



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGÍA

**“Asociación de los polimorfismos 16519 y 3010 en pacientes con
fibromialgia. Estudio casos y controles.”**

DRA. GEORGINA MARTÍNEZ FLORES

ASESOR
DR. MARCO ULISES MARTÍNEZ MARTÍNEZ

CO – ASESORES
DR. CARLOS ABUD MENDOZA
DR. VICTOR MATEO SAAVEDRA ALANIS

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIDAD EN REUMATOLOGÍA

TÍTULO DE TESIS
“Asociación de los polimorfismos 16519 y 3010 en pacientes con
fibromialgia. Estudio casos y controles.”

PRESENTA
GEORGINA MARTÍNEZ FLORES

Firmas

Dr. Marco Ulises Martínez Martínez Médico Especialista	
Dr. Carlos Abud Mendoza Médico Especialista	
Dr. Víctor Mateo Saavedra Alanís Médico Posdoctorado	

Sinodales	
Dra. Eva Nina Santillán Guerrero Médico Especialista	
Dr. Enrique Cuevas Orta Médico Especialista	
Dr. David Herrera Van Oostdam Médico Especialista	
Dr. Ricardo Moreno Valdés Médico Especialista	
M. en C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe de Investigación y Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	Dra. Lourdes Baranda Cándido Coordinador de la Especialidad en Reumatología

AUTORIZADO POR:

Comité de Investigación con fecha: 12 de julio de 2016

Comité de Ética en Investigación con fecha: 28 de julio de 2016

Número de autorización: 60-16

RESUMEN

Introducción: más del 20% de la población general padece síndromes funcionales. Se ha reportado que los polimorfismos mitocondriales en la posición 16519 y 3010 se han asociado con síndromes funcionales, como migraña, síndrome de vómito cíclico, síndrome de intestino irritable, dolor abdominal inespecífico, síndrome de fatiga crónica y síndrome de dolor regional complejo. El propósito del estudio fue evaluar la asociación del polimorfismo 16519 y 3010 en pacientes con fibromialgia.

Métodos: Se incluyeron pacientes con fibromialgia (FM) de acuerdo a los criterios ACR 2010 y controles sanos pareados para edad y sexo, edad ≥ 18 años. Se excluyeron pacientes con otra comorbilidad o enfermedad reumática asociada. El análisis estadístico fue realizado con la prueba de X^2 o prueba exacta de Fisher, t de Student o U de Mann Whitney.

Resultados: 40 pacientes con FM y 36 controles, todos del sexo femenino. La edad promedio del grupo de FM fue de 49.1 años (DE ± 11 años) y de 43.2 años (DE ± 11.9 años) en el grupo control. En el grupo de FM el número de puntos gatillo positivos fue 10 (DE ± 5), con una puntuación promedio del Widespread Pain Index (WPI) de 10 (DE ± 5), el promedio del Symptom Severity Score de 7 (SD ± 2.7) y el cuestionario de Impacto de Fibromialgia (FIQ) de 52.8 (DE ± 19.3). No se pudo realizar la determinación del polimorfismo 3010. La presencia del polimorfismo 16519 en el grupo de FM se observó en 21/40 pacientes (53%) vs 29/36 pacientes (80.6%) en el grupo control, con un valor de $p=0.010$, OR 0.27 (IC 95% 0.080-0.82). No se encontró asociación entre el polimorfismo y la puntuación de severidad.

Conclusión: el polimorfismo en la posición 16519 ha sido reportado previamente como un factor genético que predispone a los individuos al desarrollo de síndromes funcionales, nuestros resultados demuestran una asociación negativa entre este polimorfismo y fibromialgia.



DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

A mis padres, que son mi principal motivación y fortaleza. Su apoyo incondicional, sus consejos y los valores que me han inculcado me han permitido seguir creciendo como persona y estoy agradecida por contar siempre con ellos en los momentos felices y difíciles que se me han presentado. Este gran logro no hubiese sido posible sin ellos.

Agradezco infinitamente al Dr. Abud por brindarme la oportunidad de formarme como reumatóloga en esta institución, sus enseñanzas, sus consejos y su entrega humana y profesional con el paciente me impulsan a ser cada día mejor médico y a ejercer esta profesión con vocación y la dedicación que se merecen los pacientes. Gracias por todo doctor.

Agradezco al Dr. Marco Martínez y Victor Saavedra por la oportunidad, su apoyo, paciencia y colaboración para poder realizar este proyecto.

Y a todos mis profesores de Reumatología, por todos los conocimientos y tiempo compartido, gracias por formar parte de mi crecimiento profesional.

ÍNDICE

Resumen	I
Dedicatorias y Agradecimientos	II
Antecedentes	1
Justificación.....	8
Hipótesis de Trabajo	8
Diseño de Estudio	8
Objetivos	9
Metodología.....	10
Análisis Estadístico	12
Ética	12
Resultados	14
Discusión.....	17
Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación	20
Conclusión.....	20
Bibliografía	21
Anexos	25

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro 1 Características demográficas	14
Cuadro 2 Variables clínicas de pacientes con Fibromialgia y relación con polimorfismo 16519	16
Cuadro 3 Análisis de Polimorfismo 16519 con criterios clínicos de actividad fibromialgia	16

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1 Asociación del polimorfismo 16519 en pacientes con Fibromialgia y grupo control	15
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

FM: Fibromialgia

ACR: Colegio Americano de Reumatología

COMT: catecol-O-metiltransferasa

GWAS: Genome-wide association study

FIQ: Cuestionario de Impacto de Fibromialgia

WPI: Índice de Dolor Generalizado (Widespread Pain Index)

SS: Severidad de los Síntomas (Symptom Severity Score)

IMC: Índice de Masa Corporal

ANTECEDENTES

Fibromialgia (FM) es el segundo desorden reumático más común. Dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados, la prevalencia es del 2-8% de la población general. La enfermedad tiene una relación mujer: hombre 2:1 similar a otras condiciones de dolor crónico. Puede presentarse a cualquier edad incluyendo la infancia¹. Los pacientes con FM tienen historia de dolor crónico generalizado acompañado de sintomatología como fatiga, trastornos del sueño, rigidez articular y depresión. A pesar de que el dolor es el síntoma central, tiene variabilidad en todos los pacientes.

Su etiología es desconocida, se han involucrado diversos factores incluyendo psicológicos, genéticos, neurobiológicos y factores ambientales. Puede estar relacionado con procesos infecciosos (virus Epstein-Barr, enfermedad de Lyme, fiebre Q, hepatitis viral), trauma o estrés psicológico.^{1,2} Se ha visto agregación familiar en el desarrollo de FM³. Los parientes de primer grado tienen mayor riesgo de presentar FM (OR 8.5, IC 95%2.8 -26, $p < 0.001$) y otros estados de dolor crónico⁴.

La presentación clínica de FM incluye dolor musculoesquelético crónico generalizado el cual es el síntoma principal^{5,6}, fatiga, sueño no reparador, alteraciones cognitivas (problemas de atención y dificultad para realizar tareas), síntomas psiquiátricos en el 30-50% (depresión y/o ansiedad)⁷, dolor de cabeza hasta en la mitad de los casos (migraña y cefalea tensional)⁸, parestesias principalmente en brazos y piernas. Otros síntomas son dolor abdominal, costocondritis, síndrome de intestino irritable, cistitis intersticial, sequedad ocular, alergias, palpitaciones, disnea, dismenorrea, disfagia, entre otros⁹.

