



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA

CARRERA DE PSICOLOGÍA

**EVALUACIÓN DEL DOLOR EN UN MODELO EXPERIMENTAL
DE FIBROMIALGIA EN RATAS WISTAR MACHO TRATADAS
CON EL FLAVONOIDE QUERCETINA**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADO EN PSICOLOGÍA
P R E S E N T A:

LUIS EDUARDO CORREA ROAN

DIRECTORA: DRA. MARÍA EVA GONZÁLEZ-TRUJANO
SÍNODO: DR. ALEJANDRO VALDÉS CRUZ
LIC. JUAN CARLOS DEL RAZO BECERRIL
DRA. LILIA MESTAS HERNÁNDEZ
DR. VICTOR M. MAGDALENO MADRIGAL



CIUDAD DE MÉXICO

NOVIEMBRE 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Dr. Alejandro Valdés Cruz
VOCAL: Dra. María Eva González Trujano
SECRETARIO: Lic. Juan Carlos del Razo Becerril
1^{er} SUPLENTE: Dra. Lilia Mestas Hernández
2^{do} SUPLENTE: Dr. Víctor M. Magdaleno Madrigal

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ LA TESIS:



Esta tesis se realizó en el Laboratorio de Neurofarmacología de Productos Naturales de la Dirección de Investigaciones en Neurociencias en el Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”.



**Investigación realizada gracias a los apoyos
de los proyectos:
CONACYT 226454 & CONACYT 80811**

Dra. María Eva González Trujano
Directora

Dr. Víctor Manuel Magdaleno Madrigal
Revisor

Luis Eduardo Correa Roan
Sustentante

AGRADECIMIENTOS

A mi amada Universidad Nacional Autónoma de México por acogerme como alumno dentro de sus recintos; en especial a la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza que a lo largo de mi carrera me permitió formarme como profesional, por darme la dicha de conocer a grandes profesores y amistades que con vocación motivaron el interés por mi disciplina hacia las neurociencias. También a las diferentes facultades, como: psicología, medicina, química y ciencias, gracias por todo lo brindado a lo largo de mi estancia en sus aulas y laboratorios y por contribuir a mejorar mi condición humana.

A la Dirección de Neurociencias del Instituto Nacional de Psiquiatría, por permitirme realizar en diferentes departamentos o laboratorios mis prácticas profesionales, servicio social y estancias de investigación.

A mi tutora la Dra. Ma. Eva González Trujano, por brindarme su confianza, su conocimiento y apoyo en la realización de esta tesis, por recibirme con calidad humana en todo momento tanto en lo académico como en lo personal. Es un honor muy grato poder compartir momentos de la vida con personas como usted Dra. Eva. Espero no defraudarla.

A mi apoyo académico. M en C. Alberto Hernández León; Dra. Ana Laura Martínez Martínez; Dra. Guadalupe E. Ángeles López; por ayudarme en todo momento, en especial a Alberto que estuvo al pendiente tanto académicamente como personalmente de mí en todo momento, gracias mi querido maestro y amigo, sabes que tu nombramiento va incluido, tu eres mi tutor adjunto, (te pido disculpas por no haber logrado que fuera oficial).

A mis Sinodales: Al Dr. Madrigal, Al Dr. Valdés, a la Dra. Mestas, al Dr. Del Razo, por sus críticas constructivas, sugerencias e inversión de tiempo para la revisión de esta tesis.

Al Dr. Alonso Fernández Guasti, del departamento de Farmacobiología del CINVESTAV-IPN, por recibirme en su laboratorio y apoyarme en todo momento en la realización de esta tesis.

A mis compañeros de laboratorio, Alberto, Omar, Gimena, Azucena, Estrella, Maricela, Clarete, Adriana, por su amistad y por hacer que mi estancia en NFPN fuera grandiosa.

A todos mis sujetos de experimentación en el laboratorio, que gracias a que dieron su vida, fue posible realizar este estudio. Siempre las llevo en mi corteza hipocampal.

Y a todos aquellos que contribuyeron de manera directa o indirecta en la realización de esta tesis.

DEDICATORIAS

A mis padres: Maricela Roan Torres y Tomás Correa Díaz, por darme y acompañarme en la vida. Por brindarme su conocimiento, su amor, amistad, complicidad y apoyo incondicional; porque todo lo que he logrado ha sido gracias a su esfuerzo, sacrificio y amor. Ustedes son el motor, la fuerza, mi impulso y pilar para seguir adelante a pesar de mis tropiezos. Por siempre, los amo con todo mi hipotálamo. También a mis cuatro abuelos: Angelina - Fausto; Belem - Rosalío, por darme a unos maravillosos padres y por compartir conmigo sus experiencias, conocimientos y demás.

A mis hermanos: Laura, Susana y Alejandro, por hacer de mi infancia, adolescencia, juventud y demás, las mejores etapas de mi vida, por compartir todo a mi lado. Porque ustedes siempre perduraran en toda mi materia blanca.

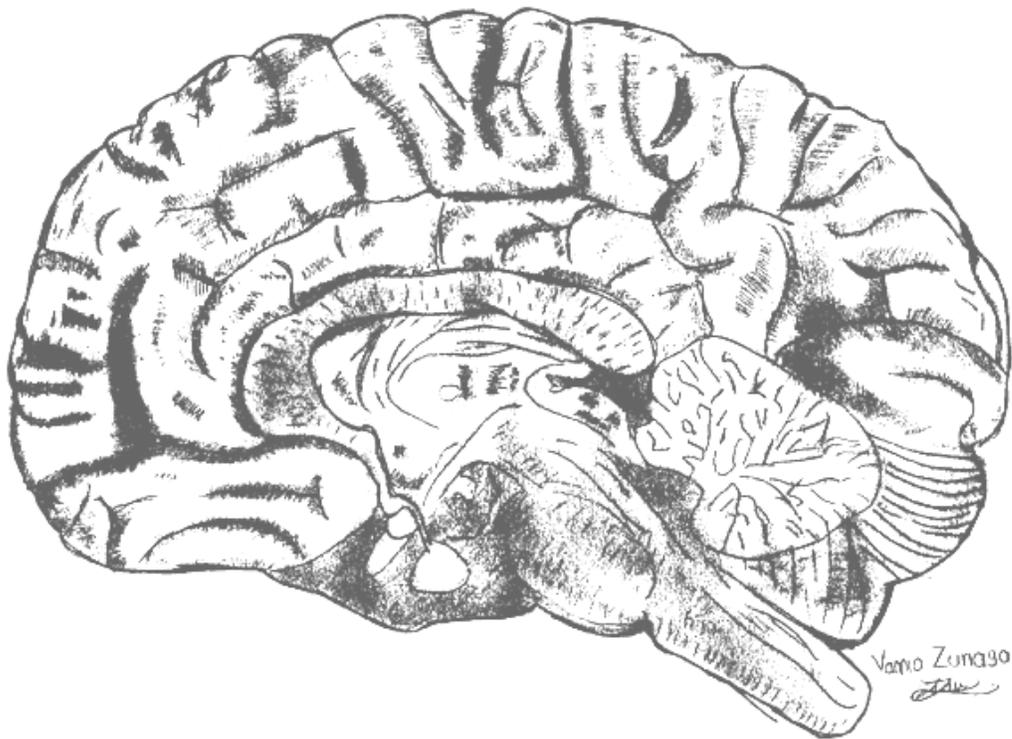
A mis sobrinos: Liam, Yamil, Camila y Alan por llenar mi vida de alegría, por recordarme que, aunque la edad siga avanzado yo llevo un infante dentro de mí. Los amo mis pequeños.

A ti mi compañera, mi amada, la mujer que vive y acompaña en todos los días: mis anhelos, sueños, alegrías, tristezas, todo, por hacer que mis días se conviertan en tsunamis de catecolaminas, Te amo Vania P.

A mis amigos: Cuevas Araujo; Martínez Eugenio; Hernandez Leon; Pichardo Guzmán; Nieto Sánchez; Cruz Hernández; Torres Vázquez; Guadarrama Enríquez; Pérez Zárate; López Pérez; Segovia Oropeza; Hernández González; Moreno serrano; Herrera Cortez; Olivares Morales; Calvario Díaz; Gaytán Terán; López Bernal y Bustos Sánchez. Por ser parte de mi zona de confort, por quererme y aceptarme tal y como soy, por siempre estar a mi lado y demostrarme que la palabra amistad existe en todos los sentidos posibles.

"Gracias por todo, perdón por tan poco"

“The work of a scientist never ends”



The Neuroscience is my Life.

Correa-Roan LE, 2011

ÍNDICE

ABREVIATURAS	iv
ÍNDICE DE FIGURAS	viii
ÍNDICE DE TABLAS	x
I. RESUMEN	xi
II. ABSTRACT	xi
III. INTRODUCCIÓN	xii
IV. MARCO TEÓRICO	1
1. SALUD	1
2. DOLOR	2
2.1 Definición	4
2.2 Epidemiología	4
2.3 Clasificación	5
2.4 Fisiología de la percepción del dolor	8
2.5 Vías involucradas en la percepción del dolor	10
2.6 Mecanismos involucrados en la percepción del dolor	14
3. FIBROMIALGIA	16
3.1 Definición	16
3.2 Antecedentes históricos	17
3.3 Epidemiología	19
3.4 Clasificación	20
3.5 Diagnóstico	21
3.6 Comorbilidades	25
3.7 Etiología	27
3.7.1 Central	29
3.7.2 Periférica	34
4. TERAPÉUTICA DE LA FIBROMIALGIA	36
4.1 No Farmacológica	36
4.1.1 Psicológica	36
4.1.2 Educación / orientación	38
4.1.3 Fisioterapia y terapia ocupacional	38
4.1.4 Otros	39

4.2	Farmacológica	40
4.2.1	Anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs)	
4.2.2	Antidepresivos	41
4.2.3	Opioides	43
4.2.4	Otros	43
4.3	MULTIDISCIPLINAR	44
5.	HERBOLARIA EN FIBROMIALGIA	45
5.1	Uso tradicional de las plantas medicinales	
5.2	Flavonoides	47
5.2.1	Clasificación	48
5.2.2	Efectos biológicos y/o terapéuticos	49
5.3	Productos naturales en el tratamiento de la FM	49
5.4	Quercetina	50
6.	MODELOS EXPERIMENTALES	53
6.1	Estrés repetido por frío	54
6.2	Estrés por sonidos impredecibles	54
6.3	Inyección intramuscular de solución salina acidificada	54
6.4	Inducción de mialgia por reserpina	54
6.4.1	Umbral de respuesta al estímulo mecánico (presión muscular)	56
6.4.2	Umbral de respuesta al estímulo térmico (frío)	57
7.	JUSTIFICACIÓN	58
8.	HIPÓTESIS	59
9.	OBJETIVOS	59
10.	MATERIAL Y MÉTODOS	60
10.1	Equipo	60
10.2	Reactivo químico	60
10.3	Reactivo biológico	61
10.4	Fármacos	62
10.5	Diseño experimental	63
10.6	Grupos experimentales	65
10.6.1	Inducción del modelo de fibromialgia	65
10.6.2	Evaluación de los tratamientos	66

10.7	Análisis estadístico	67
11.	RESULTADOS	
11.1	Inducción del modelo de fibromialgia con reserpina en el umbral de presión muscular	68
11.2	Evaluación de los tratamientos sobre la inducción de reserpina en el umbral de presión muscular	70
11.3	Inducción del modelo de fibromialgia con reserpina en el umbral de respuesta al estímulo térmico (frío)	72
11.4	Evaluación de los tratamientos sobre la inducción de reserpina en el umbral de respuesta al estímulo térmico (frío)	74
12.	DISCUSIÓN	76
13.	CONCLUSIONES	82
14.	PERSPECTIVAS	82
15.	REFERENCIAS	96

ABREVIATURAS

5-HT	5-Hidroxitriptamina o Serotonina
α-MSH	Hormona Estimulante de los Melanocitos Alfa
ABC	Área Bajo la Curva
ACR	Asociación Americana de reumatología, (por sus siglas en Ingles: <i>American Collegue of Rheumatology</i>).
ACTH	Corticotropina / Hormona adrenocorticotrópica
ADLTPM	Área dorso-lateral pontomesencefálica
ADRB2	Receptor adrenérgico β 2
ADT	Antidepresivos tricíclicos
AINE's	Anti-inflamatorios no Esteroideos
ANADEVA	Análisis de Varianza
ANADEVA MR	Análisis de Varianza de Medidas Repetidas
ATCs	Antidepresivos Tetracíclicos
ATP	Adenosin Trifosfato
ASIC	Canales Iónicos Sensibles al Ácido, (por sus siglas en inglés: <i>Acid-sensing ion cannel</i>)
Bcl2	Célula de Linfoma B
Bcl-XL	Célula de Linfoma B Extra Grande
CCT	Curva del Curso Temporal
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
CKK	Colecistocinina
CNETS	Centro Nacional de Excelencia Tecnológico en Salud
CO2	Dióxido de Carbono

CO	Monóxido de Carbono
COMPASS	Escala Autonómica de Síntomas Compuestos
COMT	Catecol -O-Metiltransferasa
COX	Ciclooxigenasa
CRF	Factor de Liberación de la Corticotropina, (por sus siglas en inglés: <i>Corticotropin-Releasing Factor</i>)
CYP3A4	Citocromo P450 Isoenzima 3A4
DA	Dopamina
DLF	Funículo Dorso Lateral
E	Epinefrina o Adrenalina
EEG	Electroencefalograma
EHHA	Eje Hipotálamo Hipofisiario Adrenal
ERK	Cinasas Reguladas por Señales Extracelulares
FCN	Factor de Crecimiento Nervioso
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos, (por sus siglas en inglés: <i>Food and Drug Administration</i>)
FM	Fibromialgia
GABA	Ácido Gamma-aminobutírico
GH	Hormona del Crecimiento, (por sus siglas en inglés: <i>Growth Hormone</i>)
GnRH	Hormona liberadora de gonadotrofinas (por sus siglas en inglés: <i>Gonadotropin-Releasing Hormone</i>)
H	Horas
5-HT_{2A}	Receptor de 5-hidroxitriptamina subtipo 2A
I.P.	Intraperitoneal

IASP	Asociación Internacional Para el Estudio del Dolor, (por sus siglas en inglés: <i>International Association for the Study of Pain</i>)
IMAO	Inhibidor de la Monoaminoxidasa
ISRN	Inhibidores de la Recaptación de Noradrenalina
ISRS	Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina
Kg	Kilogramo
LCR	Líquido Cefaloraquídeo
LTP	Potenciación a Largo Plazo, (por sus siglas en inglés: Long-Term Potentiation)
Mg	Miligramo
NaCl	Cloruro de Sodio
NE	Norepinefrina o Noradrenalina
NET	Transportador de noradrenanila, (por sus siglas en inglés: Noradrenalin Transporter)
NO	Óxido Nítrico, (por sus siglas en inglés: <i>Nitric Oxide</i>)
OMS	Organización Mundial de la Salud
P	Probabilidad
PBE	Psicología Basada en Evidencia
RRVMB	Región Rostral Ventro-Medial Basolateral
S.C.	Sub-Cutánea
SC	Sensibilización Central
SERT	Transportador de Serotonina, (por sus siglas en inglés: <i>Serotonin Transporter</i>)
SFM	Síndrome de Fibromialgia
SGPA	Sustancia Gris Periacueductal
SLC6A4	Transportador de Serotonina Dependiente de Sodio
SNA	Sistema Nervioso Autónomo

SNC	Sistema Nervioso Central
SNP	Sistema Nervioso Periférico
SPECT	Tomografía Computarizada de Emisión Monofotónica, (por sus siglas en inglés: <i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>)
SS	Escala de Síntomas, (por sus siglas en inglés: <i>Symptoms Scale</i>)
TCC	Terapia Cognitivo Conductual
TRH	Hormona Liberadora de Tirotropina, (por sus siglas en inglés: <i>Thyrotropin-Releasing Hormone</i>)
TSH	Hormona Estimulante de la Tiroides, (por sus siglas en inglés: <i>Thyroid-Stimulating Hormone</i>)
UFAW	Federación de Universidades para el Bienestar Animal, (por sus siglas en inglés: <i>Universities Federation For Animal Welfare</i>)
VHC	Virus de Hepatitis C
VIH	Virus de Inmunodeficiencia Humana
VMAT	Transportador Vesicular de Monoaminas, (por sus siglas en inglés: <i>Vesicular Monoamine Transporter</i>)
VTA	Zona Tegmental Ventral (por sus siglas en inglés: <i>Ventral Tegmental Area</i>)
WPI	Índice de Dolor Generalizado, (por sus siglas en inglés: <i>Widespread Pain Index</i>)

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Diagrama de las múltiples dimensiones del dolor	3
Figura 2	Representación del dolor de Frida Kahlo	4
Figura 3	Los cuatro tipos primarios del dolor	7
Figura 4	Tipos de receptores involucrados en la percepción del dolor	9
Figura 5	Selección de piel que muestra los principales receptores sensoriales	9
Figura 6	Vía espinotalámica ascendente del dolor	11
Figura 7	Sistema inhibitor descendente del dolor	13
Figura 8	Procesos esenciales en la percepción del dolor	15
Figura 9	Localización de los puntos hipersensibles	22
Figura 10	Códice de la Cruz-Badiano	45
Figura 11	Herbolaria mexicana para el tratamiento del dolor	46
Figura 12	Estructura general de los flavonoides	47
Figura 13	Estructura química de la quercetina.	50
Figura 14	Propiedades terapéuticas de quercetina y algunos mecanismos de acción	52
Figura 15	Inmovilización de las ratas	56
Figura 16	Localización del músculo gastronecmio	56
Figura 17	Umbral de retirada de presión muscular	56
Figura 18	Mediciones y entrenamiento	56
Figura 19	Rejillas metálicas	57
Figura 20	Aplicación de acetona	57

Figura 21	Evaluación de la prueba de acetona	57
Figura 22	Prueba y entrenamiento	57
Figura 23	Rata Wistar macho	61
Figura 24	Tratamientos	62
Figura 25	Diagrama del diseño experimental	64
Figura 26	Línea del tiempo para la inducción del modelo experimental	65
Figura 27	Línea del tiempo para la evaluación de los tratamientos	67
Figura 28	Curva del curso temporal (CCT) del efecto de la administración de reserpina en el umbral de presión muscular	68
Figura 29	Área bajo la curva (ABC) del curso temporal del efecto de la administración de reserpina en el umbral de presión muscular	69
Figura 30	CCT del efecto antialodínico de fluoxetina o quercetina en el umbral de presión muscular en el modelo de fibromialgia.	70
Figura 31	ABC del curso temporal del efecto de la administración de diferentes tratamientos sobre el umbral de presión muscular	71
Figura 32	CCT del efecto de la administración de reserpina en el umbral de respuesta al estímulo frío	72
Figura 33	ABC del efecto de la administración de reserpina en el umbral de respuesta a estímulo frío	73
Figura 34	CCT del efecto antialodínico de quercetina en el umbral de respuesta a estímulos térmicos del modelo de fibromialgia.	74
Figura 35	ABC del curso temporal del efecto de la administración de diferentes tratamientos sobre el umbral de respuesta al estímulo frío	75

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Clasificación del dolor	5
Tabla 2	Disfunciones sensoriales que sugieren dolor neuropático	6
Tabla 3	Estudios relevantes de la FM	18
Tabla 4	Clasificación de la fibromialgia	20
Tabla 5	Localización anatómica de los puntos dolorosos	23
Tabla 6	Nuevos criterios de diagnóstico	24
Tabla 7	Síntomas extra-musculares de pacientes con FM	25
Tabla 8	Patologías asociadas en pacientes con FM	26
Tabla 9	Hipótesis psiquiátricas en FM	26
Tabla 10	Principales neurotransmisores del S.N.C	30
Tabla 11	Mecanismos implicados en la SC	32
Tabla 12	Principales neurotransmisores y sustancias del S.N.A	34
Tabla 13	Clasificación de los AINEs	41
Tabla 14	Evidencias disponibles sobre tratamientos multidisciplinares	44
Tabla 15	Subtipos de flavonoides	48

RESUMEN

La fibromialgia (FM) es un síndrome músculo-esquelético caracterizado por dolor crónico generalizado, dolor a la palpación y varios síntomas concomitantes, incluyendo trastornos afectivos como la depresión. FM afecta a casi un 2% de la población. Los fármacos con eficacia confirmada para el tratamiento de la FM producen efectos adversos que promueven la interrupción del tratamiento. Los estudios científicos han corroborado propiedades analgésicas y anti-inflamatorias de flavonoides tales como quercetina. En este estudio, se analizó la actividad antialodínica de la quercetina utilizando el modelo mialgia inducida por reserpina. Tres grupos (n = 6 / grupo) de ratas Wistar macho (250-300 g) fueron entrenados a la prueba de Randall-Sellito 3 días antes de la administración de vehículo (ácido acético 0.05%) o reserpina (1 mg / kg, s.c, durante 3 días consecutivos), la presión del músculo y la alodinia al estímulo frío se determinaron durante los treinta días posteriores a la inducción. También, se evaluó en otros grupos de ratas al quinto día post-inducción, el efecto de vehículo (solución salina), quercetina (562,3 mg / kg i.p.) y fluoxetina (10 mg / kg i.p). Los umbrales de presión muscular y de respuesta a estímulo frío se midieron antes de la administración de los tratamientos y después de su administración a los 30, 60 120, 150, 180, 210 y 240 min. El análisis de varianza de dos vías de medidas repetidas (ANOVA MR) reveló que la inyección subcutánea de reserpina produce una disminución significativa en el umbral de presión muscular en el 50% de los sujetos, mientras que, en el ensayo de alodinia al estímulo frío, la inyección de reserpina aumentó 4 veces el tiempo de respuesta en la prueba de acetona. Quercetina y fluoxetina revirtieron el efecto de la reserpina en el umbral de presión muscular en 83.35% y 72.56%, respectivamente. El efecto antialodínico de quercetina y fluoxetina inició a los 30 minutos después de su administración alcanzando un efecto máximo a los 90 y 120 minutos, y se mantuvo durante 3 horas consecutivas. En conclusión, estos resultados dan evidencia científica de que la administración sistémica de quercetina produce efectos analgésicos en un modelo experimental de FM que apoyan el potencial de la quercetina para la terapia FM. Este proyecto contó con el apoyo de CONACYT 226454 y 80811.

ABSTRACT

Fibromyalgia (FM) is a musculoskeletal syndrome characterized by chronic widespread pain, tenderness to palpation and various concomitant symptoms, including affective disorders such as depression. FM affects almost a 2% of the population. Drugs with confirmed efficacy for the treatment of FM produce adverse effects promoting treatment discontinuation. Scientific studies have corroborated analgesic and anti-inflammatory properties of flavonoids such as quercetin. In this study, we analyzed the antiallodynic activity of quercetin using the reserpine-induced myalgia model of FM. Three groups (n=6/group) of male Wistar Rats (250-300 g) were trained to Randall-Sellito test 3 days before vehicle (acetic acid 0.05%) or reserpine administration (1 mg/kg, s.c during 3 consecutive days), muscle pressure and cold allodynia thresholds were determined during thirty days post-induction. In addition, we evaluated on day 5 after, the last reserpine injection, the effect of vehicle (solution saline), quercetin (562.3 mg/kg i.p) and fluoxetine (10 mg/kg i.p). The muscle pressure and cold allodynia thresholds were measured before drugs' administration and at 30, 60,120, 150, 180, 210 and 240 min after treatment. Analysis by two-way repeated-measures (ANOVA MR) revealed that subcutaneous injection of reserpine produces significant diminution in the muscle pressure threshold in 50% of subjects, whereas, in the cold allodynia test, the injection of reserpine increased in 4-fold the time response in acetone spray test.

Quercetin and fluoxetine reverted the effect of reserpine in the muscle pressure threshold in 83,35% and 72,56%, respectively. The latency to the antiallodynic effect of quercetin and fluoxetine began at 30 minutes reaching a maximum effect at 90 and 120 minutes, and maintained for 3 consecutive hours. In conclusion, these results give evidence that systemic quercetin administration produces analgesic effects in an experimental model of FM supporting the potential of quercetin for the FM therapy. Supported by CONACYT 226454 and 80811 grants.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades relacionadas con dolor crónico generalizado, son altamente discapacitantes no solo para las personas que las padecen sino también para las personas que los rodean, un ejemplo de estas enfermedades es el síndrome de fibromialgia, una enfermedad que afecta a un 4.5% de la población mexicana y que en la mayoría de los casos el dolor es acompañado de desórdenes del estado de ánimo (ansiedad, depresión), alimenticios y trastornos del sueño.

Como profesionales de la salud debemos interesarnos en la contribución al conocimiento de la etiología de la enfermedad o a la búsqueda de alternativas terapéuticas que ayuden a recuperar la calidad de vida de las personas con fibromialgia por lo tanto en esta tesis se tuvo como objetivo dar evidencia científica a nivel preclínico acerca de los productos naturales y su uso como tratamiento alternativo para el síndrome de fibromialgia.

Por tal motivo el trabajo está estructurado de manera que el lector tenga información acerca de que es el dolor, como es que se puede percibir y de cómo es que esta sensación se puede volver patológica dando origen al síndrome de fibromialgia. Adicionalmente se darán a conocer las diferentes las herramientas terapéuticas reportadas para fibromialgia y se hará un especial énfasis en la terapia farmacológica debido a que la mayoría de los medicamentos disponibles además de los efectos deseados producen efectos que imposibilitan al paciente de continuar con este tipo de terapia, surgiendo así la necesidad de la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas eficaces y seguras. Una de estas alternativas es el uso de productos de origen natural, tal es el caso de flavonoides, los flavonoides como quercetina tienen reportes científicos de que pueden producir efectos analgésicos y aliviar algunas de las comorbilidades de la fibromialgia, sin embargo, hasta la fecha no se tienen datos científicos de que produzcan dichos efectos en el modelo experimental de fibromialgia inducido por reserpina. Los diferentes experimentos realizados demuestran que el flavonoide quercetina podría ser una alternativa terapéutica que produce efectos moderados y que a las dosis utilizadas es una opción segura y no tóxica.

MARCO TEÓRICO

1. SALUD

Una de las necesidades básicas del ser humano para mantener la especie, es contar con buena salud; por ello, se han establecido políticas públicas que le competen a los gobiernos, a los científicos, a las comunidades y a las familias el encargarse de sus respectivos roles para preservar, conservar y mantener los niveles óptimos del goce de salud (Sandoval de Escurdia et al., 2004). En la constitución de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se define a la salud como un:

“estado completo de bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades” (OMS, 2006, p.1).

En ese sentido la OMS propone que:

“el goce del grado máximo de salud que se pueda lograr es uno de los derechos fundamentales de todo ser humano sin distinción de raza, religión, ideología política o condición económica o social”, también declara que, la salud de todos los pueblos es una condición fundamental para lograr la paz y la seguridad, y depende de la más amplia cooperación de las personas y de los Estados” (OMS, 2006, p.1).

Con respecto a la salud mental, ésta es un fenómeno de gran complejidad, debido a que abarca múltiples factores (Sandoval de Escurdia et al., 2004), la OMS define a ésta como:

“un estado de bienestar en el cual el individuo se da cuenta de sus propias aptitudes, puede afrontar las profesiones de la vida, puede trabajar productiva y fructíferamente, y es capaz de hacer una contribución a su comunidad” (OMS, 2001, citado en OMS, 2004, p.14).

En otras palabras, Escandón 2000, citado en Sandoval de Escurdia en (2004) menciona que la salud mental es:

“el bienestar que una persona experimenta como resultado de su buen funcionamiento en los aspectos cognoscitivos, afectivos y conductuales, y, en última instancia, el despliegue óptimo de sus potencialidades individuales para la convivencia, el trabajo y la recreación” (p.5).

2. DOLOR

La función del dolor es ser un mecanismo de defensa esencial ante la presencia de estímulos nocivos del entorno (Muriel & García, 2007 en Villoría, 2007). Ante un estímulo doloroso se activan mecanismos de alarma que indican el peligro y de inmediato se activan respuestas protectoras. Debido a la generación de hipersensibilidad a un estímulo normalmente inocuo, el dolor también puede ayudar a la reparación después de sufrir un daño tisular. También puede darse el caso de un dolor mal adaptativo, reflejando una función patológica del sistema nervioso, en este caso el dolor sobrepasa su función y se vuelve una enfermedad (Woolf & Salter, 2000; Julius & Basbaum, 2001).

2.1 Definición

La asociación internacional para el estudio del dolor (*International Association for the Study of Pain* - IASP, por sus siglas en inglés) define al dolor como:

“una experiencia sensorial y emocional desagradable, asociada con un daño real o potencial, que puede describirse en términos de la magnitud de tal daño” (Merskey, 1979, p.250)¹.

Por lo anterior, se reporta que el dolor es una sensación compleja debido a que involucra factores sensoriales, emocionales y cognitivos y se ha llegado a considerar que en el humano existen factores subjetivos que influyen en la percepción de éste, como por ejemplo la raza, el género, la edad, educación y entorno social (Woolf & Salter, 2000; Julius & Basbaum, 2001).

La percepción del dolor es modulada por variables cognitivas y emocionales, tales como: la atención, la expectativa, las experiencias previas, el estado de ánimo, entre otras, que pueden modificar todo el proceso de percepción de los estímulos (Bingel & Tracey, 2008; Martínez, 2011; Tracey & Manthyh, 2007) (Fig. 1).

¹“La incapacidad de comunicarse verbalmente no niega la posibilidad de que un individuo está experimentando dolor y requiere tratamiento para aliviarlo en forma apropiada. El dolor es siempre subjetivo, cada individuo aprende la aplicación de la palabra a través de experiencias relacionadas con la lesión en la vida temprana. Los biólogos reconocen que los estímulos que causan dolor son susceptibles de dañar el tejido. En consecuencia, el dolor es sin duda, una sensación en una parte o partes del cuerpo, pero también es siempre desagradable y, por lo tanto, también es una experiencia emocional” (Merskey y Bogduk., 1994, p. 210).

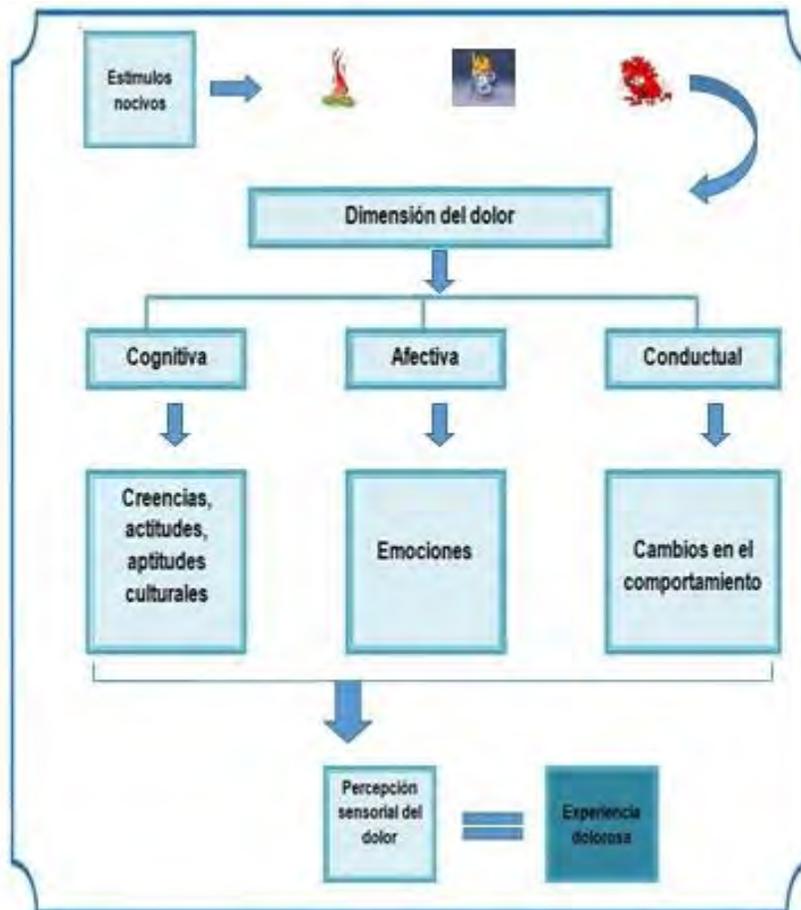


Figura 1. Diagrama de las múltiples dimensiones del dolor.
(Modificado de OMS, 2012).

