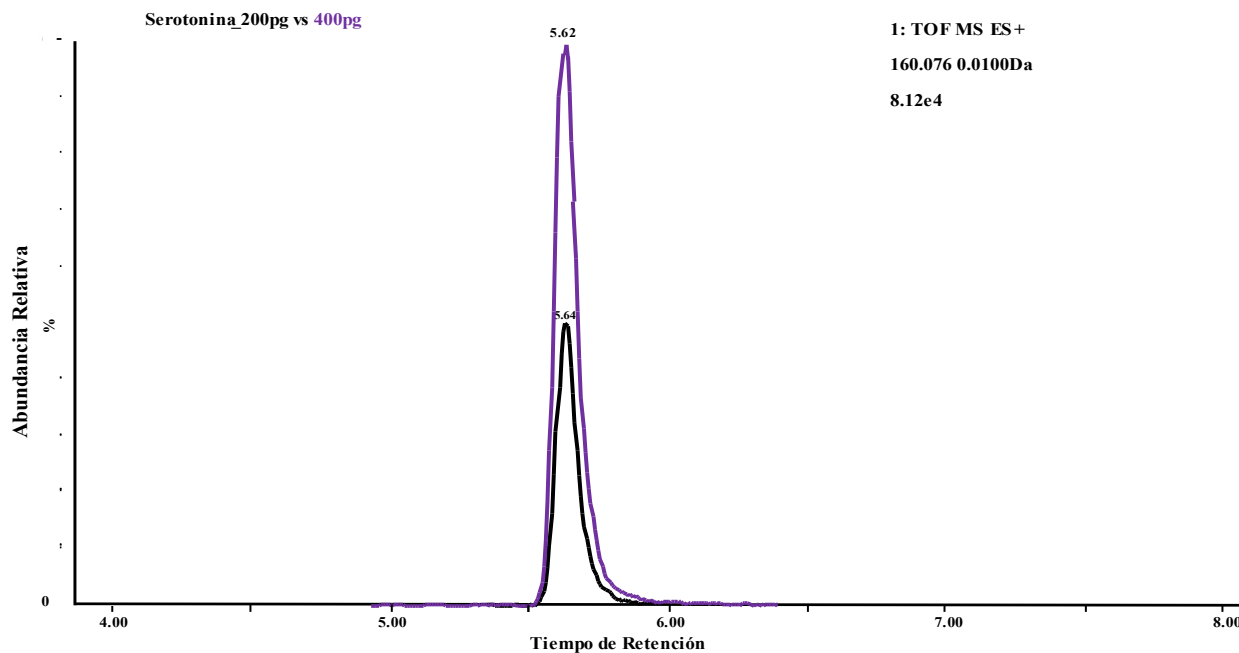


Figura 11 Cromatograma de ion extraído de un estándar de 5-HT. En la figura se muestran las diluciones de calibración de 200 pg (línea negra) y 400 pg (línea morada) de serotonina inyectada.

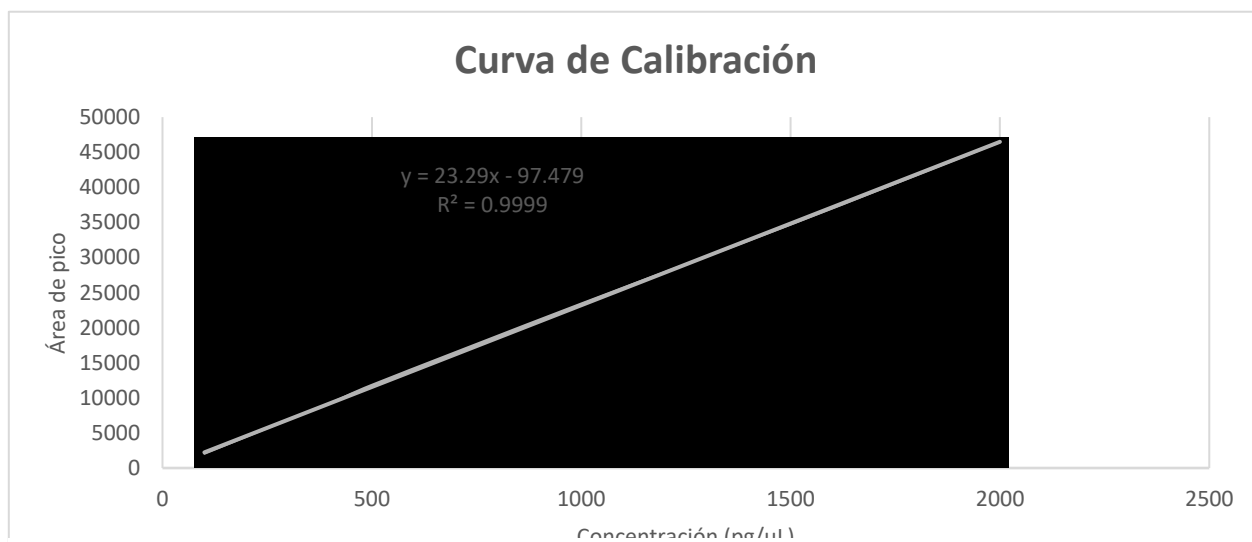


Figura 12 Función de regresión lineal obtenidas con las disoluciones de calibración de 100,200, 300, 400, 500, 1000, 1500, 2000 pg/ μ L

7.3 Obtención de muestras de suero de pacientes diagnosticados con fibromialgia

Las muestras de suero de pacientes diagnosticados con fibromialgia se recolectaron en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz y en el Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Álvarez (México) de acuerdo con los lineamientos de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Institucional del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (Protocolo INPRF-2035, de cada paciente se obtuvo su consentimiento firmado y se les aplicaron los test de HDRS,FIQ, EVA y Test de Ansiedad de Halmiton. No pudimos acceder a dicho consentimiento ni a los cuestionarios pues los criterios de confidencialidad de los pacientes llevados a cabo en el hospital no permiten sacar fotocopias de dicha información, sin embargo, se pudo extraer la información de dichos cuestionarios y se presentan más adelante en este trabajo.

Los sueros de 9 pacientes y de 8 voluntarios sanos se procesaron en el hospital psiquiátrico de acuerdo a lo mencionado en la sección de metodología.

7.4 Cuantificación de serotonina en muestras de pacientes diagnosticados con fibromialgia

A los extractos liofilizados se resuspendieron en 125 μL de ácido fórmico acuoso al 0.1 % (v/v) y para su análisis por HPLC-ESI-MS se realizó una inyección de 5 μL por muestra, a excepción de la muestra 1944, donde se inyectó el doble debido a la débil señal analítica observada para esta muestra, la cual podemos observar en la (tabla 4) perteneciente al grupo de los pacientes diagnosticados con fibromialgia.

Posteriormente, se obtuvieron los cromatogramas de cada muestra, se extrajeron los cromatogramas del ion con masa exacta de 160.0762 m/z correspondientes al ion principal y se integraron las áreas bajo la curva. Las concentraciones de serotonina en cada muestra se calcularon con la ecuación obtenida de la curva de calibración, los datos se muestran en la tabla 2.

<i>Muestra</i>	<i>Concentración (pg/μL)</i>	<i>Área de pico</i>	<i>Volumen de inyección (μL)</i>
1936_fibro	21.2	2675.8	5
1944_fibro	2.6	326.7	10
1945_fibro	1.9	42.7	5
1948_fibro	11.5	1379.7	5
1952_fibro	12.7	2003.4	5
1953_fibro	4.6	586.7	5
1960_fibro	15.8	1978.9	5
1961_fibro	10.8	1542.4	5
1962_fibro	1.4	30.2	5
1924_sano	55.6	6296.3	5
1926_sano	16.9	1743.8	5
1932_sano	3.9	215.3	5
1933_sano	19.4	2039	5
1942_sano	27.7	3018.4	5
1950_sano	7.3	608.5	5
1951_sano	27.2	2949.7	5
1922_sano	21.5	2285.2	5

Tabla 2 *Concentración de Serotonina del paciente con Fibromialgia y grupo control.*

La concentración promedio de serotonina obtenida para el grupo control fue de 22.4 pg / μ L de suero mientras para los pacientes el promedio es de 9.2 pg/ μ L (figura 13), es decir los pacientes con fibromialgia muestran niveles considerablemente menores a los del grupo control, aunque se observan algunos puntos atípicos los cuales corresponden a la muestra 1936 del grupo de pacientes, ya que se registró una concentración de 21.2 pg/ μ L entrando en el rango de lecturas del grupo sano, por otra parte en el grupo sano la muestra identificada como 1932, mostró una concentración de 5-HT de 3.9 pg/ μ L siendo este valor muy bajo para este grupo.

