

Artículos sobre investigación en Fibromialgia en los que ha participado AFIXA y Alma Rus (Profesora 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 la capacidad funcional. 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? Biol Res Nurs. 2019 Mar;21(2):224-230. doi: 10.1177/1099800418824716.**

¿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. Nurs Res. 2019;68(5):358-364. doi: 10.1097/NNR.0000000000000361.**

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.

8. **José Manuel Martínez-Martos, María Correa-Rodríguez, Alma Rus, Francisco Molina, M^a Jesús Ramírez-Expósito, M^a Encarnación Aguilar-Ferrandiz. Altered serum oxytocinase and enkephalin-degrading aminopeptidase specific activities in patients with fibromyalgia. Biol Res Nurs. 2019 Jul;21(4):431-439. doi: 10.1177/1099800419854207.**

Alteración de la actividad de la oxitocinasa y de la aminopeptidasa degradante de encefalinas en pacientes con fibromialgia.

En este trabajo hemos analizado, por primera vez, la actividad de varias aminopeptidasas (AP) en mujeres con fibromialgia y voluntarias sanas para investigar si están implicadas en la fisiopatología de este síndrome. Las actividades de las diferentes AP se midieron fluorométricamente en muestras de suero de 75 pacientes con fibromialgia y de 29 controles sanos. El valor predictivo de las actividades AP en fibromialgia se determinó mediante el análisis de las características operativas del receptor (ROC). Los resultados mostraron que la actividad de la oxitocinasa fue mayor en los pacientes con fibromialgia que en los controles. Un subgrupo de pacientes con fibromialgia (n = 18; 24%) mostró niveles extremadamente bajos de actividad de la aminopeptidasa degradante de encefalinas (EDA) en comparación con los controles sanos y con el resto de pacientes con fibromialgia. No hubo diferencias significativas en los niveles de actividad de la aminopeptidasa A, aminopeptidasa B, aspartil aminopeptidasa, aminopeptidasa regulada por insulina, piroglutamil aminopeptidasa o aminopeptidasa N entre pacientes con fibromialgia y controles. Según el análisis ROC, la actividad de la oxitocinasa puede ser un buen marcador para diferenciar a los individuos con fibromialgia de los sujetos sanos. Estos hallazgos muestran que la actividad de la oxitocinasa sérica está aumentada en pacientes con fibromialgia, lo que podría alterar el metabolismo de péptidos con efectos analgésicos como la oxitocina y las encefalinas. La determinación de la actividad de la oxitocinasa en suero puede ayudar en el diagnóstico de la fibromialgia. Además, hemos identificado una subpoblación de pacientes con fibromialgia con una actividad de EDA en suero anormalmente baja.

9. **Alma Rus, Francisco Molina, M^a Josefa Martínez-Ramírez, M^a Encarnación Aguilar-Ferrándiz, Ramón Carmona, M^a Luisa del Moral. Effects of olive oil consumption on cardiovascular risk factors in patients with Fibromyalgia. Nutrients. 2020 Mar 27;12(4). pii: E918. doi: 10.3390/nu12040918.**

Efectos del consumo de aceite de oliva sobre los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con fibromialgia.

Recientemente informamos que los pacientes con fibromialgia pueden tener un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. Por otra parte, se ha descrito que el aceite de oliva tiene efectos cardioprotectores. En este trabajo examinamos la influencia del consumo de aceite de oliva sobre los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con fibromialgia. Este estudio preliminar se realizó en muestras de sangre de mujeres con fibromialgia que consumieron 50 ml de aceite de oliva ecológico al día durante 3 semanas. Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos: 15 mujeres ingirieron aceite de oliva virgen extra (AOVE) y 15 aceite de oliva refinado (ROO). Los marcadores de riesgo cardiovascular se midieron al inicio del estudio (medida previa) y después del consumo de aceite de oliva (medida posterior). El recuento de glóbulos rojos y la velocidad de sedimentación globular (VSG) disminuyeron significativamente después del tratamiento en el grupo de AOVE. El consumo de ROO aumentó el volumen medio de plaquetas y redujo el ancho de distribución de plaquetas (PDW), la proporción de neutrófilos/linfocitos, la VSG y el fibrinógeno. Finalmente, se encontraron diferencias significativas en el cambio pre-post entre los grupos AOVE y ROO para el cortisol y el PDW. Nuestros resultados han demostrado que el consumo de aceite de oliva puede tener propiedades antitrombóticas y antiinflamatorias en pacientes con fibromialgia, mejorando así una serie de marcadores de riesgo cardiovascular. Tanto el AOVE como el ROO pueden ser útiles como adyuvantes para la prevención y / o el tratamiento de trastornos cardiovasculares en estos pacientes.

- 10. Alma Rus, Inmaculada Robles-Fernandez, Luis Javier Martinez-Gonzalez, Ramón Carmona, M^a Jesús Alvarez-Cubero. Influence of oxidative stress-related genes on susceptibility to fibromialgia. Nursing research 2020.**

Influencia de los genes relacionados con el estrés oxidativo en la susceptibilidad a la fibromialgia.