Existen condiciones patológicas en las que el dolor se considera la principal manifestación y causa por la cual se requiere de atención médica, (Martínez-Lavín, 2008; Muriel & Llorca, 2007; Rivera et al., 2006) como en el caso de la fibromialgia (Martínez-Lavín et al., 2000; Rivera et al., 2006; Wolfe et al., 1990) (Fig. 2).



Figura 2. Representación del dolor de Frida Kahlo. A pesar de representar un rasgo de patología, el dolor también ha sido motor de expresiones artísticas como las pinturas de Frida Kahlo “Yo pinto autorretratos porque soy la persona que mejor conozco” (Frida Kahlo citada en Martínez-Lavín et al., 2000). Derecha: El venado herido, 1946². Izquierda: Autorretrato de Frida Kahlo³.

2.2 Epidemiología

El dolor ha aquejado al hombre desde los principios de la humanidad y este ha sido un problema de salud pública muy grande, ya que produce un alto impacto que se presenta o manifiesta en la funcionalidad del individuo, repercutiendo en la calidad de vida afectando su salud en general (Muriel & García, en Villoría, 2007). Martínez-Lavín (2006), menciona que prácticamente todos los seres humanos hemos experimentado dolor en algún momento de nuestra existencia, y que esa experiencia afecta negativamente la calidad de vida de la persona que lo experimenta e incluso la de aquellos que se encuentran en su entorno.

Actualmente el dolor es el principal motivo de consulta ante los profesionales de la salud (Martínez-Lavín, 2006). La prevalencia internacional del dolor se ha estimado en un rango del 8-80%, estas variaciones tal vez se deban a la controversia generalizada respecto a su definición, lo que dificulta la realización de estudios epidemiológicos complejos (Jensen et al., 2001; Eriksen et al., 2003; Andersson, 2004).

²“Ahí les dejo mi retrato, para que me tengan presente todos los días y las noches de ustedes, yo me ausento. La tristeza se retrata en todita mi pintura, pero así es mi condición, ya no tengo compostura” (Martínez-Lavín et al., 2000).

³Frida Kahlo representada a sí misma en el dolor, y 11 flechas apuntan a sitios anatómicos que están cerca de los puntos sensibles de la fibromialgia convencional proporcionados por la IASP; los autorretratos de Frida transmiten dolor generalizado y la angustia con las connotaciones emocionales que los pacientes con fibromialgia utilizan con frecuencia para describir su enfermedad (Martínez-Lavín et al., 2000).

2.3. Clasificación

La clasificación del dolor generalmente es compleja y puede llegar a ser confusa (Cole, 2002). Se entiende que todos los órganos y las estructuras del ser humano pueden ser foco de un proceso doloroso, pero incluso un dolor bien localizado será causalmente multideterminado (Bazako, 2003 citado en Muriel & García, 2007).

El subcomité de taxonomía de la IASP (1979) clasifica al dolor en diferentes criterios como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Clasificación del dolor

Origen	Duración	Etiología	Región
- Cancerígeno	-Agudo	- Postraumático	- Cabeza, cara y boca
- No cancerígeno	-Crónico	- Postquirúrgico	- Cervical
	- Episodios	- Infeccioso	- Espalda
	Simple	- Congénito o genético	- Miembros superiores
	Contínuos	- Inflamatorio	- Miembros inferiores
	Recurrentes	- Tóxico	- Torácico
		- Psicológico	- Abdominal
		- Origen desconocido	- Pélvico / Otros

Modificada de IASP, 1979.

Desde un punto de vista etiológico, el dolor se puede clasificar en cuatro tipos de acuerdo a sus características neurofisiológicas (Figura 3):

- a) **Dolor nociceptivo:** se caracteriza por ser un dolor transitorio en respuesta a un estímulo nocivo. Por lo tanto, es una sensación fisiológica vital o sistema de alarma que avisa de la presencia de un estímulo nocivo o potencialmente dañino, cumpliendo con una función protectora al evitar que se genere un daño físico en los tejidos; en otras palabras, es producido bajo condiciones fisiológicas sólo por estímulos nocivos que activan los nociceptores (Woolf, 2010).
- b) **Dolor inflamatorio:** El dolor inflamatorio aparece cuando existe un daño tisular, y que a pesar de que el papel de defensa que juega el dolor nociceptivo esté funcionando, los umbrales de activación del dolor cambian para la

protección del mismo organismo, así mismo promueve los mecanismos de reparación del tejido lesionado (Scholz & Woolf, 2002; Woolf, 2010). Esta respuesta es producida por una serie de eventos químicos complejos, entre ellos el papel de las sustancias pro-inflamatorias tales como interleucinas: IL-1 β , IL-6, y factor de TNF- α (cabe mencionar que no sólo participan éstas, sino una amplia gama de sustancias y fenómenos) (Jun-Ming & Jianxiong, 2007).

- c) **Dolor neuropático:** Es causado por una lesión o disfunción del sistema nervioso periférico, su característica principal es que el sistema nociceptivo se comporta de manera anormal ocasionando una falla total entre la relación causal de la lesión tisular y el dolor experimentado (Woolf, 2004). Entre sus principales características se encuentra la presencia de dolor espontáneo, hiperalgesia, alodinia, entre otras disfunciones sensoriales (OMS, 2012) (Tabla 2).

Tabla 2. Disfunciones sensoriales que sugieren dolor neuropático.

Disfunción	Definición
Sensorial	
Alodinia	Dolor debido a estímulos que normalmente no provocan dolor
Hiperalgesia	Aumento de la intensidad de la respuesta dolorosa a un estímulo nocivo.
Parestesia	Sensación anormal, como hormigueo, picor o adormecimiento, a un estímulo que normalmente no es desagradable.

Modificada de OMS, 2012.

- d) **Dolor disfuncional:** Se debe a una sensibilización o funcionamiento anormal del Sistema Nervioso Central (SNC), en este tipo de dolor no se detecta ningún daño tisular o algún daño neurológico o anomalía periférica (Woolf, 2004). Aún se desconoce porque en el SNC de pacientes con dolor funcional existe sensibilidad o hipersensibilidad anormal; varias condiciones tienen características comunes que hacen que se pueda colocar en esta categoría; por ejemplo: síndrome del intestino irritable, dolor de pecho no-cardíaco, cistitis intersticial y fibromialgia (Hillard, 2010).

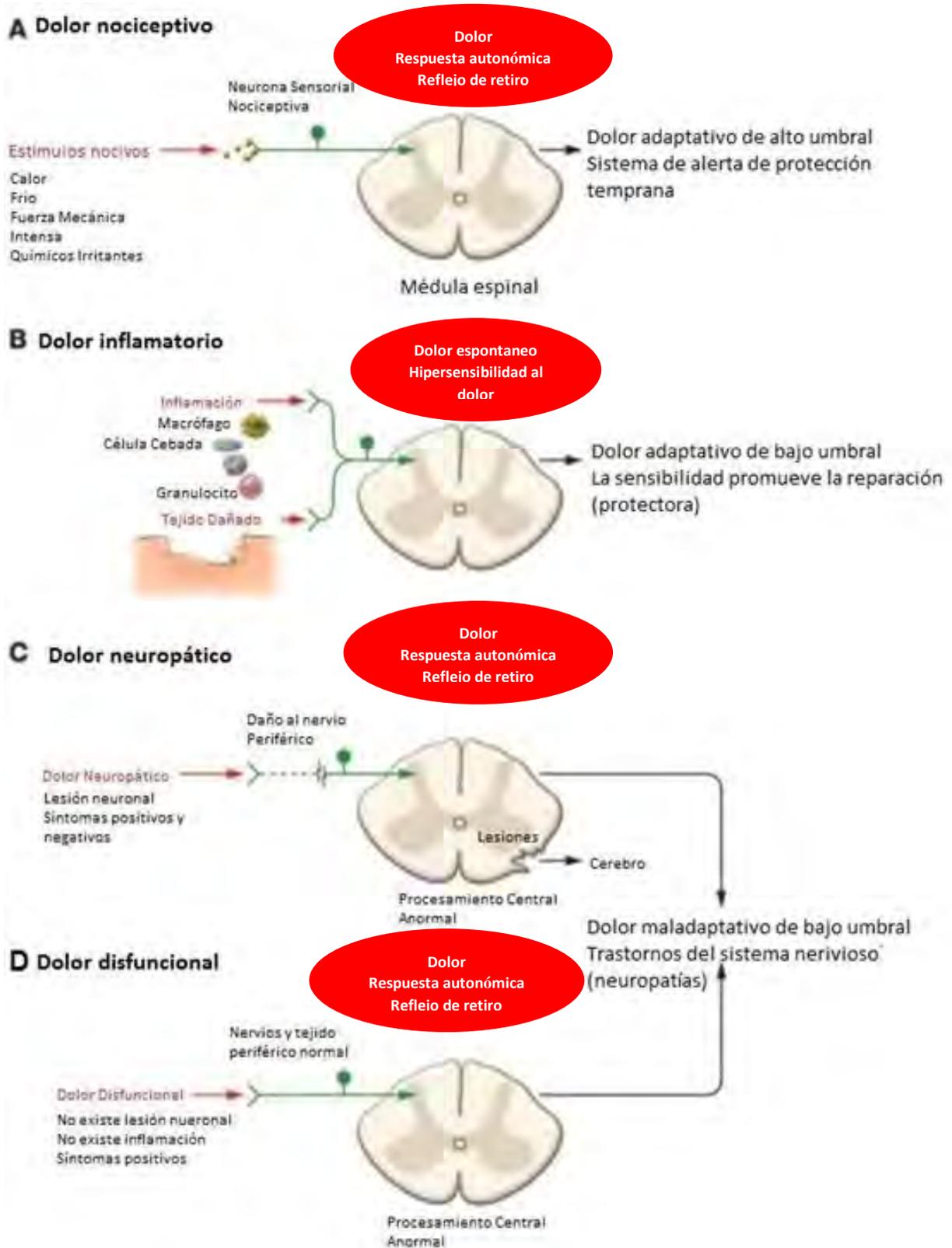


Figura 3. Los cuatro tipos primarios de dolor.
(Modificada de Woolf, 2004 & Woolf 2010).

2.4 Fisiología de la percepción del dolor

El dolor es un proceso fisiológico esencial para la detección temprana de estímulos nocivos en el entorno, para esto existen diferentes estructuras y receptores que participan en la percepción de la experiencia dolorosa y de todo el cortejo que la acompaña a ésta (Muriel & García, 2007 en Villoría, 2007).

Dichos receptores se denominan principalmente: nociceptores (terminaciones nerviosas libres), que son una clase de receptores aferentes primarios (Meyer et al., 2009 en McMahon & Katzenburg, 2009), cuyos cuerpos neuronales se encuentran en los ganglios radiculares de la raíz dorsal superior de la medula espinal (Conti, 2010; Julius & Bausman, 2001). Las fibras que vehiculizan estos estímulos se clasifican los siguientes tipos (Conti, 2010):

I) Fibras tipo C: Estas se caracterizan por poseer un pequeño diámetro y ser amielínicas, por lo tanto, son de conducción o adaptación lenta (0.5 – m/s). Su función es polimodal.

II) Fibras tipo A δ : Estas fibras son de diámetro mediano, son mielínicas y la velocidad de conducción es media (12-30 m/s). Éstas tienen una subdivisión: las de umbral alto (responden a estímulos mecánicos y térmicos) y las de umbral bajo (encargadas de reconocer el estímulo nocivo).

III) Fibras tipo A β : Estas fibras son de diámetro grande, su conducción de información es alta (30-100 m/s) excitándose con estímulos de bajo umbral, sin embargo, en caso de lesión o daño pueden generar alodinia mecánica.

Estos nociceptores están especializados en responder a estímulos nocivos (Meyer et al., 2009 en McMahon & Katzenburg, 2009), se localizan en todo el cuerpo de los seres vivos clasificándose dentro del sistema somestésico⁴ en diferentes modalidades (Conti, 2010) (Fig. 4 y 5). Cada uno de estos receptores muestra una respuesta a una modalidad sensorial particular generando potenciales de acción, estos potenciales se conducen hacia el encéfalo proporcionado la interpretación apropiada para la activación de una vía neural específica (Fox, 2011).

⁴“El sistema somestésico (somatosensorial o somatovisceral), incluye toda la información que proviene del cuerpo, tanto de las partes profundas (vísceras), así como de las superficies (piel). Este sistema consta de cinco modalidades: mecanoccepción (superficial), propiocepción (profunda), nocicepción (dolor), termoccepción (calor y frío) e interocepción (vísceras)” (Conti, 2010, p. 356).

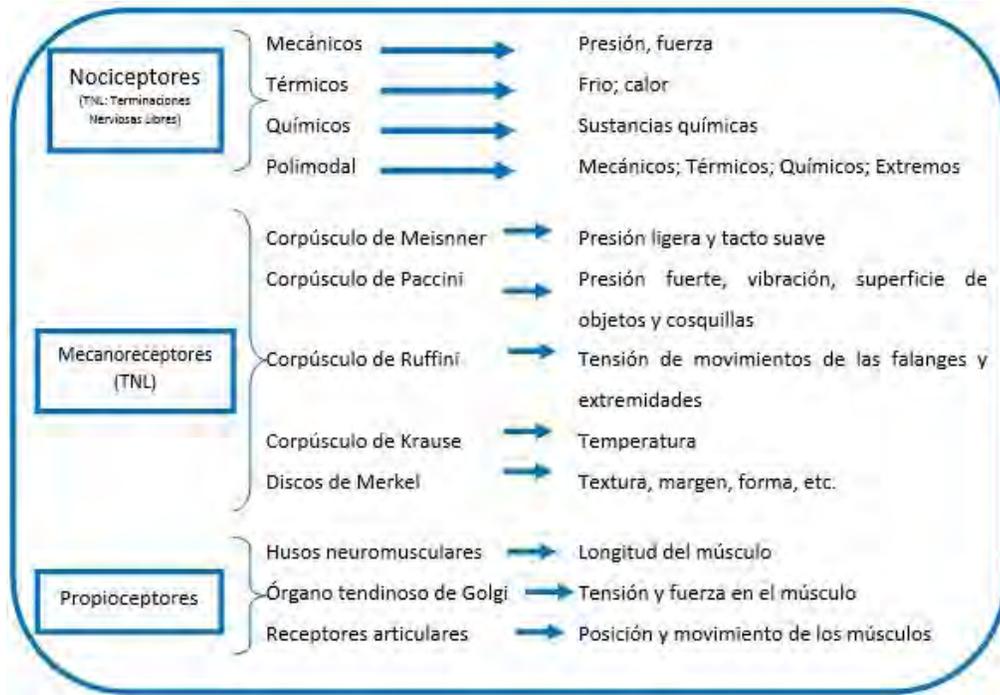


Figura 4. Tipos de receptores involucrados en la percepción del dolor.

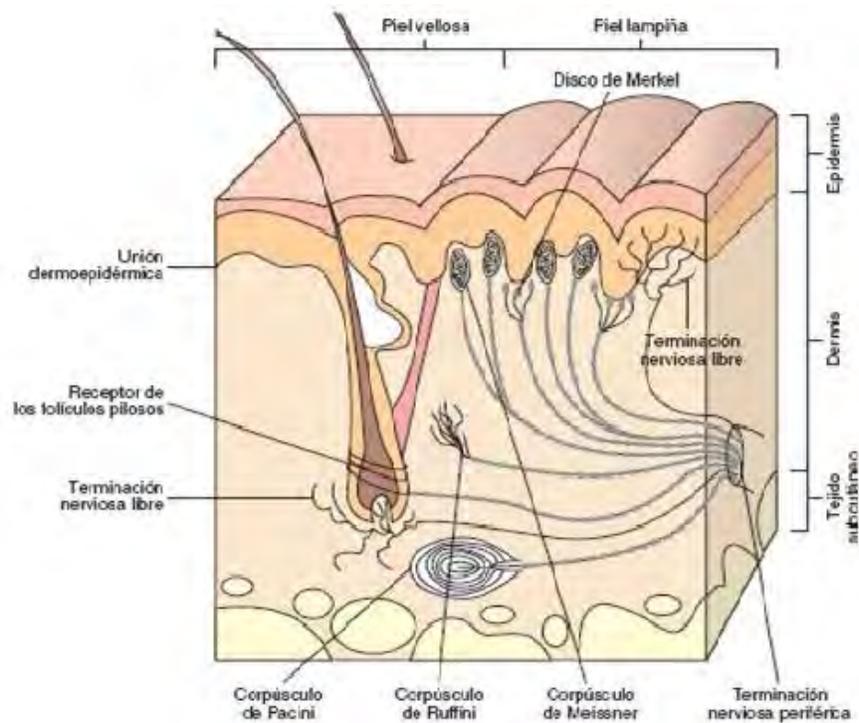


Figura 5. Selección de piel que muestra los principales receptores sensoriales.
(Tomada de Conti, 2010).

2.4 Vías neurales involucradas en la percepción del dolor

Estudios morfológicos, electrofisiológicos y de imagen funcional han demostrado la presencia de diferentes vías nociceptivas (Muriel & García, 2007 en Villoría, 2007), entre las más estudiadas se encuentran las vías ascendentes y descendentes (Conti, 2010). Las primeras pueden dividirse en el sistema - anterolateral, posteromedial y espinocerebeloso dorsal-ventral-; mientras que las segundas en: el piramidal y el extrapiramidal (Conti, 2010; Kiernan, 2010, Snell, 2007).

VÍAS ASCENDENTES

- **Sistema anterolateral.** Comprende las vías espinotalámica-lateral (sensibilidad termoalgésica y dolor), la espinotalámica-anterior (sensibilidad protopática “tacto leve” y dolor) y la espino-retículo-talámico-cortical (información sensorial y sensitiva, tanto de nervios craneanos como de la médula espinal) (Kiernan, 2010; Snell, 2007).
- **Sistema posteromedial o dorsomedial.** Comprende las vías conocidas como Cuneatos y Gracilis (tacto discriminativo, dos puntos, vibración, y proporciona información consciente de músculos y articulaciones) (Kiernan, 2010; Snell, 2007).
- **Sistema espinocerebeloso.** Comprende las vías: cuneocerebelosas y espinocerebelosas anterior y posterior (participa en el envío de información inconsciente hacia los músculos y articulaciones) (Kiernan, 2010; Snell, 2007).

VÍAS DESCENDENTES

- **Sistema piramidal.** Comprende las vías cerebeloespinal (movimientos especializados de las falanges) y corticonuclear (núcleos motores de los pares craneales I-XII) (Kiernan, 2010; Snell, 2007).
- **Sistema extrapiramidal.** Comprende las vías: reticuloespinal (movimiento extensor axial y proximal), la tectoespinal (movimientos posturales en respuesta a estímulos visuales), la rubroespinal (movimiento flexor. Inhibe a extensor o antigraavitatorio), la vestibuloespinal (movimiento extensor, inhibe

a los flexores y participa en el equilibrio postural), y la vía olivoespinal (actividad y existencia dudosa) (Kiernan, 2010; Snell, 2007).

El tracto espinotalámico representa la vía nociceptiva mayor del sistema ascendente (Conti, 2010; Snell, 2007). Ésta pertenece al sistema anterolateral ubicado en la sustancia blanca de la médula espinal (Conti, 2010), sus axones cruzan la línea media al lado contralateral y ascienden hacia el tálamo, formación reticular, núcleo magno del rafe y la sustancia gris periacueductal (Conti, 2010; Snell, 2007). El haz lateral se proyecta hasta el núcleo ventrolateral del tálamo vehiculizando aspectos discriminatorios del dolor, mientras tanto el haz medial se dirige hacia el tálamo medial y transmite percepción autonómica y sensaciones desagradables del dolor, otras fibras colaterales se proyectan a la formación reticular, las cuales se encargarán de la situación de alerta frente al dolor (Benneett et al., 1985 citado en Perena, 2000) (Fig. 6).

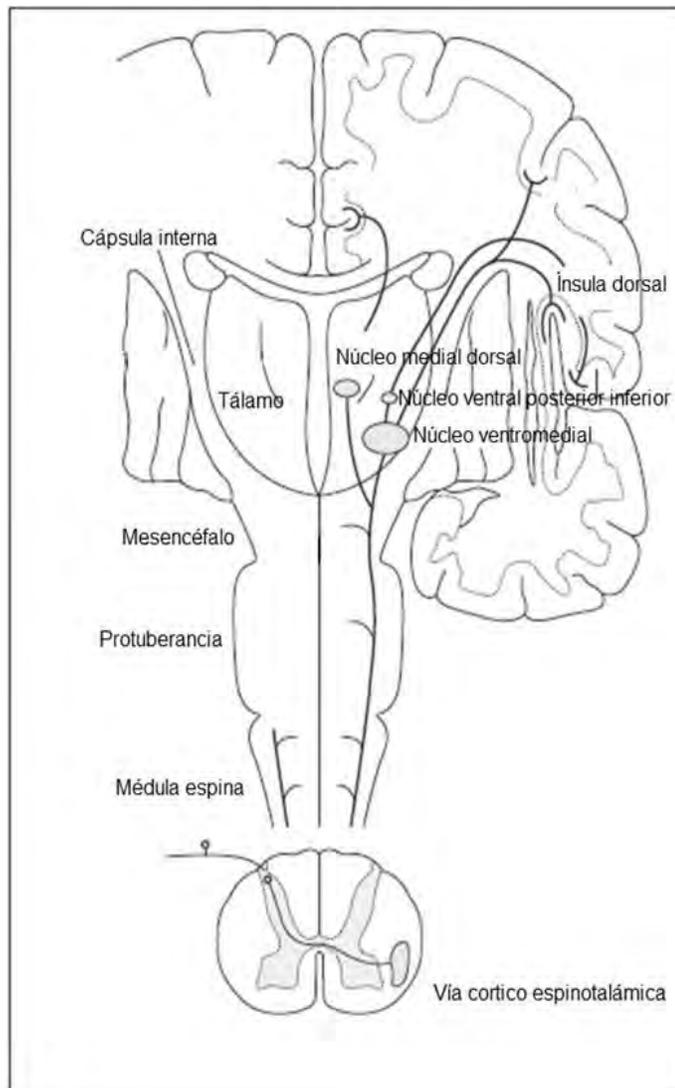


Figura 6. Vía espinotalámica ascendente del dolor.
(Modificada de Dostroyevsky et al., en McMahon et al., 2009).

Las vías descendentes que participan en la nocicepción, conocidas como sistema inhibitorio descendente (Conti, 2010; Howard et al., 2009 en McMahon et al., 2009; Serrano-Atero, 2002), las investigaciones pioneras en el campo de dolor realizadas por Head y Colmes en 1911 y Melzack y Wall en 1965, ayudaron a comprender cómo se modula el dolor y cuáles son las vías que participan en él. La primera vía propone que ciertos núcleos internos del tálamo son responsables de esta modulación, la segunda postula una teoría del control de la compuerta del dolor (Howard, 2009 en McMahon & Koltzenburg, 2009; Melzack & Wall, 1965; Muriel & García en Villoría, 2007). Esta teoría de la compuerta permitió entender que las diferentes formas de sensibilidad interactúan medularmente para modular el estímulo doloroso y, en ocasiones controlarlo (Melzack & Wall, 1965).

“El sustrato morfológico de este sistema se encuentra en las estructuras mediales del tallo cerebral, desde el diencéfalo medial hasta la región rostral y ventromedial del bulbo raquídeo. En el diencéfalo medial está la sustancia gris periacueductal (SGPA) que se prolonga al mesencéfalo y se encuentra rodeando el acueducto de Silvio; a nivel pontomesencefálico está el área dorso-lateral (ADLTPM) y en el bulbo, la región rostral ventro-medial (RRVMB)” (Muriel & García en Villoría, 2007, p.55) (Fig. 7).

Los axones de estos tractos actúan presinápticamente en las neuronas aferentes primarias y postsinápticamente en las neuronas de segundo orden. Estas vías median su acción antinociceptiva por mecanismos α_2 -adrenérgicos, serotoninérgicos, y mediante receptores opioides (μ , δ y κ) (Perena et al., 2000).

Por otra parte, estudios conductuales y fisiológicos han demostrado que la plasticidad o aprendizaje tienen un papel importante en el dolor. Se puede facilitar la potenciación sináptica por estimulación nociva repetida y a nivel central. Las influencias ambientales alteran las respuestas al estímulo nocivo, así como la historia de dolor del individuo y algunas condiciones neuropatológicas pueden hacer que el cerebro genere dolor en ausencia de señal en los nociceptores periféricos o de la médula espinal (Loeser & Melzack, 1999).

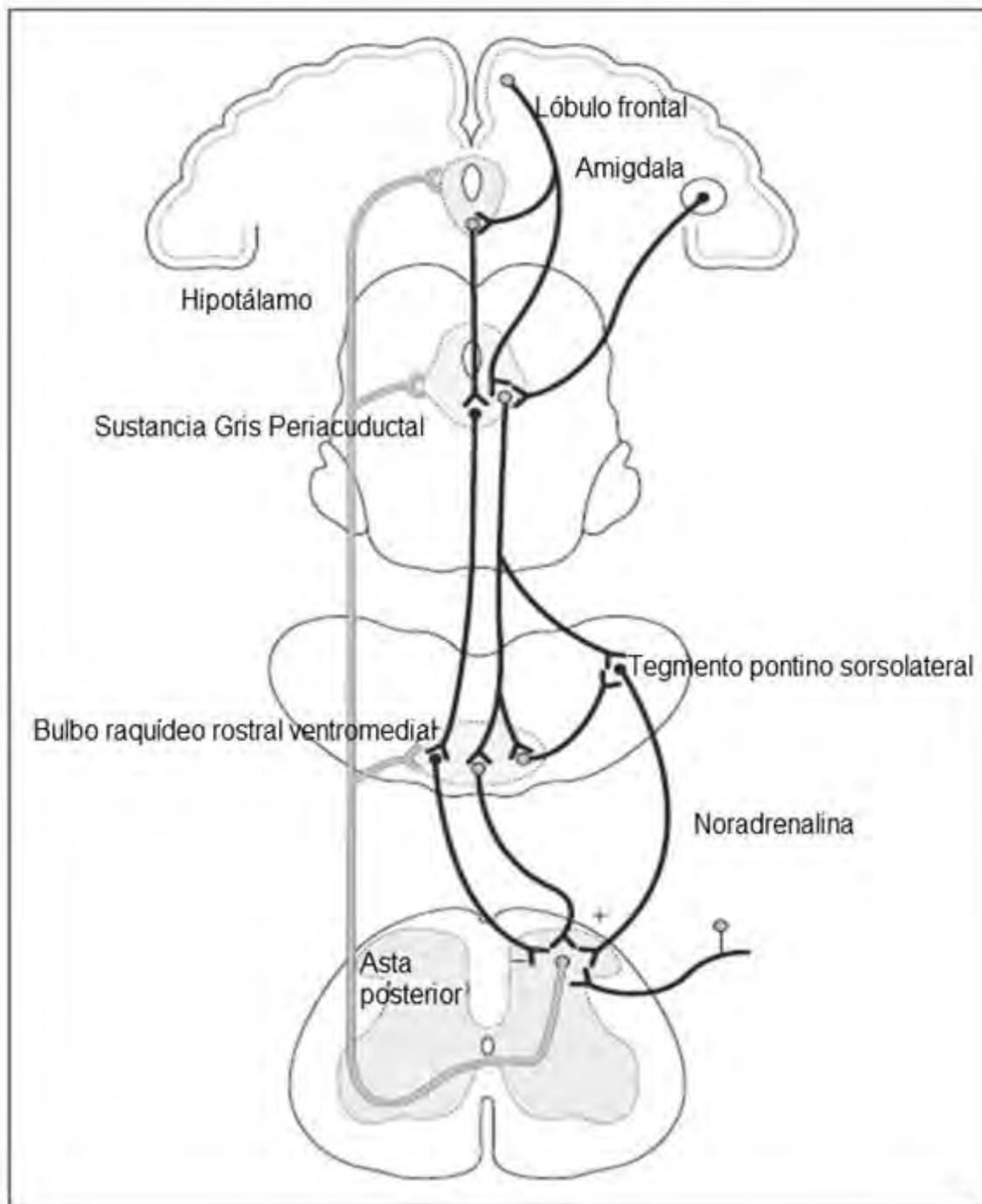


Figura 7. Sistema inhibitorio descendente del dolor.
 (Modificada de Howard et al., 2009 en McMahon et al., 2009).

“Una característica clave del proceso sináptico en la médula espinal es que no es fijo ni integrado, sino que está sujeto a diversas formas de plasticidad. Algunas formas de plasticidad dependiente de la actividad son muy breves; otras, son relativamente largas, con cambios en la fosforilación proteica y una expresión génica alterada; algunas son irreversibles con pérdida neuronal y la formación de nuevas sinapsis. En la actualidad se sabe que la plasticidad funcional y química de la asta posterior y los aumentos en la eficacia sináptica que produce el fenómeno de la sensibilización central son los responsables de la alodinia táctil y de la hiperalgesia secundaria después de una inflamación periférica y de lesiones nerviosas” (Woolf & Salter, 2009 en McMahon et al., 2009; p. 91).

Por lo anterior, el dolor no sólo es el resultado de señales conducidas de forma rígida e invariable desde la periferia hasta los centros superiores, sino que también es el producto de fenómenos plásticos en los cuales la actividad nociceptiva neuronal puede ser modificada tanto a largo como a corto como plazo (Conti, 2010).

2.5 Mecanismos involucrados en la percepción del dolor

En el hombre se puede hablar de un proceso doloroso porque se detecta en todos sus aspectos físicos, fisiológicos y psicológicos. Sin embargo, en el caso de los modelos experimentales de dolor en animales, sólo se puede estudiar el aspecto físico (sensorial) que se ve reflejado en una conducta estereotipada, a este proceso se le llama nocicepción (Kavaliers, 1988; Purves, et al., 2007). La nocicepción es un término neurofisiológico que se refiere a los mecanismos neurales por los cuales se detectan los estímulos nocivos (Millan, 1999). Por lo tanto, la función del sistema nociceptivo es detectar, localizar e identificar los procesos que lesionan los tejidos para llevar a cabo estas funciones. Se acepta que ocurren al menos cuatro procesos esenciales (Rang et al., 1994; Woolf, 2004) (Fig. 8):

a) Transducción:

Proceso por el que los estímulos nocivos (térmicos, mecánicos o químicos) son convertidos en un potencial de acción a nivel de los receptores localizados en las terminaciones nerviosas periféricas (Woolf, 2004).

b) Transmisión:

Proceso en el que el potencial de acción se propaga de manera centrípeta y ascendente a través de las vías nociceptivas del SNP y SNC (Woolf, 2004).

c) Modulación, codificación o nocicepción:

Proceso por el cual la transmisión de señales nociceptivas pueden ser atenuadas o aumentadas en distintos niveles (Woolf, 2004). Así se reflejan características importantes del estímulo como: el tipo, intensidad, duración, ubicación espacial, etc. (Conti, 2010; Woolf, 2004).

d) Percepción:

Es el proceso final por el que la transducción, la transmisión y la modulación interactúan con la psicología del paciente para crear la experiencia emocional y como tal subjetiva que se distingue como dolor (Woolf, 2004).

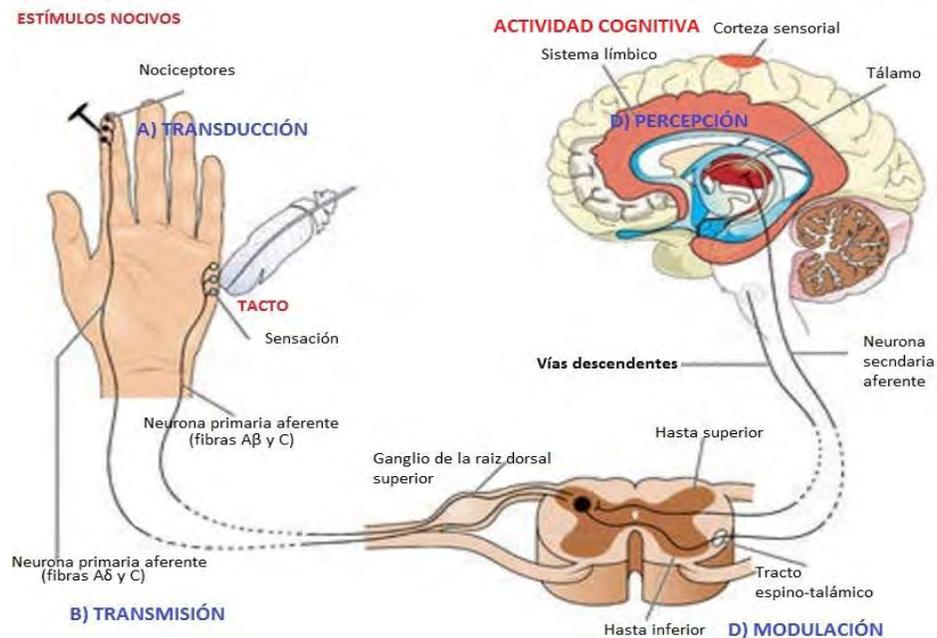


Figura 8. Procesos esenciales en la percepción del dolor.