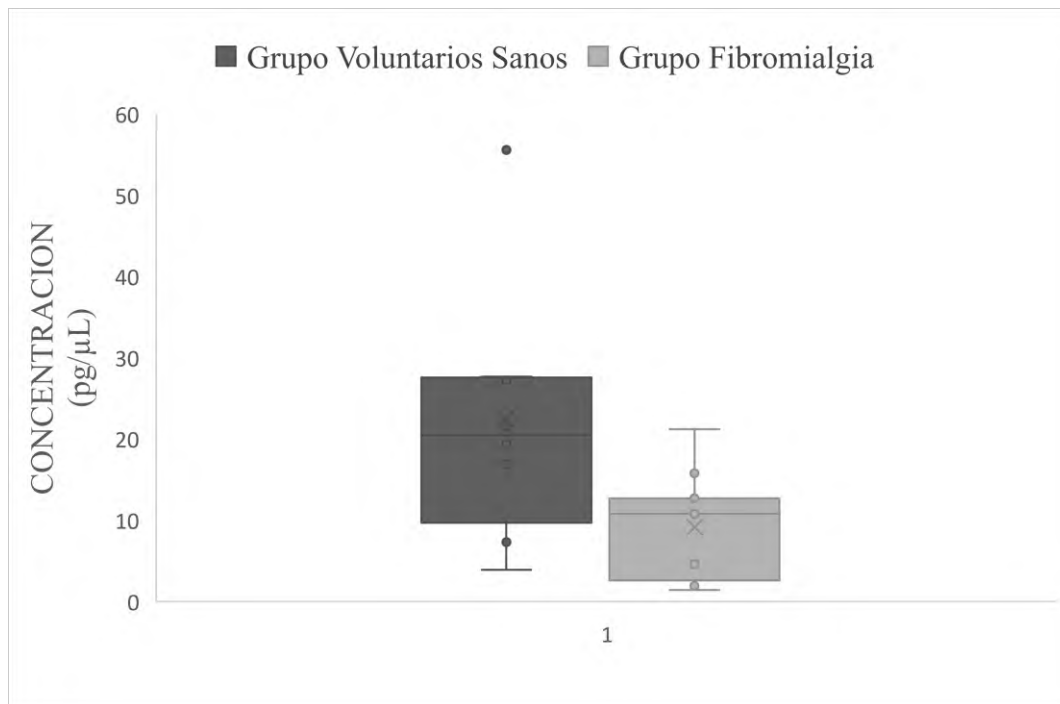


Figura 13 Gráfica de Comparación de niveles de serotonina entre pacientes sanos

En la (Figura 13) comparamos los cromatogramas de ion extraído correspondientes a dos muestras representativas de la media de concentración de ambos grupos, se realizó una prueba t student en donde se obtuvo un valor p de 0.038 siendo estos estadísticamente diferentes. Se logró observar la diferencia entre la altura de pico y por lo tanto áreas del compuesto con tiempo de retención de 5.71 min que corresponde a 5-HT.

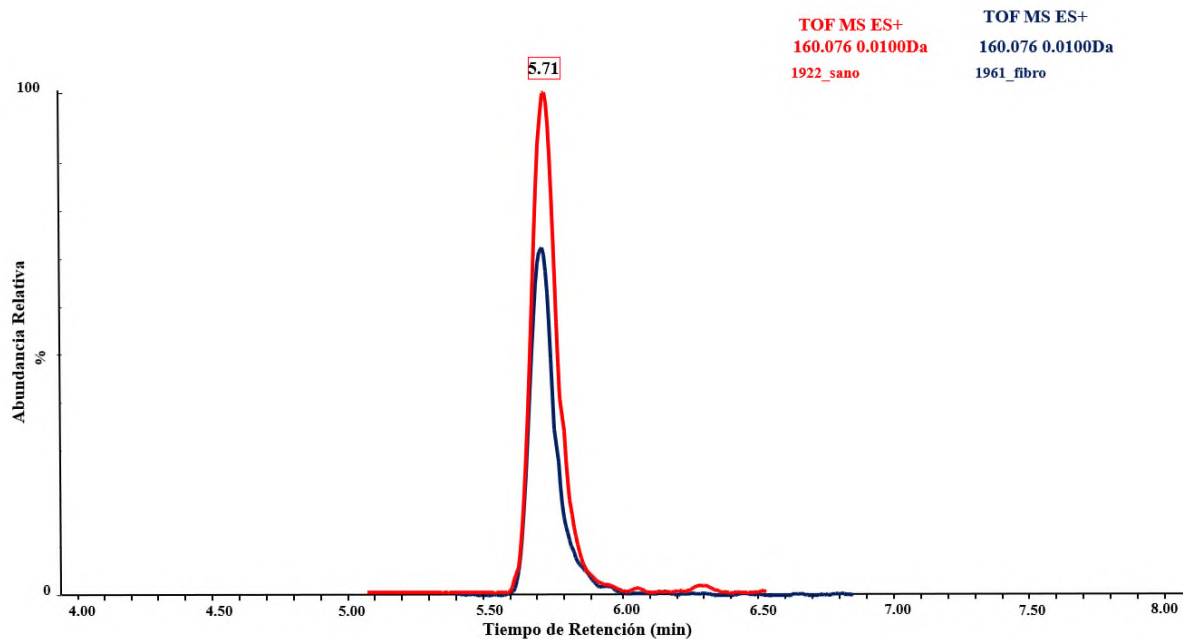


Figura 14 Cromatograma de Comparación de Muestras Representativas al Valor de Media por Grupo. En rojo la muestra 1922 del grupo sano y en azul la muestra 1961 de un paciente con fibromialgia.

7.5 Datos clínicos de los pacientes diagnosticados con fibromialgia.

En la tabla 4, se muestran los datos clínicos recolectados de los pacientes, en primer lugar, se observa que la mayoría de los pacientes son mujeres lo cual corresponde a un 88.9% de la población de estudio. Estos datos coinciden con las estadísticas reportadas para esta enfermedad, donde se menciona que un 80% de la incidencia en esta enfermedad son mujeres mayores de 30 años. Además, es muy notorio que los pacientes poseen múltiples comorbilidades además de la depresión, tales como hipotiroidismo, hipertensión arterial, artritis reumatoide e incluso cáncer.

<i>Muestra</i>	<i>Sexo</i>	<i>Edad</i>	<i>Diagnóstico</i>	<i>FIQ</i>	<i>Comorbilidades</i>	<i>Peso</i>	<i>Talla</i>
1936	F	41	Fibromialgia	51	Depresión	60	1.54
1944	F	42	Fibromialgia	56	Depresión	53	1.55
1945	F	59	Fibromialgia	68	Depresión, Hipotiroidismo, Diabetes Mellitus 2, Hipertensión, Cáncer de Colon	62	1.5
1948	F	61	Fibromialgia	61	Depresión, Osteoartrosis, Hipertensión	104	1.64
1952	F	56	Fibromialgia	51	Depresión, hipotiroidismos, hipertensión arterial	65	1.54
1953	F	45	Fibromialgia	66	Depresión, TAG, Hipertensión arterial sistémica, Lupus, Síndrome de Sjögren, Artritis reumatoide, Rinitis alérgica	70.5	1.61
1960	F	48	Fibromialgia	57	Depresión, TAG, Glaucoma, Artritis reumatoide	73.5	1.5
1961	M	46	Fibromialgia	64	Diabetes mellitus tipo 2	92	1.7
1962	F	39	Fibromialgia	44	Depresión, TAG, trastorno de pánico, SOP	53	1.6

Tabla 3 Datos clínicos de los pacientes participantes del estudio Nota: FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire), TAG (Trastorno de Ansiedad Generalizada)

De acuerdo a su peso y talla, se calculó su Índice de Masa Corporal (IMC), que muestra que la mayoría de los pacientes padecen además sobrepeso u obesidad (Figura 15). No hay un consenso acerca del efecto del peso corporal en la incidencia de fibromialgia, sin embargo, un estudio (Amin et al., 2019) reportó que en su población de estudio el 40% de los pacientes con fibromialgia tenían sobrepeso. En este estudio se observó una mayor prevalencia de sobrepeso (44.5%) y obesidad (33.3%).

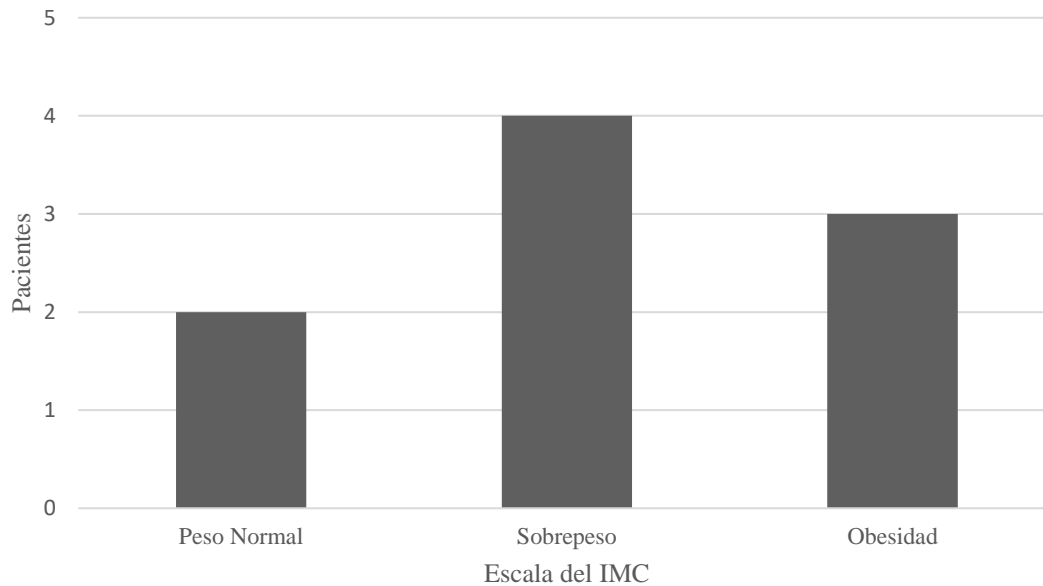


Figura 15 Gráfica representativa del índice de masa corporal de los pacientes diagnosticados con fibromialgia

Por otra parte, se ha reportado (Amin et al., 2019b) que la edad influye en las personas diagnosticadas con fibromialgia siendo el rango con mayores incidencias entre los 40 y 50 años, el 67% pacientes incluidos en este estudio caen en este rango de edad, mientras que otro 22% lo supera.