El diagnóstico de la enfermedad es en base a criterios de clasificación empleados por el Colegio Americano de Reumatología (ACR); el examen físico, estudios de laboratorio, radiográficos y patológicos son normales, y solo se solicitan cuando se quiera descartar otra patología^{10,11}. Los criterios de clasificación ACR 1990 definen

FM como un desorden con presencia de dolor crónico generalizado por >3 meses con la presencia de 11/18 puntos gatillo a la palpación digital con 4kg de fuerza con 85% sensibilidad y especificidad¹⁰. Los criterios diagnósticos 2010 (Anexo 1) se propusieron para complementar las deficiencias de los criterios de 1990. Un reciente estudio ha sugerido que los criterios 2010 tienen mayor sensibilidad por lo que se logra realizar un mejor diagnóstico y brindar un tratamiento oportuno^{11,12,13}.

En cuanto a la presencia de polimorfismos o participación genética en fibromialgia, se conoce que el dolor es producido por genes que afectan la expresión o función de proteínas de tal forma que modifica la respuesta a dolor. Estos genes han sido evaluados en grandes estudios familiares, en consecuencia, se ha visto que juegan un rol en cuanto a sensibilidad al dolor, incluyendo genes que codifican canales de sodio dependientes de voltaje (Nav), GTP ciclohidrolasa 1 (GCH1), receptores de opioides μ y catecol-O-metiltransferasa (COMT)³. En este contexto, la agregación familiar y los estudios de asociación genómica (GWAS) para síndromes de dolor crónico, incluyendo FM, han sido desarrollados para evaluar la susceptibilidad genética de la enfermedad.

La agregación familiar tiene un papel importante, encontrándose un riesgo de hasta 8.5 veces de desarrollo de FM en familiares de primer grado^{3,4}. Un estudio de pacientes femeninas con FM y familiares cercanos (padres, hermanos, hijos y esposos) demostró la agregación familiar de FM; encontrando una prevalencia en familiares consanguíneos del 26% comparado con solo 19% de familiares no relacionados (esposos), con una mayor predisposición en el sexo femenino (41%)^{14,15}. La agregación familiar indica que hay factores genéticos importantes para la etiología de FM y también para severidad de la enfermedad.

El GWAS es una técnica utilizada para evaluar enfermedades hereditables y se enfoca en asociaciones entre polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs). Se ha utilizado para evaluar FM y su susceptibilidad genética. Se han identificado 2 asociaciones genéticas (un SNP en el gen *MYT1L* y una delección intrónica en el gen

NRXN3), que sugiere una posible participación del sistema nervioso central en la susceptibilidad genética de FM¹⁶. Se ha encontrado relación entre la enzima convertidor de angiotensina y el polimorfismo del gen de la metilendetrahidrofolato reductasa (*MTHFR C677T*) y el desarrollo de FM, así como se ha correlacionado esta mutación con la presencia de ojo seco y la sensación de rigidez^{17,18}. La mutación del gen del receptor de la taquicinina (*TACR1*) se ha relacionado con el desarrollo de síndrome seco en pacientes con FM¹⁸. Un estudio reportó que los genes *GABRB3* (receptos A de ácido gaba-aminobutirico, beta 3), *TAAR1* (fragmento amino asociado al receptor 1) y *GBP1* (guanilato unido a proteína 1) mostraron diferencia significativa en sus frecuencias de alelos en paciente con FM⁴. Un meta-análisis estudió 25 citocinas en FM y reveló que los sujetos con FM tienen niveles más altos de antagonistas del receptor de IL-1, IL-6 e IL-8¹⁹. El haplotipo *GCH1* tiene un rol protector contra la susceptibilidad a FM y sensibilidad al dolor, sugiriendo que el óxido nítrico participa en la patogénesis de sensibilidad al dolor en FM. Se ha investigado la asociación entre polimorfismos de receptores adrenérgicos encontrando que la presencia de estos se relaciona con el desarrollo de FM²⁰.

Evidencia acumulada apoya el concepto de alteraciones en el metabolismo de la serotonina (5-HT) y de neurotransmisores en FM.²¹. Se han encontrado niveles bajos de metabolitos de serotonina en el LCR de pacientes con FM. El transportador de serotonina (5-HTT) es responsable del transporte de 5-HT del espacio sináptico a las neuronas presinápticas, participa en diversos procesos fisiológicos como el sueño, el apetito, la termorregulación, percepción del dolor y el comportamiento sexual⁴, por este motivo, la variación genética en el sistema serotoninérgico ha tomado importante participación en la etiología de la FM. Un meta-análisis ha reportado que el polimorfismo T102C del receptor 5-HT₂ confiere susceptibilidad a FM²². También se ha reportado que el genotipo S/S de 5-HTT es mayor en pacientes con FM, relacionándose con síntomas severos de depresión y estrés psicológico²³. El polimorfismo de la región promotora de 5-HTT (5-HTTLPR) se relaciona a trastornos de ansiedad. Hay estudios que indican que los antagonistas

del receptor 5-HT₃, como ondansetron, granisetron y tropisetron, son opciones de tratamiento para FM. ^{1,3}

La sensibilización central es importante en las funciones neuronales y de circuitos en las vías nociceptivas lo que resulta en hipersensibilidad al dolor. El desarrollo de la sensibilización central está relacionado con los monoamino-neurotransmisores, y la enzima COMT inactiva los neurotransmisores de catecolaminas, como dopamina, epinefrina y norepinefrina^{1,3}. El polimorfismo del gen COMT más estudiado es SNP *rs4680*, que es resultado de un intercambio de valina a metionina. *rs4680* y produce 3 posibles genotipos resultando en alteración de la actividad de COMT; el genotipo *H/H* (GG; Val-158-Val) aumenta la efectividad enzimática, el genotipo *H/L* (AG; Val-158-Met) produce una actividad enzimática intermedia; el genotipo *L/L* (AA; Met-158-Met) causa una deficiencia enzimática que no permite la adecuada efectividad de catecolaminas^{23, 24}. Se ha encontrado asociación de *rs4680* en diferentes poblaciones de FM como en brasileños, turcos, españoles e israelitas, y su presencia está relacionada con severidad del dolor²⁵, por otra parte, también hay estudios donde no se ha encontrado asociación entre *rs4680* y FM. El haplotipo ACCG ha sido catalogado como el que produce mayor sensibilidad al dolor, relacionándose con puntuaciones altas del Cuestionario de Impacto de Fibromialgia (Fibromyalgia Impact Questionnaire, FIQ). El polimorfismo Met-158-Met está ligado con la presencia de dolor moderado a severo, y el riesgo a presentar dolor crónico²⁶. Un estudio reciente incluyó 379 pacientes con FM y encontró niveles más altos del genotipo Met-158-Met relacionando este con sensibilidad al dolor. El peso, FIQ, la algometría y fenómeno de Raynaud tienen asociación significativa con el polimorfismo Val-158-Met concluyendo que este polimorfismo participa en los síntomas clínicos de la enfermedad²⁷. El COMT es reconocido como uno de los principales genes asociados a la susceptibilidad de FM.

La dopamina, neurotransmisor que participa en la modulación de la percepción del dolor y de la analgesia, tiene un papel importante en la disminución del dolor. Se han encontrado alteraciones del receptor de dopamina en pacientes con FM. El

pramipexol, un agonista de dopamina D2/D3 ha mostrado mejoría en las evaluaciones de dolor, función, fatiga y estado global en pacientes con FM²⁸. Sin embargo, aún hay insuficiente información para entender el rol de los genes de receptores dopaminérgicos en FM. La proteína SNAP-25 forma complejos con vesículas pos-sinápticas y con la sintaxis de la membrana plasmática actuando como un neurotransmisor. El polimorfismo del gen SNAP-25 se ha encontrado en pacientes con FM y está en relación con la presencia de síntomas depresivos, lo que puede ser resultado de afección a múltiples neurotransmisores y alteraciones en el transporte de la proteína²⁹.