(Modificada de Dreamstime, 2015)

3. FIBROMIALGIA

3.1 Definición

El término de fibromialgia deriva de «*fibro*» o tejidos fibrosos (tales como tendones y ligamentos), «*mios*» o músculos, y «*algia*» que significa dolor (López & Migonte, 2008).

El colegio Americano de Reumatología (*American Colleague of Rheumatology -ACR*, por sus siglas en inglés) en 1990 define a la fibromialgia como:

“Un trastorno músculo esquelético crónico caracterizado por dolor generalizado, una sensibilidad al dolor en determinados sitios anatómicos (puntos sensibles) y fatiga crónica” (Wolfe et al., 1990; p.160).

En la guía de práctica clínica del Centro Nacional de Excelencia Tecnológico en Salud (CNETS) para el Consejo de Salubridad General Diagnóstico y Tratamiento de Fibromialgia en el Adulto (2009), se define a este padecimiento de una forma más global como:

“La fibromialgia es un síndrome doloroso, no articular, crónico e idiopático caracterizado por dolor músculo-esquelético e hipersensibilidad en sitios anatómicos específicos (puntos dolorosos). Se caracteriza por dolor generalizado por más de tres meses de duración con la presencia de puntos hipersensibles en el examen físico. Se acompaña por otros síntomas tales como: fatiga, trastornos del sueño, cefalea, parestesias, síndrome del colon irritable, trastornos conductuales, neuroendocrinos y del sistema nervioso autónomo (SNA) p.8”.

3.2 Antecedentes históricos

El estudio de la fibromialgia tiene antecedentes desde hace 150 años, tiempo en el que la nomenclatura ha ido cambiando (Inanici & Yunus, 2004); dentro de la literatura europea a finales del siglo XVIII se empezó a distinguir el reumatismo articular que deforma el tejido aparato musculo-esquelético de que no lo deforma, a este último se le denominó reumatismo muscular (Block, 1993 citado en Inanici & Yunus, 2004). Fue hasta el año de 1904 donde el neurólogo Sir William Gowers introdujo el concepto de “fibrositis”, que describe algunos de los síntomas de la fibromialgia (dolor espontáneo, sensibilidad asintomática por compresión mecánica, fatiga, disturbios del sueño, agravación de los síntomas por exposición aguda y crónica al frío y agotamiento muscular extremo) (Gowers, 1904 citado en Inanici & Yunus, 2004) este término fue utilizado por los inmediatos 72 años (Stockman, 1904 citado en Inanici & Yunus, 2004); sin embargo años más tarde fue rechazado, ya que en este, el término “itis” hace mención a que el músculo se encuentra inflamado y se ha demostrado que en la fibromialgia no está presente un proceso de inflamación periférica (Innanici & Yunus, 2004).

Hench en el año de 1976 utilizó por primera vez el término fibromialgia para resaltar la ausencia de signos inflamatorios, las aportaciones de los años precedentes aconsejaban el abandono progresivo del término fibrositis (Innanici & Yunus, 2004; López & Migonte, 2008). Smythe se considera el padre de la fibromialgia, ya que él fue el primero en describir la fibromialgia como un síndrome de dolor generalizado postulando algunos criterios para su diagnóstico. No fue hasta el año de 1990, donde el Colegio Americano de Reumatología publicó los criterios universales para el diagnóstico “completo” del síndrome de fibromialgia, y así a partir de la década de los noventa se centró en el estudio de la fisiopatología de fibromialgia (Innanici & Yunus, 2004).

En la tabla 3 se presenta la cronología más relevante del estudio del síndrome de la fibromialgia

Tabla 3. Estudios relevantes de la FM.

Autor	Año	Desarrollos importantes
Gowers	1904	Usó por primera vez el término fibrositis.
Smythe	1972	Primer descripción moderna del síndrome de fibromialgia con dolor generalizado y múltiples puntos hipersensibles.
Hench	1976	Uso por primera vez del término fibromialgia.
Vaeroy	1988	Primer reporte de una elevación de sustancia P en fluido cerebroespinal en pacientes con síndrome de fibromialgia.
Wolfe	1990	Publicación de los criterios del Colegio Americano de Reumatología para la clasificación del síndrome de fibromialgia (SMF).
Burckhardt	1991	Desarrollo de un cuestionario (FIQ) para la evaluación de funciones psíquicas y psicológicas en el síndrome de fibromialgia.
Granges, Arroyo	1993	Primera demostración de la sensibilización central en el síndrome de fibromialgia.
Griep	1993	Demostración de anomalías en el eje hipotálamo-pituitario-adrenal.
Russell	1994	Confirmación de los niveles altos de sustancia P en el líquido cerebroespinal en pacientes con síndrome de fibromialgia.
Wolfe	1995	Primer estudio en Estados Unidos que demuestran una prevalencia del 2% de personas que padecen el síndrome de fibromialgia.
Yunus	1999	Primer reporte de una posible etiología genética.
Yunus	2000	Revisión de evidencias para la sensibilización central en pacientes con síndrome de fibromialgia y otros síndromes relacionados, acuñando el término de síndromes de sensibilización central.

ACTH- Hormona adrenocorticotrópica; EEG-Electroencefalograma;

Modificada de Innanici & Yunus, 2004.

3.3 Epidemiología

La fibromialgia se ha reportado en todo el mundo, y la literatura publicada por la *National Fibromyalgia Association (2015)*, menciona que este síndrome aqueja a millones de hombres y mujeres de todo el mundo, afectando entre el 2 y 5% de la población en general (NFA, 2015). En otro estudio en cinco países europeos (Alemania, Francia, Italia, España y Portugal), los autores concluyen que la prevalencia se calculó entre el 2.9 % y el 4.7%. Estudios realizados en Canadá estiman que el 5% de la población de mujeres y el 1% general afecta a los canadienses; y en Noruega concluyeron que la proporción de la incidencia de fibromialgia entre mujeres/hombres es de 10:1 (Okifuji & Turk, 2002; Sing & Stauth, 2001 citado en Barrera, 2007). El rango de edad es entre los 44 y 55 años, sin embargo, hay reportes que datan de pacientes desde la infancia hasta la vejez (Aris & Valenzuela, 1995; Ballesteros, 2008; Marín, 2010; Martínez-Lavín, 2006). Es bien sabido que la prevalencia es dominante en pacientes femeninas afectando entre el 80 y el 96% (Martínez-Lavín, 2012).

En nuestro país, una revisión epidemiológica realizada por el Hospital General de México demostró que la frecuencia de este padecimiento es aproximadamente de un 4.1% de la población (Clark, 2001, citado en Covarrubias-Gómez, 2016), la cual se afirma que es como una enfermedad incapacitante. Lamentablemente, ésta no está reconocida en la seguridad social como incapacitante, por lo que ningún paciente que la presente puede solicitar una baja laboral por fibromialgia y, por ende, tampoco cuenta con acceso a una incapacidad laboral. En estudios realizados en países industrializados muestran que el 10 y 20% de la población no pueden sostenerse en el mercado laboral (Nucamendi, 2013).

3.4 Clasificación

En 1992 la OMS, reconoce el síndrome de fibromialgia y lo tipifica en el manual de Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) con el código M79.0 (OMS, 1992). Dos años más tarde, la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor la clasificó en 1994 con el código X33.X8a (Merskey et al., 1994). De forma clásica, este síndrome se ha clasificado en diferentes grupos para su estudio (Rodríguez y Muriel en Villoría, 2007). El equipo de trabajo encabezado por Belenguer et al., (2009) propone una clasificación dividida en cuatro tipos (Tabla 4).

Tabla 4. Clasificación de la FM

Tipo de fibromialgia	Características principales
Idiopática o tipo I:	Caracterizada por una hipersensibilidad al dolor que no está asociada a procesos psiquiátricos.
Relacionada con enfermedades crónicas o tipo II:	Incluye todo tipo de enfermedad (cualquier etiología) de tipo crónico.
Secundaria a enfermedades psiquiátricas o tipo III.	Se presenta en pacientes con enfermedades psiquiátricas o psicopatológicas.
Fibromialgia tipo IV.	Se presenta en pacientes que simulan el padecimiento de la enfermedad, cuyas características son fácilmente reconocidas a través de internet.

Modificada de Belenguer, et al., 2009.

3.5 Diagnóstico

En la actualidad, el diagnóstico de la FM es un tanto complejo debido a que sus síntomas son similares a los de otras alteraciones sin alguna causa orgánica detectada o que la explique. El diagnóstico es exclusivamente clínico y es realizado por un especialista en reumatología o médico internista, el cual debe hacer una historia clínica a detalle y la aplicación del examen físico, se pueden incluir pruebas de laboratorio para el diagnóstico diferencial, sin embargo, aún no existe ninguna prueba de gabinete que pueda confirmar un diagnóstico certero (López & Migonte, 2008; Martínez-Lavín, 2008; Rivera et al., 2006), en general está basado en la presencia de dolor osteomuscular crónico y generalizado (Rivera et al., 2006) por más de tres meses y pueden existir otros síntomas (López & Migonte, 2008) tales como: fatiga, trastornos del sueño, parestesias, dolor de cabeza, ansiedad, síntomas de sequedad, fenómeno de Raynaud, y del intestino irritable (Martínez-Lavín, 2000).

Es común que los pacientes con este padecimiento hayan acudido con diferentes especialistas (médicos generales, cardiólogos, psiquiatras, psicólogos, etc.) previo a que lleguen con los indicados, y desafortunadamente no son tratados a tiempo e incluso se le diagnostica otra enfermedad similar a la FM, por ejemplo, artritis reumatoide, lupus eritematoso, síndrome de Sjögren, osteoporosis – por mencionar algunos- (López & Migonte, 2008). Si bien gran parte de la comunidad científica desconoce el padecimiento, en el grueso de la población es aún más desconocido, así los familiares y los individuos que conviven con un paciente con FM acaban dudando de la veracidad de los síntomas que el enfermo refiere, siendo crucial el apoyo familiar para que el paciente afronte la misma de una manera positiva (López & Migonte, 2008).

Dado que existían muchas diferencias entre el personal de salud que atendía este tipo de síndromes, el Colegio Americano de Reumatología (ACR) en 1990 se dio a la tarea de crear y desarrollar los primeros criterios de diagnóstico para la FM, que desde esa fecha y hasta la actualidad se han utilizado en todo el mundo (Wolfe et al., 1990) de acuerdo con lo siguiente:

a) Dolor generalizado con una evolución de al menos tres meses de forma continua. Este dolor se considera generalizado cuando se presenta:

- I. En todo el cuerpo del lado izquierdo y derecho
- II. Por debajo y hacia arriba de la cintura, en todo el esqueleto axial (espina cervical, espina torácica, pecho y espalda baja). El dolor en hombros y glúteos es considerado para cada uno de los sitios involucrados.

b) Dolor en al menos 11 de los 18 puntos simétricos hipersensibles a la palpación (tender points) (Fig. 9) aplicando 4 kg de fuerza (cuando la uña del dedo pulgar se ponga blanca al hacer presión) localizados a lo largo del cuerpo (Tabla 5).



Figura 9. Localización de los puntos hipersensibles. (Las Tres Gracias, 1799. Barón Jean-Baptiste Regnault).

Tabla 5. Localización anatómica de los puntos dolorosos en el cuerpo humano.

Localización	“tender points”	Ubicación anatómica
A. Cervical Inferior	(1,2)	En las caras anteriores de los espacios intertransversos en C5-C7.
B. Segunda Costilla	(3,4)	En las segundas uniones costocondrales, justo al lado de las uniones en la superficie superior.
C. Rodilla	(5,6)	En el tejido subcutáneo de la parte interna, por encima de la línea de la articulación.
D. Occipucio bilateral	(7,8)	En la inserción del músculo suboccipital
E. Trapecio bilateral	(9,10)	En el punto medio del borde superior
F. Supraespinoso	(11,12)	En sus orígenes, por encima de la escápula, cerca del borde interno.
G. Glúteo	(13,14)	En los cuadrantes superiores externos de los glúteos, en el pliegue anterior del músculo.
H. Trocante mayor	(15,16)	Detrás de la prominencia trocantérica.
I. Epicóndilo lateral	(17,18)	Dos centímetros por debajo de los epicóndilos.

(Cancela & Gusi, 2011; Díaz de Torres, 2011; Wolfe et al., 1990)

Sin embargo, en el año del 2010, el Colegio Americano de Reumatología añadió nuevos criterios de diagnóstico, en donde su objetivo central fue: reconocer la importancia de escalas cuantitativas para poder “medir” el umbral de dolor generalizado; y la gravedad de los síntomas asociadas a la FM (Wolfe et al., 2010) (Tabla 6).

Tabla 6. Nuevos criterios de diagnóstico

Criterios de diagnóstico de fibromialgia			
Criterios. Un paciente satisface los criterios de diagnóstico de fibromialgia, siempre y cuando cumpla las tres condiciones siguientes:			
1. Índice de dolor generalizado (WPI) ≥ 7 y con una puntuación de escala de gravedad de síntomas (SS) ≥ 5 o WPI 3-6 y SS ≥ 9 .			
2. Los síntomas deben estar presentes al menos durante tres meses.			
3. El paciente no debe presentar alguna patología que explique el dolor.			
Comprobación			
1. WPI: Registrar el número de áreas en las que los pacientes refieren dolor durante la última semana ¿en cuántas áreas el paciente refiere dolor? La puntuación estará entre 0 y 19.			
Cintura escapular	Cadera izquierda (nalga, trocánter)	Mandíbula izquierda	Espalda superior izquierda
Cintura escapular	Cadera derecha (nalga, trocánter)	Mandíbula derecha	Espalda inferior derecha
Brazo superior derecho	Pierna superior derecha		
Brazo superior izquierdo	Pierna superior izquierda		
Brazo inferior izquierdo	Pierna inferior izquierda		
Brazo inferior derecho	Pierna inferior derecha		

2. SS escala de Puntuación

- Fatiga
- Despertar descansado
- Síntomas cognitivos

Para cada uno de los tres síntomas anteriores, se indica el nivel de gravedad de la semana anterior, utilizando la siguiente escala

0. No hay problema
 1. Problemas leves o suaves, generalmente leve o intermitente
 2. Problemas considerablemente moderados, a menudo presentes
 3. Graves: problemas generalizados, continuos y que perturban la vida

Teniendo en cuenta que los síntomas son en general somáticos, indicar si el paciente tiene: *

0. Sin síntomas
 1. Pocos síntomas
 2. Un número moderado de síntomas

La puntuación de la escala SS es la suma de la gravedad de los 3 síntomas (cansancio, despertar descansado, síntomas cognitivos) más la gravedad de los síntomas somáticos en general. La puntuación final es entre 0 y 12.

* Síntomas somáticos que podrían considerarse: dolor de músculo, síndrome del colon irritable, fatiga/cansancio, pensar o recordar el problema, debilidad del músculo, dolor de cabeza, dolor/calambres en el abdomen, entumecimiento/hormigueo, mareos, insomnio, depresión, estreñimiento, dolor en el abdomen superior, náuseas, nerviosismo, dolor de pecho, visión borrosa, fiebre, diarrea, boca seca, prurito, sibilancias, el fenómeno de Reynaud, urticaria/ronchas, zumbidos en oídos, vómitos, acidez estomacal, úlceras orales, pérdida de / cambio en gusto, convulsiones, sequedad en los ojos, dificultad para respirar, pérdida de apetito, erupción, sensibilidad al sol, dificultades de audición, hematomas, pérdida de pelo, ganas frecuentes de orinar, dolor al orinar y espasmos de la vejiga.

Modificada de Wolfe et al., 2010.

3.6 Comorbilidades

El Colegio Americano de Reumatología determinó que los pacientes reportan las siguientes alteraciones clínicas o comorbilidades: un 73-85% de fatiga y trastornos del sueño, un 45-67% presentan ansiedad, depresión, parestesias, y cefaleas (dolor de cabeza); un 22-36% manifiestan el síndrome de intestino irritable⁵, (Ablin, 2008; Castro, 2008), entre otros síntomas comunes reportados, denominados extra-musculares (Yunus, 2007) (Tabla 7).

Tabla 7. Síntomas extra-musculares de pacientes con fibromialgia

Fatiga	Síndrome de piernas inquietas
Dificultades para dormir	Síndrome uretral femenino
Sensación de hinchazón en los tejidos	Trastorno por estrés post-traumático
Síndrome del intestino irritable	Sensibilidad química múltiple
Síndrome de fatiga crónica	Mareos/vértigo
Dolores de cabeza	Síntomas de sequedad
Trastornos temporomandibulares	Tinnitus
Dismenorrea	Fenómeno de Raynaud

Modificada de Yunus, 2007.

La fatiga es el síntoma más común en el síndrome de FM, que ocurre en el 80-90% de los pacientes, y puede ser un síntoma más prominente que el dolor en algunos pacientes (Yunus, 2007). Generalmente los pacientes refieren presentar este síntoma durante todo el día, aunque se menciona que es más intensa al levantarse por la mañana y empeora con la actividad física (Munguía et al, 2007).

En cuanto a los factores psicológicos más asociados al síndrome de FM se encuentra la ansiedad, depresión, el estrés y las alteraciones del sueño (Carmona, 2006; Castro, 2008; Un Sansone et al., 2004; Yunus, 1994; Yunus, 2007), esto se podría explicar debido tanto a factores endógenos como exógenos, entre los que cabe destacar una sociedad cada vez más exigente en el ámbito personal, la

⁵Los síntomas del síndrome del intestino irritable (SII), tales como diarrea intermitente / estreñimiento, distensión abdominal y dolor abdominal a menudo se encuentran en los pacientes con fibromialgia y deben buscarse activamente en este tipo de pacientes.

actividad laboral estresante, la situación económica, familiar, etc. (Evrard et al., 2010), entre otras características (Tabla 8).

Tabla 8. Patologías asociadas en pacientes con FM

Depresión	Trastornos de pánico	Fobias
Ansiedad	Victimización	Apoyo social pobre
Preocupación somática	Abuso de drogas	Esquizofrenia
Hipocondría	Abuso físico/sexual	Psicosis

Modificada de Un Sansone et al., 2004.

Como se observa dentro de los aspectos psicológicos también existen factores psiquiátricos, que no se pueden separar. En una revisión se menciona que existen tres hipótesis (Ver tabla 9) las cuales se asocian a algunas patologías psiquiátricas diagnosticadas en pacientes con FM (Cerón et al., 2010; Hudson & Pope, 1989).

Tabla 9. Hipótesis psiquiátricas en FM

Hipótesis
Enfermedades psiquiátricas que presentan algunos síntomas somáticos
Enfermedad orgánica que acaba produciendo un trastorno psiquiátrico
Alteraciones a nivel central que conlleva a patologías orgánicas y psíquicas simultáneamente

Adaptada de Cerón et al., 2010; Hudson & Pope, 1989.

El síndrome de FM no se considera una enfermedad psiquiátrica, ya que los síntomas de las patologías asociadas no se presentan en el 100% de los pacientes que la padecen (Carrera et al., 2000; Moreno & Montaña, 2000).

3.7 Etiología

La etiología del síndrome de FM aún dista mucho de conocerse (Mungia et al., 2007) ya que pudiera ser la consecuencia de múltiples factores (Rodríguez & Muriel, 2007). Los avances científicos sobre el entendimiento de los mecanismos de la percepción y modulación del dolor han propuesto y quizás aceptado algunas teorías como la: infecciosa, por trauma, hormonal, genética, central-neuroquímica (SNC) y periférica (SNP) (Ablin, 2008; Alboukrek, 1997; Hernández-Martínez & Martínez-Elizondo, 2011)

- I. Infecciosa. Se ha relacionado que varios agentes infecciosos están asociados con el desarrollo de la FM, por ejemplo: agentes virales como Hepatitis B, C, y VIH (Ablin, 2008); el VHC (Virus de Hepatitis tipo C) “por su naturaleza linfotrópica, puede desencadenar y sostener una expansión clonal de células B que provoca un amplio espectro de trastornos autoinmunes, reumáticos, etc., a través de un proceso de múltiples etapas” (Palazzi et al., 2016).
- II. Por trauma. Diferentes formas de trauma físico se han asociado como factores causantes de FM; los pacientes reportarán el inicio o la exacerbación de sus síntomas después de un evento traumático, tal como: traumatismo cervical (latigazo cervical, accidente y/o colisión de vehículos) “como predictores de la aparición de dolor generalizado siguiente al accidente de tráfico” (Ablin, 2008).
- III. Hormonal: Propone que las hormonas de los principales sistemas de respuesta al estrés cambian drásticamente, entre ellos las del SNA (Sistema Nervioso Autónomo), el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal –EHHA- (Ablin et al., 2008; Martínez-Lavín, 2007) y el sistema locus coeruleus-norepinefrina (Tovar, 2005). Dichas alteraciones se ven estrechamente relacionadas con el sistema de respuesta al estrés y que se ha correlacionado con la deficiencia o sobreproducción de hormonas en pacientes con FM (Ablin et al., 2008; Martínez-Lavín, 2007). Estudios clínicos realizados por Okifuji y Turk concluyen que las hormonas sexuales de la mujer juegan un papel

importante para entender la etiología, explicándolo como una hipersensibilización al dolor, es decir las mujeres con FM mostraron consistentemente umbrales de dolor y tolerancia en relación con las mujeres sanas durante todo el ciclo menstrual (Okifuji & Turk, 2006). En otro estudio que encabezó Martínez-Jauand et al., 2012, mencionan que el nivel bajo de estrógenos se relaciona con la FM, en este estudio su objetivo fue examinar la relación entre la edad de inicio de la menopausia, y la sensibilidad al dolor; las 72 pacientes fueron separadas en dos grupos con dolor (42) y sin dolor (32), al igual fueron separadas con menopausia temprana [≤ 49 años] frente a la menopausia tardía [> 49 años]. Sus resultados sugieren que una pronta transición a la menopausia puede influir a que se presente mayor hipersensibilidad al dolor y podría estar relacionado con el empeoramiento de los síntomas de FM (Martínez-Jauand et al., 2012).

- IV.** Genética. De acuerdo con Ablin & Buskila en 2015 se han identificado varios marcadores genéticos que podrían estar relacionados con la FM, tales como los genes que codifican para la enzima catecol-o-metil-transferasa (COMT) que está relacionada con el metabolismo de las catecolaminas; el gen que codifica para el receptor adrenérgico $\beta 2$ (ADRB2) relacionados con la alteración de la actividad simpática del SNA, el receptor 2^a de la 5-hidroxitriptamina (HTR_{2A}) y transportador de serotonina dependiente de sodio (SLC6A4) (alteración de la función serotoninérgica); el gen que codifica para receptores de dopamina D₄ exón III (alteración de la función dopaminérgica) – por mencionar algunos- (Ablin & Buskila, 2015).
- V.** Central-neuroquímica: Plantea que el SNC está involucrado y que alteraciones de las sustancias presentes en el organismo se modifican de tal manera que desencadenan este síndrome (Ablin et al., 2008; Alboukrek, 1997; Hernández-Martínez & Martínez-Elizondo, 2011). Se considera que la sensibilización central (SC) es un mecanismo que explica en parte este síndrome, la SC se define como el aumento de respuesta en la transmisión aferente nociceptiva frente a los estímulos, relacionándose con la transmisión mediada por glutamato, sustancia P y ATP, los cuales son mediadores de la

transmisión dolorosa por el SNC. Adicionalmente se ha reportado que la microglía puede activarse liberando mediadores del sistema inmunológico pro-inflamatorios como interleucinas, finalmente se sabe que también existe un proceso de desinhibición de las interneuronas reguladoras de la vía descendente del dolor (Bellato et al., 2012).

- VI.** Periférica. Plantea que los músculos y algunas estructuras cercanas o adyacentes se consideran el defecto principal (Alboukrek, 1997; Munguía et al., 2007) y que existe una disfunción autonómica en los pacientes que presentan este síndrome, existiendo una disautonomía (hiperactividad simpática), que estaría explicando los síntomas como: fatiga, trastornos del sueño, síndrome de colon irritable, sequedad ocular, entre otros, pero que no están asociados a la presencia de dolor (Martínez-Lavín, 2007).

3.7.1 Teoría central

El SNC es uno de los sistemas más complejos que el ser vivo posee. Está constituido por una red de tejido nervioso (neuronas, células gliales, etc) que en conjunto forma estructuras anatómicas funcionales, que controlan los procesos de diferentes sistemas (endócrino, cardiovascular, inmunológico, respiratorio, digestivo, entre otros) (Conti, 2010; Fox, 2011; Purves, 2007). Por ejemplo, los sistemas sensitivos nos informan acerca de nuestro organismo y como nos interrelacionamos con el medio exterior, por su parte los sistemas motores organizan los movimientos necesarios para desplazarnos. En el SNC existen sistemas de orden superior que van a subyacer funciones muy avanzadas como son: la atención, cognición, memoria, emociones y otras funciones encefálicas complejas (Purves et al., 2007).

Estos procesos del SNC se generan a través de neurotransmisores, cuya función primordial es enviar, transportar y modular información en las redes neurales (Fox, 2012; Purves et al., 2007). Existen muchas clases de sustancias neuroquímicas, las cuales se clasifican en diferentes grupos (Tabla 10).

Tabla 10. Principales neurotransmisores del SNC

AMINAS	AMINOÁCIDOS
Serotonina (5HT)	Ácido gamma-aminobutírico (GABA)
Dopamina (DA)	Glicina
Norepinefrina (NE)	Ácido glutámico (Glutamato)
Epinefrina (E)	Gamma-hidroxibutirato
Acetilcolina (ACh)	
Tiramina	HORMONAS INTESTINALES
Octopamina	Colecistoquina (CKK)
Feniletilamina	Gastrina
Melatonina	Motilina
Histamina	Péptido pancreático
	Secretina
	Péptido intestinal vasoactivo
PÉPTIDOS PITUITARIOS	PÉPTIDOS OPIÁCEOS
Corticotropina (ACTH)	Dinorfina
Hormona del crecimiento (GH)	Beta endorfina
Lipotropina	Meti-enkefalina /leu enkefalina
Hormona estimulante de melanocitos alfa (α -MSH)	Kiotorfina
Oxitocina	
Vasopresina	PÉPTIDOS VARIOS
Hormona estimulante del tiroides	Bombesina
Prolactina	Bradiquinina
	Neuropéptido Y
HORMONAS CIRCULANTES	GASES
Angiotensina	Óxido nítrico
Calcitonina	Monóxido carbónico
Glucagón	
Leptina	NEUROQUININAS/TAQUIQUININAS
Estrógenos	Sustancia P
Andrógenos	Neuroquinina A / B
Progestinas	
Hormonas Tiroideas	

Modificada de Stahl, 2007.

Disminución de aminas biogénicas

Las aminas biógenas son moléculas con funciones fisiológicas esenciales para los seres vivos, se encuentran presentes en el SNC y de ella dependen funciones tales como: los altos procesos mentales (atención, percepción, memoria, etc), estados anímicos, la modulación del dolor, entre otras (Purves, et al., 2007; Fox, 2011).

La hipótesis en la cual se centra este trabajo de tesis, es en la que se correlacionan las sustancias de tipo monoamina (mediadores del dolor) y que se ven alteradas en pacientes con síndrome de FM (Ablin et al., 2008; Nagakura et al., 2009; Russell, 1998).

“A pesar de que actualmente no es posible determinar con certeza que los cambios son primarios y que puedan representar epifenómenos, un desequilibrio en los niveles de neurotransmisores del SNC, así como el nivel de diversas sustancias, parece jugar un papel importante en la patogénesis de la FM” (Ablin et al., 2008, p. 275)

Los análisis de líquido cefalorraquídeo de pacientes con FM han corroborado la disminución de aminas biogénicas y otras sustancias (Ablin et al., 2008), entre éstas la serotonina (Moldofsky et al., 1982), noradrenalina (Godfrey et al., 1996; Griep et al., 1988), dopamina (Rusell, 1992), neuropéptidos como la sustancia P (Griep et al., 1988; Hoheisel et al., 1996), opioides endógenos tales como endorfinas y encefalinas (Vaeroy et al., 1988), aminoácidos, prostaglandinas, óxido nítrico, el factor de crecimiento nervioso (FCN) (Russell, 1998), entre otras, ya que sus niveles se modifican y podrían contribuir a que se presenten diversos síntomas en los pacientes con FM (Russell, 1998). Se tiene la teoría que la deficiencia de un neurotransmisor importante como mediador del dolor, la 5-HT (Moldofsky et al., 1982), así como de su precursor (triptófano) y su metabolito principal (5-hidroxiindolacético) en el líquido cefalorraquídeo (Russell et al., 1992; Russell & Vaeroy et al., 1992) podría ser en parte responsable del síndrome de FM.

Sensibilización central

La Sensibilización Central (SC) es un fenómeno que incrementa la excitabilidad en el SNC, activando con mayor facilidad las neuronas de segundo orden ante la entrada de estímulos nociceptivos periféricos, así tendiendo a amplificar la transmisión hacia los centros superiores (Azkue et al., 2007).

Aunque todavía no se conoce el mecanismo exacto, se han propuesto diversos factores que intervienen en la SC (Tabla 11) (Azkue et al., 2007).

Tabla 11. Mecanismos implicados en la SC

Mecanismos
“Wind-up” de respuestas mediadas por fibras C
Potenciación a largo plazo (LTP) en astas posteriores
Cambios en el fenotipo de neurona de astas posteriores
Apoptosis de neuronas GABAérgicas y conexiones aberrantes

Tomada de Azkue et al., 2007.

La “Wind-up” o suma temporal hace referencia a mecanismos que subyacen en la medula espinal, las fibras C son activadas por estímulos repetitivos, lo cual genera una suma temporal lenta y da como resultado un aumento exagerado del dolor (Gracel et al., 2003 citado en Meeus & Nijs, 2004).

La potenciación a largo plazo o LTP (por sus siglas en inglés “Long-Term Potentiation”), se define como un aumento duradero en la comunicación sináptica entre dos neuronas como consecuencia de una estimulación eléctrica de alta frecuencia (Córdoba-Montoya et al., 2010). Los estímulos evocados repetidos en fibras C en la médula espinal parecen contribuir de forma significativa a la cronificación del dolor (Zimmermann, 2001 citado en Azkue et al., 2007).

En cuanto a los cambios en el fenotipo de neuronas de la asta posterior se ha observado que tras la excitación de dichas neuronas se incrementa la expresión de factores de transcripción, a través de cuya activación puede alterarse el fenotipo o los rasgos funcionales de neuronas de segundo orden medulares (Azuke et al., 2007).

Ese cambio de fenotipos ha generado apoptosis de neuronas GABAérgicas, lo cual consigue una distorsión de los mecanismos de modulación del dolor como conexiones aberrantes (Azkue et al., 2007).

En la actualidad se sabe que las células gliales también están involucradas en el síndrome de SC (como fatiga crónica y FM) (Yasui et al., 2014). Para evaluar la implicación de la microglía en la patogénesis se administró minociclina vía intratecal y esto indujo hiperalgesia mecánica y alodinia, lo cual indican que la activación y acumulación de microglía parece estar involucrada como un mecanismo para explicar el dolor en estos síndromes (Yasui et al., 2014).

Si estos procesos experimentales de laboratorio se correlacionan a un ámbito clínico, en efecto se observan patologías de humanos, tales como el síndrome del miembro fantasma, dolor residual post-quirúrgico, neuralgia post-herpética (Azkue et al., 2007) y FM (Ablin et al., 2008; Meeus & Nijs., 2007; Yunus, 2007); estos síndromes presentan en común algunas manifestaciones clínicas como: dolor espontáneo, dolor persistente, hiperalgesia y alodinia (Azkue et al., 2007; Woolf, 2010); cabe mencionar que estos dos últimos son algunas de las características clínicas de la FM (Ablin et al., 2008).

La alodinia se define como dolor generado por la presencia de un estímulo inocuo (Merskey et al., 1979); por ejemplo, un roce de la ropa con la piel, el contacto de una pluma de ganso con las extremidades. En tanto que hiperalgesia se define como un dolor exacerbado ante un estímulo normalmente doloroso (Merskey et al., 1979), por ejemplo, un golpe a puño cerrado es doloroso, en este fenómeno ese golpe se percibe exageradamente doloroso.