7.6 Resultados de los cuestionarios psiquiátricos, de evaluación del dolor e impacto de la fibromialgia.

Uno de los principales síntomas de la fibromialgia es el dolor generalizado, en este estudio, la intensidad del dolor presentado por los pacientes se valoró mediante una escala visual análoga (EVA) (anexo 2). En la evaluación de EVA aplicada a los pacientes diagnosticados con fibromialgia se logró recabar la información expuesta gráficamente en la Figura 16 en la cual logramos observar que el 56% de los pacientes mostraron dolor agudo y un 44% dolor moderado.

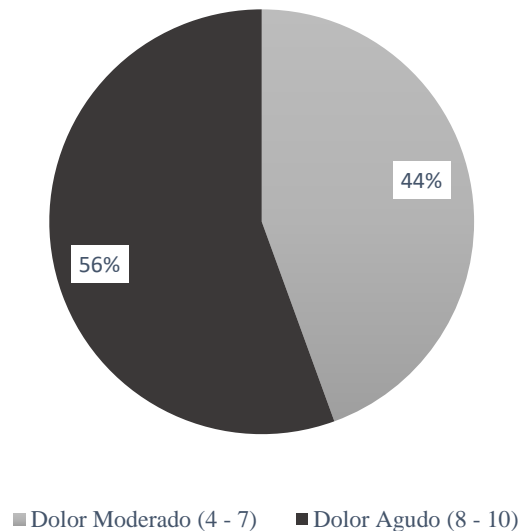


Figura 16 Gráfico de los Resultados obtenidos en el Test EVA

La depresión y ansiedad también han sido muy comúnmente relacionados a la fibromialgia. Los resultados de los cuestionarios HDRS y el test de ansiedad de Halmiton (Figura 17-18) muestran que todos los pacientes presentan algún grado de depresión y ansiedad mientras que la mayor proporción de los pacientes tienen depresiones severas y niveles de ansiedad graves, síntomas que anteriormente ya han sido ligadas a los niveles de serotonina.

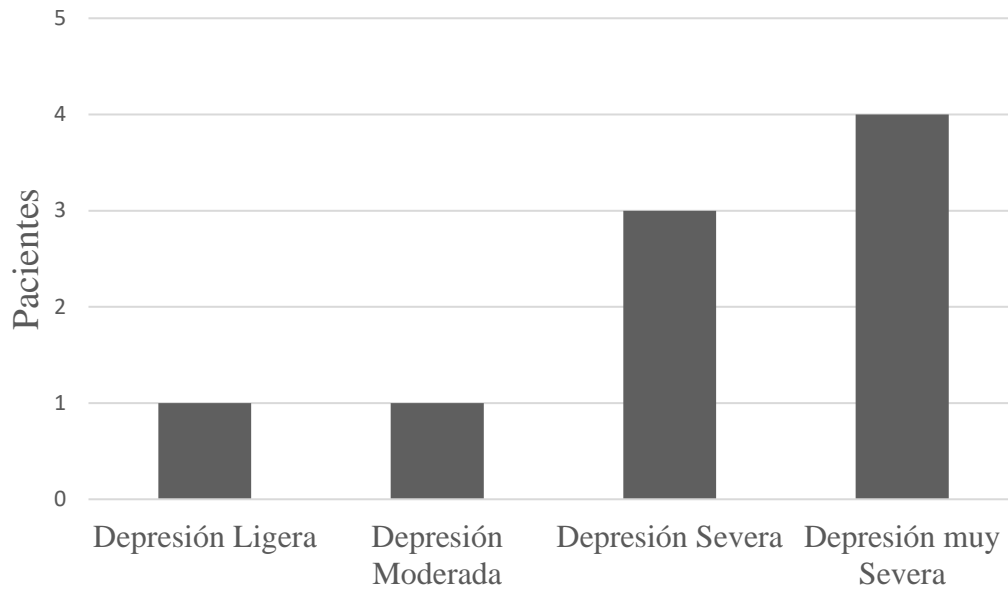


Figura 17 Gráfico de los valores obtenidos en el test de HDRS

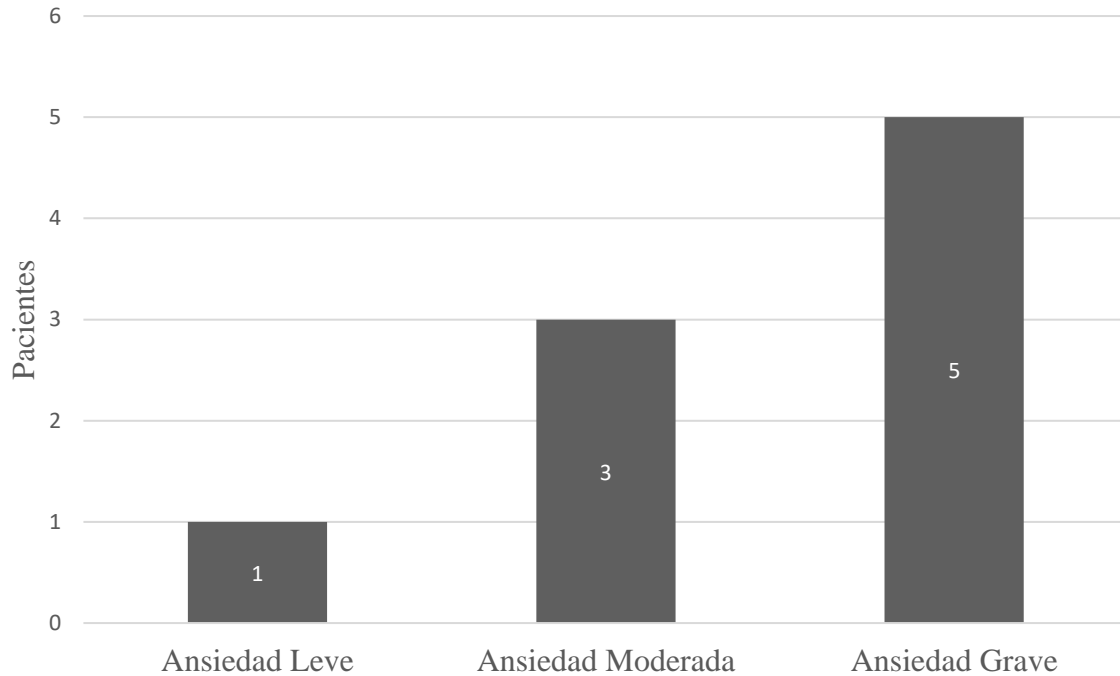


Figura 18 Gráfico de las escalas de la evaluación del test de ansiedad de Halmiton

Todos estos síntomas pueden disminuir considerablemente la calidad de vida del paciente, la prueba FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire) es un cuestionario diseñado para que el paciente pueda auto aplicárselo, contando con instrucciones simples y sencillas explicando cómo debe de ser rellenado. El test consta de preguntas que hacen alusión a la semana anterior a la realización del test, valorando así el estado de salud del paciente. Consta de 10 ítems el test, de los cuales el primer ítem consta de subítems en número de 10, cada uno de ellos con un rango de 4 puntos (de 0, siempre, a 3, nunca) según la escala de Likert. Este ítem valora la capacidad funcional del paciente mediante preguntas acerca de actividades relacionadas con la vida cotidiana: comprar, conducir, hacer la comida, etc. El puntaje promedio de los pacientes con fibromialgia se considera como 50 puntos, un puntaje superior a 70 se considera como afectación severa. Los resultados con los pacientes en este estudio muestran una afectación arriba del promedio (Tabla 4), lo que implica una considerable afectación en la calidad de vida de los pacientes.

<i>Muestra</i>	<i>FIQ</i>
1936	51
1944	56
1945	68
1948	61
1952	51
1953	66
1960	57
1961	64
1962	44

Tabla 4 Puntuación de la prueba FIQ de los pacientes con fibromialgia

Por otra parte, considerando las distintas comorbilidades mostradas en la tabla 4, los pacientes están sometidos a distintas terapias farmacológicas, a las cuáles no tuvimos acceso

y deben de considerarse también en la evaluación de estos cuestionarios. Por tal motivo y aunado a la cantidad de muestras disponibles no fue posible establecer una correlación entre la sintomatología presentada por los pacientes y sus niveles de serotonina, por lo tanto, este trabajo se abordó únicamente desde un punto de vista descriptivo. Aunque no se descarta que en otro momento se pueda trabajar con un mayor número de muestras de pacientes con fibromialgia y los datos obtenidos en este trabajo puedan ser un punto de partida.

