

## **Fibromialgia: luces y sombras**

***Por Jorge A. Ramírez Tejero – CTO Pronacera Therapeutics S.L.***

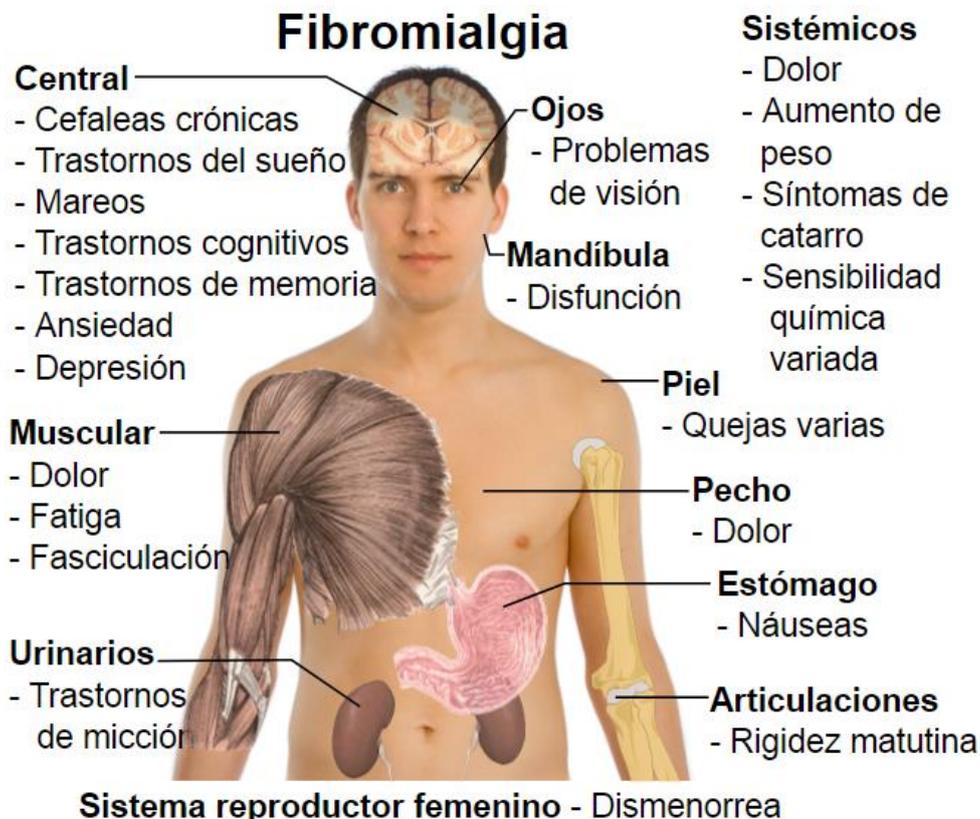
Las enfermedades crónicas son aquellas para las que no existe un tratamiento curativo y que acompañan al paciente durante toda su vida. Este tipo de enfermedades suponen un grave problema sociosanitario, pues el diagnóstico y tratamiento de las personas que las sufren aumentan considerablemente los costes del Sistema Nacional de Salud. En este sentido, los últimos datos de la [encuesta nacional de salud en España](#) arrojan unos datos preocupantes, situando la incidencia de este tipo de enfermedades en nuestro país en torno al 60% de la población.

Dentro del grupo de las enfermedades crónicas, encontramos algunas extensamente estudiadas y con importantes inversiones público-privadas para su investigación, como la hipertensión arterial, el colesterol o la diabetes, pero también muchas otras que, pese a afectar a un número considerable de personas, aún no han sido plenamente definidas a nivel fisiopatológico. En este último grupo se encuadra **la fibromialgia (FM)**, una enfermedad que se caracteriza por la presencia de dolor músculo-esquelético generalizado y que afecta a más de un 2% de la población de nuestro país [1].