“La comorbilidad de los síndromes de hipersensibilidad dolor que presentan en ausencia de inflamación o una lesión neural, su patrón similar de presentación clínica y la respuesta al centralizada analgésicos de acción, puede reflejar una comunidad de la SC a su fisiopatología” (Woolf 2010, p. S2)

3.7.2 Teoría periférica

El SNA es el encargado de mantener en homeostasis al organismo, sin que tengamos un estado de conciencia de ello, por ejemplo: sobre la presión arterial, la frecuencia cardíaca y respiratoria, la temperatura corporal, la secreción de diversas sustancia endócrinas y exocrinas, el sistema urinario, la motilidad del tracto gastrointestinal, entre otras, son reguladas gracias a la influencia de esta red nerviosa (Katzung et al., 2012; Martínez-Lavín, 2007), este sistema comparte características con el sistema endócrino, empleando sustancias bioquímicas (neurotransmisores) para la transmisión de señales (Tabla 12) (Katzung et al., 2012).

Tabla 12. Principales neurotransmisores y sustancias del SNA

Acetilcolina (ACh)	Noradrenalina (NE)
Ácido aminobutírico γ (GABA)	Adrenalina (A)
Colecistocinina (CCK)	Neuropéptido Y (NPY)
Dopamina (DA)	Óxido nítrico (ON)
Encefalinas y péptidos opioides	Péptido del gen de calcitonina (GRP, siglás en inglés)
Galanina	Péptido Liberador de gastrina
Sustancia P (SP)	Serotonina (5-HT)
Péptido Intestinal Vasoactivo (PIV)	Adenosina trifosfato (ATP)

Modificada de Katzung et al., 2012.

Las ramas principales del SNA son el sistema simpático, parasimpático y entérico, cuyos principales neurotransmisores son la ACh, la A, la NE, entre otros. Las conexiones que liberan NE se denominan adrenérgicas, mientras las que liberan ACh son colinérgicas, cada uno de estos sistemas interactúan con receptores específicos de los diferentes órganos terminales donde provocan una respuesta biológica o farmacológica (Rang et al., 1994; Katzung et al., 2012).

Este sistema también está encargado de responder al estrés (entiéndase como estrés a cualquier estímulo ya sea físico o emocional que intente alterar el equilibrio de nuestro organismo) y que esto se relaciona mucho con el síndrome de FM (Martínez-Lavín, 2007; Martínez-Lavín, 2012)

Existe un fenómeno denominado disautonomía y hace referencia a que existen alteraciones negativas en el SNA (Lonsdale, 2007), pudiendo ser excesivas o hiperactivas (NINDS, 2015); siendo desencadenadas probablemente por la neurotransmisión defectuosa en la distribución periférica de los nervios autónomos (Lonsdale, 2007). Varios estudios demuestran alteraciones en el SNA en pacientes con FM (Bengtsson y Bengtsson, 1988; Elam et al., 1992; Lonsdale, 2007; Martínez-Lavín, 2002; 2007; 2012), lo cual pudiese explicar algunos síntomas o comorbilidades clínicas de la FM (Martínez-Lavín et al., 2000).

Dicha disautonomía es evaluada con una prueba que estimula el SNA, denominada “análisis computacional de la variabilidad de la frecuencia cardiaca” (Martínez-Lavín, 2012). Esta prueba considera como premisa que la frecuencia de los latidos no es uniforme, sino que varía de manera constante (Martínez-Lavín, 2012). También se utiliza otra escala denominada Escala Autonómica de Síntomas Compuestos (COMPASS, por sus siglas en inglés) que evalúa aspectos disautonómicos (disfunción ortostática, secretomotora, vasomotoral, gastrointestinal, ocular y del sueño) (Martínez-Lavín, 2012; Solano et al., 2009).

Otras investigaciones proponen que existen alteraciones en el SNP como: una disfunción en las vías ascendentes encargadas de la percepción y modulación del dolor, así se podría presuponer que es un síndrome de amplificación o hipersensibilización de las señales del dolor alterando la nocicepción de pacientes con este padecimiento (Rico, 2008).

Además, se han sugerido que cambios morfológicos en diferentes fibras del músculo (Ragge red, rubberd-band y fibras apolilladas) (Rodríguez y Muriel, 2007). Le Goff propone que este síndrome se debe a una anomalía en las bandas Z del músculo, como consecuencia de la falta de condición física relacionada con el dolor muscular (Le Goff, 2006; Sánchez-Domínguez et al., 2015) lo que justifica que el ejercicio signifique algo de alivio para el dolor en FM.

4. TERAPÉUTICA DE LA FIBROMIALGIA

El tratamiento o terapéutica del síndrome de FM se basa en el alivio de los síntomas debido a que aún no se conoce del todo la etiología, ésta va encaminada a tratar de disminuir principalmente el dolor, así como a reducir el mayor número de síntomas asociados (Díaz de Torres y López, 2011). Es de gran importancia mencionar que el tratamiento de este padecimiento debe ser multidisciplinario, para que sea eficaz y mejore la calidad de vida del paciente (Russell, 2010).

4.1 Terapia no farmacológica

Pretende mejorar la habilidad funcional y la calidad de vida de las personas con FM. Sus pilares son: la terapia psicológica, la educación, la fisioterapia y la terapia ocupacional (Carville et al., 2015; CNETS, 2009).

4.1.1 Terapia psicológica

La implicación de la psicología en las enfermedades médicas ha ido adquiriendo un papel muy importante y más aún en procesos que van acompañados de dolor, debido a que generan un cambio en el estado general de los individuos que las padecen, entre dichas enfermedades, se encuentra la FM (Del Valle, 2011). La Psicología Basada en Evidencia (PBE) ha demostrado que la Terapia Cognitivo-Conductual (TCC) es adecuada para tratar este padecimiento (Bennet y Nelson, 2006; Bradley, 1989; Carville et al., 2015; García-Bardón et al., 2006).

La TCC es un enfoque de psicoterapia que se desarrolló entre mediados y finales del siglo XX. Esta terapia está orientada a modificar “aumentando o reduciendo” comportamientos, pensamientos, sentimientos, y que está orientada hacia el presente, sin hacer mayores exploraciones en el pasado (Beck et al., 2005; García-Bardón et al., 2006).

“La terapia va dirigida a controlar los aspectos emocionales (ansiedad y depresión, principalmente), cognitivos (la percepción de la propia eficacia, la creencia para manejar los síntomas de la FM), conductuales (actividades ordinarias que se ven reducidas o eliminadas como consecuencia de la FM) y sociales (impacto de la enfermedad en la esfera socio-familiar del paciente)

...Las técnicas que se emplean son: afrontamiento del dolor (relajación, desfocalización, reestructuración cognitiva) para cambiar las cogniciones desadaptativas, controlar los síntomas y disminuir la tensión y, por lo tanto, el dolor (García-Bardón et al., 2006, p .41).

De acuerdo con la IASP (2009), p.1-2. La terapia cognitiva-conductual es actualmente el tratamiento psicológico más ampliamente utilizado para el dolor persistente. Comprende varios pasos:

- El primer paso. Educación sobre el dolor: el dolor se describe como una experiencia sensorial y emocional compleja que se ve afectada por los pensamientos, sentimientos y conductas del paciente. Los pacientes entienden como estos procesos influyen sus propias respuestas al dolor y comienzan a reconocer la función que tener en el control del dolor.
- El segundo paso es formar al paciente para que desarrolle una o más habilidades para manejar el dolor. Para cada habilidad, el terapeuta proporciona una lógica educativa, instrucción básica, y práctica guiada y comentarios posteriores.
- El tercer paso de la formación es la práctica en casa de las habilidades aprendidas. Al principio, se recomienda a los pacientes que practiquen en situaciones no exigentes y luego que apliquen sus habilidades a tareas más difíciles.
- El último paso de la formación consiste en ayudar a los pacientes a desarrollar un programa para continuar practicando las habilidades después de finalizada la formación y a vencer contratiempos y recaídas en sus esfuerzos por afrontar el dolor.

Bennet y Nelson realizaron una revisión sobre 13 programas de TCC solos o en combinación con otro tipo de terapia psicológica; en la mayoría de los estudios se demuestra la efectividad de la TCC relacionada con la FM, especialmente cuando es parte de un programa más amplio de tratamiento (Bennet y Nelson, 2006).

4.1.2 Educación / Orientación

De acuerdo con la OMS, el objetivo de la educación u orientación es que los profesionales de la salud, principalmente los psicólogos en colaboración con otros profesionales de la salud (multidisciplinariedad) brinden conocimientos a los pacientes sobre alguna enfermedad crónica que padezcan, y proporcionarles herramientas, recursos o habilidades necesarios para que los adapte a su vida cotidiana y así mejore su calidad de vida (OMS, 2011).

Según Bennett en el año 2002, p.184, menciona que los elementos que se deben considerar un programa educativo son:

- Hacer validos los síntomas.
- Hacer énfasis en la naturaleza no destructiva de la FM.
- Mencionar que no es posible aún erradicar todos los síntomas.
- Hablar sobre las opciones de tratamiento farmacológico y no farmacológico.
- Guiar sobre el mejor tratamiento eficaz basado en evidencia.
- Enseñar técnicas de meditación y relajación.
- Hablar sobre higiene del sueño.
- Hablar sobre adherencia terapéutica.
- Hablar sobre la estimulación de las actividades, sentimientos de culpa, y la mejora de la asertividad.

4.1.3 Fisioterapia y Terapia ocupacional

La fisioterapia ha dado evidencias de que los pacientes con FM pueden integrar programas de ejercicio individualizados (Carville et al., 2015), éste se basa en el ejercicio terapéutico grupal, trabajando la movilidad y la percepción corporal, aumentando el bienestar, disminuyendo los puntos dolorosos, contracturas, fatiga e irritabilidad de los pacientes (Maddali et al., 2010). Una adaptación gradual a un programa rutinario de ejercicios progresivos que alterne el programa de ejercicios se tolera habitualmente mejor (Carville et al., 2015).

Los objetivos del tratamiento y/o gestión más frecuente para los terapeutas ocupacionales van enfocadas hacia aumentar las actividades funcionales, la educación y el asesoramiento del paciente, fomentar las habilidades de afrontamiento – por mencionar algunas-, mientras que para los fisioterapeutas estas van encaminadas hacia aumentar la tolerancia hacia el ejercicio, reducir el dolor, mejorar la capacidad funcional, ayudar a la relajación. Cabe mencionar que estas actividades no difieren mucho y es por eso la necesidad del trabajo interdisciplinario (Sim & Adams, 2003).

Árcos y colaboradores, proponen un ensayo clínico donde analizan la efectividad del ejercicio aeróbico implementado con técnicas de relajación, el cual muestra que 10 semanas de estudio proporcionan una reducción significativa de la ansiedad y una mejora del descanso nocturno y la calidad de vida (Árcos et al., 2011).

4.1.4 Otros

Se recomienda que el abordaje transdisciplinario que incorpora diferentes estrategias para reducir el dolor y capacidad funcional, deba ser empleado en pacientes que no responden al tratamiento habitual. Según la CNETS (2009) y la National Guideline Clearinghouse (NGC, 2005), se pueden ofrecer tratamientos como:

- Hipnoterapia
- Acupuntura
- Hidroterapia
- “Biofeedback” o biorretroalimentación
- Meditación
- Yoga
- Tai-Chi, entre otras.

Cabe mencionar que los estudios de estas intervenciones son heterogéneas, con riesgo de sesgos y aún demasiado escasos para recomendar estos tratamientos en la práctica cotidiana (Porro, 2015).

4.2. Farmacológica

Se han utilizado una gran variedad de fármacos para el tratamiento de la FM, sin embargo, solo pocos de estos han demostrado cierta eficacia de forma consistente, y según la FDA (Food and Drugs Agency, por sus siglas en inglés) aún no existe tratamiento aprobado (Arnold et al., 2002; Carville et al., 2015; CNETS, 2009). En el tratamiento farmacológico se han empleado, anti-inflamatorios no esteroides (AINEs), antidepresivos, opioides, etc. (CNETS, 2009; NGC, 2005). Donde los fármacos de primera línea son los antidepresivos tricíclicos, seguido de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y noradrenalina (Arnold, 2006; Choy et al., 2011).

4.2.1 AINEs

Los AINEs se encuentran entre los fármacos más prescritos para el tratamiento del dolor en todo el mundo (Batlouni, 2010); su mecanismo de acción es explicado por la inhibición de las ciclooxigenasas (COXs), las cuales son enzimas que permiten al organismo la producción de prostaglandinas y tromboxanos a partir del ácido araquidónico, algunos de esos eicosanoides participan en la patogenia del dolor, la inflamación y la fiebre, así también son responsables de los efectos adversos característicos de estos fármacos (Flórez et al., 2014). Los AINEs se pueden clasificar en varios grupos según su similitud química (Tabla 13). Su actividad principalmente es antiinflamatoria, analgésica y antipirética, cuyos objetivos primordiales son dos: en primero lugar es disminuir el número de síntomas y el mantenimiento de la función, y en segundo lugar la reducción de la progresión del daño, de tal manera que su uso para el tratamiento de los trastornos que van acompañados de dolor de tipo agudo y crónico es apropiado (Katzung, 2012), entre ellos osteoartritis, artritis reumatoides y disturbios musculoesqueléticos como la FM (Batlouni, 2010).

Tabla 13. Clasificación de los AINE's

Ácidos	No ácidos
Salicilatos (ácido acetilsalicílico)	Paraaminofenoles (paracetamol)
Ácidos acéticos (diclofenaco)	Pirazolonas (metamizol)
Ácidos Propiónico (ibuprofeno)	Inhibidores de la Cox-2
Oxicam (piroxicam)	Sulfonamida (colexib)
Piridina (clonixina)	Metilsulfonifenilo (etoricoxib)

Modificada de Flórez, 2014.

Varios AINEs tienen acción específica sobre la médula espinal, bloqueando la sensibilidad al dolor, sin embargo, no hay evidencia suficiente de que la administración de estos fármacos sean un medicamento de primera elección, sino más bien en combinación con otro tipo de fármacos (National Guideline Clearinghouse, 2005). La administración de AINEs tales como el paracetamol es de los fármacos más utilizados para tratar el dolor con FM (Wolfe et al., 2000); el paracetamol combinado con el tramadol comparado con el placebo producen una reducción en la severidad del dolor (Bennet et al., 2003).

4.2.2 Antidepresivos

Los fármacos de esta categoría se han utilizado para tratar principalmente trastornos depresivos clásicos (Katzung, 2012), sin embargo, su uso también se ha aplicado para otras patologías, tales como el trastorno obsesivo-compulsivo, trastornos de ansiedad, trastornos alimenticios (bulimia y anorexia), trastornos de dolor, síndrome de fatiga crónica, entre otros (Heerlein, 2002, Katzung, 2012). En la actualidad se dispone de una amplia variedad de grupos químicos de antidepresivos (Heerlein, 2002; Katzung, 2012; Retamal, 2001):

a) Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRs)

El principal mecanismo de los ISRs es inhibir el transportador de serotonina (SERT), dicha inhibición de la recaptación aumenta inicialmente la disponibilidad de 5-HT en el espacio sináptico, lo que posteriormente produce

“down-regulation” de los mismos receptores, incrementando finalmente la transmisión neta serotoninérgica (Heerlein, 2002; Katzung, 2012).

b) Inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (ISRN)

Todos los ISRN se unen a los transportadores de SERT y noradrenalina (NET), actuando como inhibidores combinados de la recaptación de 5-HT y NE (Heerlein, 2002; Katzung, 2012).

c) Antidepresivos tricíclicos (ADT)

Los ADT son fármacos no selectivos debido a que interactúan por lo menos en cinco niveles. Dos de ellos actúan de manera similar a los ISRN. Los otros tres niveles tienen que ver con efectos antagonistas al tener afinidad por otros receptores tales como la histamina, acetilcolina y dopamina (Katzung, 2012; Retamal, 2001).

d) Antagonistas de 5-HT₂

Trazadona bloquea los receptores α_2 de la neurona presináptica lo cual genera un aumento en la liberación de noradrenalina, así mismo bloquea receptores 5-HT₂, haciéndola similar a nefazodone. El incremento de la liberación de 5-HT, mediado por la estimulación noradrenérgica, deja mayor disponibilidad del neurotransmisor en los otros receptores para 5-HT (Heerlein, 2002; Retamal, 2001).

e) Inhibidores de la monoaminoxidasa (iMAO)

Este grupo de fármacos actúan al inhibir a la monoaminoxidasa (MAO) en las neuronas, aumentando así el contenido de monoaminas. Las MAO son enzimas localizadas en las mitocondrias de las células cuya función consiste en la degradación de los neurotransmisores, tales como: NE, A, DA y 5-HT (Katzung, 2012; Retamal, 2001).

Se recomienda el uso de ISRs como tratamiento de primera línea, tales como fluoxetina, ya que existe evidencia de que reducen el dolor, y mejora los síntomas asociados con trastornos del sueño, fatiga, depresión, entre otros (Fibromyalgia Treatment Guideline, 2005). También se recomienda el uso de fluoxetina (ISRs) con amitriptalina (ATC) uno por la mañana y otro por la noche, respectivamente (National Guideline Clearinghouse, 2005).

Existe evidencia del uso de otros antidepresivos en el tratamiento eficaz de la FM, por ejemplo, ISRs (fluoxetina, paroxetina), ISRN (duloxetina), ATC (amitriptalina) al reducir varios síntomas comorbidos de la FM (Carville et al., 2015; CNETS, 2009; National Guideline Clearinghouse, 2005)

4.2.3 Opiáceos

Estos fármacos se obtienen de la adormidera *Papaver somniferum* y de *Papaver album*. Los opioides incluyen agonistas puros (morfina, la heroína, la petidina, la metadona, el fentanilo y sus derivados), agonistas parciales (la buprenorfina) y antagonistas (naloxona y naltrexona) (Katzung, 2012).

Los opioides producen un efecto analgésico debido a que se unen a receptores acoplados a proteínas Gi específicas que se localizan en el cerebro y en la médula espinal (regiones involucradas en la transmisión y regulación de los estímulos dolorosos). Se sabe que algunos efectos pueden ser mediados por receptores opioides sobre las terminaciones nerviosas sensoriales periféricas (Katzung, 2012) por lo que hay moderada evidencia sobre el efecto de los fármacos parcialmente opioides, como el caso del tramadol, para el manejo como fármaco único o combinado (Díaz de Torres y López, 2011).

4.2.5 Otros

Otros fármacos en los cuales se ha estudiado su eficacia en el control de los síntomas de la FM son los anticonvulsivantes, relajantes musculares, las benzodiazepinas, fármacos homeopáticos y otros complementarios, tales como los suplementos alimenticios (Rivera-Redondo, 2008), con respecto a estos últimos.

“Existe un amplio uso de medicinas alternativas y complementarias en el tratamiento de la FM. Desde el punto de vista farmacológico, se emplean con frecuencia productos naturales no considerados como fármacos, pero que en realidad poseen principios activos específicos que sí lo son” (p.26).

4.3 TERAPÉUTICA MULTIDISCIPLINAR

Los tratamientos multidisciplinares son los que han demostrado mejor eficacia, debido a que combinan ambas terapias las no farmacológicas y farmacológicas (Tabla 14):

“Los tratamientos que combinan ejercicio físico, psicoterapia y tratamiento farmacológico mejoran la calidad de vida y la capacidad para realizar las actividades de la vida diaria de los pacientes con FM, con un grado de evidencia fuerte a moderada” (Alegre de Miquel et al., 2005 citado en Rivera et al., 2006, p. s36).

Tabla 14. Evidencias disponibles sobre tratamientos multidisciplinares

Tipo de evidencia	Tratamientos
Evidencia fuerte	Antidepresivos tricíclicos y ciclobenzaprina Ejercicio aeróbico + psicoterapia Tratamientos psicológicos
Evidencia moderada	Analgésicos (tramadol con o sin paracetamol) ISRs (fluoxetina) Ejercicio aeróbico
Evidencia limitada o incongruente	ISRs (citalopram) o IRSN (duloxetina, milnacipram) Tropisetron, ritanserina, 5-hidroxitriptófano, pregabalina, oxibato sódico, hormona del crecimiento Campos electromagnéticos, acupuntura, homeopatía, suplementos alimenticios (flavonoides)
Ausencia de evidencia	AINEs, opioides mayores, Benzodiacepinas S-adenosil metionina, corticoides, melatonina, deshidroepiandrosterona Quiropraxia, osteopatía, ozonoterapia

Modificada de Rivera et al., 2006.

5. HERBOLARIA EN FIBROMIALGIA

5.1 Uso tradicional de plantas medicinales

Originalmente la historia natural es una actividad ancestral que se implementó para generar conocimiento y comprensión de la naturaleza y del lugar que en ella ocupa el hombre, en la cual este concepto designa los registros e información sistematizada sobre tres reinos: mineral, vegetal y animal. Para el año de 1522 la historia natural de México quedó formalmente escrita en el “Códice de la Cruz - Badiano” que fue el primer libro médico mexicano, así como el trabajo inicial de la tradición naturalista en América (Fig. 10) (García-Aldrete, 2002)

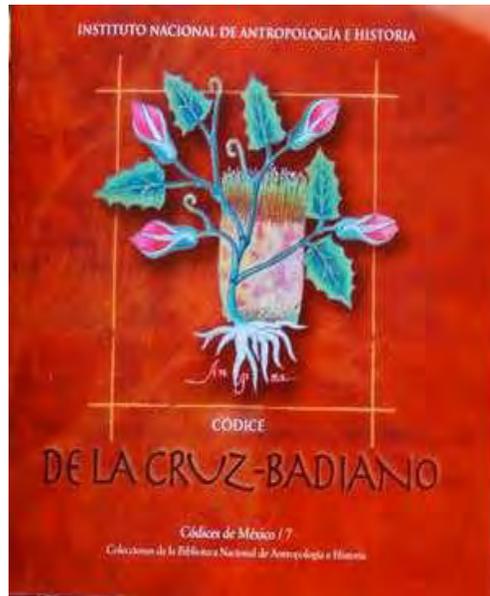


Figura 10. Códice de la Cruz – Badiano.
(Tomado del Boletín 629 del INAH, 2009)

Según la OMS la medicina tradicional es:

“todo el conjunto de conocimientos, aptitudes y prácticas basados en teorías, creencias y experiencias indígenas de las diferentes culturas, sean o no explicables, usados para el mantenimiento de la salud, así como para la prevención, el diagnóstico, la mejora o el tratamiento de enfermedades físicas o mentales” (OMS, 2000, p. 1)

Cabe mencionar que también hace referencia a la medicina complementaria / alternativa y la define como:

“un conjunto amplio de prácticas de atención de salud que no forman parte de la propia tradición del país y no están integradas en el sistema sanitario principal (OMS, 2000. p.1).

En todo el mundo, el uso del conocimiento de la herbolaria es una práctica de la vida cotidiana como alternativa terapéutica para curar enfermedades (Martínez, 2015). De interés especial para este trabajo son las plantas medicinales para el

alivio del dolor (Fig. 11). En los últimos años se ha estudiado el efecto en la salud de los posibles compuestos bioactivos presentes en las plantas y es posible asegurar que existe más información sobre sus propiedades funcionales, medicinales y/o toxicológicas (Shahido et al., 1992). Las plantas medicinales producen subproductos que son propios del metabolismo secundario de las mismas, los cuales ejercen funciones de protección contra condiciones climatológicas o contra depredadores, promoviendo así su conservación y vida. Éstos también pueden jugar el rol de principio activo para determinados síntomas y/o patologías. En este mismo sentido se pueden utilizar diversas partes, la planta en su totalidad, partes aéreas, flores o inflorescencias, hojas, tallos, frutos, semillas, brotes, raíz -por mencionar algunos- (Mata et al., 2000, citada en Carballo, 2009). En general, un gran porcentaje de los grandes medicamentos de patente existentes en el mercado tienen sus orígenes y descubrimientos en productos propios de la naturaleza como lo son las plantas. En su mayoría, los metabolitos secundarios pueden ser clasificados dentro de seis grupos, de acuerdo con su base biosintética: fenilpropanos, acetogeninas, terpenoides, esteroides, alcaloides y flavonoides (Domínguez, 1973 citado en Martínez, 2008).



Figura. 11. Herbolaria mexicana para el tratamiento del dolor.

(Tomada de Martínez, 2015).

5.2 Flavonoides

Los flavonoides son metabolitos secundarios de las plantas que generalmente son conocidos y utilizados como pigmentos vegetales, fueron descubiertas por el Premio Nobel en bioquímica Dr. Albert Szent-Gyorgi, quien les denominó en un principio como "vitamina P". El Dr. Szent-Gyorgi descubrió que los flavonoides favorecen la función de la vitamina C, mejorando su absorción y protegiéndola de la oxidación. Los flavonoides comprenden varias clases de sustancias naturales, entre las cuales están muchas de las que les confieren colores amarillo, naranja, rojo, violeta y azul, a muchas flores, hojas y frutos (Spencer, 2008).

Los flavonoides están compuestos de dos anillos fenilos (A y B), ligados mediante un anillo pirano (C) (Andersen & Markham, 2006) lo cual forma un esqueleto de difenilpiranos: C6-C3-C6 (Fig. 12)

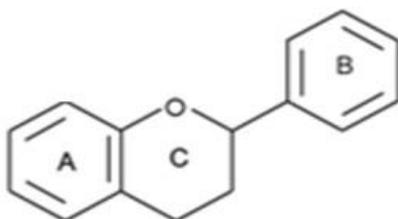


Figura 12. Estructura general de los flavonoides (Modificada de López, 2002).

5.2.1 Clasificación

Los flavonoides según las isomerizaciones y los grupos funcionales que les son adicionados se clasifican en más de 10 clases de subtipos (Tabla 15).

Tabla 15. Subtipos de los flavonoides

Flavonoide	Estructura básica
Chalconas	
Dihidrochalconas	
Auronas	
Flavonas	
Flavonoles	
Dihidroflavonoles	
Flavanonas	
Flavanol	
Flavandioles o Leucoantocianidinas	
Antocianidina	
Isoflavonoides	
Biflavonoides	

Modificada de Pérez-Trueba, 2003.

5.2.2 Efectos biológicos y/o terapéuticos

Las plantas medicinales contienen compuestos bioquímicos que al hacer interacción con los organismos vivos son capaces de generar un efecto terapéutico o pueden ser útiles como materia prima para producir o sintetizar medicamentos. La literatura demuestra que los flavonoides poseen un amplio espectro de efectos terapéuticos, entre sus acciones están las de: antiperoxidativos, antiarrítmicos, anti-isquémicos, antifúngicos (Cartaya y Reynaldo, 2001), vasodilatadores (Ibarra-Alvarado et al., 2010) y antiespasmódicos (Grahm, 1999; González-Trujano et al., 2012). En lo que se refiere a SNC se reconocen sus propiedades como: neuroprotectores (Spencer, 2008; Vafeiadou et al., 2009), antioxidantes (Cárdenas-Rodríguez et al., 2014; Ibarra-Alvarado et al., 2010; Pérez-Truebada, 2003), antidepresivos (Bonilla-Jaime et al., 2015), ansiolíticos (Pérez-Ortega et al., 2005), antinociceptivos y antiinflamatorios (Carballo et al., 2010; Hernandez-Leon et al., 2015; Martínez et al., 2011); potenciadores del sueño (Pick et al., 1991; Fernández et al., 2005), -por mencionar algunos-.

5.3 Productos naturales en la terapéutica de la FM.

Una revisión reporta evidencias del potencial uso de tratamientos naturales para la FM (De Silva, et al., 2010), tales como:

Las antocinidinas son flavonoides derivados de la uva y arándanos. Se ha estudiado su actividad para el tratamiento de enfermedades crónicas tales como la FM y su uso es aprobado en el Reino Unido bajo el nombre comercial de “Colladeen”, ya que disminuye los síntomas asociados en la FM.

Capsaicina es el principio activo del chile. En un estudio evaluaron la aplicación en crema denominada “Zostricx” en pacientes con FM, al parecer los investigadores concluyeron que, si es efectivo debido a que hubo mejoría en el dolor o calidad del sueño, sin embargo, debido a su aplicación tópica los pacientes refirieron sensación de quemazón y este se reportó como un efecto adverso.

Homeopatía. En este estudio se evaluaron diferentes sustancias en pacientes diagnosticados con FM, una de ellas fue Rhus. Los pacientes que recibieron el tratamiento activo tuvieron significativamente un menor número de puntos sensibles, la mejora del dolor y en el sueño. En un segundo ensayo se les administró un remedio de *Arnica montana*, *Bryonia alba* y *R. toxicodendron*. Los tratamientos homeopáticos mejoraron significativamente el dolor y el sueño en comparación con el grupo placebo.

5.4 Quercetina

La quercetina es un flavonoide tipo denominado químicamente como 2-(3,4-dihidroxifenil) -3,5,7-trihidroxi-4H-1-benzopirano-4-ona (Fig. 13) (Eurlund, 2002; Metodiewa & Segura, 1999):

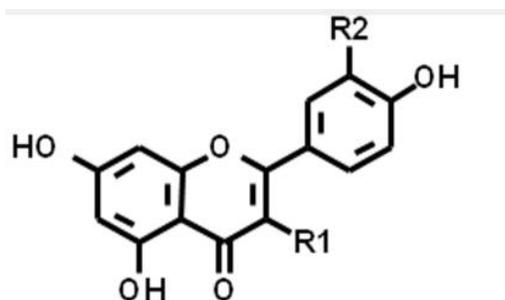


Figura 13. Estructura química de la quercetina.

(Tomada de Calixto, 2012).

La quercetina pertenece al grupo de los flavonoles, fue identificado inicialmente en una planta del género *Quercus* (Bruneton, 1993), no obstante, se le puede aislar de muchas especies; por ejemplo: *Ginkgo biloba*, *Tilia* spp., *Aesculus hippocastanum*, etc (MERCK, 2000).

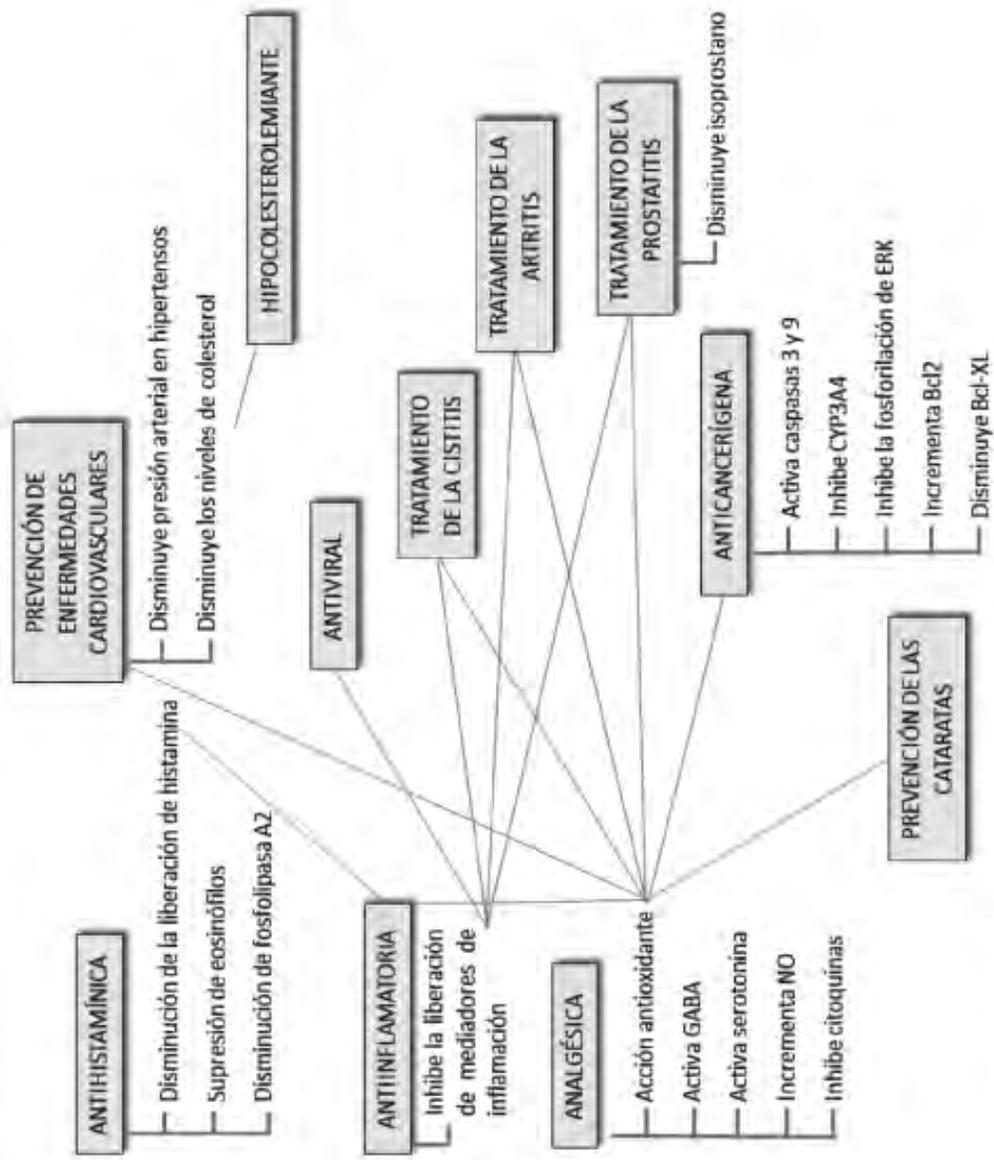
Este flavonoide se puede encontrar además en alimentos que ingerimos en nuestra vida diaria, tales como: manzana, cebolla roja, col, apio, ciruela, fresa, uva, brócoli, jitomate, vino tinto, y té verde (Eurlund, 2002; Metodiewa & Segura, 1999).