En suma, los datos observados en este estudio coinciden con las estadísticas reportadas para esta enfermedad, tal es el caso de una mayor incidencia en mujeres, los comportamientos en cuestiones de edad viéndose mayormente afectado personas en edad adulta.

VIII. CONCLUSIONES

El método de cuantificación de serotonina en suero mediante LC-MS ha mostrado ser reproducible en 2 distintos estudios, pues se observan niveles muy similares en los pacientes sanos.

Los pacientes con fibromialgia muestran niveles bajos de serotonina comparados con el grupo control.

Los datos clínicos de los pacientes, muestran afectaciones significativas en la calidad de vida de los pacientes y coinciden con los datos y estadísticas típicos de la enfermedad.

IX. PERSPECTIVAS

Realizar el estudio en un mayor número de pacientes, con periodos mayores de monitoreo y con pacientes con distintos grados de afectación para establecer correlaciones entre los niveles séricos de serotonina y cada uno de los síntomas presentados en la fibromialgia.

X. REFERENCIAS

- 1) Si, B. y Song, E. (2018). Recent Advances in the Detection of Neurotransmitters. *Chemosensors*, 6(1), 1. <https://doi.org/10.3390/chemosensors6010001>
- 2) Arango V, Underwood MD, Mann JJ. Serotonin brain circuits involved in major depression and suicide. *Prog Brain Res* 2002; 136:443-453.
- 3) López Espino, Manuel, & Mingote Adán, José Carlos. (2008). Fibromialgia. *Clínica y Salud*, 19(3), 343-358.
- 4) Busse, JW, Ebrahim, S., Connell, G., Coomes, EA, Bruno, P., Malik, K., Torrance, D., Ngo, T., Kirmayr, K., Avrahami, D., Riva, JJ, Struijs, P., Brunarski, D., Burnie, SJ, LeBlanc, F., Steenstra, IA, Mahood, Q., Thorlund, K., Montori, VM, Sivarajah, V., Guyatt, GH (2013)). Revisión sistemática y metanálisis en red de intervenciones para la fibromialgia: un protocolo. *Revisiones sistemáticas*, 2, 18. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-2-18>
- 5) Wolfe, F., Ross, K., Anderson, J., Russell, I. J., & Hebert, L. (1995). The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis and rheumatism*, 38(1), 19–28. <https://doi.org/10.1002/art.1780380104>
- 6) Torres, L; Julián Elorza (1997). *Medicina del dolor* (6ta edición). Elsevier, España. p. 231
- 7) Martínez, O. M. Á. (2003, 1 enero). Fisiopatología y terapéutica de la fibromialgia *Offarm*. [elsevier.es](https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-fisiopatologia-terapeutica-fibromialgia-13042369). Recuperado 17 de marzo de 2022, de <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-fisiopatologia-terapeutica-fibromialgia-13042369>
- 8) K. C. Light, E. E. Bragdon, K. M. Grewen, K. A. Brownley, S. S. Girdler, and W. Maixner, “Adrenergic dysregulation and pain with and without acute beta-blockade in women with fibromyalgia and temporomandibular disorder,” *Journal of Pain*, vol. 10, no. 5, pp. 542–552, 2009.
- 9) I. J. Russell, H. Vaeroy, M. Javors, and F. Nyberg, “Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis,” *Arthritis and Rheumatism*, vol. 35, no. 5, pp. 550–556, 1992.
- 10) G. Jaschko, U. Hepp, M. Berkhoff et al., “Serum serotonin levels are not useful in diagnosing fibromyalgia,” *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 66, no. 9, pp. 1267–1268, 2007.


- 11) E. Legangneux, J. J. Mora, O. Spreux-Varoquaux et al., “Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites, plasma rich platelet serotonin and [3h] imipramine reuptake in the primary fibromyalgia syndrome,” *Rheumatology*, vol. 40, no. 3, pp. 290–296, 2001.
- 12) Maletic, V. (2009). Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain. *Frontiers in Bioscience*, 14(1), 5291. <https://doi.org/10.2741/3598Z>. Liu, M. Welin, B. Bragee, and F. Nyberg, “A high-recovery extraction procedure for quantitative analysis of substance P and opioid peptides in human cerebrospinal fluid,” *Peptides*, vol. 21, no. 6, pp. 853–860, 2000.
- 13) I. J. Russell, M. D. Orr, B. Littman et al., “Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome,” *Arthritis and Rheumatism*, vol. 37, no. 11, pp. 1593–1601, 1994.
- 14) H. Vaeroy, R. Helle, O. Forre, E. Kass, and L. Terenius, “Elevated CSF levels of substance P and high incidence of Raynaud's phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis,” *Pain*, vol. 32, no. 1, pp. 21–26, 1988.
- 15) Jonas E. Svensson, Cecilia Svanborg, Pontus Plavén-Sigra, Viktor Kaldo, et al. Fuente: *Transl Psychiatry* 11, 264 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01376-w> Serotonin transporter availability increases in patients recovering from a depressive episode
- 16) Stahl SM. Fibromyalgia--pathways and neurotransmitters. *Hum Psychopharmacol*. 2009 Jun;24 Suppl 1:S11-7. doi: 10.1002/hup.1029. PMID: 19479906.
- 17) Weisman, O. and R. Feldman, Oxytocin administration affects the production of multiple hormones. *Psychoneuroendocrinology*, 2013. 38(5): p. 626-627.
- 18) Johnsen E, Leknes S, Wilson SR, Lundanes E. Liquid chromatography-mass spectrometry platform for both small neurotransmitters and neuropeptides in blood, with automatic and robust solid phase extraction. *Sci Rep*. 2015 Mar 20; 5:9308.
- 19) Becerril-Villanueva, E., Olvera-Alvarez, M. I., Alvarez-Herrera, S., Maldonado García, J. L., López-Torres, A., Ramírez-Marroquín, O. A., González-Ruiz, O., Nogueira-Fernández, J. M., Mendoza-Contreras, J. M., Sánchez-García, H. O., José-Alfallo, J. A., Valencia Baños, A., Torres-Serrano, A. B., Jiménez-Genchi, J., Mendieta-Cabrera, D., Pérez-Sánchez, G., & Pavón, L. (2022). Screening of SERT and p11 mRNA Levels in Airline Pilots: A Translational Approach. *Frontiers in psychiatry*, 13, 859768. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.859768>

- 20) Walitt, B., Urrútia, G., Nishishinya, M. B., Cantrell, S. E., & Häuser, W. (2015). Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(2). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011735>
- 21) Ivetic N, Arnold DM, Smith JW, Huynh A, Kelton JG, Nazy I. Ensayo de viabilidad plaquetaria (PVA) para el diagnóstico de trombocitopenia inducida por heparina. *plaquetas* 2019; 30 (8):1017-1021.
- 22) Sivolap YP. [Antidepresivos: los objetivos y posibilidades de la terapia]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2018; 118 (12):120-124.
- 23) Smith C, Smith M, Cunningham R, Davis S. Avances recientes en antieméticos: nuevas formulaciones de antagonistas del receptor 5-HT₃ en adultos. *Enfermeras de Cáncer*. 2020 julio/agosto; 43 (4): E217-E228.
- 24) Perez-Tejada, J., Labaka, A., Vegas, O., Larraioz, A., Pescador, A., & Arregi, A. (2021). Anxiety and depression after breast cancer: The predictive role of monoamine levels. *European Journal of Oncology Nursing*, 52, 101953. <https://doi.org/10.1016/j.ejon.2021.101953>
- 25) Amin, O. A., Abouzeid, S. M., Ali, S. A., Amin, B. A., & Alswat, K. A. (2019). <p>Clinical association of vitamin D and serotonin levels among patients with fibromyalgia syndrome</p> *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Volume 15, 1421-1426. <https://doi.org/10.2147/ndt.s198434>
- 26) Elsevier. (s. f.). Los 10 neurotransmisores principales y su función en el sistema nervioso central. Elsevier Connect. <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/los-10-neurotransmisores-principales-y-su-funcion-en-el-sistema-nervioso-central>
- 27) Pereda, A. E. (2014). Electrical synapses and their functional interactions with chemical synapses. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(4), 250-263. <https://doi.org/10.1038/nrn3708>
- 28) Mann, J. J. (2013). The serotonergic system in mood disorders and suicidal behaviour. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 368(1615), 20120537. <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0537>
- 29) Monti, J. M. (2011). Serotonin control of sleep-wake behavior. *Sleep Medicine Reviews*, 15(4), 269-281. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2010.11.003>
- 30) Sommer, C. (2010). Serotonin in Pain and Pain Control. *Handbook of Behavioral Neuroscience*, 457-471. [https://doi.org/10.1016/s1569-7339\(10\)70096-5](https://doi.org/10.1016/s1569-7339(10)70096-5)


XI. ANEXOS

Anexo 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL RESGUARDO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS.



**INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
RAMON DE LA FUENTE MUÑIZ**



Elaborado por el CIEI 08/06/15

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
PARA EL RESGUARDO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS**

No. Proyecto: 150048SECITI

Nombre del proyecto: *Establecimiento de una prueba molecular para determinar el riesgo de recaída por la terminación del uso de antidepresivos en pacientes con depresión mayor.*

Usted aceptó participar en el presente estudio que tiene como objetivo el establecimiento de una prueba molecular sensibilidad y específica, así como el grado de especificidad de la misma, para detectar el riesgo de recaída por la terminación del uso de antidepresivos después de un año de seguimiento del tratamiento en pacientes con depresión mayor, que han consumido de forma constante el tratamiento indicado por su médico. A pesar del avance que ha tenido la psiquiatría biológica en las últimas décadas, para la depresión mayor aún no existen parámetros biológicos que soporten a nivel molecular o biológico, los criterios clínicos de remisión y/o el manejo de medicamentos antidepresivos (dosis, ajuste de dosis, cambio de fármaco, suspensión y continuación de la administración de fármacos). La comunidad médica especializada a nivel mundial, reconoce que la depresión mayor está asociada primordialmente a un defecto en el funcionamiento del sistema serotoninérgico (involucrado con el estado de ánimo, la agresividad, sueño, sensación de dolor, entre otros). Por lo que la evaluación de alteraciones en el comportamiento molecular de genes del sistema serotoninérgico es una herramienta esencial para determinación de la validez de la predictibilidad de esta prueba y, de este modo, puede disminuirse el número de recaídas que se presentan en los pacientes con depresión mayor. De tal manera se le invita a que su muestra sea almacenada por 5 años, bajo el resguardo del Dr. Lenin Pavón Romero en el Laboratorio de Psicoinmunología, para que en el futuro puedan ser analizadas otras alteraciones del sistema serotoninérgico que permitan mejorar la especificidad y sensibilidad de esta prueba. Cumpliendo 5 años su muestra será destruida.

Su muestra será manejada por medio de códigos numéricos que hacen imposible su identificación. La numeración de identificación sólo será registrada en formatos de investigación bajo resguardo del Dr. Lenin Pavón Romero. Si los datos de investigación son presentados su identidad nunca será revelada.

Si usted no desea que su muestra permanezca almacenada, ésta se destruirá inmediatamente después de concluir los análisis del presente estudio, sin que se vea afectada la atención médica que recibe de esta institución.

Calzada Miguel Alemán 101, Col. San Lorenzo Atlixco, Del. Tlalpan, CP. 04370 México, D.F.

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ



INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA
RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

Elaborado por el CEI 08/04/13

Si requiere información adicional o cualquier duda al respecto del estudio, puede comunicarse con el Dr. Lenin Pavón Romero del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz", ubicado en la calzada México-Xochimilco No. 101, colonia San Lorenzo Huipulco, en la delegación Tlalpan, Módulo "B", planta baja. En el laboratorio de psicoimmunología, en el edificio de neurociencias, de 08:00 a 17:00 horas o también a los teléfonos 41605082 y 83.

Estoy de acuerdo que el material genético obtenido de la muestras de sangre sea almacenado durante 5 años en el Laboratorio de Psicoimmunología para futuros estudios:

SI

NO

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

Nombre:

Fecha:

No. expediente:

Unidad/centro:

ESCALA DE ANSIEDAD DE HAMILTON

Población diana: Población general. Se trata de una escala heteroadministrada por un clínico tras una entrevista. El entrevistador puntúa de 0 a 4 puntos cada ítem, valorando tanto la intensidad como la frecuencia del mismo. Se pueden obtener, además, dos puntuaciones que corresponden a ansiedad psíquica (ítems 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 14) y a ansiedad somática (ítems 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13). Es aconsejable distinguir entre ambos a la hora de valorar los resultados de la misma. No existen puntos de corte. Una mayor puntuación indica una mayor intensidad de la ansiedad. Es sensible a las variaciones a través del tiempo o tras recibir tratamiento

Instrucciones para el profesional

Seleccione para cada ítem la puntuación que corresponda, según su experiencia. Las definiciones que siguen al enunciado del ítem son ejemplos que sirven de guía. Marque en el casillero situado a la derecha la cifra que defina mejor la intensidad de cada síntoma en el paciente. Todos los ítems deben ser puntuados.

SÍNTOMAS DE LOS ESTADOS DE ANSIEDAD	Ausente	Leve	Moderado	Grave	Muy grave/ Incapacitan
1. Estado de ánimo ansioso. Preocupaciones, anticipación de lo peor, aprensión (anticipación temerosa), irritabilidad.	0	1	2	3	4
2. Tensión. Sensación de tensión, imposibilidad de relajarse, reacciones con sobresalto, llanto fácil, temblores, sensación de inquietud.	0	1	2	3	4
3. Temores. A la oscuridad, a los desconocidos, a quedarse solo, a los animales grandes, al tráfico, a las multitudes.	0	1	2	3	4
4. Insomnio. Dificultad para dormirse, sueño interrumpido, sueño insatisfactorio y cansancio al despertar.	0	1	2	3	4
5. Intelectual (cognitivo) Dificultad para concentrarse, mala memoria.	0	1	2	3	4
6. Estado de ánimo deprimido. Pérdida de interés, insatisfacción en las diversiones, depresión, despertar prematuro, cambios de humor durante el día.	0	1	2	3	4
7. Síntomas somáticos generales (musculares) Dolores y molestias musculares, rigidez muscular, contracciones musculares, sacudidas clónicas, crujir de dientes, voz temblorosa.	0	1	2	3	4
8. Síntomas somáticos generales (sensoriales) Zumbidos de oídos, visión borrosa, sofocos y escalofríos, sensación de debilidad, sensación de hormigueo.	0	1	2	3	4

9. Síntomas cardiovasculares. Taquicardia, palpitaciones, dolor en el pecho, latidos vasculares, sensación de desmayo, extrasístole.	0	1	2	3	4
10. Síntomas respiratorios. Opresión o constricción en el pecho, sensación de ahogo, suspiros, disnea.	0	1	2	3	4
11. Síntomas gastrointestinales. Dificultad para tragar, gases, dispepsia: dolor antes y después de comer, sensación de ardor, sensación de estómago lleno, vómitos acuosos, vómitos, sensación de estómago vacío, digestión lenta, borborigmos (ruido intestinal), diarrea, pérdida de peso, estreñimiento.	0	1	2	3	4
12. Síntomas genitourinarios. Micción frecuente, micción urgente, amenorrea, menorragia, aparición de la frigidez, eyaculación precoz, ausencia de erección, impotencia.	0	1	2	3	4
13. Síntomas autónomos. Boca seca, rubor, palidez, tendencia a sudar, vértigos, cefaleas de tensión, piloerección (pelos de punta)	0	1	2	3	4
14. Comportamiento en la entrevista (general y fisiológico). Tenso, no relajado, agitación nerviosa: manos, dedos cogidos, apretados, tics, enrollar un pañuelo; inquietud; pasarse de un lado a otro, temblor de manos, ceño fruncido, cara tirante, aumento del tono muscular, suspiros, palidez facial. Tragar saliva, eructar, taquicardia de reposo, frecuencia respiratoria por encima de 20 res/min, sacudidas enérgicas de tendones, temblor, pupilas dilatadas, exoftalmos (proyección anormal del globo del ojo), sudor, tics en los párpados.	0	1	2	3	4

Ansiedad psíquica	
Ansiedad somática	
PUNTUACIÓN TOTAL	

Bibliografía.

- Hamilton, M. The assessment of anxiety states by rating. *Brit J Med Psychol* 1959; 32:50-55.
- Hamilton MC. Diagnosis and rating of anxiety. *Br j Psychiatry.* 1969; 3: 76-79.
- Lobo A, Camorro L, Luque A et al. Validación de las versiones en español de la montgomery Anxiety Rating Scale para la evaluación de la depresión y de la ansiedad. *Medicina clínica* 2002. 118(13): 493-9.

INVENTARIO DE BECK BDI*

Fecha: _____ Edad: _____ Sexo: _____ Edo. Civil: _____
 Escolaridad: _____
 Ocupación: _____
 Domicilio (Colonia y Delegación) _____

En este cuestionario hay grupos de oraciones, por favor lea cada grupo cuidadosamente y escoja la oración de cada grupo, que mejor describa cómo se ha **sentido esta última semana, incluyendo hoy**. Marque con una X la oración que haya escogido. Si varias oraciones en el grupo parecen aplicarse a su caso marque sólo una. Asegúrese de leer todas las aseveraciones en cada grupo antes de contestar.

- 1) ___ No me siento triste.
 ___ Me siento triste
 ___ Me siento triste todo el tiempo y no puedo animarme.
 ___ Me siento tan triste e infeliz que ya no lo soporto.

- 2) ___ No me siento desanimado acerca del futuro.
 ___ Me siento desanimado acerca del futuro
 ___ Siento que no tengo que esperar del futuro.
 ___ Siento que no hay esperanza para el futuro y que las cosas no pueden mejorar.

- 3) ___ No me siento como un fracasado.
 ___ Siento que he fracasado más que otras personas
 ___ Conforme veo hacia atrás en mi vida, todo lo que puedo ver son muchos fracasos.
 ___ Siento que como persona soy un completo fracaso.