Un estudio analizó la participación de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad A, B, C y DR en FM resultando en niveles altos del antígeno DR4 (64% en pacientes con FM vs 30% en grupo control). La potencial relación entre FM y HLA evaluando a 40 familias en las que se diagnosticó FM en uno o más familiares de primer grado, encontró relación significativa entre FM y la presencia de la región HLA ($p=0.028$), soportando la relación de la existencia de genes de FM ligados con la región HLA^{14,19}.

Se han reconocido síndromes de sobreposición con FM conocidos como síndromes funcionales. Tienen una prevalencia $>10\%$, comparten similitudes con FM en cuanto a taxonomía, criterios diagnósticos basados en sintomatología, preponderancia al sexo femenino, asociación con factores psicológicos como ansiedad o estrés y una respuesta moderada a intervenciones médicas como el uso de antidepresivos. Migraña, síndrome de fatiga crónica y síndrome de intestino irritable (SII) junto a FM han sido clasificados en esta categoría, otros menos comunes son el síndrome de vómitos cíclicos y el síndrome de dolor regional complejo^{30,31}. La validación de esta clasificación está sustentada en los altos grados de comorbilidad vistos en los diferentes síndromes: más del 70% de los pacientes con FM presenta síndrome de fatiga crónica, más del 92% de los pacientes con síndrome de fatiga crónica presentan SII, 67% de pacientes con síndrome de fatiga crónica puede presentar migraña.^{1,2,30}

Dos polimorfismos de DNA mitocondrial (DNAMt) en las posiciones 16519 y 3010 están significativamente asociados con los síndromes funcionales. Adultos con síndrome de vómito cíclico tienen mayor predisposición a presentar polimorfismos 16519 y 3010 y el haplogrupo H de DNAMt los predisponen a síndromes funcionales^{30,32}. La agregación familiar se ha relacionado a los síndromes funcionales, se ha estimado un riesgo de 2.5 (IC95% 1.4-4.3, $p=0.001$) para co-agregación con depresión mayor y de 2 (IC95% 1.2-3.2) para otras formas de síndromes funcionales^{33,34}. En un estudio de síndrome de fatiga crónica (SFC), 25 casos y 36 controles fueron evaluados para determinar la cantidad de síntomas de fatiga y síntomas psiquiátricos, se obtuvo mayor sintomatología en el grupo de fatiga crónica, sugiriendo una participación de factores familiares. Una alta prevalencia de FM se encontró en pacientes femeninas con migraña, se observó que la migraña, así como otras condiciones se asocian a agregación familiar³¹. Se han investigado polimorfismos en el gen SERT en pacientes con diarrea crónica y datos de SII³³. Se formuló la hipótesis patogénica de la participación de la serotonina en el tránsito colónico en pacientes con SII y reportaron diferencias de los efectos de los antagonistas de serotonina acorde a los genotipos expresados, se está intentando realizar un estudio similar en pacientes con FM³⁰.

Se han propuesto genes asociados al síndrome de estrés postraumático, se estudió a 102 pacientes con este síndrome y se encontró asociación con el polimorfismo del transportador de dopamina *SLC6A3* 3'. Este hallazgo engloba la relación entre la expresión genética y la exposición ambiental observada en los síndromes funcionales³⁵. Esta asociación es más compleja en FM, donde múltiples eventos externos incluyendo infección, trauma psicológico y emocional se interponen con la expresión de particulares genes, manifestándose con la presencia de dolor crónico generalizado^{34,36}.

Debido a que la agregación familiar soporta la probabilidad de que la FM tenga un componente genético en su etiología, investigaciones recientes se han enfocado en



la susceptibilidad genética y exposiciones ambientales que puede producir alteraciones en la expresión de genes. En este contexto, ciertos polimorfismos de genes de los sistemas serotoninérgico, dopaminérgico y catecolaminérgico se consideran como posibles factores de riesgo para el desarrollo de FM. Dada la ambigüedad para realizar el diagnóstico del fenotipo exacto de FM es urgente la necesidad de realizar marcadores moleculares para FM que puedan ser utilizados en conjunto con los instrumentos clínicos establecidos para un adecuado diagnóstico. El diagnóstico frecuentemente depende del predominio de síntomas que presenta el individuo, la patogénesis compartida de estos síndromes resulta en un tratamiento global dirigido a tratar objetivos como dolor, fatiga, trastornos del sueño, y alteraciones psicoafectivas. El objetivo de tratamiento es mejorar la funcionalidad y disminuir la sintomatología^{37,38,39}.



PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación entre los polimorfismos 16519 y 3010 y la fibromialgia?

JUSTIFICACIÓN

La fibromialgia es un padecimiento común que afecta principalmente a mujeres en edad reproductiva, con importante pérdida laboral. No se conocen a fondo ni la patogenia ni los factores de riesgo.

Este es el primer estudio que evalúa estos polimorfismos en fibromialgia tanto en el mundo como en México.

El estudiar los polimorfismos 16519 y 3010 pudiera tener contribución en la patogenia de la enfermedad, y más adelante pudiera estudiarse el tener implicaciones para diagnóstico temprano y/o pronóstico.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Los polimorfismo 16519 y 3010 se asocian con fibromialgia.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio casos y controles



OBJETIVOS

Objetivo general

- Determinar la asociación entre fibromialgia con los polimorfismos 16519 y 3010.

Objetivos específicos

- Determinar los polimorfismos 16519 y 3010 en pacientes con fibromialgia
- Determinar los polimorfismos 16519 y 3010 en controles
- Comparar la presencia de los polimorfismos 16519 y 3010 en los pacientes con fibromialgia y los controles



METODOLOGÍA

LUGAR DE REALIZACIÓN

Unidad de Reumatología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes con fibromialgia que acudieron a consulta a la Unidad de Reumatología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

INCLUSIÓN.

Casos:

- Pacientes mayores de 18 años
- Ambos sexos
- Que aceptaron participar y firmaron el consentimiento informado.
- Pacientes con fibromialgia de acuerdo con los criterios del Colegio Americano de Reumatología (Anexo 1)

Controles:

- Pacientes sin condiciones conocidas como fibromialgia o trastorno disautonómico (Anexo 2)

EXCLUSIÓN.

- Pacientes con fibromialgia secundaria a enfermedades reumáticas como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, vasculitis u otras.

VARIABLES EN EL ESTUDIO

Dependiente				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Fibromialgia (FM)	Presencia o no de la enfermedad	Si No	NA	Dicotómica
Independiente				
P16519 C→T	Presencia o no del polimorfismo	Si No	NA	Dicotómica
P3010 G→A	Presencia o no del polimorfismo	Si No	NA	Dicotómica
Variables de Control (confusoras)				
Variable	Definición operacional	Valores posibles	Unidades	Tipo de variable
Sexo	Sexo del paciente	M o F	NA	Dicotómica
Edad	Edad cumplida al momento de la evaluación	18-100	NA	Continua
Historia familiar de FM	Antecedente conocido de FM	Si-No	NA	Dicotómica

El polimorfismo se analizó mediante el método de PCR-RFLP en ADN purificado a partir de sangre venosa. Se utilizaron aproximadamente 200-300ng de ADN utilizando 20 picomoles de oligonucleótidos que flanquean el sitio de los polimorfismos con un protocolo de 95°C, 5 minutos, seguido de 94°C 30 segundos, 58°C 30 segundos y 72°C 1 minuto, durante 35 ciclos, terminado con una extensión de 7 minutos a 72°C (adaptado de Zaki y cols.⁴⁰). El producto de PCR se incubó con 10 unidades de la enzima de restricción HaeIII y se separaron mediante electroforesis. La secuencia de referencia (europea) con citosina (C) da 3 productos de 89, 61 y 40 pares de bases para la secuencia normal 16,519 y 2 de 89+101 pb para el polimorfismo C →T.