El consumo de quercetina a través de la dieta está relacionado con una mejora de ciertas enfermedades. Se debe tener en cuenta que la cantidad ingerida a través de la alimentación es muy baja en comparación con la que se utiliza en los trabajos experimentales como terapéutica (Vicente-Vicente, et al., 2013).

Entre las propiedades terapéuticas que particularmente posee la quercetina, se han reportado su actividad antioxidante, cardiovascular, antitumoral, inmunológica, antiviral (MERCK, 2000), anti-nociceptiva y anti-inflamatoria (Martínez et al., 2009). Una revisión que realiza Vicente-Vicente y colaboradores en 2013, explican sus efectos y un posible mecanismo de acción (Fig. 14).

En cuanto a su perfil de seguridad no se conocen o han reportado efectos de toxicidad, mutagenicidad y carcinogenicidad *in vivo*. La administración oral de quercetina en ratas de entre 40-1900 mg/Kg/día, no produjo alteraciones en el periodo de vida (2 años), así como tampoco señales de toxicidad. En cuanto a la mutagenicidad no se detectó ningún efecto muta génico. Finalmente, estudios recientes efectuados en ratas alimentadas con quercetina por encima del 1% por 410 días no evidenciaron ninguna anomalía relacionada con carcinogénesis en los animales (MERCK, 2000).

Cabe hacer mención que muchos son los estudios que se han realizado con plantas y su eficacia en el alivio del dolor, denominado como antinocicepción en los modelos experimentales. Sin embargo, como previamente observado son relativamente escasos los productos naturales que se han estudiado en relación a la FM. Lo anterior sugiere la necesidad de la búsqueda de evidencias en la aplicación de remedios herbolarios o productos naturales como los flavonoides de utilidad para el tratamiento de este padecimiento, como ejemplo la quercetina.



GABA, ácido gamma aminobutírico; NO, óxido nítrico; ERK, kinasas reguladas por señales extracelulares; CYP3A4, citocromo P450 3A4; Bcl2, célula del linfoma B; Bcl-XL, célula del linfoma B extra grande.

Figura 14. Propiedades terapéuticas de la quercetina y sus posibles mecanismos de acción. (Tomada de Vicente-Vicente et al., 2013).

6. Modelos experimentales

El humano ha tenido la necesidad de crear y usar modelos animales cuya finalidad es la búsqueda y ampliación del conocimiento científico (Mrad de Osorio, 2006), gracias a ello se ha hecho un gran avance en la investigación básica y clínica que ha permitido dar evidencia de los tratamientos terapéuticos a muchas enfermedades (Cardozo de Martínez et al., 2007), cabe mencionar que no se debe descuidar la parte bioética que conlleva el uso de animales, cuya condición primordial es el respeto por su vida (Mrad de Osorio, 2006). Para que estos modelos experimentales sean validados deben cumplir con ciertas características (De Santana et al., 2013; Nagakura et al., 2009; Sluka, 2010), entre las más destacadas son:

- ✓ Validez de constructo: El modelo debe inducir el estado de la enfermedad de acuerdo a su etiología (Sluka, 2010), en este caso con la posible etiología de la FM “depleción de aminas biogénicas” (Nagakura et al., 2009).
- ✓ Validez aparente: El modelo experimental debe de reproducir los signos clínicos de la patología (De Santana et al., 2013), en este caso el dolor crónico y los síntomas concomitantes (ansiedad, depresión, fatiga, etc) (Nagakura et al., 2009).
- ✓ Validez de predictibilidad: El modelo debe ser un buen predictivo para que los tratamientos sean eficaces (De santana et al., 2013), es decir, que los tratamientos pre-clínicos reproduzcan respuestas similares a los tratamientos usados en la clínica de pacientes con FM (Nagakura et al., 2009).

Existen diferentes modelos experimentales para el estudio del dolor (Wilkes, 2012) los de interés para este trabajo de investigación son los que reproducen el síndrome de FM. Estos modelos son inducidos por varios métodos que incluyen, estrés repetido (por frío o sonidos impredecibles), daño muscular (inyección de solución salina acidificada) depleción de aminas biogénicas (mialgia inducida por reserpina) (De Santana et al., 2013; Wilkes, 2012).

6.1 Estrés repetido por frío.

Este modelo fue inicialmente usado para evaluar el desequilibrio autonómico de respuesta a cambios bruscos a la temperatura o bien sensaciones térmicas. Expuestos a las condiciones del modelo los animales presentan disminución de la presión arterial, conductas similares a la depresión, e hiperalgesia (Kita et al., 1975; Ohara et al., 1991). Con esos antecedentes Nishiyori y Ueda en el 2008 implementaron este modelo en la FM, encontrando resultados positivos (Nishiyori & Ueda en el 2008).

6.2 Estrés por sonidos impredecibles.

Los animales de experimentación se colocan en una caja de resonancia durante 30 min, en ésta están expuestos a sonidos impredecibles de 20 a 105 decibeles (dB). Las ratas estresadas por este medio presentan un agravamiento de sustancias analgésicas inducidas por la prueba de estímulos mecánicos en la extremidad y por presión en el músculo; al igual presentan ansiedad e hipersensibilidad visceral (Green et al, 2011; Khasar et al, 2005).

6.3 Inyección Intramuscular de solución salina ácida.

En este modelo de FM, a las ratas se les administra solución salina acidificada (pH 4.0), en el músculo gastronecmio con el objetivo de evaluar hiperalgesia a diferentes estímulos (térmicos, mecánicos y táctiles). Los animales a los que se les presentan estos estímulos responden a estímulos táctiles y mecánicos, pero no térmicos (Sluka, 2001).

6.4 Inducción de mialgia por reserpina

Nagakura et al., (2009) menciona en su artículo titulado “Biogenic amine depletion causes chronic muscular pain and tactile allodynia accompanied by depression: A putative animal model of Fibromyalgia” que establecieron un modelo de FM inducido farmacológicamente mediante la utilización de reserpina como una de las etiologías sugeridas para los pacientes de este tipo de padecimiento.

La reserpina es un alcaloide que se obtiene de la raíz del arbusto *Rawolfia serpentina*, que actúa en las terminaciones nerviosas posganglionares (VADEMECUM, 2013), su mecanismo de acción es básicamente ser un depletador de las aminas biogénicas (DA, NE, 5-HT) ya que se une fuertemente y de forma irreversible a las vesículas de almacenamiento rompiendo estas, así los neurotransmisores quedan disponibles para ser metabolizados por la MAO y COMT, es decir, se va a inhibir el transportador vesicular de monoaminas (VMAT 1 o 2) (Peri & Mangipudy, 2014) a través de una bomba de protones (el gradiente de protones consiste en: que por cada 2 protones por ciclo se libera una molécula del neurotransmisor en uso (Hakeem et al., 2013], lo cual impide que las concentraciones de los neurotransmisores se vehiculen y se derramen en el citoplasma quedando a merced de la MAO Y COMT para ser metabolizadas (Peri & Mangipudy., 2014). El resultado de los efectos de la reserpina sobre las aminas biogénicas es la disfunción en funciones del SNC y SNP (VADEMECUM, 2013).

“La administración repetida de reserpina (1 mg/kg, s.c., una vez al día, durante tres días consecutivos) provoca una disminución significativa en el umbral de presión muscular y la alodinia táctil (estos umbrales fueron evaluados de acuerdo a los modelos de Schäfer et al., 2003 & Choi et al., 1994, respectivamente). Dichos umbrales se mantienen disminuidos durante una semana, reproduciéndose tanto en ratas macho como en ratas hembra. Este régimen de inducción disminuye la cantidad de aminas biógenas (DA, NE y 5-HT) en la médula espinal, el tálamo y la corteza prefrontal, que están profundamente involucrados en el procesamiento del dolor. También aumenta significativamente el tiempo de inmovilidad en la prueba de nado forzado, lo que es un indicativo de depresión, un síntoma común de la FM comórbida” (Nagakura et al., 2009, p. 26).

Uno de los criterios para la evaluación de dolor en la FM, es la palpación en ciertos puntos hipersensibles (Wolfe et al., 1990). De acuerdo con lo expresado en el modelo experimental, la evaluación del dolor se realizó a través de la cuantificación de los umbrales de dolor a estímulos mecánicos (prueba de presión muscular) y estímulos térmicos (prueba de acetona) (Nagakura et al., 2009) como se explica en la siguiente sección:

6.4.1 Umbral de respuesta a estímulos mecánicos (presión muscular)

Esta prueba de presión muscular fue caracterizada por Schäfers et al., 2003. Publicado bajo el título de “intramuscular injection of tumor necrosis factor-alpha induces muscle hyperalgesia in rats”. El método modificado por Nagakura et al., 2009, consiste en:

1. La inmovilización de las ratas se hizo dentro de un trapo de algodón (Fig. 15).



Figura. 15 Inmovilización*

2. Seleccionando la extremidad posterior derecha de la ratas, se colocó a la altura del músculo gastronecnio medio en un analgesímetro “Randall Selitto” de la marca Ugo Basile (Fig. 16)



Figura 16 Localización de músculo gastronecnio*

3. El analgesímetro cuenta con un pedal, el cual al presionarlo genera una presión uniforme, de tal manera que esta incrementa gradualmente (máx 300 g). La presión en dicho músculo provoca la retirada de la extremidad o una vocalización como conducta nociceptiva. La intensidad de la presión que causa una reacción de escape se define como el umbral de retirada (Fig. 17).



Figura 17 Umbral de presión muscular*

4. La prueba se realizó durante 3 veces consecutivas, con un intervalo de 1 min entre cada prueba. La media de 3 mediciones se calculó para obtener el umbral de retirada (Fig. 18).



Figura 18. Mediciones y entrenamiento*

5. Las ratas fueron entrenadas durante tres días previos al día de la experimentación.

* Las imágenes pertenecen a: Correa-Roan, LE 2016.

6.4.2 Umbral de respuesta a estímulos térmicos (frío)

La prueba de acetona fue caracterizada por Choi et al., en 1994, bajo el título de “Behavioral signs of ongoing pain and cold allodynia in rat model of neuropathic pain” el método para cuantificar la sensibilidad al frío, modificado por Nagakura, et al., 2009, consiste en:

1. La rata se colocó dentro de un cilindro de acrílico (30cm x 25cm) sobre la parte superior de una rejilla con malla metálica (Fig. 19).



Figura 19 Rejilla metálica*

2. Una jeringa (BD-Plastipack®) se utilizó como adaptador para aplicar 50 µl de acetona en el centro de la superficie plantar de la extremidad posterior derecha (Fig. 20).



Figura 20 Aplicación de acetona*

3. En esta prueba se cuantificó el tiempo que invirtió el animal en sacudir o lamer la extremidad. Esta prueba se realizó durante un minuto tras la aplicación de la acetona, con un intervalo de 5 minutos entre cada prueba, repitiéndose 3 veces la prueba. La media de 3 mediciones se calculó para obtener el umbral de respuesta a estímulos fríos (Fig. 21).



Figura 21 Evaluación de la prueba*

4. Para contar dichas conductas, se utilizó un cronómetro (Daigger®), al momento en que la rata levantaba o lamía la extremidad se pulsaba el start y en cuanto dejaba de realizar la conducta se presionaba stop. Con otro cronómetro se programaba durante 1 minuto para que sonara y se parara la prueba al terminar dicho tiempo (Sper Scientific®) (Fig. 22).



Figura 22 Prueba y entrenamiento*

5. Las ratas fueron entrenadas durante tres días previamente al día de la experimentación

* Las imágenes pertenecen a: Correa-Roan, LE 2016.

7. JUSTIFICACIÓN

El dolor es un problema de salud pública por el alto impacto que presenta en la funcionalidad y calidad de vida del individuo que lo padece. Así entonces, la FM es un problema frecuente en la práctica clínica por su manifestación principal: el dolor; su prevalencia e incidencia real es desconocida, sin embargo, se estima que va de entre 2 y 3%, siendo más frecuente en mujeres (3.4 a 4.9%) que en hombres (0.5 a 1.6%), estos datos son en población de los Estados Unidos, sin embargo, datos similares se reportan en otros países que incluyen a Latinoamérica, y a México.

Dado que los fármacos utilizados actualmente pueden producir efectos adversos o no son eficaces para todo tipo de dolor (tal como es el caso que describen los pacientes con síndrome de FM), es de gran relevancia la búsqueda de alternativas terapéuticas con la misma o mejor eficacia, pero que produzcan la mínima presencia de efectos adversos, en comparación con los que se cuenta en el armamento farmacológico para el dolor.

En la literatura se describe que los productos naturales tales como los de tipo flavonoide, pueden ser una alternativa en el tratamiento del dolor, ello debido a sus propiedades no solo analgésicas, sino también anti-inflamatorias y antioxidantes, antidepresivas y neuroprotectoras.

Con base en los antecedentes, en este estudio se decidió evaluar el efecto analgésico de tipo antialodínico de quercetina en el modelo experimental de FM con la finalidad de encontrar evidencia de su potencial utilidad para la terapéutica del síndrome de FM que tiene fuertemente ligado el componente de dolor.

8. HIPÓTESIS

La administración del flavonoide quercetina producirá un efecto antialodínico en las conductas dolorosas en el modelo experimental de fibromialgia en ratas Wistar macho.

9. OBJETIVOS

9.1 General:

- ✓ Describir el efecto antialodínico del flavonoide quercetina en un modelo experimental de dolor tipo fibromialgia inducido por reserpina en ratas Wistar macho.

9.2 Particulares:

- ✓ Evaluar la conducta de tipo alodínica a estímulos mecánicos y térmicos (al frío) en el modelo experimental de fibromialgia
- ✓ Comparar el efecto antialodínico de la administración de los tratamientos quercetina y fluoxetina en presencia de estímulos mecánicos y térmicos en el modelo experimental de fibromialgia

10. MATERIAL Y MÉTODOS

10.1 Equipo

- Analgesímetro (Randall-Selitto Test, Modelo 12083, Hugo Basile, Italia®).
- Aplicador de Acetona (Jeringa BD-Plastipack ® con adaptación)
- Balanza analítica (Sartorius BL 2105®).
- Balanza granataria (OHAUS. Triple beat 700/800 series®).
- Cilindro de acrílico (30cm*25cm).
- Cronómetro (Daigger ®).
- Cronómetro (Sper Scientific®).
- Jeringas y agujas de diferentes capacidades (BD-Plastipack ®).
- Micropipetas Labpette de diferentes capacidades (Labnet®).
- Rejilla metálica y malla de acero inoxidable.
- Sonicador IS10R-MT (Branson®).
- Vortex Genie 2. (Daigger®).

10.2 Reactivos químicos

- Acetona (JT BAKER®).
- Ácido acético glacial (MERCK®).
- Fluoxetina HCl (BIOQUIMER®)
- Reserpina (SIGMA-ALDRICH®).
- Solución Isotónica de Cloruro de Sodio o solución salina al 0.9% (PiSA®).
- Tween 80 o Polisorbato 80 (SIGMA-ALDRICH®).
- Quercetina al 95% (SIGMA-ALDRICH®).

10.3 Reactivo biológico (Fig. 23)

Ratas machos de la cepa Wistar se utilizaron con un peso corporal de entre 250 a 300 g, las cuales fueron mantenidas a temperatura de $22\pm 2^{\circ}\text{C}$, con un ciclo invertido de luz oscuridad de 12 horas, y con agua y alimento *ad libitum*. El manejo y cuidado de los animales se realizó de acuerdo a lo establecido por la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 (Diario Oficial de la Federación, 2001); también de acuerdo a los lineamientos de los “Estándares Éticos para la Investigación de Dolor Experimental en Animales” (Zimmermann, 1983) y de acuerdo a las reglas internas de operación de la comisión ética en investigación, para el manejo de animales de experimentación en el laboratorios de investigación aprobadas por el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (Mondragón, 2011).

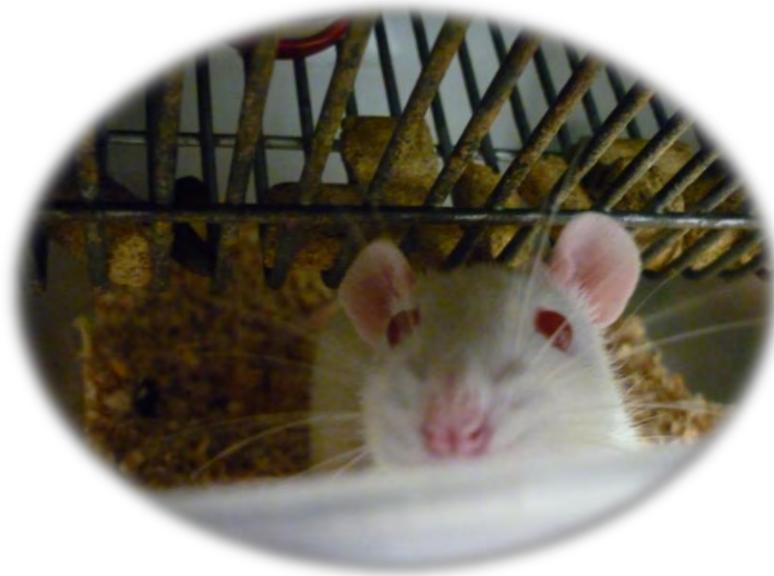


Figura 23 Rata Wistar macho.
(Correa-Roan, LE., 2016).

10.4 Fármacos (Fig. 24)

- ✓ Reserpina: administrada a 1mg/Kg vía subcutánea (s.c.) disuelta en ácido acético glacial y diluida a una concentración final de 0.5% con agua destilada.
- ✓ Quercetina: administrada en 562.3 mg/Kg, vía intraperitoneal (i.p.), fue disuelta en 50µl de tween 80 (Sigma)
- ✓ Fluoxetina: administrada en la dosis de 10 mg/Kg, vía s.c., disuelta en solución salina al 0.9% (NaCl).
- ✓ Vehículo de reserpina: ácido acético glacial diluido a una concentración final de 0.5% con agua destilada.
- ✓ Vehículo de quercetina: tween 80 al 1% en solución salina 0.9% (NaCl).
- ✓ Vehículo de fluoxetina: solución salina al 0.9% (NaCl, Sigma).

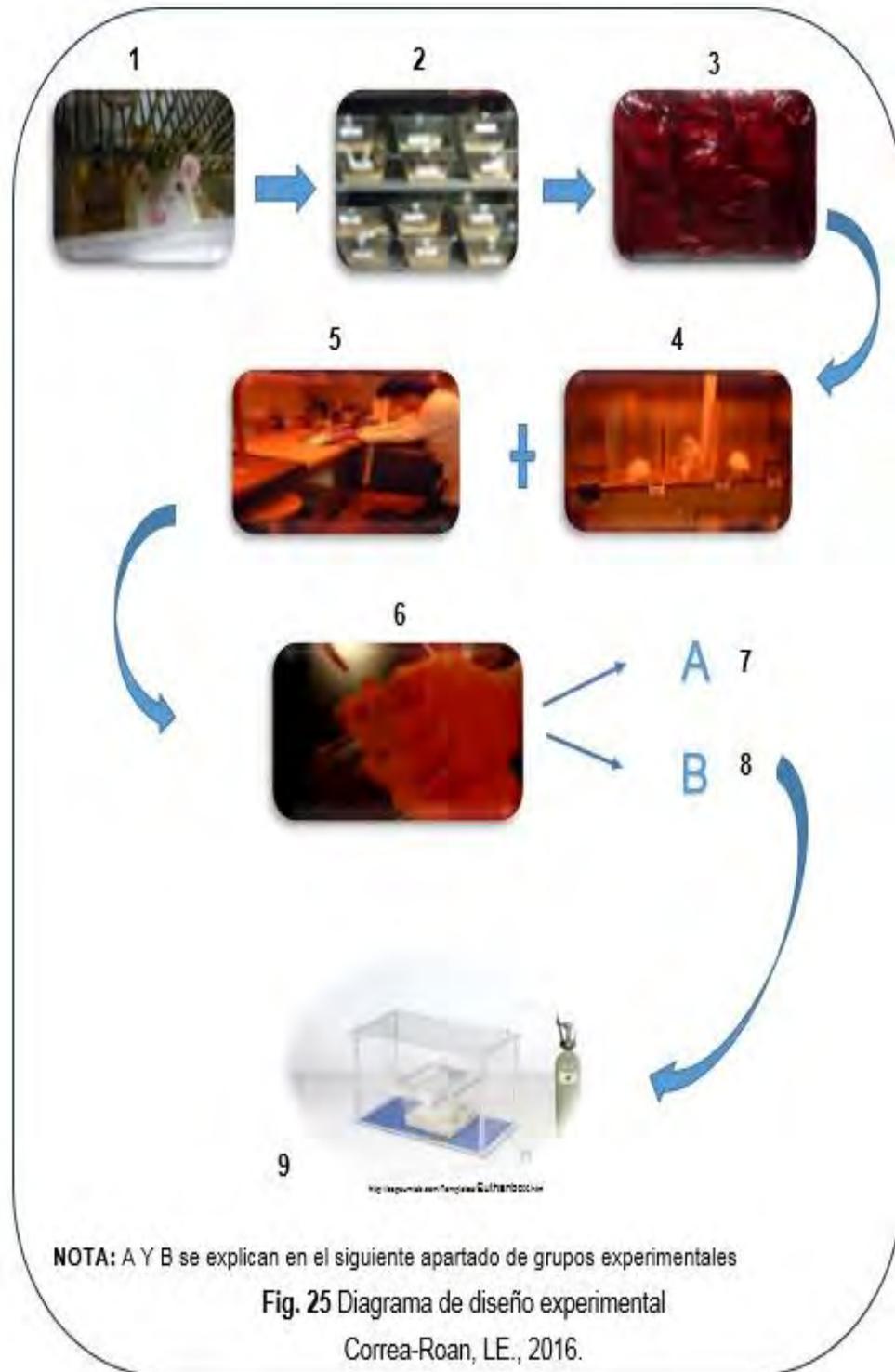


Figura 24 Tratamientos.
(Correa-Roan, LE., 2016).

10.5 Diseño experimental

Los animales experimentales se dividieron en 9 grupos aleatorizados con una n=6 cada uno. Éstos fueron separados en cajas individuales y se mantuvieron en un ciclo invertido de luz-oscuridad durante por lo menos una semana de adecuación. Después de la adecuación al ciclo se procedió a entrenar a los animales experimentales durante tres días consecutivos en la prueba de Randall-Sellito (presión muscular). Mientras que en la prueba de acetona (umbral de respuesta al frío), solo se colocó a las ratas en el cilindro para que se adecuaran al lugar (restricción de movimiento); una vez finalizado este periodo se procedió a tomar los valores basales del umbral de presión muscular y el umbral de respuesta al frío en las pruebas descritas por Schäfer et al., 2003; Choi et al., 1994 respectivamente. Un día después se comenzó la inducción de la fibromialgia experimental con la administración de reserpina durante tres días consecutivos a una dosis de 1 mg/kg, s.c. Posteriormente, los grupos experimentales se dividieron en dos grupos, uno para inducir el modelo de fibromialgia (control sano, reserpina y vehículo de reserpina) y otro para realizar la evaluación de los tratamientos (control sano, reserpina, vehículo de quercetina o fluoxetina, quercetina y fluoxetina). La evaluación se siguió como se describe a continuación en el apartado de modelos experimentales.

Una vez finalizado el periodo de evaluación, los animales de experimentación fueron sacrificados en una cámara de CO₂, este método está descrito y aceptado por la Federación de Universidades para el Bienestar del Animal (1987) (UFAW por sus siglas en inglés: *Universities Federation For Animal Welfare*) y de acuerdo a las reglas internas de operación de la comisión ética en investigación, para el uso y manejo de animales de experimentación en el laboratorios de investigación aprobadas por el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (Mondragón B, 2011) (Fig. 25).



10.6 Grupos experimentales

10.6.1 Inducción del modelo de FM

A. Determinación de la alodinia al estímulo mecánico y térmico (frío)

Esta evaluación se realizó con la finalidad de determinar los cambios que produce la reserpina sobre los umbrales de respuesta ante el estímulo mecánico (presión muscular) y térmico (al frío), para esto se realizó un curso temporal durante 30 días post-inducción cuya finalidad fue conocer y determinar el o los días adecuados para la administración de los tratamientos. Los grupos realizados fueron como sigue (Fig. 26):

- Control sano: No se administró ningún tratamiento, solo se manipuló al animal para la realización de las pruebas experimentales y así determinar que los estímulos aplicados (mecánico y frío) *per se* no modifiquen los umbrales antes mencionados o bien demuestren la respuesta basal.
- Vehículo de reserpina: La administración diaria del vehículo de reserpina (ácido acético glacial al 0.5%) durante tres días consecutivos vía s.c, se realizó para conocer si la administración del vehículo modificaba los umbrales antes descritos.
- Reserpina: la FM experimental se les indujo con reserpina tras la administración durante tres días consecutivos y se realizó para establecer la disminución significativa de los umbrales basales.

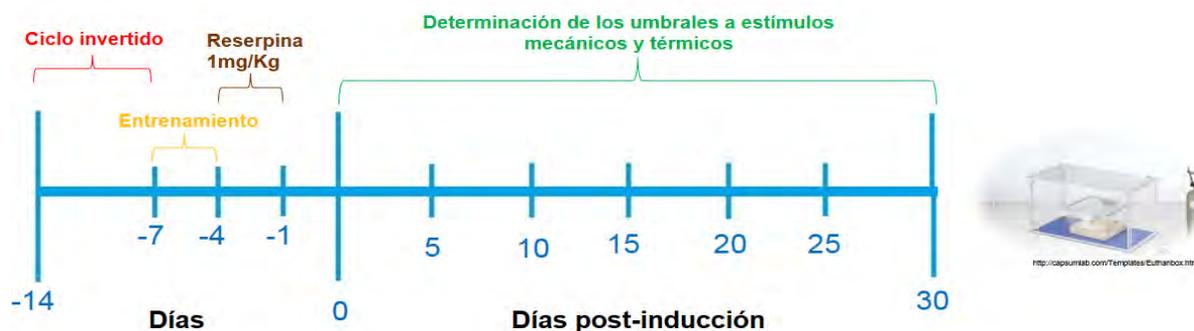


Figura 26. Línea del tiempo de la inducción del modelo experimental (Correa-Roan, LE., 2016).

10.6.2. Evaluación de los tratamientos

B. Efecto antialodínico de quercetina, fluoxetina y los vehículos respectivos en las disminuciones de umbrales a estímulos mecánicos y térmicos (frío)

Con base a los resultados de los cursos temporales se determinó el día para evaluar el posible efecto antialodínico de quercetina y de los diferentes tratamientos sobre las disminuciones en los umbrales inducidos con el modelo de FM experimental. Para esto, previamente se evaluó el umbral basal de estímulo mecánico (presión muscular) y térmico (al frío), posteriormente se evaluó el efecto de los diferentes tratamientos farmacológicos durante 4 horas consecutivas a los 30, 60, 90, 120, 180, 150, 180, 210 y 240 minutos después de la administración. Lo anterior con la finalidad de corroborar que las conductas en el modelo se desarrollaron y mantuvieron en los grupos como sigue (Fig. 27):

- Control sano: No se administró ningún tratamiento, solo se manipulo al animal para la realización de las pruebas experimentales y así determinar que los estímulos aplicados (mecánico y térmico) *per se* no modifiquen los umbrales antes mencionados.
- Reserpina: Se realizó para conocer la intensidad de disminución en los umbrales mecánicos y térmicos y descartar si una vez establecida la patología.
- Vehículo de quercetina o fluoxetina: Los animales experimentales recibieron la administración vía i.p o s.c del vehículo de quercetina o fluoxetina, respectivamente, para determinar si el umbral de presión muscular o el de respuesta al estímulo frío son modificados por la administración del vehículo.
- Quercetina: fármaco de prueba que se administró a una dosis aguda de 562.3 mg/kg i.p con la finalidad de analizar si se produce un efecto antialodínico en los umbrales de presión muscular y respuesta al estímulo frío.
- Fluoxetina: Se administró fluoxetina como el fármaco de referencia de manera sub-aguda a una dosis de 10mg/kg, s.c. (24h, 5 h y a las 0 h antes del experimento), para comparar el efecto antialodínico observado con quercetina en modelo de FM experimental.

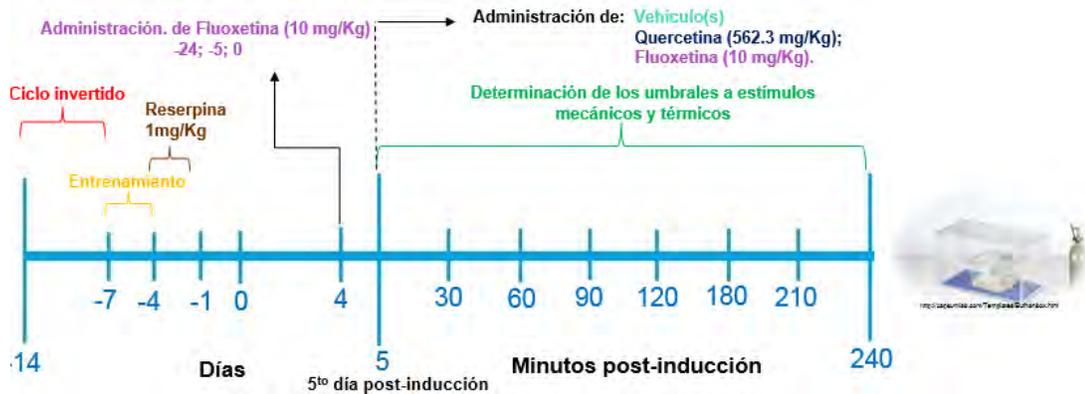


Figura 27. Línea del tiempo de la evaluación de los tratamientos.

(Correa-Roan, LE., 2016).

10.7 Análisis estadístico

Los datos se recopilaron en una hoja de cálculo con el software de Microsoft Office Excel - versión 2007, éstos se analizaron, compararon y presentaron en gráficos utilizando el paquete estadístico GraphPad Prism versión 6.0 (GraphPad Software Inc, San Diego, CA, EE. UU). Para el análisis de los grupos donde se realizó un curso temporal se utilizó el análisis de varianza de dos vías de medidas repetidas (ANADEVA MR) seguida de una prueba *pos hoc* de Tukey. El cálculo del área bajo la curva de los cursos temporales se utilizó el método de los trapecoides y esos datos fueron analizados mediante un análisis de varianza (ANADEVA) de una vía seguida de una prueba *pos hoc* de Tukey. Los valores de probabilidad (P) inferiores a 0.05 se consideraron significativos.

11. RESULTADOS

11.1 Inducción del modelo de fibromialgia con reserpina en el umbral de presión muscular

El grupo vehículo de reserpina no modificó el umbral de presión muscular a lo largo de los 30 días de evaluación en comparación con el grupo control sano. En contraste reserpina administrada (1 mg/kg, s.c), una vez al día durante tres días consecutivos, disminuyó significativamente el umbral de presión muscular (tiempo: $F_{(30,450)} = 10.9$, $p < 0.0001$; tratamientos: $F_{(2,15)} = 571$, $p < 0.0001$; interacción: $F_{(60,450)} = 12.4$, $p < 0.0001$). Esta disminución se observó en dos fases, la primera correspondió del día 1 al 14 con reducción del umbral entre el 30 y 40% y la segunda del día 15 al 30 alcanzando entre 50-60% (Fig. 28).