- 4) ___ Obtengo tanta satisfacción de las cosas como siempre.
 ___ No disfruto de las cosas como antes.
 ___ Ya no obtengo satisfacción de nada.
 ___ Estoy insatisfecho y molesto con todo.

- 5) ___ No me siento culpable.
 ___ En algunos momentos me siento culpable.
 ___ La mayor parte del tiempo me siento algo culpable
 ___ Me siento culpable todo el tiempo.

- 6) ___ No siento que esté castigado.
 ___ Siento que puedo ser castigado.
 ___ Creo que seré castigado.
 ___ Siento que estoy castigado.

- 7) ___ No me siento descontento conmigo mismo.
 ___ Me siento descontento conmigo mismo.
 ___ Me siento a disgusto conmigo mismo.
 ___ Me odio a mi mismo.

- 8) ___ No siento que sea peor que otros.
 ___ Me critico a mi mismo por mi debilidad y mis errores.
 ___ Me culpo todo el tiempo por mis errores.
 ___ Me culpo por todo lo malo que sucede.

- 9) ___ No tengo ninguna idea acerca de suicidarme.
 ___ Tengo ideas de suicidarme pero no lo haría.
 ___ Quisiera suicidarme.
 ___ Me suicidaría si tuviera la oportunidad.

- 10) ___ No lloro más que de costumbre.
 ___ Llora más que antes.
 ___ Llora todo el tiempo.

- ___ Podía llorar pero ahora no puedo aunque quiera.
- 11) ___ Ahora no estoy más irritable que antes.
 ___ Me molesto e irrito más fácilmente que antes.
 ___ Me siento irritado todo el tiempo.
 ___ No me irrito para nada con las cosas que antes me irritaba.
- 12) ___ No he perdido el interés en la gente.
 ___ No me interesa la gente como antes.
 ___ He perdido la mayor parte de mi interés en la gente.
 ___ He perdido todo el interés en la gente.
- 13) ___ Tomo decisiones tan bien como siempre.
 ___ Pospongo decisiones con más frecuencia que antes.
 ___ Se me dificulta tomar decisiones.
 ___ No puedo tomar decisiones en nada.
- 14) ___ No siento que me vea más feo que antes.
 ___ Me preocupa que me vea viejo (a) y feo (a).
 ___ Siento que hay cambios permanentes en mi apariencia que hacen que me vea poco atractivo (a).
 ___ Creo que me veo feo (a).
- 15) ___ Puedo trabajar tan bien como antes.
 ___ Tengo que hacer un esfuerzo extra para iniciar algo.
 ___ Tengo que obligarme a hacer cualquier cosa.
 ___ No puedo trabajar para nada.
- 16) ___ Duermo tan bien como antes.
 ___ No duermo tan bien como antes.
 ___ Me despierto 1 ó 2 horas antes de lo acostumbrado y me es difícil volver a dormir.
 ___ Me despierto muchas horas antes de mi hora acostumbrada y no puedo volver a dormir.
- 17) ___ No me canso más de lo habitual.
 ___ Me canso más fácilmente que antes.
 ___ Me canso de hacer casi cualquier cosa.
 ___ Me siento muy cansado de hacer cualquier cosa.
- 18) ___ Mi apetito es igual que siempre.
 ___ Mi apetito no es tan bueno como antes.
 ___ Casi no tengo apetito.
 ___ No tengo apetito en lo absoluto.
- 19) ___ No he perdido peso o casi nada.
 ___ He perdido más de 2.5 kilos.
 ___ He perdido más de 5 kilos.
 ___ He perdido más de 7.5 kilos.
 ___ (Estoy a dieta SI NO)
- 20) ___ Mi salud no me preocupa más que antes.
 ___ Me preocupan molestias como dolor de cabeza, malestar estomacal, estreñimiento
 ___ Estoy tan preocupado por mis molestias físicas que es difícil que pueda pensar en otra cosa.
 ___ Estoy tan preocupado por mis molestias físicas que no puedo pensar en otra cosa.
- 21) ___ Mi interés por el sexo es igual que antes.
 ___ Estoy menos interesado en el sexo que antes.
 ___ Ahora estoy mucho más interesado en el sexo que antes.
 ___ He perdido completamente el interés en el sexo.

Nombre: _____

Fecha: _____

Selección de cada reactivo la opción que mejor caracterice al enfermo en el momento de la evaluación.

1. ANIMO DEPRIMIDO: (Triste, desesperanzado, desamparado, autodevaluado)

0. Ausente
1. Estos estados de ánimo se mencionaron en el interrogatorio.
 2. Estos estados de ánimo se reportaron verbalmente en forma espontánea.
 3. Comunica estos estados de ánimo en forma "no verbal", es decir, mediante expresiones faciales, actitudes, voz, tendencia al llanto, etc.
 4. Comunica prácticamente sólo estos estados de ánimo, en su comunicación espontánea verbal y no verbal.

2. SENTIMIENTOS DE CULPA:

0. Ausentes
1. Autorreproche, siente que ha defraudado a alguien.
 2. Ideas de culpa sobre errores pasados. Piensa en ellos repetitivamente y con preocupación.
 3. Piensa que la enfermedad actual es un castigo. Delirios de culpa.
 4. Escucha voces acusatorias que lo denuncian y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras.

3. SUICIDIO:

0. Ausentes
1. Siente que no vale la pena vivir.
 2. Desea morir o tiene pensamientos en relación a su propia muerte.
 3. Ideas o gestos suicidas.
 4. Intentos de suicidio.

4. INSOMNIO INICIAL:

0. Sin dificultad para conciliar el sueño.
1. Se queja de dificultad ocasional para conciliar el sueño (más de media hora)
 2. Se queja de dificultad para conciliar el sueño todas las noches.

5. INSOMNIO INTERMEDIO:

0. Sin dificultad
1. Se queja de estar inquieto y perturbado durante la noche.
 2. Se despierta durante la noche y/o necesita levantarse de la cama (excepto para ir al baño)

5. INSOMNIO TERMINAL:

0. Sin dificultad
1. Se despierta durante la madrugada pero puede volver a dormirse.
 2. Incapaz de volver a dormir si se despierta en la madrugada o se levanta de la cama.

7. TRABAJO Y ACTIVIDADES:

0. Sin dificultad
1. Pensamientos y sentimientos de incapacidad, fatiga o debilidad relacionados con sus actividades, su trabajo o pasatiempos.
 2. Pérdida de interés en sus actividades, pasatiempos o trabajo, ya sea reportado directamente por el enfermo o deducido indirectamente mediante sus negligencias, indecisiones y/o titubeos (siente que tiene que hacer un gran esfuerzo para trabajar y/o desempeñar sus actividades).
 3. Disminución del tiempo que dedica a sus actividades o disminución en su productividad. En el hospital se califica con 3 si el enfermo no dedica cuando menos 3 horas diarias a las actividades rutinarias de su servicio de internación, si las hay.
 4. Dejó de trabajar debido a su enfermedad actual. En el hospital se califica con 4 al enfermo que no participa en ninguna de las actividades de rutina, si las hay.

8. RETARDO: (lentitud de pensamientos y/o palabras, dificultad para concentrarse.

0. Ausente
1. Ligero retardo durante la entrevista.
 2. Obvio retardo durante la entrevista.
 3. Entrevista difícil debido al retardo.
 4. Estupor completo.

9. AGITACION:

0. Ninguna
1. Jugueteo de objetos (papeles, cabellos, etc.) con las manos.
 2. Comerse las uñas, jalarle el cabello, morderse los labios, etc.

10. ANSIEDAD PSIQUICA:

0. Ausente
1. Tensión subjetiva e irritabilidad.
 2. Preocupación por cosas triviales.
 3. Actitud aprehensiva aparente por su expresión o al hablar.
 4. Expresa miedo o temor espontáneamente.

11. ANSIEDAD SOMATICA: (Equivalentes fisiológicas de la ansiedad. Gastrointestinales: (boca seca, gases, indigestión, diarrea, cólicos, eructos) Cardiovascular: (palpitaciones, jaquecas), Respiratorio: (hiperventilación, suspiros). Aumento en la frecuencia urinaria, diaforesis.

0. Ausente
1. Leve
 2. Moderado
 3. Severo
 4. Incapacitante

12. SINTOMAS SOMATICOS GASTROINTESTINALES:

0. Ninguno
1. Pérdida de apetito pero come sin la insistencia de sus familiares o del personal. Sensación de pesadez en el abdomen.
2. Dificultad para comer a pesar de la insistencia de sus familiares o del personal. Toma laxantes y otros medicamentos para síntomas gastrointestinales.

13. SINTOMAS SOMATICOS EN GENERAL

0. Ninguno
1. Sensación de pesadez en miembros, espalda o cabeza.
Dolores de espalda, de cabeza o musculares. Pérdida de energía o fatiga.
2. Todo síntoma físico específico se califica con 2.