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas fueron descritas como porcentajes, las variables continuas se describieron como media o mediana según la distribución. La comparación entre dos grupos se realizó con X^2 o prueba exacta de Fisher según los esperados de las casillas, las variables continuas se compararon con la prueba T de student o la U de Mann Whitney según la distribución en los grupos.

ÉTICA

Se obtuvo autorización del Comité de Ética del Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, para la realización del estudio.

Las maniobras diagnósticas que se utilizaron se consideran de riesgo menor por lo que no transgreden las normas de la Conferencia de Helsinki de 1964 y su revisión de 2013. Se obtuvo el consentimiento de los pacientes a través de un documento en donde se especifica el objetivo del estudio, los métodos y las técnicas utilizadas. Se aseguró la confidencialidad de los datos obtenidos.

Este estudio se apega a lo que se considera y concierne a la Ley General de Salud de México en cuyo Título Quinto Capítulo único, investigación para la salud Artículo 100, referente a la investigación en seres humanos, en los apartados III y IV, se señala que “podrá efectuarse solo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación” y que “se deberá contar con el consentimiento por escrito” en el caso de niños se deberá contar consentimiento informado por escrito de la madre o tutor del niño en quien se realizara la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquel, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para la salud.



Lo anterior coincide con lo dispuesto en la Ley de Salud del Estado de San Luis Potosí, en el artículo 84, fracciones III “Podrá efectuarse solo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos, ni daños innecesarios al sujeto en experimentación”.

La carta de consentimiento informado (Anexo 3) fue diseñada conforme a los lineamientos establecidos en la siguiente normatividad:

1. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012. Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.
2. Código Civil Mexicano. Obligaciones en general sobre el consentimiento informado Artículos 1803 y 1812.

Asimismo, se tomaron en cuenta las consideraciones señaladas en el Código de Núremberg y lo mencionado en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en cuestiones éticas donde señala que “Para tomar parte en un proyecto de investigación, los individuos deben de ser participantes voluntarios e informados”. También menciona que “debe de respetarse el derecho de los participantes en la investigación a proteger su integridad. Tomar toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de los individuos, la confidencialidad de la información del ser humano y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física y mental”.

Los participantes recibieron toda la información necesaria como son método, beneficios calculados, riesgos previsibles y así como también se resolvieron todas sus dudas e inquietudes. Los participantes tomaron la decisión de dar consentimiento de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Los datos obtenidos fueron capturados para su análisis y por cuestiones de ética manejados con absoluta discreción.

RESULTADOS

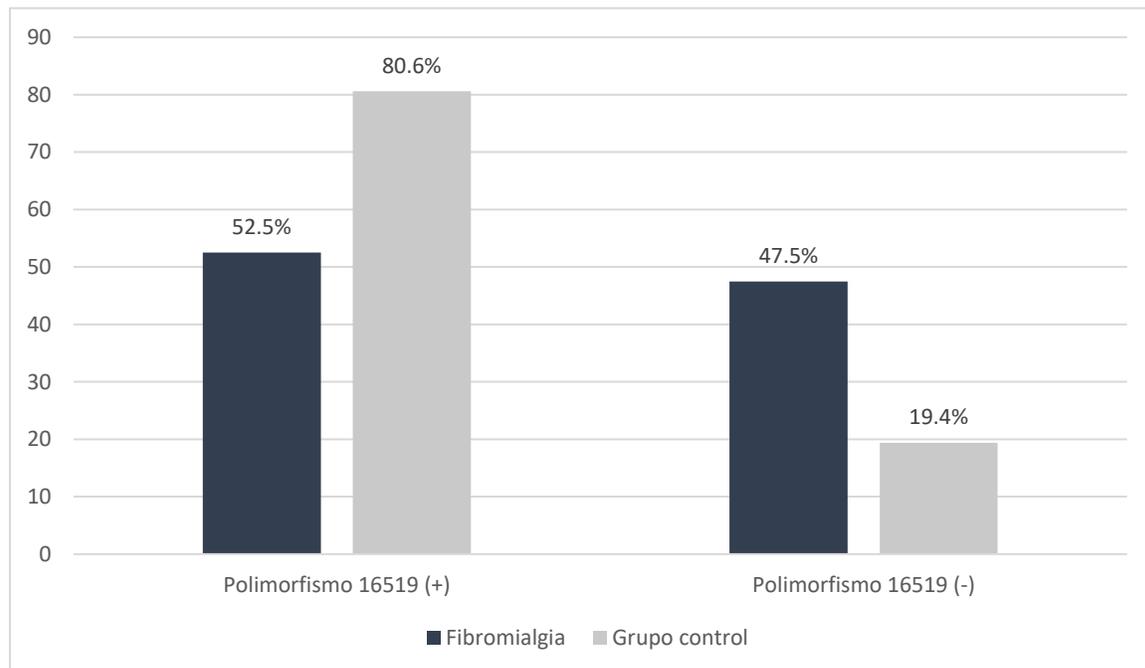
Se incluyó a un total de 40 pacientes con diagnóstico de FM que cumplieron criterios de clasificación ACR 2010, así como 36 controles sanos. Las características demográficas y síntomas reportados por los pacientes se muestran en la tabla 1. Todos los pacientes eran mujeres, en el grupo de FM la edad promedio fue de 49.1 años (DE ± 11), con duración de la enfermedad 3.1 años (DE ± 2.4). Dentro de la evaluación clínica se encontró un promedio de puntos gatillo de 10 (DE ± 5), el Índice de Dolor Generalizado (WPI) tuvo una puntuación promedio de 10 (DE ± 5), y de Severidad de los Síntomas (SS) de 7 (DE ± 2.7), el cuestionario de Impacto de Fibromialgia (FIQ) fue de 52.8 puntos (DE ± 19.3); con estos hallazgos el diagnóstico de fibromialgia fue reconfirmado en todos los pacientes. La edad promedio de los controles fue 43.2 años (DE ± 11.9) e índice de masa corporal (IMC) de 26.3 kg/m² (DE ± 3.5).

Tabla 1. Características demográficas

Variable	Fibromialgia (n=40)	Control (n=36)
Sexo femenino	40 (100%)	36 (100%)
Edad	49.1 (DE ± 11)	43.2 (DE ± 11.9)
Peso	66.1 (DE ± 10.2)	65 (DE ± 8.5)
Talla (cm)	156.2 (DE ± 5.8)	157.2 (DE ± 6.1)
Índice de Masa Corporal (kg/m²)	26.9 (DE ± 5.8)	26.3 (DE ± 3.5)
Duración de Fibromialgia	3.1 (DE ± 2.4)	NA
Número de Puntos Gatillo	10 (DE ± 5)	NA
Widespread Pain Index (WPI)	10 (DE ± 5)	NA
Symptom Severity Score (SS)	7 (DE ± 2.7)	NA
Cuestionario de Impacto de Fibromialgia (FIQ)	52.8 (DE ± 19.3)	NA
Fatiga	31 (77.5%)	NA
Trastornos del sueño	33 (82.5%)	NA
Trastorno Cognitivo	22 (55%)	NA
Trastornos somáticos	27 (67.5%)	NA
Artralgias	11 (27.5%)	NA
Depresión	22 (55%)	NA
Ansiedad	16 (40%)	NA

Solo se realizó la determinación del polimorfismo 16519. Del grupo de FM se demostró presencia del polimorfismo 16519 en 21 pacientes (52.5%) con una $p=0.010$ y un OR de 0.27 (IC 95% 0.08-0.82), en el grupo control 29 pacientes (80.6%) tuvieron presencia del polimorfismo 16519. Los resultados se ilustran en la figura 1.