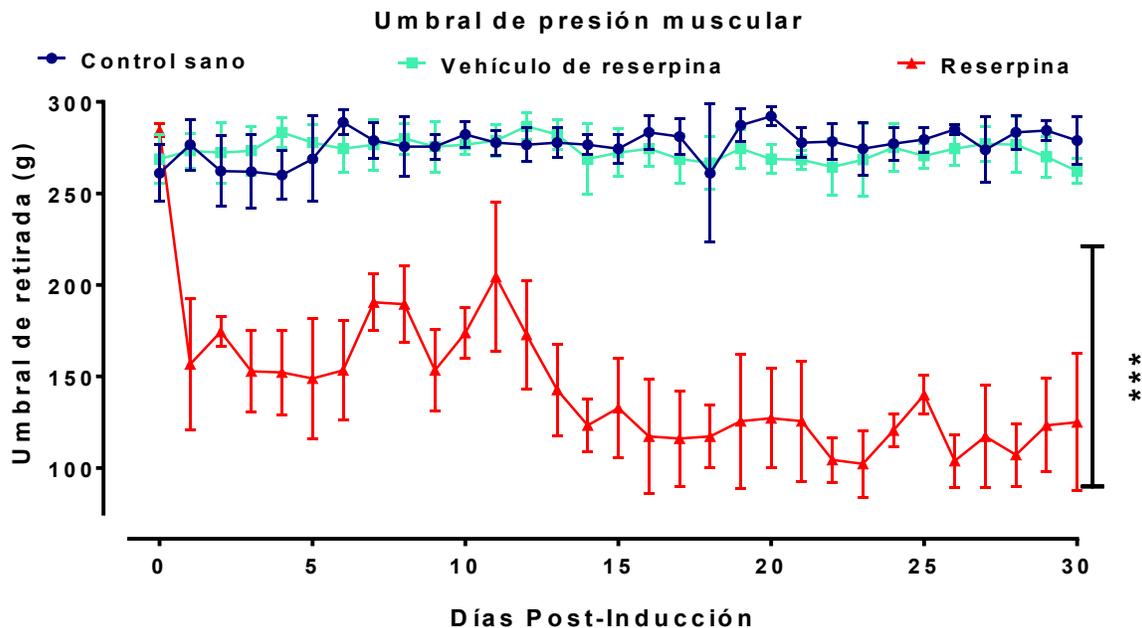


FIGURA 28. Curva del Curso Temporal (CCT) del efecto de la administración reserpina en el umbral de presión muscular. Cada punto representa el promedio \pm EEM de la fuerza soportada en gramos en el músculo gastronecmio derecho. ANADEVa de 2 vías MR (tiempo: $F_{(30,450)}=10.9$, $p < 0.0001$; tratamientos: $F_{(2,15)} = 571$, $p < 0.0001$; interacción: $F_{(60,450)} = 12.4$, $p < 0.0001$). Seguido de una prueba *pos hoc* Tukey, *** $p < 0.001$ en comparación con el grupo vehículo, $n=6$ para cada grupo experimental.

Al realizar el cálculo de la correspondiente Área Bajo la Curva (ABC) de los cursos temporales (Fig. 29) se observó que reserpina disminuyó el umbral de presión muscular significativamente en un 48.26% (ANADAVA $F_{(2,15)}=587.4$, $p<0.01$) en comparación con el grupo vehículo de reserpina. Mientras que no hubo diferencia entre el grupo control sano y el de vehículo de reserpina (Fig. 29).

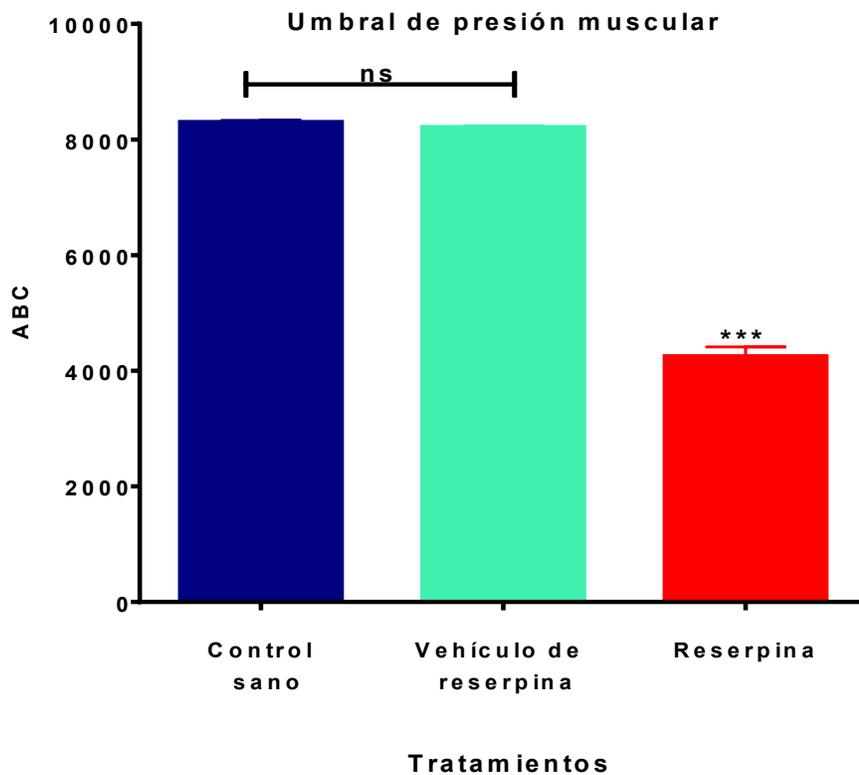


Figura 29. Área Bajo la Curva (ABC) del curso temporal del efecto de la administración de reserpina en el umbral de presión muscular. Cada barra representa el promedio \pm EEM del ABC de la fuerza soportada en gramos en el músculo gastronemio derecho. ANADAVA de 1 vía $F_{(2,15)}=587.4$ seguida de una prueba *post hoc* Tukey. *** $p<0.001$ en comparación con el grupo vehículo. $n=6$ para cada grupo experimental.

11.2 Evaluación de los tratamientos sobre la Inducción del modelo de fibromialgia con reserpina en el umbral de presión muscular

Al evaluar el efecto de los tratamientos en el umbral de presión muscular al quinto día post-inducción en un curso temporal 4 h, el grupo administrado con reserpina disminuyó el umbral hasta casi un 46%. Al realizar la comparación de este último grupo con el que recibió el vehículo de quercetina o fluoxetina no se encontraron diferencias significativas (Fig. 30). El efecto antialodínico de quercetina y fluoxetina se detectó 30 min post inyección, alcanzando su efecto máximo a los 90 y 120 min, respectivamente (tiempo: $F_{(8,40)} = 38.8$, $p < 0.0001$; tratamientos: $F_{(4,20)} = 583$, $p < 0.0001$; interacción: $F_{(32,160)} = 15.8$, $p < 0.0001$) (Fig. 30).

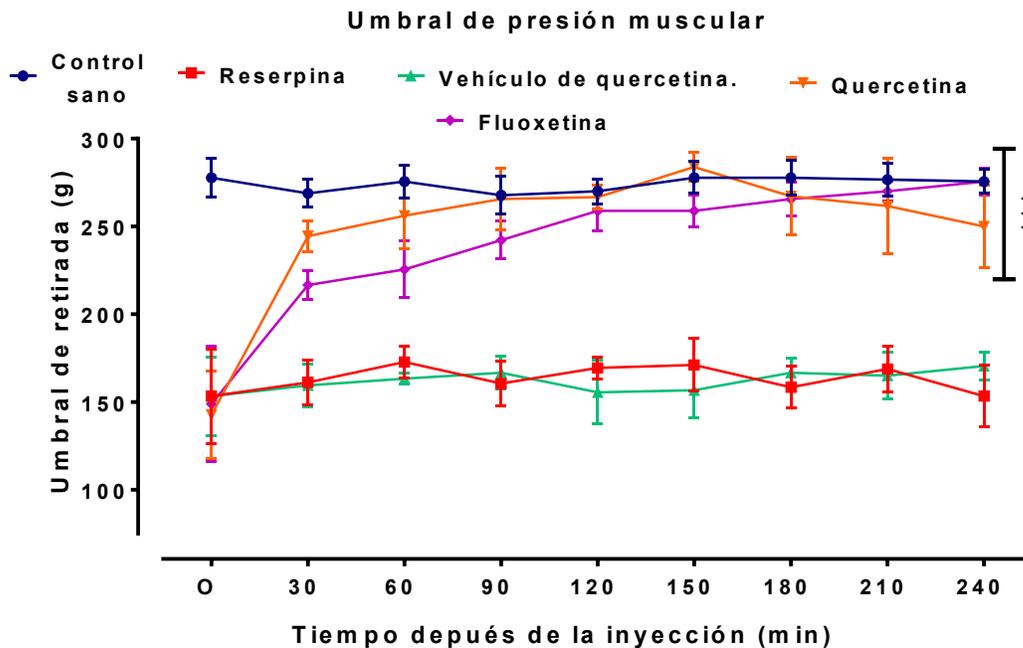


Figura. 30 CCT del efecto antialodínico de fluoxetina o quercetina en el umbral de presión muscular en el modelo de fibromialgia. Cada punto representa el promedio \pm EEM de la fuerza soportada en gramos en el músculo gastrocnemio. ANADEVa de 2 vías MR (Tiempo: $F_{(8,40)}=38.8$, $p < 0.0001$; Tratamientos: $F_{(4,20)}=583$, $p < 0.0001$; Interacción: $F_{(32,160)}=15.8$, $p < 0.0001$) seguido de una prueba *pos hoc* Tukey *** $p < 0.001$ en comparación con el grupo vehículo. $n=6$ para cada grupo experimental.

Al analizar los datos como ABC se observó que la administración de reserpina disminuyó el umbral de presión muscular en un 60% en comparación con el grupo control sano durante las 4 h de evaluación (ANADEVA: $F_{(4, 25)} = 509, p < 0,0001$). La administración subcrónica de fluoxetina (-24, -5 y 0 h) a una dosis de 10 mg/kg revirtió en un 72.56% la alodinia inducida por reserpina, mientras que la quercetina a una dosis de 562.3 mg/kg la restituyó en un 83.35%. El efecto antialodínico de quercetina fue significativamente mayor en un 10.79% en comparación con fluoxetina (Fig. 31).

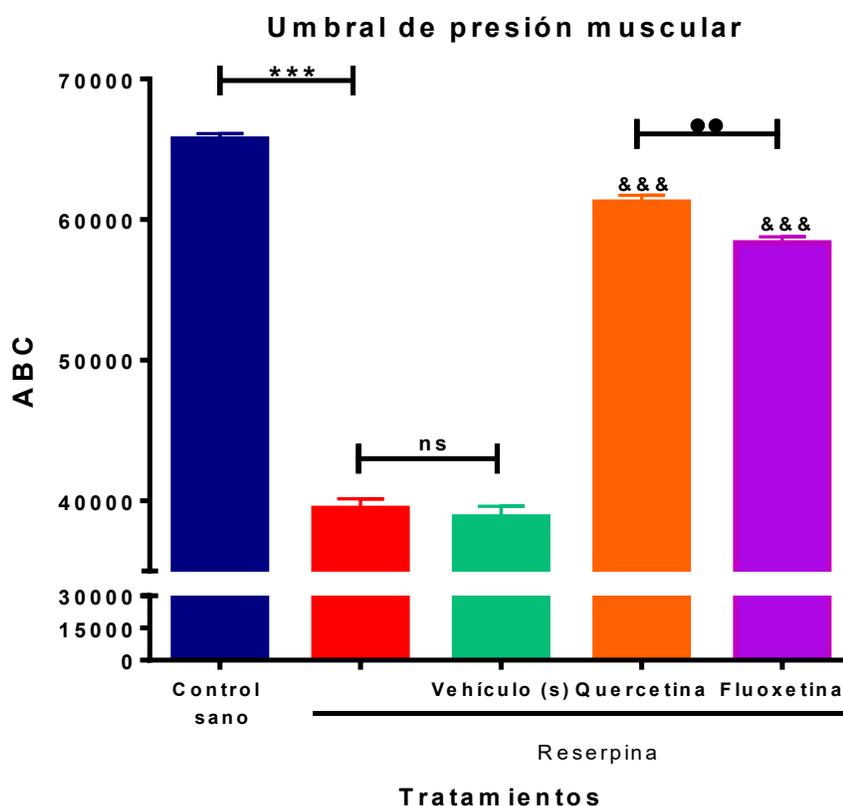


Figura 31. ABC del curso temporal del efecto de la administración de diferentes tratamientos sobre el umbral de presión muscular. Cada barra representa el promedio \pm EEM del ABC de la fuerza soportada en el músculo gastrocnemio en la extremidad posterior derecha. ANADEVAs de 1 vía: $F_{(4, 25)} = 509, p < 0.0001$, seguida de una prueba *post hoc* Tukey *** $p < 0.001$ en comparación del grupo naïve respecto a reserpina y vehículo. &&& $p < 0.001$ vehículo en comparación con quercetina y fluoxetina ** $p < 0.01$ quercetina en comparación de fluoxetina. $n = 6$ para cada grupo experimental.

11.3 Inducción del modelo de fibromialgia con reserpina en el umbral de respuesta a un estímulo térmico (frío).

En el umbral de respuesta al estímulo frío, evaluado en un curso temporal de 30 días, se observó que el vehículo de reserpina no modificó dicho umbral en comparación con el grupo control sano, a diferencia del grupo administrado con reserpina donde se obtuvo que aumenta el tiempo que las ratas invierten en sacudir o lamer la extremidad posterior derecha (tiempo: $F_{(30, 150)}=1.377$, $p=0.1092$; tratamientos: $F_{(2, 10)} = 10.08$, $p= 0.004$; interacción: $F_{(60, 300)}= 1.345$, $p=0.058$). En el curso temporal se pudo visualizar que, entre los días 1 a 3, la conducta nociceptiva aumenta, misma que se reduce entre los días 4-6, incrementando nuevamente entre los días 7-9 para después mantenerse más o menos regular desde el día 10 hasta el 30 (Fig.32)

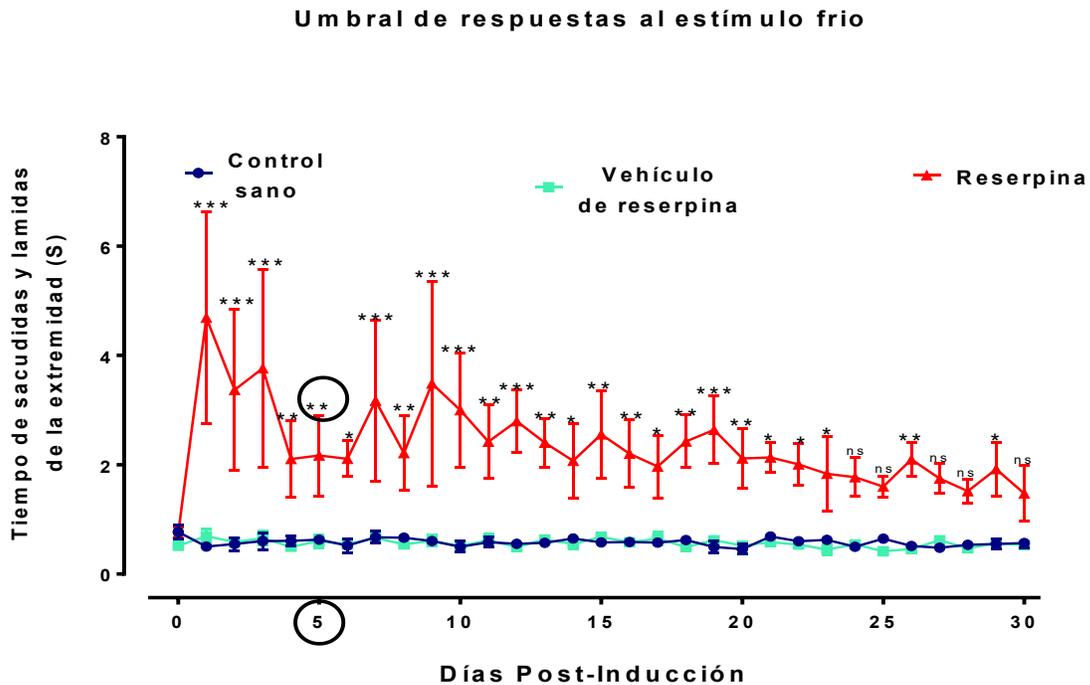


Figura 32. CCT del efecto de la administración de reserpina en el umbral de respuesta al estímulo frío. Cada punto representa el promedio \pm EEM del tiempo de respuesta ante el estímulo frío (acetona) en la superficie dorsal de la extremidad posterior derecha durante un minuto. ANADEVIA de 2 vías (tiempo: $F_{(30,150)} = 1.377$, $p=0.1092$; tratamientos: $F_{(2,10)} = 10.08$, $p=0.004$; interacción: $F_{(60,300)} = 1.345$, $p=0.058$) seguido de una prueba *pos hoc* Tukey, * $p<0.05$, ** $p<0.01$, *** $p<0.001$, ns: no significancia, en comparación con el grupo vehículo, $n=6$ para cada grupo experimental.

Al realizar el cálculo del ABC del curso temporal del umbral de respuesta al estímulo frío se observó que el vehículo no modifica los umbrales de respuesta en comparación con el grupo control sano. En contraste, el grupo administrado con reserpina aumentó significativamente 4.2 veces el tiempo en que las ratas invirtieron en sacudir o lamer la extremidad posterior derecha como comparado con el grupo que recibió el vehículo de reserpina ($F_{(2,15)}=10.1, p= 0.0017$)(Fig. 33).

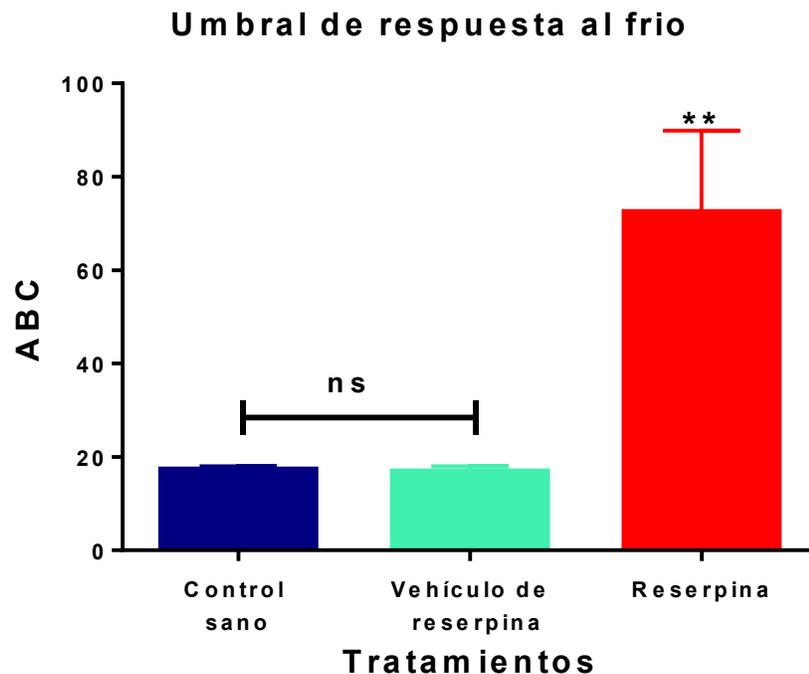


Figura. 33 ABC del efecto de la administración de reserpina en el umbral de respuesta a estímulo frío. Cada barra representa el promedio \pm EEM del tiempo de respuesta al estímulo frío en la superficie dorsal de la extremidad posterior derecha durante un minuto. ANADEVIA de 1 vía ($F_{(2, 15)} = 10.1, p=0.0017$) seguida de una prueba *pos hoc* Tukey $**p<0.01$ en comparación con el grupo vehículo, $n=6$ para cada grupo experimental.

11.4 Evaluación de los tratamientos en la Inducción del modelo de fibromialgia con reserpina en el umbral de respuesta al estímulo térmico (frío)

En el curso temporal del umbral de respuesta al estímulo frío, realizado en el quinto día post inducción, el grupo administrado con reserpina produjo efecto de tipo alodínico de manera parcial en ciertos puntos del curso temporal, el efecto antialodínico de la administración de los diferentes tratamientos no alcanzó significancia estadística en todos los puntos, por lo cual estos datos se analizarán mejor cuando se calcule el ABC (tiempo $F_{(8, 40)}=3.79$, $p=0.0021$; tratamientos: $F_{(4, 20)}=6.82$, $p=0.0012$; interacción: $F_{(32, 160)}=1.51$, $p=0.0526$) (Fig. 34).

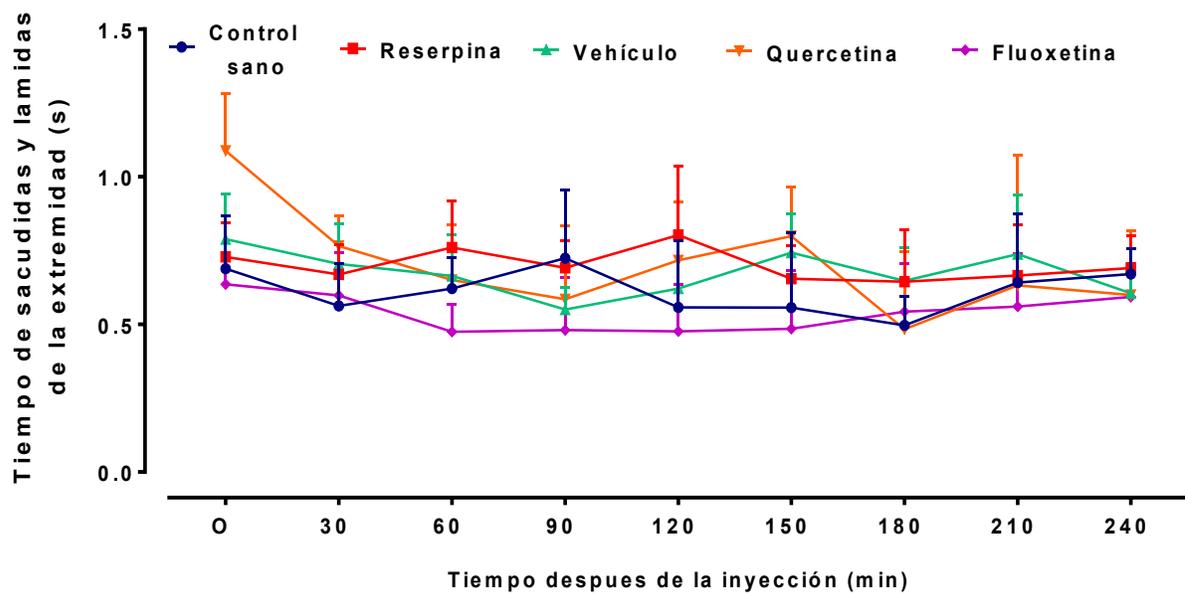


FIG. 34 CCT del efecto antialodínico de quercetina en el umbral de respuesta a estímulos térmicos del modelo de fibromialgia. Cada punto representa el promedio \pm EEM del tiempo de respuesta ante estímulos fríos (acetona) en la extremidad posterior derecha durante un minuto. ANADEVa de 2 vías (tiempo: $F_{(8, 40)}=3.79$, $p=0.0021$; tratamientos: $F_{(4, 20)}=6.82$, $p=0.0012$; interacción: $F_{(32, 160)}=1.51$, $p=0.0526$) seguido de una prueba *pos hoc* Tukey, en comparación con el grupo vehículo, $n=6$ para cada grupo experimental.

Al realizar el cálculo del ABC del curso temporal anterior se pudo apreciar que la administración sub-crónica de fluoxetina (-24, -5 y 0 h. 10 mg/kg) revirtió 1.3 veces el aumento producido por reserpina, y 1.2 veces si se compara con el grupo que recibió vehículo (ANADEVA: $F_{(4,25)}=4.89$, $p=0.0047$)(Fig. 35).

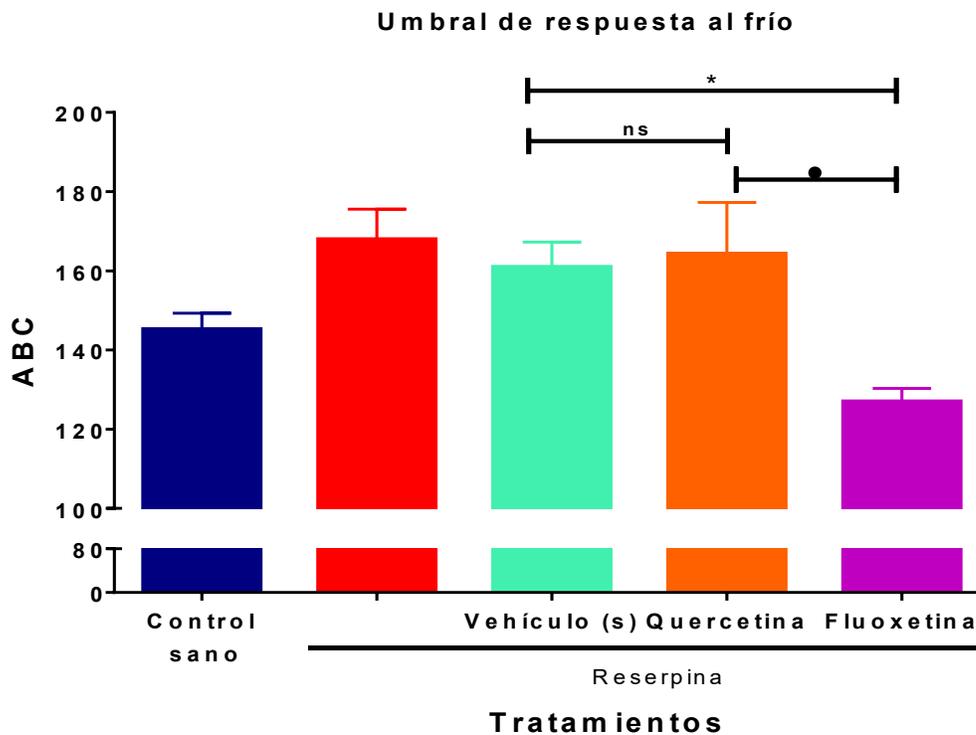


Figura 35. ABC del curso temporal del efecto de la administración de diferentes tratamientos sobre el umbral de respuesta a estímulos térmicos. Cada barra representa el promedio \pm EEM del tiempo de respuesta ante estímulos fríos (acetona) en la extremidad posterior derecha durante un minuto. ANADEVA de 1 vía ($F_{(4, 25)}=4.89$, $p=0.0047$) seguida de una prueba *pos hoc* Tukey. $^{\circ}p=0.0325$ para fluoxetina vs vehículo y $^{\circ}p=0.016$ en la comparación de fluoxetina vs quercetina.

12. DISCUSIÓN

La FM es un padecimiento que se caracteriza principalmente por la manifestación de dolor generalizado e hipersensibilidad en sitios anatómicos específicos, entre otras comorbilidades (Wolfe et al., 1990). Actualmente no existe un tratamiento del todo eficaz y de los que ya se han probado o están en uso se ha observado que generan diversos efectos adversos con lo cual no mejora la calidad de vida de los pacientes (Lucas et al., 2006). Cabe señalar que existen referencias del uso de ciertas dietas suplementarias y el uso de nutracéuticos que incluyen ingredientes, tales como: vitaminas, minerales, hierbas medicinales, aminoácidos y enzimas comercializados en comprimidos, cápsulas, polvos, y líquidos (Francieli Da Silva, 2015; FDA, 2015). Los productos naturales de tipo flavonoide se sugieren como auxiliares en la atenuación del dolor, entre otros síntomas de la FM (De Silva et al., 2010). Tal es el caso de quercetina, un flavonoide reportado por su actividad analgésica (Rylski et al., 1979; Piqc et al., 1991 & Martínez et al., 2009) y antioxidante (Cárdenas-Rodríguez et al., 2014; Ibarra-Alvarado et al., 2010; Pérez-Truebada, 2003) del que sin embargo no se han reportado datos de su posible utilidad en la terapéutica de la FM. De lo anterior, en este proyecto se evaluó el efecto antialodínico del flavonoide quercetina utilizando el modelo experimental de FM inducida por reserpina, el cual reproduce ciertas condiciones del padecimiento, tales como la hiperalgesia mecánica y alodinia al frío (Nagakura et al., 2009) con la finalidad de obtener evidencia de su potencial para la terapéutica de la FM.

Inicialmente y debido a que el diagnóstico de la FM en general se basa en la presencia de dolor osteomuscular crónico y generalizado donde se han seleccionado puntos simétricos hipersensibles a la palpación aplicando cierta presión o fuerza, en este proyecto se utilizó el equipo de Randall-Sellitto, prueba que se ha utilizado desde su introducción como una herramienta para evaluar la respuesta a fármacos analgésicos (Randall & Sellitto, 1957). Mediante esta prueba se cuantificó el umbral de presión muscular sensibilizado por la presencia de reserpina en la dosis de 1 mg/Kg, vía s.c. por 3 días consecutivos, alcaloide que produce disminución significativa en el umbral de respuesta al estímulo mecánico.

De acuerdo con lo reportado por Nagakura et al., (2009), la reserpina produce una respuesta tipo FM en ratas, estos autores describen que hay una reducción significativa de 50-60% en el umbral de presión muscular, el cual se recuperó en ratas Sprague-Dawley después del día 10 post-inducción y se mantuvo así hasta el día 21, como último día de evaluación. En nuestras condiciones, las ratas Wistar utilizadas en este estudio no sólo presentaron la reducción significativa del umbral de respuesta mecánica si no que no hubo la recuperación espontánea después del día 10 post-inyección de reserpina reportada en las ratas Sprague-Dawley, al menos hasta el día 30 que se evaluó dicha conducta. Lo anterior muestra una diferencia entre cepa a la presencia de reserpina (Nagakura et al, 2009; Oe et al., 2010) donde estas últimas se han considerado más sensibles al estrés en comparación con las Wistar y responden con mayor sensibilidad a respuestas de fármacos depresores del SNC (Mathé et al., 1998; Porlsot et al., 1977). Se han reportado diferencias en la respuesta nociceptiva en diferentes especies (Le Bars et al., 2001) lo que refiere variabilidad biológica por cepa. Así, las diferencias entre especies y líneas genéticas pueden determinar los perfiles de comportamiento y los efectos farmacológicos de las sustancias (López-Rubalcava & Lucki, 2000).

En las manifestaciones clínicas de la FM como dolor espontáneo y persistente se indica el fenómeno de alodinia, el cual se ha definido como dolor generado por la presencia de un estímulo inocuo. A este respecto, en este trabajo se utilizó la prueba de acetona para evaluar la respuesta de alodinia ante la presencia de un estímulo térmico (frío), preliminarmente explorado en un modelo de dolor neuropático (Choi et al., 1994) y posteriormente establecido como un parámetro de esta respuesta en el modelo de FM (Oe et al., 2010) inducido por reserpina (Nagakura et al., 2009). Los resultados de nuestro estudio reprodujeron de manera similar a lo reportado por Oe et al., (2010), en donde se observó que reserpina aumenta las sacudidas o lamidas que la rata realiza en respuesta a la disminución del umbral de dolor ante estímulos inocuos, esto se observó entre el día 2 y 10 después de la administración de reserpina. Cabe hacer mención que los cursos temporales de este estudio difieren en lo reportado en la literatura como conducta tipo alodinia (frecuencia de la respuesta o número de veces que el sujeto de

experimentación levanta o lame la extremidad), ya que considerando que cada evento no tiene la misma duración, en nuestro estudio se consideró el tiempo que invierten los animales en sacudir o lamer la extremidad posterior derecha como conducta tipo alodinia.