14. SINTOMAS GENITALES: (Pérdida de la libido, trastornos menstruales)

0. Ausentes
1. Moderados
2. Severos

15. HIPOCONDRIASIS:

0. Ausente.
1. Absorto en su propio cuerpo.
2. Preocupación por su salud
3. Quejas frecuentes, peticiones de ayuda constantes, etc.
4. Delirios hipocondríacos

16. PERDIDA DE PESO: (Complétese ya sea A o B)

- A: Cuando se evalúa por historia (antes de tratamiento).
- B: Cuando se evalúa semanalmente

(A)

0. Sin pérdida de peso
1. Probable pérdida de peso en relación a la enfermedad actual.
2. Pérdida de peso definitiva según el paciente.

(B)

0. Pérdida menor de 0.5 Kg de peso en la semana.
1. Más de 0.5 Kg
2. Más de 1 Kg

17. INTROSPECCION:

0. Reconoce que ha estado deprimido y enfermo.

1. Reconoce su enfermedad pero la atribuye a otras causas como mala alimentación, al clima, exceso de trabajo, algún virus, etc.

2. Niega estar enfermo.

18. VARIACIONES DIURNAS: (Complétese a.m. o p.m. dependiendo si los síntomas son más severos en la mañana o en la tarde)

A.M.	P.M.
0. Ausente	0. Ausente
1. Moderada	1. Moderada
2. Severa	2. Severa

19. DESPERSONALIZACION Y DESREALIZACION:
(Sentimientos de irrealidad o ideas nihilistas)

0. Ausentes

1. Leves

2. Moderados

3. Severos

4. Incapacitantes

20. SINTOMAS PARANOIDES:

0. Ninguno

1. Sospechoso

2. Suspica

3. Ideas de referencia.

4. Delirios de referencia y/o persecución

21. SINTOMAS OBSESIVOS - COMPULSIVOS:

0. Ausente

1. Moderados

2. Severos

TOTAL: _____

Inventario de Discapacidad de Sheehan. (Sheehan Disability Inventory, SDI)

Trabajo

A causa de sus síntomas, su trabajo se ha visto perjudicado:

No, en lo absoluto Levemente Moderadamente Marcadamente Extremadamente

① ← ② - ③ - ④ - ⑤ - ⑥ - ⑦ - ⑧ - ⑨ → ⑩

Vida Social

A causa de sus síntomas, su vida social y sus actividades de tiempo libre se ha visto perjudicadas:

No, en lo absoluto Levemente Moderadamente Marcadamente Extremadamente

① ← ② - ③ - ④ - ⑤ - ⑥ - ⑦ - ⑧ - ⑨ → ⑩

Vida Familiar

A causa de sus síntomas, su vida familiar y sus responsabilidades domésticas se han visto perjudicadas

No, en lo absoluto Levemente Moderadamente Marcadamente Extremadamente

① ← ② - ③ - ④ - ⑤ - ⑥ - ⑦ - ⑧ - ⑨ → ⑩

Estrés percibido

Desde su última visita, ¿Cuánto le han dificultado la vida los eventos estresantes y los problemas personales como los problemas en el trabajo, en casa, de salud o económicos?

No, en lo absoluto Levemente Moderadamente Marcadamente Extremadamente

① ← ② - ③ - ④ - ⑤ - ⑥ - ⑦ - ⑧ - ⑨ → ⑩

Apoyo social percibido

Durante la última semana, ¿qué porcentaje de apoyo ha recibido de amigos, familiares, compañeros de trabajo, etc., respecto al apoyo que ha necesitado?

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80% 90% 100%

○ ← ○ - ○ - ○ - ○ - ○ - ○ - ○ - ○ - ○ → ○

Ningún apoyo,
en absoluto

Un poco

Moderado

Considerable

El apoyo
ideal

Questionario de calidad de vida de Endicott

Este cuestionario está diseñado para ayudarnos a evaluar cómo estuvo usted durante la semana pasada.

No. paciente: _____

Nombre del paciente: _____

Fecha: _____

1. Con respecto a su salud física, durante la semana pasada, ¿Cuánto tiempo usted...	Nunca	Rara Vez	Algunas veces	Muchas veces	Frecuentemente
... Estuvo completamente libre de dolor o malestar?	1	2	3	4	5
... Estuvo descansando?	1	2	3	4	5
... Estuvo con energía?	1	2	3	4	5
... Estuvo con excelente salud física?	1	2	3	4	5
... Estuvo al menos con una muy buena salud física?	1	2	3	4	5
... Estuvo libre de preocupaciones acerca de su salud física?	1	2	3	4	5
... Durmió bien?	1	2	3	4	5
... Se sintió capaz de estar físicamente activo como lo requerían sus actividades diarias?	1	2	3	4	5
... Se sintió que coordinaba bien?	1	2	3	4	5
... sintió que su memoria funcionaba bien?	1	2	3	4	5
... Se sintió físicamente bien?	1	2	3	4	5
... Se sintió completamente lleno de energía y vitalidad?	1	2	3	4	5
... Se sintió libre de problemas visuales?	1	2	3	4	5

2. Durante la semana pasada, ¿Cuántas veces usted...	Nunca	Rara Vez	Algunas veces	Muchas veces	Frecuentemente
... Se sintió con la cabeza despejada?	1	2	3	4	5
... Se sintió satisfecho con su vida?	1	2	3	4	5
... Se sintió bien acerca de su apariencia?	1	2	3	4	5
... Se sintió feliz o gozoso?	1	2	3	4	5
... Se sintió independiente?	1	2	3	4	5
... Se sintió contento?	1	2	3	4	5
... Pudo comunicarse con otros?	1	2	3	4	5
... Pudo cuidar su apariencia y limpieza personal (cabello, ropa y baño)?	1	2	3	4	5
... Pudo tomar decisiones?	1	2	3	4	5
... Se sintió relajado?	1	2	3	4	5
... Se sintió bien acerca de su vida?	1	2	3	4	5
... Pudo viajar para realizar las actividades que necesitaba (caminar tomar autobús, tren o cualquier otro transporte)?	1	2	3	4	5
... Pudo resolver los problemas de su vida diaria?	1	2	3	4	5
... Pudo cuidar de usted mismo?	1	2	3	4	5

¿Usted tiene trabajo? _____ ¿Usted trabaja para sí mismo? _____

¿Trabaja como voluntario? _____

1. Si contestó a las 3 preguntas "NO", anote el motivo, no conteste esta hoja y pase a la hoja 4.
 - a. Por enfermedad física _____
 - b. Por problemas emocionales _____
 - c. Jubilado _____
 - d. Otro _____

2. Si contestó "SI" a alguna de las 3 preguntas conteste esta hoja

3. Durante la semana pasada, ¿Cuántas veces usted...	Nunca	Rara Vez	Algunas veces	Muchas veces	Frecuentemente
... Disfrutó su trabajo?	1	2	3	4	5
... Resolvió los problemas de su trabajo sin excesivo estrés?	1	2	3	4	5
... Pensó claramente acerca de su trabajo?	1	2	3	4	5
... Tomó decisiones cuando lo necesitaba?	1	2	3	4	5
... Logró cuanto usted necesitaba?	1	2	3	4	5
... Se sintió complacido con sus logros en el trabajo?	1	2	3	4	5
... Trabajó bien?	1	2	3	4	5
... Se sintió interesado en su trabajo?	1	2	3	4	5
... Se concentró en su trabajo?	1	2	3	4	5
... Trabajó cuidadosamente?	1	2	3	4	5
... Conservó sus expectativas altas con respecto a su trabajo?	1	2	3	4	5
... Curo de su trabajo usted mismo cuando lo necesitaba?	1	2	3	4	5
... Se comunicó e interactuó con facilidad con otros mientras trabajaba?	1	2	3	4	5

¿Es usted responsable de alguna actividad hogareña (como lavar, hacer compras, lavar platos, preparar comida) para sí mismo u otras personas? _____

1. Si contestó "NO", anote la razón, no conteste esta hoja y pase a la hoja 5.

- a. Por enfermedad _____
- b. Por problemas emocionales _____
- c. Porque no le toca _____
- d. Otros _____

2. Si contestó "SI", conteste esta hoja.

4. Durante la semana pasada, ¿Cuántas veces usted...	Nunca	Rara Vez	Algunas veces	Muchas veces	Frecuentemente
... Conservó su cuarto/apartamento/casa tan limpio que se sintió satisfecho?	1	2	3	4	5
... Se sintió satisfecho de cómo realizaba sus pagos?	1	2	3	4	5
... Se sintió satisfecho de cómo compraba sus alimentos?	1	2	3	4	5
... Se sintió satisfecho de cómo preparaba y obtenía sus alimentos?	1	2	3	4	5
... Se sintió satisfecho de cómo limpiaba y lavaba?	1	2	3	4	5
... Se sintió satisfecho y apreciado por sus labores hogareñas?	1	2	3	4	5
... Se concentró y pensó claramente acerca de sus actividades hogareñas como necesitaba?	1	2	3	4	5
Resolvió problemas hogareños sin excesivo estrés?	1	2	3	4	5
... Tomó decisiones con respecto a sus actividades hogareñas cuando necesitaba?	1	2	3	4	5
... Hizo reparaciones o cuidó usted mismo del mantenimiento de su hogar como lo necesitaba?	1	2	3	4	5

¿Usted toma algún curso, asiste a clases o imparte alguna clase en una escuela o colegio durante la semana pasada? _____