Figura 1. Asociación del polimorfismo 16519 en pacientes con Fibromialgia y grupo control



De las variables clínicas analizadas en el grupo de FM, se reportó presencia del polimorfismo 16519 en 40% en aquellas con fatiga, en 37.5% en trastornos del sueño, 25% en trastornos cognitivos, 37.5% en trastornos somáticos, 17.5% en presencia de artralgias, 35% en depresión y 20% en ansiedad, todas sin significancia estadística. Se realizó la prueba t-test para evaluar asociación del polimorfismo 16519 con el FIQ obteniéndose una $p=0.745$ y con el WPI reportando una $p=0.507$, ambos, sin significancia estadística. Los resultados se muestran en las tablas 2 y 3 respectivamente.

Tabla 2. Variables clínicas de pacientes con Fibromialgia y relación con polimorfismo 16519

Variable	Presencia Polimorfismo 16519	Prueba χ^2 de Pearson
Fatiga	16/40 (40%)	p= 0.83
Trastornos del sueño	15/40 (37.5%)	p= 0.052
Trastornos cognitivos	10/40 (25%)	p= 0.32
Trastornos somáticos	15/40 (37.5%)	p= 0.57
Artralgias	7/40 (17.5%)	p= 0.38
Depresión	14/40 (35%)	p= 0.11
Ansiedad	8/40 (20%)	p= 0.79

Tabla 3. Análisis de Polimorfismo 16519 con criterios clínicos de actividad fibromialgia:

Variable	Presencia de Polimorfismo 16519 (t-test)
FIQ	p=0.745
WPI	p=0.507

Se realizó una correlación entre la positividad del polimorfismo 16519 con el índice de masa corporal de las pacientes para determinar su significancia estadística, independientemente de si se presentaba fibromialgia o se pertenecía al grupo control. El análisis estadístico reportó un valor de p= 0.763 por lo que se descartó asociación estadísticamente significativa entre estas variables.

DISCUSIÓN

La fibromialgia es una enfermedad crónica caracterizada por dolor musculoesquelético generalizado, se asocia con la presencia de fatiga, alteraciones del sueño y una variedad de síntomas como síndrome de intestino irritable, cefalea y alteraciones del estado de ánimo. A pesar de que su etiología es desconocida, se han relacionado tanto factores genéticos como ambientales en el desarrollo de FM. Dentro de los factores genéticos se reconoce que los familiares de primer grado de un individuo con fibromialgia tienen 8.5 veces más riesgo de presentar FM, algunos polimorfismos en el gen catecol-O-metiltransferasa se han correlacionado con el número de puntos gatillo que se presentan en la enfermedad. Por otra parte, los denominados síndromes funcionales se caracterizan por presencia de dolor o malestar en ciertas regiones del organismo, su presentación es común en la vida diaria, se ha reportado una prevalencia de entre el 15-20% para migraña y síndrome de intestino irritable, mientras que otros menos comunes pueden causar severa discapacidad en los individuos (síndrome de fatiga crónica, síndrome de vómito cíclico y síndrome doloroso regional complejo). Dentro de las alteraciones genéticas asociadas a estos síndromes funcionales se encuentra el polimorfismo de DNA mitocondrial 16519, reportando una prevalencia de hasta 11% en individuos con migraña, OR 5.8 (IC95% 1.5-23.1) para síndrome de intestino irritable y asociación en menor porcentaje con la aparición de otros síndromes funcionales.

El objetivo de este estudio fue determinar la presencia de los polimorfismos 16519 y 3010 en pacientes con diagnóstico de fibromialgia y controles sanos y evaluar su asociación. Solo se pudo realizar la determinación del polimorfismo 16519 debido a falta de recursos financieros. Se encontró una asociación positiva del polimorfismo 16519 en 52.5% de los pacientes con fibromialgia, y del 80.6% del grupo control, con una p significativa ($p=0.010$) y un OR de 0.27 (IC 95% 0.08-0.82), por lo que se demuestra una asociación negativa entre el polimorfismo 16519 y fibromialgia. Para determinar si la presencia del polimorfismo correlacionaba con sintomatología de la enfermedad de fibromialgia se realizó un sub-análisis de las variables clínicas, y su

posible asociación con el polimorfismo; se reportó presencia del polimorfismo en 40% de las pacientes que reportaban fatiga ($p=0.83$), en 37.5% en aquellos con trastornos del sueño ($p=0.052$), en 25% en trastornos cognitivos ($p=0.32$), en 37.5% en 37.5% en trastornos somáticos ($p=0.57$), en 17.5% en aquellas con artralgias ($p=0.38$), en 35% en aquellas con depresión ($p=0.11$) y en 20% en aquellas con ansiedad ($p=0.79$), sin embargo no se encontró asociación significativa con ninguna de las variables, no se descarta que la presencia del polimorfismo en estas pacientes pudiese condicionar exacerbación de su sintomatología, sin embargo, se debería de tener una cohorte más grande de pacientes para determinar a futuro si esta probable asociación es relevante.

Se analizó si existía correlación entre el dolor musculoesquelético generalizado (WPI) y el Cuestionario de Impacto de Fibromialgia (FIQ) con la presencia de polimorfismo. No se tuvo asociación estadísticamente significativa con el WPI ($p=0.745$); a pesar de que el promedio de puntuación de FIQ reportado por las pacientes se encontraba elevado, tampoco se encontró asociación significativa con esta variable.

Al analizar el grupo control se demostró un porcentaje alto de positividad del polimorfismo 16519 (80.6%) por lo que se podría considerar que esta población es más susceptible a presentar algún síndrome funcional, en este caso ninguna paciente presentaba estos síndromes ya que para incluirse al estudio se descartó que tuviesen presencia de alguna sintomatología relacionada con estos síndromes, a pesar de encontrar presencia del polimorfismo en este grupo no se tiene un papel claro de si su presencia pudiese condicionar en algún momento riesgo en estas pacientes para un desarrollo eventual de síntomas funcionales.

Es interesante señalar que no existen estudios previos de este polimorfismo en fibromialgia, pero sí en otros síndromes funcionales; un estudio reportado de encefalomiелitis mialgica y síndrome de fatiga crónica no encontró tampoco asociación positiva del polimorfismo 16519 y el síndrome, pero sí con la severidad

o frecuencia de algunos síntomas. El polimorfismo 16519 se encuentra en la región de control de transcripción y replicación del genoma mitocondrial, por lo que variaciones en esa región se postula que pudieran tener un efecto sobre la biogénesis mitocondrial. Por ejemplo, en un estudio sobre resistencia física y niveles de ADN y función mitocondrial, se observó que la variante polimórfica T en 16519 presenta mayor consumo de oxígeno, lo que hace suponer una mayor eficiencia bioenergética⁴². Si es así esto explicaría quizás que los controles tengan una mayor frecuencia de esta variante.

Por otro lado las investigaciones de la asociación de este polimorfismo con síndromes disfuncionales se ha reportado en poblaciones de origen europeo con haplotipo H mitocondrial. En un análisis preliminar de algunas de nuestras muestras hemos corroborado que son no-H, lo que es de esperarse pues generalmente son de origen mestizo. Diferencias en haplotipos mitocondriales causan diferentes susceptibilidades a enfermedades complejas⁴³.

