

Artículos sobre investigación en Fibromialgia en los que ha participado AFIXA y Alma Rus (Profesora de Biología Celular del Departamento de Biología Celular de la Universidad de Granada).

1. Mercedes La Rubia, Alma Rus, Francisco Molina, M^a Luisa Del Moral. Is fibromyalgia-related oxidative stress implicated in the decline of physical and mental health status? *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2013; 31(6 Suppl 79):121-7.

¿Está implicado el estrés oxidativo que subyace a la fibromialgia en el deterioro del estado de salud físico y mental de los pacientes?

En este estudio se realizó un estudio comparativo entre mujeres con fibromialgia y mujeres sanas analizando marcadores de estrés oxidativo. Así mismo, se ha estudiado la relación de estos parámetros con las manifestaciones clínicas más relevantes de la fibromialgia (capacidad funcional, dolor y estado de salud física y mental percibidos).

Los resultados del estudio comparativo entre mujeres sanas y con fibromialgia han mostrado que el sistema antioxidante endógeno de las pacientes está debilitado, lo que se refleja en la baja actividad de las enzimas antioxidantes (superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y catalasa), en una menor capacidad antioxidante total y en una alteración en los niveles de algunos compuestos antioxidantes (zinc, cobre, ceruloplasmina) respecto a los valores obtenidos en las mujeres sanas. Las pacientes con fibromialgia muestran, de forma estadísticamente significativa, una mayor oxidación del ADN y de las proteínas y un peor estado de salud percibida, tanto física como mental, en relación a las voluntarias sanas. Además, se observaron correlaciones entre los marcadores bioquímicos y clínicos en pacientes con fibromialgia, siendo positivas entre la peroxidación lipídica y la capacidad funcional y entre el zinc y estado de salud física. Por el contrario, se correlacionaron negativamente la oxidación de ADN y el estado de salud mental. Estos datos confirman una situación de estrés oxidativo en pacientes con fibromialgia respecto a personas sanas. Los niveles alterados de marcadores oxidativos y antioxidantes en pacientes de fibromialgia en relación con sujetos sanos sugieren que el estrés oxidativo puede estar relacionado con la fisiopatología de este síndrome. Por tanto, estos parámetros podrían convertirse en biomarcadores útiles para ayudar en el diagnóstico de la fibromialgia.

2. Alma Rus, Francisco Molina, Manuela Gassó, M^a Victoria Camacho, M^a Ángeles Peinado, M^a Luisa Del Moral. Nitric oxide, inflammation, lipid profile, and cortisol in normal- and overweight women with fibromyalgia. *Biological Research for Nursing*. 2016; 18(2):138-146. pii: 1099800415591035.

Óxido nítrico, inflamación, perfil lipídico y cortisol en mujeres con fibromialgia con peso normal y con sobrepeso.

En este estudio se realizó un estudio comparativo entre mujeres con fibromialgia y mujeres sanas analizando marcadores inflamatorios, el perfil lipídico y los niveles de óxido nítrico y cortisol. Así mismo, se ha estudiado la relación de estos parámetros con las manifestaciones clínicas más relevantes de la fibromialgia (capacidad funcional, dolor y estado de salud física y mental percibidos). Dado que los marcadores inflamatorios y lipídicos se ven afectados por el índice de masa corporal (IMC) y que la fibromialgia se relaciona con una mayor incidencia de sobrepeso y obesidad que la población general, estos marcadores han sido analizados en pacientes con peso normal (IMC entre 18.5 y 24.9) y con sobrepeso (IMC entre 25 y 29.9). Las pacientes con peso normal y con sobrepeso mostraron niveles significativamente aumentados de proteína C reactiva (PCR) y apolipoproteína B. Los niveles de óxido nítrico, aunque más elevados en el grupo de pacientes, no alcanzaron la significación estadística, al igual que el cortisol y las citoquinas. Además, se observaron correlaciones entre los marcadores bioquímicos y clínicos en pacientes con fibromialgia, siendo positivas entre la apolipoproteína B y la capacidad funcional en pacientes con peso normal y entre la PCR y la capacidad funcional en pacientes con sobrepeso. Por el contrario, se correlacionaron negativamente el óxido nítrico y el dolor. El incremento de la PCR y apolipoproteína B, ambas vinculadas a problemas cardiovasculares, en pacientes con fibromialgia puede implicar un riesgo de enfermedad cardiovascular en estas pacientes. Los niveles alterados de PCR y apolipoproteína B en mujeres con fibromialgia respecto a las sanas sugieren que pueden estar relacionados con la fisiopatología de este síndrome. Por tanto, estos parámetros podrían convertirse en biomarcadores útiles para ayudar en el diagnóstico de la fibromialgia.