1. Si contestó "NO" anote el motivo, no conteste a esta hoja y pase a la hoja 6.

- a. Por enfermedad _____
- b. Por situación emocional _____
- c. Porque ya no estudia _____
- d. Otro _____

2. Si contestó "SI", conteste esta hoja.

5. Durante la semana pasada, ¿Cuánto tiempo usted...	Nunca	Rara Vez	Algunas veces	Muchas veces	Frecuentemente
... Disfrutó de su trabajo en clase/curso?	1	2	3	4	5
... Trató de ir hacia adelante en su trabajo de clase / curso?	1	2	3	4	5
... Realizó su trabajo de clase / curso sin excesivo estrés?	1	2	3	4	5
Pensó claramente en clase / curso?	1	2	3	4	5
Tomó decisiones acerca de su trabajo en clase / curso cuando lo necesitó?	1	2	3	4	5
... Se sintió complacido con los logros en su trabajo en clase / curso?	1	2	3	4	5
... Se sintió interesado en su trabajo en clase / curso?	1	2	3	4	5
... Se concentró en su trabajo en clase / curso?	1	2	3	4	5
... Se sintió bien mientras hace su trabajo de clase / curso?	1	2	3	4	5
... Se comunicó e interactuó con facilidad con otras personas en su clase / curso?	1	2	3	4	5

APÉNDICE 1. Cuestionario español de impacto de la fibromialgia: Spanish FIQ (S-FIQ)

Para las preguntas 1-3, señale la categoría que mejor describa sus habilidades o sentimientos durante la última semana. Si usted nunca ha realizado alguna actividad de las preguntadas, déjela en blanco.

1. ¿Usted pudo?

	Siempre	La mayoría de las veces	Ocasionalmente	Nunca
a. Ir a comprar	0	1	2	3
b. Lavar la ropa usando la lavadora y la secadora	0	1	2	3
c. Preparar la comida	0	1	2	3
d. Lavar los platos a mano	0	1	2	3
e. Pasar la aspiradora por la alfombra	0	1	2	3
f. Hacer las camas	0	1	2	3
g. Caminar varios centenares de metros	0	1	2	3
h. Visitar a los amigos o a los parientes	0	1	2	3
i. Cuidar el jardín	0	1	2	3
j. Conducir un coche	0	1	2	3

2. De los 7 días de la semana pasada, ¿cuántos se sintió bien?

0 1 2 3 4 5 6 7

3. ¿Cuántos días de trabajo perdió la semana pasada por su fibromialgia?

(Si no trabaja fuera de casa, no conteste esta pregunta)

0 1 2 3 4 5 6 7

Para las preguntas 4-10, marque en la línea el punto que mejor indique cómo se sintió usted la última semana.

4. Cuando trabajó, ¿cuánto afectó el dolor u otros síntomas de la fibromialgia a su capacidad para trabajar?
 No tuve problemas Tuve grandes dificultades

5. ¿Hasta qué punto ha sentido dolor?
 No he sentido dolor He sentido un dolor muy intenso

6. ¿Hasta qué punto se ha sentido cansado?
 No me he sentido cansado Me he sentido muy cansado

7. ¿Cómo se ha sentido al levantarse por la mañana?
 Me he despertado descansado Me he despertado muy cansado

8. ¿Hasta qué punto se ha sentido agarrotado?
 No me he sentido agarrotado Me he sentido muy agarrotado

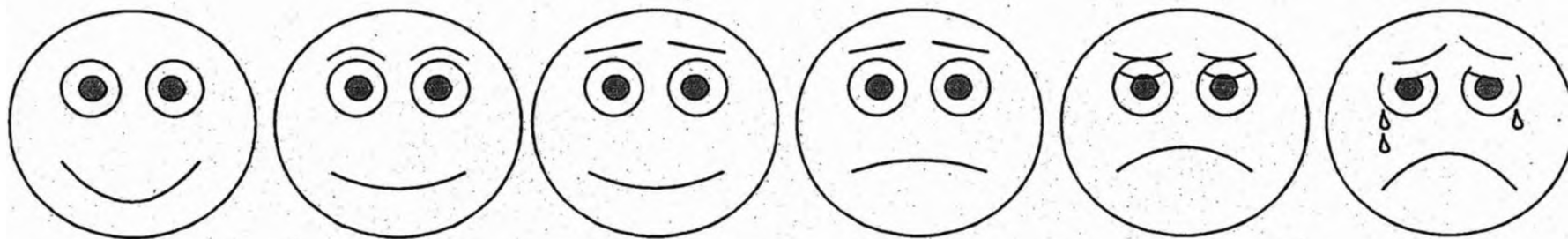
9. Hasta qué punto se ha sentido tenso, nervioso o ansioso?
 No me he sentido nervioso Me he sentido muy nervioso

10. ¿Hasta qué punto se ha sentido deprimido o triste?
 No me he sentido deprimido Me he sentido muy deprimido

Escala para el paciente

VASP

Elija el número de 0 a 10 que mejor describa su dolor



0-----1-----2-----3-----4-----5-----6-----7-----8-----9-----10

Sin
Dolor

Dolor
Leve

Dolor
Moderado

Dolor
Severo

Dolor
Muy severo

Dolor
Máximo
imaginable

Apéndice

Índice de Calidad de Sueño de Pittsburgh

Nombre y apellidos: _____

Sexo: _____ + Edad: _____

Las siguientes preguntas hacen referencia a la manera en que ha dormido durante el último mes. Intente responder de la manera más exacta posible lo ocurrido durante la mayor parte de los días y noches del último mes. Por favor conteste **TODAS** las preguntas.

1. Durante el último mes, ¿cuál ha sido, usualmente, su hora de acostarse? _____
2. Durante el último mes, ¿cuánto tiempo ha tardado en dormirse en las noches del último mes? _____
(Apunte el tiempo en minutos)
3. Durante el último mes, ¿a que hora se ha estado levantando por la mañana? _____
4. ¿Cuántas horas calcula que habrá dormido verdaderamente cada noche durante el último mes? _____
(el tiempo puede ser diferente al que permanezca en la cama) (Apunte las horas que cree haber dormido)

Para cada una de las siguientes preguntas, elija la respuesta que más se ajuste a su caso. Por favor, conteste **TODAS** las preguntas.

5. Durante el último mes, ¿cuántas veces ha tenido problemas para dormir a causa de:
 - a) *No poder conciliar el sueño en la primera media hora:*
 - Ninguna vez en el último mes
 - Menos de una vez a la semana
 - Una o dos veces a la semana
 - Tres o más veces a la semana
 - b) *Despertarse durante la noche o de madrugada:*
 - Ninguna vez en el último mes
 - Menos de una vez a la semana
 - Una o dos veces a la semana
 - Tres o más veces a la semana
 - c) *Tener que levantarse para ir al sanitario:*
 - Ninguna vez en el último mes
 - Menos de una vez a la semana
 - Una o dos veces a la semana
 - Tres o más veces a la semana
 - d) *No poder respirar bien:*
 - Ninguna vez en el último mes
 - Menos de una vez a la semana
 - Una o dos veces a la semana
 - Tres o más veces a la semana
 - e) *Toser o roncar ruidosamente:*
 - Ninguna vez en el último mes
 - Menos de una vez a la semana
 - Una o dos veces a la semana
 - Tres o más veces a la semana
 - f) *Sentir frío:*
 - Ninguna vez en el último mes
 - Menos de una vez a la semana
 - Una o dos veces a la semana
 - Tres o más veces a la semana
 - g) *Sentir demasiado calor:*
 - Ninguna vez en el último mes
 - Menos de una vez a la semana
 - Una o dos veces a la semana
 - Tres o más veces a la semana
 - h) *Tener pesadillas o "malos sueños":*
 - Ninguna vez en el último mes
 - Menos de una vez a la semana
 - Una o dos veces a la semana
 - Tres o más veces a la semana
 - i) *Sufrir dolores:*
 - Ninguna vez en el último mes
 - Menos de una vez a la semana
 - Una o dos veces a la semana
 - Tres o más veces a la semana
 - j) *Otras razones (por favor descríbalas a continuación):*

 - Ninguna vez en el último mes
 - Menos de una vez a la semana
 - Una o dos veces a la semana
 - Tres o más veces a la semana
6. Durante el último mes ¿cómo valoraría, en conjunto, la calidad de su dormir?
 - Bastante buena
 - Buena
 - Mala
 - Bastante mala
 7. Durante el último mes, ¿cuántas veces habrá tomado medicinas (por su cuenta o recetadas por el médico) para dormir?
 - Ninguna vez en el último mes
 - Menos de una vez a la semana
 - Una o dos veces a la semana
 - Tres o más veces a la semana
 8. Durante el último mes, ¿cuántas veces ha sentido somnolencia mientras conducía, comía o desarrollaba alguna otra actividad?
 - Ninguna vez en el último mes
 - Menos de una vez a la semana
 - Una o dos veces a la semana
 - Tres o más veces a la semana
 9. Durante el último mes, ¿ha representado para usted mucho problema el "tener ánimos" para realizar alguna de las actividades detalladas en la pregunta anterior?
 - Ningún problema
 - Un problema muy ligero
 - Algo de problema
 - Un gran problema