En estudios anteriores hemos encontrado que los pacientes con fibromialgia sufren estrés oxidativo. En este estudio, investigamos polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en genes que codifican enzimas involucradas en el estrés oxidativo [superóxido dismutasa 1 (SOD1), catalasa (CAT) y NADPH oxidasa (CYBA)] en 141 pacientes con fibromialgia y en 73 sujetos sanos, así como la posible relación con las manifestaciones clínicas de la fibromialgia. Para la extracción de ADN, se recogieron hisopos bucales de pacientes con fibromialgia y se extrajo una muestra de sangre de los controles. Analizamos SNPs en genes relacionados con el estrés oxidativo (rs10432782 en SOD1, rs1001179 en CAT y rs4673 en CYBA) usando sondas TaqMan™. En pacientes con fibromialgia, la gravedad de la fibromialgia, la fatiga y el dolor se evaluaron mediante el Cuestionario de Impacto de Fibromialgia (FIQ), el Inventario de Fatiga Multidimensional (MFI) y la Escala Analógica Visual (VAS), respectivamente. El estado de salud físico (PCS-12) y mental (MCS-12) se evaluó mediante la Encuesta de Salud de 12 ítems (SF-

12). Los SNPs rs1001179 (CAT), rs10432782 (SOD1) y rs4673 (CYBA) han sido investigados por primera vez en pacientes con fibromialgia en el presente estudio. Los resultados fueron que los SNPs seleccionados no mostraron diferencias significativas entre los pacientes con fibromialgia y los controles. Sin embargo, hemos identificado correlaciones significativas entre las variantes de SOD1 y CYBA con manifestaciones clínicas de la fibromialgia. El rs10432782 (SOD1) se asoció con la puntuación FIQ en pacientes con fibromialgia, mientras que el rs4673 (CYBA) se asoció con la puntuación MCS-12, la puntuación MFI y la duración de la enfermedad. Estos resultados proporcionan nuevos conocimientos sobre la patogénesis de la fibromialgia que podrían ser útiles para guiar estudios futuros para encontrar la causa / s de este complejo síndrome.

- 11. M^a Encarnación Aguilar-Ferrándiz, Antonio Casas Barragán, Alma Rus, Rosa María Tapia Haro, José Manuel Martínez-Martos, Francisco Molina, María Correa-Rodríguez. Associations Among Nitric Oxide and Enkephalinases With Fibromyalgia Symptoms. Nursing research 2020.**

Asociaciones entre el óxido nítrico y las encefalinasas con los síntomas de la fibromialgia.

La fibromialgia es un síndrome complejo de etiología incierta, caracterizado por la presencia de dolor generalizado. Tanto el óxido nítrico (NO) como las encefalinasas modulan la percepción del dolor. El objetivo de este estudio fue evaluar las relaciones entre los niveles séricos de NO, la actividad de la oxitocinasa y la actividad de la aminopeptidasa degradante de encefalinas (EDA) con las manifestaciones clínicas relacionadas con el dolor en 58 mujeres con fibromialgia. Los niveles séricos de NO se analizaron mediante un ensayo basado en quimioluminiscencia con ozono. Las actividades séricas de la oxitocinasa y de la EDA se determinaron fluorométricamente. El umbral del dolor y la magnitud del dolor se evaluaron utilizando el aparato Pain Matcher. Los umbrales de dolor por presión (PPT) se midieron utilizando un algómetro de presión digital. Utilizamos una Escala Visual Analógica (EVA), el Inventario de Sensibilización Central (CSI), el Cuestionario de Impacto de Fibromialgia Revisado (FIQ-R) y el Inventario de Ansiedad de Beck (BAI) para evaluar el nivel global de dolor, los síntomas asociados con el Síndrome de Sensibilización Central, la gravedad de la fibromialgia y el nivel de ansiedad, respectivamente. Realizamos un análisis de regresión lineal múltiple ajustado por edad, índice de masa corporal y estado de la menopausia, el cual reveló asociaciones significativas entre los niveles de NO y el PPT del occipucio dominante, el PPT del occipucio no dominante y el FIQ-R.1. También se encontraron asociaciones significativas entre la actividad de la oxitocinasa con EVA y el PPT de la rodilla dominante. Además, los resultados mostraron una asociación significativa entre la actividad de EDA en pacientes

con niveles altos de actividad de EDA y el PPT de la segunda costilla dominante. Nuestros datos han demostrado relaciones significativas entre los niveles séricos de NO y las actividades de la oxitocinasa y EDA con algunos PPT corporales, el nivel de actividad diaria y la intensidad global del dolor en mujeres con fibromialgia. Estos resultados sugieren que el dolor, que es el síntoma principal de este síndrome, puede estar relacionado con alteraciones en los niveles de NO y en las actividades de la oxitocinasa y EDA en pacientes con fibromialgia.