- 3. Alma Rus, Francisco Molina, Manuel Miguel Ramos, M^a Josefa Martínez-Ramírez, M^a Luisa del Moral. Extra Virgin Olive oil improves oxidative stress, functional capacity, and health-related psychological status in patients with fibromyalgia: A Preliminary Study. Biological Research for Nursing. 2017, 19(1): 106-115.**

El aceite de oliva virgen extra ecológico mejora el estrés oxidativo, la capacidad funcional y el estado psicológico en pacientes con fibromialgia.

De forma pionera, se ha realizado un ensayo clínico de intervención nutricional controlado y doble ciego en mujeres con fibromialgia, que consistió en la administración de tres tipos de aceites de oliva (AO) ecológicos, que diferían entre sí en la concentración de compuestos antioxidantes (AO virgen extra, rico en compuestos antioxidantes y AO refinado, muy pobre o exento en compuestos antioxidantes) para valorar su efecto sobre marcadores de estrés oxidativo y clínicos de las pacientes. El AO virgen extra ecológico, en comparación con el AO refinado, mostró capacidad

antioxidante al disminuir la oxidación de lípidos, proteínas y ADN, aumentar los niveles de zinc y, por otra parte, mejorar la capacidad funcional de las pacientes en la realización de actividades cotidianas y su estado de salud mental percibido. Por tanto, el AO virgen extra ecológico podría convertirse en un apoyo terapéutico valioso en los pacientes de fibromialgia.

Este estudio ha recibido en 2017 el Premio SANCYD-GRIFOLS al Mejor trabajo original publicado por Licenciados 2016 que otorga la Sociedad Andaluza de Nutrición Clínica y Dietética.

Estos tres artículos son parte de la Tesis Doctoral de D^a Mercedes La Rubia García, que lleva por título "Fibromialgia y estrés oxidativo. Influencia del aceite de oliva" defendida en 2016 en la Universidad de Jaén con calificación Sobresaliente "cum laude" por unanimidad y que recibió el Premio a la Mejor Tesis Doctoral en la XXVIII Convocatoria de Premios 2017 del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de la Provincia de Jaén (Directores de la Tesis Doctoral: M^a Luisa del Moral Leal y M^a del Alma Rus Martínez).

- 4. Alma Rus, Francisco Molina, M^a Luisa del Moral, M^a Jesús Ramírez-Exposito, José Manuel Martínez-Martos. Catecholamine and indolamine pathway: a case-control study in fibromyalgia. *Biological Research for Nursing*. 2018 Oct;20(5):577-586. doi: 10.1177/1099800418787672.**

Ruta de las catecolaminas e indolaminas: un estudio de casos y controles en fibromialgia.

El objetivo de este estudio fue evaluar los niveles plasmáticos de neurotransmisores monoamina (catecolaminas, indolaminas y metabolitos intermediarios) en pacientes con fibromialgia y sujetos sanos para investigar posibles alteraciones en el metabolismo de estas moléculas en fibromialgia. También examinamos las posibles relaciones entre los neurotransmisores y las características clínicas de la fibromialgia. Las catecolaminas analizadas fueron la epinefrina, norepinefrina y dopamina y las indolaminas y los metabolitos intermediarios eran la serotonina, ácido 5-hidroxiindolacético [5-HIAA], 5-hidroxitriptófano [5-HTP] y N-acetil-5-hidroxitriptamina [Nac-5-HT]. Las mujeres con fibromialgia tenían mayores niveles de norepinefrina y niveles más bajos de dopamina, 5-HT, 5-HIAA y 5-HTP en comparación con las mujeres sanas. Los niveles más altos de norepinefrina se asociaron con un peor estado de salud física en los pacientes con fibromialgia. Además, los niveles plasmáticos de norepinefrina mayores que 694.69 pg/ml podrían ser un marcador predictivo de tener fibromialgia. Estos hallazgos evidencian la desregulación de las rutas de las catecolaminas e indolaminas en pacientes con fibromialgia, lo que puede contribuir a la fisiopatología de este síndrome. Además, la determinación de los niveles plasmáticos de norepinefrina podría ayudar al diagnóstico de la fibromialgia.

5. **Jorge Antolín Ramírez-Tejero, Esther Martínez-Lara, Alma Rus, M^a Victoria Camacho, M^a Luisa Del Moral, Eva Siles. Insight into the biological pathways underlying fibromyalgia by a proteomic approach. Journal of Proteomics. 2018 Aug 30;186:47-55. doi: 10.1016/j.jprot.2018.07.009.**

Conocimiento de las vías biológicas que subyacen a la fibromialgia mediante un enfoque proteómico.