### **1. Síntomas comunes de la fibromialgia**

Con mayor prevalencia en mujeres, la FM reúne en torno al dolor generalizado una lista interminable de síntomas que pueden diferenciarse entre aquellos de carácter físico y los de carácter psicológico. Entre los primeros, se encuentran los calambres musculares, la rigidez articular, los dolores de cabeza recurrentes, la sequedad de ojos y boca e, incluso, importantes alteraciones del ciclo

menstrual (dismenorrea). A nivel psicológico, las personas con FM sufren de una importante dificultad para concentrarse, bruscos cambios de humor, ataques de estrés y ansiedad constantes e, incluso, cuadros depresivos de carácter grave [2] (**Imagen 1**).



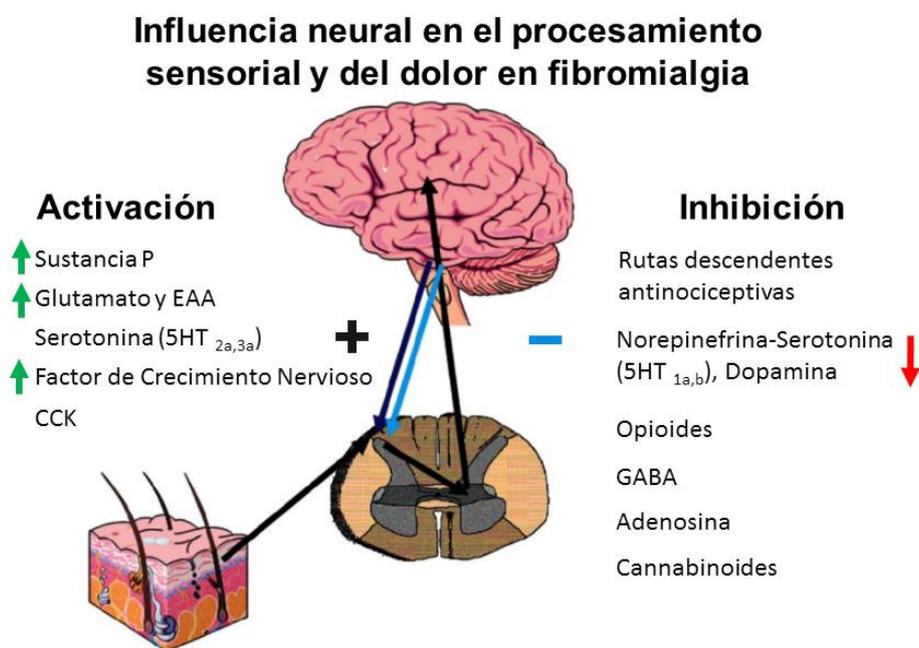
*1. Infografía sobre los síntomas de la fibromialgia. "Síntomas de la fibromialgia" por Mikael Häggström licencia CC.*

Este cuadro tan complejo de síntomas hace que, a pesar del elevado número de personas que la sufren, la FM carezca en la actualidad de un diagnóstico molecular certero o un tratamiento curativo, motivo por el cual cada vez más investigadores centran sus esfuerzos en entender sus bases moleculares. Pero, ¿qué se sabe hasta la fecha?

## **2. Luces en la investigación sobre la fibromialgia**

Desde que fuera reconocida como entidad clínica por la Organización Mundial de la Salud en 1992, la investigación en FM se ha intensificado a todos los niveles. En concreto, resulta llamativa la ingente cantidad de estudios científicos que han intentado caracterizar la patología a nivel molecular. En este contexto, la FM se ha relacionado con:

- Alteraciones a nivel de **sensibilidad central** provocada por el descontrol de las rutas activadoras ascendentes e inhibitoras descendentes del dolor causantes, en última instancia, de la hiperalgesia y la alodinia que estas personas sufren [3] (**Imagen 2**)