Tanto la respuesta tipo dolorosa ante la presión muscular y a la presencia de acetona se han asociado con la depleción en el SNC del contenido de aminas biogénicas (DA, NE y 5-HT) y de sus respectivos metabolitos (3,4-ácido dihidroxifenilacético; 3-metoxi-4-hidroxifenil-etilenglicol y ácido 5-hidroxiindolacético), específicamente en la médula espinal, el tálamo y la corteza prefrontal producidos por la reserpina (Nagakura et al., 2009; Oe et al., 2010) corroborado por otros grupos de investigación a nivel clínico (Ablin et al., 2008; Russell, 1998). El análisis del líquido cefalorraquídeo de pacientes con FM previamente ya había demostrado la disminución de aminas biogénicas, entre otras sustancias (Ablin et al., 2008), lo cual indica la relevancia del modelo experimental de Nagakura et al., (2009) utilizado en este estudio. Se sabe que estas monoaminas se encargan de suprimir la transmisión de los estímulos dolorosos en las neuronas nociceptivas de la médula espinal a través de las neuronas sensoriales eferentes (Dafny, 2007; Lamont et al., 2000) ejerciendo su acción principalmente por la activación mediada de las vías inhibitorias descendentes del dolor (Iyengar et al., 2004). El sustrato morfológico de este sistema de inhibición inicia a nivel de las estructuras mediales del tronco encefálico (Muriel y García en Villoría, 2007) en donde diversos núcleos que proyectan desde el asta dorsal superior de la médula espinal a diferentes estructuras a través del funículo dorsolateral participan en el proceso de modulación del dolor, entre ellas cabe destacar las proyecciones de los núcleos del rafe que corresponden al sistema serotoninérgico, los núcleos de la zona tegmental ventral para el sistema dopaminérgico, y el *locus coeruleus* para el sistema noradrenérgico (Dafny, 2007); además de las proyecciones de la sustancia gris periacueductal para el sistema GABAérgico y opiodérgico (Hernandez-Leon et al., 2015).

Si bien existen mecanismos endógenos que participan en la modulación del dolor, la alteración de éstos como se indujo con la administración de reserpina en

representación de la FM conllevará a la necesidad de la corrección o sustitución con alternativas como la farmacológica. Los tratamientos administrados en nuestro estudio, tales como el flavonoide quercetina (fármaco de prueba) y la fluoxetina (fármaco de referencia) permitieron demostrar y comparar su utilidad en la respuesta antialodínica. La fluoxetina, fármaco utilizado en la clínica, se sabe que reduce la intensidad del dolor y mejorar los síntomas asociados en FM como son los trastornos del sueño, la fatiga o la depresión, entre otros (Arnold et al., 2002; Fibromyalgia Treatment Guideline, 2005). En lo que se refiere al nivel preclínico, se ha reportado que fluoxetina produce efectos antialodínicos tanto en modelos de dolor neuropático como del síndrome de FM (Goettl et al., 2002). Cabe mencionar que el esquema de dosificación de fluoxetina empleado para generar la respuesta antialodínica fue de administración sub-crónica vía s.c en dosis a las -24, -5 y a las 0 horas (Estrada-Camarena et al., 2003), mientras que en el caso del flavonoide quercetina, la respuesta se observó después de su administración aguda vía i.p.

La fluoxetina es un inhibidor de la recaptura de serotonina (IRSs), mecanismo que permite que esta monoamina permanezca por más tiempo en la hendidura sináptica para incrementar la transmisión serotoninérgica (Heerlein, 2002). El efecto antialodínico de quercetina en el umbral de presión muscular podría concordar con la modulación del dolor mediada por monoaminas (Marks et al., 2009) como se observó en el modelo de FM como un aumento en el umbral de respuesta a la presión muscular como lo observado con IRSs (Nagakura et al., 2009; Oe et al., 2010). Sin embargo, cuando se realizó la evaluación del umbral al estímulo frío, la respuesta en el curso temporal con este flavonoide no fue significativa, ello podría estar asociado a que el día seleccionado para evaluar la repuesta antialodinia coincidió con un día en el que no se observa cambio significativo en el umbral nociceptivo. Se ha reportado que este flavonoide produce efectos tipo analgésico en modelos de nocicepción, relacionado con la participación de receptores de la neurotransmisión serotoninérgica (Filho et al., 2008; Martínez et al., 2009) GABAérgica (Filho et al., 2008) y opioidérgica (Anjaneyulu et al., 2004; Filho et al., 2008), entre otros mecanismos. En el presente estudio se observó que este producto natural produce efecto antialodínico en el umbral de presión muscular

similar al producido por fluoxetina, lo cual sugiere que entre los mecanismos de acción involucrados podría estar el del sistema serotoninérgico que a su vez media la acción en las vías descendentes del dolor.

Se sabe que existen diversas inervaciones de neuronas serotoninérgicas, la fuente predominante de aferencias es a través de los núcleos del rafe dorsal; cabe destacar que la expresión de múltiples receptores y de su localización en estos sitios son de suma importancia para la modulación de la nocicepción (Dafny, 2007; Millan, 2002). Estudios han sugerido que el mecanismo de acción del efecto antinociceptivo de quercetina en relación al sistema serotoninérgico es por la participación de receptores específicos (Millan, 2002), tales como los 5-HT_{1A} (Martínez et al., 2009), 5-HT₂ (Filho et al., 2008) y 5-HT_{3A} (Lee et al., 2005). Por lo tanto, la quercetina podría aumentar la cantidad de serotonina endógena o podría interactuar directamente con los receptores o modularlos indirectamente modificando su afinidad por ligando endógeno implicado en el efecto antinociceptivo (Filho et al., 2008).

Taguchi et al., (2015) realizaron investigación con el modelo de mialgia inducida por reserpina y llegaron a la conclusión de que no solo el papel de las aminas biogénicas produce el dolor crónico generalizado de FM, sino que también otros factores juegan un papel importante en el proceso de la modulación y lo explican por mecanismos en la médula espinal que inhiben la modulación de estos neurotransmisores (Taguchi et al., 2015). En el modelo inducido con reserpina se ha observado que se modifican las propiedades de las células gliales al aumentar el número, tamaño y la proporción de células activadas considerándose una de las causas de la hiperalgesia o alodinia mecánica (Taguchi et al., 2015). A este respecto, en la médula espinal, la quercetina inhibe la activación de astrocitos y microglia a través de mecanismos antioxidantes generando una inhibición de la hiperalgesia en un modelo experimental de nado forzado (Borghi et al., 2016). Así mismo, en un modelo de neuropatía diabética inducida por estreptozotocina en ratas se observó que la quercetina participa interactuando con receptores opioides endógenos en la hiperalgesia mediado por su actividad antioxidante (Anjaneyulu et al., 2004). El sistema opioidérgico se encuentra en aferencias y eferencias del SNC (Dafny, 2007), pero existen dos áreas predominantes en el proceso de modulación

de la antinocicepción mediada por estos opioides que son la sustancia gris periacueductal y la médula rostral ventromedial, los cuales expresan receptores a opioides tipo μ , δ y κ (Mansour et al., 1987).

Las neuronas GABAérgicas y sus receptores se encuentran en la asta dorsal de la médula espinal y el papel clave de este neurotransmisor junto con glicina es como inhibidor en la modulación de procesamiento nociceptivo (Millan, 2002), su implicación se ha visto destacada en la teoría de la compuerta propuesta por Melzack y Walls (1965) donde se afirma que la activación de los nervios que no transmiten señales dolorosas, llamadas fibras no-nociceptivas, pueden interferir con las señales de fibras dolorosas, por lo tanto, inhibiendo el dolor. Los receptores GABAérgicos son de gran complejidad ya que poseen sub-unidades α , β , & γ , estos se unen a sitios ortostéricos y alostéricos; la subunidad γ_2 junto con una de las α conforman el sitio alostérico a benzodiazepinas participando en efectos anti-hiperalgésicos en la médula espinal en dolor de tipo inflamatorio y neuropático (Zeilhofer et al., 2009 citado en Martínez, 2011). Se ha descrito que quercetina interactúa con receptores GABAérgicos, entre ellos los que refieren sitios para benzodiazepinas (Filho et al., 2008), lo cual no descarta su posible participación en la generación de efecto antialodínico.

Finalmente, cabe mencionar la posible participación de los canales sensibles al ácido (ASIC, por sus siglas en inglés acid-sensing ion channels) relacionados con la nocicepción y dolor (Mercado et al., 2005; Sluka et al., 2012), los cuales también se han observado activados en presencia de isquemia cerebral e inhibidos por quercetina (Pandey et al., 2011; 2012) asociándola con mecanismos periféricos y espinales de nocicepción en el modelo de FM inducido por reserpina (Taguchi et al., 2015). Mecanismos que serán de interés explorar en futuras investigaciones.

13. CONCLUSIÓN

Quercetina produce efecto antialodínico en un modelo experimental de fibromialgia. Estos resultados refuerzan el hecho de que a partir de evidencia científica preclínica se pueden validar las propiedades farmacológicas de los productos naturales, las cuales respalden el posible uso clínico de alternativas de terapéutica para la FM.

14. PERSPECTIVAS

Tomando como antecedentes los resultados de este proyecto, se proponen como estudios de continuación en futura investigación:

- Identificar el mecanismo de acción involucrado en el efecto antialodínico de quercetina, con el uso de diferentes agonistas y antagonistas para sistemas dopaminérgicos, serotoninérgicos y opioidérgicos, así como mecanismos periféricos involucrados en este padecimiento.
- Evaluar otras comorbilidades del síndrome de FM (ansiedad, depresión, trastornos del sueño, alteraciones cognitivas, entre otras) a través del modelo de mialgia inducido por reserpina y la administración de flavonoides.
- Evaluar el efecto de quercetina en combinación con fármacos de la clínica o bien, otro flavonoide (rutina) con el objetivo de disminuir las dosis y con ello los efectos adversos en el modelo de mialgia inducido por reserpina.
- Determinar las proporciones adecuadas de combinación para establecer regímenes de dosificación.

15. REFERENCIAS

- Ablin, J. & Buskila, D. (2015). Update on the genetics of the fibromyalgia syndrome. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 23(1): 20-28 DOI: [10.1016/j.berh.2015.04.018](https://doi.org/10.1016/j.berh.2015.04.018)
- Ablin, J., Neumann, L., & Buskila, D. (2008). Pathogenesis of fibromyalgia – A review. *Joint Bone Spine*. 75 (3): 273-279. DOI: [10.1016/j.jbspin.2007.09.010](https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2007.09.010)
- Alboukrek, D (1977). *Fibromialgia en Martínez-Elizondo (Coord) (1977) Introducción a la Reumatología. Sociedad Mexicana de Reumatología A.C. México*
- Andersen, M. & Markham, M. (2006). *Flavonoides: chemistry, biochemistry and applications*. Boca Disponible en: <http://blogs.cimav.edu.mx/daniel.glossman/data/files/Libros/Flavonoids%20-%20Chemistry,%20Biochemistry%20and%20Applications.pdf> Fecha de consulta: 2016
- Andersson, H. (2004). The course of non-malignant chronic pain: a 12-year follow-up of a cohort from the general population. *European Journal of Pain*, 8, 47-53 DOI: [10.1016/S1090-3801\(03\)00064-8](https://doi.org/10.1016/S1090-3801(03)00064-8)
- Anjaneyulu, M. & Chopra, K. (2004). Quercetin attenuates thermal hyperalgesia and cold allodynia in STZ-induced diabetic rats. *Indian Journal of Experimental Biology*. 42(8):766-769. PMID: [15573524](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15573524/)
- Arcos, I., Castro, A., Matarán, G., Gutiérrez, A., Ramons, E. & Moreno C. (2011). Effects of aerobic exercise program and relaxation techniques on anxiety, quality of sleep, depression, and quality of life in patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial, *Medicine Clinic Elsevier*. 137. 398-401. DOI: [10.1016/j.apmr.2008.03.026](https://doi.org/10.1016/j.apmr.2008.03.026).
- Arnold, L., Hess, E., Hudson, J., Welge, J., Berno, S. & Keck, P. (2002). A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *The American Journal of Medicine*. 112(3): 191-197. DOI: [10.1016/S0002-9343\(01\)01089-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(01)01089-0)
- Aris, H. & Valenzuela, F. (1995). *Reumatología. Fundación de Investigación y Perfeccionamiento Médico. Chile*
- Arnold, L. (2006). Biology and therapy of fibromyalgia. *New therapies in fibromyalgia. Arthritis Research & Therapy*. 8(4): 212. DOI: [10.1186/ar1971](https://doi.org/10.1186/ar1971)
- Azkue, J., Ortiz, V., Torre, F. & Aguilera, L. (2007). La Sensibilización Central en la fisiopatología del dolor. *Gaceta Médica de Bilbao*. 104(4): 136-140. DOI: [10.1016/S0304-4858\(07\)74593-6](https://doi.org/10.1016/S0304-4858(07)74593-6)
- Ballesteros, A. (2008). *Psicopatología y personalidad en pacientes con fibromialgia y su relación con la severidad del dolor y discapacidad. Tesis de especialidad. Facultad de Medicina UNAM-Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz" Disponible en: http://oreon.dgbiblio.unam.mx/F/FFSX6HDHMMIM2R5QF5P4L478GTCYIPE1F22IKYQ3LDST2U5GS918727?func=find-acc&acc_sequence=002020428* Fecha de consulta: 2016
- Barrera, V. (2007). *Programa de intervención multimodal en pacientes con fibromialgia. Tesis de Doctorado. Universidad Nacional Autónoma de México Disponible en: http://oreon.dgbiblio.unam.mx/F/8M6DVES64PLXS18TIPSAEXTKD4SDFB81ARTHQU6TK75TPSRLMY29851?func=findb&request=Programa+de+intervenci%C3%B3n+multimodal+en+pacientes+con+fibromialgia&find_code=WRD&adjacent=N&local_base=TES01&x=0&y=0&filter_code_2=WYR&filter_request_2=&filter_code_3=WYR&filter_request_3=* Fecha de consulta: 2016
- Batlouni, M. (2010) Antiinflamatorios no esteroides: Efectos cardiovasculares, cerebrovasculares y renales. *Aquivos Brasileiros de Cardiologia*. 4(4): 538-546. DOI: [10.1016/j.aprim.2014.04.006](https://doi.org/10.1016/j.aprim.2014.04.006)

- Belenguer, R., Ramos-Casals, M., Siso, A. & Rivera, J. (2009). Clasificación de la fibromialgia. revisión sistemática de la literatura. *Reumatología Clínica*. 5(2): 55-62. DOI: [10.1016/j.reuma.2008.07.001](https://doi.org/10.1016/j.reuma.2008.07.001)
- Bellato, E., Marini, E., Castoldi, F., Barbesetti, N., Mattei, L., Bonasia, D & Blonna, D. (2012). Fibromyalgia syndrome: Etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Pain Research Treatment*. 2012: 17. DOI: [10.1155/2012/426130](https://doi.org/10.1155/2012/426130)
- Bengtsson, A. & Bengtsson, M. (1988). Regional sympathetic blockade in primary fibromyalgia. *Pain*. 33(2): 161-167. PMID: [3380557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3380557/)
- Bennet, R, Kamin, M., Karin, R. & Rosenthal, N. (2003). Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *The American Journal of Medicine*. 114(7): 537-545. DOI: [10.1016/S0002-9343\(03\)00116-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(03)00116-5)
- Bennet, R. (2002). The rational management of fibromyalgia patients. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 28(2): 181-199. DOI: [10.1016/S0889-857X\(02\)00002-9](https://doi.org/10.1016/S0889-857X(02)00002-9)
- Bennett, R. & Nelson, D. (2006). Cognitive behavioral therapy for fibromyalgia. *Nature Clinical Practice Rheumatology*. 2(8):416-424. DOI: [10.1038/ncprheum0245](https://doi.org/10.1038/ncprheum0245)
- Bingel, U. & Tracey, I. (2008). Imaging CNS modulation of pain in humans. *Physiology*. (Bethesda). 23:371-380). DOI: [10.1152/physiol.00024.2008](https://doi.org/10.1152/physiol.00024.2008)
- Bonilla-Jaime H, Guadarrama-Cruz G, Alarcón-Aguilar F, Limón-Morales O, & Vázquez-Palacios G. (2015). Antidepressant-like activity of *Tagetes lucida* Cav. Is mediated by 5-HT_{1A}, and 5-HT_{2A}, receptors. *Journal Natural of Medicines*. 69 (4): 463-470. DOI: [10.1007/s11418-015-0909-5](https://doi.org/10.1007/s11418-015-0909-5)
- Borghetti, S., Pinho-Riveiro, F., Fattori, A., Bussmann, J., Vignoli, J., Camillos-Neto, & cols., (2016). Quercetin Inhibits Peripheral and Spinal Cord Nociceptive Mechanisms to Reduce Intense Acute Swimming-Induced Muscle Pain in Mice. *PLoS ONE*. 11(9): DOI: [10.1371/journal.pone.0162267](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162267)
- Bradley L. (1989). Cognitive-behavioral therapy for primary fibromyalgia. *Journal of Rheumatology*. 16. Suppl. 19: 131-136. PMID: [2691672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2691672/)
- Brindis, F., González-Trujano, ME., González-Andrade, M; Aguirre-Hernández, E. & Villalobos-Molina, R. (2013). Aqueous extract of *Annona macropropylata*: a potential α -glucosidase inhibitor. *Biomed Research international*. 2013:1-6 DOI: [10.1155/2013/591313](https://doi.org/10.1155/2013/591313)
- Calixto J. (Edit) (2012). Glucuronidated Quercetin Lowers Blood Pressure in Spontaneously Hypertensive Rats via Deconjugation. *Plos One* 7(3): 1-8. DOI: [10.1371/journal.pone.0032673](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032673)
- Cancela, J. & Gusi, N. (2011). Fibromialgia: características clínicas criterios diagnósticos, etiopatogenia, clasificación, prevalencia e impacto económico. En Pérez, A. (2011). *Fibromialgia*. Editorial Medica Panamericana. España: 11-22. Disponible en: <http://cdeporte.rediris.es/revista/revista39/novedad39.htm> Fecha de consulta: 2016
- Carballo, A. (2009). Evaluación farmacológica del efecto antinociceptivo de *Annona diversifolia* Saff. Tesis de Licenciatura. Facultad de Química. Universidad Nacional Autónoma de México. México. 130. Disponible en: http://oreon.dgbiblio.unam.mx/F/N228FY9F4KT7JBQEJ1N41GN6TYTYHAJ4R5DUF3AGUQG8Q5RU1R30806?func=findb&request=Evaluaci%C3%B3n+farmacol%C3%B3gica+del+efecto+antinociceptivo+de+Annona+diversifolia+Saff.&find_code=WRD&adjacent=N&local_base=TES01&x=0&y=0&filter_code_2=WYR&filter_request_2=&filter_code_3=WYR&filter_request_3= Fecha de consulta: 2016

- Carballo, A., Martínez, AL., González-Trujano, ME., Pellicer, F., Ventura-Martínez, R., Díaz-Reval, M., & López-Muñoz, F. (2010). Antinociceptive activiti of *Annona diversifolia* saff. Leaf extract and palmitone as a bioactive compound. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 95(1), 6-12. DOI: [10.1016/j.pbb.2009.11.017](https://doi.org/10.1016/j.pbb.2009.11.017)
- Cárdenas-Rodríguez, N., González-Trujano, ME., Aguirre-Hernandez, E., Ruíz-García, M., Sampieri, III. & cols. (2014). Anticonvulsant and Antioxidant Effects of *Tilia americana* var. *mexicana* and Flavonoids Constituents in the Pentylentetrazole-Induced Seizures. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014: 10. PMID: [PMC4147264](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/247264/)
- Cardozo de Martínez, C. (2007). El animal como sujeto de experimental. Aspectos técnicos y éticos. Chile: CIEB-Univerisdad de Chile. Disponible en: <http://actabioethica.cl/docs/elanimal.pdf> Fecha de consulta: 2016
- Carmona, F. (2006). Guía de aspectos psicológicos en fibromialgia. *Psicología Clínica*. AFIBROM-Asociación de fibromialgia, Síndrome de fatiga crónica y síndrome químico múltiple de la comunidad de Madrid. Consultada. 09/04/2016. Disponible en: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/rehabilitacion-doc/guia.pdf> Fecha de consulta: 2016
- Carrera, J., Valenzuela, A. & García, A. (2000). Características clínicas y criterios diagnósticos de la fibromialgia. *Revista Española de Reumatología*. 27(11): 421-425. DOI: [10.1016/j.reuma.2014.07.008](https://doi.org/10.1016/j.reuma.2014.07.008)
- Cartaya, O. & Reynaldo, I. (2001). Flavonoides: características químicas y aplicaciones. *Culivos tropicales*. 22(2):5-14. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=193215009001> Fecha de consulta: 2016
- Carville, S., Carville1, F., Arendt-Nielsen, S., Bliddal, H., Blotman, F., Branco, J., Buskila, D. & cols. (2015). EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Annals of the rheumatic Diseases*. The Eular Journal. 67 (4): 536-541. DOI: [10.1136/ard.2007.071522](https://doi.org/10.1136/ard.2007.071522) / [10.1136/ard.2007.071522corr1](https://doi.org/10.1136/ard.2007.071522corr1)
- Castro, C. (2008). Fibromialgia y comorbilidad. *Medicina Legal de Costa Rica*. 25(1):67-72. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S1409-00152008000100008&script=sci_arttext&tlng=e Fecha de consulta: 2016
- Cerón, M., Centelles, F., Abellana, M. & García, S. (2010) Fibromialgia y trastornos de la personalidad. *Medicina de Familia – SEMERGEN*. 36(9): 501-506. DOI: [10.1016/j.semerg.2010.04.008](https://doi.org/10.1016/j.semerg.2010.04.008)
- Choi, Y., Yoon, Y., Kim, H. & Chung, J. (1994). Behavioral signs of ongoing pain and cold allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Pain*. 59(3): 369-376. DOI: [10.1016/0304-3959\(94\)90023-X](https://doi.org/10.1016/0304-3959(94)90023-X)
- Choy, E., Marshall, D., Gabriel, Z., Mitchell, S., Gylee, E. & Dakin, H. (2011). A systematic review and mixed treatment comparison of the efficacy of pharmacological treatments for fibromyalgia. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 41 (3), 335-345 e336. DOI: [10.1016/j.semarthrit.2011.06.003](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2011.06.003)
- CNETS - Centro Nacional de Excelencia Tecnológico en Salud (Edit). (2009). Diagnóstico y Tratamiento de Fibromialgia. Evidencias y recomendaciones. *Catálogo Maestro de Guías de Prácticas Clínica: IMSS-075-08*. Secretaría de salud. México: 40 Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/075_GPC_FirbomialgiaAdulto/FIBROMIALGIA_EVR_CENETEC.pdf Fecha de consulta: 2015
- Cole, E. (2002) Pain Management: classifying, understanding, and treating pain. *Hospital Physician*. 38(6):23–30. Disponible en: http://www.turner-white.com/pdf/hp_jun02_pain.pdf Fecha de consulta: 2016
- Conti, F. [Comp] (2010). *Fisiología médica*. China McGraw-Hill: 347-377

- Córdoba-Montoya, D., Albert, J., & López-Martín, S. (2010). Potenciación a largo plazo en la corteza humana. *Revista de Neurología*. 51(6): 367-374. PMID: [20839173](#)
- Covarrubias-Gómez, A. & Carrillo-Gómez, O. (2016). Actualidades conceptuales sobre fibromialgia. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 39(1): 58-63. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2016/cma161g.pdf>. Fecha de consulta: 2016
- Dafny, N. (2007). Sección 2: Pain modulation and mechanisms en Byrne J. (2007). *Neuroscience online – The open-access neuroscience electronic textbook*. The University of Texas Health Science. Disponible en: <http://nba.uth.tmc.edu/neuroscience/m/> Fecha de consulta: 2016
- De Santana, J., Da Cruz, K. & Sluka, J. (2013). Animals models of fibromyalgia. *Arthritis Research Terapy*. 15(ISSUE):13. DOI: [10.1186/ar4402](#)
- De Silva, V., El-Metwally, A., Ernest, E., Lewith, G., & Macfarlane G. (2010). Evidence for the efficacy of complementary and alternative medicines in the management of fibromyalgia: a systematic review. *Rheumatology*. 49(6): 1063-1068. DOI: [10.1093/rheumatology/keq025](#)
- Del Valle C. (2011) Aspectos psicológicos de la fibromialgia en Ayán, P. *Fibromialgia: Diagnóstico y estrategias para su rehabilitación*. Editorial Medica Panamericana. España: 61-77.
- DOF - Diario Oficial de la Federación (2001) (DOF). Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999, Especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio. Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación. México. 57. Disponible en: <http://www.fmvz.unam.mx/fmvz/principal/archivos/062ZOO.PDF> Fecha de consulta: 2016
- Díaz de Torres, P. & López, R. (Coord). (2011) *Fibromialgia*. © Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Madrid. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/Fibromialgia.htm> Fecha de consulta: 2016
- Dostroyevsky, J. & Carig, A. (2009). Sistema de proyección ascendente. En McMahon, S. y Katzenburg, M. (Edit) (2009). *Wall y Melzack. Tratado de dolor*. España: Elsevier: 189-205. DOI: [10.1016/B978-84-8174-949-6.50077-0](#)
- Dreamstime © (2015) Nerve response to pain and touch. Disponible en: <http://www.dreamstime.com/stock-illustration-nerve-response-to-pain-touch-noxious-receptors-skin-pathways-brain-via-spinal-cord-thalamus-created-adobe-image46581299> Fecha de consulta: 2015
- Elam, M., Johansson, G. & Wallin, B. (1992). Do patients with primary fibromyalgia have an altered muscle sympathetic nerve activity. *Pain*. 48(3): 371-375. PMID: [1594259](#)
- Eriksen, J., Jensen, M., Sjøgren, P., Ekholm, O. & Rasmussen, N. (2003). Epidemiology of chronic non-malignant pain in Denmark. *Journal of Pain*. 106: 221-228 PMID: [14659505](#)
- Erlund, I. (2002). Chemical analysis and pharmacokinetic of the flavonoids quercetin, hesperetin and naringenin in humans. *Publications of the Public Health Institute Academic Dissertation*. Disponible en: <http://ethesis.helsinki.fi/julkaisut/maa/skemi/vk/erlund/chemical.pdf> .Fecha de consulta: 2016
- Estrada-Camarena, E., Fernández-Guasti, A. & López-Rubalcava, C. (2003). Antidepressant-Like Effect of Different Estrogenic Compounds in the Forced Swimming Test. *Neuropsychopharmacology*. 28(5):830-838. DOI: [10.1038/sj.npp.1300097](#)
- Evrard E., Segura E., Tevar J. (2010). Depresión, ansiedad y fibromialgia. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 17(7):326-332. DOI: [10.1016/j.resed.2010.07.002](#)

- FDA - Food and Drug Administration. (2015). Dietary Supplements. Food Facts. From the U.S. Food and Drug Administration. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Food/DietarySupplements/UCM240978.pdf>. Fecha de consulta: 2016
- Fernández, S., Wasowski, C., Paladini, A. & Marder, M. (2005). Synergist interaction between hesperidin, a natul flavonoid, and diazepam. *European Journal of Pharmacology*. 512 (2): 1989-1998. DOI: [10.1016/j.ejphar.2005.02.039](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2005.02.039)
- Filho, A., Cechinel, F., Olinger, L. & María de Souza, M. (2008). Quercetin: Further investigation of its antinociceptive properties and mechanism of action. *Archives of Pharmacal Research*. 31(6): 713-721. DOI: [10.1007/s12272-001-1217-2](https://doi.org/10.1007/s12272-001-1217-2)
- Flórez, J. (2014) *Farmacología Humana* (6ed). España. Elsevier Pp. 348-374.
- Fox, S. (2011). *Fisiología humana*. México. McGraw-Hill Interamericana: 263-310.
- Francieli Da Silva, G., Wunsch, R., Meira, Q. (2015). Nutraceuticals, Dietary Supplements, and Functional Foods as Alternatives for the Relief of Neuropathic Pain. *Bioactive Nutraceuticals and Dietary Supplements in Neurological and Brain Disease*. 10: 87-93. DOI: [10.1016/B978-0-12-411462-3.00010-2](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-411462-3.00010-2)
- García-Aldrete, A. (Edit) (2002). Los últimos años de la historia natural y los primeros días de la biología en México. Cuaderno del Instituto de Biología. Universidad Nacional Autónoma de México. México Pp. 217 Disponible en: http://ru.ffyl.unam.mx:8080/bitstream/10391/2246/1/Guevara_Hist_Nat_Biol_Mex_2011.pdf Fecha de consulta: 2016
- García-Bardón, V., Castel-Bernal, B. & Vidal-Fuentes, J. (2006). Evidencia científica de los aspectos psicológicos en la fibromialgia. Posibilidades de intervención. *Reumatología Clínica*. 2 Suppl. 1: s38-s43. Disponible para descarga en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=1455419> Fecha de consulta: 2016
- Goettl, V., Huang, Y., Hackshaw, K. & Stephens, R. (2002). Reduced basal release of serotonin from the ventrobasal thalamus of the rat in a model of neuropathic pain. 99(1-2): 359-366. DOI: [10.1016/S0304-3959\(02\)00209-9](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(02)00209-9)
- González-Trujano ME, Ventura-Martínez R, Chávez M, Díaz-Reval I, Pellicer F (2012). Spasmolytic and antinociceptive activities of ursolic acid and acacetin identified in *Agastache Mexicana*. *Plant. Medic. Biochemistry*. 78 (8):793-796. DOI: [10.1055/s-0031-1298416](https://doi.org/10.1055/s-0031-1298416)
- Goofrey, R. (1996). A guide to the understating and use of tricyclic antidepressants in the Overall management of fibromyalgia and other chronic pain syndromes. *Archives of Internal Medicine*. 156: 1047-1052. PMID: [8638990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8638990/)
- Graham, T. L. (1999). Flavonoid and flavonol glycoside metabolism in *Arabidopsis*. *Plant Physiology. Biochemistry*. 36, (1-2): 135-144. DOI: [10.1016/S0981-9428\(98\)80098-3](https://doi.org/10.1016/S0981-9428(98)80098-3)
- Green, P., Alvarez, P., Gear, R., Mendoza, D. & Levine, J. (2011). Further validation of a model of fibromyalgia syndrome in the rat. *Journal of Pain*. 12(7):811-818. DOI: [10.1016/j.jpain.2011.01.006](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.01.006)
- Griep, E., Boernsma, J., De Kloet, E. (1988). Altered reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromialgia syndromes. *Journal of Rheumatology*. 20: 469-474. PMID: [8386766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8386766/)
- Heerlein A. (2002). Tratamientos farmacológicos antidepresivos. *Revista Chilena de Neuro Psiquiatría*. 40(S1):21-45. DOI: [10.4067/S0717-92272002000500003](https://doi.org/10.4067/S0717-92272002000500003)

- Hernández-Leon, A., Fernández-Guasti, A. & González-Trujano, ME. (2016). Rutin antinociception involves opioidergic mechanism and descending modulation of ventrolateral periaqueductal grey matter in rats. *European Journal of Pain*. 20(2):274-283. DOI: 10.1002/ejp.720
- Hernández-Martínez, B. & Martínez-Elizondo, P. (2011) en Martínez-Elizondo, P. (edit) (2011). *Introducción a la Reumatología México*. Fondo Editorial del Colegio Mexicano de Reumatología: 363-372.
- Hillard, P. (2010). Functional pain syndromes. Presentation and pathophysiology. *Anesthesiology* 112(1298). DOI: [10.1097/ALN.0b013e3181d5e0c5](https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181d5e0c5)
- Hoheisel, U., Mense, S. & Ratkai, M. (1996). Effects of spinal cord superfusion with substance P on the excitability of rat dorsal horns neurons processing input from deep tissues. *Journal of Musculoskel Pain*. 3: 23-43. DOI: [10.1300/J094v03n03_03](https://doi.org/10.1300/J094v03n03_03)
- Howard, L., Basbaum, A. & Heinricher, M. (2009) Mecanismos de modulación del dolor en el sistema nervioso central. en McMahon, S. y Katzenburg, M. (Edit) (2009). *Wall y Melzack. Tratado de dolor*. España: Elsevier: 125- 142. DOI: [10.1016/B978-84-8174-949-6.50077-0](https://doi.org/10.1016/B978-84-8174-949-6.50077-0)
- Hudson, J. & Pope, H. (1989). Fibromyalgia and psychopathology: is fibromyalgia a form of affective spectrum disorder? *Journal of Rheumatology*;19 (Supl I6): 5-22. PMID: [2691675](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2691675/)
- Ibarra Alvarado, C., Rojas, A., Mendoza, S., Bah, M., Gutiérrez, D. & Hernández-Sandoval. (2010) Vasoactive and antioxidant activities of plants used in Mexican traditional medicine for the treatment of cardiovascular disease. *Pharmaceutical Biology*. 48 (7): 732-739. DOI: [10.3109/13880200903271280](https://doi.org/10.3109/13880200903271280)
- Inanici, F. & Yunus, M. (2004). History of Fibromyalgia: Past to Present. *Current Pain and Headache Reports*. 8: 369-378. PMID: [15361321](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15361321/)
- INAH - Instituto Nacional de Antropología e Historia (2009). Boletín 629. Digitalizan tesoro médico. Códice de la Cruz – Badiano. Disponible en: <http://www.inah.gob.mx/es/boletines/629-digitalizan-tesoro-medico>. Consultado el 12/05/2016.
- IASP - International Association for the Study of Pain (1979). Subcommittee on Taxonomy. Pain terms: a list whit definitions and notes on usage. *Pain* 6:249-252. PMID: [460932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/460932/)
- IASP - International Association for the Study of Pain (2009). Psychosocial Interventions for cancer pain. Dipsonible en: http://www.iasp-pain.org/files/Content/ContentFolders/GlobalYearAgainstPain2/CancerPainFactSheets/PsychosocialInterventions_Final.pdf Fecha de consulta: 2/07/16
- Iyengar, S., Webster, S., Hemrick-Lueke, M., Yu, J. & Simmons, R. (2004). Efficacy of Duloxetine, a Potent and Balanced Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor in Persistent Pain Models in Rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 311(2):576-584; DOI: [10.1124/jpet.104.070656](https://doi.org/10.1124/jpet.104.070656)
- Jensen, H., Gottrup, H., Kasch, H., Nikolajsen, L., Terkelsen, A. & Witting, N. (2001). Has basic research contributed to chronic pain treatment? *Acta Anesthesiologica Scandinavica*. 45(9): 1128-1135. PMID: [11683664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11683664/)
- Julius, D. & Basbaum, A. (2001). Molecular mechanisms of nociception. *Nature Neuroscience*, 413 (6852): 203-210. DOI: [10.1038/35093019](https://doi.org/10.1038/35093019)
- Jun-Ming, Z. & Jianxiong, A. (2007). Cytokines, Inflammation and Pain. *International Anesthesiology Clinics*. 45(2): 27-37. DOI: [10.1097/AIA.0b013e318034194e](https://doi.org/10.1097/AIA.0b013e318034194e)
- Katzung, B. (2012). *Farmacología básica y clínica*. China. McGraw-Hill Iinteramericana. Pp. 635-658.