La proteómica es una tecnología que hace posible el análisis sistemático de cientos de proteínas en muestras clínicas. En consecuencia, se ha convertido en una herramienta clave para encontrar vías moleculares alteradas en diferentes enfermedades. En este estudio se analizan los cambios en el proteoma plasmático de pacientes con fibromialgia mediante cromatografía líquida a nanoescala acoplada a espectrometría de masas en tándem. Las proteínas desreguladas se estudiaron utilizando el Análisis de rutas de ingenio (IPA) y la Enciclopedia de genes y genomas de Kyoto. Se utilizaron métodos analíticos convencionales para validar proteínas seleccionadas. Encontramos un total de 33 proteínas expresadas diferencialmente en pacientes con fibromialgia respecto a sujetos sanos. La haptoglobina y el fibrinógeno mostraron mayores diferencias entre pacientes y controles. Las rutas alteradas en los pacientes fueron la señalización de la respuesta de fase aguda, la activación del Receptor del Hígado-X / Retinoide-X, la activación del Receptor de Farnesoide-X / Retinoide-X y los sistemas de coagulación y del complemento. La importancia de la inflamación en la fibromialgia se vio corroborada por el aumento de la tasa de sedimentación globular en los pacientes. Estos resultados respaldan la alteración de diferentes rutas biológicas, todas ellas relacionadas con la inflamación, en fibromialgia y apuntan a la haptoglobina y al fibrinógeno como posibles biomarcadores de la enfermedad.

6. **Francisco Molina, M^a Luisa del Moral, Mercedes La Rubia, Santos Blanco, Ramón Carmona, Alma Rus. Are patients with Fibromyalgia in a prothrombotic state? Biological Research for Nursing. 2019.**

¿Están los pacientes con fibromialgia en un estado protrombótico?

El objetivo de este estudio fue investigar parámetros relacionados con el riesgo de trombosis (parámetros de coagulación de la sangre, índices de plaquetas, recuento de glóbulos rojos (RBC) y marcadores inflamatorios) en pacientes con fibromialgia. Concretamente, se analizaron los niveles de fibrinógeno, el tiempo de protrombina, el tiempo de cefalina, el recuento de plaquetas, el ancho de distribución de plaquetas, el volumen plaquetario medio, el recuento de glóbulos rojos y como marcadores

inflamatorios la proporción de neutrófilos / linfocitos y la proporción de plaquetas / linfocitos. Los resultados mostraron un aumento significativo en los niveles de fibrinógeno, recuento de plaquetas, el ancho de distribución de plaquetas, recuento de eritrocitos y la proporción de plaquetas / linfocitos en mujeres con fibromialgia en comparación con las mujeres sanas. El tiempo de protrombina y el volumen plaquetario medio fueron significativamente menores en los pacientes con fibromialgia que en los controles. Los recuentos elevados de plaquetas y glóbulos rojos, de los valores del ancho de distribución de plaquetas y de los niveles de fibrinógeno, así como la disminución del tiempo de protrombina, son indicativos de un estado protrombótico en los pacientes con fibromialgia, que puede aumentar con un aumento del tono inflamatorio. Este estado protrombótico puede aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular relacionada con la trombosis en pacientes con fibromialgia.

7. **María Correa-Rodríguez, Jamal El Mansouri-Yachou, Rosa María Tapia-Haro, Francisco Molina, Alma Rus, Blanca Rueda-Medina, María Encarnación Aguilar-Ferrandiz. Mediterranean Diet, Body Composition, and Activity Associated with Bone Health in Women with Fibromyalgia Syndrome. Nursing Research. 2019.**

Dieta mediterránea, composición corporal y actividad asociada a la salud ósea en mujeres con fibromialgia.

Existe muy poca literatura científica sobre las posibles relaciones entre los factores modificables, incluida la composición corporal, el patrón dietético y la actividad física, y el estado óseo en pacientes con fibromialgia. El objetivo de este estudio es investigar el impacto de los parámetros de composición corporal, la adherencia a la dieta mediterránea y la actividad física sobre la salud ósea en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas con fibromialgia. La composición corporal, incluida la masa grasa, el porcentaje de masa grasa y la masa magra, se calculó utilizando un analizador de composición corporal. La adherencia a la Dieta Mediterránea se midió a través de un cuestionario validado de 14 ítems. El Cuestionario Internacional de Actividad Física se utilizó para evaluar la actividad física. La masa ósea en el calcáneo se estimó mediante ultrasonido cuantitativo. El análisis de regresión lineal reveló que la masa magra se asoció significativamente con la atenuación del ultrasonido de banda ancha y con el índice de rigidez después de ajustar por edad y estado menopáusico. La Dieta Mediterránea también se asoció significativamente con la atenuación del ultrasonido de banda ancha. La masa magra y la Dieta Mediterránea se asociaron con los parámetros obtenidos por ultrasonido cuantitativo en el calcáneo, lo que respalda la hipótesis de que la masa magra y la adherencia a la Dieta Mediterránea desempeñan un papel determinante en la salud ósea en mujeres con fibromialgia. Los programas de capacitación para maximizar la masa magra y las estrategias para promover una buena

adherencia a la Dieta Mediterránea deben considerarse para prevenir el desarrollo de osteoporosis en mujeres con fibromialgia.