*2. Esquematización de las rutas neurológicas de procesamiento del dolor en fibromialgia. Adaptada de Smith y colaboradores (2010) [4]*

- La presencia de **neuropatía** de fibras pequeñas (del tipo C), responsables de la gestión de los estímulos potencialmente dolorosos [5, 6]
- Un desequilibrio en el metabolismo de **neurotransmisores** [7-9]

- La **predisposición genética** en base al genotipo heredado de multitud de genes relacionados con la señalización del dolor [10]
- Diferentes afecciones a nivel **inflamatorio** y **oxidativo** [11-16], principalmente vinculadas al desajuste del **metabolismo y la dinámica mitocondrial** [17-21]
- La alteración de la **microbiota** y la **permeabilidad intestinal** [22, 23]

Además, hay consenso en la comunidad científica con respecto al vínculo existente entre el diagnóstico y la calidad de vida de las personas con FM y la presencia de problemas cognitivos, como la dificultad para concentrarse, los problemas de memoria o la incapacidad para la planificación [24]. En su conjunto, estos síntomas han pasado a denominarse *Fibrofog*, en una clara referencia a la sensación de “neblina” mental que sufren estas personas.

Sin embargo, pese a las evidencias científicas que respaldan la existencia de la FM y sus síntomas asociados, la incertidumbre aún rodea a ciertos aspectos de esta patología.

### **3. Sombras en la investigación sobre la fibromialgia**

La investigación en FM tiene por delante un buen número de desafíos a modo de preguntas sin responder. De ellas, quizá las más relevantes sean las siguientes:

- **¿Cuál es la influencia real de la genética en su aparición y desarrollo?** A diferencia de muchas otras enfermedades, en la FM aún no se ha identificado de forma inequívoca una mutación genética concreta que incremente el riesgo a padecerla y sería interesante continuar con los hallazgos que se lograron en estudios de asociación genómica (GWAS) [25].

- **¿Por qué la prevalencia es tan superior en mujeres?**  
Aunque es cierto que los criterios diagnósticos actualizados han supuesto un incremento de la prevalencia en hombres [26], esta enfermedad sigue siendo mucho más común en mujeres y aún no se ha logrado identificar el porqué.
- **¿Por qué en ciertos sectores existen aún reticencias en reconocerla como una enfermedad?** Si bien es cierto que, en la última década, las evidencias médico-científicas sobre la etiopatogenia de la FM han aumentado, hoy en día permanece una corriente de pensamiento que achaca el incremento de casos de esta enfermedad a la creciente hipocondría de la sociedad e, incluso, la encuadran dentro de las afecciones psicósomáticas.

Para poder dar respuesta a estas y muchas otras preguntas que aún quedan por resolver sobre la FM, la investigación y la divulgación científicas son, más que un deber, una obligación para todos aquellos profesionales que nos dedicamos a ella. Además, es primordial que todas estas actuaciones se lleven a cabo de la mano de las asociaciones de pacientes, pues son quienes, mejor que nadie, serán capaces de transmitir fuera del ámbito académico-científico los avances en el conocimiento de su enfermedad.

#### **4. El futuro de la investigación sobre la fibromialgia**

Afortunadamente, en nuestro país existen en la actualidad decenas de grupos de investigadores dedicados al estudio de la FM. Cabe destacar la labor de la Universidad de Jaén, el CIC BioGUNE de Derio o el Hospital Clínic de Barcelona, gracias al trabajo de los equipos liderados por la Dra. María Luisa del Moral, el Dr. Juan Manuel Falcón y el Dr. Antonio Collado, respectivamente. Así mismo, en el tejido empresarial andaluz también podemos encontrar empresas volcadas en el estudio a nivel molecular de biomarcadores diagnósticos y de seguimiento en

estas pacientes. Este es el caso de la sevillana [Pronacera Therapeutics S.L.](#), *spin off* de la Universidad Pablo de Olavide dirigida por el Dr. David Cotán y en la que actualmente lidero la línea de I+D en esta patología.