Actualmente, las investigaciones moleculares del DNA han dado pauta a la determinación de múltiples polimorfismos genéticos que pudiesen condicionar susceptibilidad para el desarrollo de diversas enfermedades. Dentro del paradigma de fibromialgia se tiene conocimiento de diversos factores genéticos que condicionan riesgo para la presencia de ciertos síntomas de la enfermedad, sin embargo, la intención de realizar la determinación de este polimorfismo en particular fue debido a que ya existe evidencia que sustenta su participación en los síndromes funcionales, y el hecho de que se encuentre positividad del polimorfismo en pacientes con fibromialgia pudiese contribuir en la incidencia o exacerbación de estos síndromes, aunque no se cuenta con importante nivel de evidencia que demuestre esta asociación.

LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN

A pesar de que se demostró presencia del polimorfismo 16519 en pacientes con fibromialgia y controles sanos aún no se tiene bien definido la influencia que pudiese tener el polimorfismo con la presentación de síndromes funcionales en los dos grupos de estudio, probablemente se debiese tener una cohorte de estudio más grande. Otra limitación fue la falta de recursos financieros para la determinación del polimorfismo 3010, ya que su medición pudiese contribuir con los hallazgos reportados.

Se requiere de estudios prospectivos para definir si los polimorfismos 16519 y 3010 pueden tener un papel protagónico en los pacientes con fibromialgia.

CONCLUSIÓN

El polimorfismo mitocondrial en la posición 16519 constituye una parte de los factores genéticos que predisponen a individuos al desarrollo de síntomas y síndromes funcionales. En pacientes con fibromialgia puede existir participación de este polimorfismo que asociado con la enfermedad pudiese incrementar la frecuencia de síntomas que comparte con los síndromes funcionales. En la población general aún se tiene desconocimiento de si su presencia confiere un papel protagónico para el futuro desarrollo de síndromes funcionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Clauw D. Fibromyalgia. A clinical Review. JAMA. 2014; 311(15):1547-1555
2. Buskila D, Atzeni F, Sarzi-Puttini P. Etiology of fibromyalgia: the possible role of infection and vaccination. Autoimmun Rev. 2008; 8(1):41-43
3. Park DJ, Kang JH, Yim RY, Kim JE, Lee JW, Lee KE, et al. Exploring Genetic Susceptibility to Fibromyalgia. Chonnam Med J. 2015; 51:58-65
4. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, et al. Family study of fibromyalgia. Arthritis Rheum. 2004; 50(3):944-952
5. Goldenberg DL. Diagnosis and differential diagnosis of fibromyalgia. Am J Med. 2009; 122 (12): S14-S21
6. Björkegren K, Wallander MA, Johansson S, Svärdsudd K. General symptom reporting in female fibromyalgia patients and referents: a population-based case-referent study. BMC Public Health. 2009; 31(9):402
7. Fuller-Thomson E, Nimigon-Young J, Brennenstuhl S. Individuals with fibromyalgia and depression: Findings from a nationally representative Canadian survey. Rheumatol Int. 2012;32(4):853–862
8. Marcus DA, Bernstein C, Rudy TE. Fibromyalgia and headache: An epidemiological study supporting migraine as part of the fibromyalgia syndrome. Clin Rheumatol. 2005;24(6):595–601
9. Aydin G, Başar MM, Keleş I, Ergün G, Orkun S, Batislam E. Relationship between sexual dysfunction and psychiatric status in premenopausal women with fibromyalgia. Urology. 2006;67(1):156–161
10. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. Arthritis Rheum. 1990;33(2):160–172
11. Wang SM, Han C, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, Pae CU. Fibromyalgia diagnosis: a review of the past, present and future. Expert Rev Neurother. 2015; 15(6):667-679
12. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for

fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res.* 2010;62(5):600–610

13. Katz RS, Wolfe F, Michaud K. Fibromyalgia diagnosis: A comparison of clinical, survey, and American College of Rheumatology criteria. *Arthritis Rheum.* 2006;54(1):169–176

14. Jones K, Gelbart T, Whisenant T, Waalen J, Mondala TS. Genome-wide expression profiling in the peripheral blood of patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2016; 34 (2): 89–98

15. Buskila D, Neumann L. Fibromyalgia syndrome (FM) and non-articular tenderness in relatives of patients with FM. *J Rheumatol.* 1997; 24:941-944

16. Docampo E, Escaramís G, Gratacòs M, Villatoro S, Puig A, Kogevinas M, et al. Genome-wide analysis of single nucleotide polymorphisms and copy number variants in fibromyalgia suggest a role for the central nervous system. *PAIN.* 2014; 155:1102-1109

17. Inanir A, Yigit S, Tekcan A, Pinarli FA, Inanir S, Karakus N: Angiotensin converting enzyme and methylenetetrahydrofolate reductase gene variations in fibromyalgia syndrome. *Gene.* 2015; 564:188-192

18. Bazzichi L, Giacomelli C, Consensi A, Atzeni F, Batticciotto M, Franco D. One year in review: fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2016; 34 (96): S145-S149

19. Uceyler N, Hauser W, Sommer C. Systematic review with meta-analysis: cytokines in fibromyalgia syndrome. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011; 12:245

20. Vargas-Alarcón G, Fragoso JM, Cruz-Robles D, Vargas A, Martínez A, Lao-Villadóniga JI, et al. Association of adrenergic receptor gene polymorphisms with different fibromyalgia syndrome domains. *Arthritis Rheum.* 2009; 60:2169-2173

21. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1992; 35:550-556

22. Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Candidate gene studies of fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2012; 32:417-426

23. Offenbaecher M, Bondy B, de Jonge S, Glatzeder K, Krüger M, Schoeps P, et al. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum.* 1999; 42:2482-2488
24. Männistö PT, Kaakkola S. Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. *Pharmacol Rev.* 1999; 51:593-628
25. Barbosa FR, Matsuda JB, Mazucato M, de Castro França S, Zingaretti SM, da Silva LM, et al. Influence of catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphisms in pain sensibility of Brazilian fibromyalgia patients. *Rheumatol Int.* 2012; 32:427-430
26. Desmeules J, Chabert J, Rebsamen M, Rapiti E, Piguet V, Besson M. Central pain sensitization, COMT Val158Met Polymorphism, and emotional factors in Fibromyalgia. *J Pain.* 2014; 15(2):129-135
27. Inanir A, Karakus N, Ates O, Sezer S, Bozkurt N, Inanir S, et al. *Xenobiotica.* 2014; 44(10): 952–956
28. Holman AJ, Myers RR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:2495-2505
29. Balkarli A, Sengül C, Tepeli E, Balkarli H, Cobankara V. Synaptosomal-associated protein 25 (SNAP-25) gene Polymorphism frequency in fibromyalgia síndrome and relationship with clinical symptoms. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2014; 15:191
30. Boles R, Zaki E, Kerr J, Das K, Biswas S, Gardner A. Increased prevalence of two mitochondrial DNA polymorphisms in functional disease: Are we describing different parts of an energy-depleted elephant? *Mitochondrion.* 2015; 23:1-6
31. Ablin J, Cohen H, Buskila D. Mechanisms of disease: genetics of fibromyalgia. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(12):671-678
32. Venkatesan T, Zaki E, Kumar N, Sengupta J, Ali M, Malik B et al. Quantitative pedigree analysis and mitochondrial DNA sequence variants in adults with cyclic vomiting syndrome. *BMC Gastroenterology.* 2014; 14:181