- Kavaliers, M. (1988). Evolutionary and comparative aspects of nociception. *Brain Research Bulletin*. 21, 923-931. PMID: [2906273](#)
- Khasar, S., Green, P. & Levine, J. (2005). Repeated sound stress enhances inflammatory pain in the rat. *Pain*, 116(1-2): 79-86. PMID: [2906273](#)
- Kiernan, J. (2010). Tronco encefálico: núcleos y tractos. en Barr. *El sistema nervioso humano: una perspectiva anatómica*. Barcelona: Lippincott Williams and Wilkins. Wolters Kluwer Health: 87-112.
- Kita, T., Hata, T., Yoneda, R. & Okage, T. (1975). Stress state caused by alternation of rhythm in environmental temperature, and the functional disorders in mice and rats. *Folia Pharmacologica Japonica*, 71(2):195-210. PMID: [1169194](#)
- Lamont, L., Tranquilli, W. & Grimm. (2000). Physiology of pain. *Veterinary Clinics of North America; Small Animal Practice – Management of Pain*. 30(4). 703-728. DOI: [10.1016/S0195-5616\(08\)70003-2](#)
- Le Bars, D., Gozariu, M. & Cadden, S. (2001). Animals models of nociception. *Pharmacological Reviews*. 53(4):597-652. PMID: [11734620](#)
- Lee, B., Jeong S., Lee J., Kim J., Yoon I., Lee J. y cols., (2005) Quercetin inhibits the 5-hydroxytryptamine type 3 receptor-mediated ion current by interacting with pre-transmembrane domain I. *Molecules and Cells*. 20(1): 60-73. PMID: [16258243](#)
- LeGoff, P. (2006). Is a fibromyalgia muscle disorder? *Joint Bone Spine*. 73(3): 293-242. DOI: [10.1016/j.jbspin.2005.03.022](#)
- Loeser, J. y Melzack R. (1999). Pain: an overview. *Lancet*. 353 (8): 1607-1609. DOI: [10.1016/S0140-6736\(99\)01311-2](#).
- Lonsdale, D. (2007). Dysautonomia, a heuristic approach to a revised model for etiology of disease. *Evidence Based Complementary and Alternative Medicine*. 63(1): 3-10. PMID: [PMC2644268](#)
- López L. (2002). Flavonoides. *Revista de la Oficina de Farmacia*. 21(4): 108-114. PMID: [13028951](#)
- López, E. & Migonte, A. (2008) Fibromialgia. *Clínica y Salud*. 19(3):343-358. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/1806/180617473005.pdf> Fecha de consulta: 2016
- López-Rubalcava, C., Lucki, I. (2000). Strain Differences in the Behavioral Effects of Antidepressant Drugs in the Rat Forced Swimming Test. *Neuropsychopharmacology*. 22(2):191-199. DOI: [10.1016/S0893-133X\(99\)00100-1](#)
- Lucas, H., Brauch, C., Settas, L. & Theoharides, T. (2006). Fibromyalgia new concepts of pathogenesis and treatment. *International Journal of Immunology and Pharmacology*. 19(1):5-10. PMID: [16569342](#)
- Maddali, S., felice, C., Del Rosso, A., Gallucio, F., Landi. & cols., (2010). The efficacy of the Ressaygues method in the treatment of fibromyalgia syndrome: a randomized controlled trial. *Clinical and experimental Rheumatology*. 28: 46-50. PMID: [21122269](#)
- Mansour A., Khachaturian H., Lewis M., Akil H. & Watson S. (1987). Autoradiographic differentiation of mu, delta and kappa opioid receptors in the rat forebrain and midbrain. *The Journal of Neuroscience*. 7(8):2445-2464. PMID: [3039080](#)
- Marín, L. (coord) (2010). Protocolo de Atención a Pacientes con Fibromialgia. Consejería de salud y consumo de la comunidad autónoma de la región de Murcia. Servicio Murciano de la salud. Disponible en: https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/205544Protocolo_Fibromialgia.pdf. Fecha de consulta: 2016

- Marks, D., Ahah, M., Patkar, A., Masand, P., Park, G. & Pae, C. (2009). Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors for Pain Control: Premise and Promise. *Current Neuropharmacology*. 7(4): 331-336. DOI: [10.2174/157015909790031201](https://doi.org/10.2174/157015909790031201)
- Martínez, A. (2008). Manual de prácticas de laboratorio de farmacognosia y fitoquímica. Universidad de Antioquia. Disponible en: <http://farmacia.udea.edu.co/~ff/manual2008.pdf>. Consultado el 3/08/16
- Martínez, AL. (2011) Evaluación de la actividad antinociceptica de hesperidina y quercetina derivados de *Rosmanirnus officinalis* L. y *Tilia americana* L. var. *mexicana*, su interacción con fármacos analgésicos y análisis de algunos mecanismos de acción involucrados. Tesis de Doctorado - Departamento de Farmacobiología Centro de Investigaciones y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. México: pp. 155
- Martínez, AL. (2015). Herbolaria Mexicana para el tratamiento del dolor. *Revista de la Academia mexicana de Ciencias*. 66(3): 60-67.
- Martínez, AL., González-Trujano, ME., Aguirre-Hernández, E., Moreno, J., Soto-Hernández, M. & López-Muñoz, F. (2009) Antinociceptive activity of *Tilia americana* var. *mexicana* inflorescences and quercetin in the formalin test and in an arthritic pain model in rats. *Neuropharmacology*. 56(2): 564-571. DOI: [10.1016/j.neuropharm.2008.10.010](https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2008.10.010)
- Martínez, AL., González-Trujano, ME., Chávez, M., Pellicer, F., Moreno J., Soto-Hernández, M. & Lopez-Muñoz, F. (2011) Hesperidin produces antinociceptive response and synergistic interaction with ketorolac in an arthritic gout-type pain in rats. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* DOI: [10.1016/j.pbb.2010.11.010](https://doi.org/10.1016/j.pbb.2010.11.010)
- Martínez-Jauand, M., Sitges, E., Femenia, J., Cifre, I., González, S., Chialvo, D. & Montoya, P. (2013). Age-of-onset of menopause is associated with enhanced painful and non-painful sensitivity in fibromyalgia. *Clinical of Rheumatology*. 32(7):975-981. DOI: [10.1007/s10067-013-2212-8](https://doi.org/10.1007/s10067-013-2212-8)
- Martínez-Lavín, M. (2002). A novel holistic explanation for the fibromyalgia enigma. *Autonomic nervous system dysfunction. Fibromyalgia Frontiers* 10:3-6. Disponible en: <http://accurateclinic.com/a-novel-holistic-explanation-for-the-fibromyalgia-enigma-autonomic-nervous-system-dysfunction/> Fecha de consulta: 2016
- Martínez-Lavín, M. (2006). Guías prácticas de fibromialgia. Cuando el dolor se convierte en enfermedad. España. Ediciones Santillana. Pp. 239
- Martínez-Lavín, M. (2007). Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. *Arthritis Research & Therapy*. 9(4): 216. DOI: [10.1186/ar2146](https://doi.org/10.1186/ar2146)
- Martínez-Lavín, M. (2008). Fibromialgia. El dolor incomprendido. Ed. Aguilar. México
- Martínez-Lavín, M. (2012). La ciencia y la clínica de la fibromialgia. Manual práctico para profesionales de la salud. México. Panamericana. Pp. 104
- Martínez-Lavín, M., Amigo, M., Coindreau, J. & Canoso J. (2000) Fibromyalgia in Frida Kahlo's life and art. *Arthritis and Rheumatism*. 43:708 DOI: [10.1002/1529-0131\(200003\)43:3<708::AID-ANR30>3.0.CO;2-0](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200003)43:3<708::AID-ANR30>3.0.CO;2-0)
- Martínez-Lavín M, & Hermosillo A. (2000) Autonomic nervous system dysfunction may explain the multi-system features of fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum* 2000; 29: 197 PMID: [10707990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10707990/)
- Mathé, A., Jimenez, P., Theodorsson, E. & Stenfors, C. (1998). Neuropeptide Y, neurokinin A and neurotensin in brain regions of Fawn Hooded "depressed", wistar, and Sprague dawley rats. Effects of electroconvulsive stimuli. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 22(3): 529-546. DOI: [10.1016/S0278-5846\(98\)00023-2](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(98)00023-2)

- Melzack R & Wall P. (1965). Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 150(3699): 971-979. DOI: [10.1126/science.150.3699.971](https://doi.org/10.1126/science.150.3699.971)
- MERCK Industrias Químicas. (2000). Bioflavonoides: Quercetina y Rutina. Informe a Profesionales. Disponible en: <http://dietcan.net/docs/QUERCETINALabMerck.pdf> Fecha de consulta: 2016
- Merskey, H. [Ed] (1979). Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP subcommittee on taxonomy. *Pain*. 6: 249-252. PMID: [460932](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/460932/)
- Merskey, H. & Bogduck, N. [Ed] (1994). Classification of chronic pain: descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms. Seattle: International Association for study of pain (IASP Press). PMID: [3461421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3461421/)
- Metodiewa, D. & Segura-Aguilar, J. (1999). Quercetin may act as a cytotoxic prooxidant after its metabolic activation to semiquinone and quinoidal product. *Free Radical Biology and Medicine* 1 (2): 107-116. DOI: [10.1016/S0891-5849\(98\)00167-1](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(98)00167-1)
- Meus M, & Nijs J. (2007). Central sensitization: a biopsychosocial explanation for chronic widespread pain in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Clinical Rheumatology*. 26(4): 465-473. DOI: [10.1007/s10067-006-0433-9](https://doi.org/10.1007/s10067-006-0433-9).
- Meyer R., Ringkamp M., Campbell J., & Raja S. (2009). Mecanismos periféricos de la nocicepción periférica. En McMahon, S. y Katzenburg, M (Edit) (2009). Wall y Melzack. Tratado de dolor. España: Elsevier: 3-35. DOI [10.1016/B978-84-8174-949-6.50077-0](https://doi.org/10.1016/B978-84-8174-949-6.50077-0)
- Millan, M. (1999). The induction of pain: An integrative review. *Progress in neurobiology*. 57(1): 1-164. PMID: [9987804](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9987804/)
- Millan, M. (2002). Descending control of pain. *Progress in Neurobiology*. 66(6): 355-474: DOI: [10.1016/S0301-0082\(02\)00009-6](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(02)00009-6)
- Moldofsky, H. (1982). Rheumatic pain modulation syndrome: the interrelationships between sleep, central nervous system, serotonin and pain. *Advances in Neurology*., 33: 51–57 PMID: [6948519](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6948519/)
- Mondragon, B (Coord) (2011). Reglas internas de operación de la comisión ética en investigación. México. Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”: 1-42 Disponible en: http://www.inprf.gob.mx/opencms/export/sites/INPRFM/normateca/archivos/COMISION_ETICA.pdf Fecha de consulta: 2016
- Moreno, I. & Montaña A. (2000). Aspectos psíquicos y psiquiátricos de la fibromialgia. *Revista Española de Reumatología*, 27: 436-441. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-reumatologia-29-articulo-fibromialgia-13285> Fecha de publicación: 2016
- Mrad de Osorio A. (2006). Ética en la investigación con modelos animales experimentales. Alternativas y las 3RS de Russell. Una responsabilidad y un compromiso que nos compete a todos. *Revista Colombiana de Bioética* 1(1): 163-183. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/1892/189217283010.pdf> Fecha de consulta: 2016
- Mungia, D., Legaz, A. & Alegre de Miquel, C. (2007). Guía de práctica clínica sobre el síndrome de fibromialgia para profesionales de la salud. España. Elsevier. P.209 Disponible en: <https://dspace.uevora.pt/rdpc/bitstream/10174/2653/1/Gu%C3%ADa%20pr%C3%A1ctica%20fibromialgia.pdf> Fecha de consulta: 2016
- Muriel, C. & García, en Villoria, C. (Coord) (2007). Tratado de Dolor. Crónico. Diagnóstico, clínica y tratamiento. Tomo 1. Aran, Ed. México: 31-66.
- Nagakura, Y., Oe, T., Aoki, T. & Matsuoka, N. (2009). Biogenic amine depletion causes chronic muscular pain and tactile allodynia accompanied by depression: A putative animal model of fibromyalgia. *Pain*. 146:26-33. DOI: [10.1016/j.pain.2009.05.024](https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.05.024)

- NFA - National Fibromyalgia Association. (2015). Woman and pain: A focus on fibromyalgia. Disponible en: <http://www.fmaware.org/about-fibromyalgia/prevalence>. Fecha de consulta: 2016
- NGC - National Clearinghouse Fibromyalgia. (2005). Guideline magnament of fibromyalgia syndrome in adults. University of Texas at Austin School of Nursing. Disponible en: <http://f.i-md.com/medinfo/material/8d0/4eb2854244ae46d1d13648d0/4eb2855d44ae46d1d13648d3.pdf>. Fecha de consulta: 2016.
- NINDS - National Institute of Neurological Disorders and Stroke. (2015). Dysautonomia information. National Institutes of Health. Disponible en: <http://www.ninds.nih.gov/disorders/dysautonomia/dysautonomia.htm> Fecha de consulta: 2016.
- Nishiyori, M. & Ueda, H. (2008). Prolonged gabapentin analgesia in an experimental mouse model of fibromyalgia. *Molecular Pain*. 4: 57 DOI: [10.1186/1744-8069-4-52](https://doi.org/10.1186/1744-8069-4-52)
- Nucamendi, C. (2013) Fibromialgia. (3 de 3). *Boletín Epidemiológico de la Secretaría de salud*. 27 (30): 12. Disponible en: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/boletin/2013/semanas/sem27/pdf/edit2713.pdf> Fecha de consulta: 2016
- Oe T., Tsukamoto M. & Nagakura Y. (2010). Reserpine causes biphasic nociceptive sensitivity alteration in conjunction with brain biogenic amine tones in rats. *Neuroscience*. 169 (4)1860-1871. DOI: [10.1016/j.neuroscience.2010.06.061](https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.06.061)
- Ohara, H., Kawamura, M., Namimatsu, A., Miura, T., Yoneda, R. & Hata, T. (1991). Mechanism of hyperalgesia in SART stressed (repeated cold stress) mice: antinociceptive effect of neurotrophin. *Japanese Journal of Pharmacology*,57(2):243-250. PMID: [1839838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1839838/)
- Okifuji, A. & Turk, D. (2006). Sex hormones and pain in regulary menstruating women with fibromyalgia syndrome. *The Journal of Pain*: 851-859 DOI: [10.1016/j.jpain.2006.04.005](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2006.04.005)
- OMS - Organización Mundial de la Salud "OMS" (1992). Tables between ICD-8, ICD9 and ICD-10. World Health Organization, Geneva (unpublished WHO document WHO / MNH / 92 /16, available on request from Division of Mental Health, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland)
- OMS - Organización Mundial de la Salud (2000). General Guidelines for Methodologies on Research and Evaluation of Traditional Medicine. Geneva. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66783/1/WHO_EDM_TRM_2000.1.pdf. Fecha de consulta: 9/08/16
- OMS - Organización Mundial de la Salud. (2004). Promoción de la salud mental. Conceptos, evidencia emergente y práctica (Informe compendiado). OMS: Ginebra. Disponible en: http://www.who.int/mental_health/evidence/promocion_de_la_salud_mental.pdf. Fecha de consulta: Agosto de 2016
- OMS - Organización Mundial de la Salud (2006). Constitución de la Organización Mundial de la Salud. Documentos básicos. Supp.2006: 1-18. Disponible en: http://www.who.int/governance/eb/who_constitution_sp.pdf?ua=1. Fecha de consulta: 2016
- OMS- Organización Mundial de la Salud. (2011). Patient safety Curriculum Guide. Multi-professional Edition. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Malta. Pp. 272 Disponible en: http://www.wpro.who.int/topics/patient_safety/wpropatientsafetyguide.pdf?ua=1 Fecha de consulta: 2016
- OMS - Organización Mundial de la Salud (2012). Conjunto de documentos sobre el dolor persistente en niños: Directrices de la OMS sobre el tratamiento farmacológico del dolor persistente en niños con enfermedades médicas. Biblioteca de la OMS. Disponible en:

http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/3PedPainGLs_coverspanish.pdf. Fecha de consulta: 4/Agosto/2016

- OMS - Organización Mundial de la Salud (2012). Directrices de la OMS sobre el tratamiento farmacológico del dolor persistente en niños con enfermedades médicas. Disponible en: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/3PedPainGLs_coverspanish.pdf Fecha de publicación: 2016
- Palazzi, C., D'Amico, E., D'Angelo, S., Gilio, M. & Olivieri, I. (2016) Rheumatic manifestations of hepatitis C virus chronic infection: Indications for a correct diagnosis. *World J Gastroenterol.* 22(4): 1405-1410 PMID: [PMC4721975](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24721975/)
- Pandey, A., Panwar, H., Patnaik, R. & Mishra, A. (2011). The role of ASIC1A in neuroprotection elicited by quercetin in focal cerebral ischemia. *Brain Research.* 1383: 289-299. DOI: [10.1016/j.brainres.2011.01.085](https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.01.085)
- Pandey, A., Verma, S., Bhattacharya, P., Paul, S., Mishra, A. & Patnaik, R. (2012). An in-silico strategy to explore neuroprotection by quercetin in cerebral ischemia: A novel hypothesis based on inhibition of matrix metalloproteinase (MMPs) and acid sensing ion channel 1a (ASIC1a). *Medical Hypotheses.* 79(1): 76-81. DOI: [10.1016/j.mehy.2012.04.005](https://doi.org/10.1016/j.mehy.2012.04.005)
- Perena, M., Perena, M., Royo, R., & Romera, E. (2000). Neuroanatomía del dolor. *Revista de la Sociedad Española del Dolor.* 7: Supl.II 5-10. Disponible en: http://revista.sedolor.es/pdf/2000_10_03.pdf Fecha de consulta: 2016
- Pérez-Ortega, G. & González-Trujano, ME. (2015). Plantas medicinales contra la ansiedad. *Revista de la Academia mexicana de Ciencias.* 66(3): 68-75. Disponible en: <http://myslide.es/documents/perez-ortega-gonzalez-trujano-plantas-medicinales-contra-la-ansiedad.html> Fecha de consulta: 2016
- Pérez-Truebada, G. (2003) Los flavonoides: antioxidantes o prooxidantes. *Revista Cubana de Investigación Biomédica.* 22(1): 48-57 Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol22_1_03/ibi07103.pdf Fecha de consulta: 2016
- Peri, R. & Mangipudi, R. (2014). Reserpine. Elsevier. Bristol Meyers. DOI: [10.1016/B978-0-12-386454-3.00779-X](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00779-X) This article is a revision of the previous edition article by Elizabeth J. Scharman, volume 3, pp 661–662, 2005, Elsevier Inc.
- Picq, M., Cheav, S. & Prigent, A. (1991). Effect of the flavonoid compounds on central nerous system activity, *Life Sciences.* 49(26): 1979-1988. PMID: [1660953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1660953/)
- Porro, N., Estévez, P., Rodríguez, G., Suárez, M. & González, M. (2015). Guía para la rehabilitación de la fibromialgia. *Revista Cubana de Reumatología.* 17 (1): 147-156. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=451644522012>. Fecha de consulta: 2016
- Porsolt, R., Le Pichon, M. & Jalfre, M. (1977). Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature.* 266(21): 730-732. DOI: [10.1038/266730a0](https://doi.org/10.1038/266730a0)
- Purves, D. & cols. (2007) *Neurociencias.* España. Editorial Médica Panamericana. P. 856.
- Randall, L. & Selitto, J. (1979). A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie.* 111(4):409–419. PMID: [13471093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13471093/)
- Rang, H., Bevan, S. & Dray, A. (1994). Nociceptive peripheral neurons:cellular properties *Textbook of pain.* 3 Ed. London.

- Retamal, P. (2001). Psicofarmacoterapia antidepresiva. *Revista Médica de Chile*. 129(7): 813-818. DOI: [10.4067/S0034-98872001000700016](https://doi.org/10.4067/S0034-98872001000700016)
- Rico, P. (2008). Pathophysiology of chronic musculoskeletal pain. *MedWave*. 8(8): DOI: [10.5867/medwave.2008.08.1654](https://doi.org/10.5867/medwave.2008.08.1654)
- Rivera, J., Alegre, C., Ballina, F., Carbonell, J., Carmona, L., Castel., et al. (2006). Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la Fibromialgia. *Reumatología Clínica*. 2 Supl.1: S55-66. Disponible en: http://www.institutferran.org/documentos/consenso_fm_2006.pdf Fecha de consulta: 2016
- Rivera-Redondo, J. (2008). Tratamiento farmacológico de la fibromialgia. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*. 12 (1): 21-26. Doi: [10.1016/j.semreu.2010.05.003](https://doi.org/10.1016/j.semreu.2010.05.003)
- Rodríguez, C. y Muriel C. Fibromialgia en Villoría, C. (Coord) (2007). *Tratado de Dolor Crónico. Diagnóstico, clínica y tratamiento*. Tomo 3. Aran, Ed. México: 35-60.
- Rusell, I. (1998). Advances in Fibromyalgia: Possible role for central neurochemicals. *The American Journal of the Medical Sciences*. 315(6):377-384. DOI: [10.1097/00000441-199806000-00006](https://doi.org/10.1097/00000441-199806000-00006)
- Russel, I. (2010). Fibromyalgia. En Ramamurthy S. y cols (2006). *Decision making in pain management*. Estados Unidos, Elsevier: 100-106. ISBN: [978-0-323-01974-3](https://doi.org/978-0-323-01974-3)
- Russel, I., Michalek, J., Vipraio, G., Flechter, E., Javors, M. & Bowden C. (1992) Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *Journal of Rheumatology*; 19:104–9 PMID: [1313504](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1313504/)
- Russel, I., Vaeroy, H., Javors, M. & Nyberg, F. (1992) Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatoid*; 35:550–6 PMID: [1374252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1374252/)
- Rylski, M., Durias-Rowinska, H. & Rewiski, W. (1979). The analgesic action of some flavonoids in the hot-plate. *Acta Physiologica Polónica*. 30(3):385-388. DOI: [10.103/00006450-01000-0000](https://doi.org/10.103/00006450-01000-0000)
- Sánchez-Domínguez, B., Bullón P., Román-Malo, L., Marín-Aguilar, F., Alcocer-Gómez, E, Carrión A., & cols., (2015). Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and inflammation common
- Sandoval de Ecurdia, J. & Richard, M. (2004). La salud mental en México. Servicio de Investigación y Análisis. División Política de Salud. Comisión Bicameral del Sistema de Bibliotecas. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/SaludMentalMexico.pdf> Fecha de consulta: 2016
- Schäfers M, Sorkin L, & Sommer C. (2003). Intramuscular injection of tumor necrosis factor-alpha induces muscle hyperalgesia in rats. *Pain*. 104(3): 579-588. PMID: [12927630](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12927630/)
- Scholz, W. & Woolf, C. (2002). Can we conquer pain? *Nature Neuroscience Supplement* 5: 1062-1067. DOI: [10.1038/nn942](https://doi.org/10.1038/nn942)
- Serrano-Atero, M., Peramo, F., Cañas, A., García-Saura, P., Serrano-Álvarez, C. & Caballero, J. (2002) Modulación descendente de la información nociceptiva. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 9: 382-390. Disponible en: http://revista.sedolor.es/pdf/2002_06_05.pdf Fecha de consulta: 2016
- Shahidi, F., Janitha, P. & Wanasundara, P. (1992). Phenolic antioxidants. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 32(1): 67-103. DOI: [10.1080/10408399209527581](https://doi.org/10.1080/10408399209527581)
- Sim, J. & Adams, N. (2003) Therapeutic Approaches to fibromyalgia syndrome in the United Kingdom: a survey of occupational therapists and physical therapist. *European Journal of Pain*. 7(2):173-180 DOI: [10.1016/S1090-3801\(02\)00095-2](https://doi.org/10.1016/S1090-3801(02)00095-2)

- Sluka, K. (2009). Is it possible to develop an animal model of fibromyalgia? *Pain*. 146 (1-2): 3-4. DOI: 10.1016/j.pain.2009.07.032
- Sluka, U., Invierno, O. & Wemmie, J. (2009). Acid-sensing ion channels: A new target for pain and CNS diseases. *Current Opinion in Drug Discovery and Development*. 12(5): 693-704. NIHMSID: [NIHMS412517](#)
- Sluka, K., Kalra, A. & Moore, S. (2001). Unilateral intramuscular injections of acidic saline produce a bilateral, long-lasting hyperalgesia. *Muscle & nerve*, 24 (1): 37-46 DOI: [10.1002/1097-4598\(200101\)24:13.0.CO;2-8](#)
- Snell, R (2007). *Neuroanatomía clínica*. México. panamericana: 147-204.
- Solano, C., Martínez-Lavín, M. & cols. (2009). Autonomic Dysfunction in Fibromyalgia Assessed by the Composite Autonomic Symptoms Scale (COMPASS). *Journal of Clinical Rheumatology*. 15(4). 172-176 DOI: [10.1097/RHU.0b013e3181a1083d](#)
- Spencer, J. (2008). Flavonoids: modulator of brain función? *The British Journal of Nutrition*. 99E (S1): S76- S77. DOI: [10.1017/S0007114508965776](#)
- Stahl, S. (2007). *Psicofarmacología esencial. Bases neurocientíficas y aplicaciones clínicas*. Ariel Neurociencia. Barcelona: 685.
- Sthal S. (2002). *Psicofarmacología esencial*. Ariel Neurociencias (2ed).
- Taguchi, T., Katanosaka, K., Ysui, M., Hayashi, K., Yamashimota, M., Wakatsuki, K. & cols., (2015). Peripheral and spinal mechanisms of nociception in a rat reserpine-induced pain model. *Pain* 153(3):415-427. DOI: [10.1097/01.j.pain.0000460334.49525.5e](#)
- Tovar, M. (2005). Fibromialgia. *Colombia Médica*. 36(4):287-291. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/283/28336411.pdf>. Fecha de consulta: 2016.
- Tracey, K. & Mantyh, P. (2007). The cerebral signature for pain perception and bits modulation. *Neurons*. 55(3):377.391. DOI: [10.1016/j.neuron.2007.07.012](#)
- Un Sansone, R., Levenson, J. & Sellbom, M. (2004). Psychological aspects of fibromyalgia: Research vs. clinician impressions. *Journal of Psychosomatic Research*. 56(2):185-188. DOI: [10.1016/S0022-3999\(03\)00063-1](#)
- VADEMECUM (2013). Reserpina. Equipo de redacción de IQB (Centro colaborador de La Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica -ANMAT - Argentina. Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/r006.htm> Fecha de consulta: 2016
- Vaeroy, H., Helle, R., Forre, O., Kass, E., & Terenius, L. (1988). Elevated cerebrospinal of substance P and high incidence of Raynaud's phenomenon in patients with fibromyalgia: new features for diagnosis. *Pain*. 32: 21-26. PMID: [2448729](#)
- Vafeiadou, K., Vauzour, D., Lee, H., Rodriguez-Mateos, A., Williams, R. & Spencer, J. (2009). The citrus flavanone naringenin inhibits inflammatory signalling in glial cells and protects against neuroinflammatory injury. *Archives Biochemistry Biophysics* 2009; 484: 100–9. DOI: [10.1016/j.abb.2009.01.016](#)
- Vicente-Vicente, L., Prieto, M. & Morales, A. (2013). Eficacia y seguridad de la quercetina como complemento alimenticio. *Revista de Toxicología* 30 (2): 171-181 Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/919/91931189008.pdf> Fecha de consulta: 2016
- Wilkes, S. (Edit). (2012). *New Insights into fibromyalgia*. INTECH. New York. Pp. DOI: [10.5772/1468](#)
- Woolf, C. (2004). Pain: Moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Annals of Internal Medicine*. 140:441-451. PMID: [15023710](#)

- Woolf, C. (2010). Central sensitization: implications for the diagnoses and treatment of pain. *Pain*. 152(3suppl): S2-S15. DOI: [10.1016/j.pain.2010.09.030](https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.030)
- Woolf, C. (2010). What is thing called pain? *The Journal of Clinical Investigation*. 120(11): 3742-3744. DOI: [10.1172/JC145178](https://doi.org/10.1172/JC145178)
- Woolf, C. & Salter, M. (2000). Neuronal plasticity: Increasing the gain in Pain. *Science* 288, 1765-1768 PMID: [10846153](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10846153/)
- Wolfe, F., Smythe., Yunus, M., Bennett, R., Bombardier, C., Goldenberg, D. (1990). The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheumatoid*. 33:160-72. PMID: [2306288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2306288/)
- Wolfe, F. Zhao, S. & Lane, N. (2000). Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients: a survey of 1.799 patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia. *Arthritis Rheumatoid*. 43(2):378-85. DOI: [10.1002/1529-0131\(200002\)43:2<378::AID-ANR18>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200002)43:2<378::AID-ANR18>3.0.CO;2-2)
- Wolfe, F., Clauw, D., Fitzcharles, M., Goldenberg, D., Katz, R., mease, P., Rusell, A., Rusell, I., Winfield,J., & Yunus, M. (2010). The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care & Research*. 62(5): 600 – 610. DOI: [10.1002/acr.20140](https://doi.org/10.1002/acr.20140)
- Yasui, M., Yoshimura, T., Takeuch, S., Tokizane, K., Tsuda, M., Inoue, K. & Kiyama, H. (2014). A Chronic Fatigue Syndrome Model Demonstrates Mechanical Allodynia and Muscular Hyperalgesia via Spinal Microglial Activation. *Glia*. 62(9): 1407-1417. DOI: [10.1002/glia.22687](https://doi.org/10.1002/glia.22687)
- Yunus, M. (1994). Psychological aspects of fibromyalgia syndrome: a component of the dysfunctional spectrum syndrome. *Baillire's Clinical Rheumatology*. 8(4): 811-837. PMID: [7850882](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7850882/)
- Yunus, M. (2007). Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes. *Seminars in Arthritis & Rheumatism*. 36(6): 339-356 DOI: [10.1016/j.semarthrit.2006.12.009](https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2006.12.009)
- Zimmermann, M. (1983). Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. *Pain*. 16, 109-110. PMID: [687784](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/687784/)