En lo personal, considero que el trabajo colaborativo entre centros multidisciplinares públicos y privados es esencial en el avance del estudio de cualquier enfermedad, más aún en el caso de aquellas enfermedades multifactoriales como es el caso de la FM.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mas, A.J.; Carmona, L.; Valverde, M.; Ribas, B. Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: results from a nationwide study in Spain. *Clin Exp Rheumatol* **2008**, *26*, 519-26.
2. Sarzi-Puttini, P.; Giorgi, V.; Marotto, D.; Atzeni, F. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nature Reviews Rheumatology* **2020**, *16*, 645-660.
3. Boomershine, C.S. Fibromyalgia: the prototypical central sensitivity syndrome. *Curr Rheumatol Rev* **2015**, *11*, 131-45.
4. Smith, H.S.; Bracken, D.; Smith, J.M. Duloxetine: a review of its safety and efficacy in the management of fibromyalgia syndrome. *J Cent Nerv Syst Dis* **2010**, *2*, 57-72.
5. Serra, J.; Collado, A.; Solà, R.; Antonelli, F.; Torres, X.; Salgueiro, M.; Quiles, C.; Bostock, H. Hyperexcitable C nociceptors in fibromyalgia. *Ann Neurol* **2014**, *75*, 196-208.
6. Cheng, C.W.; Wong, C.S.; Hui, G.K.; Chung, E.K.; Wong, S.H. Fibromyalgia: is it a neuropathic pain? *Pain Manag* **2018**, *8*, 377-388.
7. Foerster, B.R.; Petrou, M.; Edden, R.A.; Sundgren, P.C.; Schmidt-Wilcke, T.; Lowe, S.E.; Harte, S.E.; Clauw, D.J.; Harris,

- R.E. Reduced insular  $\gamma$ -aminobutyric acid in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* **2012**, *64*, 579-83.
8. Rus, A.; Molina, F.; Del Moral, M.L.; Ramírez-Expósito, M.J.; Martínez-Martos, J.M. Catecholamine and Indolamine Pathway: A Case-Control Study in Fibromyalgia. *Biol Res Nurs* **2018**, *20*, 577-586.
  9. Amin, O.A.; Abouzeid, S.M.; Ali, S.A.; Amin, B.A.; Alswat, K.A. Clinical association of vitamin D and serotonin levels among patients with fibromyalgia syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat* **2019**, *15*, 1421-1426.
  10. Park, D.J.; Lee, S.S. New insights into the genetics of fibromyalgia. *Korean J Intern Med* **2017**, *32*, 984-995.
  11. La Rubia, M.; Rus, A.; Molina, F.; Del Moral, M.L. Is fibromyalgia-related oxidative stress implicated in the decline of physical and mental health status? *Clinical and Experimental Rheumatology* **2013**, *31*, S121-S127.
  12. Littlejohn, G.; Guymer, E. Neurogenic inflammation in fibromyalgia. *Semin Immunopathol* **2018**, *40*, 291-300.
  13. Mastrangelo, F.; Frydas, I.; Ronconi, G.; Kritas, S.K.; Tettamanti, L.; Caraffa, A.; C, D.O.; Younes, A.; Gallenga, C.E.; Conti, P. Low-grade chronic inflammation mediated by mast cells in fibromyalgia: role of IL-37. *J Biol Regul Homeost Agents* **2018**, *32*, 195-198.
  14. Ramírez-Tejero, J.A.; Martínez-Lara, E.; Rus, A.; Camacho, M.V.; Del Moral, M.L.; Siles, E. Insight into the biological pathways underlying fibromyalgia by a proteomic approach. *J Proteomics* **2018**, *186*, 47-55.
  15. Coskun Benlidayi, I. Role of inflammation in the pathogenesis and treatment of fibromyalgia. *Rheumatol Int* **2019**, *39*, 781-791.
  16. Shukla, V.; Kumar, D.S.; Ali, M.A.; Agarwal, S.; Khandpur, S. Nitric oxide, lipid peroxidation products, and antioxidants in primary fibromyalgia and correlation with disease severity. *J Med Biochem* **2020**, *39*, 165-170.
  17. Cordero, M.D.; De Miguel, M.; Moreno Fernández, A.M.; Carmona López, I.M.; Garrido Maraver, J.; Cotán, D.; Gómez Izquierdo, L.; Bonal, P.; Campa, F.; Bullon, P., et al. Mitochondrial