33. Buskila D, Sarzi-Puttini P, Ablin JN. The genetics of fibromialgia síndrome. *Pharmacogenomics*. 2007; 8:67-74
34. Hudson JI, Arnold L, Kerck PE, Auchenbach MB, Ppe HJ. Family study of fibromialgia and affective spectrum disorder. *Biol Psychiatry*. 2004; 56(11):884-891
35. Segman RH. Association between the dopamine transporter gene and posttraumatic stress disorder. *Mol Psychiatry*. 2002; 7: 903–907
36. Winkelman JW, Allen RP, Tenzer P, Hening W. Restless legs syndrome: nonpharmacologic and pharmacologic treatments. *Geriatrics*. 2007; 62:13–16
37. Choy E, Perrot S, Leon T, Kaplan J, Petersel D, Ginovker A, et al. A patient survey of the impact of fibromyalgia and the journey to diagnosis. *BMC Health Serv Res*. 2010;10:102.
38. Annemans L, Wessely S, Spaepen E, Caekelbergh K, Caubère JP, Le Lay K, et al. Health economic consequences related to the diagnosis of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. 2008;58(3):895–902
39. Kim SK, Kim SH, Lee CK, Lee HS, Lee SH, Park YB, et al. Effect of fibromyalgia syndrome on the health-related quality of life and economic burden in Korea. *Rheumatol (United Kingdom)*. 2013;52(2):311–20.
40. Zaki EA, Freilinger T, Klopstock T, Baldwin EE, Heisner KR, Adams K, et al. Two common mitochondrial DNA polymorphisms are highly associated with migraine headache and cyclic vomiting síndrome. *Cephalalgia*, 2009; 29 (7):719–728.
41. Billing-Ross P, Germain A, Ye K, Keinan A, Gu Z, Hanson MR. Mitochondrial DNA variants correlate with symptoms in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue síndrome. *J Transl Med*. 2016; 14:19.
42. Murakami H, Ota A, Simojo H, Okada M, Ajisaka R, Kuno S. Polymorphisms in control region of mtDNA relates to individual differences in endurance capacity or trainability. *Jpn J Physiol*. 2002; 52 (3): 247-256.
43. Urzúa-Traslaviña CG, Moreno-Treviño MG, Martínez-Treviño DA, Barrera-Saldaña HA, León-Cachón RB. Relationship of Mitochondrial DNA Haplogroups with Complex Diseases. *J Genet Genome Res*. 2014; 1:2

ANEXOS

CRITERIOS DE FIBROMIALGIA 2010

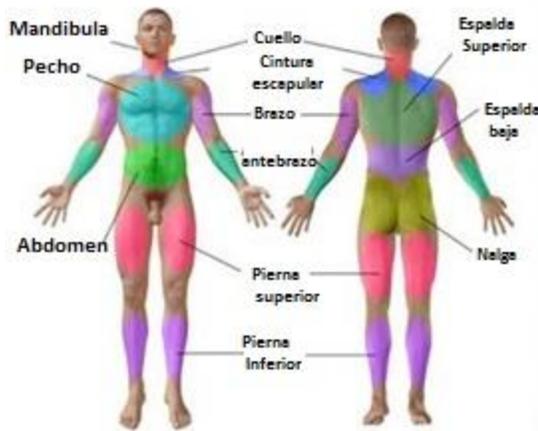
ANEXO 1

Wolfe et al. *Arthritis Care Res.* 2010;62:600-610

Diagnóstico FM si se cumplen los siguientes criterios:

1. WPI ≥ 7 y SS score ≥ 5 o WPI 3-6 y SS score ≥ 9
2. Los síntomas deben estar presentes por lo menos durante 3 meses
3. El paciente no tiene otro diagnóstico que explique el dolor

Índice de Dolor Generalizado (*Widespread Pain Index [WPI]*)



Cintura escapular izquierda	Pierna inferior izquierda
Cintura escapular derecha	Pierna inferior derecha
Brazo superior izquierdo	Mandíbula izquierda
Brazo superior derecho	Mandíbula derecha
Brazo inferior izquierdo	Pecho (tórax)
Brazo inferior derecho	Abdomen
Nalga izquierda	Cuello (nuca y cara anterior de cuello)
Nalga derecha	Espalda superior
Pierna superior izquierda	Espalda inferior
Pierna superior derecha	

1 punto por cada localización Puntuación 0-19

Índice de Gravedad de Síntomas I y II (*Symptom Severity Score [SS Score]*)

1. Fatiga
0: no ha sido un problema
1= leve, ocasional
2= moderado, presente casi siempre
3= grave, persistente, grandes problemas

2. Sueño no reparador
0= no ha sido un problema
1= leve, ocasional
2= moderado, presente casi siempre
3= grave, persistente, grandes problemas

3. Trastornos Cognitivos
0= no ha sido un problema
1= leve, ocasional
2= moderado, presente casi siempre
3= grave, persistente, grandes problemas

dolor muscular	pitidos al respirar (sibilancias)
síndrome de colon irritable	manos moradas-blancas
fatiga, agotamiento	urticaria
problemas de comprensión y memoria	zumbido de oídos
debilidad muscular	vómitos
dolor de cabeza	acidez de estómago
calambres en el abdomen	Aftas orales, úlceras
entumecimiento / hormigueo	pérdida o cambios en el gusto
mareo	convulsiones
insomnio	ojo seco
depresión	respiración entrecortada
estreñimiento	pérdida de apetito
dolor en la parte alta del abdomen	erupciones, exantema (rash)
náusea	intolerancia al sol
ansiedad	trastornos auditivos
dolor torácico	moretones frecuentes (hematoma)
visión borrosa	caída de cabello
diarrea	micción frecuente
boca seca	micción dolorosa
picones	espasmo vesical

- si tiene 0 síntomas, su puntuación es 0
- entre 1 y 10 síntomas, su puntuación es 1
- entre 11 y 24 síntomas, su puntuación es 2
- ≥ 25 síntomas, su puntuación es 3

La SS score es la suma de la gravedad de los 3 síntomas (fatiga, sueño no reparador, trastornos cognitivos) más el valor de síntomas somáticos. la puntuación final debe ser entre 0 y 12.

ANEXO 2

General

- 1.-¿En alguna ocasión ha estado hospitalizado (excepto al nacimiento)?
- 2.-¿Ha tenido alguna otra enfermedad crónica o condición médica en su vida que haya requerido de hospitalización o intervención médica?
- 3.-¿Ha sido diagnosticado con, o ha experimentado fatiga crónica, que disminuya su capacidad para realizar actividades de la vida diaria, por ejemplo: ir de compras?
- 4.-¿Usted nació con algún defecto de nacimiento?

Disautonomía

- 1.-¿Ha experimentado cefaleas crónicas o migrañas?
- 2.-¿Ha tenido episodios de vómito, episodios de vómito severo que hayan requerido tratamiento intravenoso, diagnóstico de vómito cíclico o hiperémesis grávida?
- 3.-¿Usted tiene o ha tenido dolor crónico como por ejemplo dolor en el pecho, abdomen, brazos, piernas o articulaciones?
- 4.-¿Usted experimenta frecuentemente entumecimiento u hormigueo en cualquier parte del cuerpo?
- 5.-¿Ha sido diagnosticado con fibromialgia o distrofia simpática refleja?
- 6.-¿Ha tenido cambios en el color de piel (incluido rash) o temperatura?
- 7.-¿Ha experimentado algún problema intestinal como ERGE (reflujo, acidez), intestino irritable, diarrea, constipación o distensión?
- 8.-¿Ha experimentado cambios inusuales en sus signos vitales, como aumento o disminución de frecuencia cardíaca, de la frecuencia respiratoria, de la presión sanguínea, o de la regulación de la temperatura? (se excluye hipertensión)
- 9.-¿Se levanta de la cama frecuentemente en la noche para usar el baño?

Cognitivo / Psiquiátrico / Conductual

- 1.-¿Tiene alguna dificultad de aprendizaje o tuvo problemas de aprendizaje en la escuela?
- 2.-¿Ha sido diagnosticado con déficit de atención con o sin hiperactividad? ¿Tiene problemas sustanciales de concentración en el trabajo o la escuela?



- 3.-¿Ha sido diagnosticado con autismo, datos de autismo o síndrome de Asperger?
- 4.-¿Ha tenido episodios de depresión?
- 5.-¿Ha sido tratado por ansiedad o desordenes de pánico?
- 6.-¿Tiene algún otro problema psiquiátrico o alteración de la conducta?

Muscular

- 1.-¿Ha tenido hipotonía? ¿Ha tenido debilidad muscular, atrofia o contracciones involuntarias?
- 2.-¿Ha sido diagnosticado con estrabismo? (ojos cruzados)
- 3.-¿Ha sido diagnosticado con cardiomiopatía? (fallo en musculo cardiaco) enfermedad arterial coronaria excluida

Neurológico

- 1.-¿Tiene problemas de equilibrio, ataxia, incoordinación o parálisis cerebral?
- 2.-¿Ha tenido algún ictus?¿Ha perdido alguna habilidad que usted tuviera previamente?
- 3.-¿Ha tenido convulsiones o síncope?
- 4.-¿Tiene problemas de audición?
- 5.-¿Tiene tinitus? (vibración en los oídos)
- 6.-¿Ha sido diagnosticado con enfermedad de la retina? (retinitis pigmentosa o neuropatía óptica) ¿Ha tenido problemas sustanciales de la visión que no son corregibles con anteojos o lentes de contacto?

Endocrino

- 1.-¿Ha sido diagnosticado con hipoglucemia? (azúcar baja en sangre) ¿Tiene síntomas inusuales cuando usted no ha comido en un periodo de tiempo?
- 2.-¿Tiene problemas tiroideos?
- 3.-¿Ha sido usted diagnosticado con retraso en el crecimiento o dificultades en el desarrollo?
- 4.-¿Ha sido diagnosticado con alguna otra condición hormonal? Se excluye DM1 y DM2



ANEXO 3.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

Comité de Investigación y Ética.

Título: Asociación de los polimorfismos 16519 y 3010 en pacientes con fibromialgia. Estudio casos y controles.

San Luis Potosí, S.L.P. Fecha: _____

Usted está siendo requerido por su médico para proporcionar información acerca de usted y de su condición, y para autorizar a su médico y otras personas del Centro (tales como el personal de investigación) proporcionar información suya y sobre su condición, para que sea incluida en una base de datos. La base de datos será utilizada para fines de investigación. Es de gran importancia que usted lea la siguiente explicación relativa a los procedimientos propuestos. Su participación es voluntaria y usted podrá retirarse del programa en cualquier momento.

Justificación y objetivo del estudio:

El estudio al que usted está siendo invitado (a), pretende evaluar la presencia de genes que pudieran tener contribución en la patogenia de la fibromialgia, y más adelante pudiera estudiarse el tener implicaciones para diagnóstico temprano y/o pronóstico.

Beneficios:

Este estudio ha sido diseñado para que investigadores conozcan la presencia de polimorfismos asociados a fibromialgia y determinar si son útiles para realizar un diagnóstico temprano de la enfermedad.

Potenciales riesgos y molestias:

Este estudio involucra un procedimiento mínimamente invasivo. Se le explicará por consulta externa la intención del estudio, así como la necesidad de realizar una toma de muestra sanguínea para su posterior análisis.

Participación o retiro:

En cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puede revocar el consentimiento que ahora presta.

Privacidad y confidencialidad:

Se dará la debida confidencialidad con un código numérico en estos documentos, sin la publicación, identificación o divulgación de sus datos personales.

Por medio de la presente entiendo y acepto:

participar en el proyecto de investigación previamente mencionado.



En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a los investigadores:

Dra. Georgina Martínez Flores.
Unidad Regional de Reumatología y Osteoporosis, Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, Carranza 2395, Colonia Universitaria, C.P. 78290, Tel 444 8 34 27 81.

Nombre y firma del participante

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

TESTIGO 1

TESTIGO 2

Nombre

Nombre



ANEXO 4. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Registro Exp:	Nombre:	Sexo:	
Edad:	F.N:	Edo civil:	
Ocupación:	Teléfono:	Lugar de origen:	
AHF:			
DM:	Cáncer:	Enf. Reumatológica:	
HTA:	Tiroides:	Otra:	
AGO:			
Menarca:	FUM:	Dismenorrea:	
G: A: P: C:			
Alergias:	Cirugías:		
Tabaquismo:	Alcoholismo:		
Enfermedades:			
DM:	Hipotiroidismo:	Migraña:	
HTA:	Depresión:	Intestino Irritable:	
Otras:			
Años de diagnóstico Fibromialgia			
Tratamiento:	Dosis:	Tratamiento	Dosis:
Signos Vitales:			
Peso:	Talla:	IMC:	
TA:			
Puntos gatillo:			

ANEXO 5.

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
Ir a comprar	0	1	2	3
Lavar la ropa usando la lavadora y la secadora	0	1	2	3
Preparar la comida	0	1	2	3
Lavar los platos a mano	0	1	2	3
Pasar la aspiradora por la alfombra	0	1	2	3
Hacer las camas	0	1	2	3
Caminar varios centenares de metros	0	1	2	3
Visitar a los amigos o a los parientes	0	1	2	3
Cuidar el jardín	0	1	2	3
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



ANEXO 6.



HOSPITAL CENTRAL
"DR. IGNACIO
MORONES PRIETO"

San Luis Potosí, S.L.P. a 28 de julio de 2016

Dra. Georgina Martínez Flores
Investigador Principal:

Por este conducto se le comunica que el Comité de Ética en Investigación de esta Institución con Registro de CONBIOETICA-24-CEI-001-20160427, *evaluó* su protocolo de estudio clínico denominado:

"Asociación de los polimorfismos 16519 y 3010 en pacientes con fibromialgia. Estudio casos y controles"

El cual fue dictaminado como:

APROBADO SIN MODIFICACIONES

El número de registro es: **60-16**, el cual deberá agregar a la documentación subsecuente, que presente a este comité.

De igual forma pido sea tan amable de comunicarnos la fecha de inicio de su proyecto, la evolución y el informe final pertinente.

Atentamente


Dra. María del Carmen Esmer Sánchez
Presidenta del Comité de Ética en Investigación
Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"

C.C.P. Archivo

Av. Venustiano Carranza No. 2395
Zona Universitaria
San Luis Potosí, S.L.P. C.P. 78290
Tel. 01 (444) 198-10-00
www.hospitalcentral.gob.mx

ANEXO 7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

Gráfica de Gantt

Evento Número	Descripción del evento										
		JUN	JUL	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENERO 2017	FEB 2017	
A	FASE DE PLANEACIÓN										
1	Búsqueda de bibliografía	■									
2	Redacción del proyecto investigación		■	■	■						
3	Revisión del proyecto		■	■							
4	Presentación Comité Investigación				■	■					
5	Capacitación personal participante				■	■	■				
	Revisión por parte de la facultad de Medina de la U.A.S.L.P.				■	■	■				
B	FASE EJECUCIÓN										
1	Recolección de datos				■	■	■	■	■		
2	Organización y tabulación				■	■	■	■	■		
3	Análisis e interpretación						■	■	■		
C	FASE COMUNICACIÓN										
1	Redacción del informe final									■	
2	Revisión del informe final									■	
3	Presentación en el Comité de investigación										■
4	Revisión por parte de la Facultad de Medicina de la U.A.S.L.P.										■
5	Impresión del informe final										■