- dysfunction and mitophagy activation in blood mononuclear cells of fibromyalgia patients: implications in the pathogenesis of the disease. *Arthritis Res Ther* **2010**, *12*, R17.
18. Meeus, M.; Nijs, J.; Hermans, L.; Goubert, D.; Calders, P. The role of mitochondrial dysfunctions due to oxidative and nitrosative stress in the chronic pain or chronic fatigue syndromes and fibromyalgia patients: peripheral and central mechanisms as therapeutic targets? *Expert Opin Ther Targets* **2013**, *17*, 1081-9.
  19. Sánchez-Domínguez, B.; Bullón, P.; Román-Malo, L.; Marín-Aguilar, F.; Alcocer-Gómez, E.; Carrión, A.M.; Sánchez-Alcazar, J.A.; Cordero, M.D. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and, inflammation common events in skin of patients with Fibromyalgia. *Mitochondrion* **2015**, *21*, 69-75.
  20. Favero, G.; Bonomini, F.; Franco, C.; Rezzani, R. Mitochondrial Dysfunction in Skeletal Muscle of a Fibromyalgia Model: The Potential Benefits of Melatonin. *Int J Mol Sci* **2019**, *20*,
  21. Martínez-Lara, A.; Moreno-Fernández, A.M.; Jiménez-Guerrero, M.; Díaz-López, C.; De-Miguel, M.; Cotán, D.; Sánchez-Alcázar, J.A. Mitochondrial Imbalance as a New Approach to the Study of Fibromyalgia. *Open Access Rheumatol* **2020**, *12*, 175-185.
  22. Clos-García, M.; Andrés-Marín, N.; Fernández-Eulate, G.; Abecia, L.; Lavín, J.L.; van Liempd, S.; Cabrera, D.; Royo, F.; Valero, A.; Errazquin, N., et al. Gut microbiome and serum metabolome analyses identify molecular biomarkers and altered glutamate metabolism in fibromyalgia. *EBioMedicine* **2019**, *46*, 499-511.
  23. Minerbi, A.; Gonzalez, E.; Brereton, N.J.B.; Anjarkouchian, A.; Dewar, K.; Fitzcharles, M.A.; Chevalier, S.; Shir, Y. Altered microbiome composition in individuals with fibromyalgia. *Pain* **2019**, *160*, 2589-2602.
  24. Galvez-Sánchez, C.M.; Reyes Del Paso, G.A.; Duschek, S. Cognitive Impairments in Fibromyalgia Syndrome: Associations With Positive and Negative Affect, Alexithymia, Pain Catastrophizing and Self-Esteem. *Front Psychol* **2018**, *9*, 377.
  25. Docampo, E.; Escaramís, G.; Gratacòs, M.; Villatoro, S.; Puig, A.; Kogevinas, M.; Collado, A.; Carbonell, J.; Rivera, J.; Vidal, J., et al. Genome-wide analysis of single nucleotide polymorphisms and copy number variants in fibromyalgia suggest a role for the central nervous system. *Pain* **2014**, *155*, 1102-1109.

26. Jones, G.T.; Atzeni, F.; Beasley, M.; Fließ, E.; Sarzi-Puttini, P.; Macfarlane, G.J. The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Arthritis & Rheumatology* **2015**, *67*, 568-75.

